



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월22일

(11) 등록번호 10-2569176

(24) 등록일자 2023년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/56 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 7/56 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7015750

(22) 출원일자(국제) 2015년11월12일

심사청구일자 2020년11월12일

(85) 번역문제출일자 2017년06월09일

(65) 공개번호 10-2017-0077248

(43) 공개일자 2017년07월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/060265

(87) 국제공개번호 WO 2016/077518

국제공개일자 2016년05월19일

(30) 우선권주장

62/079,944 2014년11월14일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02013182662 A1*

W02014151634 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니

미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

(72) 발명자

길먼, 케빈 더블유.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

굿리치, 제이슨

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 한정선

(54) 발명의 명칭 면역조절제로서 유용한 마크로시클릭 펩티드

(57) 요약

본 개시내용은 면역조절제이며, 따라서 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 호전에 유용한 화합물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

보이, 케니스 엠.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

장, 원후이

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

마펠리, 클라우디오

미국 19047 펜실베이니아주 랭혼 브리그스 로드
465

포스, 마이클 에이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

쑨, 리-창

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

자오, 첸

미국 06492 코네티컷주 월링포드 힌츠 드라이브 93

멀, 에릭

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

길리스, 에릭 피.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

스콜라, 폴 마이클

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

랭글리, 데이비드, 알.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

민웰, 니컬러스 에이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이애스 스쿼드 컴퍼니 내

(30) 우선권주장

62/111,388 2015년02월03일 미국(US)

62/204,689 2015년08월13일 미국(US)

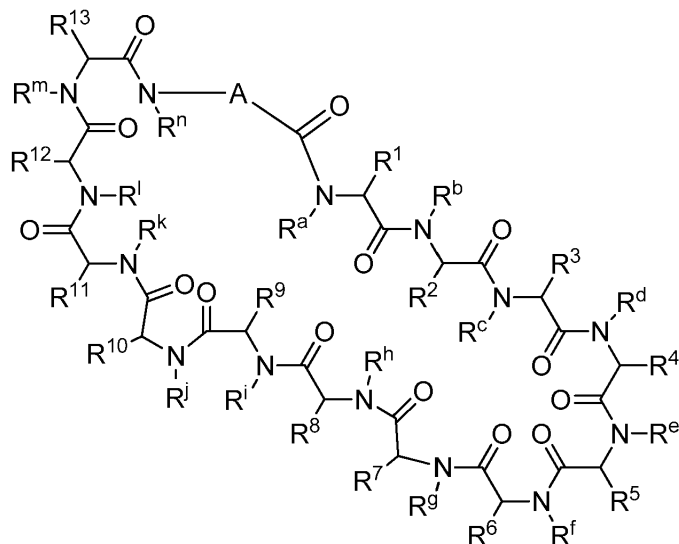
명세서

청구범위

청구항 1

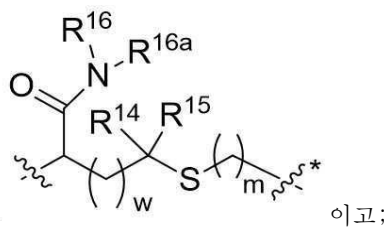
화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



여기서

A는



여기서

$\sim^*$ 는 카르보닐 기에 대한 부착 지점을 나타내고, $\sim$ 는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고;

m은 1이고;

w는 0이고;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소이고;

R^{16a}는 수소이고;

R¹⁶은

-CH₂C(O)NHCH(R¹⁷)C(O)NH₂;

-CH₂C(O)NHCH(R¹⁷)C(O)NHCH(R^{17a})C(O)NH₂; 및



로부터 선택되고;

여기서

각각의 R^{17a} 는 독립적으로 수소 및 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^{17} 은 $-(\text{CH}_2)_z$ -트리아졸릴-X- R^{35} 이고, 여기서 z 는 1이고 R^{35} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 CH_3 로부터 선택되고,

X는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_p$ 이고;

여기서 q 는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11이고;

여기서 p 는 14, 15, 또는 16이고;

R^c , R^f , R^h , R^i , R^m , 및 R^n 은 수소이고;

R^a , R^e , 및 R^j 는 수소이고;

R^b , R^k , 및 R^l 은 메틸이고;

R^1 은 페닐 C_1 - C_3 알킬이고, 여기서 페닐 부분은 히드록시, 할로, 또는 메톡시로 치환되거나 비치환되고;

R^2 는 C_1 - C_7 알킬이고;

R^3 은 아미도 C_1 - C_3 알킬 또는 카르복시 C_1 - C_3 알킬이고;

R^4 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고;

R^5 는 이미다졸릴 C_1 - C_3 알킬, 아미노 C_1 - C_3 알킬, 및 아미노부틸로부터 선택되고;

R^6 은 아미도 C_1 - C_3 알킬, 아미노 C_1 - C_3 알킬, 아미노부틸, 및 C_1 - C_7 알킬로부터 선택되고;

R^7 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 히드록시로 치환되거나 비치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

R^8 및 R^{10} 은 카르복시 C_1 - C_3 알킬로 치환되거나 비치환된 인돌릴 C_1 - C_3 알킬이고;

R^9 는 히드록시 C_1 - C_3 알킬 또는 아미노 C_1 - C_3 알킬이고;

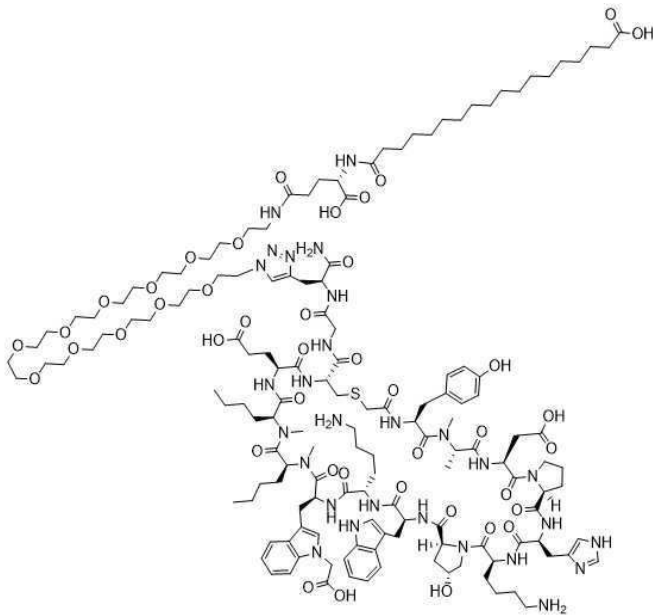
R^{11} 은 C_1 - C_7 알킬이고;

R^{12} 는 C_1 - C_7 알킬이고;

R^{13} 은 C_1 - C_7 알킬, 카르복시 C_1 - C_3 알킬, 및 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 로부터 선택된다.

청구항 2

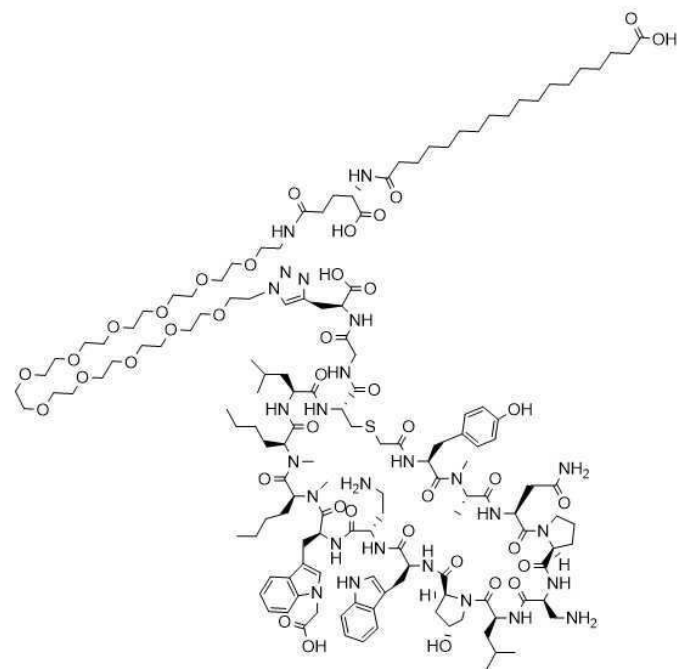
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

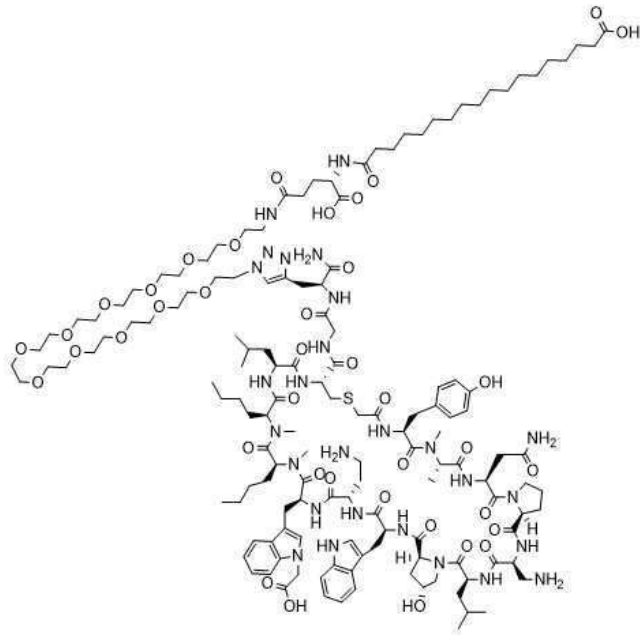
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

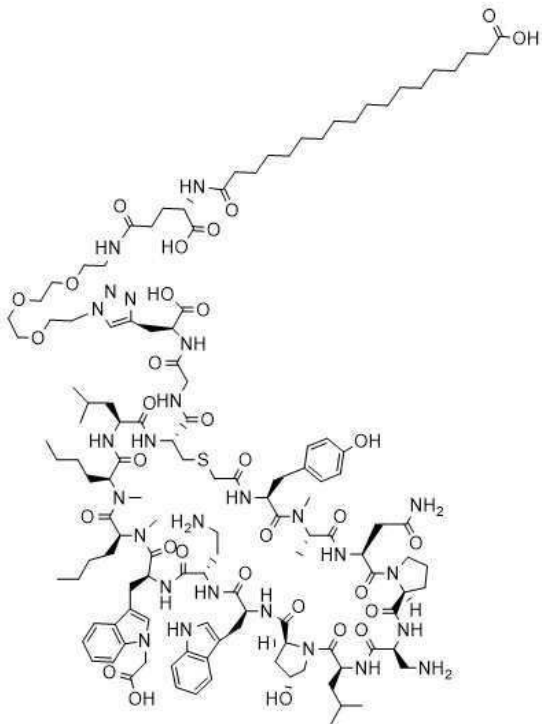
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

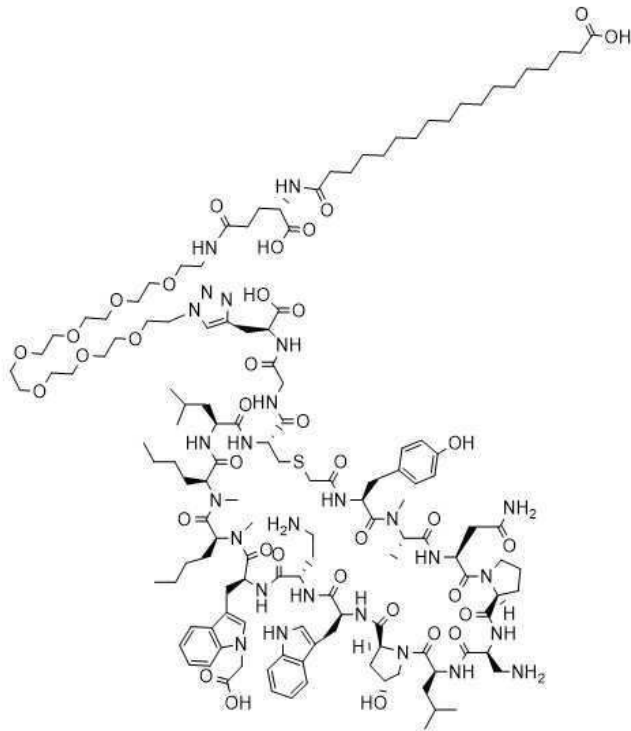
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

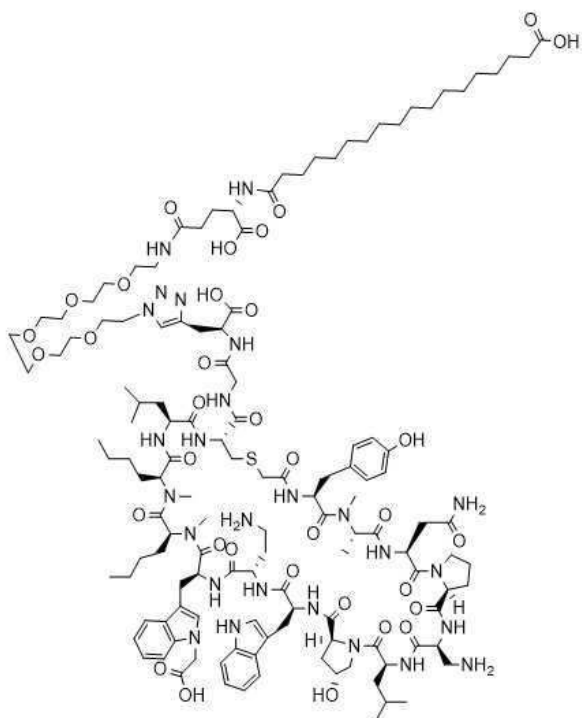
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

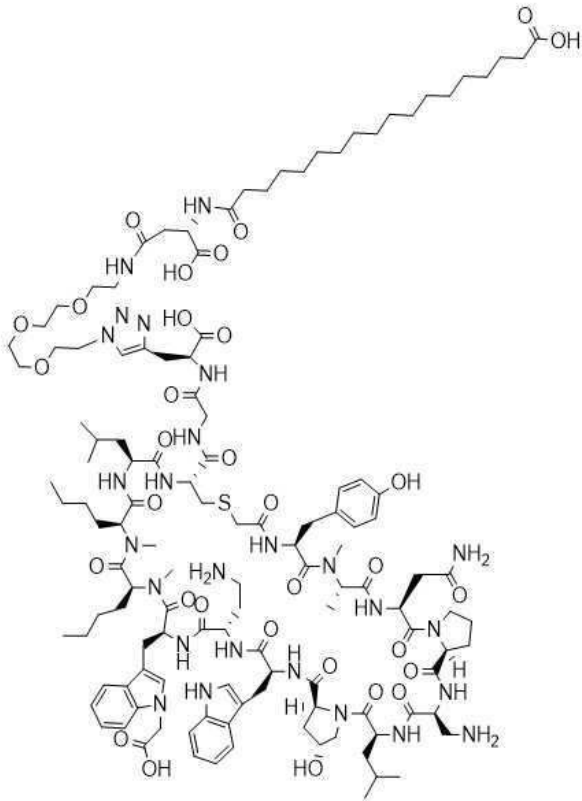
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암 세포의 성장, 증식 또는 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 암이 흑색종, 신세포 암종, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위암, 간세포성 암종, 췌장 암종, 두경부의 편평 세포 암종, 식도, 위장관 및 유방의 암종, 및 혈액 악성종양으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 감염성 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 감염성 질환이 바이러스에 의해 유발된 것인 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 바이러스가 HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 포진 바이러스, 및 인플루엔자로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 패혈성 쇼크의 치료를 필

요로 하는 대상체에서 패혈성 쇼크를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호-참조

[0002]

본 출원은 2015년 8월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 USSN 62/204,689, 2015년 2월 3일에 출원된 USSN 62/111,388 및 2014년 11월 14일에 출원된 USSN 62/079,944를 우선권 주장하며, 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

본 개시내용은 PD-1/PD-L1 및 CD80/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 억제하며, 따라서 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 호전에 유용한 신규 마크로시클릭 펩티드를 제공한다.

배경 기술

[0004]

단백질 프로그래밍된 사멸 1 (PD-1)은 수용체의 CD28 패밀리의 억제 구성원이며, 상기 패밀리는 또한 CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA를 포함한다. PD-1은 활성화 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다 (Agata et al., supra; Okazaki et al., Curr. Opin. Immunol., 14:779-782 (2002); Bennett et al., J. Immunol., 170:711-718 (2003)).

[0005]

PD-1 단백질은 Ig 유전자 슈퍼패밀리의 일부인 55 kDa 유형 I 막횡단 단백질이다 (Agata et al., Int. Immunol., 8:765-772 (1996)). PD-1은 막 근위 면역수용체 티로신 억제 모티프 (ITIM) 및 막 원위 티로신-기반 스위치 모티프 (ITSM)를 함유한다 (Thomas, M.L., J. Exp. Med., 181:1953-1956 (1995); Vivier, E. et al., Immunol. Today, 18:286-291 (1997)). CTLA-4와 구조적으로 유사할지라도, PD-1은 CD80 CD86 (B7-2) 결합에 중요한 MYPPY 모티프가 결여되어 있다. PD-1에 대한 2개의 리간드, PD-L1 (B7-H1) 및 PD-L2 (b7-DC)가 확인된 바 있다. PD-1을 발현하는 T 세포의 활성화는 PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는 세포와의 상호작용 시 하향 조절되는 것으로 제시된 바 있다 (Freeman et al., J. Exp. Med., 192:1027-1034 (2000); Latchman et al., Nat. Immunol., 2:261-268 (2001); Carter et al., Eur. J. Immunol., 32:634-643 (2002)). PD-L1 및 PD-L2 둘 다는 PD-1에 결합하는 B7 단백질 패밀리 구성원이지만, 다른 CD28 패밀리 구성원에는 결합하지 않는다.

PD-L1 리간드는 다양한 인간 암에서 풍부하다 (Dong et al., Nat. Med., 8:787-789 (2002)). PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용은 종양 침윤 림프구에서의 감소, T-세포 수용체 매개 증식에서의 감소, 및 암성 세포에 의한 면역 회피를 초래한다 (Dong et al., J. Mol. Med., 81:281-287 (2003); Blank et al., Cancer Immunol. Immunother., 54:307-314 (2005); Konishi et al., Clin. Cancer Res., 10:5094-5100 (2004)). 면역 억제는 PD-1과 PD-L1의 국부 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있고, 그 효과는 PD-1과 PD-L2의 상호작용이 또한 차단되는 경우에 부가된다 (Iwai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:12293-12297 (2002); Brown et al., J. Immunol., 170:1257-1266 (2003)).

[0006] PD-L1은 또한 CD80과 상호작용하는 것으로 제시된 바 있다 (Butte MJ et al., Immunity;27:111-122 (2007)). 발현 면역 세포 상에서의 상호작용 PD-L1/CD80은 억제적인 것으로 제시된 바 있다. 이러한 상호작용의 차단은 이러한 억제 상호작용을 제거하는 것으로 제시된 바 있다 (Paterson AM, et al., J Immunol., 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011)).

[0007] PD-1 발현 T 세포를 그의 리간드를 발현하는 세포와 접촉시킨 경우에, 항원 자극에 반응하여 기능적 활성화, 예컨대 증식, 시토킨 분비, 및 세포독성이 감소된다. PD-1/PD-L1 또는 PD-L2 상호작용은 감염 또는 종양의 해소 동안, 또는 자기 관용성의 발생 동안 면역 반응을 하향 조절한다 (Keir, M.E. et al., Annu. Rev. Immunol., 26:Epub (2008)). 종양 질환 또는 만성 감염 동안 발생하는 것과 같은 만성 항원 자극은 상승된 수준의 PD-1을 발현하고 만성 항원에 대한 활성화에 대해 기능장애를 갖는 T 세포를 생성한다 (문헌 [Kim et al., Curr. Opin. Imm. (2010)]에서 검토됨). 이는 "T 세포 소진"으로 칭해진다. B 세포는 또한 PD-1/PD-리간드 억제 및 "소진"을 나타낸다.

[0008] PD-L1에 대한 항체를 사용한 PD-1/PD-L1 라이제이션의 차단은 많은 시스템 내에서 T 세포 활성화를 회복 및 증대시키는 것으로 제시된 바 있다. 진행성 암을 갖는 환자는 PD-L1에 대한 모노클로날 항체에 의한 요법으로부터 이익을 얻는다 (Brahmer et al., New Engl. J. Med. (2012)). 종양 및 만성 감염의 전임상 동물 모델은 모노클로날 항체에 의한 PD-1/PD-L1 경로의 차단이 면역 반응을 증진시킬 수 있고, 종양 거부 또는 감염의 제거를 발생시킬 수 있음을 제시한 바 있다. PD-1/PD-L1 차단을 통한 항종양 면역요법은 다수의 조직학적으로 별개의 종양에 대한 치료 면역 반응을 증대시킬 수 있다 (Dong, H. et al., "B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity", J. Mol. Med., 81(5):281-287 (2003); Dong, H. et al., "Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion", Nat. Med., 8(8):793-800 (2002)).

[0009] PD-1/PD-L1 상호작용의 간섭은 만성 염증을 갖는 시스템 내에서 증진된 T 세포 활성을 유발한다. PD-L1의 차단은 만성 림프구 맥락 수막염 바이러스 감염을 갖는 마우스에서 바이러스 클리어런스가 개선되게 하고 면역을 회복시켰다 (Barber, D.L. et al., "Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection", Nature, 439(7077):682-687 (2006)). HIV-1로 감염된 인간화 마우스는 바이러스혈증에 대한 증진된 보호 및 CD4+ T 세포의 바이러스 고갈을 제시한다 (Palmer et al., J. Immunol. (2013)). PD-L1에 대한 모노클로날 항체를 통한 PD-1/PD-L1의 차단은 HIV 환자 (Day, Nature (2006); Petrovas, J. Exp. Med. (2006); Trautman, Nature Med. (2006); D'Souza, J. Immunol. (2007); Zhang, Blood (2007); Kaufmann, Nature Imm. (2007); Kasu, J. Immunol. (2010); Porichis, Blood (2011)), HCV 환자 (Golden-Mason, J. Virol. (2007); Jeung, J. Leuk. Biol. (2007); Urbani, J. Hepatol. (2008); Nakamoto, PLoS Path. (2009); Nakamoto, Gastroenterology (2008)) 및 HBV 환자 (Boni, J. Virol. (2007); Fisicaro, Gastro. (2010); Fisicaro et al., Gastroenterology (2012); Boni et al., Gastro. (2012); Penna et al., J. Hep. (2012); Raziorrough, Hepatology (2009); Liang, World J. Gastro. (2010); Zhang, Gastro. (2008))로부터 T 세포에 대한 시험관내 항원-특이적 기능성을 회복시킬 수 있다.

[0010] PD-L1/CD80 상호작용의 차단은 또한 면역을 자극하는 것으로 제시된 바 있다 (Yang J., et al., J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011)). PD-L1/CD80 상호작용의 차단으로부터 발생한 면역 자극은 추가의 PD-1/PD-L1 또는 PD-1/PD-L2 상호작용의 차단과의 조합을 통해 증진되는 것으로 제시된 바 있다.

[0011] 면역 세포 표현형에서의 변경은 패혈성 쇼크에서 중요한 인자인 것으로 가설화된다 (Hotchkiss, et al., Nat Rev Immunol (2013)). 이들은 PD-1 및 PD-L1의 증가된 수준을 포함하고 (Guignant, et al., Crit. Care (2011)), PD-1 및 PD-L1의 증가된 수준을 갖는 패혈성 쇼크 환자로부터의 세포는 T 세포 아포토시스의 증가된 수준을 나타낸다. PD-L1에 관한 항체는 면역 세포 아포토시스의 수준을 감소시킬 수 있다 (Zhang et al., Crit. Care (2011)). 게다가, PD-1 발현 결핍 마우스는 야생형 마우스보다 패혈성 쇼크 증상에 대해 보다 내

성이 있다. Yang J., et al. J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011)). 연구는 항체를 사용한 PD-L1의 상호작용의 차단이 부적절한 면역 반응을 억제할 수 있고, 질환 징후를 호전시킬 수 있음을 밝혀낸 바 있다.

[0012] 만성 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 것에 더하여, PD-1/PD-L1 경로의 차단은 또한 만성 감염의 문맥에서 치료 백신접종을 포함한 백신접종에 대한 반응을 증진시키는 것으로 제시된 바 있다 (Ha, S.J. et al., "Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection", J. Exp. Med., 205(3):543-555 (2008); Finnefrock, A.C. et al., "PD-1 blockade in rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination", J. Immunol., 182(2):980-987 (2009); Song, M.-Y. et al., "Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8+ t-cell responses by soluble PD-1", J. Immunother., 34(3):297-306 (2011)).

발명의 내용

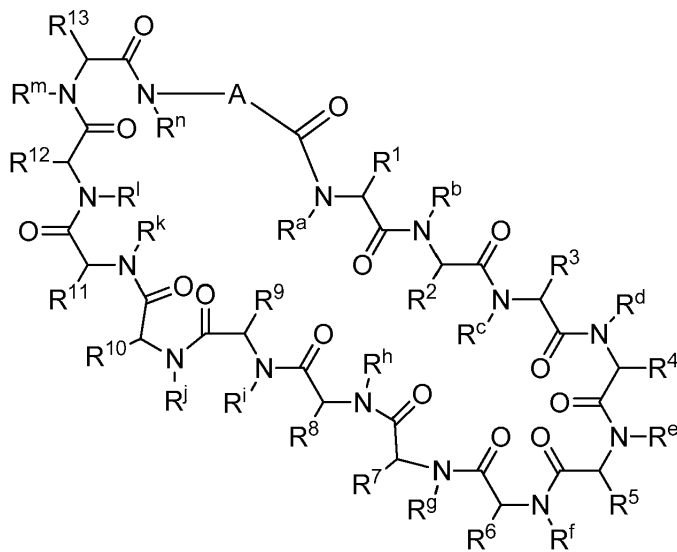
[0013] 본원에 기재된 분자는 생화학적 및 세포-기반 실험 시스템 둘 다에서, PD-L1과 PD-1의 상호작용을 차단하는 능력을 입증한다. 이들 결과는 치료 백신을 포함한, 암 또는 만성 감염에서 면역을 증진시키기 위한 치료적 투여에 대한 잠재력과 일치한다.

[0014] 본원에 기재된 마크로시클릭 펩티드는 PD-L1과 PD-1 및 CD80의 상호작용을 억제할 수 있다. 이들 화합물은 PD-L1에 대한 매우 효과적인 결합, PD-L1과 PD-1 또는 CD80의 상호작용의 차단을 입증한 바 있고, 증진된 T 세포 기능적 활성을 촉진할 수 있으며, 따라서 이는 이들이 비경구, 경구, 폐, 비강, 협측 및 지속 방출 제제를 위한 후보가 되도록 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 그의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0016] <화학식 I>



[0017]

[0018] 여기서

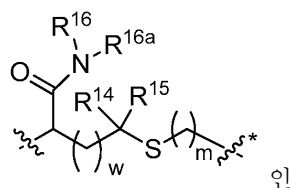
- [0038] 여기서
- [0039] w' 는 2 또는 3이고;
- [0040] n' 는 1-6이고;
- [0041] m' 는 0-5이고;
- [0042] X 는 1 내지 172개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 $-NHC(O)NH-$ 및 $-C(O)NH-$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-(CH_2)CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되고;
- [0043] X' 는 1 내지 172개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 $-NHC(O)NH-$ 및 $-C(O)NH-$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되며, 단 X' 는 비치환된 PEG 이외의 것이고;
- [0044] R^{30} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, 및 $-CH_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^w 및 R^x 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며, 단 X 가 모두 탄소인 경우, R^{30} 은 $-CH_3$ 이외의 것이고;
- [0045] R^{31} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, $-CH_3$, 알렉사-5-SDP, 및 비오틴이고;
- [0046] 각각의 R^{17a} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$ 로부터 선택되고,
- [0047] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, 및 $-(CH_2)_z$ -트리아졸릴- $X-R^{35}$ 로부터 선택되고, 여기서 z 는 1-6이고, R^{35} 는 $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, CH_3 , 비오틴, -2-플루오로피리딘, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -비타민 E, $-C(O)O$ -비타민 E; 및
-
- 로부터 선택되며,
- [0048] 단 적어도 1개의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이외의 것이고;
- [0049] R^c , R^f , R^h , R^i , R^m , 및 R^n 은 수소이고;
- [0050] R^a , R^e , R^j , 및 R^k 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0051] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 은 독립적으로 천연 아미노산 측쇄 및 비천연 아미노산 측쇄로부터 선택되거나, 또는 하기 기재된 바와 같은 상응하는 이웃자리 R 기와 함께 고리를 형성하고;
- [0052] R^e 및 R^k 는 각각 상응하는 이웃자리 R 기 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0053] R^b 는 메틸이거나, 또는 R^b 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0054] R^d 는 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^d 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 히드록시, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0055] R^6 는 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 할로 기로 임의로 치환된 벤질, 벤질옥시, 시아노, 시클로헥실, 메틸, 할로, 히드록시, 메톡시 기로 임의로 치환된 이소퀴놀리닐옥시, 할로 기로 임의로 치환된 퀴놀리닐옥시, 및 테트라졸릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 피롤리딘 및 피페리딘 고리는 시클로헥실, 페닐, 또는 인돌 기에 임의로 융합되고;

[0056] R^1 은 메틸이거나, 또는 R^1 및 R^{12} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘 및 피롤리딘으로부터 선택된 고리를 형성하고, 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개로 임의로 치환된다.

[0057] 제1 실시양태의 제1 측면에서 본 개시내용은

[0058] A는



[0059] 인

[0060] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0061] 제1 실시양태의 제2 측면에서:

[0062] m 및 w는 1이고;

[0063] R^{14} , R^{15} , 및 R^{16a} 는 각각 수소이다.

[0064] 제1 실시양태의 제3 측면에서:

[0065] R^{16} 은 $-(C(R^{17a}))_2-X-R^{30}$ 이다.

[0066] 제1 실시양태의 제4 측면에서:

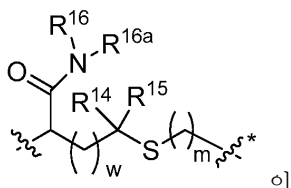
[0067] 각각의 R^{17a} 는 수소이고;

[0068] X는 8 내지 46개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 1, 2, 또는 3개의 $C(O)NH$ 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0069] R^{30} 은 $-CH_3$, $-CO_2H$, 및 $-C(O)NH_2$ 로부터 선택되며; 단 X가 모두 탄소인 경우에, R^{30} 은 $-CH_3$ 이외의 것이다.

[0070] 제1 실시양태의 제5 측면에서 본 개시내용은

[0071] A는



[0072] 이고;

[0073] m 및 w는 1이고;

[0074] R^{14} , R^{15} , 및 R^{16a} 는 각각 수소이고;

[0075] R^{16} 은 $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$ 인

[0076] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0077] 제1 실시양태의 제6 측면에서:

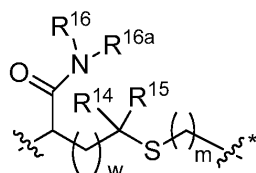
[0078] 각각의 R^{17a} 는 수소, $-CO_2H$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 선택되고;

[0079] X' 는 8 내지 48개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 1, 2, 또는 3개의 $C(O)NH$ 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되며; 단 X' 는 비치환된 PEG 이외의 것이고;

[0080] R^{30} 은 $-CH_3$, $-CO_2H$, 및 $-C(O)NH_2$ 로부터 선택된다.

[0081] 제1 실시양태의 제7 측면에서 본 개시내용은

[0082] A는



[0083] 이고;

[0084] m 및 w는 1이고;

[0085] R^{14} , R^{15} , 및 R^{16a} 는 각각 수소이고;

[0086] R^{16} 은 $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$ 인

[0087] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0088] 제1 실시양태의 제8 측면에서:

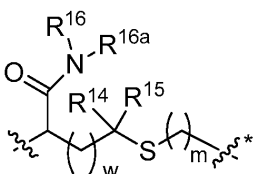
[0089] 각각의 R^{17a} 는 수소, $-CO_2H$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 선택되고;

[0090] X는 8 내지 48개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 1, 2, 또는 3개의 $C(O)NH$ 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0091] R^{31} 은 $-CH_3$, $-CO_2H$, 및 $-C(O)NH_2$ 로부터 선택된다.

[0092] 제1 실시양태의 제9 측면에서 본 개시내용은

[0093] A는

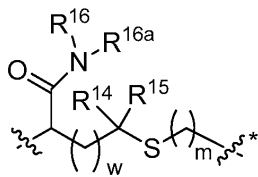


[0094] 이고;

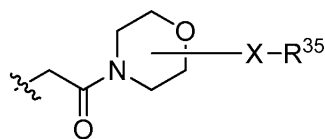
[0095] m 및 w는 1이고;

[0096] R^{14} , R^{15} , 및 R^{16a} 는 각각 수소이고;

- [0097] R^{16} 은 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$ 인
- [0098] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0099] 제1 실시양태의 제10 측면에서:
- [0100] 각각의 R^{17a} 는 수소이고;
- [0101] 각각의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, 및 $-(CH_2)_z$ -트리아졸릴- $X-R^{35}$ 로부터 선택되며; 단 적어도 1개의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이외의 것이고;
- [0102] z 는 1-4이고;
- [0103] R^{31} 은 $-CH_3$, $-CO_2H$, 및 $-C(O)NH_2$ 로부터 선택되고;
- [0104] X 는 7 내지 155개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 1, 2, 또는 3개의 $C(O)NH$ 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;
- [0105] R^{35} 는 $-CO_2H$, $-C(O)NR^w$, CH_3 , 비오틴, 2-플루오로로피리딘, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -비타민 E, 및 $-C(O)O$ -비타민 E로부터 선택된다.
- [0106] 제1 실시양태의 제11 측면에서 본 개시내용은
- [0107] A는



- [0108] 이고;
- [0109] m 및 w 는 1이고;
- [0110] R^{14} , R^{15} , 및 R^{16a} 는 각각 수소이고;
- [0111] R^{16} 은 $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{m'}-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ 인
- [0112] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0113] 제1 실시양태의 제12 측면에서:
- [0114] m' 는 1-3이고;
- [0115] 각각의 R^{17a} 는 수소이고;
- [0116] 각각의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, $-(CH_2)_z$ -트리아졸릴- $X-$



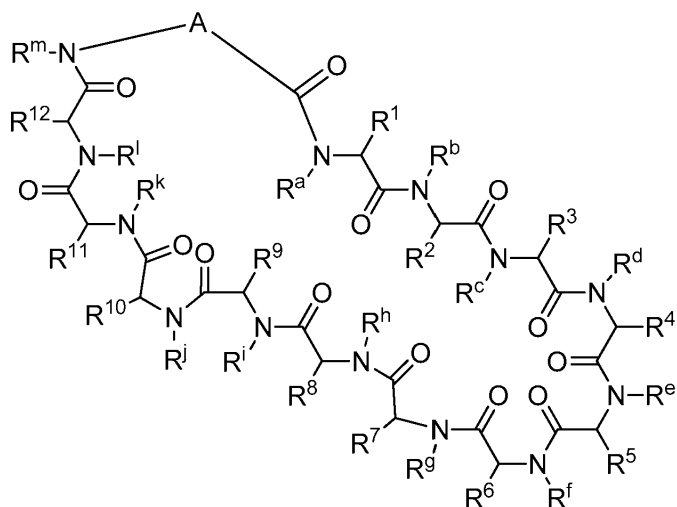
- [0117] R^{35} , 및 $C(O)O$ -비타민 E; 및 $X-R^{35}$ 로부터 선택되며;
- [0117] 단 적어도 1개의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이외의 것이고;
- [0118] z 는 1-4이고;

- [0119] R^{31} 은 $-CH_3$, $-CO_2H$, 및 $-C(O)NH_2$ 로부터 선택되고;
- [0120] X는 20 내지 60개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된 1, 2, 또는 3개의 $C(O)NH$ 기를 함유할 수 있고; 여기서쇄는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;
- [0121] R^{35} 는 $-CO_2H$, $-C(O)NR^w$, CH_3 , 비오틴, 2-플루오로피리딘, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -비타민 E, 및 $-C(O)O$ -비타민 E로부터 선택된다.
- [0122] 제1 실시양태의 제13 측면에서 본 개시내용은 R^1 은 페닐 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 페닐 부분은 히드록실, 할로, 또는 메톡시로 임의로 치환되고; R^2 는 C_1-C_7 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고; R^3 은 $NR^xR^y(C_1-C_7$ 알킬), NR^uR^v 카르보닐 C_1-C_3 알킬, 또는 카르복시 C_1-C_3 알킬이고; R^4 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고; R^5 는 히드록시 C_1-C_3 알킬, 이미다졸릴 C_1-C_3 알킬, 또는 $NR^xR^y(C_1-C_7$ 알킬)이고; R^6 은 카르복시 C_1-C_3 알킬, NR^uR^v 카르보닐 C_1-C_3 알킬, $NR^xR^y(C_1-C_7$ 알킬), 또는 C_1-C_7 알킬이고; R^7 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 히드록시로 임의로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고; R^8 및 R^{10} 은 벤조티에닐 또는 인돌릴 C_1-C_3 알킬 (카르복시 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환됨)이고; R^9 는 히드록시 C_1-C_3 알킬, 아미노 C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_7 알킬이고, R^{11} 은 C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_7 알킬이고; R^{12} 는 C_1-C_7 알킬 또는 히드록시 C_1-C_3 알킬이고; R^{13} 은 C_1-C_7 알킬, 카르복시 C_1-C_3 알킬, 또는 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0123] 제1 실시양태의 제14 측면에서 본 개시내용은
- [0124] A는
-
- 이고;
- [0125] m 및 w는 1이고;
- [0126] R^{14} , R^{15} , 및 R^{16a} 는 각각 수소이고;
- [0127] R^d 는 메틸이거나, 또는 R^d 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 히드록시, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;
- [0128] R^g 는 메틸이거나, 또는 R^g 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 할로 기로 임의로 치환된 벤질, 벤질옥시, 시아노, 시클로헥실, 메틸, 할로, 히드록시, 메톡시 기로 임의로 치환된 이소퀴놀리닐옥시, 할로 기로 임의로 치환된 퀴놀리닐옥시, 및 테트라졸릴로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 피롤리딘 및 피페리딘 고리는 시클로헥실, 페닐, 또는 인돌 기에 임의로 융합되고;
- [0129] R^k 는 메틸이거나, 또는 R^k 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 것인

[0131] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0132] 제2 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

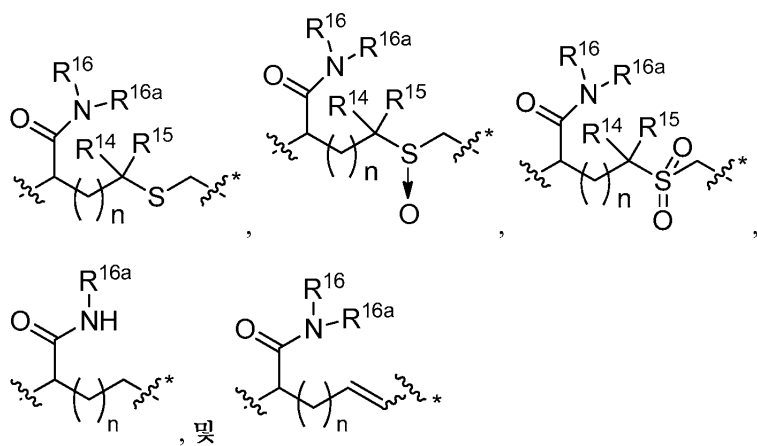
[0133] <화학식 II>



[0134]

[0135] 여기서

[0136] A는



[0137]

[0138] 로부터 선택되고;

[0139] 여기서

[0140] n 은 0 또는 1이고;

[0141] R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0142] R^{16a}는 수소 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

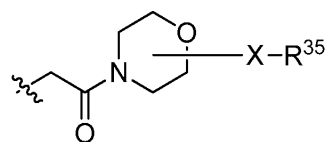
[0143] R¹⁶은

[0144] $-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$,

[0145] $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$,

[0146] $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$,

- [0147] $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$; 및
- [0148] $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$
- [0149]로부터 선택되고; 여기서
- [0150] w' 는 2 또는 3이고;
- [0151] n' 는 1-6이고;
- [0152] m' 는 1-5이고;
- [0153] X 는 1 내지 172개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 $-NHC(O)NH-$ 및 $-C(O)NH$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되고,
- [0154] X' 는 1 내지 172개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 $-NHC(O)NH-$ 및 $-C(O)NH$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되며, 단 X' 는 비치환된 PEG 이외의 것이고;
- [0155] R^{30} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^w R^x$, 및 $-CH_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^w 및 R^x 는 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, 단 X 가 모두 탄소인 경우, R^{30} 은 $-CH_3$ 이외의 것이고;
- [0156] R^{31} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^w R^x$, $-CH_3$, 알렉사-5-SDP, 및 비오틴이고;
- [0157] 각각의 R^{17a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$ 로부터 선택되고,
- [0158] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, 및 $-(CH_2)_z-$ 트리아졸릴- $X-R^{35}$ 로부터 선택되고, 여기서 z 는 1-6이고, R^{35} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^w R^x$, CH_3 , 비오틴, -2-플루오로피리



딘, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -비타민 E, $-C(O)O$ -비타민 E, 및 로부터 선택되며;

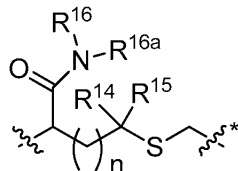
- [0159] 단 적어도 1개의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이외의 것이고;
- [0160] R^a , R^f , R^j , R^k , R^l , 및 R^m 은 수소이고;
- [0161] R^b 및 R^c 는 메틸이고;
- [0162] R^g 는 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0163] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 독립적으로 천연 아미노산 측쇄 및 비천연 아미노산 측쇄로부터 선택되거나, 또는 하기 기재된 바와 같은 상응하는 이웃자리 R 기와 함께 고리를 형성하고;
- [0164] R^d 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^d 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0165] R^e 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^e 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0166] R^h 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^h 및 R^8 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0167] R^i 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^i 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0168] 제2 실시양태의 제1 측면에서 본 개시내용은



[0169] A는 이고;

[0170] n 은 1이고;

[0171] R^{16} 은 $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{m'}-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ 이고;

[0172] 각각의 R^{16a} 는 수소이고;

[0173] m' 는 2, 3, 또는 4이고;

[0174] 각각의 R^{17a} 는 수소이고;

[0175] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$ 및 $-CH_2C\equiv CH$ 로부터 선택되고,

[0176] z 는 4이고;

[0177] X 는 26 내지 155개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 1, 2, 또는 3개의 $C(O)NH$ 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0178] R^{31} 은 $-CH_3$, 알렉사-5-SDP, 및 비오틴인

[0179] 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0180] 제3 실시양태에서 본 개시내용은 면역 반응의 증진, 자극 및/또는 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 증가시키는 방법을 제공한다. 제3 실시양태의 제1 측면에서 방법은 추가의 작용제를 화학식 I의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제2 측면에서 추가의 작용제는 항미생물제, 항바이러스제, 세포독성제 및/또는 면역 반응 조절제이다.

[0181] 제4 실시양태에서 본 개시내용은 암 세포의 성장, 증식 또는 전이의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 제4 실시양태의 제1 측면에서 암은 흑색종, 신세포 암종, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위암, 간세포성

암종, 췌장 암종, 두경부의 편평 세포 암종, 식도, 위장관 및 유방의 암종, 및 혈액 악성종양으로부터 선택된다.

[0182] 제5 실시양태에서 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 제5 실시양태의 제1 측면에서 감염성 질환은 바이러스에 의해 유발된다. 제2 측면에서 바이러스는 HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 포진 바이러스 및 인플루엔자로부터 선택된다.

[0183] 제6 실시양태에서 본 개시내용은 패혈성 쇼크의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크를 치료하는 방법을 제공한다.

[0184] 제7 실시양태에서 본 개시내용은 면역 반응의 증진, 자극 및/또는 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 증가시키는 방법을 제공한다. 제7 실시양태의 제1 측면에서 방법은 추가의 작용제를 화학식 II의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제2 측면에서 추가의 작용제는 항미생물제, 항바이러스제, 세포독성제 및/또는 면역 반응 조정제이다. 제3 측면에서 추가의 작용제는 HDAC 억제제이다. 제4 실시양태에서 추가의 작용제는 TLR7 및/또는 TLR8 효능제이다.

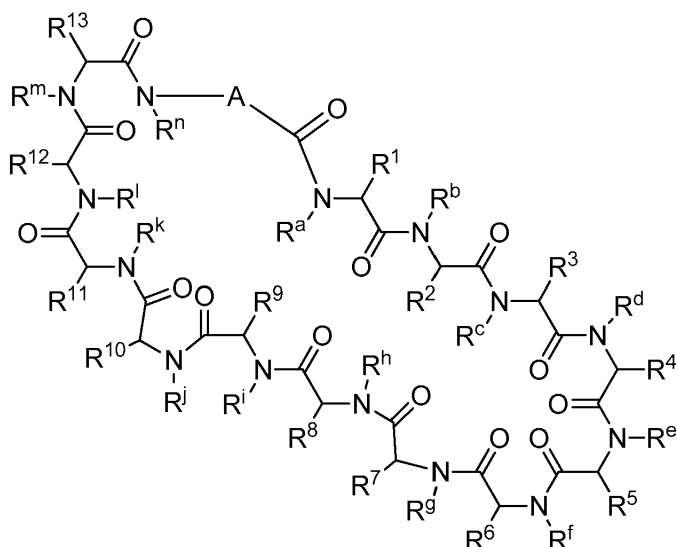
[0185] 제8 실시양태에서 본 개시내용은 암 세포의 성장, 증식 또는 전이의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 제8 실시양태의 제1 측면에서 암은 흑색종, 신세포 암종, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위암, 간세포성 암종, 췌장 암종, 두경부의 편평 세포 암종, 식도, 위장관 및 유방의 암종, 및 혈액 악성종양으로부터 선택된다.

[0186] 제9 실시양태에서 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 제9 실시양태의 제1 측면에서 감염성 질환은 바이러스에 의해 유발된다. 제2 측면에서 바이러스는 HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 포진 바이러스 및 인플루엔자로부터 선택된다.

[0187] 제10 실시양태에서 본 개시내용은 패혈성 쇼크의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크를 치료하는 방법을 제공한다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

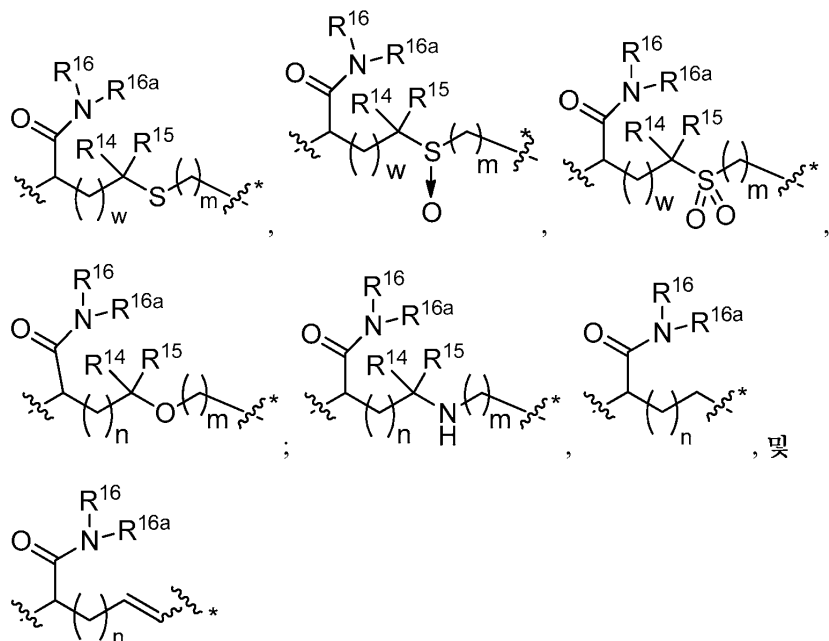
[0189] <화학식 III>



[0190]

[0191] 여기서

[0192] A는



[0193]

[0194]로부터 선택되고;

[0195] 여기서

[0196] 는 카르보닐 기에 대한 부착 지점을 나타내고, 는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0197] n은 0 또는 1이고;

[0198] m은 1 또는 2이고;

[0199] w는 0, 1, 또는 2이고;

[0200] R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0201] R^{16a}는 수소 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

[0202] R¹⁶은

[0203] -(C(R^{17a})₂)₂-X-R³⁰,

[0204] -C(R^{17a})₂C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂-X'-R³¹,

[0205] -C(R^{17a})₂[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂]_{w'}-X-R³¹,

[0206] -(C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_n-H; 및

[0207] -(C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R¹⁷)-CO₂H

[0208]로부터 선택되고;

[0209] 여기서

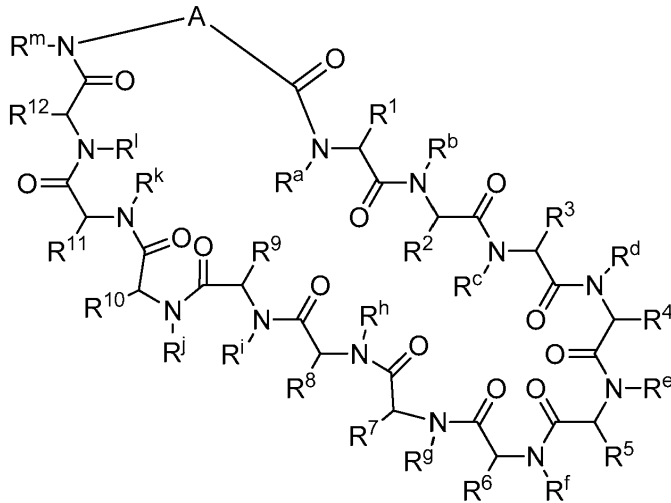
[0210] w'는 2 또는 3이고;

- [0211] n' 는 1-6; (2, 3)이고;
- [0212] m' 는 0-5; (1, 2, 3)이고;
- [0213] X는 1 내지 172개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 $-NHC(O)NH-$ 및 $-C(O)NH-$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되고,
- [0214] X'는 1 내지 172개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 $-NHC(O)NH-$ 및 $-C(O)NH-$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, 및 $-CH_2CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되며, 단 X'는 비치환된 PEG 이외의 것이고;
- [0215] R^{30} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, 및 $-CH_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^w 및 R^x 는 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, 단 X가 모두 탄소인 경우, R^{30} 은 $-CH_3$ 이외의 것이고;
- [0216] R^{31} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, $-CH_3$, 알렉사-5-SDP, 및 비오틴이고;
- [0217] 각각의 R^{17a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$ 로부터 선택되고,
- [0218] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, 및 $-(CH_2)_z$ -트리아졸릴- $X-R^{35}$ 로부터 선택되고, 여기서 z 는 1-6이고, R^{35} 은 $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, CH_3 , 비오틴, -2-플루오로피리딘, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -비타민 E, 및 $-C(O)O$ -비타민 E로부터 선택되며; 단 적어도 1개의 R^{17} 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이외의 것이고;
- [0219] R^c , R^f , R^h , R^i , R^m , 및 R^n 은 수소이고;
- [0220] R^a , R^e , R^j , 및 R^k 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0221] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 은 독립적으로 천연 아미노산 측쇄 및 비천연 아미노산 측쇄로부터 선택되거나, 또는 하기 기재된 바와 같은 상응하는 이웃자리 R 기와 함께 고리를 형성하고;
- [0222] R^e 및 R^k 는 각각 상응하는 이웃자리 R 기 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0223] R^b 는 메틸이거나, 또는 R^b 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0224] R^d 는 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^d 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 히드록시, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0225] R^g 는 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^g 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 할로 기로 임의로 치환된 벤질, 벤질옥시, 시아노, 시클로헥실, 메틸, 할로, 히드록시, 메톡시 기로 임의로 치환된 이소퀴놀리닐옥시, 할로 기로 임의로 치환된 퀴놀리닐옥시, 및 테트라졸릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 피롤리딘 및 피페리딘 고리는 시클로헥실, 페닐, 또는 인돌 기에 임의로 융합되고;

[0226] R^1 은 메틸이거나, 또는 R^1 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘 및 피롤리딘으로부터 선택된 고리를 형성하고, 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개로 임의로 치환된다.

[0227] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

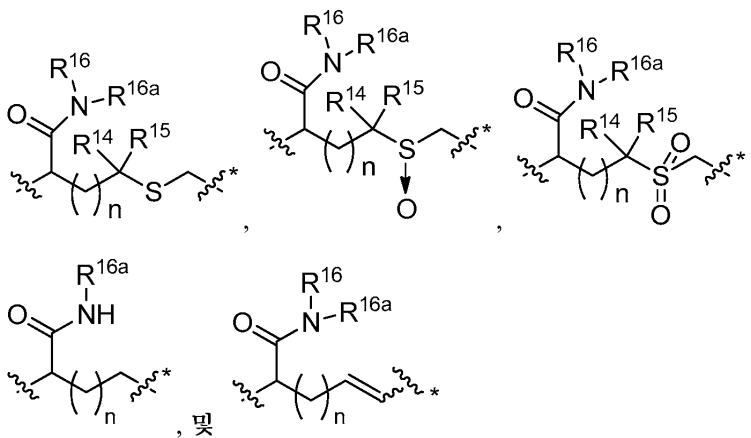
[0228] <화학식 IV>



[0229]

[0230] 여기서

[0231] A는



[0232]

[0233]로부터 선택되고;

[0234] 여기서

[0235] n은 0 또는 1이고;

[0236] R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0237] R^{16a} 는 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

[0238] R^{16} 은

[0239] $-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$,

[0240] $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$,

- [0241] $-\text{C}(\text{R}^{17a})_2[\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16a})\text{C}(\text{R}^{17a})_2]_{\text{w}'}-\text{X}-\text{R}^{31}$,
- [0242] $-(\text{C}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16a})_{\text{n}'}-\text{H}$; 및
- [0243] $-(\text{C}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16a})_{\text{m}'}-\text{C}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17})-\text{CO}_2\text{H}$
- [0244]로부터 선택되고; 여기서
- [0245] w' 는 2 또는 3이고;
- [0246] n' 는 1-6이고;
- [0247] m' 는 1-5이고;
- [0248] X 는 1 내지 172개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되고,
- [0249] X' 는 1 내지 172개의 원자의 쇠이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서 쇠는 그 안에 포매된 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 쇠는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환되며, 단 X' 는 비치환된 PEG 이외의 것이고;
- [0250] R^{30} 은 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{w}}\text{R}^{\text{x}}$, 및 $-\text{CH}_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^{w} 및 R^{x} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며, 단 X 가 모두 탄소인 경우, R^{30} 은 $-\text{CH}_3$ 이외의 것이고;
- [0251] R^{31} 은 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{w}}\text{R}^{\text{x}}$, $-\text{CH}_3$, 알렉사-5-SDP, 및 비오틴이고;
- [0252] 각각의 R^{17a} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 선택되고,
- [0253] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소, $-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_z\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_z\text{NH}_2$, $-\text{X}-\text{R}^{31}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, 및 $-(\text{CH}_2)_z$ -트리아졸릴- $\text{X}-\text{R}^{35}$ 로부터 선택되고, 여기서 z 는 1-6이고, R^{35} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{w}}\text{R}^{\text{x}}$, CH_3 , 비오틴, -2-플루오로피리딘, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -비타민 E, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -비타민 E로부터 선택되며; 단 적어도 1개의 R^{17} 은 수소, $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이외의 것이고;
- [0254] R^a , R^f , R^j , R^k , R^l , 및 R^m 은 수소이고;
- [0255] R^b 및 R^c 는 메틸이고;
- [0256] R^g 는 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0257] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 독립적으로 천연 아미노산 측쇄 및 비천연 아미노산 측쇄로부터 선택되거나, 또는 하기 기재된 바와 같은 상응하는 이웃자리 R 기와 함께 고리를 형성하고;
- [0258] R^d 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^d 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0259] R^e 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^e 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는

아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0260] R^h 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^h 및 R^8 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0261] R^i 는 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 R^i 및 R^9 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 및 테트라히드로티아졸로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 아미노, 시아노, 메틸, 할로, 할로메틸, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0262] R 측쇄는 메틸로 치환된 고리의 부분인 화학식 I 및 II의 화합물에서, 메틸 기는 마크로시클릭 모 구조의 부분인 탄소를 포함한, 고리 내 임의의 치환가능한 탄소 원자 상에 위치할 수 있는 것으로 이해된다.

[0263] 하기 기는 각각의 R 위치에서 바람직하다. 아미노산은 D- 또는 L- 입체화학일 수 있고, 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0264] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^1 측쇄는 페닐알라닌, 티로신, 3-티엔-2-일, 4-메틸페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 3-메톡시페닐알라닌, 이소트립토판, 3-메틸페닐알라닌, 1-나프틸알라닌, 3,4-디플루오로페닐알라닌, 4-플루오로페닐알라닌, 3,4-디메톡시페닐알라닌, 3,4-디클로로페닐알라닌, 4-디플루오로메틸페닐알라닌, 2-메틸페닐알라닌, 2-나프틸알라닌, 트립토판, 4-피리디닐, 4-브로모페닐알라닌, 3-피리디닐, 4-트리플루오로메틸페닐알라닌, 4-카르복시페닐알라닌, 4-메톡시페닐알라닌, 비페닐알라닌 및 3-클로로페닐알라닌; 및 2,4-디아미노부탄이다.

[0265] R^2 는 고리의 부분이 아닌 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^2 측쇄는 알라닌, 세린 및 글리신이다.

[0266] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^3 측쇄는 아스파라긴, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타민, 세린, 오르니틴, 리신, 히스티딘, 트레오닌, 류신, 알라닌, 2,3-디아미노프로판 및 2,4-디아미노부탄이다.

[0267] R^4 는 고리의 부분이 아닌 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^4 측쇄는 발린, 알라닌, 이소류신 및 글리신이다.

[0268] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^5 측쇄는 아미노메탄, 히스티딘, 아스파라긴, 2,3-디아미노프로판, 세린, 글리신, 2,4-디아미노부탄, 트레오닌, 알라닌, 리신, 아스파르트산, 알라닌 및 3-티아졸릴알라닌이다.

[0269] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^6 측쇄는 류신, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 세린, 리신, 3-시클로헥산, 트레오닌, 오르니틴, 2,4-디아미노부탄, 알라닌, 아르기닌 및 오르니틴 ($COCH_3$)이다.

[0270] R^7 은 고리의 부분이 아닌 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^7 측쇄는 글리신, 2,4-디아미노부탄, 세린, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 히스티딘, 아스파라긴, 글루타민, 알라닌 및 2,4-디아미노부탄 ($C(0)$ 시클로부탄)이다.

[0271] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^8 측쇄는 트립토판 및 1,2-벤즈이소티아졸리닐알라닌이다.

[0272] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^9 측쇄는 세린, 히스티딘, 리신, 오르니틴, 2,4-디부틸아민, 트레오닌, 리신, 글리신, 글루탐산, 발린, 2,3-디아미노프로판, 아르기닌, 아스파르트산 및 티로신이다.

[0273] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^{10} 측쇄는 임의로 치환된 트립토판, 벤즈이소티아졸릴알라닌, 1-나프틸알라닌, 메티오닌이다.

[0274] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^{11} 측쇄는 노르류신, 류신, 아스파라긴, 페닐알라닌, 메티오닌, 에톡시메탄, 알라닌, 트립토판, 이소류신, 페닐프로판, 글루탐산, 헥산 및 헵탄이다.

[0275] R^{12} 는 고리의 부분이 아닌 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^{12} 측쇄는 노르류신, 알라닌, 에톡시메탄,

메티오닌, 세린, 페닐알라닌, 메톡시에탄, 류신, 트립토판, 이소류신, 글루탐산, 핵산, 헵탄 및 글리신이다.

[0276] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 R^{13} 측쇄는 아르기닌, 오르니틴, 알라닌, 2,4-디아미노부탄, 2,3-디아미노프로판, 류신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 리신, 트레오닌, 시클로프로필메탄, 글리신, 발린, 이소류신, 히스티딘 및 2-아미노부탄이다.

[0277] 본 개시내용에 따르면, 본 발명자들은 PD-L1에 특이적으로 결합하고 PD-L1과 PD-1 및 CD80의 상호작용을 억제할 수 있는 펩티드를 발견한 바 있다. 이들 마크로시클릭 펩티드는 시험관내 면역조정 효능을 나타내었으며, 따라서 이는 이들이 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 치료를 위한 치료 후보가 되게 한다.

[0278] 용어 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합한다"는 단백질 및 결합 분자, 예컨대 화합물 또는 리간드 사이의 상호작용을 지칭한다. 상호작용은 결합 분자에 의해 인지되는 단백질의 특정한 구조 (즉, 효소 결합 부위, 항원 결정기 또는 에피토프)의 존재에 의존한다. 예를 들어, 화합물이 단백질 결합 부위 "A"에 대해 특이적 결합을 갖는 경우에, 결합 부위 A를 포함한 단백질을 함유하는 반응물 중 화합물, 및 단백질 결합 부위 A에 특이적으로 결합하는 표지된 펩티드의 존재는 단백질에 결합되는 표지된 펩티드의 양을 감소시킬 것이다. 대조적으로, 단백질에 대한 화합물의 비특이적 결합은 단백질로부터 표지된 펩티드의 농도-의존성 변위를 발생시키지 않는다.

[0279] 본 개시내용은 본 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는데 있어서 표준물 및 시약으로서의, 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적, 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다.

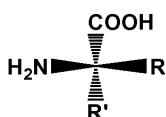
[0280] 본원에 기재된 대상의 추가의 측면은 리간드 결합 검정의 개발을 위한 또는 생체내 흡착, 대사, 분포, 수용체 결합 또는 점유, 또는 화합물 배치를 모니터링하기 위한 방사성표지된 리간드로서의 개시된 펩티드의 용도이다. 예를 들어, 본원에 기재된 마크로시클릭 펩티드는 방사성 동위원소 ^{125}I 를 사용하여 제조될 수 있고, 생성된 방사성표지된 펩티드는 결합 검정을 개발하거나 또는 대사 연구를 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 동일한 목적상, 본원에 기재된 마크로시클릭 펩티드는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 촉매 삼중수소화에 의해 방사성표지된 형태로 전환될 수 있다.

[0281] 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 방사성 추적자를 첨가함으로써 PET 영상화제로서 사용될 수 있다.

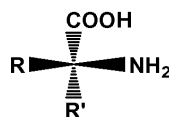
[0282] 바람직한 펩티드는 본원에 제공된 마크로시클릭 펩티드 중 적어도 1종을 포함하고, 이들 펩티드는 제약 조성물 및 조합물에 포함될 수 있다.

[0283] 본원에 제공된 정의는, 특정 경우에 달리 제한되지 않는 한, 제한 없이, 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된 용어에 적용된다.

[0284] 아미노산 및 펩티드 화학 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산이 하기 일반 구조에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다는 것을 알고 있다.



L- 또는 S- α -아미노산
($R=H$ 인 경우에)



D- 또는 R- α -아미노산
($R=H$ 인 경우에)

[0285]

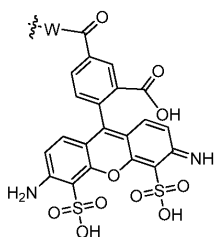
[0286] 여기서 R 및 R'는 본원에 논의된 바와 같다.

[0287] 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 이용된 용어 "아미노산"은, 제한 없이, " α " 탄소로서 지칭되는 동일한 탄소에 연결된 아미노 기 및 카르복실 기를 포함하고, 여기서 R 및/또는 R'는 수소를 포함한 천연 또는 비천연 측쇄일 수 있다. " α " 탄소에서의 절대 "S" 배위는 통상적으로 "L" 또는

"천연" 배위로서 지칭된다. "R" 및 "R'"(프라임) 치환기 둘 다가 수소로 동일한 경우에, 아미노산은 글리신이며, 키랄이 아니다.

- [0288] 본원에 사용된 용어 "자연 아미노산 측쇄" 및 "자연 발생 아미노산 측쇄"는 통상적으로 S-배위 (즉, L-아미노산)에서의 임의의 자연 발생 아미노산 (즉, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, -히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린)의 측쇄를 지칭한다.
- [0289] 본원에 사용된 용어 "비자연 아미노산 측쇄" 및 "비-자연 발생 아미노산 측쇄"는 통상적으로 R-배위 (즉, D-아미노산)에서의 임의의 자연 발생 아미노산의 측쇄 또는 하기로부터 선택된 R- 또는 S-배위 (즉, 각각 D- 또는 L-아미노산)에서의 자연 발생 아미노산 측쇄 이외의 기를 지칭한다:
- [0290] C_2-C_7 알케닐, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_1-C_6 알콕시카르보닐 C_1-C_3 알킬, C_1-C_7 알킬, C_1-C_3 알킬술폰아닐 C_1-C_3 알킬, 아미도 C_1-C_3 알킬, 아미노 C_1-C_3 알킬, 아자인돌릴 C_1-C_3 알킬, 벤조티아졸릴 C_1-C_3 알킬, 벤조티에닐 C_1-C_3 알킬, 벤질옥시 C_1-C_3 알킬, 카르복시 C_1-C_3 알킬, C_3-C_{14} 시클로알킬 C_1-C_3 알킬, 디페닐메틸, 푸라닐 C_1-C_3 알킬, 이미다졸릴 C_1-C_3 알킬, 나프틸 C_1-C_3 알킬, 피리디닐 C_1-C_3 알킬, 티아졸릴 C_1-C_3 알킬, 티에닐 C_1-C_3 알킬;
- [0291] 비페닐이 메틸 기로 임의로 치환된 것인 비페닐 C_1-C_3 알킬;
- [0292] C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬술폰아미노, 아미도, 아미노, 아미노 C_1-C_3 알킬, 아미노술폰, 카르복시, 시아노, 할로, 할로 C_1-C_3 알킬, 히드록시, $-NC(NH_2)_2$, 니트로, 및 $-OP(O)(OH)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴;
- [0293] 인돌릴 부분이 C_1-C_3 알킬, 카르복시 C_1-C_3 알킬, 할로, 히드록시, 및 페닐로부터 선택된 1개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 페닐이 C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기에 의해 추가로 임의로 치환된 것인 인돌릴 C_1-C_3 알킬;
- [0294] R^x 및 R^y 가 독립적으로 수소, C_2-C_4 알케닐옥시카르보닐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬카르보닐, C_3-C_{14} 시클로알킬카르보닐, 푸라닐카르보닐 및 페닐카르보닐로부터 선택된 것인 $NR^xR^y(C_1-C_7$ 알킬). 알킬 링커가 1개 초과인 탄소를 함유하는 경우에, 추가의 NR^xR^y 기가쇄 상에 존재할 수 있음.
- [0295] R^u 및 R^v 가 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, 및 트리페닐메틸로부터 선택된 것인 NR^uR^v 카르보닐 C_1-C_3 알킬;
- [0296] C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬술폰아미노, 아미도, 아미노, 아미노 C_1-C_3 알킬, 아미노술폰, 카르복시, 시아노, 할로, 할로 C_1-C_3 알킬, 히드록시, $-NC(NH_2)_2$, 니트로 및 $-OP(O)(OH)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 것인 페닐;
- [0297] 페닐 부분이 C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬술폰아미노, 아미도, 아미노, 아미노 C_1-C_3 알킬, 아미노술폰, 카르복시, 시아노, 할로, 할로 C_1-C_3 알킬, 히드록시, $-NC(NH_2)_2$, 니트로 및 $-OP(O)(OH)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 임의로 치환된 것인 페닐 C_1-C_3 알킬; 및
- [0298] 페닐이 C_1-C_3 알킬 기로 임의로 치환된 것인 페녹시 C_1-C_3 알킬.

[0300] 본원에 사용된 용어 "알렉사-5-SDP"는 하기를 지칭한다.



[0300]

[0301] 여기서 W는 O 또는 NH이다.

[0302] 본원에 사용된 용어 "C₂-C₄알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다.

[0303] 본원에 사용된 용어 "C₂-C₇알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 7개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다.

[0304] 본원에 사용된 용어 "C₂-C₄알케닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₂-C₄알케닐 기를 지칭한다.

[0305] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알킬 기를 지칭한다.

[0306] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₄알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₄알킬 기를 지칭한다.

[0307] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₆알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₆알킬 기를 지칭한다.

[0308] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알콕시 기를 지칭한다.

[0309] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₆알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₆알콕시 기를 지칭한다.

[0310] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₆알콕시카르보닐C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₆알콕시카르보닐 기를 지칭한다.

[0311] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0312] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₄알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0313] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₆알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0314] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알킬 기를 지칭한다.

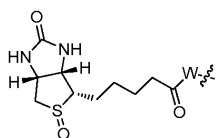
[0315] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알킬술폰"은 황 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알킬 기를 지칭한다.

[0316] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알킬술폰C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알킬술폰 기를 지칭한다.

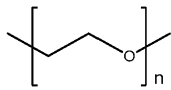
[0317] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알킬술폰"은 술폰 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알킬 기를 지칭한다.

[0318] 본원에 사용된 용어 "C₁-C₃알킬술폰아미노"는 아미노 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁-C₃알킬술폰 기를 지칭한다.

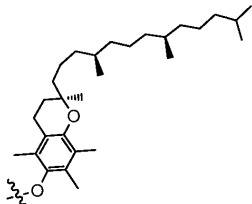
- [0319] 본원에 사용된 용어 "아미도"는 $-C(O)NH_2$ 를 지칭한다.
- [0320] 본원에 사용된 용어 "아미도 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미도 기를 지칭한다.
- [0321] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 지칭한다.
- [0322] 본원에 사용된 용어 "아미노 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노 기를 지칭한다.
- [0323] 본원에 사용된 용어 "아미노술폰"은 술폰 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노 기를 지칭한다.
- [0324] 본원에 사용된 용어 "아자인돌릴 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자에 부착된 아자인돌릴 기를 지칭한다. 아자인돌릴 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0325] 본원에 사용된 용어 "벤조티아졸릴 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자에 부착된 벤조티아졸릴 기를 지칭한다. 벤조티아졸릴 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0326] 본원에 사용된 용어 "벤조티에닐 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자에 부착된 벤조티에닐 기를 지칭한다. 벤조티에닐 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0327] 본원에 사용된 용어 "벤질옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 벤질 기를 지칭한다.
- [0328] 본원에 사용된 용어 "벤질옥시 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 벤질옥시 기를 지칭한다.
- [0329] 본원에 사용된 용어 "비오틴"은 하기를 지칭한다.



- [0330]
- [0331] 여기서 W는 O 또는 NH이다.
- [0332] 본원에 사용된 용어 "비페닐 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 비페닐 기를 지칭한다. 비페닐 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0333] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(O)-$ 를 지칭한다.
- [0334] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0335] 본원에 사용된 용어 "카르복시 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 카르복시 기를 지칭한다.
- [0336] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0337] 본원에 사용된 용어 " C_3-C_{14} 시클로알킬"은 3 내지 14개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 비시클릭 및 트리시클릭 고리는 융합되거나, 스피로시클릭이거나, 또는 가교될 수 있다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 비시클로[3.1.1]헵틸, 및 아다만틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0338] 본원에 사용된 용어 " C_3-C_{14} 시클로알킬 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_{14} 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0339] 본원에 사용된 용어 " C_3-C_{14} 시클로알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_{14} 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0340] 본원에 사용된 용어 "푸라닐 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 푸라닐 기를 지칭한다. 푸라닐 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.

- [0341] 본원에 사용된 용어 "푸라닐카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 푸라닐 기를 지칭한다.
- [0342] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0343] 본원에 사용된 용어 "할로C₁-C₃알킬"은 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁-C₃알킬 기를 지칭한다.
- [0344] 본원에 사용된 용어 "할로메틸"은 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된 메틸 기를 지칭한다.
- [0345] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 지칭한다. 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 헤테로시클릴 고리가 4- 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릴 기에 융합된 비시클릭 기를 포함한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 헤테로시클릴 기의 예는 벤조티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0346] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.
- [0347] 본원에 사용된 용어 "이미다졸릴C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 이미다졸릴 기를 지칭한다. 이미다졸릴 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0348] 본원에 사용된 용어 "인돌릴C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 인돌릴 기를 지칭한다. 인돌릴 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0349] 본원에 사용된 용어 "나프틸C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 나프틸 기를 지칭한다. 나프틸 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0350] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 -NO₂를 지칭한다.
- [0351] 본원에 사용된 용어 "NR^xR^y"는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 2개의 기, R^a 및 R^b를 지칭한다. R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₂-C₄알케닐옥시카르보닐, C₁-C₃알킬카르보닐, C₃-C₁₄시클로알킬카르보닐, 푸라닐카르보닐 및 페닐카르보닐로부터 선택된다.
- [0352] 본원에 사용된 용어 "NR^xR^y(C₁-C₃)알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^xR^y 기를 지칭한다.
- [0353] 본원에 사용된 용어 "NR^uR^v"는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 2개의 기, R^u 및 R^v를 지칭한다. R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C₁-C₃알킬 및 트리페닐메틸로부터 선택된다.
- [0354] 본원에 사용된 용어 "NR^uR^v카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^uR^v 기를 지칭한다.
- [0355] 본원에 사용된 용어 "NR^uR^v카르보닐C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^uR^v카르보닐 기를 지칭한다.
- [0356] 본원에 사용된 용어 "PEG"는 n이 1 내지 57인 화학식 에 의해 나타내어지는 에틸렌 옥시드의 중합체인 폴리에틸렌 글리콜을 지칭한다. PEG 기는 산소 원자 또는 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0357] 본원에 사용된 용어 "페녹시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐 기를 지칭한다.
- [0358] 본원에 사용된 용어 "페녹시C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페녹시 기를 지칭한다.
- [0359] 본원에 사용된 용어 "페닐C₁-C₃알킬"은 C₁-C₃알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐 기를 지칭한다.

- [0360] 본원에 사용된 용어 "페닐카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐 기를 지칭한다.
- [0361] 본원에 사용된 용어 "피리디닐 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 피리디닐 기를 지칭한다. 피리디닐 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0362] 본원에 사용된 용어 "술폰닐"은 $-S-$ 를 지칭한다.
- [0363] 본원에 사용된 용어 "술폰닐"은 $-SO_2-$ 를 지칭한다.
- [0364] 본원에 사용된 용어 "티아졸릴 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 티아졸릴 기를 지칭한다. 티아졸릴 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0365] 본원에 사용된 용어 "티에닐 C_1-C_3 알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 티에닐 기를 지칭한다. 티에닐 기는 기 내 임의의 치환가능한 원자를 통해 알킬 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0366] 용어 "치료하는"은 (i) 질환, 장애, 및/또는 상태에 대한 소인이 있을 수 있지만, 아직 이를 갖는 것으로 진단된 바 없는 환자에서 질환, 장애, 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (ii) 질환, 장애, 또는 상태를 억제하는 것, 즉 그의 진행을 저지하는 것; 및 (iii) 질환, 장애, 또는 상태를 경감시키는 것, 즉, 질환, 장애, 및/또는 상태, 및/또는 상기 질환, 장애, 및/또는 상태와 연관된 증상의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다.
- [0367] 본원에 사용된 용어 "비타민 E"는 하기를 지칭한다.



- [0368]
- [0369] PD-L1에 대한 마크로시클릭 펩티드의 결합은, 예를 들어 균질 시간-분해 형광 (HTRF), 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 등은 적정 열량측정법 (ITC), 핵 자기 공명 분광분석법 (NMR) 등과 같은 방법에 의해 측정될 수 있다. 추가로, 세포 표면 상에서 발현된 PD-L1에 대한 마크로시클릭 펩티드의 결합은 본원에 기재된 바와 같이 세포 결합 검정에서 측정될 수 있다.
- [0370] 본원에 기재된 치료제의 투여는, 제한 없이, 치료 유효량의 치료제의 투여를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은, 제한 없이, 본원에 기재된 PD-1/PD-L1 결합 억제제의 조성물의 투여에 의해 치료가능한 상태를 치료 또는 예방하기 위한 치료제의 양을 지칭한다. 그러한 양은 검출가능한 치료 또는 예방 또는 호전 효과를 나타내는데 충분한 양이다. 효과는, 예를 들어 및 제한 없이, 본원에 열거된 상태의 치료 또는 예방을 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강, 치료될 상태의 성질 및 정도, 치료 의사의 권고, 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합물에 의존할 것이다. 따라서, 미리 정확한 유효량을 구체화하는 것은 유용하지 않다.
- [0371] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 사용하여 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본원에 입증된 바와 같이, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 PD-L1에 결합할 수 있고, PD-L1 및 PD-1 사이의 상호작용을 방해할 수 있고, PD-1과의 상호작용을 차단하는 것으로 공지되어 있는 항-PD-1 모노클로날 항체와 PD-L1의 결합에 대해 경쟁할 수 있고, CMV-특이적 T 세포 IFN γ 분비를 증진시킬 수 있고, HIV-특이적 T 세포 IFN γ 분비를 증진시킬 수 있다. 그 결과, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 면역 반응을 조정하거나, 암 또는 감염성 질환과 같은 질환을 치료하거나, 보호적 자가면역 반응을 자극하거나, 또는 항원-특이적 면역 반응을 자극하는데 (예를 들어, PD-L1 차단 펩티드와 관심 항원의 공투여에 의해) 유용하다.
- [0372] 본 개시내용을 보다 용이하게 이해할 수 있도록, 특정 용어를 먼저 정의한다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0373] 용어 "프로그램화된 사멸 리간드 1", "프로그램화된 세포 사멸 리간드 1", "단백질 PD-L1", "PD-L1", "PDL1", "PDCDL1", "hPD-L1", "hPD-L1", "CD274" 및 "B7-H1"은 상호교환가능하게 사용되며, 인간 PD-L1의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 PD-L1과 적어도 1종의 공동 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 PD-L1 서열은 진핵

크(GENBANK)® 수탁 번호 NP_054862 하에 발견될 수 있다.

- [0374] 용어 "프로그램화된 사멸 1", "프로그램화된 세포 사멸 1", "단백질 PD-1", "PD-1", "PD1", "PDCD1", "hPD-1" 및 "hPD-I"는 상호교환가능하게 사용되며, 인간 PD-1의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 PD-1과 적어도 1종의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 PD-1 서열은 진뱅크® 수탁 번호 U64863 하에 발견될 수 있다.
- [0375] 용어 "세포독성 T 림프구-연관 항원-4", "CTLA-4", "CTLA4", "CTLA-4 항원" 및 "CD152" (예를 들어, 문헌 [Murata, Am. J. Pathol., 155:453-460 (1999)] 참조)는 상호교환가능하게 사용되며, 인간 CTLA-4의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 CTLA-4와 적어도 1종의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Balzano, Int. J. Cancer Suppl., 7:28-32 (1992)] 참조). 완전한 CTLA-4 핵산 서열은 진뱅크® 수탁 번호 L15006 하에 발견될 수 있다.
- [0376] 용어 "면역 반응"은 병원체가 침입한 인간 신체, 병원체에 감염된 세포 또는 조직, 암성 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직에 대한 선택적인 손상, 그의 파괴 또는 그로부터의 제거를 유발하는, 예를 들어 림프구, 항원 제시 세포, 식세포, 과립구 및 상피 세포 또는 간에 의해 생산되는 가용성 거대분자 (마크로시클릭 펩티드, 시토카인 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.
- [0377] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된 임의의 불리하고 일반적으로 의도되지 않는, 심지어 바람직하지 않은, 징후 (비정상적 실험실 발견 포함), 증상 또는 질환이다. 예를 들어, 유해 사건은 치료에 반응하여 면역계의 활성화 또는 면역계 세포 (예를 들어, T 세포)의 확장 및 연관될 수 있다. 의학적 치료는 하나 이상의 연관 AE를 가질 수 있고, 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경할" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 한 가지 이상의 AE의 발생 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.
- [0378] 본원에 사용된 "과다증식성 질환"은 세포 성장이 정상 수준을 초과하여 증가된 상태를 지칭한다. 예를 들어, 과다증식성 질환 또는 장애는 악성 질환 (예를 들어, 식도암, 결장암, 담도암) 및 비-악성 질환 (예를 들어, 아테롬성동맥경화증, 양성 증식증 및 양성 전립선 비대)을 포함한다.
- [0379] 본원에 사용된 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정 시, 특정한 값에 대해 허용 오차 범위 내를 의미하고, 이는 부분적으로 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지에 따라, 즉 측정 시스템의 한계에 의존할 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서 실시할 때마다 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있다는 것을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 20% 이하의 범위를 의미할 수 있다. 게다가, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 이하 또는 5-배 이하를 의미할 수 있다. 특정한 값이 본 출원 및 청구범위에 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 상기 특정한 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.
- [0380] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분획 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0381] 경쟁 검정
- [0382] 본 개시내용은 또한 참조 항-PD-L1 항체 (MDX-1105)의 결합과 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 및 적어도 약 100%만큼 경쟁할 수 있는 마크로시클릭 펩티드에 관한 것이다. 이러한 마크로시클릭 펩티드는, PD-L1에 특이적으로 결합하는 것을 단서로 돌연변이체, 보존적 치환, 기능적 치환, 및 결실 형태를 포함한, 본원에 개시된 1종 이상의 마크로시클릭 펩티드와 구조적 상동성을 공유할 수 있다. 예를 들어, 마크로시클릭 펩티드가 참조 항-PD-L1 항체와 동일한 영역의 PD-L1에 실질적으로 결합하는 경우에, 마크로시클릭 펩티드는 항-PD-L1 모노클로날 항체가 결합하는 PD-L1 에피토프와 적어도 중첩되는 PD-L1의 에피토프에 결합할 것이다. 중첩 영역은 1개의 아미노산 잔기에서 수백개의 아미노산 잔기의 범위일 수 있다. 마크로시클릭 펩티드는 이어서 PD-L1에 대한 항-PD-L1 모노클로날 항체의 결합과 경쟁하고/거나 그러한 결합을 차단하며, 그에 의해 PD-L1에 대한 항-PD-L1 모노클로날 항체의 결합을 경쟁 검정에서 바람직하게는 적어도 약 50%만큼 감소시킬 것이다.
- [0383] 경쟁 검정 목적을 위한 참조 항체로서 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 하기 대표 항-PD-L1 항체가 사용될 수 있다: MDX-1105 (BMS); L01X-C (세로노), L1X3 (세로노), MSB-

0010718C (세로노) 및 PD-L1 프로바디 (시툼엑스) 및 공동-소유한 WO 2007/005874에 개시된 PD-L1 항체.

- [0384] 경쟁 검정 목적을 위한 참조 항체로서 사용될 수 있는 항-PD-1 항체는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 하기 대표 항-PD-1 항체가 사용될 수 있다: 니볼루맵 (BMS); 각각 공동-소유한 미국 특허 번호 8,008,449 (BMS)에 개시된 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 및 5F4, MK-3475 (머크, 미국 특허 번호 8,168,757에 개시됨) 및 미국 특허 번호 7,488,802에 개시된 항체.
- [0385] 제약 조성물
- [0386] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드 중 하나 또는 그의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 본 개시내용의 (예를 들어, 2종 이상의 상이한) 마크로시클릭 펩티드, 또는 면역접합체 또는 이중특이적 분자 중 하나 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 제약 조성물은 표적 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하거나 또는 보체 활성을 갖는 마크로시클릭 펩티드 (또는 면역접합체 또는 이중특이체)의 조합을 포함할 수 있다.
- [0387] 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 조합 요법으로, 즉 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 적어도 1종의 다른 항염증제 또는 면역억제제와 조합된 마크로시클릭 펩티드를 포함할 수 있다. 조합 요법에 사용될 수 있는 치료제의 예는 하기 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드의 사용에 대한 섹션에서 보다 상세하게 기재된다.
- [0388] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 투여 경로에 의존하여, 활성 화합물, 즉 마크로시클릭 펩티드, 면역접합체, 또는 이중특이적 분자는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 다른 천연 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하는 물질로 코팅될 수 있다.
- [0389] 본 개시내용의 제약 화합물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용되는 염" 또는 "치료상 허용되는 염"은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 임의의 목적하지 않는 독성학적 효과를 제공하지 않는 염을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)] 참조). 이러한 염의 예는 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 산 부가염은 비독성 무기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 아인산 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 염기 부가염은 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유래된 것 뿐만 아니라 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유래된 것을 포함한다.
- [0390] 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 하기를 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시 아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트 화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.
- [0391] 본 개시내용의 제약 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0392] 이들 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 존재의 방지는 상기의 멸균 절차, 및 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것 둘 다에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내에 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사가 가능한 제약 형태의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시키는 것에 의해 이루어질 수 있다.
- [0393] 제약상 허용되는 담체는 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성이 아닌 한, 본 개시내용의 제약 조성물에서의 그 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다.

[0394] 치료 조성물은 전형적으로 멸균되고 제조 및 저장 조건 하에 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시키는 것에 의해 이루어질 수 있다.

[0395] 멸균 주사가능한 용액은 필요량의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매 중에 혼입시키고, 이어서 필요에 따라 멸균 마이크로여과하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시켜 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 플러스 이전에 멸균-여과된 그의 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 산출하는 진공 건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.

[0396] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 대상체, 및 특정한 투여 방식에 의존하여 달라질 것이다. 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 100 퍼센트 중 이와 같은 양은 제약상 허용되는 담체와의 조합에서 약 0.01 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 활성 성분, 바람직하게는 약 0.1 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 1 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 활성 성분의 범위일 것이다.

[0397] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할 용량이 시간의 경과에 따라 투여될 수 있거나, 또는 치료 상황의 위급성에 의해 지시되는 바와 같이 용량이 비례적으로 감소되거나 또는 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시내용의 투여 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 활성 화합물의 고유 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성 처리를 위한 이러한 활성 화합물을 배합하는 관련 기술분야에서의 내재적 제한에 의해 좌우되며 그에 직접적으로 의존한다.

[0398] 마크로시클릭 펩티드의 투여의 경우에, 투여량은 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 및 보다 통상적으로 0.01 내지 5 mg/kg 속주 체중의 범위이다. 예를 들어, 투여량은 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중일 수 있거나, 또는 1-10 mg/kg 범위 내일 수 있다. 예시적인 치료 요법은 1일에 1회, 1일에 2회, 1주에 2회, 1주에 3회, 매주, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월 1회, 3개월마다 1회, 또는 3 내지 6개월마다 1회 투여를 수반한다. 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드에 대한 바람직한 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 1 mg/kg 체중 또는 3 mg/kg 체중을 포함하며, 마크로사이클은 하기 투여 스케줄 중 하나를 사용하여 주어진다: (i) 6회의 투여량 동안 4주마다, 이어서 3개월마다; (ii) 3주마다; (iii) 3 mg/kg 체중으로 1회에 이어서 1 mg/kg 체중으로 3주마다.

[0399] 일부 방법에서, 상이한 결합 특이성을 갖는 2종 이상의 마크로시클릭 펩티드가 동시에 투여되고, 이러한 경우에 투여되는 각각의 화합물의 투여량은 지시된 범위 내에 속한다. 화합물은 통상적으로 다수회 투여된다. 단일 투여량 사이의 간격은, 예를 들어 매주, 매월, 3개월마다 또는 매년일 수 있다. 또한, 환자에서 표적 항원에 대한 마크로시클릭 펩티드의 혈액 수준을 측정함으로써 지시되는 바와 같이 간격이 불규칙적일 수 있다. 일부 방법에서 투여량은 약 1-1000 .mu.g/ml, 일부 방법에서는 약 25-300 .mu.g/ml의 혈장 농도가 달성되도록 조정된다.

[0400] 대안적으로, 덜 빈번한 투여가 요구되는 경우에 마크로시클릭 펩티드는 지속 방출 제제로서 투여될 수 있다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지의 여부에 의존하여 달라질 수 있다. 예방적 적용에서, 비교적 낮은 투여량이 비교적 덜 빈번한 간격으로 장기간에 걸쳐 투여된다. 일부 환자는 그의 여생 동안 계속 치료를 받는다. 치료 용도에서, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증

상의 부분적 또는 완전한 호전을 나타낼 때까지 상대적으로 짧은 간격의 상대적으로 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자에게 예방 요법을 투여할 수 있다.

[0401] 본 개시내용의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이지 않으면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택되는 투여량 수준은 이용되는 본 개시내용의 특정한 조성물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료의 지속기간, 이용되는 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 의존할 것이다.

[0402] 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드의 "치료 유효 투여량"은 바람직하게는 질환 증상 중증도의 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 장애 또는 불능의 예방을 생성한다. 예를 들어, 종양의 치료를 위해, "치료 유효 투여량"은 비처리된 대상체에 비해 바람직하게는 적어도 약 20%만큼, 보다 바람직하게는 적어도 약 40%만큼, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60%만큼, 보다 더욱 더 바람직하게는 적어도 약 80%만큼 세포 성장 또는 종양 성장을 억제한다. 종양 성장 및/또는 HIV를 억제하는 화합물의 능력은 인간 종양에서의 효능 또는 바이러스 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 이러한 억제를 억제하는 화합물의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있다. 치료 화합물의 치료 유효량은 대상체에서 종양 크기를 감소시키거나, 바이러스 로드를 감소시키거나, 또는 달리 증상을 호전시킬 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체의 크기, 대상체의 증상의 중증도, 및 선택된 특정한 조성물 또는 투여 경로와 같은 인자에 기초하여 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.

[0403] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 마크로시클릭 펩티드 및 또 다른 면역조절제를 포함하는 부분들의 제약 키트를 제공한다. 키트는 또한 추가로 과다증식성 질환 (예컨대 본원에 기재된 바와 같은 암) 및/또는 항바이러스 질환의 치료에 사용하기 위한 지침서를 포함할 수 있다.

[0404] 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 의존하여 달라질 것이다. 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0405] 대안적으로, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다.

[0406] 활성 화합물은 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한, 신속 방출에 대해 화합물을 보호할 담체, 예컨대 제어 방출 제제와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라젠, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법이 특허받았거나 또는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Robinson, J.R., ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)]을 참조한다.

[0407] 치료 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치로 투여될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용의 치료 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 번호 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824, 또는 4,596,556에 개시된 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 본 개시내용에 유용한 널리 공지된 이식물 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 제어된 속도로 의약을 분배하는 이식가능한 마이크로-주입 펌프를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,487,603; 피부를 통해 의약을 투여하는 치료 장치를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,486,194; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,447,233; 연속적 약물 전달을 위한 가변 유동식 이식가능한 주입 장치를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,439,196; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,475,196. 이들 특허는 본원에 참고로 포함된다. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

- [0408] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 생체내 적절한 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 많은 고도로 친수성인 화합물을 배제시킨다. 본 개시내용의 치료 화합물이 (원하는 경우에) BBB를 횡단하도록 보장하기 위해, 이들은 예를 들어 리포솜 내에 제제화될 수 있다. 리포솜의 제조 방법에 대해, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811, 5,374,548 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 구 체적 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되어, 따라서 표적화 약물 전달을 증진시키는 1개 이상의 모이어티를 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Ranade, V.V., J. Clin. Pharmacol., 29:685 (1989)] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 플레이트 또는 비오틴 (예를 들어, 로우 등의 미국 특허 번호 5,416,016 참조); 만노시드 (Umezawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 153:1038 (1988)); 마크로시클릭 펩티드 (Bloeman, P.G. et al., FEBS Lett., 357:140 (1995); Owais, M. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 39:180 (1995)); 계면활성제 단백질 A 수용체 (Briscoe et al., Am. J. Physiol., 1233:134 (1995)); p120 (Schreier et al., J. Biol. Chem., 269:9090 (1994))을 포함하고; 또한 문헌 [Keinanen, K. et al., FEBS Lett., 346:123 (1994); Killion, J.J. et al., Immunomethods 4:273 (1994)]을 참조한다.
- [0409] 본 개시내용의 용도 및 방법
- [0410] 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드, 조성물 및 방법은, 예를 들어 PD-L1의 검출, 또는 PD-L1의 차단에 의한 면역 반응의 증진을 수반하는 수많은 시험관내 및 생체내 유용성을 갖는다. 예를 들어, 이들 분자는 배양물 중, 시험관내 또는 생체의 세포에, 또는 인간 대상체, 예를 들어 생체내 투여되어 다양한 상황에서 면역을 증진시킬 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 투여하여 상기 대상체에서 면역 반응이 조정되도록 하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 반응은 증진되거나, 자극되거나, 또는 상향-조절된다. 다른 측면에서, 마크로시클릭 펩티드는 항-시노, 항-마우스, 및/또는 항-우드척 결합 및 치료 활성을 가질 수 있다.
- [0411] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 비-인간 동물은 모든 척추 동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 소, 말, 닭, 우드척, 양서류 및 파충류를 포함하지만, 포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 소 및 말이 바람직하다. 바람직한 대상체는 면역 반응의 증진을 필요로 하는 인간 환자를 포함한다. 상기 방법은 T-세포 매개 면역 반응을 증대시킴으로써 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는데 특히 적합하다. 특정한 실시양태에서, 상기 방법은 생체내 암 세포의 치료에 특히 적합하다. 면역의 항원-특이적 증진을 달성하기 위해, 마크로시클릭 펩티드는 관심 항원과 함께 투여될 수 있다. PD-L1에 대한 마크로시클릭 펩티드를 다른 작용제와 함께 투여하는 경우에, 이 둘은 임의의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0412] 본 개시내용은 추가로, 샘플 및 대조군 샘플을 인간, 우드척, 시노 및/또는 마우스 PD-L1에 특이적으로 결합하는 참조 마크로시클릭 펩티드와, 마크로사이클 및 인간, 우드척, 시노, 및/또는 마우스 PD-L1 사이에 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 인간, 우드척, 시노 및/또는 마우스 PD-L1 항원의 존재를 검출하거나 또는 인간, 우드척, 시노 및/또는 마우스 PD-L1 항원의 양을 측정하는 방법을 제공한다. 이어서, 복합체의 형성이 검출되고, 여기서 대조군 샘플과 비교하여 샘플 사이에 복합체 형성의 차이는 샘플 내 인간, 우드척, 시노 및/또는 마우스 PD-L1 항원의 존재를 나타낸다.
- [0413] CD28, ICOS 및 CTLA-4와 비교하여 PD-L1에 대한 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드의 특이적 결합을 고려하면, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 세포의 표면 상의 PD-L1 발현을 특이적으로 검출하는데 사용될 수 있고, 더욱이, 면역친화성 정제를 통해 PD-L1을 정제하는데 사용될 수 있다.
- [0414] 암
- [0415] 마크로시클릭 펩티드에 의한 PD-1의 차단은 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. PD-1에 대한 리간드인 PD-L1은 정상 인간 세포에서는 발현되지 않지만, 다양한 인간 암에서 풍부하다 (Dong et al., Nat. Med., 8:787-789 (2002)). PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용은 종양 침윤 림프구에서의 감소, T-세포 수용체 매개 증식에서의 감소, 및 암성 세포에 의한 면역 회피를 초래한다 (Dong et al., J. Mol. Med., 81:281-287 (2003); Blank et al., Cancer Immunol. Immunother., 54:307-314 (2005); Konishi et al., Clin. Cancer Res., 10:5094-5100 (2004)). 면역 억제제는 PD-L1에 대한 PD-1의 국부 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있고, 그 효과는 PD-L2에 대한 PD-1의 상호작용이 또한 차단되는 경우에 부가된다 (Iwai et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 99:12293-12297 (2002); Brown et al., J. Immunol., 170:1257-1266 (2003)). 이전 연구는 T-세포 증식이 PD-L1에 대한 PD-1의 상호작용을 억제함으로써 회복될 수 있음을 제시한 바 있지만, PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하는 것에 의한 생체내 암 종양 성장에 대한 직접적인 효과에 대한 어떠한 보고도

존재한 바 없다. 한 측면에서, 본 개시내용은 암성 종양의 성장이 억제되도록, 마크로시클릭 펩티드를 사용한 대상체의 생체내 치료에 관한 것이다. 마크로시클릭 펩티드는 암성 종양의 성장을 억제하기 위해 단독으로 사용될 수 있다. 대안적으로, 마크로시클릭 펩티드는 하기 기재된 바와 같이 다른 면역원성 작용제, 표준 암 치료, 또는 다른 마크로시클릭 펩티드와 함께 사용될 수 있다.

- [0416] 따라서, 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료 유효량의 마크로시클릭 펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0417] 그의 성장이 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 사용하여 억제될 수 있는 바람직한 암은 전형적으로 면역요법에 반응성인 암을 포함한다. 치료를 위해 바람직한 암의 비제한적 예는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신세포 암종 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종 및 거세-저항성 전립선암), 유방암, 결장직장암 및 폐암 (예를 들어, 편평 및 비-편평 비소세포 폐암)을 포함한다. 추가적으로, 본 개시내용은 그의 성장이 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 사용하여 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.
- [0418] 본 개시내용의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 다른 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안 내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 및 상기 암의 조합을 포함한다. 본 개시내용은 또한 전이성 암, 특히 PD-L1을 발현하는 전이성 암의 치료에 유용하다 (Iwai et al., Int. Immunol., 17:133-144 (2005)).
- [0419] 임의로, PD-L1에 대한 마크로시클릭 펩티드는 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (제조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인 코딩 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다 (He et al., J. Immunol., 173:4919-4928 (2004)). 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다 (하기에 추가로 논의됨).
- [0420] 인간에서, 일부 종양, 예컨대 흑색종은 면역원성인 것으로 제시된 바 있다. PD-L1 차단에 의해 T 세포 활성화의 역치를 상승시키는 것에 의해, 본 발명자들은 숙주에서 종양 반응을 활성화시킬 것을 예상할 수 있는 것으로 기대된다.
- [0421] PD-L1 차단은 백신접종 프로토콜과 조합될 때 가장 유효할 가능성이 있다. 종양에 대한 백신접종을 위한 많은 실험적 전략이 고안된 바 있다 (문헌 [Rosenberg, S., Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., ASCO Educational Book Spring: 300-302 (2000); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring: 414-428 (2000); Foon, K., ASCO Educational Book Spring: 730-738 (2000)] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. et al., Cancer Vaccines, Chapter 61, pp. 3023-3043, in DeVita, V. et al., eds., Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition (1997)] 참조). 이들 전략 중 하나에서, 백신은 자가 또는 동종 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이들 세포성 백신은 GM-CSF를 발현하도록 종양 세포가 형질도입될 때 가장 효과적인 것으로 제시된 바 있다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제로 제시된 바 있다 (Dranoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 3539-3543 (1993)).
- [0422] 다양한 종양에서 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴의 연구는 소위 종양 특이적 항원에 대한 정의로 이어진 바 있다 (Rosenberg, S.A., Immunity, 10:281-287 (1999)). 많은 경우에, 이들 종양 특이적 항원은 종양 및 종양이 발생한 세포에서 발현되는 분화 항원, 예를 들어 멜라닌세포 항원 gp100, MAGE 항원, 및 Trp-2이다. 보다 중요하게는, 이들 항원 중 많은 것은 숙주에서 발견되는 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 제시될 수 있다. PD-L1 차단을 종양에서 발현되는 제조합 단백질 및/또는 펩티드의 수집과 함께 사용하여 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 이들 단백질은 자기 항원으로서 면역계에 의해 정상적으로 인식되고, 따라서 이들에 대해 관용성이다. 종양 항원은 또한, 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 85% 초과의 인간 암에서 및 단지 제한된 수의 체세포 조직에서 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim, N et al., Science, 266:2011-2013 (1994)). (이들 체세포 조직은 다양한 수단에 의해 면역 공격으로부터 보호될 수 있음). 또한,

종양 항원은 단백질 서열을 변경하거나 또는 2개의 관련되지 않은 서열 사이의 융합 단백질 (즉, 필라텔피아 염색체 내의 bcr-abl), 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입을 생성하는 체세포 돌연변이 때문에 암 세포에서 발현되는 "신생-항원"일 수 있다.

[0423] 다른 종양 백신은 인간 암에 연루된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 포진 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. PD-L1 차단과 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이러한 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역을 도출하기 위한 항원 제시 세포로의 전달에 매우 효율적이다 (Suot, R. et al., Science, 269:1585-1588 (1995); Tamura, Y. et al., Science, 278:117-120 (1997)).

[0424] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 촉발하는데 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체와 생산되고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원 뿐만 아니라 종양 세포 추출물로 로딩될 수 있다 (Nestle, F. et al., Nat. Med., 4:328-332 (1998)). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현시키기 위해 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. 또한, DC는 면역화를 위해 종양 세포에 직접 융합된 바 있다 (Kugler, A. et al., Nat. Med., 6:332-336 (2000)). 백신접종 방법으로서, DC 면역화는 보다 강력한 항종양 반응을 활성화시키기 위해 PD-L1 차단과 효과적으로 조합될 수 있다.

[0425] PD-L1 차단은 또한 표준 암 치료와 조합될 수 있다. PD-L1 차단은 화학요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 투여되는 화학요법 시약의 투여량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr, M. et al., Cancer Res., 58:5301-5304 (1998)). 이러한 조합의 예는 흑색종의 치료를 위한 데카르바진과 조합된 마크로시클릭 펩티드이다. 이러한 조합의 또 다른 예는 흑색종의 치료를 위한 인터류킨-2 (IL-2)와 조합된 마크로시클릭 펩티드이다. PD-L1 차단 및 화학요법의 조합 사용을 뒷받침하는 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 종양 항원의 수준을 증가시켜야 한다는 것이다. 세포 사멸을 통한 PD-L1 차단과 상승작용을 유발할 수 있는 다른 조합 요법은 방사선요법, 수술 및 호르몬 박탈이다. 각각의 이들 프로토콜은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 또한, 혈관신생 억제제가 PD-L1 차단과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있는 종양 세포 사멸로 이어진다.

[0426] PD-L1 차단 마크로시클릭 펩티드는 또한 Fc 알파 또는 Fc 감마 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 마크로시클릭 펩티드와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 마크로시클릭 펩티드는 2개의 개별 항원을 표적화하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-Fc 수용체/항 종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 마크로시클릭 펩티드가 대식세포를 종양 부위에 대해 표적화하기 위해 사용된 바 있다. 이 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 이들 반응의 T 세포 아암은 PD-L1 차단의 사용에 의해 증대될 것이다. 대안적으로, 항원은 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이적 마크로시클릭 펩티드의 사용에 의해 DC에 직접 전달될 수 있다.

[0427] 종양은 매우 다양한 메카니즘에 의해 숙주 면역 감시를 피한다. 이들 메카니즘 중 많은 것은, 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히, TGF-베타 (Kehrl, J. et al., J. Exp. Med., 163:1037-1050 (1986)), IL-10 (Howard, M. et al., Immunology Today, 13:198-200 (1992)), 및 Fas 리간드 (Hahne, M. et al., Science, 274:1363-1365 (1996))를 포함한다. 각각의 이들 개체에 대한 마크로시클릭 펩티드는 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 유리하게 하기 위해 항-PD-L1과 조합되어 사용될 수 있다.

[0428] 숙주 면역 반응성을 활성화시키기 위해 사용될 수 있는 다른 마크로시클릭 펩티드는 항-PD-L1과 조합되어 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 마크로시클릭 펩티드는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge, J. et al., Nature, 393:474-478 (1998)), PD-1 항체와 함께 사용될 수 있다 (Ito, N. et al., Immunobiology, 201(5):527-540 (2000)). 마크로시클릭 펩티드를 T 세포 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. et al., Immunol., 164:2160-2169 (2000)), 4-1BB (Melero, I. et al., Nat. Med., 3:682-685 (1997)), 및 ICOS (Hutloff, A. et al., Nature, 397:262-266 (1999))에 대해 활성화시키는 것은 또한 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다.

[0429] 골수 이식은 조혈계 기원의 다양한 종양의 치료를 위해 현재 사용된다. 이식편 대 숙주 질환은 이러한 치료의

결과이지만, 이식편 대 종양 반응으로부터 치료 이익을 획득할 수 있다. 공여자 생착 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시키기 위해 PD-L1 차단이 사용될 수 있다.

- [0430] 또한, 항원 특이적 T 세포의 생체의 활성화 및 확장 및 종양에 대한 항원-특이적 T 세포를 자극하기 위한 이들 세포의 수용자 내로의 입양 전달을 수반하는 여러 실험적 치료 프로토콜이 존재한다 (Greenberg, R. et al., Science, 285:546-551 (1999)). 또한, 이들 방법은 감염원, 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키는데 사용될 수 있다. 마크로시클릭 펩티드의 존재 하에서의 생체의 활성화는 입양 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시키는 것으로 예상될 수 있다.
- [0431] 감염성 질환
- [0432] 본 개시내용의 다른 방법은 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 바 있는 환자를 치료하는데 사용된다. 따라서, 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체에게 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 투여하여 상기 대상체가 감염성 질환에 대해 치료되도록 하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0433] 상기 논의된 바와 같은 종양에 대한 적용과 유사하게, PD-L1 차단은 병원체, 독소 또는 자기-항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 단독으로 또는 아주반트로서 백신과 조합되어 사용될 수 있다. 이 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 통상적인 백신이 완전하게 효과적이지는 않은 병원체를 포함한다. 이들은, HIV, 간염 (A, B, 및 C), 인플루엔자, 포진, 지아르디아, 말라리아 (Butler, N.S. et al., Nature Immunology 13, 188-195 (2012); Hafalla, J.C.R., et al. PLOS Pathogens; February 2, 2012)), 리슈마니아(Leishmania), 스태필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas Aeruginosa)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. PD-L1 차단은 감염 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 HIV와 같은 작용제에 의해 확립된 감염에 대해 특히 유용하다. 이들 신규 에피토프는 항-인간 PD-L1 투여 시에 외래물질로서 인식되고, 따라서 PD-L1을 통한 음성 신호에 의해 약화되지 않는 강한 T 세포 반응을 유발한다.
- [0434] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A, B 또는 C), 포진 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바르(Epstein Barr) 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보 바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.
- [0435] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아의 일부 예는 클라미디아(chlamydia), 리케치아 박테리아(rickettsial bacteria), 미코박테리아(mycobacteria), 스태필로코쿠스(staphylococci), 스트렙토코쿠스(streptococci), 뉴모노코쿠스(pneumococci), 메닝고코쿠스(meningococci) 및 코노코쿠스(conococci), 클레브시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(serratia), 슈도모나스(pseudomonas), 레지오넬라(legionella), 디프테리아(diphtheria), 살모넬라(salmonella), 바실루스(bacilli), 콜레라(cholera), 과상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 랩토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다.
- [0436] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다(Candida) (알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피칼리스(tropicalis) 등), 크립토코쿠스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페르길루스(Aspergillus) (푸미가투스(fumigatus), 니거(niger) 등), 뮤코랄레스(Mucorales) 속 (뮤코르(mucor), 압시디아(absidia), 리조푸스(rhizopus)), 스포로트릭스 쉐네크키(Sporothrix schenckii), 블라스토미세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 파라코시디오이데스 브라실리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 콕시디오이데스 임미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)을 포함한다.
- [0437] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스토리티카(Entamoeba histolytica), 발란티디움 콜라이(Balantidium coli), 네글레리아포울레리(Naegleria fowleri), 아칸트아메바(Acanthamoeba) 종, 지아르디아 람비아(Giardia lamblia), 크립토스포리디움(Cryptosporidium) 종, 뉴모시스티스 카리니이(Pneumocystis carinii), 플라스모디움 비박스(Plasmodium vivax), 바베시아 미크로티(Babesia microti), 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 리슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 톡소플라스마 곤디(Toxoplasma gondi) 및 니포스트롱길루스 브라실리엔시스(Nippostrongylus brasiliensis)를 포함한다.

- [0438] 상기 모든 방법에서, PD-L1 차단은 다른 형태의 면역요법, 예컨대 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, VEGF 활성화 또는 VEGF-수용체를 표적화하는 작용제, GM-CSF, G-CSF, IL-2), 또는 종양 항원의 증진된 제시를 제공하는 이중특이적 항체 요법 (예를 들어, 문헌 [Holliger, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993); Poljak, Structure, 2:1121-1123 (1994)] 참조)과 조합될 수 있다.
- [0439] 자가면역 반응
- [0440] 마크로시클릭 펩티드는 자가면역 반응을 유발하고 증폭시킬 수 있다. 실제로, 종양 세포 및 펩티드 백신을 사용한 항-종양 반응의 유도는 많은 항-종양 반응이 항-자기 반응성 (항-CTLA-4+GM-CSF-변형된 B 16 흑색종에서 관찰된 탈색소, [van Elsas et al. supra]; Trp-2 백신접종된 마우스에서의 탈색소 (Overwijk, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:2982-2987 (1999)); TRAMP 종양 세포 백신 (Hurwitz, A., supra (2000)), 흑색종 펩티드 항원 백신접종에 의해 유발된 자가면역 전립선염 및 인간 임상 시험에서 관찰된 백반증 (Rosenberg, S.A. et al., J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol., 19(1):81-84 (1996))을 수반하는 것으로 밝혀진다.
- [0441] 따라서, 질환 치료를 위해 이들 자기 단백질에 대한 면역 반응을 효과적으로 생성하도록 백신접종 프로토콜을 고안하기 위해 항-PD-L1 차단을 다양한 자기 단백질과 함께 사용하는 것을 고려하는 것이 가능하다. 예를 들어, 알츠하이머병은 뇌에서 아밀로이드 침착물 내에 A.베타. 펩티드의 부적절한 축적을 수반하고; 아밀로이드에 대한 항체 반응은 이들 아밀로이드 침착물을 제거할 수 있다 (Schenk et al., Nature, 400:173-177 (1999)).
- [0442] 알레르기 및 천식의 치료를 위한 IgE, 및 류마티스 관절염을 위한 TNF.알파와 같은 다른 자기 단백질이 또한 표적으로서 사용될 수 있다. 최종적으로, 다양한 호르몬에 대한 항체 반응이 본원에 개시된 마크로사이클의 사용에 의해 유도될 수 있다. 생식 호르몬에 대한 중화 항체 반응은 피임을 위해 사용될 수 있다. 특정한 종양의 성장을 위해 요구되는 호르몬 및 다른 가용성 인자에 대한 중화 항체 반응이 또한 가능한 백신접종 표적으로서 고려될 수 있다.
- [0443] 항-PD-L1 마크로사이클의 사용에 대한 상기 기재된 바와 유사한 방법은 알츠하이머병에서의 A.베타.를 포함한 아밀로이드 침착물, 시토카인, 예컨대 TNF.알파. 및 IgE와 같은 다른 자기-항원의 부적절한 축적을 갖는 환자를 치료하기 위해 치료적 자가면역 반응의 유도를 위해 사용될 수 있다.
- [0444] 백신
- [0445] 마크로시클릭 펩티드는 관심 항원 (예를 들어, 백신)과 항-PD-1 마크로사이클의 공투여에 의해 항원-특이적 면역 반응을 자극하는데 사용될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서 본 개시내용은 대상체에게 (i) 항원; 및 (ii) 항-PD-1 마크로사이클을 투여하여 상기 대상체에서 항원에 대한 면역 반응이 증진되도록 하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법을 제공한다. 항원은, 예를 들어 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원 또는 병원체로부터의 항원일 수 있다. 이러한 항원의 비제한적 예는 상기 섹션에서 논의된 것, 예컨대 상기 논의된 종양 항원 (또는 종양 백신), 또는 바이러스, 박테리아 또는 상기 기재된 다른 병원체로부터의 항원을 포함한다.
- [0446] 본 개시내용의 조성물 (예를 들어, 마크로시클릭 펩티드, 다중특이적 및 이중특이적 분자, 및 면역접합체)을 생체내 및 시험관내 투여하는 적합한 경로는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 주사에 의해 (예를 들어, 정맥내 또는 피하) 투여될 수 있다. 사용된 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중 및 조성물의 농도 및/또는 제제에 의존할 것이다.
- [0447] 이전에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 세포독성제, 방사성독성제 또는 면역억제제와 공-투여될 수 있다. 펩티드는 작용제에 연결될 수 있거나 (면역복합체로서), 작용제와 개별 투여될 수 있다. 후자의 경우에 (개별 투여), 펩티드는 작용제의 전에, 후에 또는 그와 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 다른 공지된 요법, 예를 들어 항암 요법, 예를 들어 방사선과 공-투여될 수 있다. 이러한 치료제는 특히 그 자체로는 환자에게 독성 또는 준독성인 수준에서만 효과적인 항신생물제, 예컨대 독소루비신 (아드리아마이신), 시스플라틴 블레오마이신 술페이트, 카르무스틴, 클로람부실, 및 시클로포스파미드 히드록시우레아를 포함한다. 시스플라틴은 100 mg/용량으로서 4주마다 1회 정맥내로 투여되고, 아드리아마이신은 60-75 mg/ml 용량으로서 21일마다 1회 정맥내로 투여된다. 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드와 화학요법제의 공-투여는 인간 종양 세포에 세포독성 효과를 산출하는 상이한 메카니즘을 통해 작동하는 2종의 항암제를 제공한다. 이러한 공-투여는 펩티드에 비반응성이 되게 할 약물에 대한 저항성의 발생 또는 종양 세포의

항원성에서의 변화로 인한 문제점을 해결할 수 있다.

[0448] 본 개시내용의 조성물 (예를 들어, 마크로시클릭 펩티드, 이중특이적 또는 다중특이적 분자, 또는 면역접합체) 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 키트는 적어도 1종의 추가의 시약, 또는 1종 이상의 추가의 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드 (예를 들어, 마크로사이클과 구분되는 PD-L1 항원 내의 에피토프에 결합하는 상보적 활성을 갖는 인간 항체)를 추가로 함유할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도되는 용도를 지시하는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다.

[0449] 조합 요법

[0450] 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드와 또 다른 PD-L1 길항제 및/또는 다른 면역조절제의 조합은 과다증식성 질환에 대한 면역 반응의 증진을 위해 유용하다. 예를 들어, 이들 분자는 배양물 중, 시험관내 또는 생체의 세포에, 또는 인간 대상체, 예를 들어 생체내 투여되어 다양한 상황에서 면역을 증진시킬 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 투여하여 상기 대상체에서 면역 반응이 조정되도록 하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 반응은 증진되거나, 자극되거나, 또는 상향-조절된다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드 및 치료 용량 미만의 또 다른 면역조절제를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 치료제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경하는 방법을 제공한다.

[0451] 마크로시클릭 펩티드에 의한 PD-L1의 차단은 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 사용하여 성장을 억제시킬 수 있는 암은, 면역요법에 전형적으로 반응성인 암을 포함한다. 본 개시내용의 조합 요법에 의한 치료를 위한 암의 대표적인 예는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암, 전립선암, 유방암, 결장암 및 폐암을 포함한다. 본 개시내용의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 다른 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 및 상기 암의 조합을 포함한다. 본 개시내용은 또한 전이성 암의 치료에 유용하다.

[0452] 특정 실시양태에서, 본원에 논의된 적어도 1종의 마크로시클릭 펩티드를 함유하는 치료제의 조합물은 제약상 허용되는 담체 중의 단일 조성물로서 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있고, 여기서 각각의 작용제는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제2 면역조절제 및 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 제2 면역조절제가 첫 번째로 투여되고 마크로시클릭 펩티드가 두 번째로 투여되거나, 또는 마크로시클릭 펩티드가 첫 번째로 투여되고 제2 면역조절제가 두 번째로 투여되는 것과 같이, 순차적으로 투여될 수 있다. 게다가, 하나 초과 용량의 조합 요법이 순차적으로 투여되는 경우에, 순차적 투여의 순서는 각각의 투여 시점에서 역전되거나 동일한 순서로 유지될 수 있거나, 순차적 투여가 공동 투여, 또는 그의 임의의 조합과 조합될 수 있다. 예를 들어, 제2 면역조절제 및 마크로시클릭 펩티드의 제1 투여는 공동일 수 있고, 제2 투여는 제2 면역조절제 첫 번째 및 마크로시클릭 펩티드 두 번째로 순차적일 수 있고, 제3 투여는 마크로시클릭 펩티드 첫 번째 및 제2 면역조절제 두 번째 등으로 순차적일 수 있다. 또 다른 대표적인 투여 계획은 마크로시클릭 펩티드 첫 번째 및 제2 면역조절제를 두 번째로 순차적인 제1 투여를 수반할 수 있고, 후속 투여는 공동일 수 있다.

[0453] 임의로, 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제의 조합은 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (제조한 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인 코딩 유전자로 형질감염된 세포와 추가로 조합될 수 있다 (He et al., J. Immunol., 173:4919-4928 (2004)). 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다 (하기에 추가로 논의됨).

[0454] 조합 PD-L1 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제는 백신접종 프로토콜과 추가로 조합될 수 있다. 종양에 대한 백신접종을 위한 많은 실험적 전략이 고안된 바 있다 (문헌 [Rosenberg, S., Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., ASCO Educational Book Spring:

300-302 (2000); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring: 414-428 (2000); Foon, K., ASCO Educational Book Spring: 730-738 (2000)] 참조; 또한 문헌 [Restifo et al., Cancer Vaccines, Chapter 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al., eds., Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition (1997)] 참조). 이들 전략 중 하나에서, 백신은 자가 또는 동종 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이들 세포성 백신은 GM-CSF를 발현하도록 종양 세포가 형질도입될 때 가장 효과적인 것으로 제시된 바 있다. GM-CSF는 종양 백신집중을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제로 제시된 바 있다 (Dranoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:3539-3543 (1993)).

[0455] 다양한 종양에서 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴의 연구는 소위 종양 특이적 항원에 대한 정의로 이어진 바 있다 (Rosenberg, Immunity, 10:281-287 (1999)). 많은 경우에, 이들 종양 특이적 항원은 종양 및 종양이 발생한 세포에서 발현되는 분화 항원, 예를 들어 펠라닌세포 항원 gp100, MAGE 항원, 및 Trp-2이다. 보다 중요하게는, 이들 항원 중 많은 것은 숙주에서 발견되는 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 제시될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조합 PD-L1 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제를 종양에서 발현되는 재조합 단백질 및/또는 펩티드의 수집과 함께 사용하여 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 이들 단백질은 자기-항원으로서 면역계에 의해 정상적으로 인식되고, 따라서 이들에 대해 관용성이다. 종양 항원은 또한, 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 85% 초과와 인간 암에서 및 단지 제한된 수의 체세포 조직에서 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim et al., Science, 266:2011-2013 (1994)). (이들 체세포 조직은 다양한 수단에 의해 면역 공격으로부터 보호될 수 있음). 또한, 종양 항원은 단백질 서열을 변경하거나 또는 2개의 관련되지 않은 서열 사이의 융합 단백질 (즉, 필라텔피아 염색체 내의 bcr-abl), 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입을 생성하는 체세포 돌연변이 때문에 암 세포에서 발현되는 "신생-항원"일 수 있다.

[0456] 다른 종양 백신은 인간 암에 연루된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 포진 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. PD-L1 마크로시클릭 펩티드 차단과 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역을 도출하기 위한 항원 제시 세포로의 전달에 매우 효율적이다 (Suot et al., Science, 269:1585-1588 (1995); Tamura et al., Science, 278:117-120 (1997)).

[0457] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 촉발하는데 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체의 생산되고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원 뿐만 아니라 종양 세포 추출물로 로딩될 수 있다 (Nestle et al., Nat. Med., 4:328-332 (1998)). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현시키기 위해 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. 또한, DC는 면역화를 위해 종양 세포에 직접 융합된 바 있다 (Kugler et al., Nat. Med., 6:332-336 (2000)). 백신집중 방법으로서, DC 면역화는 보다 강력한 항종양 반응을 활성화시키기 위해 조합 항-PD-L1 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제와 효과적으로 추가로 조합될 수 있다.

[0458] 조합 항-PD-L1 마크로시클릭 펩티드 및 추가의 면역조절제는 또한 표준 암 치료와 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제의 조합은 화학요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제의 조합에 의해 관찰되는 바와 같이, 본 개시내용의 조합물과 함께 투여되는 다른 화학요법 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr et al., Cancer Res., 58:5301-5304 (1998)). 이러한 조합의 예는 흑색종의 치료를 위한 데카르바진과 추가로 조합된 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제의 조합이다. 또 다른 예는 흑색종의 치료를 위한 인터류킨-2 (IL-2)와 추가로 조합된 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제의 조합이다. PD-L1 마크로시클릭 펩티드 및 또 다른 면역조절제와 화학요법의 조합 사용을 뒷받침하는 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 종양 항원의 수준을 증가시켜야 한다는 것이다. 세포 사멸을 통한 조합 항-PD-L1 마크로시클릭 펩티드 및 추가의 면역조절제와 상승작용을 유발할 수 있는 다른 조합 요법은 방사선요법, 수술 또는 호르몬 박탈을 포함한다. 각각의 이들 프로토콜은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 또한, 혈관신생 억제제가 조합 PD-L1 및 제2 면역조절제와 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는, 또한 숙주 항원 제시 경로 내로 공급되는 종양 항원의 공급원일 수 있는, 종양 세포 사멸로 이어진다.

[0459] PD-L1 및 또 다른 면역조절제의 조합은 또한 Fc.알파. 또는 Fc.감마. 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 마크로시클릭 펩티드와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 마크로시클릭 펩티드는 2개의 개별 항원을 표적화하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-Fc 수용체/항 종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 마크로시클릭 펩티드가 대식세포를 종양 부위에 대해 표적화하기 위해 사용된 바 있다. 이 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시

킬 수 있다. 이들 반응의 T 세포 아암은 조합 PD-L1 및 제2 면역조절제의 사용에 의해 증대될 것이다. 대안적으로, 항원은 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이적 마크로시클릭 펩티드의 사용에 의해 DC에 직접 전달될 수 있다.

[0460] 또 다른 예에서, 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제의 조합은 항-신생물성 마크로시클릭 작용제, 예컨대 리툭산(RITUXAN)® (리툭시맵), 헤르셉틴(HERCEPTIN)® (트라스투주맵), 벡사르(BEXXAR)® (토시투모맵), 제발린(ZEVALIN)® (이브리투모맵), 캄파트(CAMPATH)® (알렘투주맵), 림포사이드(Lymphocide) (에프라투주맵), 아바스틴(AVASTIN)® (베바시주맵) 및 타르세바(TARCEVA)® (에를로티닙) 등과 함께 사용될 수 있다. 예로서 이론에 얽매이는 것을 원하지 않으면서, 항암 항체 또는 독소에 접합된 항암 항체에 의한 치료는 암 세포 사멸 (예를 들어, 종양 세포)로 이어질 수 있고, 이는 제2 면역조절제 표적 또는 PD-L1에 의해 매개되는 면역 반응을 강화시킬 것이다. 예시적 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암 종양)의 치료는 마크로시클릭 펩티드 및 제2 면역조절제와 공동으로 또는 순차적으로 또는 그의 임의의 조합으로 조합된 항암 항체를 포함할 수 있고, 이는 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 강화시킬 수 있다.

[0461] 종양은 매우 다양한 메카니즘에 의해 숙주 면역 감시를 피한다. 이들 메카니즘 중 많은 것은 종양에 의해 발견되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은, 특히, TGF- β (Kehrl, J. et al., J. Exp. Med., 163:1037-1050 (1986)), IL-10 (Howard, M. et al., Immunology Today, 13:198-200 (1992)), 및 Fas 리간드 (Hahne, M. et al., Science, 274:1363-1365 (1996))를 포함한다. 또 다른 예에서, 각각의 이들 개체에 대한 항체는 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 유리하게 하기 위해 마크로시클릭 펩티드 및 또 다른 면역조절제와 추가로 조합될 수 있다.

[0462] 숙주 면역 반응성을 활성화시키기 위해 사용될 수 있는 다른 작용제는 추가로 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드와 조합되어 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 마크로시클릭 펩티드는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge, J. et al., Nature, 393:474-478 (1998)), 단독의 또는 항-CTLA-4 조합과 조합된 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드와 함께 사용될 수 있다 (Ito, N. et al., Immunobiology, 201(5):527-540 (2000)). 마크로시클릭 펩티드를 T 세포 공동자극 분자, 예컨대 OX-40 (Weinberg, A. et al., Immunol., 164:2160-2169 (2000)), 4-1BB (Melero, I. et al., Nat. Med., 3:682-685 (1997)), 및 ICOS (Hutloff, A. et al., Nature, 397:262-266 (1999))에 대해 활성화시키는 것은 또한 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다.

[0463] 골수 이식은 조혈계 기원의 다양한 종양의 치료를 위해 현재 사용된다. 이식편 대 숙주 질환은 이러한 치료의 결과이지만, 이식편 대 종양 반응으로부터 치료 이익을 획득할 수 있다. 공여자 생착 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시키기 위해 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드가 단독으로 또는 또 다른 면역조절제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0464] 또한, 항원 특이적 T 세포의 생체의 활성화 및 확장 및 종양에 대한 항원-특이적 T 세포를 자극하기 위한 이들 세포의 수용자 내로의 입양 전달을 수반하는 여러 실험적 치료 프로토콜이 존재한다 (Greenberg, R. et al., Science, 285:546-551 (1999)). 또한, 이들 방법은 감염원, 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키는데 사용될 수 있다. 단독으로 또는 또 다른 면역조절제와 조합된 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드의 존재 하에서 생체의 활성화는 입양 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시키는 것으로 예상될 수 있다.

[0465] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드를 치료 용량 미만의 또 다른 면역조절제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법은 환자에게 비흡수성 스테로이드를 투여함으로써 면역자극 치료 항체-유발된 결장염 또는 설사의 발생률을 감소시키는 방법을 제공한다. 면역자극 치료 항체를 제공받은 임의의 환자가 이러한 치료에 의해 유발되는 결장염 또는 설사 발생 위험이 있기 때문에, 이러한 전체 환자 집단은 본 개시내용의 방법에 따른 요법에 적합하다. 스테로이드가 염증성 장 질환 (IBD)을 치료하고 IBD의 악화를 예방하기 위해 투여된 바 있을지라도, 이는 IBD로 진단된 바 없는 환자에서 IBD를 예방하기 (그의 발생률을 감소시키기) 위해 사용된 바 없다. 스테로이드, 심지어 비흡수성 스테로이드는 그와 연관된 유해한 부작용으로 인해 예방적 용도를 좌절시킨 바 있다.

[0466] 추가 실시양태에서, 단독으로 또는 또 다른 면역조절제와 조합된 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 임의의 비흡수성 스테로이드의 사용과 추가로 조합될 수 있다. 본원에 사용된 "비-흡수성 스테로이드"는 광범위한 일차 통과 대사를 나타내어, 간에서 대사 후에 스테로이드의 생체이용률이 낮은, 즉 약 20% 미만인 글루코코르티코이드이다. 본 개시내용의 한 실시양태에서, 비흡수성 스테로이드는 부테소나이드이다. 부테소나이드는 국부-작

용 글루코코르티코스테로이드이고, 이것은 경구 투여 후에 주로 간에 의해 광범위하게 대사된다. 엔토코르트(ENTOCORT)® EC (아스트라-제네카)는 회장으로 및 결장 전체로의 약물 전달을 최적화하기 위해 개발된 부테소니드의 pH- 및 시간-의존적 경구 제제이다. 엔토코르트® EC는 회장 및/또는 상행 결장을 수반한 경증 내지 중등도 크론병의 치료를 위해 미국에서 승인받았다. 크론병의 치료를 위한 엔토코르트® EC의 통상의 경구 투여량은 6 내지 9 mg/일이다. 엔토코르트® EC는 장에서 방출된 후, 소화관 점막에서 흡수되고 유지된다. 장 점막 표적 조직의 통과 시, 엔토코르트® EC는 간에서 시토크롬 P450 시스템에 의해 무시가능한 글루코코르티코이드 활성을 갖는 대사물로 광범위하게 대사된다. 따라서, 생체이용률은 낮다 (약 10%). 부테소니드의 낮은 생체이용률은 덜 광범위한 일차 통과 대사를 갖는 다른 글루코코르티코이드에 비해 개선된 치료 비를 생성한다. 부테소니드는 전신-작용 코르티코스테로이드보다 덜한 시상하부-뇌하수체 억제제를 포함한 보다 적은 부작용을 야기한다. 그러나, 엔토코르트® EC의 만성 투여는 전신 글루코코르티코이드 효과 예컨대 부신피질기능항진증 및 부신 억제제를 유발할 수 있다. 문헌 [Physicians' Desk Reference Supplement, 58th Edition, 608-610 (2004)]을 참조한다.

[0467] 추가 실시양태에서, 비흡수성 스테로이드와 함께 PD-L1 및 또 다른 면역조절제의 조합은 살리실레이트와 추가로 조합될 수 있다. 살리실레이트는 5-ASA 작용제, 예컨대 예를 들어: 술파살라진 (아줄피딘(AZULFIDINE)®, 파마시아 & 업존); 올살라진 (디펜툼(DIPENTUM)®, 파마시아 & 업존); 발살라지드 (콜라잘(COLAZAL)®, 살릭스 파마슈티칼스, 인크.; 및 메살라민 (아사콜(ASACOL)®, 프록터 & 갬블 파마슈티칼스; 펜타사(PENTASA)®, 샤이어 유에스; 카나사(CANASA)®, 엑스칸 스캔디팜, 인크.; 로와사(ROWASA)®, 솔베이)을 포함한다.

[0468] 투여량 및 제제화

[0469] 화학식 I의 적합한 펩티드, 또는 보다 구체적으로 본원에 기재된 마크로시클릭 펩티드는 화합물 단독으로서 또는 제약 제제의 형태로 허용되는 담체와 혼합되어 당뇨병 및 다른 관련 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 당뇨병을 치료하는 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유 동물에 대한 화합물의 투여량 및 투여 경로를 용이하게 결정할 수 있다. 투여 경로는 경구, 경구내, 직장, 경피, 협측, 비강내, 폐, 피하, 근육내, 피내, 설하, 결장내, 안구내, 정맥내, 또는 장 투여를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 화합물은 허용되는 제약 실시를 기반으로 한 투여 경로에 따라 제제화된다 (Fingl et al., in The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 1, p. 1 (1975); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)).

[0470] 본원에 기재된 제약상 허용되는 펩티드 조성물은 다중 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐 (각각 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 계내 겔, 마이크로구체, 결정질 복합체, 리포솜, 마이크로-에멀전, 팅크제, 현탁액, 시럽, 에어로졸 스프레이 및 에멀전으로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 또한, 모두 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 투여 형태를 사용하여, 경구, 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하, 경피로 또는 근육내 형태로 투여될 수 있다. 조성물은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기준으로 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0471] 본원에 기재된 조성물에 대한 투여 요법은, 물론, 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 속성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 의존하여 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 질환 상태의 진행을 예방, 상쇄 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.

[0472] 일반적 지침에 따라, 활성 성분의 1일 경구 투여량은 표시된 효과를 위해 사용되는 경우에, 약 0.001 내지 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중, 및 가장 바람직하게는 약 0.6 내지 20 mg/kg/일의 범위일 것이다. 정맥내로의 활성 성분의 1일 투여량은 표시된 효과를 위해 사용되는 경우에 일정한 속도의 주입 동안 분당 Kg 체중당 0.001ng 내지 100.0 ng의 범위일 것이다. 이러한 일정한 정맥내 주입은 바람직하게는 분당 Kg 체중당 0.01 ng 내지 50 ng의 속도에서, 가장 바람직하게는 분당 Kg 체중당 0.01 ng 내지 10.0 mg의 속도에서 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일에 2, 3, 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 또한 목적하는 바에 따라 일/주/개월의 기간에 걸쳐 약물의 지속 방출을 가능하게 할 데포 제제에 의해 투여될 수 있다.

[0473] 본원에 기재된 조성물은 비강내 형태로 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해, 또는 경피 피부 패치를 사용한 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량 투여는, 물론, 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적인 것이다.

- [0474] 조성물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 즉 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 추진제의 존재 또는 부재 하에 생성된 에어로졸 스프레이 및 시럽에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 제약 실시예에 부합하는, 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (본원에서 제약 담체로서 집합적으로 지칭됨)와의 혼합물로 투여된다.
- [0475] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 비제한적으로, 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨 및 소르비톨과 조합될 수 있고; 액체 형태로의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구, 비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올, 글리세롤, 및 물과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대, 비제한적으로, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라카칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 투여 형태에 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨 및 염화나트륨을 포함한다. 붕해제는 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트 및 크산탄 검을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0476] 본원에 기재된 조성물은 또한 혼합 미셀 또는 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다. 투과 증진제가 약물 흡수를 증진시키기 위해 첨가될 수 있다.
- [0477] 전구약물이 제약의 수많은 바람직한 특성 (즉, 용해도, 생체이용률, 제조성 등)을 증진시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본원에 기재된 화합물은 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 대상은 본원에 청구된 화합물의 전구약물, 그의 전달 방법, 및 그를 함유하는 조성물을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0478] 본원에 기재된 조성물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐-피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본원에 기재된 조성물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엠틸론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체와 조합될 수 있다.
- [0479] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 0.01 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0480] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 및 스테아르산을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 기간에 걸쳐 의학의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적 붕해를 위해 장용 코팅될 수 있다.
- [0481] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 수용을 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0482] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우에, 완충제 물질을 함유한다. 단독의 또는 조합된 향산 화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산은 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올과 같은 보존제를 함유할 수 있다.
- [0483] 적합한 제약 담체는 이러한 분야에서 표준 참조 교재 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company (1995)]에 기재되어 있다.
- [0484] 본원에 기재된 화합물의 투여를 위한 대표적인 유용한 제약 투여 형태는 하기와 같이 예시될 수 있다:
- [0485] 캡슐
- [0486] 다수의 단위 캡슐은 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐을 분말화 활성 성분 100 밀리그램, 락토스 150 밀리그램, 셀

룰로스 50 밀리그램 및 스테아르산마그네슘 6 밀리그램으로 충전시킴으로써 제조될 수 있다.

- [0487] 연질 젤라틴 캡슐
- [0488] 소화가 가능한 오일, 예컨대 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프의 수단에 의해 젤라틴 내에 주입하여 활성 성분 100 밀리그램을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성할 수 있다. 캡슐은 세척 및 건조되어야 한다.
- [0489] 정제
- [0490] 정제는 통상적인 절차에 의해, 투여 단위가 예를 들어 활성 성분 100 밀리그램, 콜로이드성 이산화규소 0.2 밀리그램, 스테아르산마그네슘 5 밀리그램, 미세결정질 셀룰로스 275 밀리그램, 전분 11 밀리그램 및 락토스 98.8 밀리그램이도록 제조될 수 있다. 적절한 코팅을 적용하여 식미성을 증가시키거나 흡수를 지연시킬 수 있다.
- [0491] 주사제
- [0492] 본원에 기재된 펩티드 조성물의 주사가 가능한 제제는 규제 기관에 의해 승인된 바와 같은 부형제의 사용을 필요로 할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 이들 부형제는, 용매 및 공-용매, 가용화제, 유화제 또는 증점제, 킬레이트화제, 항산화제 및 환원제, 항미생물 보존제, 완충제 및 pH 조정제, 벌크제, 보호제, 및 장성 조정제 및 특수 첨가제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 주사가 가능한 제제는 멸균, 발열원 무함유이어야 하고, 용액의 경우에, 미립자 물질 무함유이어야 한다.
- [0493] 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물은 예를 들어, 1.5 중량%의 활성 성분을, 공-용매 또는 다른 부형제를 함유할 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 제약상 허용되는 완충제 중에서 교반함으로써 제조될 수 있다. 용액은 염화나트륨에 의해 등장성이 되어야 하고 멸균되어야 한다.
- [0494] 특히 하기 예시적인 실시예를 포함한 본 출원에 사용된 약어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 사용된 약어 중 일부는 하기와 같다: HOBt는 히드록시벤조트리아졸; HOAt는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸; DIC는 N,N'-디이소프로필카르보디이미드; HBTU는 O-(벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; BOP는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트; PyBOP는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트; TIS 또는 TIPS는 트라이소프로필실란; DMSO는 디메틸설폭시드; MeCN 또는 ACN은 아세토니트릴; DCM은 디클로로메탄; min은 분; NMP는 N-메틸피롤리딘; h는 시간; RT는 실온 또는 체류 시간 (문맥이 지시할 것임); EtOAc는 에틸 아세테이트; Fmoc는 9-플루오렌틸메틸옥시카르보닐; OAc는 아세테이트; MeOH는 메탄올; TFA는 트리플루오르아세트산; Et는 에틸; DMAP는 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘; EDCI는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드; EtOH는 에탄올; DEA는 디에틸아민; DCC는 디시클로헥실카르보디이미드; DMF는 N,N-디메틸포름아미드; EtOAc는 에틸 아세테이트; DIEA는 디이소프로필에틸아민; 및 HATU는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이다.
- [0495] 현탁액
- [0496] 수성 현탁액은 경구 및/또는 비경구 투여를 위해, 예를 들어 각각 5 mL가 미분된 활성 성분 100 mg, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 20 mg, 벤조산나트륨 5 mg, 소르비톨 용액, U.S.P. 1.0 g, 및 바닐린 또는 다른 식미성 향미제 0.025 mL를 함유하도록 제조될 수 있다.
- [0497] 생분해성 마이크로입자
- [0498] 주사에 의한 투여에 적합한 지속-방출 비경구 조성물은, 예를 들어 적합한 생분해성 중합체를 용매에 용해시키고, 중합체 용액에 활성제를 첨가하여 혼입시키고, 매트릭스로부터 용매를 제거하며, 그에 의해 활성제가 매트릭스 전반에 분포된 중합체 매트릭스를 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0499] 펩티드 합성
- [0500] 기 -C(O)NH-는 달리 나타내지 않는 한 링커 X 및 X' 내에서 2개의 가능한 배향 (예를 들어, -C(O)NH-로서 또는 -NHC(O)-로서) 중 어느 하나로 배향될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0501] 본원에서 본 개시내용의 기재는 화학 결합의 법칙 및 원칙과 일치하도록 해석되어야 한다. 본 개시내용에 의해 포괄된 화합물은 제약 작용제로서 사용하기에 적합하게 안정한 것들인 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, X가 1 내지 172개의 원자의쇄이고, 여기서 원자는 탄소 및 산소로부터 선택되고, 여기서쇄는 그 안에 포매된

-NHC(O)NH- 및 -C(O)NH-로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기를 함유할 수 있고; 여기서 세는 -CO₂H, -C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH₂, 및 -(CH₂)CO₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 기로 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에서, 이것이 다중 헤테로원자가 서로 연결된 것 (즉, -O-O- 또는 O-NHC(O)NH-)인 화합물을 포괄하지 않는 것으로 이해되어야 하며, 이는 이들이 안정한 분자로 고려되지 않기 때문이다. 또 다른 예에서, X는 2개의 헤테로원자가 단지 1개의 탄소에 의해 분리된 것인 화합물을 포괄하지 않을 것이며, 이는 이것이 안정한 것으로 고려되지 않기 때문이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학 결합의 일반적 원칙 및 안정성을 기준으로 하여 어떤 화합물이 안정하고 안정하지 않을 것인지를 인지할 것이다.

[0502] 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드의 화학적 합성은 단계적 고체 상 합성, 펩티드 단편의 입체형태적-보조 재라이게이션을 통한 반합성, 클로닝 또는 합성 펩티드 절편의 효소적 라이게이션, 및 화학적 라이게이션을 포함한 다양한 기술분야 인지 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 본원에 기재된 마크로시클릭 펩티드 및 그의 유사체를 합성하기 위한 바람직한 방법은 다양한 고체-상 기술 예컨대 문헌 [Chan, W.C. et al., eds., Fmoc Solid Phase Synthesis, Oxford University Press, Oxford (2000); Barany, G. et al., The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 2: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York (1980); 및 Stewart, J.M. et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984)]에 기재된 것들을 사용하는 화학적 합성이다. 바람직한 전략은 아미노산 측쇄의 일시적 보호를 위한 tert-부틸 기와 조합된 α-아미노 기의 일시적 보호를 위한 Fmoc (9-플루오레닐메틸 메틸-옥시카르보닐) 기를 기초로 한다 (예를 들어 문헌 [Atherton, E. et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 9: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, Udenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987)]을 참조함).

[0503] 펩티드는 불용성 중합체 지지체 (또한 "수지"로서 지칭됨) 상에서 펩티드의 C-말단으로부터 시작하여 단계적 방식으로 합성될 수 있다. 합성은 아미드 또는 에스테르 연결의 형성을 통해 펩티드의 C-말단 아미노산을 수지에 부가하는 것에 의해 개시된다. 이는 각각 C-말단 아미드 또는 카르복실산으로서 생성되는 펩티드의 결과적인 방출을 가능하게 한다.

[0504] 합성에 사용되는 C-말단 아미노산 및 모든 다른 아미노산은 그의 α-아미노 기, 및 α-아미노 보호기가 합성 동안 선택적으로 제거될 수 있도록 차별적으로 보호된 측쇄 관능기 (존재하는 경우에)를 가질 것이 요구된다. 아미노산의 커플링은 활성 에스테르로서의 그의 카르복실 기의 활성화, 및 수지에 부가된 N-말단 아미노산의 차단되지 않은 α-아미노 기와의 그의 반응에 의해 수행된다. 전체 펩티드 서열이 어셈블리될 때까지, α-아미노 기 탈보호 및 커플링 순서는 반복된다. 이어서, 펩티드는 통상적으로 부반응을 제한하는 적절한 스캐빈저의 존재 하에 측쇄 관능기의 병행 탈보호와 함께 수지로부터 방출된다. 생성된 펩티드는 최종적으로 역상 HPLC에 의해 정제된다.

[0505] 최종 펩티드에 대한 전구체로서 요구되는 펩티드-수지의 합성은 상업적으로 입수가능한 가교 폴리스티렌 중합체 수지 (노바바이오켄, 캘리포니아주 샌디에고; 어플라이드 바이오시스템즈, 캘리포니아주 포스터 시티)를 이용한다. 바람직한 고체 지지체는, C-말단 카르복시아미드의 경우에 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세틸-p-메틸 벤즈히드릴아민 수지 (링크 아미드 MBHA 수지); 9-Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 아미드 수지); 4-(9-Fmoc)아미노메틸-3,5-디메톡시페녹시)발레릴-아미노메틸-메리필드 수지 (PAL 수지)이다. 제1 및 후속 아미노산의 커플링은 각각 DIC/HOBt, HBTU/HOBt, BOP, PyBOP, 또는 DIC/6-Cl-HOBt, HCTU, DIC/HOAt 또는 HATU로부터 생성된 HOBt, 6-Cl-HOBt 또는 HOAt 활성 에스테르를 사용하여 달성될 수 있다. 바람직한 고체 지지체는 보호된 펩티드 단편의 경우에 2-클로로트라이틸 클로라이드 수지 및 9-Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 아미드 수지)이다. 2-클로로트라이틸 클로라이드 수지 상에의 제1 아미노산의 로딩은 Fmoc-보호된 아미노산을 수지와 디클로로메탄 및 DIEA 중에서 반응시킴으로써 최적으로 달성된다. 필요한 경우에, 소량의 DMF를 첨가하여 아미노산의 용해를 용이하게 할 수 있다.

[0506] 본원에 기재된 펩티드 유사체의 합성은 단일 또는 다중-채널 펩티드 합성기, 예컨대 CEM 리버티 마이크로웨이브 합성기, 또는 단백질 테크놀로지스, 인크. 프렐류드 (6 채널) 또는 심포니 (12 채널) 합성기를 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0507] 각각의 펩티드를 위한 펩티드-수지 전구체는 임의의 표준 절차를 사용하여 절단 및 보호될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [King, D.S. et al., Int. J. Peptide Protein Res., 36:255-266 (1990)] 참조). 바람직한 방법론은, 및 스캐빈저로서 TIS의 존재 하에 TFA를 사용하는 것이다. 전형적으로, 펩티드-수지를 TFA/물/TIS

(94:3:3, v:v:v; 1 mL/100 mg 펩티딜 수지) 중에서 2-6시간 동안 실온에서 교반한다. 이어서 소비된 수지를 여과하고, TFA 용액을 감압 하에 농축 또는 건조시킨다. 생성된 조 펩티드를 침전시키고 Et₂O로 세척하거나, 또는 정제용 HPLC에 의한 정제를 위해 DMSO 또는 50% 수성 아세트산에 직접 재용해시킨다.

[0508] 목적하는 순도를 갖는 펩티드는, 예를 들어, 워터스 모델 4000 또는 시마즈(Shimadzu) 모델 LC-8A 액체 크로마토그래프 상에서 정제용 HPLC를 사용하는 정제에 의해 수득될 수 있다. 조 펩티드의 용액을 YMC S5 ODS (20X 100 mm) 칼럼에 주입하고, 둘 다 0.1% TFA로 완충된 물 중 MeCN의 선형 구배로 14-20 mL/분의 유량을 사용하여 220 nm에서 UV 흡광도에 의해 용출액을 모니터링하면서 용리시킨다. 정제된 펩티드의 구조는 전자-스프레이 MS 분석에 의해 확인될 수 있다.

[0509] 분석 데이터:

[0510] 질량 분광측정법: "ESI-MS(+)"는 양이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-MS(-)"는 음이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(+)"는 양이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(-)"는 음이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미한다. 검출된 질량은 "m/z" 단위 지정에 따라 보고된다. 1000 초과의 정확한 질량을 갖는 화합물은 종종 이중-하전 또는 삼중-하전 이온으로 검출되었다.

[0511] 고해상도 질량 분광측정법 (HRMS) 분석은 25,000 분해능 (높이 반치 폭, FWHM)에서 작동하는 양성 또는 음성 전기분무 이온화를 사용하여 푸리에 변환 오비트랩 질량 분광계 (엑스엑티브, 캘리포니아주 산호세 소재의 씨모피셔 사이언티픽 상에서 수행하였다. 기기는 제조업체의 규격에 따라 매일 보정하여 질량 정확도 오차 < 5 ppm 이 되게 하였다. 운영 소프트웨어인 엑스칼리버를 사용하여 이론적 질량-대-전하 값을 계산하고, 수득된 데이터를 프로세싱하였다.

[0512] 분석 LCMS 조건 A:

[0513] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 50°C; 구배: 2% B에서 98% B, 1분에 걸침, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0514] 분석 LCMS 조건 C:

[0515] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 물, 0.2% 포름산 및 0.01% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.2% 포름산, 0.01% TFA 함유; 온도: 50°C; 구배: 2% B에서 80% B, 2분에 걸침, 80% B에서 98% B, 0.1분에 걸침, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0516] 분석 LCMS 조건 D:

[0517] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0518] 분석 LCMS 조건 E:

[0519] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50°C; 구배: 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0520] 분석 HPLC 조건 B:

[0521] 칼럼: YMC 팩 ODS-AQ 3 μ m 150x4.6mm; 이동상 A: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유; 온도: 40°C; 구배: 10% B에서 100% B, 10 내지 40분에 걸침; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0522] 일반적 절차:

[0523] 프렐류드 방법 A:

[0524] 모든 조작을 프렐류드 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지스) 상에서 자동화 하에 수행하였다. 모든 절차는 달리 언급되지 않는 한 하단 프리이 장착된 10 또는 45 mL 폴리프로필렌 튜브에서 수행하였다. 튜브를 튜브의 하단 및 상단 둘 다를 통해 프렐류드 펩티드 합성기에 연결하였다. DMF 및 DCM을 튜브의 상단을 통해 첨가할

수 있었으며, 이를 튜브의 측면으로 동등하게 세척해 내었다. 나머지 시약을 튜브의 하단을 통해 첨가하고, 프릿을 통해 통과시켜 수지를 접촉시켰다. 모든 용액을 튜브의 하단을 통해 제거하였다. "주기적 교반"은 하단 프릿을 통한 N_2 기체의 짧은 펄스를 기재하며; 펄스는 대략 5초 동안 지속되고, 30초마다 발생한다. 아미노산 용액은 일반적으로 제조로부터 3주 이후에는 사용하지 않았다. HATU 용액은 제조 5일 이내에 사용하였다. DMF = 디메틸포름아미드; HCTU = 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄; HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트; NMM = N-메틸모르폴린; 시버 = Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시, 여기서 "3-일옥시"는 폴리스티렌 수지에 대한 연결성의 위치 및 유형을 기재한다. 사용되는 수지는 시버 링커 (질소에서 Fmoc-보호됨)를 갖는 메리필드 중합체 (폴리스티렌); 100-200 메쉬, 1% DVB, 0.71 mmol/g 로딩이다. 사용되는 통상의 아미노산은 하기에 열거되어 있으며, 측쇄 보호기는 괄호 안에 제시되어 있다.

[0525] Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-(D)-시스-Pro(4-OtBu)-OH; Fmoc-(D)-트랜스-Pro(4-OtBu)-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

[0526] "프렐류드 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 시버 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 상기 기재된 시버-메리필드 수지 대략 140 mg에 상응한다. 모든 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 아미노산 커플링 전에, 모든 펩티드 합성 순서를 "수지-팽윤 절차"로서 하기 기재된 수지-팽윤 절차로 시작하였다. 1급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "단일-커플링 절차"를 사용하였다. 2급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "2급 아민-커플링 절차"를 사용하였다. 펩티드의 N-말단에 대한 클로로아세틸 기의 커플링은 하기 상세화된 "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차" 또는 "클로로아세트산 커플링 절차"에 의해 기재된다.

[0527] 수지-팽윤 절차:

[0528] 40 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 메리필드 시버 수지 (140 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 수지를 하기와 같이 3회 세척 (팽윤)하였다: 반응 용기에 DMF (5.0 mL) 및 DCM (5.0 mL)을 첨가하였으며, 이때 혼합물을 반응 용기의 하단으로부터 N_2 버블링하면서 10분 동안 주기적으로 교반한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.

[0529] 단일-커플링 절차:

[0530] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 또는 5분 동안 주기적으로 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 또는 5분 동안 주기적으로 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 5회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 60초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 5.0 mL, 10 당량), 이어서 HATU 또는 HCTU (DMF 중 0.2M, 5.0 mL, 10 당량), 및 최종적으로 NMM (DMF 중 0.8M, 2.5 mL, 20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 60분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물:DIEA:DMF (10:1:89 v/v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0531] 2급 아민-커플링 절차:

[0532] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 또는 5분 동안 주기적으로 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 또는 5분 동안 주기적으로 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 5회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아

미노산 (DMF 중 0.2M, 2.5 mL, 5 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 2.5 mL, 5 당량), 및 최종적으로 NMM (DMF 중 0.8M, 1.5 mL, 12 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 300분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물:DIEA:DMF (10:1:89 v/v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0533] 통상의 아미노산-커플링 절차:

[0534] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 또는 5분 동안 주기적으로 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 또는 5분 동안 주기적으로 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 5회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 0.5 내지 2.5 mL, 1 내지 5 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 0.5 내지 2.5 mL, 1 내지 5 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.8M, 0.5 내지 1.5 mL, 4 내지 12 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 60분 내지 600분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물:DIEA:DMF (10:1:89 v/v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0535] 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A:

[0536] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 5회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 DMF 중 DIPEA (4.0 mmol, 0.699 mL, 40 당량), 및 클로로아세틸 클로라이드 (2.0 mmol, 0.160 mL, 20 당량)의 용액 3.0 mL를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 12 내지 18시간 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH₂Cl₂ (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다.

[0537] 클로로아세트산 커플링 절차 A:

[0538] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 5회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 DMF (2.0 mL), 클로로아세트산 (1.2 mmol, 113 mg, 12 당량), 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (1.2 mmol, 0.187 mL, 12 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 12 내지 18시간 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (4.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH₂Cl₂ (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다.

[0539] CEM 방법 A:

[0540] 모든 조작을 CEM 리버티 마이크로웨이브 펩티드 합성기 (CEM 코포레이션) 상에서 자동화 하에 수행하였다. 모든 절차는 달리 언급되지 않는 한 하단 프릿이 장착된 30 또는 125 mL 폴리프로필렌 튜브에서 CEM 디스커버리 마이크로웨이브 단위에 대해 수행하였다. 튜브를 튜브의 하단 및 상단 둘 다를 통해 CEM 리버티 합성기에 연결하였다. DMF 및 DCM을 튜브의 상단 및 하단을 통해 첨가할 수 있었으며, 이를 튜브의 측면으로 동등하게 세척해 내었다. 상단으로부터 수지를 옮기는 동안에 제외하고는 모든 용액을 튜브의 하단을 통해 제거하였다. "주기적 교반"은 하단 프릿을 통한 N₂ 기체의 짧은 버블링을 기재한다. 아미노산 용액은 일반적으로 제조로부터 3 주 이후에는 사용하지 않았다. HATU 용액은 제조 5일 이내에 사용하였다. DMF = 디메틸포름아미드; HCTU = 2-(6-클로로-1-H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄; HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트; DIEA/DIPEA = 디이소프로필에틸아민; 시버 = Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시, 여기서 "3-일옥시"는 폴리스티렌 수지에 대한 연결성에 대한 위치 및 유형을 기재한다. 사용되는 수지는 시버 링커 (질소에서 Fmoc-보호됨)를 갖는 메리필드 중합체 (폴리스티렌); 100-200 메쉬, 1% DVB, 0.71 mmol/g 로딩이다. 사용되는 통상의 아미노산은 하기에 열거되어 있으며, 측쇄 보호기는 괄호 안에 제시되어 있다. Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

[0541] "CEM 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 시버 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 상기 기재된 시버-메리필드 수지 대략 140 mg에 상응한다. 모든 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 아미노산 커플링 전에, 모든 펩티드 합성 순서를 "수지-팽윤 절차"로서 하기 기재된 수지-팽윤 절차로 시작하였다. 1급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "단일-커플링 절차"를 사용하였다. 2급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "2급 아민-커플링 절차"를 사용하였다. 펩티드의 N-말단에 대한 클로로아세트산의 커플링은 상기 상세화된 "클로로아세트산 클로라이드 커플링 절차" 또는 "클로로아세트산 커플링 절차"에 의해 기재된다.

[0542] 수지-팽윤 절차:

[0543] 50 mL 폴리프로필렌 원추형 튜브에 메리필드 시버 수지 (140 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 이어서, DMF (7 mL)를 튜브에 첨가하고, 이어서 DCM (7 mL)을 첨가하였다. 이어서, 수지를 용기의 상단으로부터 반응 용기로 옮겼다. 절차를 추가적으로 2회 반복하였다. DMF (7 mL)를 첨가하고, 이어서 DCM (7 mL)을 첨가하였다. 반응 용기의 하단으로부터 15분 동안 N₂ 버블링하면서 수지가 팽윤되도록 한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.

[0544] 표준 커플링 절차:

[0545] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 2.5 mL, 5 당량), HATU (DMF 중 0.5M, 1.0 mL, 5 당량), 및 DIPEA (NMP 중 2M, 0.5 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 버블링에 의해 75°C에서 5분 동안 Fmoc-Cys(Trt)-OH 및 Fmoc-His(Trt)-OH를 제외한 모든 아미노산에 대해 혼합하였으며, 이를 50°C에서 커플링시키고, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 아세트산 무수물:DIEA:DMF (10:1:89 v/v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 65°C에서 2분 동안 버블링한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0546] 이중-커플 커플링 절차:

- [0547] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 2.5 mL, 5 당량), HATU (DMF 중 0.5M, 1.0 mL, 5 당량), 및 DIPEA (NMP 중 2M, 0.5 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 버블링에 의해 75℃에서 5분 동안 Fmoc-Cys(Trt)-OH 및 Fmoc-His(Trt)-OH를 제외한 모든 아미노산에 대해 혼합하였으며, 이를 50℃에서 커플링시키고, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 2.5 mL, 5 당량), HATU (DMF 중 0.5M, 1.0 mL, 5 당량), 및 DIPEA (NMP 중 2M, 0.5 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 버블링에 의해 75℃에서 5분 동안 Fmoc-Cys(Trt)-OH 및 Fmoc-His(Trt)-OH를 제외한 모든 아미노산에 대해 혼합하였으며, 이를 50℃에서 커플링시키고, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 아세트산 무수물:DIEA:DMF (10:1:89 v/v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 주기적으로 2분 동안 버블링한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0548] 통상의 아미노산-커플링 절차:
- [0549] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 HATU (2.5 당량 내지 10 당량)가 들은 아미노산 용액 (1.25 mL 내지 5 mL, 2.5 당량 내지 10 당량), 및 최종적으로 DIPEA (NMP 중 2M, 0.5 mL 내지 1 mL, 20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃ 내지 75℃에서 5분 내지 2시간 동안 N₂ 버블링하여 혼합한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 반응 용기에 아세트산 무수물:DIEA:DMF (10:1:89 v/v/v, 5.0 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 65℃에서 2분 동안 버블링한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척, 이어서 하단으로부터 DMF (7 mL) 세척 및 최종적으로 상단으로부터 DMF (7 mL) 세척. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0550] 수지 상 N-메틸화 (Turner, R. A.; Hauksson, N. E.; Gipe, J. H.; Lokey, R. S. Org. Lett. 2013, 15(19), 5012-5015):
- [0551] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "수지 상 N-메틸화"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 펩티드를 생성하는데 사용된 수지에 결합된 시버 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 절차에 사용된 펩티드의 양의 직접적 결정을 기반으로 하지 않는다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다.
- [0552] 수지를 프릿이 장착된 25 mL 시린지로 옮겼다. 수지에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3분 동안 진탕시킨 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 DMF (4.0 mL)로 3회 세척하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 4.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3분 동안 진탕시킨 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 3회 DMF (4.0 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하고, 이어서 DCM (4.0 mL)을 3회 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다.
- [0553] 수지를 DMF (2.0 mL) 및 에틸 트리플루오로아세테이트 (0.119 mL, 1.00 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.181 mL, 1.20 mmol) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 진탕기 상에 60분 동안 두었다. 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 3회 DMF (4.0 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물

을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하고, 이어서 DCM (4.0 mL)을 3회 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 건조 THF (2.0 mL)로 3회 세척하여 임의의 잔류수를 제거하였다. 오븐 건조된 4.0 mL 바이알에서 THF (1.0 mL), 건조 4 Å 분자체 (20 mg) 상 트리페닐포스핀 (131 mg, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 혼합 용액을 수지 상으로 옮기고, 이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.097 mL, 0.5 mmol)를 천천히 첨가하였다. 수지를 15분 동안 진탕시켰다. 용액을 프릿을 통해 배출하고, 수지를 건조 THF (2.0 mL)로 3회 세척하여 임의의 잔류수를 제거하였다. 오븐 건조된 4.0 mL 바이알에서 THF (1.0 mL), 건조 4 Å 분자체 (20 mg) 상 트리페닐포스핀 (131 mg, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 혼합 용액을 수지 상으로 옮기고, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.097 mL, 0.5 mmol)를 천천히 첨가하였다. 수지를 15분 동안 진탕시켰다. 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 3회 DMF (4.0 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하고, 이어서 DCM (4.0 mL)을 3회 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다.

[0554] 수지를 에탄올 (1.0 mL) 및 THF (1.0 mL) 중에 현탁시키고, 소듐 보로히드라이드 (37.8 mg, 1.000 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 진탕기 상에서 30분 동안 혼합하였다. 용액을 프릿을 통해 배출하고, 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 3회 DMF (4.0 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하고, 이어서 DCM (4.0 mL)을 3회 첨가하고, 생성된 혼합물을 3초 동안 진탕시킨 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다.

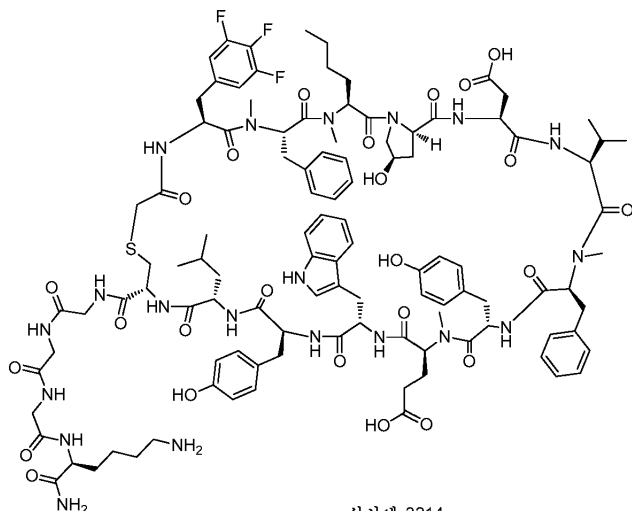
[0555] 전반적 탈보호 방법 B:

[0556] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "전반적 탈보호 방법 B"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 시버 링커의 양에 의해 결정된다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. "탈보호 용액"은 트리플루오로아세트산:트리이소프로필실란:디티오프레이트 (94:3:3 v:v:w)를 사용하여 제조하였다. 수지를 반응 용기로부터 제거하고, 프릿이 장착된 25 mL 시린지로 옮겼다. 시린지에 "탈보호 용액" (5.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진탕기에서 5분 동안 혼합하였다. 용액을 여과하고, 디에틸 에테르 (30 mL) 중에 희석하였다. 침전된 고체를 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 경사분리하고, 고체를 디에틸 에테르 (25 mL) 중에 재현탁시켰다. 현탁액을 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 경사분리하고, 나머지 고체를 디에틸 에테르 (25 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 경사분리하고, 나머지 고체를 고진공 하에 건조시켰다. 조 펩티드를 백색 내지 회백색 고체로서 수득하였다.

[0557] 고리화 방법 C:

[0558] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. 고리화 방법 C"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 펩티드를 생성하는데 사용된 수지에 결합된 시버 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 절차에 사용된 펩티드의 양의 직접적 결정을 기반으로 하지 않는다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 조 펩티드 고체를 아세트니트릴:수성 0.1M 중탄산암모늄 완충제 (11 mL:24 mL)의 용액 중에 용해시킨 다음, 용액을 수성 NaOH (1.0 M)를 사용하여 조심스럽게 pH = 8.5-9.0으로 조정하였다. 이어서, 용액을 진탕기를 사용하여 12 내지 18시간 동안 혼합하였다. 반응 용액을 농축시킨 다음, 잔류물을 아세트니트릴:물 중에 용해시켰다. 이 용액을 역상 HPLC 정제에 적용하여 목적 시클릭 펩티드를 수득하였다.

[0559] 실시예 3214의 제조



실시예 3214

[0560]
[0561] 실시예 3214는 하기 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다.

[0562] 40 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 시버 수지 (140 mg, 0.100 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 프렐류드 펩티드 합성기 상에 두었다. 이어서, 하기 절차를 순차적으로 수행하였다:

[0563] "프렐류드 방법 A: 수지-팽윤 절차"를 따르고;

[0564] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Lys(Boc)-OH 하에 따르고;

[0565] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Gly-OH 하에 따르고;

[0566] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Gly-OH 하에 따르고;

[0567] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Gly-OH 하에 따르고;

[0568] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Cys(Trt)-OH 하에 따르고;

[0569] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Leu-OH 하에 따르고;

[0570] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 하에 따르고;

[0571] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Trp(Boc)-OH 하에 따르고;

[0572] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Glu(OtBu)-OH 하에 따르고;

[0573] "프렐류드 방법 A: 2급 아민-커플링 절차"를 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 하에 6시간 동안 따르고;

[0574] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Phe-OH 하에 따르고;

[0575] "프렐류드 방법 A: 2급 아민-커플링 절차"를 Fmoc-Val-OH 하에 6시간 동안 따르고;

[0576] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-Asp(OtBu)-OH 하에 따르고;

[0577] "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"를 Fmoc-시스-(D)-Pro(4-OH)-OH 하에 따르고;

[0578] "프렐류드 방법 A: 2급 아민-커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Nle-OH 하에 6시간 동안 따르고;

[0579] "프렐류드 방법 A: 2급 아민-커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Phe-OH 하에 6시간 동안 따르고;

[0580] "프렐류드 방법 A: 2급 아민-커플링 절차"를 Fmoc-Phe(3,4,5-트리-F)-OH 하에 6시간 동안 따르고;

[0581] "프렐류드 방법 A: 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A"를 따르고;

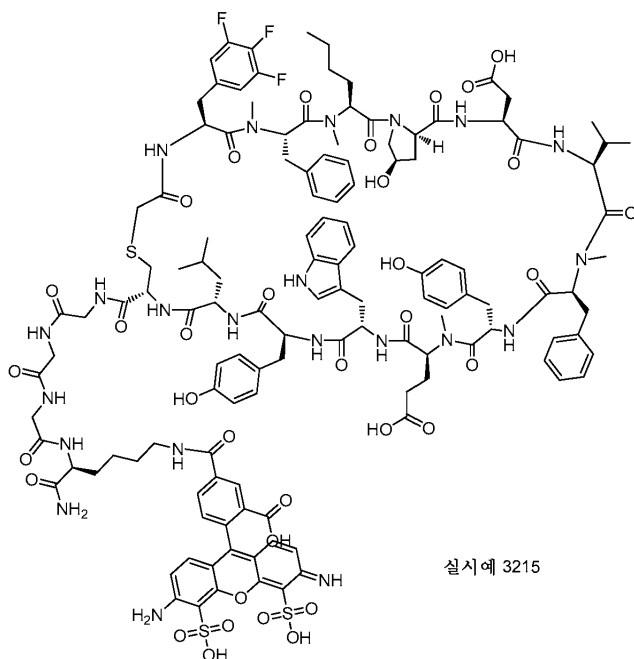
[0582] "전반적 탈보호 방법 B"를 따르고;

[0583] "고리화 방법 C"를 따랐다.

[0584] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 루나 20x250 5u 입자; 이동상 A:

물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유; 구배: 35-95% B, 50분에 걸침, 이어서 95% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.3 mg이었고, "분석 HPLC 조건 B"에 의한 그의 추정 순도는 A 중 35%에서 80% 완충제 B의 구배를 30분에 걸쳐 사용하여 80%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 1.33분; ESI-MS(+) m/z 1104.1 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1103.5019 (M+2H); 실측치: 1103.5034 (M+2H).

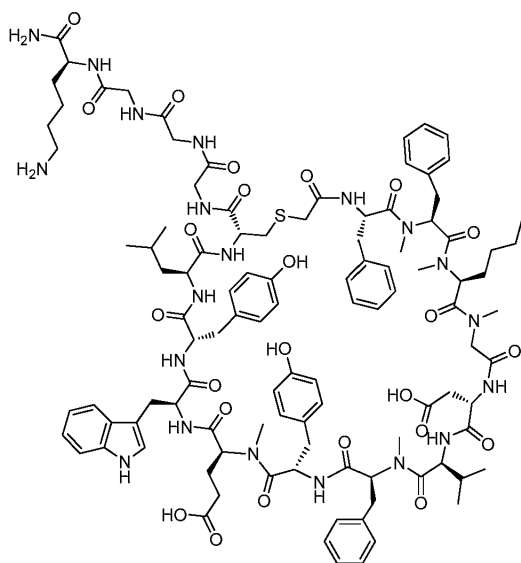
[0585] 실시예 3215의 제조



[0586]

[0587] 실시예 3214로부터의 화합물 (4.7 mg, 2.130 μ mol)을 0.4mL DMF/ACN (1:1) 중에 용해시켰다. DIEA (3.72 μ l, 0.021 mmol)를 첨가하고, 이어서 DMF/CH₃CN/DMSO (1:1:1) 중 알렉사-5-SDP 에스테르 (2.93mg, 3.5 μ mol, 몰레큘라 프로브스, A30052)의 0.9 mL 용액을 첨가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건을 사용하여 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: YMC ODS-AQ 100 x 10mm S-5 μ m 12nm; 이동상 A: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-75% B, 50분에 걸침, 이어서 75% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 0.75 mg이었고, "분석 HPLC 조건 B"에 의한 그의 추정 순도는 35%에서 65% 완충제 B의 구배를 30분에 걸쳐 사용하여 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 1.39분; ESI-MS(+) m/z 1362.5 (M+2H).

[0588] 실시예 3619의 제조



실시예 3619

[0589]

[0590] 실시예 3619는 하기 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다.

[0591] 50 mL 폴리프로필렌 튜브에 시버 수지 (350 mg, 0.250 mmol)를 첨가하고, 튜브를 CEM 리버티 마이크로웨이브 펌프 합성기 상에 두었다. 이어서, 하기 절차를 순차적으로 수행하였다:

[0592] "CEM 방법 A: 수지-팽윤 절차"를 따르고;

[0593] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Lys-OH 하에 따르고;

[0594] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Gly-OH 하에 따르고;

[0595] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Gly-OH 하에 따르고;

[0596] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Gly-OH 하에 따르고;

[0597] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Cys(Trt)-OH 하에 따르고;

[0598] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Leu-OH 하에 따르고;

[0599] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 하에 따르고;

[0600] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Trp(tBu)-OH 하에 따르고;

[0601] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Glu-OH 하에 따르고;

[0602] "CEM 방법 A: 2급 아민-커플링 절차"를 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 하에 따르고;

[0603] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Phe-OH 하에 따르고;

[0604] "CEM 방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차"를 Fmoc-Val-OH 하에 10 당량을 사용하여 75°C에서 10분, 이어서 실온에서 2시간 동안 따르고;

[0605] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Asp(OtBu)-OH 하에 따르고;

[0606] "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차"를 Fmoc-Sar-OH 하에 따르고;

[0607] "CEM 방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Nle-OH 하에 5 당량을 사용하여 10분 동안 따르고;

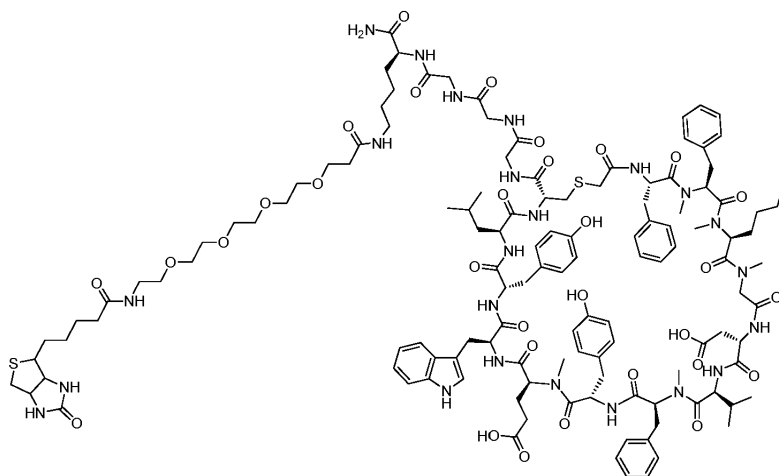
[0608] "CEM 방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차"를 Fmoc-[N-Me]Phe-OH 하에 5 당량을 사용하여 10분 동안 따르고;

[0609] "CEM 방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차"를 Fmoc-Phe-OH 하에 5 당량을 사용하여 10분 동안 따르고;

[0610] "프렐류드 방법 A: 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A"를 따르고, "전반적 탈보호 방법 B"를 따르고, "고리화 방법 C"를 따랐다.

[0611] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메덱스 루나 5u C18(2) 250 x 21.2 약시아, 100A Ser.#520221-1; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 35-75% B, 40분에 걸침, 이어서 85% B까지의 5-분 구배; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발 및 동결건조에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 A 및 C"를 사용하여 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 1.29분; ESI-MS(+) m/z 1056.1 (M+2H). 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 1.33분; ESI-MS(+) m/z 1055.7 (M+2H).; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1056.0077 (M+2H); 실측치: 1056.0077 (M+2H).

[0612] 실시예 3620의 제조



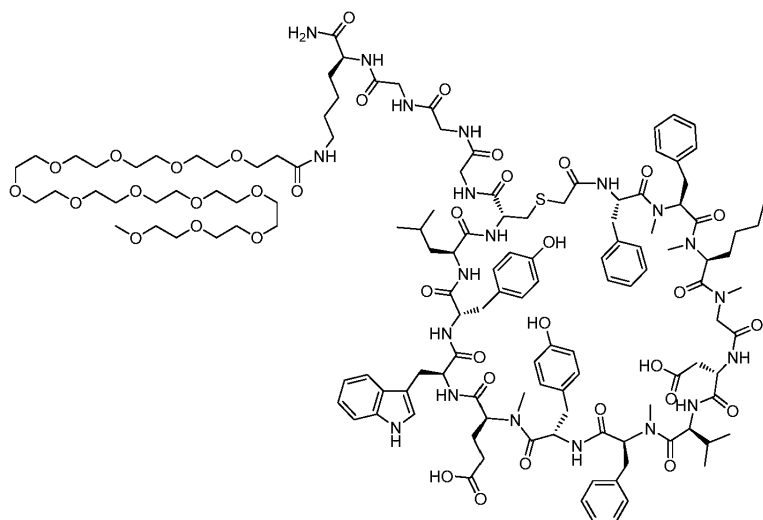
실시예 3620

[0613]

[0614] 실시예 3619로부터의 펩티드 생성물 (8.0 mg, 3.79 μ mol)을 DMF 40 μ L 및 아세토니트릴 20 μ L 중에 용해시켰다. 이 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 17-옥소-21-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10,13-테트라옥사-16-아자헨니코산-1-오에이트 (2.231 mg, 3.79 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.60 μ L, 0.038 mmol)을 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메덱스 루나 5u C18(2) 250 x 21.2 약시아, 100A Ser.#520221-1; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 35-75% B, 40분에 걸침, 이어서 85% B까지의 5-분 구배; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시키고, 동결건조에 의해 추가로 건조시켰다.

[0615] 생성물의 수율은 4.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 A 및 C"를 사용하여 99.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 1.34분; ESI-MS(+) m/z 1292.8 (M+2H). 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 1.56분; ESI-MS(+) m/z 1292.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1292.1206 (M+2H); 실측치: 1292.1219 (M+2H).

[0616] 실시예 3621의 제조

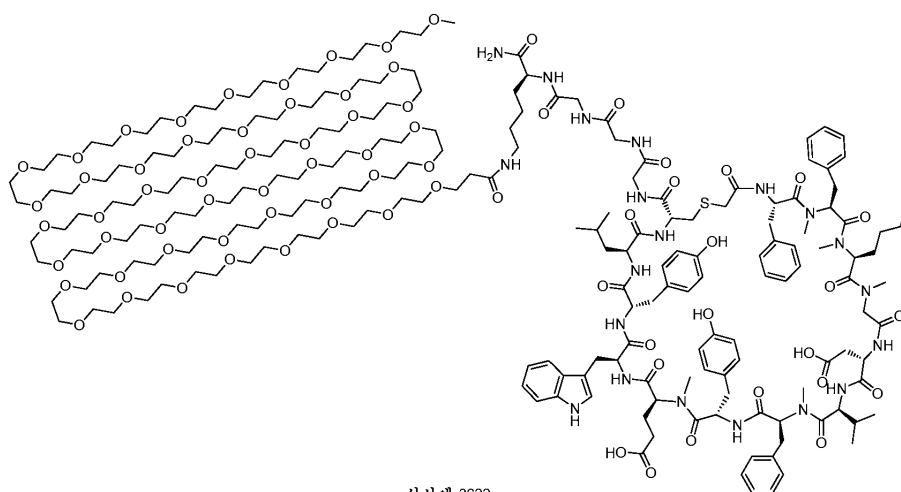


실시예 3621

[0617]

[0618] 실시예 3621은 하기 절차로 구성된 실시예 3619의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "CEM 방법 A: 수지-펩톤 절차", "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차", "CEM 방법 A: 2급 아민-커플링 절차", "CEM 방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 B", 및 "고리화 방법 C". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메덱스 루나 5u C18(2) 250 x 21.2 약시아, 100A Ser.#520221-1; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 35-75% B, 40분에 걸침, 이어서 85% B까지의 5-분 구배; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시키고, 이어서 동결건조시켰다. 펩티드 (6.0 mg, 2.84 μ mol)를 DMF 100 μ L 중에 용해시켰다. 이 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사옥타트리아콘탄-38-오에이트 (1.950 mg, 2.84 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.95 μ L, 0.028 mmol)을 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메덱스 루나 5u C18(2) 250 x 21.2 약시아, 100A Ser.#520221-1; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 35-75% B, 40분에 걸침, 이어서 85% B까지의 5-분 구배; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시키고, 이어서 동결건조시켰다. 생성물의 수율은 4.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 A 및 C"를 사용하여 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 1.34분; ESI-MS(+) m/z 1341.0 (M+2H). 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 1.62분; ESI-MS(+) m/z 1341.4 (M+2H).

[0619] 실시예 3622의 제조



실시예 3622

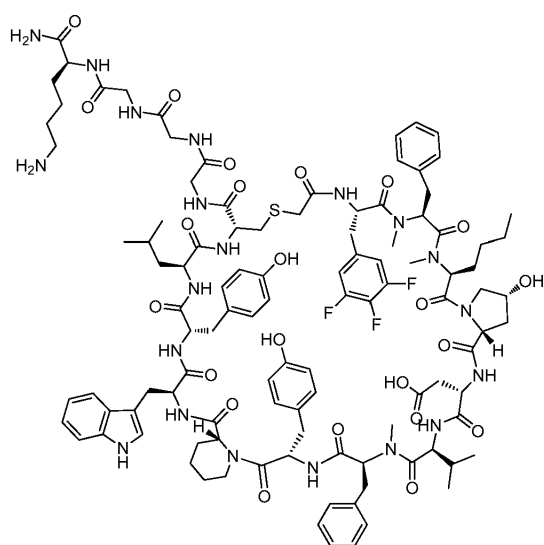
[0620]

[0621] 실시예 3622는 하기 절차로 구성된 실시예 3619의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "CEM 방법 A: 수지-펩톤 절차", "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차", "CEM 방법 A: 2급 아민-커플링 절차", "CEM

방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 B", 및 "고리화 방법 C". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 루나 5u C18(2) 250 x 21.2 약시아, 100A Ser.#520221-1; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 35-75% B, 40분에 걸침, 이어서 85% B까지의 5-분 구배; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시키고, 이어서 동결건조시켰다. 펩티드 (6.0 mg, 2.84 μ mol)를 DMF 100 μ L 중에 용해시켰다. 이 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-노나테트라콘타옥사노나테트라콘타헥탄-149-오에이트 (6.58 mg, 2.84 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.95 μ L, 0.028 mmol)을 첨가하였다. 용액을 3 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 루나 5u C18(2) 250 x 21.2 약시아, 100A Ser.#520221-1; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 35-75% B, 40분에 걸침, 이어서 85% B까지의 5-분 구배; 유량: 15 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시키고, 이어서 동결건조시켰다. 생성물의 수율은 3.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 A 및 C"를 사용하여 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 1.39 분; ESI-MS(+) m/z 1078.7 (M+4H). 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 1.63분; ESI-MS(+) m/z 1078.5 (M+4H).

[0622]

실시예 3623의 제조



실시예 3623

[0623]

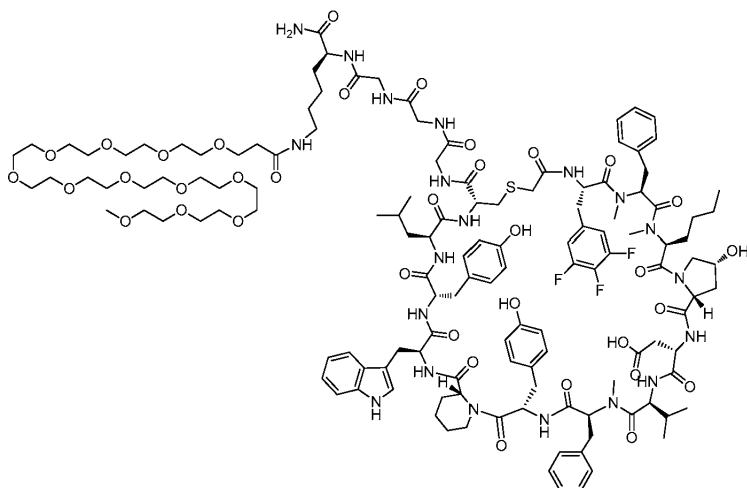
[0624]

실시예 3623은 하기 절차로 구성된 실시예 3619의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "CEM 방법 A: 수지-팽윤 절차", "CEM 방법 A: 표준 커플링 절차", "CEM 방법 A: 통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 B", 및 "고리화 방법 C". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-60% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시키고, 이어서 동결건조시켰다.

[0625]

생성물의 수율은 28 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 D 및 E"를 사용하여 98%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.69분; ESI-MS(+) m/z 1088.1 (M+2H). 분석 LCMS 조건 E: 체류 시간 = 1.80분; ESI-MS(+) m/z 1088.2 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1087.5070 (M+2H); 실측치: 1087.5062 (M+2H).

[0626] 실시예 3624의 제조



실시예 3624

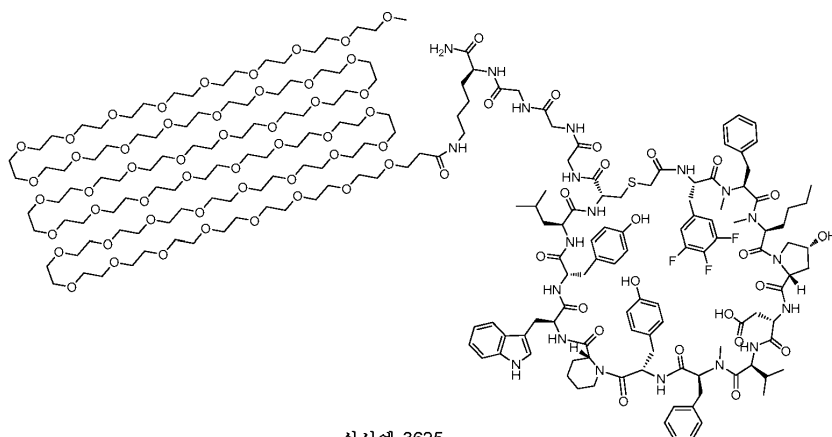
[0627]

[0628]

실시예 3623으로부터의 펩티드 생성물 (8.0 mg, 3.68 μmol)을 DMF 100 μL 중에 용해시켰다. 이 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사옥타트리아콘탄-38-오에이트 (2.78 mg, 4.05 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.41 μL , 0.037 mmol)을 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-60% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 D 및 E"를 사용하여 94%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.71분; ESI-MS(+) m/z 1390.2 (M+2H+2H₂O); 분석 LCMS 조건 E: 체류 시간 = 1.89분; ESI-MS(+) m/z 1372.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1372.6696 (M+2H); 실측치: 1372.6729 (M+2H).

[0629]

실시예 3625의 제조



실시예 3625

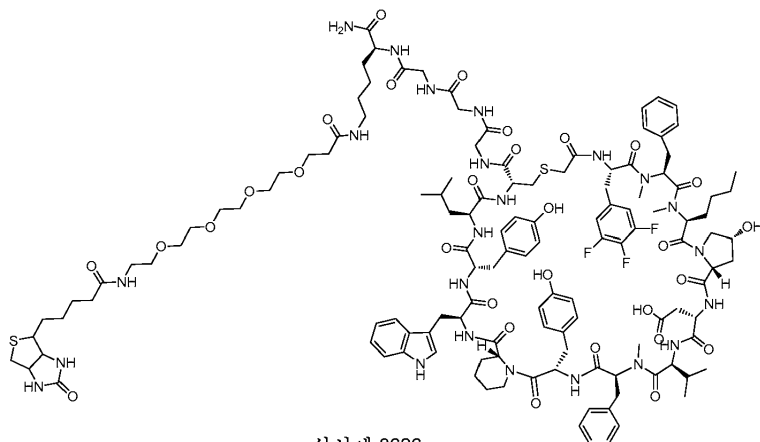
[0630]

[0631]

실시예 3623으로부터의 펩티드 생성물 (8.0 mg, 3.68 μmol)을 DMF 100 μL 중에 용해시켰다. 이 용액에 149-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-149-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-노나테트라콘타옥사노나테트라콘타헥탄-56-올 (9.38 mg, 4.05 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.41 μL , 0.037 mmol)을 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-60% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 D 및 E"를 사용하여 91%였다. 분석 LCMS 조건

D: 체류 시간 = 1.76분; ESI-MS(+) m/z 1112.0 (M+4H+4H₂O). 분석 LCMS 조건 E: 체류 시간 = 1.91분; ESI-MS(+) m/z 1094.8 (M+4H).

[0632] 실시예 3626의 제조



실시예 3626

[0633]

[0634] 실시예 3623으로부터의 펩티드 생성물 (8.0 mg, 3.68 μ mol)을 DMF 100 μ L 중에 용해시켰다. 이 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 17-옥소-21-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10,13-테트라옥사-16-아자헨니코산-1-오에이트 (2.382 mg, 4.05 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.41 μ L, 0.037 mmol)을 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-60% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 "분석 LCMS 조건 D 및 E"를 사용하여 92%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.65분; ESI-MS(+) m/z 1323.8 (M+2H). 분석 LCMS 조건 E: 체류 시간 = 1.81분; ESI-MS(+) m/z 1324.6 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1324.1168 (M+2H)실측치: 1324.1180 (M+2H).

[0635] 분석 데이터:

[0636] 질량 분광측정법: "ESI-MS(+)"는 양이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-MS(-)"는 음이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(+)"는 양이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(-)"는 음이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미한다. 검출된 질량은 "m/z" 단위 지정에 따라 보고된다. 1000 초과의 정확한 질량을 갖는 화합물은 종종 이중-하전 또는 삼중-하전 이온으로서 검출되었다.

[0637] 분석 조건 A:

[0638] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0639] 분석 조건 B:

[0640] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0641] 분석 조건 C:

[0642] 칼럼: 워터스 엑티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세트니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0643] 분석 조건 D:

- [0644] 칼럼: 워터스 액티비 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 메탄올, 0.05% TFA 함유; 온도: 40°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0645] 일반적 절차:
- [0646] 프렐류드 방법 A:
- [0647] 모든 조작을 프렐류드 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지스) 상에서 자동화 하에 수행하였다. 모든 절차는 달리 언급되지 않는 한 하단 프릿이 장착된 10 mL 폴리프로필렌 튜브에서 수행하였으며; 여기서 반응의 규모는 0.100 mmol을 초과하였고, 하단 프릿이 장착된 40 mL 폴리프로필렌 튜브를 사용하였다. 튜브를 튜브의 하단 및 상단 둘 다를 통해 프렐류드 펩티드 합성기에 연결하였다. DMF 및 DCM을 튜브의 상단을 통해 첨가할 수 있었으며, 이를 튜브의 측면으로 동등하게 세척해 내었다. 나머지 시약을 튜브의 하단을 통해 첨가하고, 프릿을 통해 통과시켜 수지를 접촉시켰다. 모든 용액을 튜브의 하단을 통해 제거하였다. "주기적 교반"은 하단 프릿을 통한 N_2 기체의 짧은 펄스를 기재하며; 펄스는 대략 5초 동안 지속되고, 30초마다 발생한다. DMF 중 클로로아세틸 클로라이드 용액을 제조의 24시간 이내에 사용하였다. 아미노산 용액은 일반적으로 제조로부터 3주 이후에는 사용하지 않았다. HATU 용액을 제조의 5일 이내에 사용하였다. DMF = 디메틸포름아미드; HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트; DIPEA = 디이소프로필에틸아민; 링크 = (2,4-디메톡시페닐)(4-알콕시페닐)메탄아민, 여기서 "4-알콕시"는 폴리스티렌 수지에 대한 연결성의 위치 및 유형을 기재한다. 달리 언급되지 않는 한, 사용되는 수지는 링크 링커 (질소에서 Fmoc-보호됨)를 갖는 메리필드 중합체 (폴리스티렌); 100-200 메쉬, 1% DVB, 0.56 mmol/g 로딩이다. 사용되는 통상의 아미노산은 하기에 열거되어 있으며, 측쇄 보호기는 괄호 안에 제시되어 있다. Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.
- [0648] "프렐류드 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 상기 기재된 링크-메리필드 수지 대략 178 mg에 상응한다. 모든 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 아미노산 커플링 전에, 모든 펩티드 합성 순서를 "수지-팽윤 절차"로서 하기 기재된 수지-팽윤 절차로 시작하였다. 1급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "단일-커플링 절차"를 사용하였다. 2급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "이중-커플링 절차"를 사용하였다. 펩티드의 N-말단에 대한 클로로아세틸클로라이드의 커플링은 하기 상세화된 "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"에 의해 기재된다.
- [0649] 수지-팽윤 절차:
- [0650] 수지를 하기와 같이 3회 세척 (팽윤)하였다: 반응 용기에 DMF (2.0 mL)를 첨가하였으며, 이때 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.
- [0651] 단일-커플링 절차:
- [0652] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.8M, 0.5 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수

지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0653] 이중-커플링 절차:

[0654] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.8M, 0.5 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.8M, 0.5 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0655] 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차:

[0656] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 DIPEA (DMF 중 0.8M, 3.0 mL, 24 당량), 이어서 클로로아세틸 클로라이드 (DMF 중 0.8M, 1.65 mL, 13.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 30분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH_2Cl_2 (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 N_2 스트림 하에 15분 동안 두었다.

[0657] 심포니 방법 A:

[0658] 이러한 컬렉션의 절차는 언급된 바를 제외하고는 "프렐류드 방법 A"의 것과 동일하다. 모든 절차에 대해 심포니 X 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지스)를 프렐류드 펩티드 합성기 대신 사용하고, 모든 시약을 반응 용기의 상단을 통해 첨가하였다.

[0659] 수지-팽윤 절차:

[0660] 이러한 절차는 "프렐류드 방법 A: 수지-팽윤 절차"와 동일하다.

[0661] 단일-커플링 절차:

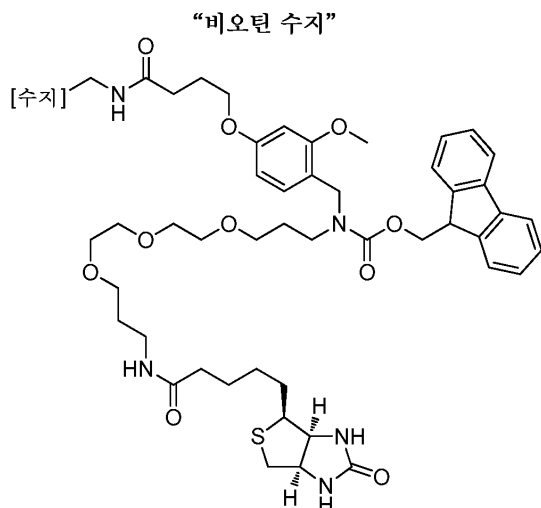
[0662] 이러한 절차는 DIPEA 용액의 농도가 0.4M이었고, 이 용액 1.0 mL를 반응에 전달하였음을 제외하고는 "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차"와 동일하다.

[0663] 이중-커플링 절차:

[0664] 이러한 절차는 DIPEA 용액의 농도가 0.4M이었고, 이 용액 1.0 mL를 반응에 전달하였음을 제외하고는 "프렐류드 방법 A: 이중-커플링 절차"와 동일하다.

[0665] 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차:

- [0666] 이러한 절차는 "프렐류드 방법 A: 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"와 동일하다.
- [0667] 전반적 탈보호 방법 A:
- [0668] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "전반적 탈보호 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. "탈보호 용액"은 40 mL 유리 바이알에서 트리플루오로아세트산 (22 mL), 페놀 (1.325 g), 물 (1.25 mL) 및 트라이소프로필실란 (0.5 mL)을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수지를 반응 용기로부터 제거하고, 4 mL 유리 바이알로 옮겼다. 바이알에 "탈보호 용액" (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진탕기 (1분 동안 1000 RPM, 이어서 1-2시간 동안 500 RPM)에서 격렬히 혼합하였다. 혼합물을 0.2 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 고체를 "탈보호 용액" (1.0 mL) 또는 TFA (1.0 mL)로 추출하였다. 합한 여과물로 채워진 24 mL 시험 튜브에 Et₂O (15 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 격렬히 혼합하였으며, 이때 상당한 양의 백색 고체가 침전되었다. 혼합물을 5분 동안 원심분리한 다음, 용액을 고체로부터 경사분리하고, 폐기하였다. 고체를 Et₂O (20 mL) 중에 현탁시킨 다음; 혼합물을 5분 동안 원심분리하고; 용액을 고체로부터 경사분리하고, 폐기하였다. 최종 시간에 대해, 고체를 Et₂O (20 mL) 중에 현탁시키고; 혼합물을 5분 동안 원심분리하고; 용액을 고체로부터 경사분리하고, 폐기하여 조 펩티드를 백색 내지 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0669] 고리화 방법 A:
- [0670] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "고리화 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하였으며, 여기서 규모는 펩티드를 생성하는데 사용된 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 절차에 사용된 펩티드의 양의 직접적 결정을 기반으로 하지 않는다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 조 펩티드 고체를 MeCN:수성 0.1M NH₄OAc (1:1) 중에 총 18-22 mL의 부피로 용해시키고, 용액을 수성 NaOH (1.0M)를 사용하여 pH = 8.5-9.0으로 조심스럽게 조정하였다. 이어서, 용액을 교반 없이 12-18시간 동안 정치되도록 하였다. 반응 용액을 농축시킨 다음, 잔류물을 DMSO:MeOH 중에 용해시켰다. 이 용액에 역상 HPLC 정제를 적용하여 목적 시클릭 펩티드를 수득하였다.
- [0671] 일반적 합성 순서 A:
- [0672] "일반적 합성 순서 A"는 본원에 기재된 시클릭 펩티드를 수득하는데 사용된 절차의 일반적 순서를 기재한다. 이 일반적 절차의 목적을 위해, "심포니 방법 A"의 절차는 "프렐류드 방법 A"의 것들과 상호교환가능하다. 10 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 "비오틴 수지" (하기 참조) (161 mg, 0.050 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 프렐류드 펩티드 합성기 상에 두었다. 하기 절차에 대해, 이 일반적 합성 순서에서 사용된 수지의 양이 0.050 mmol 규모에 상응하였음에도 불구하고 0.100 mmol 규모에 대해 상기 기재된 시약의 동일한 양을 사용하였다. "프렐류드 방법 A: 수지-팽윤 절차"를 따랐다. 이어서, 아미노산 커플링의 시리즈를 수지-결합된 펩티드의 N-말단이 1급 아민인 경우에 "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차" 또는 수지-결합된 펩티드의 N-말단이 2급 아민인 경우에 "프렐류드 방법 A: 이중-커플링 절차"에 따라 프렐류드 상에서 순차적으로 수행하였다. "프렐류드 방법 A: 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"를 따른 다음; "전반적 탈보호 방법 A"를 따른 다음; "고리화 방법 A"를 따랐다.



수지 = 0.31 mmol/g 로딩
 1% DVB, 100-200 메쉬
 링커 = 비오틴-PEG를 갖는 링크
 CAS 1194054-19-7
 노바바이오펜으로부터의 #8550550001

[0673]

[0674]

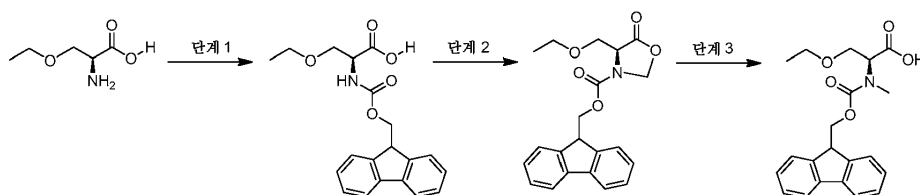
일반적 합성 순서 B:

[0675]

"일반적 합성 순서 B"는 본원에 기재된 시클릭 펩티드를 획득하는데 사용된 절차의 일반적 순서를 기재한다. 이 일반적 절차의 목적을 위해, "심포니 방법 A"의 절차는 "프렐류드 방법 A"의 것과 상호교환가능하다. 10 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 링크-메리필드 수지 (178 mg, 0.100 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 프렐류드 펩티드 합성기 상에 두었다. "프렐류드 방법 A: 수지-팽윤 절차"를 따랐다. 이어서, 아미노산 커플링의 시리즈를 수지-결합된 펩티드의 N-말단이 1급 아민인 경우에 "프렐류드 방법 A: 단일-커플링 절차" 또는 수지-결합된 펩티드의 N-말단이 2급 아민인 경우에 "프렐류드 방법 A: 이중-커플링 절차"에 따라 프렐류드 상에서 순차적으로 수행하였다. "프렐류드 방법 A: 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"를 따른 다음; "전반적 탈보호 방법 A"를 따른 다음; "고리화 방법 A"를 따랐다.

[0676]

(S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)(메틸)아미노)-3-에톡시프로판산의 제조



[0677]

[0678]

단계 1:

[0679]

THF (38 mL) 및 물 (19 mL) 중 (S)-2-아미노-3-에톡시프로판산 (1.5 g, 11.3 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (2.37 g, 28.2 mmol) 및 Fmoc-OSu (3.80 g, 11.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. THF의 제거 후, 잔류물을 1 N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 농축시켜 백색 고체로서의 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-에톡시프로판산, 3.6 g (90%)을 획득하였다.

[0680]

단계 2:

[0681]

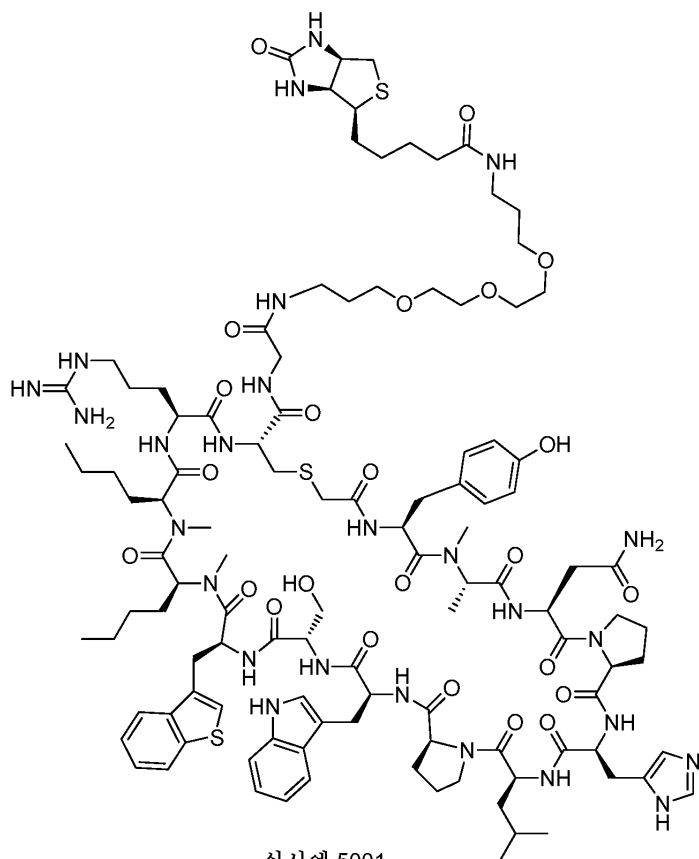
톨루엔 (100 mL) 중 파라포름알데히드 (1.825 g, 60.8 mmol), (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-에톡시프로판산 (3.6 g, 10.1 mmol), 및 p-톨루엔술포산 (0.174 g, 1.01 mmol)이 들은 혼합물을 딥-스타크를 사용하여 물의 공비 제거와 함께 2시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일로서의 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(에톡시메틸)-5-옥소옥사졸리딘-3-카복실레이트, 5.16 g을 수

특하였다.

단계 3:

(S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(2-메톡시에틸)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (0.4 g, 1.089 mmol)를 CHCl_3 (50 mL) 중에 용해시키고, 용액에 트리에틸실란 (0.869 mL, 5.44 mmol) 이어서 TFA (0.923 mL, 12.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 의 양압 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켜 오일 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시킨 다음, 수성 포화 중탄산나트륨 (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 수성 상 및 상 계면에 현탁된 모든 고체를 수집하였다. 이 혼합물을 수성 HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시켰으며, 이때 침전물이 형성되었다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 고체로서의 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)(메틸)아미노)-4-메톡시부탄산, 0.35 g (87% 수율)을 수득하였다.

실시에 5001의 제조



실시에 5001

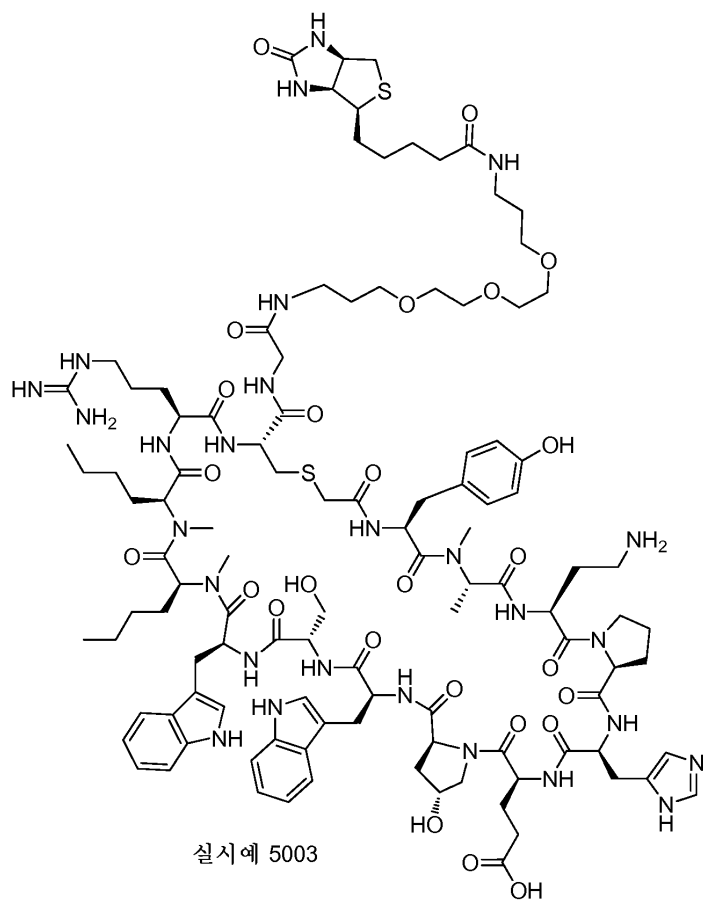
실시에 5001은 "일반적 합성 순서 A"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산 암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.68 분; ESI-MS(+) m/z 1171.8 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.83분; ESI-MS(+) m/z 1171.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1170.5781; 실측치: 1170.5776.

CC(C)C[C@@H](C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc3c[nH]c4ccccc34)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc5c[nH]c6ccccc56)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc7c[nH]c8ccccc78)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc9c[nH]c10ccccc910)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc11c[nH]c12ccccc1112)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc13c[nH]c14ccccc1314)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc15c[nH]c16ccccc1516)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc17c[nH]c18ccccc1718)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc19c[nH]c20ccccc1920)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc21c[nH]c22ccccc2122)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc23c[nH]c24ccccc2324)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc25c[nH]c26ccccc2526)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc27c[nH]c28ccccc2728)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc29c[nH]c30ccccc2930)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc31c[nH]c32ccccc3132)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc33c[nH]c34ccccc3334)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc35c[nH]c36ccccc3536)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc37c[nH]c38ccccc3738)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc39c[nH]c40ccccc3940)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc41c[nH]c42ccccc4142)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc43c[nH]c44ccccc4344)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc45c[nH]c46ccccc4546)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc47c[nH]c48ccccc4748)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc49c[nH]c50ccccc4950)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc51c[nH]c52ccccc5152)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc53c[nH]c54ccccc5354)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc55c[nH]c56ccccc5556)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc57c[nH]c58ccccc5758)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc59c[nH]c60ccccc5960)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc61c[nH]c62ccccc6162)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc63c[nH]c64ccccc6364)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc65c[nH]c66ccccc6566)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc67c[nH]c68ccccc6768)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc69c[nH]c70ccccc6970)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc71c[nH]c72ccccc7172)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc73c[nH]c74ccccc7374)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc75c[nH]c76ccccc7576)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc77c[nH]c78ccccc7778)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc79c[nH]c80ccccc7980)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc81c[nH]c82ccccc8182)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc83c[nH]c84ccccc8384)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc85c[nH]c86ccccc8586)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc87c[nH]c88ccccc8788)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc89c[nH]c90ccccc8990)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc91c[nH]c92ccccc9192)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc93c[nH]c94ccccc9394)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc95c[nH]c96ccccc9596)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc97c[nH]c98ccccc9798)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc99c[nH]c100ccccc99100)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc101c[nH]c102ccccc101102)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc103c[nH]c104ccccc103104)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc105c[nH]c106ccccc105106)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc107c[nH]c108ccccc107108)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc109c[nH]c110ccccc109110)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc111c[nH]c112ccccc111112)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc113c[nH]c114ccccc113114)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc115c[nH]c116ccccc115116)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc117c[nH]c118ccccc117118)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc119c[nH]c120ccccc119120)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc121c[nH]c122ccccc121122)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc123c[nH]c124ccccc123124)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc125c[nH]c126ccccc125126)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc127c[nH]c128ccccc127128)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc129c[nH]c130ccccc129130)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc131c[nH]c132ccccc131132)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc133c[nH]c134ccccc133134)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc135c[nH]c136ccccc135136)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc137c[nH]c138ccccc137138)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc139c[nH]c140ccccc139140)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc141c[nH]c142ccccc141142)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc143c[nH]c144ccccc143144)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc145c[nH]c146ccccc145146)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc147c[nH]c148ccccc147148)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc149c[nH]c150ccccc149150)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc151c[nH]c152ccccc151152)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc153c[nH]c154ccccc153154)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc155c[nH]c156ccccc155156)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc157c[nH]c158ccccc157158)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc159c[nH]c160ccccc159160)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc161c[nH]c162ccccc161162)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc163c[nH]c164ccccc163164)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc165c[nH]c166ccccc165166)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc167c[nH]c168ccccc167168)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc169c[nH]c170ccccc169170)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc171c[nH]c172ccccc171172)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc173c[nH]c174ccccc173174)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc175c[nH]c176ccccc175176)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc177c[nH]c178ccccc177178)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc179c[nH]c180ccccc179180)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc181c[nH]c182ccccc181182)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc183c[nH]c184ccccc183184)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc185c[nH]c186ccccc185186)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc187c[nH]c188ccccc187188)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc189c[nH]c190ccccc189190)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc191c[nH]c192ccccc191192)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc193c[nH]c194ccccc193194)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc195c[nH]c196ccccc195196)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc197c[nH]c198ccccc197198)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc199c[nH]c200ccccc199200)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc201c[nH]c202ccccc201202)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc203c[nH]c204ccccc203204)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc205c[nH]c206ccccc205206)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc207c[nH]c208ccccc207208)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc209c[nH]c210ccccc209210)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc211c[nH]c212ccccc211212)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc213c[nH]c214ccccc213214)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc215c[nH]c216ccccc215216)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc217c[nH]c218ccccc217218)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc219c[nH]c220ccccc219220)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc221c[nH]c222ccccc221222)NC(=O)[C@H](O)[C@@H](N)Cc223c[nH]c224ccccc223224)C(=O)N(C)C(=O)[C@H](Cc225c[nH]c226ccccc225226)NC(=O)[C@

[0688]

[0689]

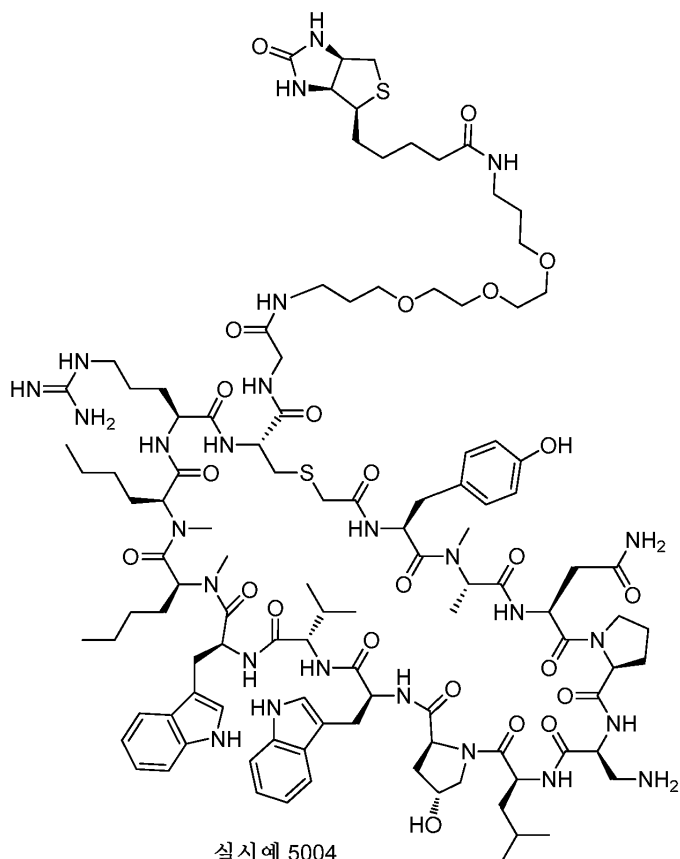
[0690] 실시예 5003의 제조



[0691]

[0692] 실시예 5003은 "일반적 합성 순서 A"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.44분; ESI-MS(+) m/z 1172.4 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.55분; ESI-MS(+) m/z 1172.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1171.0847; 실측치: 1171.0862.

[0693] 실시예 5004의 제조



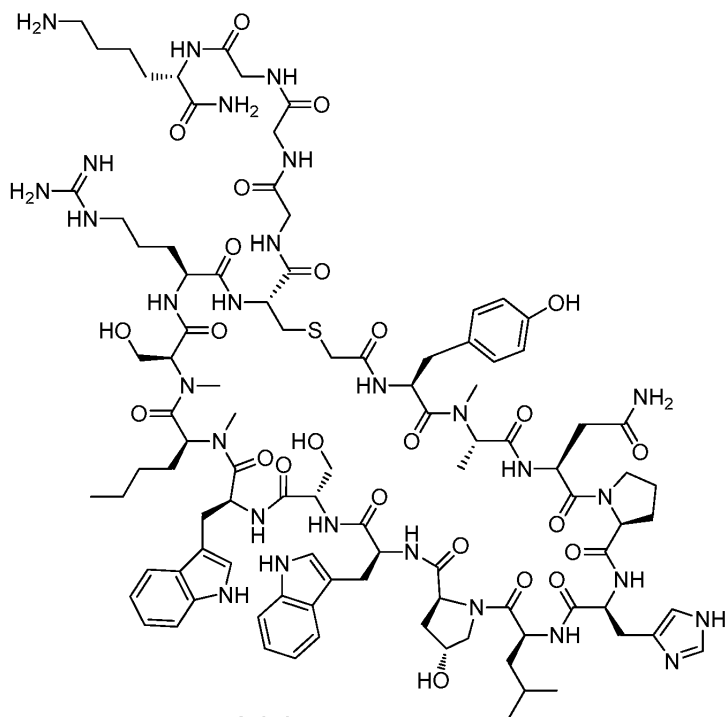
[0694]

[0695]

실시예 5004는 "일반적 합성 순서 A"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.52분; ESI-MS(+) m/z 1151.2 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.61분; ESI-MS(+) m/z 1151.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1150.6078; 실측치: 1150.6096.

에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 36.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.10분; ESI-MS(+) m/z 923.7 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.29분; ESI-MS(+) m/z 923.7 (M+2H).

[0702] 실시예 5008의 제조

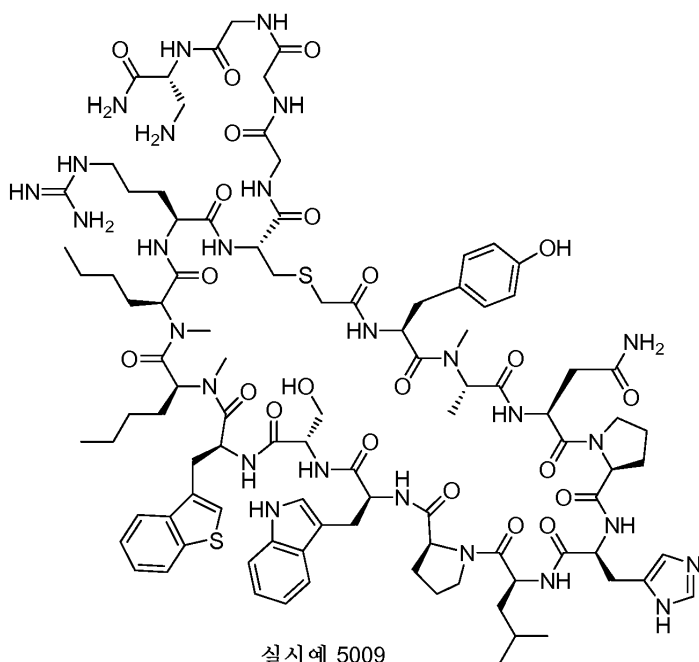


실시예 5008

[0703]

[0704] 실시예 5008은 "일반적 합성 순서 B"에 따라 0.600 mmol 규모로 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 25-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 49.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.15분; ESI-MS(+) m/z 1064.9 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.19분; ESI-MS(+) m/z 1064.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1063.5231; 실측치: 1063.5222.

[0705] 실시예 5009의 제조

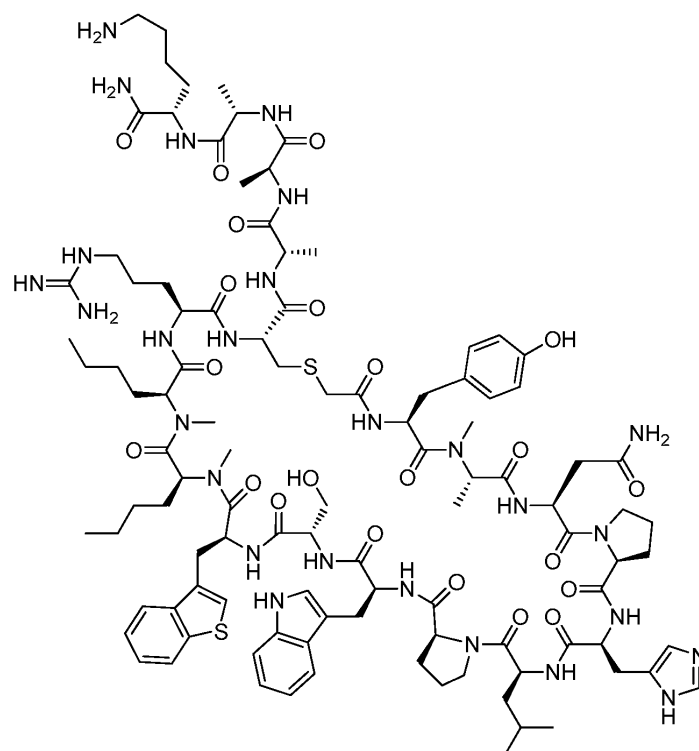


실시예 5009

[0706]

[0707] 실시예 5009는 "일반적 합성 순서 B"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 55-95% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.60분; ESI-MS(+) m/z 1057.4 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.81분; ESI-MS(+) m/z 1056.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1056.0087; 실측치: 1056.0069.

[0708] 실시예 5010의 제조



실시예 5010

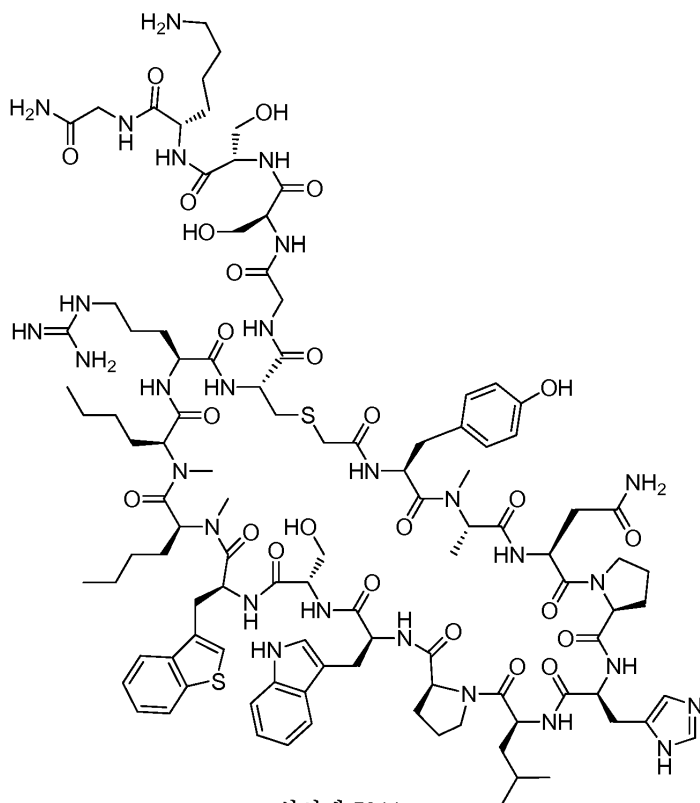
[0709]

[0710]

실시예 5010은 "일반적 합성 순서 B"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.58분; ESI-MS(+) m/z 1098.7 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.76분; ESI-MS(-) m/z 1096.6 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1098.0557; 실측치: 1098.0554.

[0711]

실시예 5011의 제조



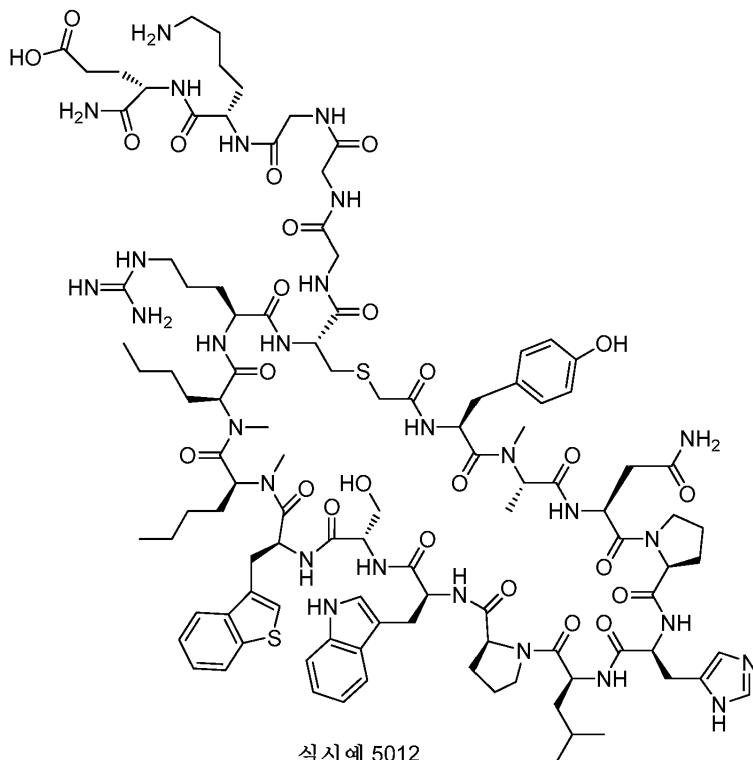
실시예 5011

[0712]

[0713]

실시예 5011은 "일반적 합성 순서 B"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.58분; ESI-MS(+) m/z 1136.7 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.75분; ESI-MS(-) m/z 1134.3 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1135.5535; 실측치: 1135.5528.

[0714] 실시예 5012의 제조



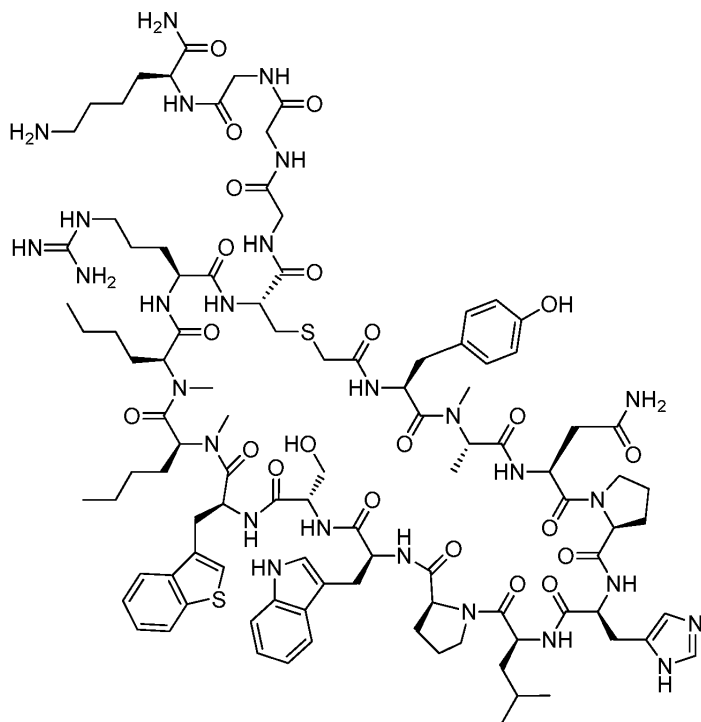
실시예 5012

[0715]

[0716]

실시예 5012는 "일반적 합성 순서 B"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제 하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-95% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B 에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.59분; ESI-MS(-) m/z 1140.3 (M-2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.81분; ESI-MS(+) m/z 1142.4 (M+2H; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1141.5535 실측치: 1141.5539.

[0717] 실시예 5013의 제조



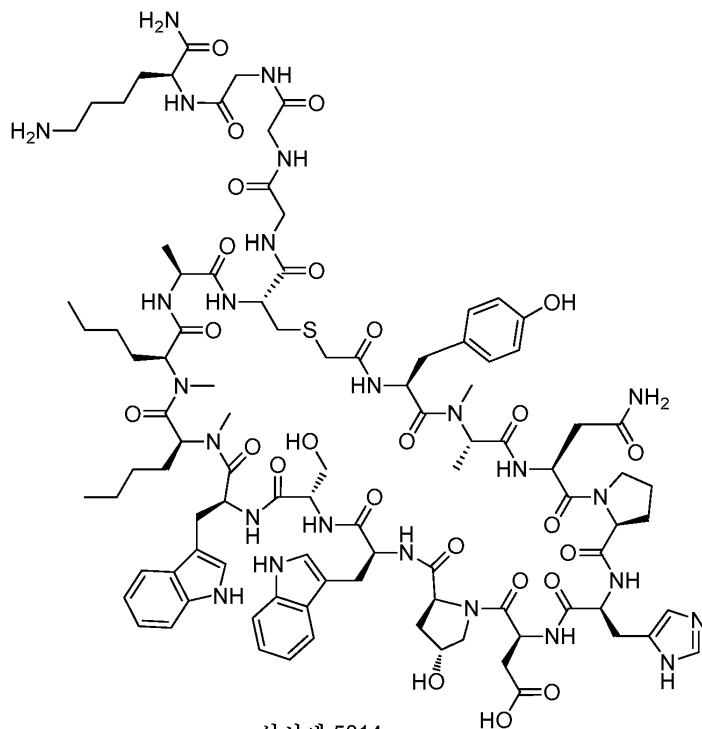
실시예 5013

[0718]

[0719]

실시예 5013은 "일반적 합성 순서 B"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.57분; ESI-MS(-) m/z 1075.8 (M-2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.75분; ESI-MS(+) m/z 1077.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1077.0322 실측치: 1077.0330.

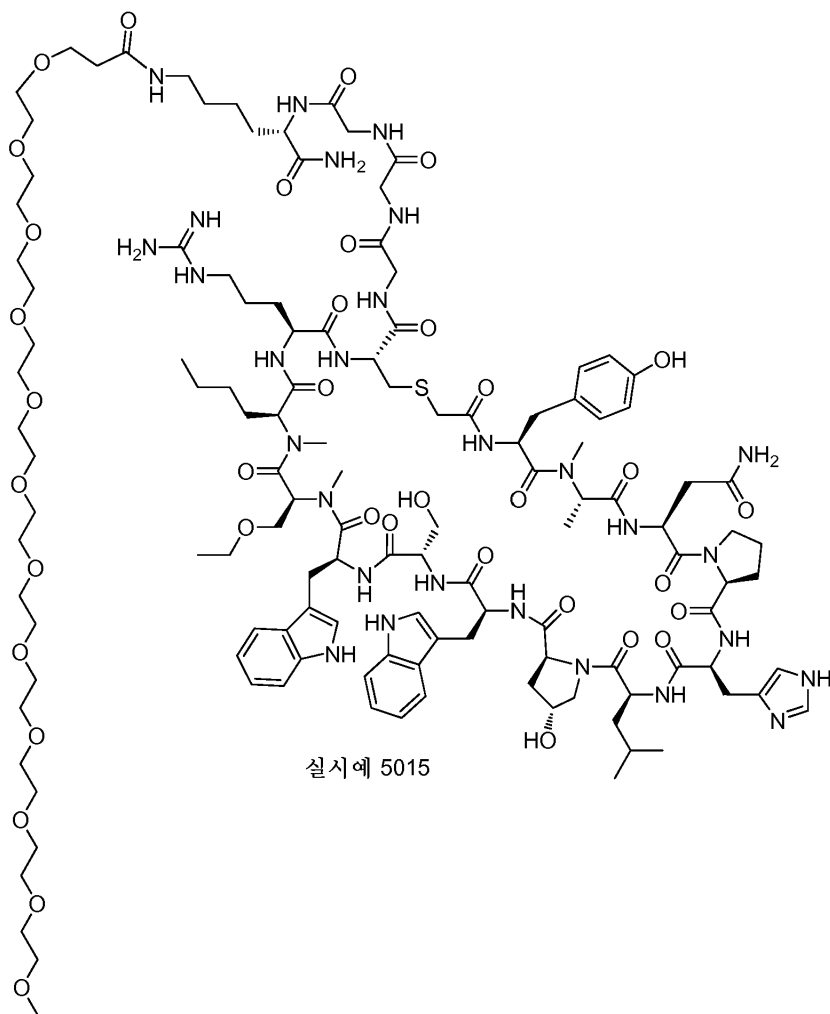
[0720] 실시예 5014의 제조



[0721]

[0722] 실시예 5014는 "일반적 합성 순서 B"에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제 하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B 에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.36분; ESI-MS(+) m/z 1035.8 (M+2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.52분; ESI-MS(-) m/z 1033.7 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1034.9885; 실측치: 1034.9887.

[0723] 실시예 5015의 제조

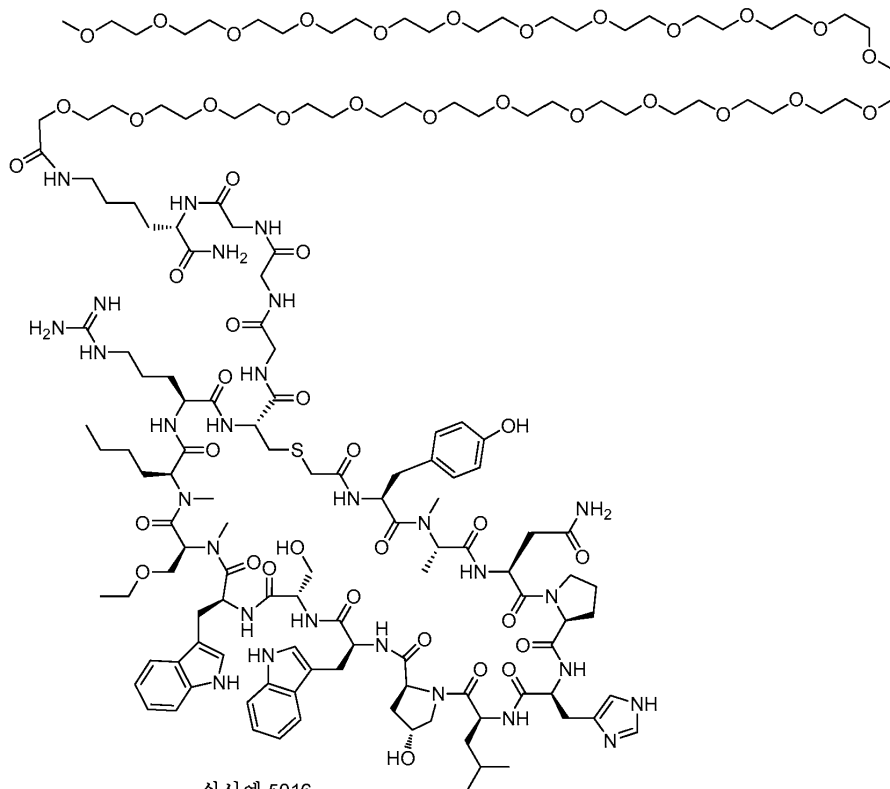


[0724]

[0725]

실시예 5015는 하기와 같이 제조하였다: 실시예 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol)이 채워진 1 드램 바이알에 건조 NMP를 첨가하였다. 균질한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 교반하였다. 용액에 DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol), 이어서 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사옥타트리아콘탄-38-오에이트 (3.5 mg, 5.1 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 500 rpm에서 회전하는 진탕기 상에 30분 동안 두었다. 반응을 에탄올아민 (0.020 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.52분; ESI-MS(-) m/z 1361.4 (M-2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.61분; ESI-MS(-) m/z 1361.7 (M-2H).

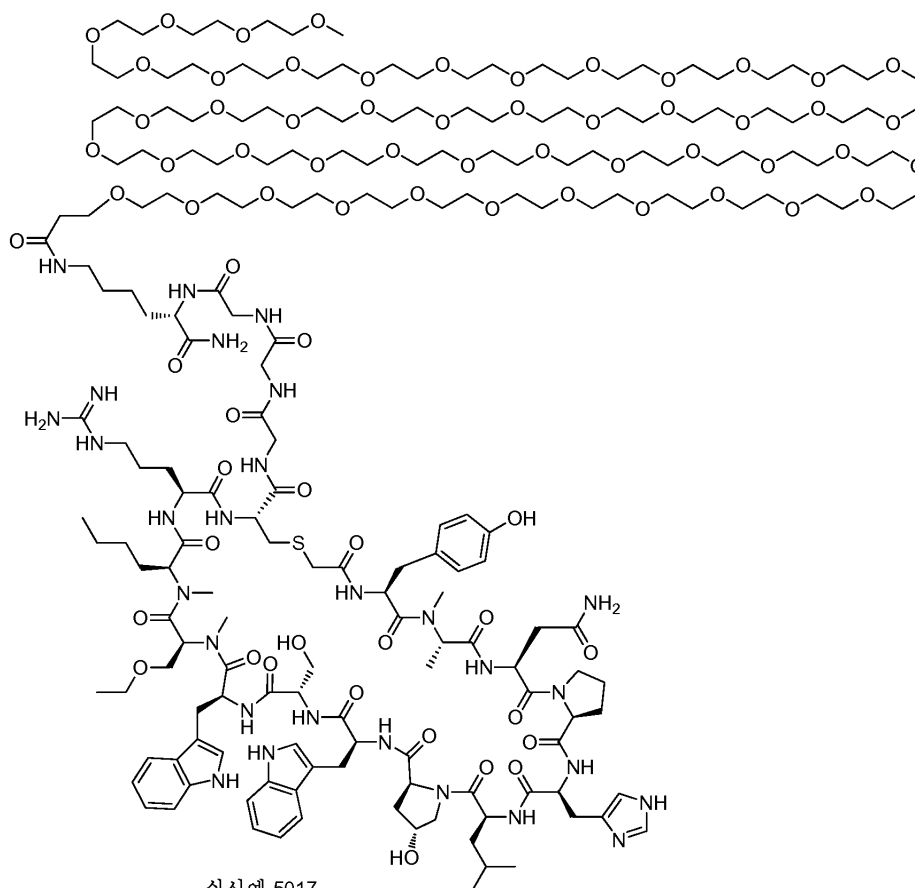
[0726] 실시예 5016의 제조



[0727]

[0728] 실시예 5016은 하기와 같이 제조하였다: 실시예 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol)이 채워진 1 드램 바이알에 건조 NMP를 첨가하였다. 균질한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 교반하였다. 용액에 DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol), 이어서 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-테트라코사옥사테트라헵타콘탄-74-오에이트 (3.27 mg, 2.69 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 500 rpm에서 회전하는 진탕기 상에서 40분 동안 두었다. 반응을 에탄올아민 (0.020 mL)의 첨가에 의해 퀘칭하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.55분; ESI-MS(-) m/z 1625.4 (M-2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.67분; ESI-MS(-) m/z 1625.7 (M-2H).

[0729] 실시예 5017의 제조

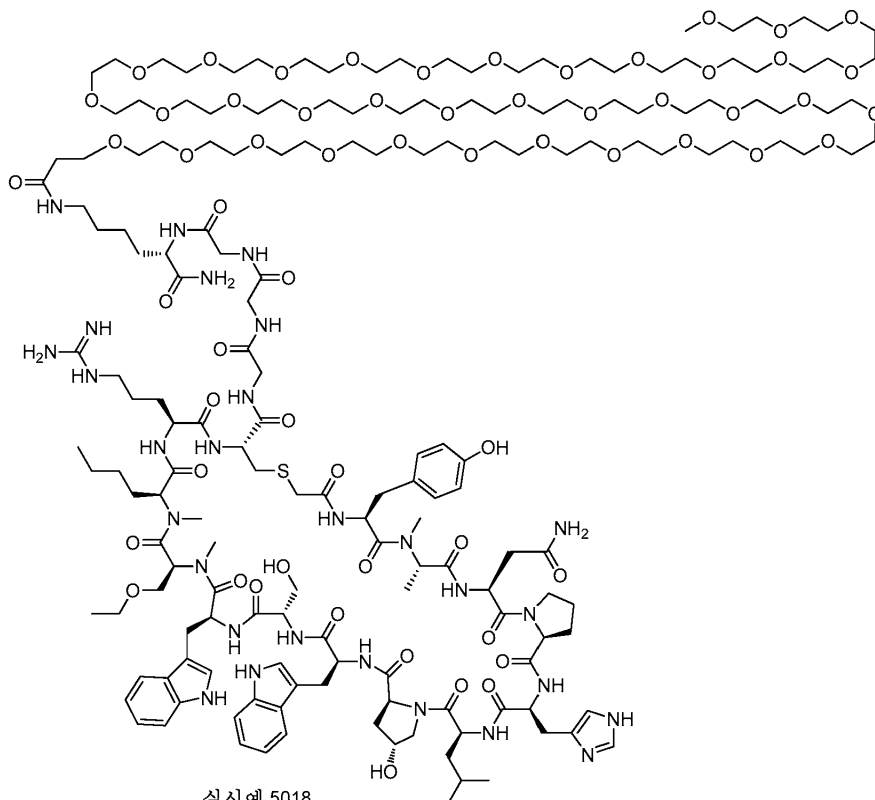


[0730]

[0731]

실시예 5017은 하기와 같이 제조하였다: 실시예 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol)이 채워진 1 드램 바이알에 건조 NMP를 첨가하였다. 균질한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 교반하였다. 용액에 DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-노나테트라콘타옥사노나테트라콘타헥탄-149-오에이트 (6.2 mg, 2.7 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 500 rpm에서 회전하는 진탕기에 30분 동안 두었다. 반응을 에탄올아민 (0.020 mL)의 첨가에 의해 캔칭하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.63분; ESI-MS(+) m/z 882.5 (M+5H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.74분; ESI-MS(+) m/z 882.6 (M+5H).

[0732] 실시예 5018의 제조



[0733]

[0734] 실시예 5018은 하기와 같이 제조하였다: 실시예 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol)이 채워진 1 드램 바이알에 건조 NMP를 첨가하였다. 균질한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 교반하였다. 용액에 DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110-헵타트리아콘다옥사트리데카헥탄-113-오에이트 (4.8 mg, 2.7 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 500 rpm에서 회전하는 진탕기에 40분 동안 두었다. 반응을 에탄올아민 (0.020 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다; 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.63분; ESI-MS(-) m/z 1914.0 (M-2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.70분; ESI-MS(-) m/z 1912.7 (M-2H).

[0735] 분석 데이터:

[0736] 질량 분광측정법: "ESI-MS(+)"는 양이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-MS(-)"는 음이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(+)"는 양이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(-)"는 음이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미한다. 검출된 질량은 "m/z" 단위 지정에 따라 보고된다. 1000 초과의 정확한 질량을 갖는 화합물은 종종 이중-하전 또는 삼중-하전 이온으로서 검출되었다.

[0737] 일반적 절차:

[0738] 펩티드 합성

[0739] 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 예컨대 이들은 화학적으로, 세포 무함유 시스템에서 재조합적으로, 세포 내에서 재조합적으로 합성될 수 있거나 또는 생물학적 공급원으로부터 단리될 수 있다. 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드의 화학적 합성은 단계적 고체 상 합성, 펩티드 단편의 입체형태적-보조 재라이게이션을 통한 반합성, 클로닝 또는 합성 펩티드 절편의 효소적 라이게이션

선, 및 화학적 라이게이션을 포함한 다양한 관련 기술분야에 인지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 본원에 기재된 마크로시클릭 펩티드 및 그의 유사체를 합성하기 위한 바람직한 방법은 다양한 고체-상 기술 예컨대 문헌 [Chan, W.C. et al., eds., Fmoc Solid Phase Synthesis, Oxford University Press, Oxford (2000); Barany, G. et al., The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 2: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York (1980); 및 Stewart, J.M. et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984)]에 기재된 것들을 사용하는 화학적 합성이다. 바람직한 전략은 아미노산 측쇄의 일시적 보호를 위한 tert-부틸기와 조합된 α-아미노기의 일시적 보호를 위한 Fmoc (9-플루오렌닐메틸 메틸-옥시카르보닐)기를 기초로 한다 (예를 들어 문헌 [Atherton, E. et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 9: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, Udenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987)]을 참조함).

[0740] 펩티드는 불용성 중합체 지지체 (또한 "수지"로서 지칭됨) 상에서 펩티드의 C-말단으로부터 시작하여 단계적 방식으로 합성될 수 있다. 합성은 아마이드 또는 에스테르 연결의 형성을 통해 펩티드의 C-말단 아미노산을 수지에 추가하는 것에 의해 개시된다. 이는 각각 C-말단 아마이드 또는 카르복실산으로서 생성되는 펩티드의 결과적인 방출을 가능하게 한다.

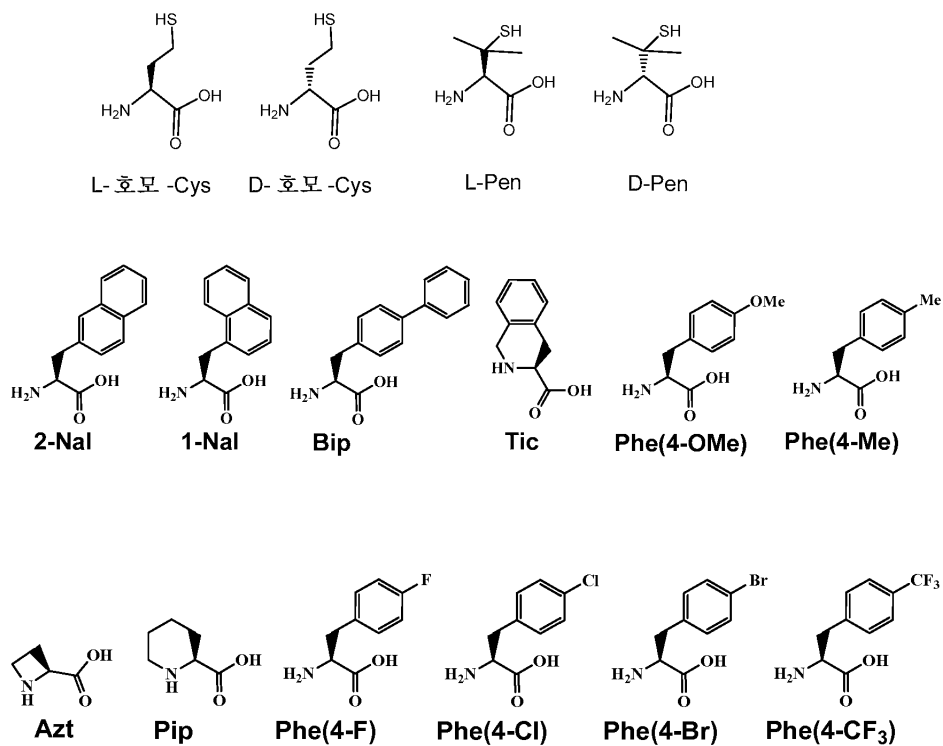
[0741] 합성에 사용되는 C-말단 아미노산 및 모든 다른 아미노산은 그의 α-아미노기, 및 α-아미노 보호기가 합성 동안 선택적으로 제거될 수 있도록 차별적으로 보호된 측쇄 관능기 (존재하는 경우에)를 가질 것이 요구된다. 아미노산의 커플링은 활성 에스테르로서의 그의 카르복실기의 활성화, 및 수지에 추가된 N-말단 아미노산의 차단되지 않은 α-아미노기와 그의 반응에 의해 수행된다. 전체 펩티드 서열이 어셈블리될 때까지, α-아미노기 탈보호 및 커플링 순서는 반복된다. 이어서, 펩티드는 통상적으로 부반응을 제한하는 적절한 스케빈저의 존재 하에 측쇄 관능기의 병행 탈보호와 함께 수지로부터 방출된다. 생성된 펩티드는 최종적으로 역상 HPLC에 의해 정제된다.

[0742] 최종 펩티드에 대한 전구체로서 요구되는 펩티드-수지의 합성은 상업적으로 입수가능한 가교 폴리스티렌 중합체 수지 (노바바이오크, 캘리포니아주 샌디에고; 어플라이드 바이오시스템즈, 캘리포니아주 포스터 시티)를 이용한다. 바람직한 고체 지지체는, C-말단 카르복시아미드의 경우에 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세틸-p-메틸 벤즈히드릴아민 수지 (링크 아마이드 MBHA 수지); 9-Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 아마이드 수지); 4-(9-Fmoc)아미노메틸-3,5-디메톡시페녹시)발레틸-아미노메틸-메리필드 수지 (PAL 수지)이다. 제1 및 후속 아미노산의 커플링은 각각 DIC/HOBt, HBTU/HOBt, BOP, PyBOP, 또는 DIC/6-Cl-HOBt, HCTU, DIC/HOAt 또는 HATU로부터 생성된 HOBt, 6-Cl-HOBt 또는 HOAt 활성 에스테르를 사용하여 달성될 수 있다. 바람직한 고체 지지체는 보호된 펩티드 단편의 경우에 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 및 9-Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 아마이드 수지)이다. 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 상에의 제1 아미노산의 로딩은 Fmoc-보호된 아미노산을 디클로로메탄 및 DIEA 중에서 수지와 반응시킴으로써 최적으로 달성된다. 필요한 경우에, 소량의 DMF를 첨가하여 아미노산의 용해를 용이하게 할 수 있다.

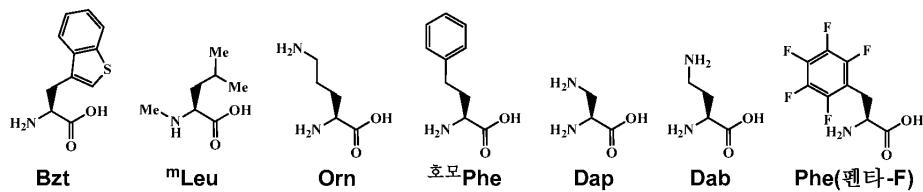
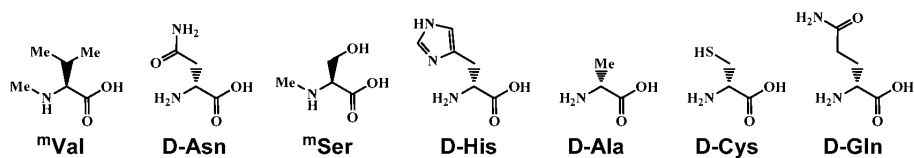
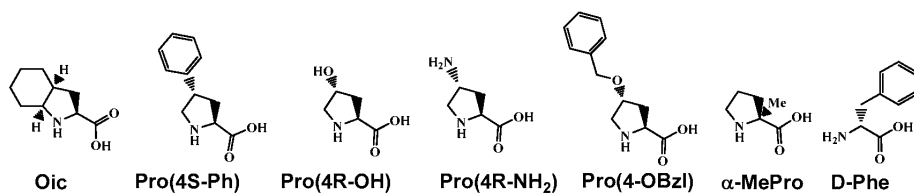
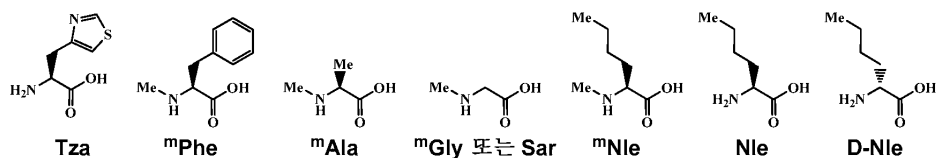
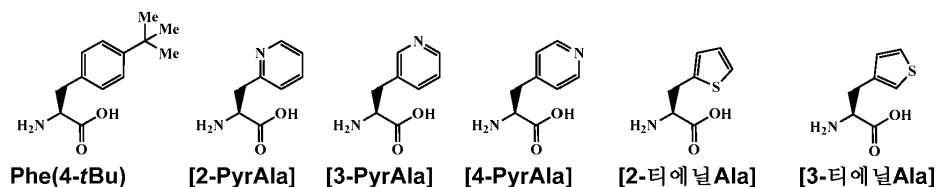
[0743] 본원에 기재된 펩티드 유사체의 합성은 단일 또는 다중-채널 펩티드 합성기, 예컨대 CEM 리버티 마이크로웨이브 합성기, 또는 프로테인 테크놀로지스, 인크. 프렐류드 (6 채널) 또는 심포니 (12 채널) 합성기를 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0744] 유용한 Fmoc 아미노산 유도체는 하기 제시된다.

[0749] 본원에 언급된 비-자연 발생 아미노산의 목록은 하기 제공된다.



[0750]



[0751]

[0752] 하기 약어가 실시예 및 본원의 다른 곳에 이용된다:

[0753] Ph = 페닐

[0754] Bn = 벤질

[0755] i-Bu = 이소-부틸

[0756] i-Pr = 이소-프로필

[0757] Me = 메틸

[0758] Et = 에틸

[0759] Pr = n-프로필

[0760] Bu = n-부틸

[0761] t-Bu = tert-부틸

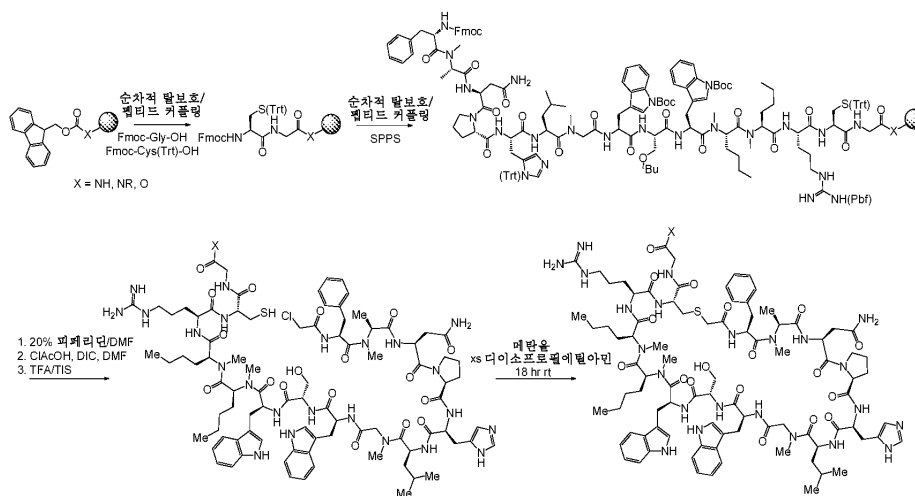
[0762] Trt = 트리틸

[0763] TMS = 트리메틸실릴

[0764] TIS = 트리이소프로필실란

[0765]	Et ₂ O = 디에틸 에테르
[0766]	HOAc 또는 AcOH = 아세트산
[0767]	MeCN 또는 AcCN = 아세토니트릴
[0768]	DMF = N,N-디메틸포름아미드
[0769]	EtOAc = 에틸 아세테이트
[0770]	THF = 테트라히드로푸란
[0771]	TFA = 트리플루오로아세트산
[0772]	TFE = α, α, α-트리플루오로에탄올
[0773]	Et ₂ NH = 디에틸아민
[0774]	NMM = N-메틸모르폴린
[0775]	NMP = N-메틸피롤리돈
[0776]	DCM = 디클로로메탄
[0777]	TEA = 트리에틸아민
[0778]	min. = 분
[0779]	h 또는 hr = 시간
[0780]	L = 리터
[0781]	mL 또는 ml = 밀리리터
[0782]	μL = 마이크로리터
[0783]	g = 그램
[0784]	mg = 밀리그램
[0785]	mol = 몰
[0786]	mmol = 밀리몰
[0787]	meq = 밀리당량
[0788]	rt 또는 RT = 실온
[0789]	sat 또는 sat'd = 포화
[0790]	aq. = 수성
[0791]	mp = 융점
[0792]	BOP 시약 = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스-디메틸아미노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (카스트로 시약)
[0793]	PyBOP 시약 = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0794]	HBTU = 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0795]	HATU = O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0796]	HCTU = 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0797]	T3P = 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드
[0798]	DMAP = 4-(디메틸아미노)피리딘
[0799]	DIEA = 디이소프로필에틸아민

- [0800] Fmoc 또는 FMOC = 플루오레닐메틸옥시카르보닐
- [0801] Boc 또는 BOC = tert-부틸옥시카르보닐
- [0802] HOBt 또는 HOBt · H₂O = 1-히드록시벤조트리아졸 수화물
- [0803] Cl-HOBt = 6-클로로-벤조트리아졸
- [0804] HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
- [0805] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
- [0806] LC/MS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광측정법
- [0807] MS 또는 Mass Spec = 질량 분광측정법
- [0808] NMR = 핵 자기 공명
- [0809] Sc 또는 SC = 피하
- [0810] IP 또는 ip = 복강내
- [0811] 실시예
- [0812] 실시예 0001 - 고체 상 펩티드 합성 및 펩티드의 고리화
- [0813] 전체로 또는 부분으로 언급된 경우의 실시예에 기재된 절차를 표 1, 2, 3, 4 및 5에 제시된 마크로시클릭 펩티드를 합성하는데 사용하였다.
- [0814] 반응식 1 - 티오에테르-고리화 펩티드에 사용된 통상의 합성 방법



- [0815]
- [0816] 고체-상 펩티드 합성 및 마크로고리화에 대한 일반적 프로토콜. 심포니 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지 인크., 애리조나주 투산), 프렐류드 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지 인크., 애리조나주 투산), 또는 리버티 (CEM 매튜스, 노스 캐롤라이나주) 상에서, 시버 아마이드 수지 (0.71 mmol/g, 0.100 mmol, 141 mg)를 DMF (7 mL x 4분)로 팽윤시키고, 30초마다 N₂의 완전한 스트림과 혼합하였다. 용매를 배출시키고, 하기 방법을 사용하여 제1 아마이드산을 커플링시켰다: 수지를 DMF 중 20% 피페리딘의 용액 (세척당 5 mL 및 2.5분)으로 2회 세척하고 30초마다 N₂의 완전한 스트림과 혼합하여 Fmoc 기를 수지-지시된 빌딩 블록으로부터 제거하였다. 수지를 DMF (세척당 5-8 mL 및 1.5분)로 3회 세척하였다. 이어서, 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)아세트산 (DMF 중 0.2 M 용액, 0.5 mmol)을 첨가하고, 이어서 커플링 활성화제 (즉, HATU (캠-임팩스 인터내셔널, DMF 중 0.4M 용액, 1.25 mL, 0.5 mmol)) 및 염기 (즉, N-메틸 모르폴린 (알드리치, DMF 중 0.8 M, 1.25 mL, 1 mmol))를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소의 완전한 스트림에 의해 1시간 동안 교반하였다. 시약을 반응 용기로부터 배출하고, 수지를 DMF (5 mL x 1.5분)로 3회 세척하였다. 리버티 CEM에 대한 전형적인 시약은 하기였음이 주목되어야 한다: 커플링 활성화제로서의 HCTU (DMF 중 0.45 M), 염기로서의 DIEA (NMP 중 2M), 및 탈보호 용액으로서의 DMF 중 5% 피페라진과 0.1 M HOBt.

- [0817] 이어서, 생성된 수지-지지된 Fmoc-보호된 디펩티드를 후속적으로 탈보호하고, 제3 아미노산과 커플링시키는 등의 반복적 방식으로 목적 수지-지지된 생성물을 수득하였다.
- [0818] LCMS 분석을 펩티드 분취물 상에서 수행하였으며, 이를 수지로부터 절단하였다 (분석 양은 TFA/TIS (96:4) 용액 (0.2 mL)으로 실온에서 처리하였음). 목적 선형 서열의 확인 후, 수지를 DMF 중 20% 피페리딘의 용액 (세척당 5 mL 및 2.5분)으로 2회 세척하고, 슬러리를 볼텍싱하여 Fmoc 기를 N-말단으로부터 제거하였다. 수지를 DMF (2 x 5 mL)로 세척하였다. 펩티드-수지에 연속적으로 2-클로로아세트산 (0.6 mmol, 57 mg), DMF (5.26 mL), 및 DIC (0.6 mmol, 93 μ L)를 첨가하였다. 새로운 슬러리를 1-2일 동안 볼텍싱하였으며, 그 시점에 펩티드-수지를 DMF (1 x 5 mL x 1분) 및 DCM (3 x DCM x 1분)으로 세척하였다.
- [0819] 펩티드를 TFA/TIS (96:4) 용액 (10 mL)으로 1시간 동안 처리하여 수지로부터 탈보호하고 절단하였다. 수지를 여과에 의해 제거하고, 절단 카테일 (2 x 1 mL)로 세척하고, 합한 여과물을 Et₂O (10-15 mL)에 첨가하고, 펩티드가 용액으로부터 침전되도록 실시하기 위해 용액을 0°C에서 냉각시켰다. 슬러리를 원심분리하여 고체를 펠릿화시키고, 상청액을 경사분리하였다. 새로운 Et₂O (25 mL)를 첨가하고, 과정을 3회 반복하여 고체를 세척하였다. 습윤 고체에 0.1 M NH₄HCO₃/아세트오니트릴 (1/1 내지 3/1 (v/v), pH = 8.6) 또는 100 mM NaH₂PO₄ 중 6 M 구아니딘 HCl (pH = 8.4)의 용액을 첨가하였다. 용액을 1-2일 동안 교반하고, LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 용액을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.
- [0820] 일반적 분석 프로토콜 및 합성 방법
- [0821] 분석 데이터:
- [0822] 질량 분광측정법: "ESI-MS(+)"는 양이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-MS(-)"는 음이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(+)"는 양이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(-)"는 음이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미한다. 검출된 질량은 "m/z" 단위 지정에 따라 보고된다. 1000 초과의 정확한 질량을 갖는 화합물은 종종 이중-하전 또는 삼중-하전 이온으로서 검출되었다.
- [0823] 일반적 절차:
- [0824] 심포니 X 방법 A:
- [0825] 모든 조작을 심포니 X 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지스) 상에서 자동화 하에 수행하였다. 모든 절차는 하단 프릿이 장착된 10 mL 폴리프로필렌 튜브에서 수행하였다. 튜브를 튜브의 하단 및 상단 둘 다를 통해 심포니 X 펩티드 합성기에 연결하였다. DMF 및 DCM을 튜브의 상단을 통해 첨가할 수 있었으며, 이를 튜브의 측면으로 동등하게 세척해 내었다. 나머지 시약을 튜브의 하단을 통해 첨가하고, 프릿을 통해 통과시켜 수지를 접촉시켰다. 모든 용액을 튜브의 하단을 통해 제거하였다. "주기적 교반"은 하단 프릿을 통한 N₂ 기체의 짧은 펄스를 기재하며; 펄스는 대략 5초 동안 지속되고, 30초마다 발생한다. DMF 중 클로로아세틸 클로라이드 용액을 제조의 24시간 이내에 사용하였다. 아미노산 용액은 일반적으로 제조로부터 3주 이후에는 사용하지 않았다. HATU 용액을 제조의 5일 이내에 사용하였다. DMF = 디메틸포름아미드; HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트; DIPEA = 디이소프로필에틸아민; 링크 = (2,4-디메톡시페닐)(4-알콕시페닐)메탄아민, 여기서 "4-알콕시"는 폴리스티렌 수지에 대한 연결성의 위치 및 유형을 기재한다. 사용되는 수지는 링크 링커 (질소에서 Fmoc-보호됨)를 갖는 메리필드 중합체 (폴리스티렌); 100-200 메쉬, 1% DVB, 0.56 mmol/g 로딩이다. 사용되는 통상의 아미노산은 하기에 열거되어 있으며, 측쇄 보호기는 괄호 안에 제시되어 있다. Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.
- [0826] "심포니 X 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 상기 기재된 링크-메리필드 수지 대략 178 mg에 상응한다. 모든 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 아미노산 커플링 전에, 모든 펩티드 합성 순서를 "수지-팽윤 절차"로서 하기 기재된 수지-팽윤 절차로 시작하였다. 1급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "단일-커플링 절차"를 사용하였다. 2급 아민 N-말단에 대한 아미노산의

커플링은 하기 기재된 "이중-커플링 절차"를 사용하였다. 펩티드의 N-말단에 대한 클로로아세틸클로라이드의 커플링은 하기 상세화된 "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"에 의해 기재된다.

[0827] 수지-팽윤 절차 A:

[0828] 10 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 메리필드:링크 수지 (178 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 수지를 하기와 같이 3회 세척 (팽윤)하였다: 반응 용기에 DMF (2.0 mL)를 첨가하였으며, 이때 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.

[0829] 단일-커플링 절차 A:

[0830] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0831] 이중-커플링 절차 A:

[0832] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0833] 심포니 아미노산 N-말단 정지 절차:

[0834] 10 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 메리필드:링크 수지 (178 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 수지를 하기와 같이 3회 세척 (팽윤)하였다: 반응 용기에 DMF (2.0 mL)를 첨가하였으며, 이때 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.

[0835] 이전 단계로부터의 링크 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중

0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 5회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DCM (2.0 mL)을 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 스트림 하에 질소 상에 15분 동안 두었다.

[0836] 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A:

[0837] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 DIPEA (DMF 중 0.4M, 4.0 mL, 16 당량), 이어서 클로로아세틸 클로라이드 (DMF 중 0.8M, 1.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 30분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH_2Cl_2 (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 N_2 스트림 하에 15분 동안 두었다.

[0838] 클로로아세트산 커플링 절차 A:

[0839] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 클로로아세트산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH_2Cl_2 (2.0 mL)를 용기의 상단을 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 5분 동안 건조시켰다.

[0840] 전반적 탈보호 방법 A:

[0841] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "전반적 탈보호 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. "탈보호 용액"을 40 mL 유리 바이알에서 트리플루오로아세트산 (22 mL), 페놀 (1.325 g), 물 (1.25 mL) 및 트리이소프로필실란 (0.5 mL)을 혼합함으로써 제조하였다. 수지를 반응 용기로부터 제거하고, 4 mL 유리 바이알로 옮겼다. 바이알에 "탈보호 용액" (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진탕기 (1분 동안 1000 RPM, 이어서 90분 동안 500 RPM)에서 격렬히 혼합하였다. 혼합물을 하단 프릿이 장착된 10 mL 폴리프로필렌 튜브를 통해 여과하여 디에틸 에테르 15 mL가

들은 24 mL 시험 튜브에 적가되도록 하여 백색 침전물을 생성하였다. 튜브 내의 고체 (수지)를 "탈보호 용액" (1.0 mL)으로 1회 추출하여 에테르에 적가되도록 하였다. 혼합물을 7분 동안 원심분리한 다음, 용액을 고체로부터 경사분리하고, 폐기하였다. 고체를 Et₂O (20 mL) 중에 현탁시킨 다음; 혼합물을 5분 동안 원심분리하고; 용액을 고체로부터 경사분리하고, 폐기하였다. 최종 시간에 대해, 고체를 Et₂O (20 mL) 중에 현탁시키고; 혼합물을 5분 동안 원심분리하고; 용액을 고체로부터 경사분리하고, 폐기하여 조 펩티드를 백색 내지 회백색 고체로서 수득하였다.

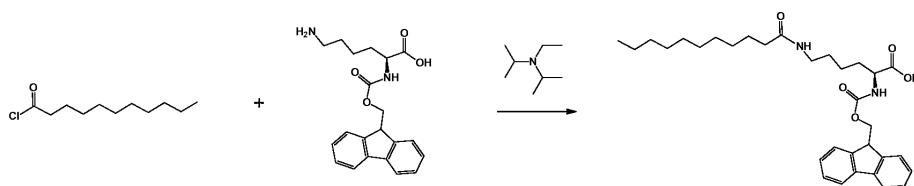
[0842] 고리화 방법 A:

[0843] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "고리화 방법 A"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 펩티드를 생성하는데 사용된 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 절차에 사용된 펩티드의 양의 직접적 결정을 기반으로 하지 않는다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 조 펩티드 고체를 메탄올 (10 mL) 중에 용해시킨 다음, 용액을 N,N-디이소프로필아민을 사용하여 pH = 9.0-11로 조심스럽게 조정하였다. 이어서, 용액을 18-24시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 용액을 농축시킨 다음, 잔류물을 MeOH 중에 용해시켰다. 이 용액을 역상 HPLC 정제에 적용하여 목적 시클릭 펩티드를 수득하였다.

[0844] 분석 조건 A:

[0845] 칼럼: 엑스-브리지 C18, 2.0 x 50 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 40°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 8분에 걸침, 이어서 100% B에서 1.0-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0846] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-운데칸아미도헥산산의 제조

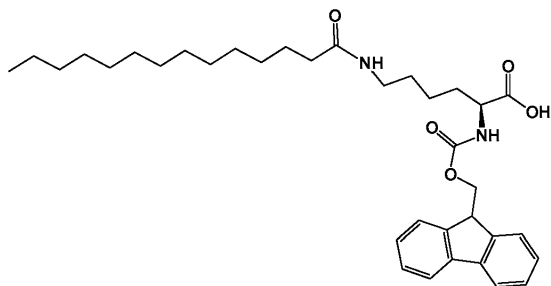


[0847]

[0848] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-아미노헥산산 (2.5 g, 6.79 mmol), 운데카노일 클로라이드 (1.647 ml, 7.46 mmol), 및 디클로로메탄 (27 ml)이 채워진 둥근 바닥 플라스크에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (3.56 ml, 20.36 mmol)을 첨가하였다. 초기 현탁액은 즉시 황색으로 변하였고, 이어서 투명해졌다. 10분 후, 고체가 침전되기 시작하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 ml 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 염화암모늄 용액에 부었다. 층을 분리하고, 수층을 20% 메탄올/클로로포름 용액으로 세척하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 점착성 황색 고체를 수득하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄 구배)에 적용하여 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-운데칸아미도헥산산 (2.81 g, 5.24 mmol, 77% 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0849] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.49 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.24 (br. s., 1H), 2.35 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 4H), 1.39 - 1.14 (m, 18H), 0.92 - 0.86 (m, 3H).

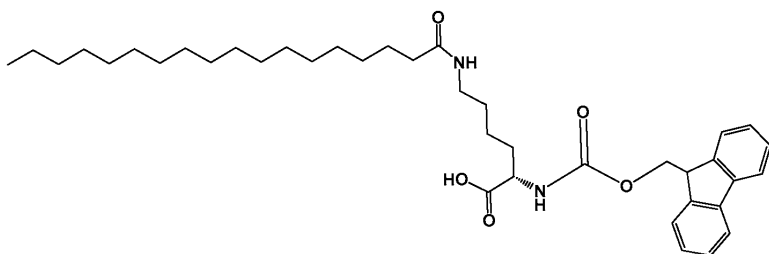
[0850] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-테트라데칸아미도헥산산



[0851]

[0852] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (dd, $J=7.2, 4.1$ Hz, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.10 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.01 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.34 (dd, $J=13.1, 5.0$ Hz, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 22H), 0.86 - 0.82 (m, 3H)

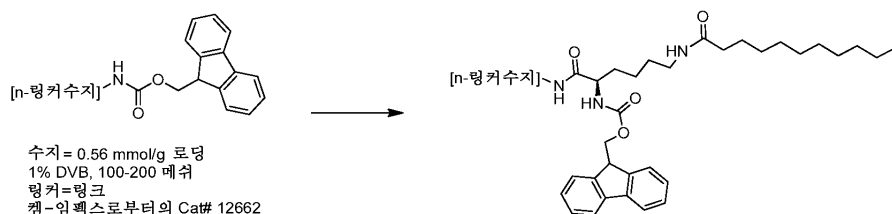
[0853] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-스테아르아미도헥산산



[0854]

[0855] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.00 (br. s., 2H), 2.17 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 1H), 1.69 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.46 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.34 (dd, $J=13.1, 5.0$ Hz, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 30H), 0.87 - 0.82 (m, 3H).

[0856] 변형된 링크 수지 A의 제조



[0857]

[0858] 20 ml 섬광 바이알에 메리필드 링크 수지 (0.56 mmol/g 로딩) (1.0 g, 0.560 mmol)를 채웠다. 수지를 5 ml DMF 중에 10분 동안 팽윤시켰다. 20:80 피페리딘:DMF 용액 8 ml의 용액을 첨가하고, 생성된 현탁액을 소형-진탕기 상에서 2시간 동안 진탕시켰다. 바이알의 내용물을 10 ml 폴리프로필렌 반응관으로 옮기고, 진공 여과에 의해 여과함으로써 수지를 분리시켰다. 수지를 30 ml DMF, 이어서 30 ml 디클로로메탄, 및 마지막으로 5 ml 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 20 ml 바이알로 옮겼다. 수지 함유 바이알에 5 ml DMF를 첨가하여 수지를 팽윤시켰다. 10분 후, (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-운데칸아미도헥산산 (0.601 g, 1.120 mmol), DMF 중 0.2M 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (5.60 ml, 1.120 mmol), 및 DMF 중 0.4M N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (5.60 ml, 2.240 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 소형-진탕기 상에서 밤새 진탕시켰다. 바이알의 내용물을 10 ml 폴리프로필렌 반응관으로 옮기고, 진공 여과에 의해 여과함으로써 수지를 분리시켰다. 수지를 50 ml DMF, 50 ml 디클로로메탄, 및 10 ml 디에틸 에테르로 세척하였다. 생성된 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.56 mmol/g 로딩으로 사용하였다.

[0859] 변형된 링크 수지 B의 제조

[0860] 변형된 링크 수지 B를 변형된 링크 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

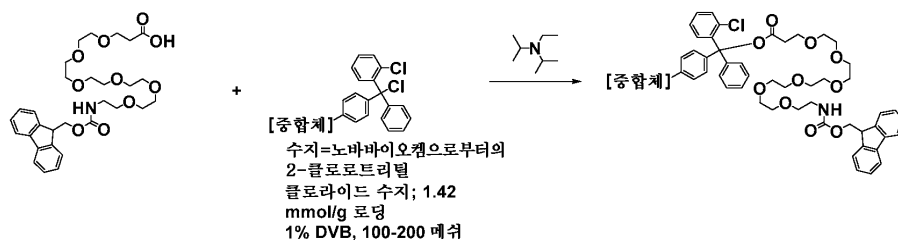
[0861] 변형된 링크 수지 C의 제조

[0862] 변형된 링크 수지 C를, 단지 N-Fmoc-N 팔미토일 -L 리신을 캄-임팩스 인터내셔널로부터 구입하였음을 제외하고는 변형된 링크 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

[0863] 변형된 링크 수지 D의 제조

[0864] 변형된 링크 수지 D를 변형된 링크 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

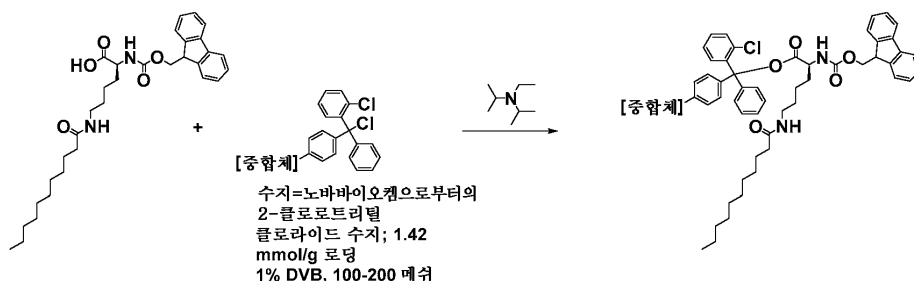
[0865] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 A의 제조



[0866]

[0867] 40 mL 바이알에 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 (1.42 mmol/g 로딩) (1.985 g, 2.78 mmol)를 첨가하였다. 수지를 15 ml 디클로로메탄 중에 10분 동안 팽윤시켰다. 2 ml 디클로로메탄 중 (0.5 g, 0.869 mmol), Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산의 용액에 이어서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.986 ml, 5.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 소형 진탕기 상에서 밤새 진탕시켰다. 20시간 후, 혼합물을 메탄올 2 ml로 희석하고, 2시간 동안 진탕시켜 임의의 미반응 클로로트리틸 수지를 켄칭하였다. 수지를 폴리프로필렌 반응관에서 진공 여과하고, 100 ml DMF, 100 ml 디클로로메탄, 및 최종적으로 10 ml 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 공기 건조시키고, 그대로 사용하였으며, 이는 0.44 mmol/g 로딩으로 가정된다.

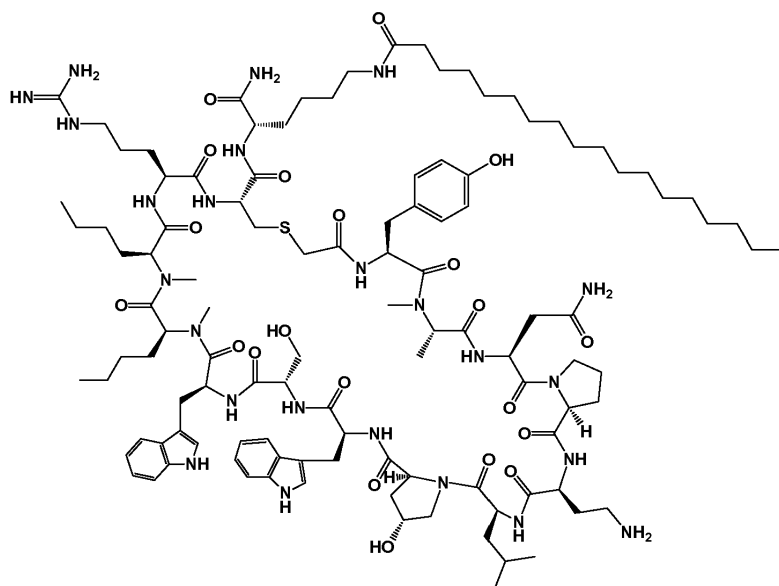
[0868] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 B의 제조



[0869]

[0870] 40 mL 바이알에 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 (1.42 mmol/g 로딩) (2.129 g, 2.98 mmol)를 첨가하였다. 수지를 15 ml 디클로로메탄 중에 10분 동안 팽윤시켰다. 2 ml 디클로로메탄 중 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-운데칸아미도헥산산 (0.5 g, 0.932 mmol)의 용액에 이어서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.06 ml, 6.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 소형 진탕기 상에서 실온에서 밤새 진탕시켰다. 20시간 후, 혼합물을 메탄올 2 ml로 희석하고, 2시간 동안 진탕시켜 임의의 미반응 클로로트리틸 수지를 켄칭하였다. 수지를 폴리프로필렌 반응관에서 진공 여과하고, 100 ml DMF, 100 ml 디클로로메탄, 및 최종적으로 10 ml 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 공기 건조시키고, 그대로 사용하였으며, 이는 0.44 mmol/g 로딩으로 가정된다.

[0871] 실시예 11001의 제조



[0872]

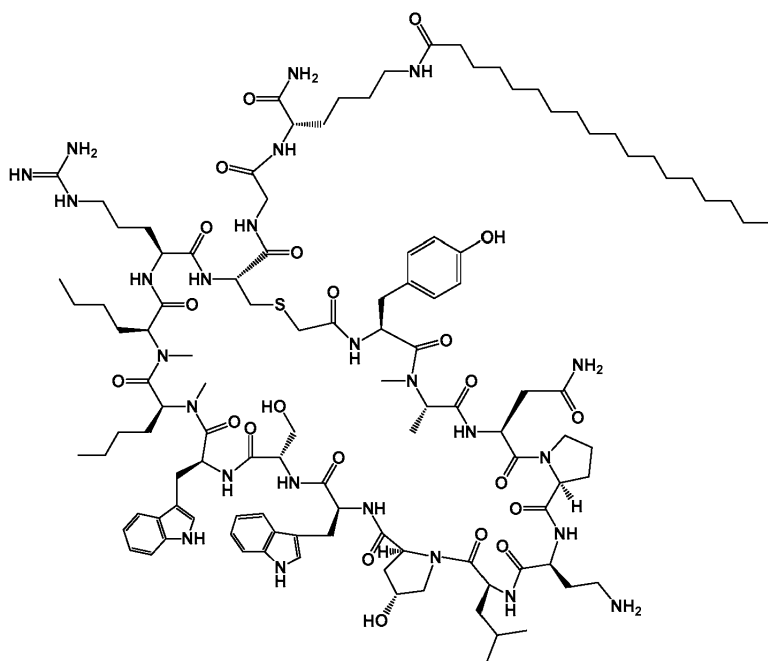
[0873] 실시예 11001은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트 산 커플링 절차", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 D를 이 합성에 사용하였다.

[0874]

조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 7.34분; ESI-MS(+) m/z 1105.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1105.6498 (M+2H) 실측치: 1105.6494 (M+2H).

[0875]

실시예 11002의 제조



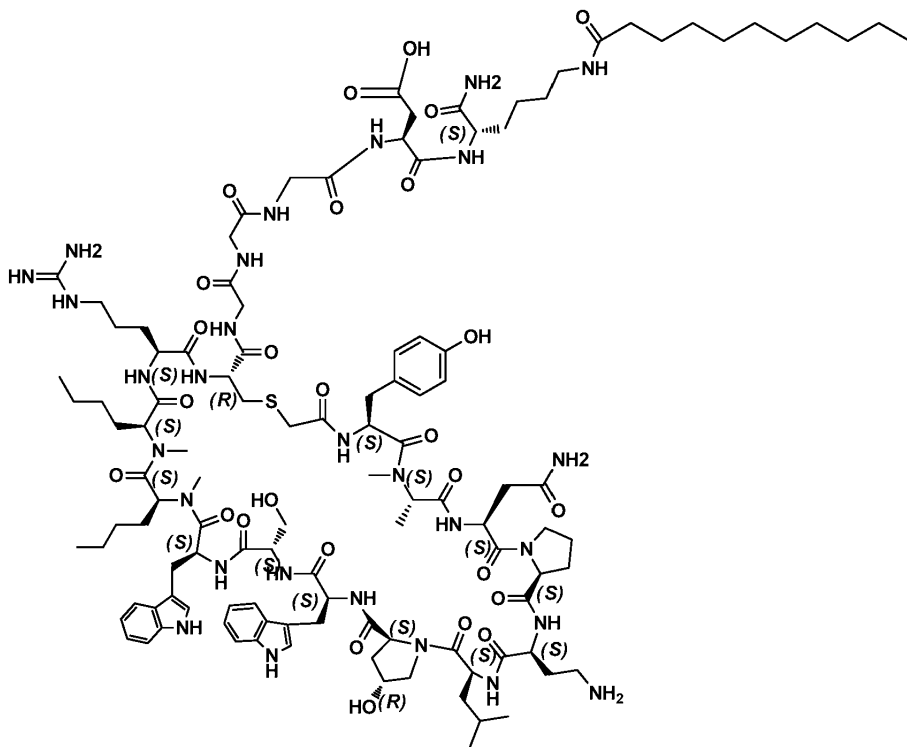
[0876]

[0877] 실시예 11002는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-펄스 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[0878] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 7.10분; ESI-MS(+) m/z 1133.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1133.1543 (M+2H) 실측치: 1133.1496 (M+2H).

[0879] 실시예 11003의 제조

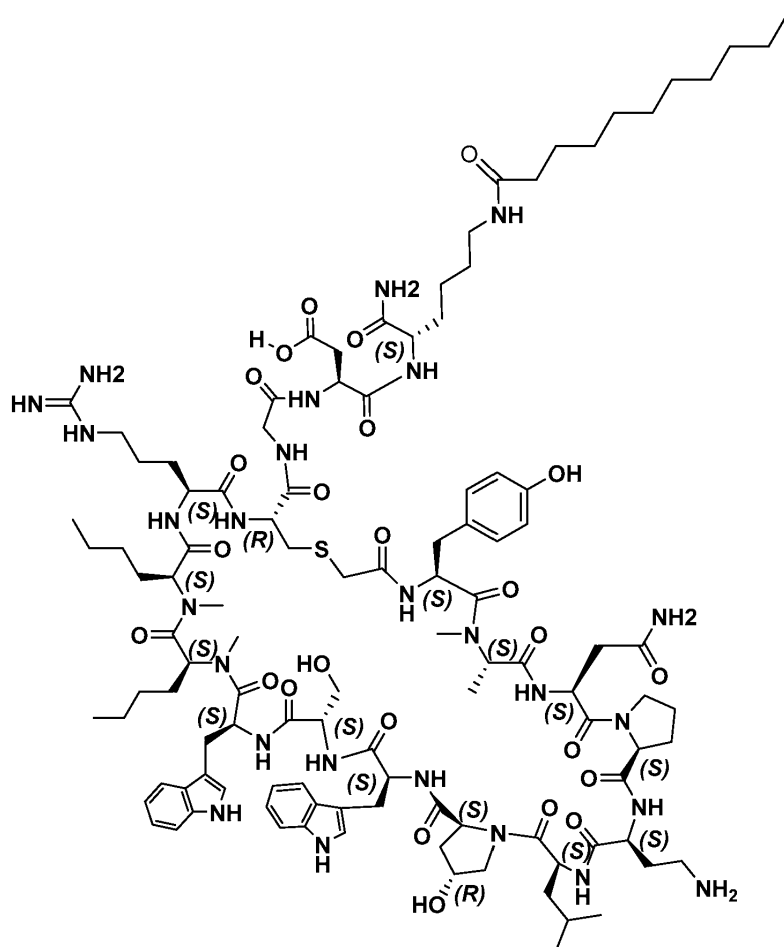


[0880]

[0881] 실시예 11003은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄스 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[0882] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.66분; ESI-MS(+) m/z 1200.4 (M+2H).

[0883] 실시예 11004의 제조

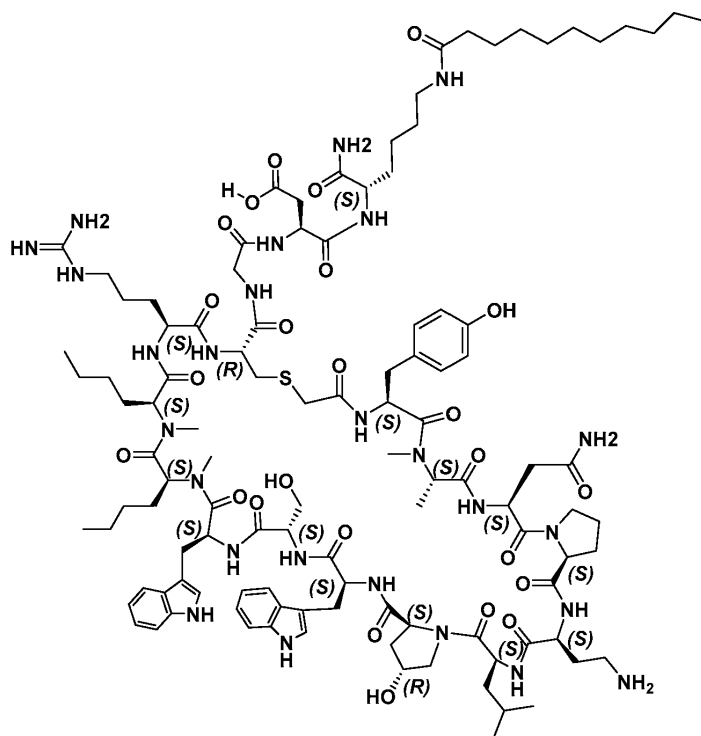


[0884]

[0885] 실시예 11004는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[0886] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.73분; ESI-MS(+) m/z 1171.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1171.1299 (M+2H) 실측치: 1171.1302 (M+2H)

[0887] 실시예 11005의 제조

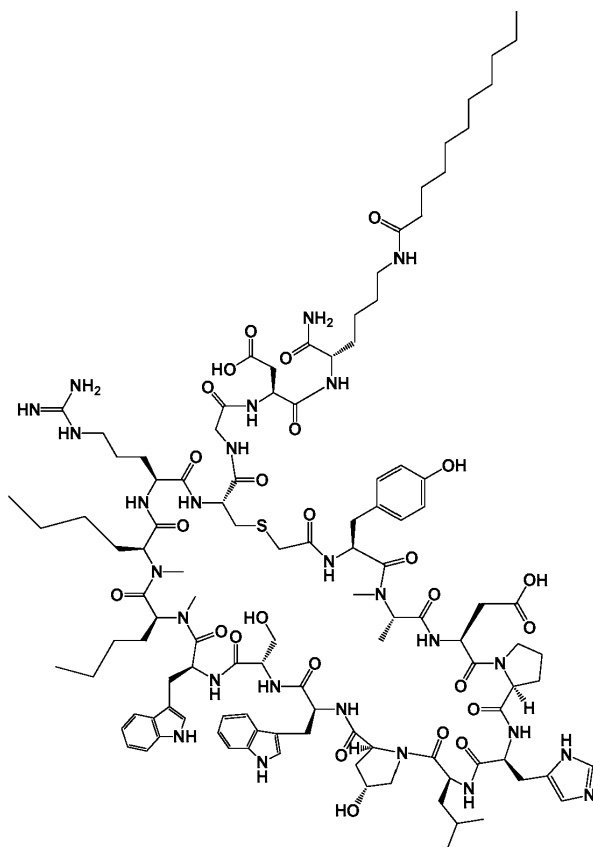


[0888]

[0889] 실시예 11005는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[0890] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.78분; ESI-MS(+) m/z 1142.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1142.6192 (M+2H) 실측치: 1142.6193 (M+2H).

[0891] 실시예 11006의 제조



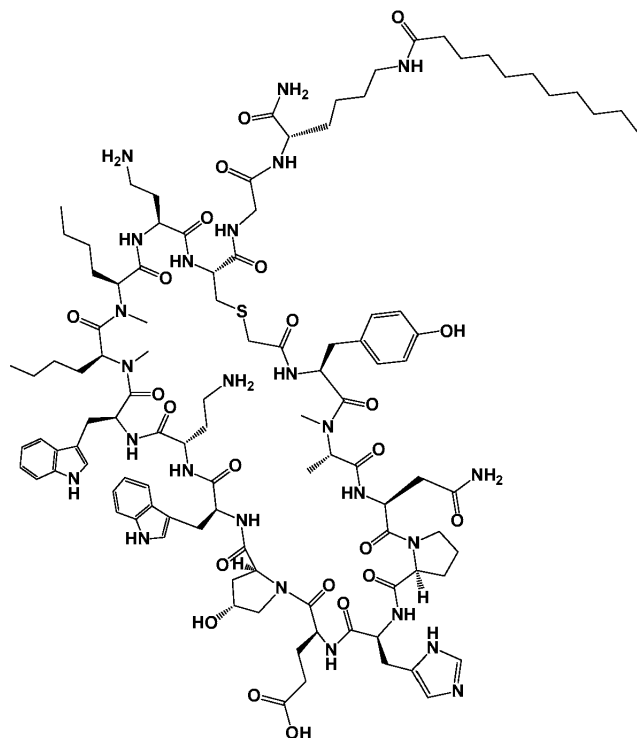
[0892]

[0893] 실시예 11006은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[0894]

분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.66분; ESI-MS(+) m/z 1161.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1161.6088 (M+2H) 실측치: 1161.6075 (M+2H)

[0895] 실시예 11007의 제조

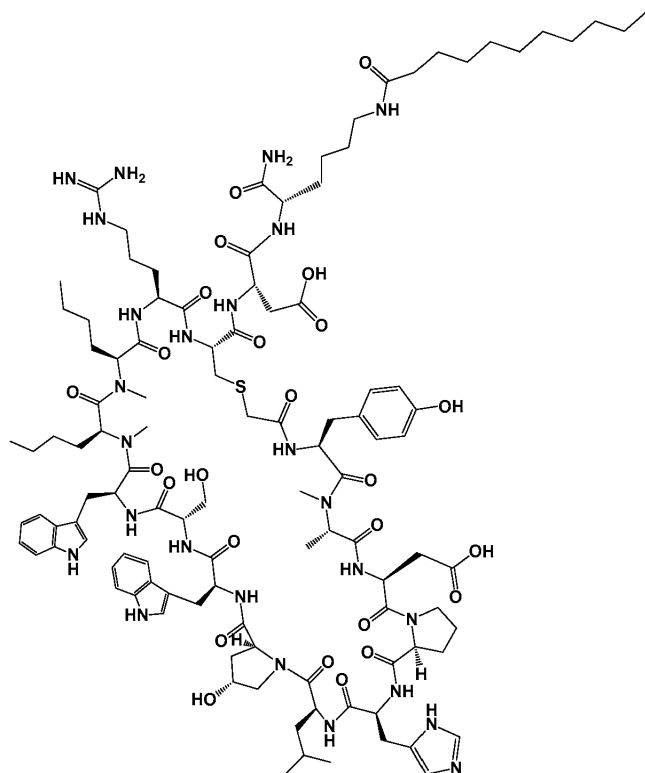


[0896]

[0897] 실시예 11007은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩톤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[0898] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.64분; ESI-MS(+) m/z 1191.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1090.0797 (M+2H) 실험치: 1090.0779(M+2H).

[0899] 실시예 11008의 제조



[0900]

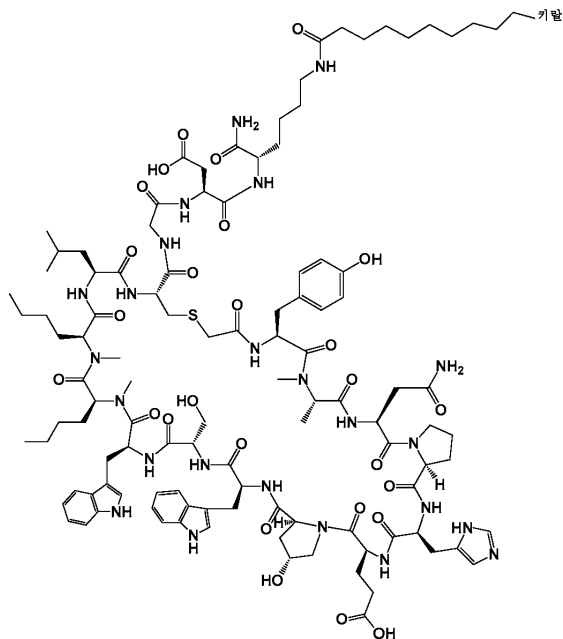
[0901]

실시예 11008은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄스 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[0902]

분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.55분; ESI-MS(+) m/z 1133.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1133.0981 (M+2H) 실험치: 1133.0950 (M+2H).

[0903] 실시예 11009의 제조

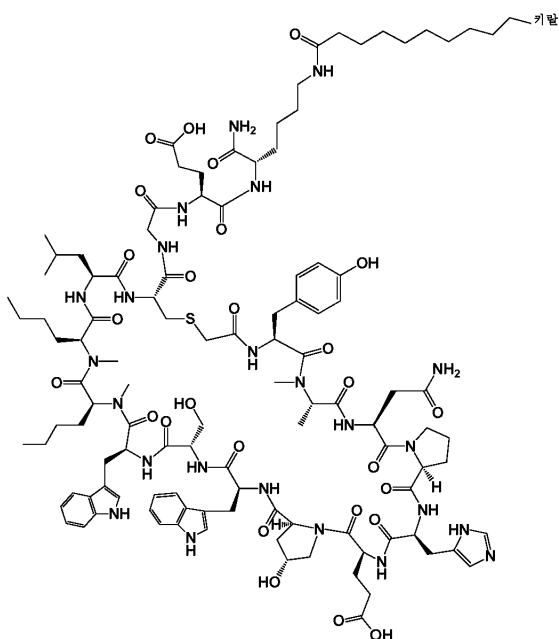


[0904]

[0905] 실시예 11009는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다.

[0906] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.81분; ESI-MS(+) m/z 1147.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1147.5875 (M+2H) 실측치: 1147.5867 (M+2H).

[0907] 실시예 11010의 제조



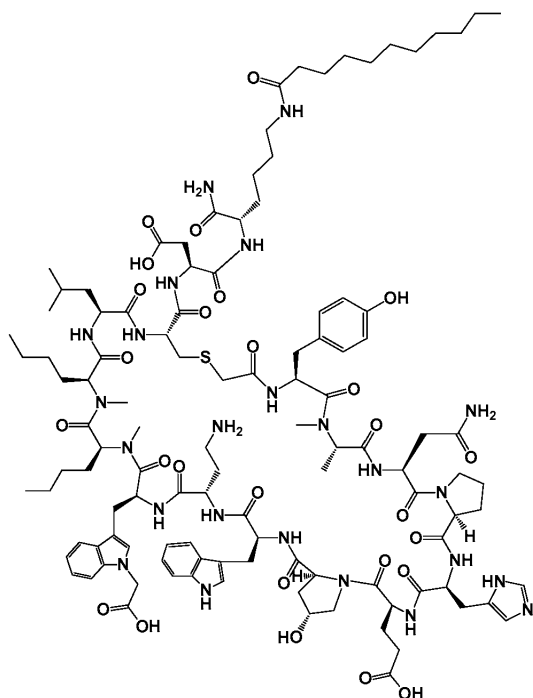
[0908]

[0909] 실시예 11010은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[0910] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.83분; ESI-MS(+) m/z 1154.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1154.5954 (M+2H) 실측치: 1154.9533 (M+2H).

[0911] 실시예 11011의 제조

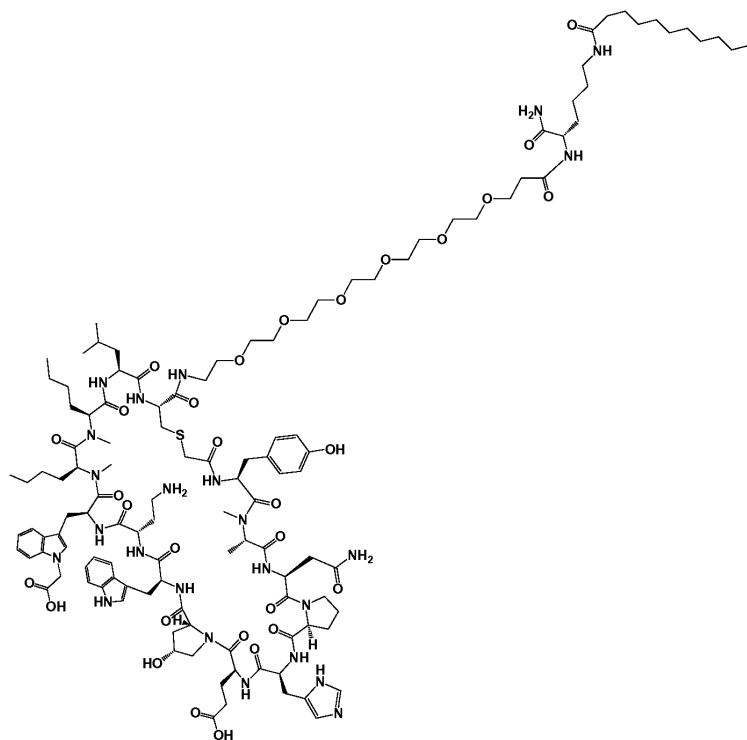


[0912]

[0913] 실시예 11011은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다.

[0914] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.37분; ESI-MS(+) m/z 1154.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1154.5954 (M+2H) 실측치: 1154.5941 (M+2H).

[0915] 실시예 11012의 제조

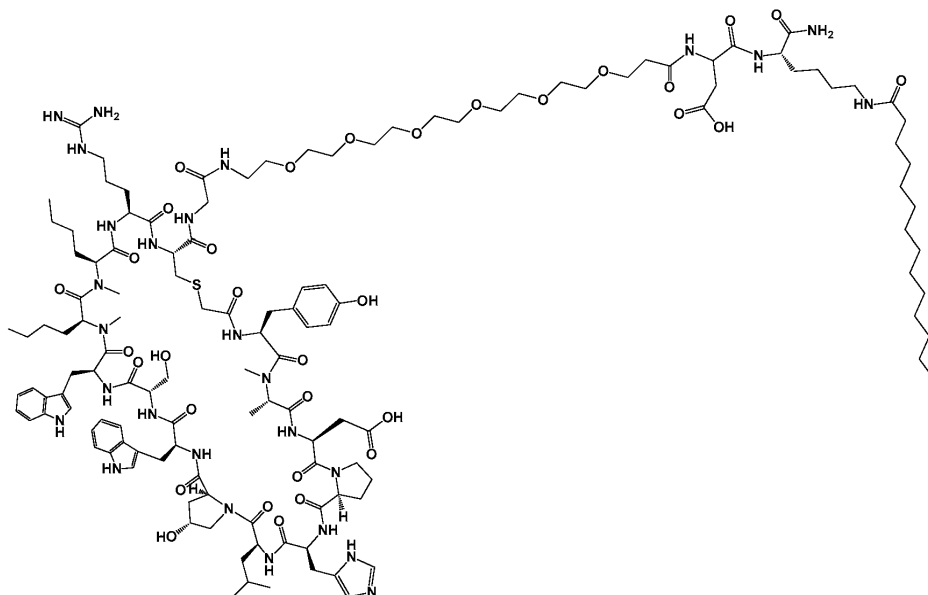


[0916]

[0917]

실시예 11012는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.68분; ESI-MS(+) m/z 1265.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1264.6791 (M+2H) 실측치: 1264.6764 (M+2H).

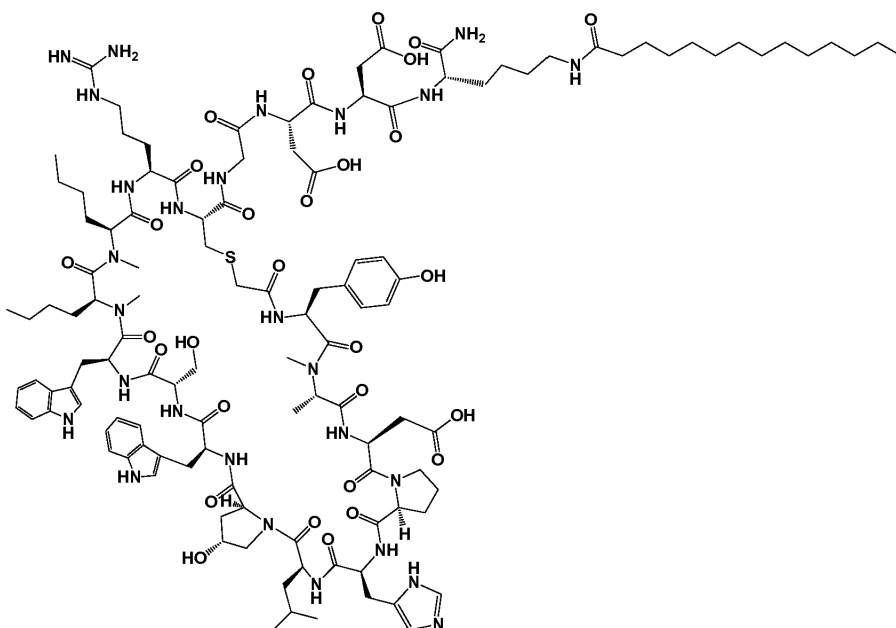
[0918] 실시예 11013의 제조



[0919]

[0920] 실시예 11013은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 수지 링크 B를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에 이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.04분; ESI-MS(+) m/z 1351.2 (M+2H).

[0921] 실시예 11014의 제조



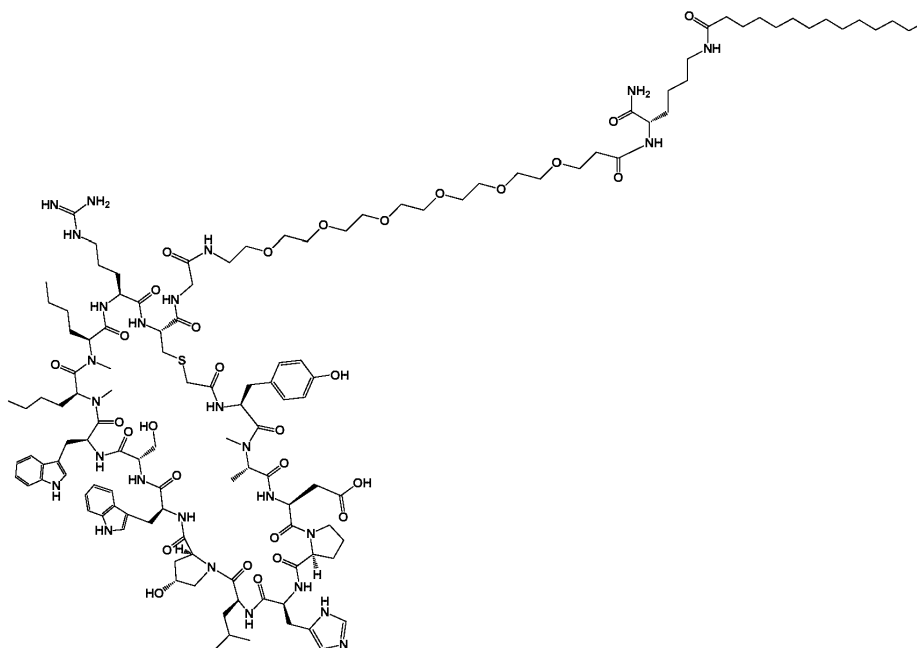
[0922]

[0923] 실시예 11014는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 수지 링크 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.97분; ESI-MS(+) m/z 1241.1 (M+2H).

[0924]

실시예 11015의 제조

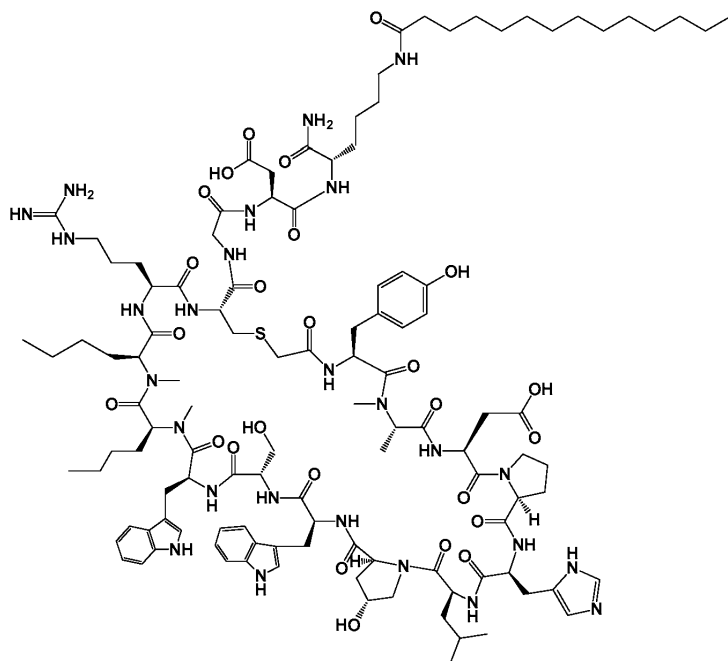


[0925]

[0926]

실시예 11015는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 수지 링크 B를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에 이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.44분; ESI-MS(+) m/z 1292.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1292.7160 (M+2H). 실측치: 1292.7148 (M+2H).

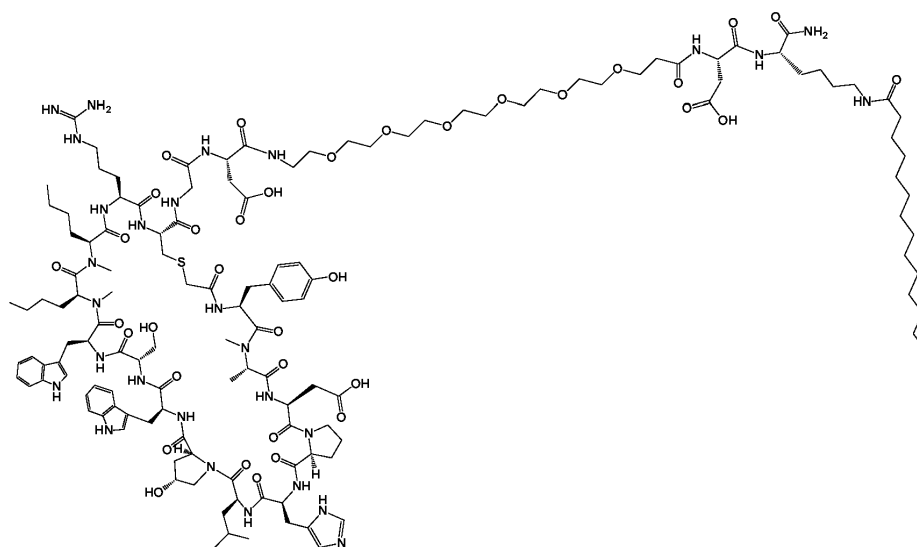
[0927] 실시예 11016의 제조



[0928]

[0929] 실시예 11016은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩운 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 수지 링크 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.; 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.27분; ESI-MS(+) m/z 1182.7 (M+2H)

[0930] 실시예 11017의 제조

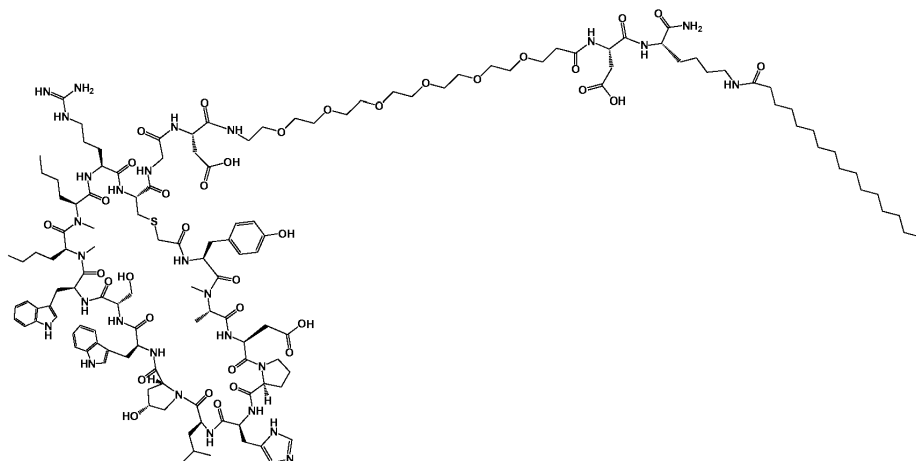


[0931]

[0932] 실시예 11017은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩운 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 수지 링크 B를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에

이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.81분; ESI-MS(+) m/z 1408.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1407.7431 (M+2H) 실측치: 1407.7430 (M+2H).

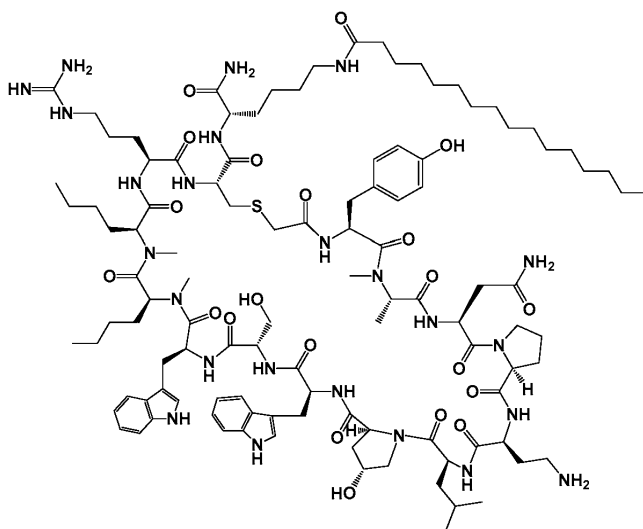
[0933] 실시예 11018의 제조



[0934]

[0935] 실시예 11018은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에 이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.16분; ESI-MS(+) m/z 1421.8 (M+2H).

[0936] 실시예 11019의 제조

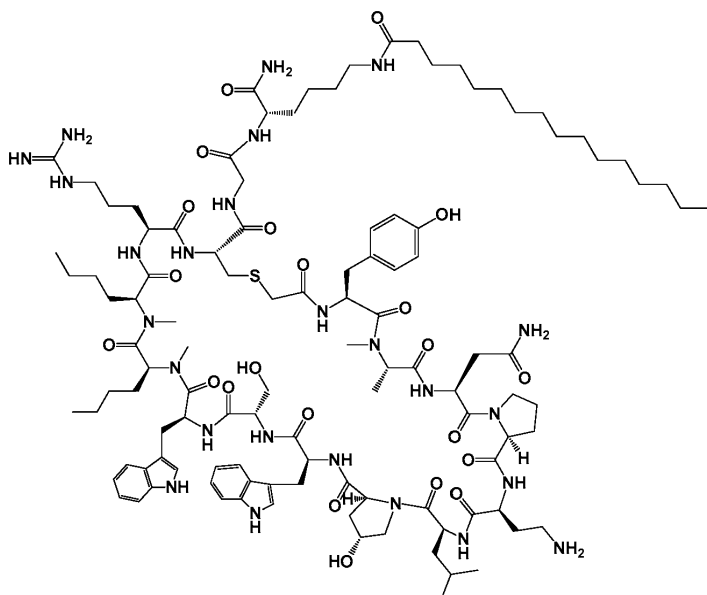


[0937]

[0938] 실시예 11019는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.11분; ESI-MS(+) m/z 1091.45 (M+2H).

[0939] 실시예 11020의 제조

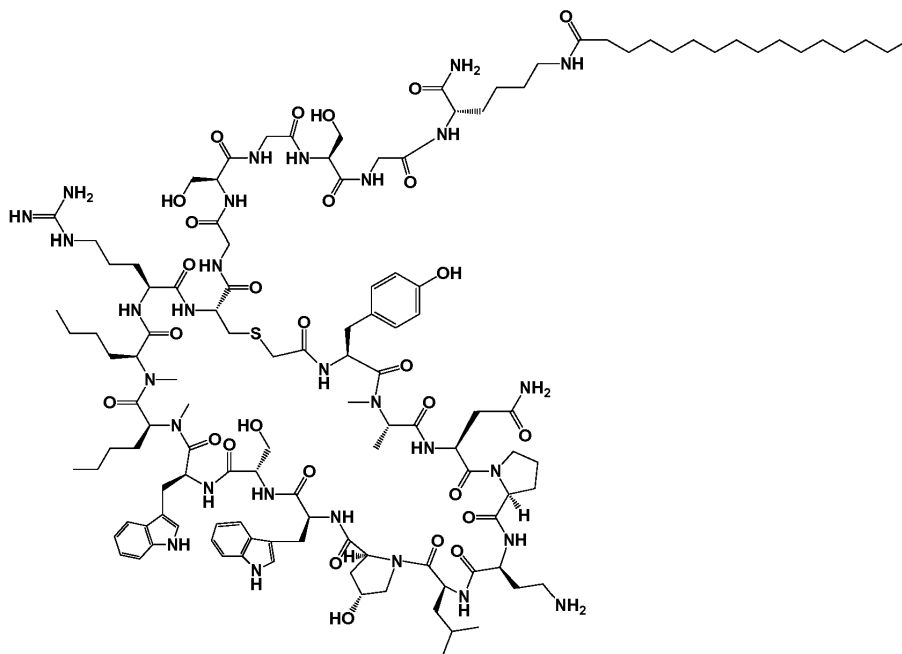


[0940]

[0941] 실시예 11020은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 41.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[0942] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.93분; ESI-MS(+) m/z 1119.83 (M+2H).

[0943] 실시예 11021의 제조

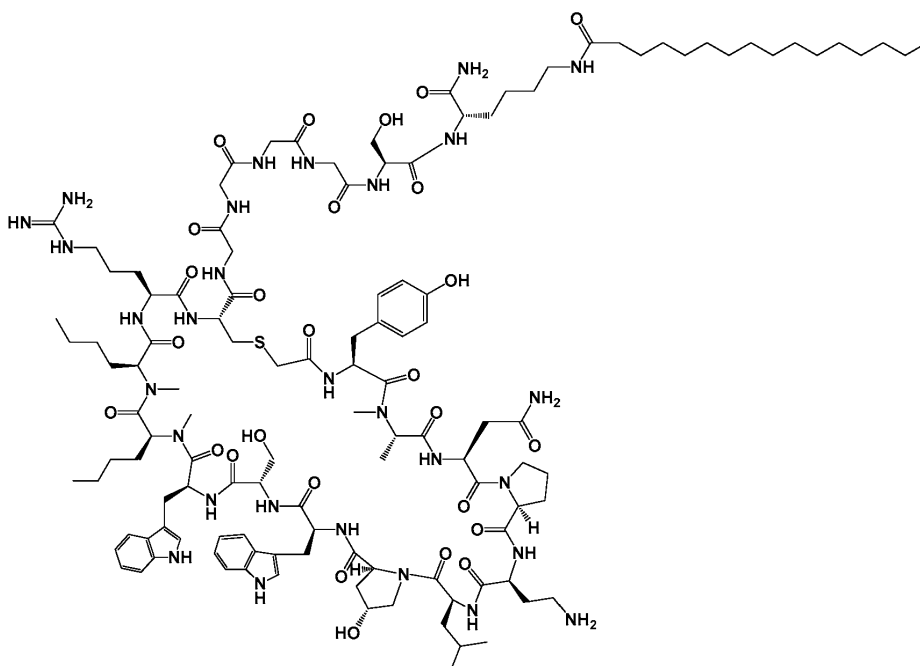


[0944]

[0945] 실시예 11021은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩운 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.4 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[0946] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.36분; ESI-MS(+) m/z 1265.9 (M+2H).

[0947] 실시예 11022의 제조

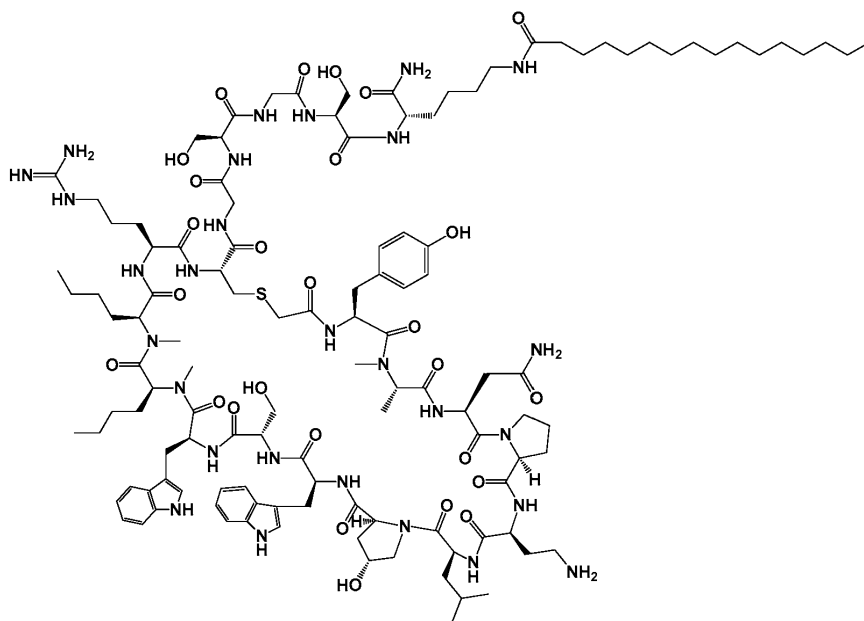


[0948]

[0949] 실시예 11022는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[0950] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.13분; ESI-MS(+) m/z 1250.51 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1249.1930 (M+2H) 실측치: 1249.1934 (M+2H).

[0951] 실시예 11023의 제조

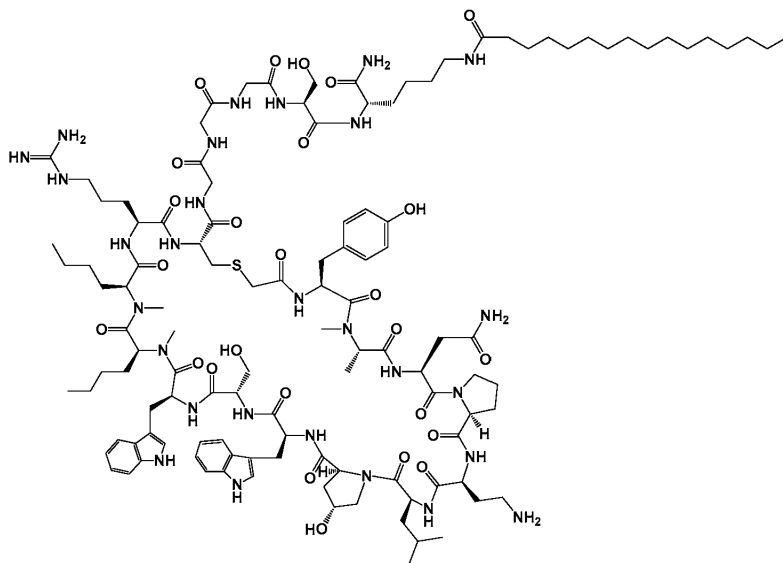


[0952]

[0953] 실시예 11023은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다.

[0954] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.41분; ESI-MS(+) m/z 1235.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1235.6878 (M+2H) 실측치: 1235.6832 (M+2H).

[0955] 실시예 11024의 제조

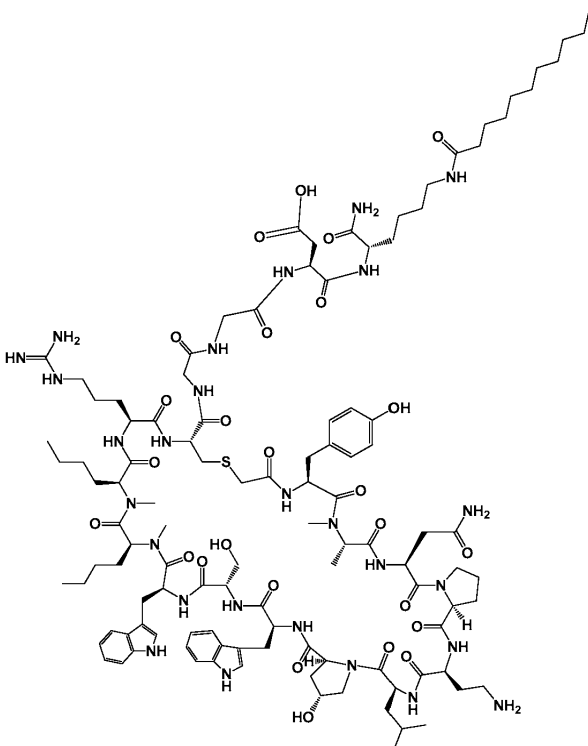


[0956]

[0957] 실시예 11024는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[0958] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.68분; ESI-MS(+) m/z 1220.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1220.6823 (M+2H) 실측치: 1220.6810 (M+2H).

[0959] 실시예 11025의 제조

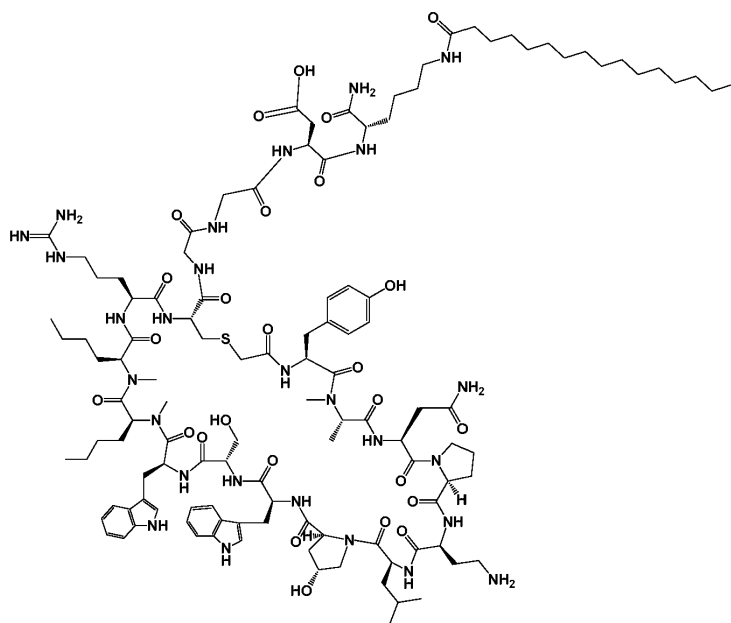


[0960]

[0961] 실시예 11025는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다.

[0962] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.74분; ESI-MS(+) m/z 1234.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1234.6798 (M+2H) 실측치: 1234.6796.

[0963] 실시예 11026의 제조

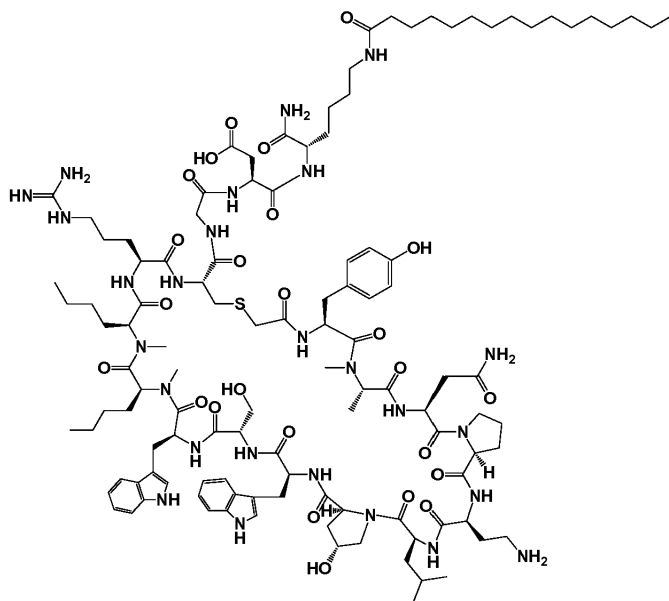


[0964]

[0965] 실시예 11026은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[0966] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.81분; ESI-MS(+) m/z 1206.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1206.1690 (M+2H) 실측치: 1206.1690 (M+2H).

[0967] 실시예 11027의 제조

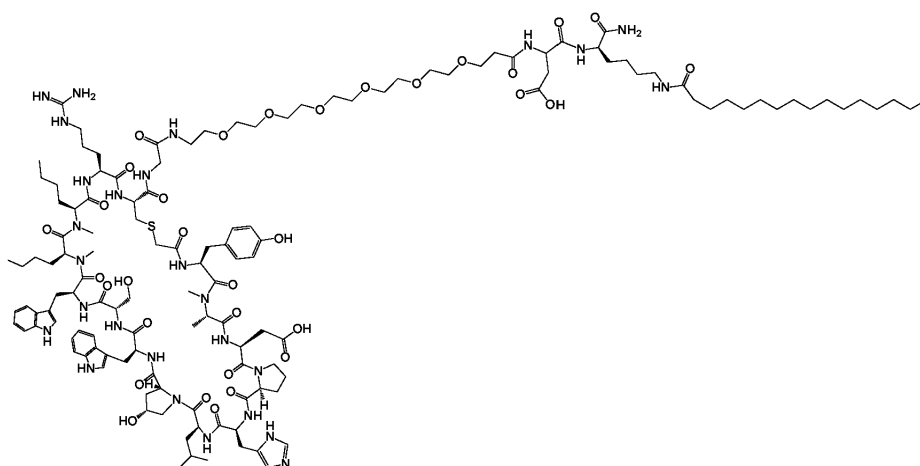


[0968]

[0969] 실시예 11027은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.3 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[0970] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.92분; ESI-MS(+) m/z 1177.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1177.6583 (M+2H) 실측치: 1177.6585 (M+2H).

[0971] 실시예 11028의 제조

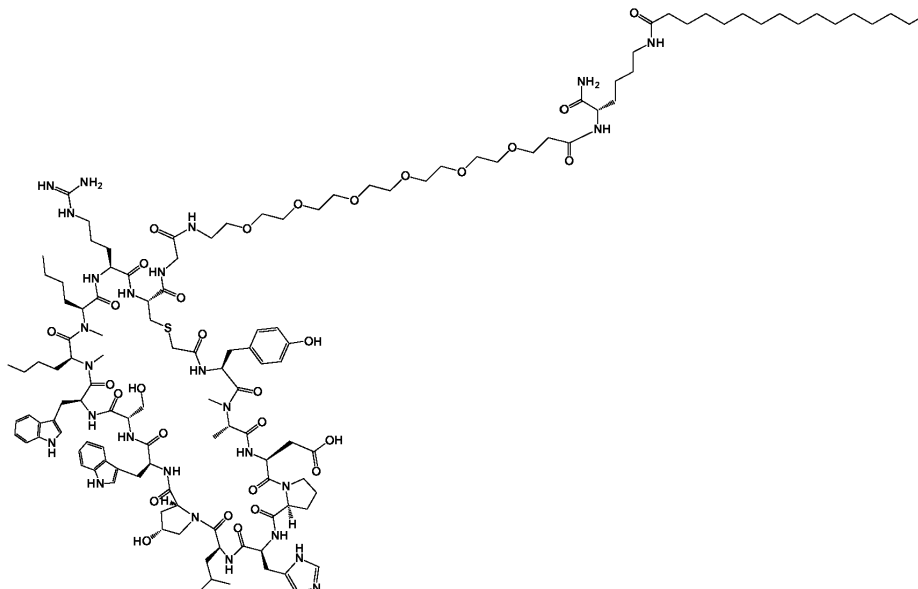


[0972]

[0973] 실시예 11028은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에 이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-

mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25 분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.57분; ESI-MS(+) m/z 1363.2 (M+2H).

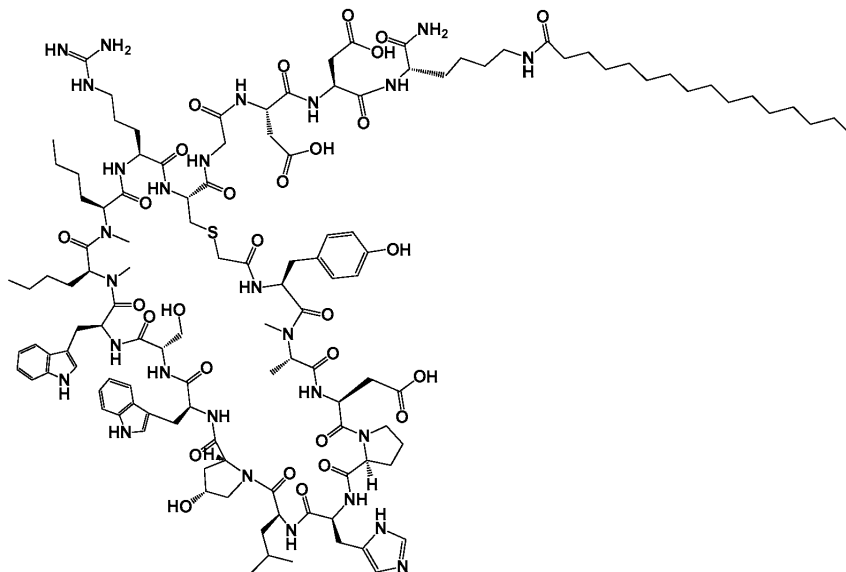
[0974] 실시예 11029의 제조



[0975]

[0976] 실시예 11029는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에 이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25 분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.01분; ESI-MS(+) m/z 1306.8 (M+2H).

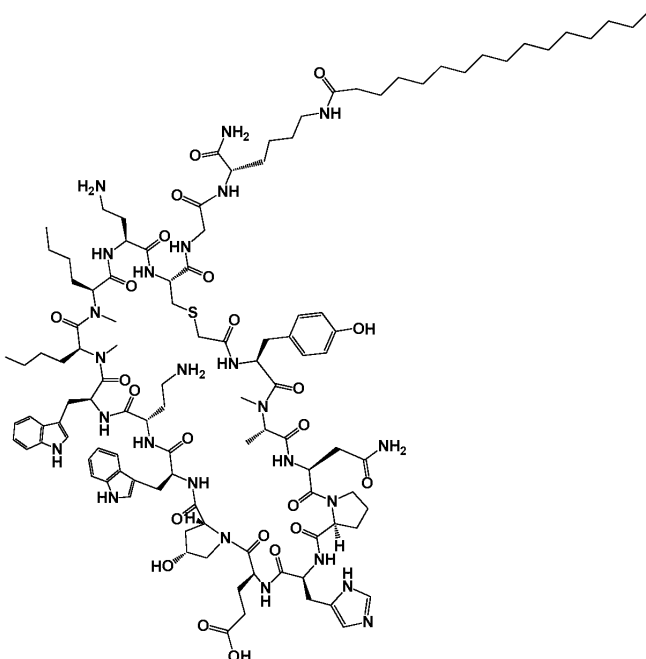
[0977] 실시예 11030의 제조



[0978]

[0979] 실시예 11030은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.40분; ESI-MS(+) m/z 1153.4 (M+2H).

[0980] 실시예 11031의 제조



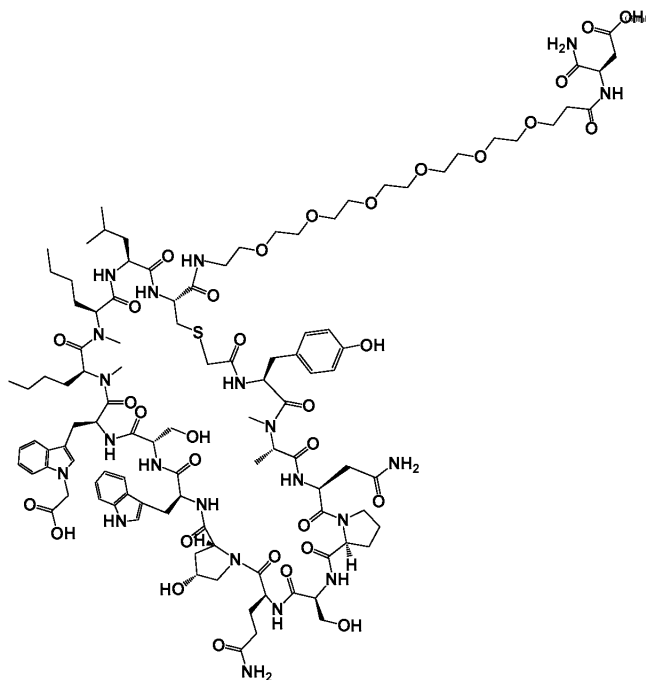
[0981]

[0982] 실시예 11031은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "

고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[0983] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.88분; ESI-MS(+) m/z 1125.1 (M+2H).

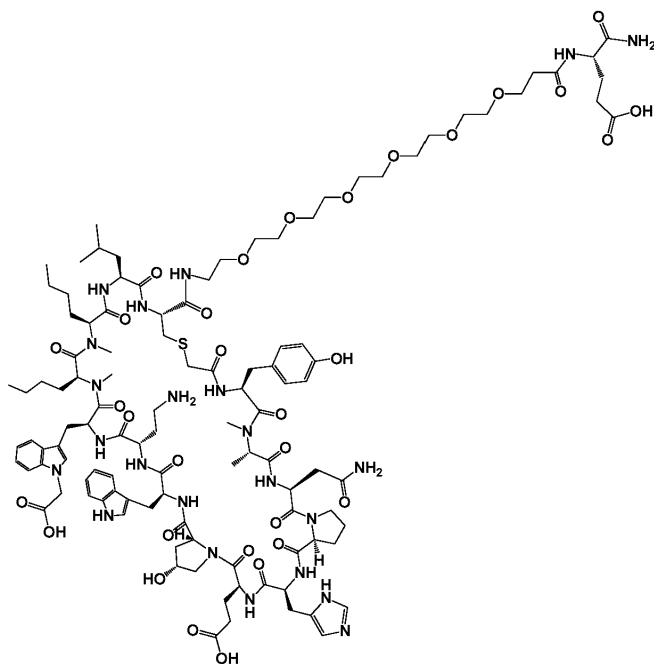
[0984] 실시예 11032의 제조



[0985]

[0986] 실시예 11032는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 2.99분; ESI-MS(+) m/z 1442.3 (M+2H).

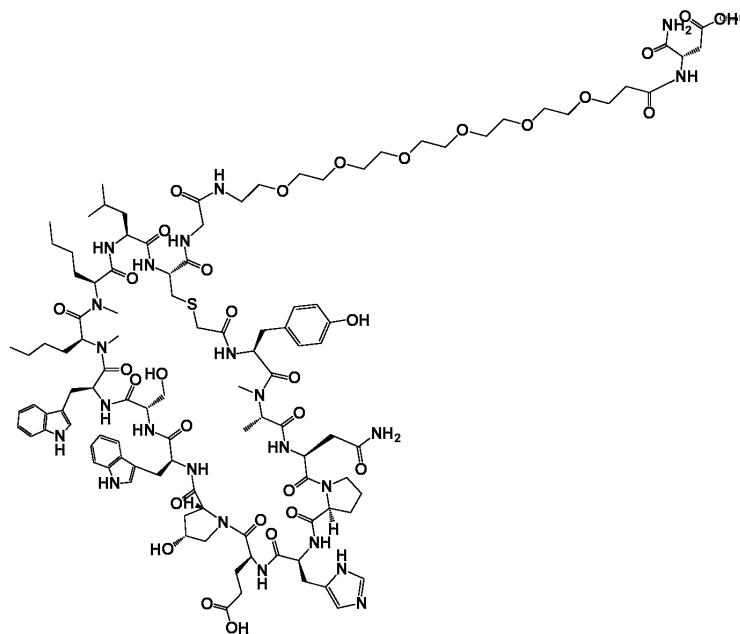
[0987] 실시예 11033의 제조



[0988]

[0989] 실시예 11034는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 B", "전반적 탈보호 방법 C", 및 "고리화 방법 X". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.26분; ESI-MS(+) m/z 1181.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1181.0772 (M+2H) 실측치: 1181.0757 (M+2H).

[0990] 실시예 11034의 제조

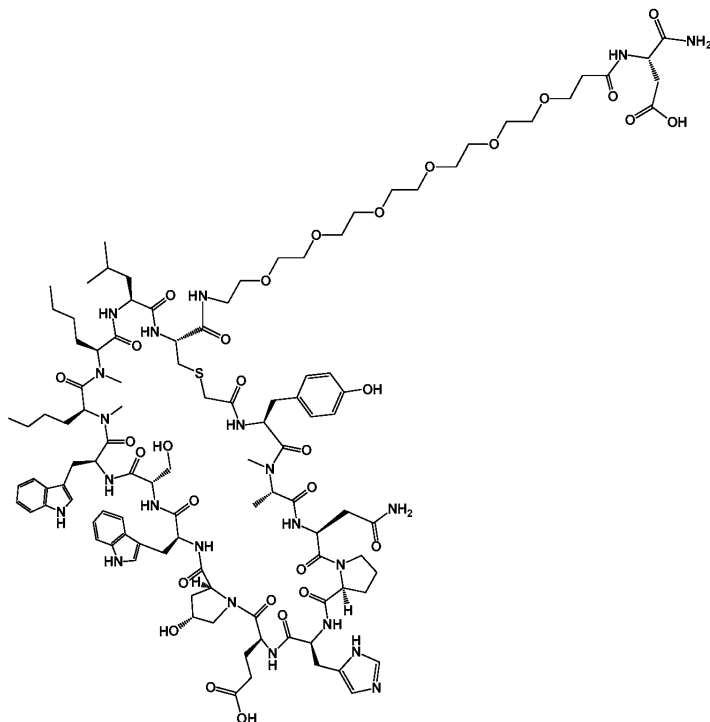


[0991]

[0992]

실시예 11034는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.63분; ESI-MS(+) m/z 1168.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1167.0616 (M+2H). 실측치: 1167.0624 (M+2H).

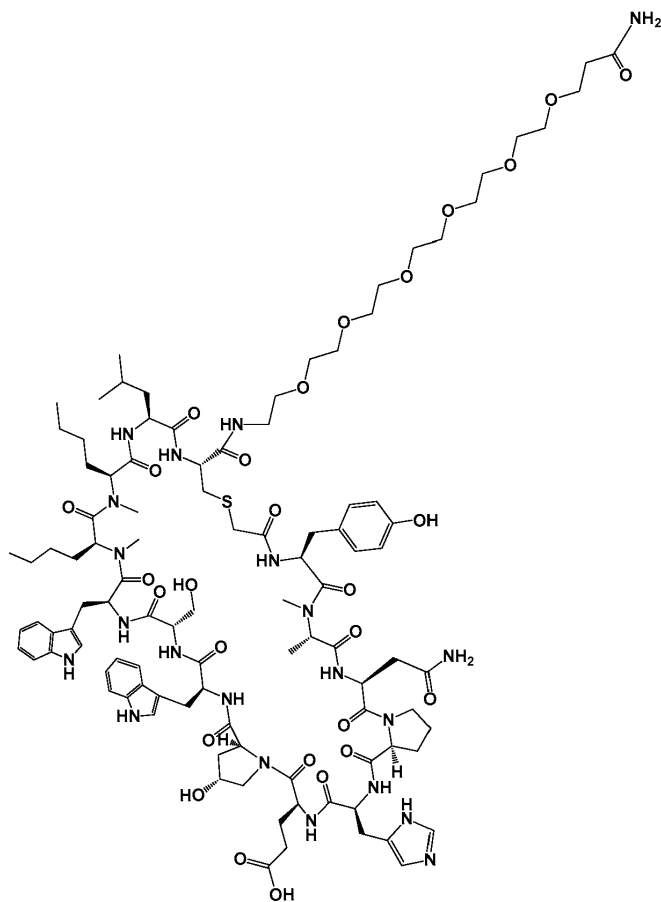
[0993] 실시예 11035의 제조



[0994]

[0995] 실시예 11035는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 33.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.63분; ESI-MS(+) m/z 1138.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1138.5517 (M+2H). 실측치: 1138.5508 (M+2H).

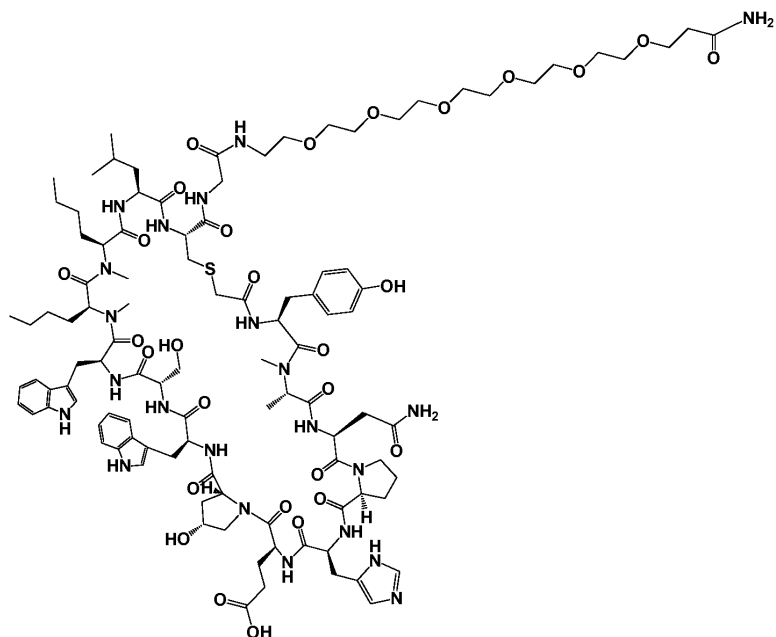
[0996] 실시예 11036의 제조



[0997]

[0998] 실시예 11036은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.88분; ESI-MS(+) m/z 1081.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1081.0374 (M+2H)실측치: 1081.0358 (M+2H).

[0999] 실시예 11037의 제조

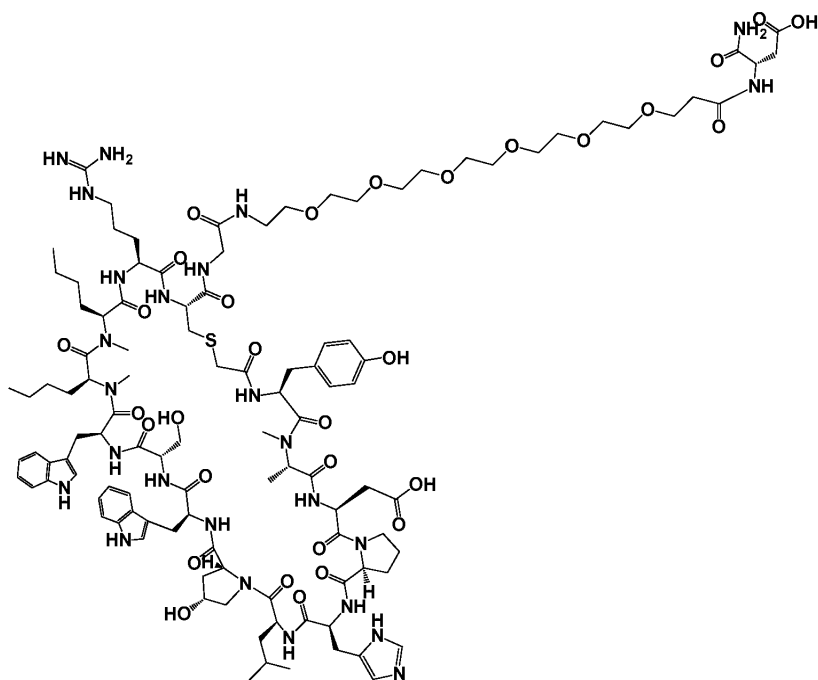


[1000]

[1001]

실시예 11037은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.91분; ESI-MS(+) m/z 1109.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1109.5481 (M+2H) 실측치: 1109.5472 (M+2H).

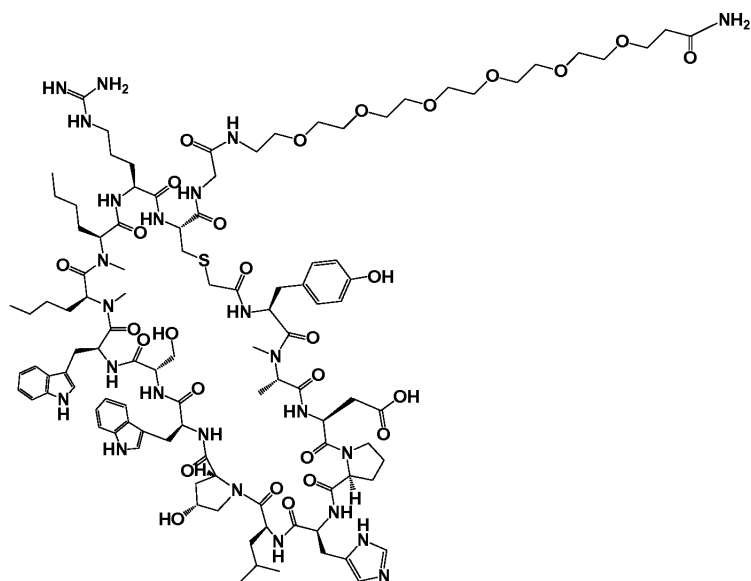
[1002] 실시예 11038의 제조



[1003]

[1004] 실시예 11038은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 위터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.55분; ESI-MS(+) m/z 1182.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1181.0828 (M+2H) 실측치: 1181.0816 (M+2H).

[1005] 실시예 11039의 제조

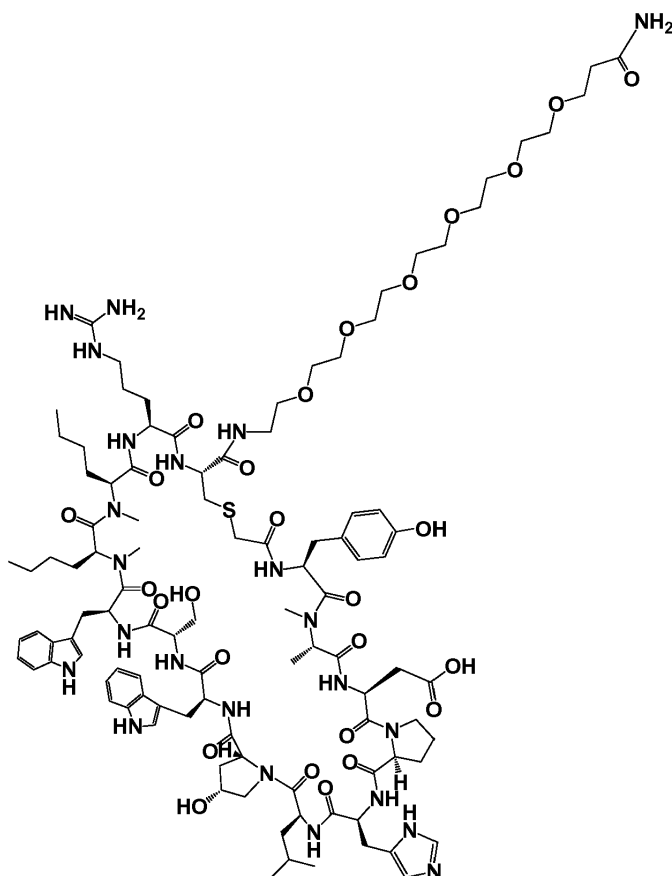


[1006]

[1007] 실시예 11039는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.69분; ESI-MS(+) m/z 1123.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1123.5677 (M+2H) 실측치: 1123.5694 (M+2H).

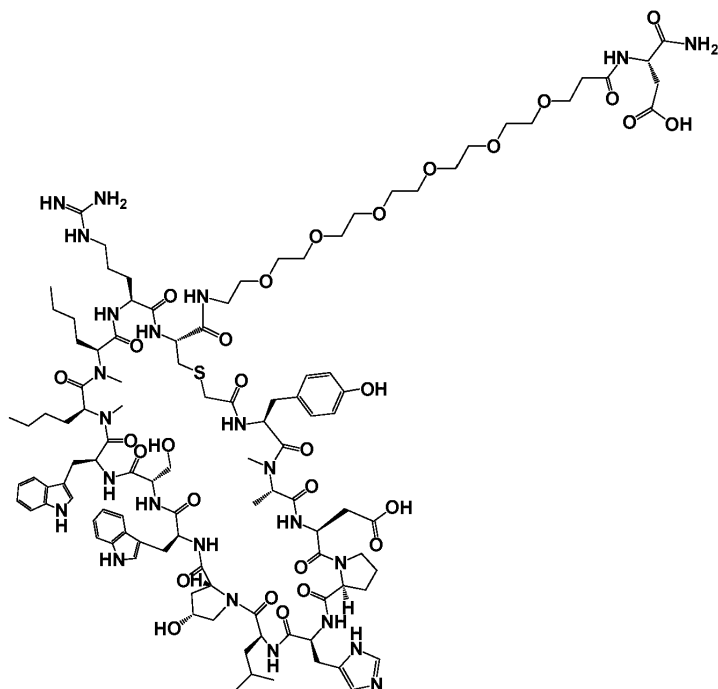
[1008] 실시예 11040의 제조



[1009]

[1010] 실시예 11040은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.69분; ESI-MS(+) m/z 1096.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1095.0586 (M+2H) 실측치: 1095.0567 (M+2H).

[1011] 실시예 11041의 제조

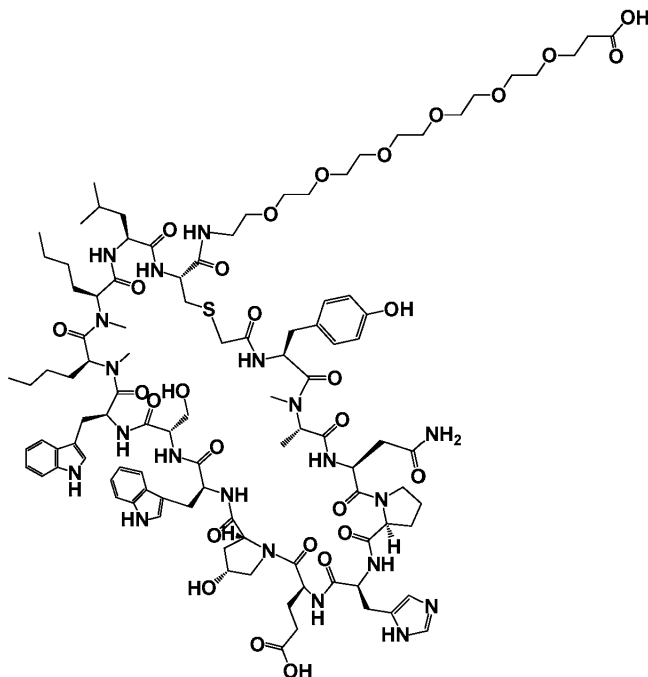


[1012]

[1013]

실시예 11041은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.50분; ESI-MS(+) m/z 1153.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1152.5721 (M+2H) 실측치: 1153.5719 (M+2H).

[1014] 실시예 11042의 제조

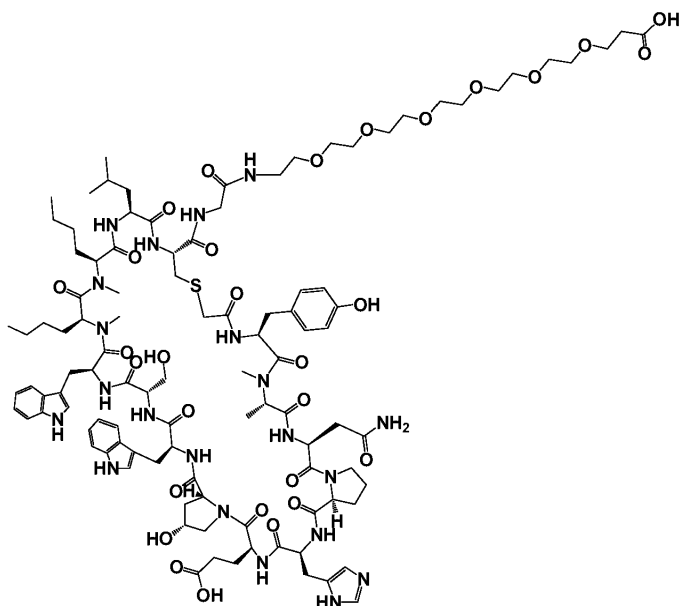


[1015]

[1016] 실시예 11042는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1017] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.66분; ESI-MS(+) m/z 1081.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1081.5294 (M+2H) 실측치: 1081.5288 (M+2H).

[1018] 실시예 11043의 제조

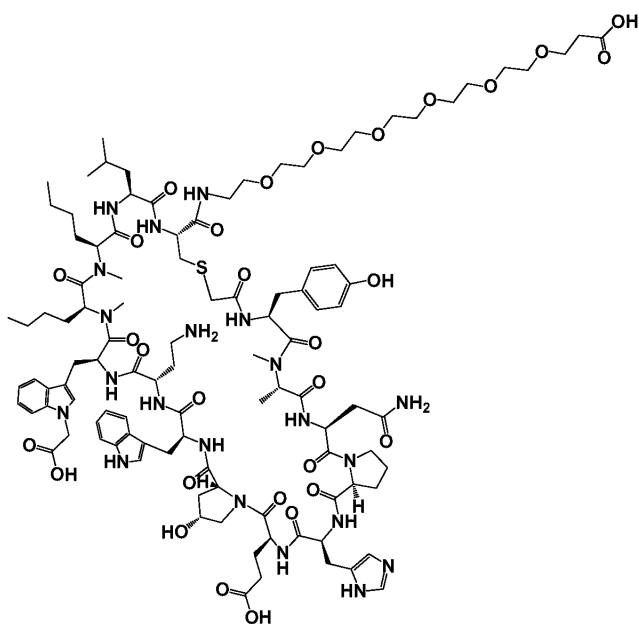


[1019]

[1020] 실시예 11043은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1021] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.66분; ESI-MS(+) m/z 1110.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1110.0401 (M+2H) 실측치: 1110.0392 (M+2H).

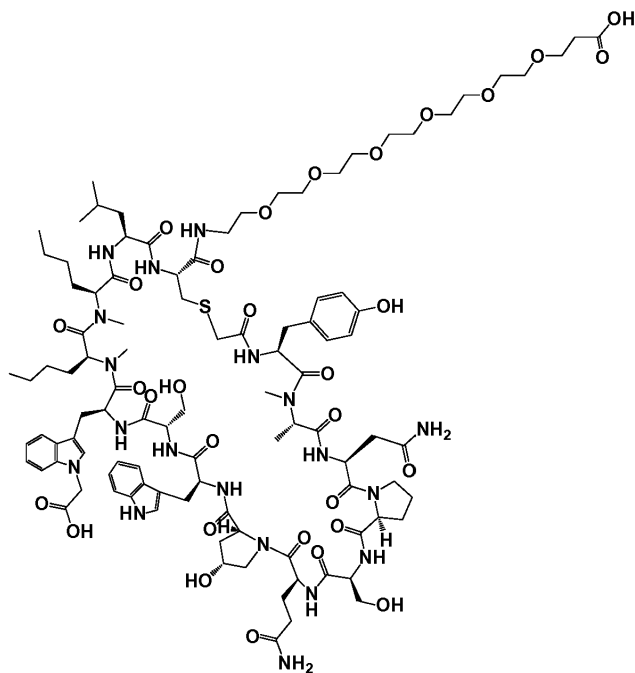
[1022] 실시예 11044의 제조



[1023]

[1024] 실시예 11044는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.66분; ESI-MS(+) m/z 1117.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1117.0479 (M+2H) 실측치: 1117.0452 (M+2H).

[1025] 실시예 11045의 제조

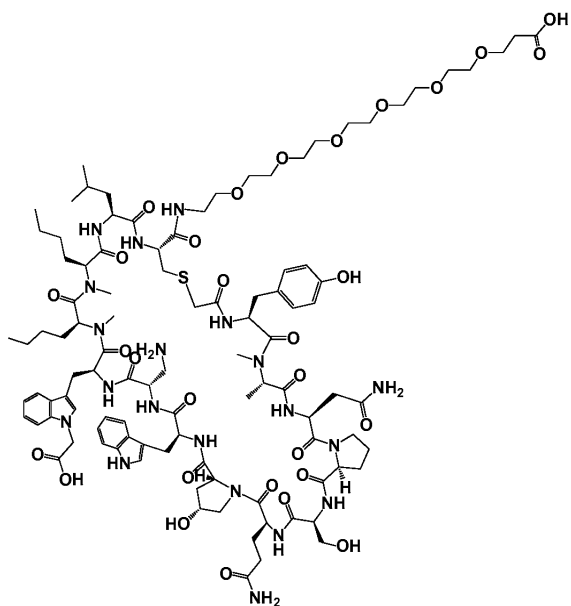


[1026]

[1027] 실시예 11045는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1028] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.66분; ESI-MS(+) m/z 1085.1 (M+2H).

[1029] 실시예 11046의 제조



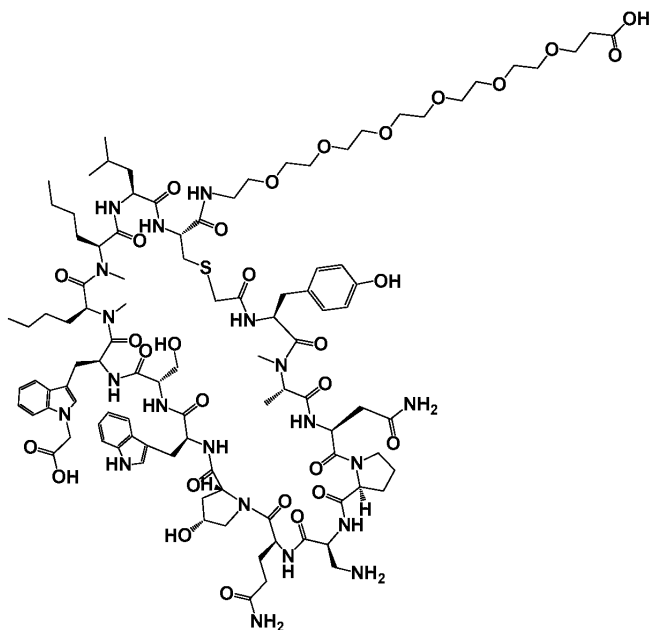
[1030]

[1031] 실시예 11046은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1032] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.48분; ESI-MS(+) m/z 1084.5 (M+2H).

[1033] 실시예 11047의 제조

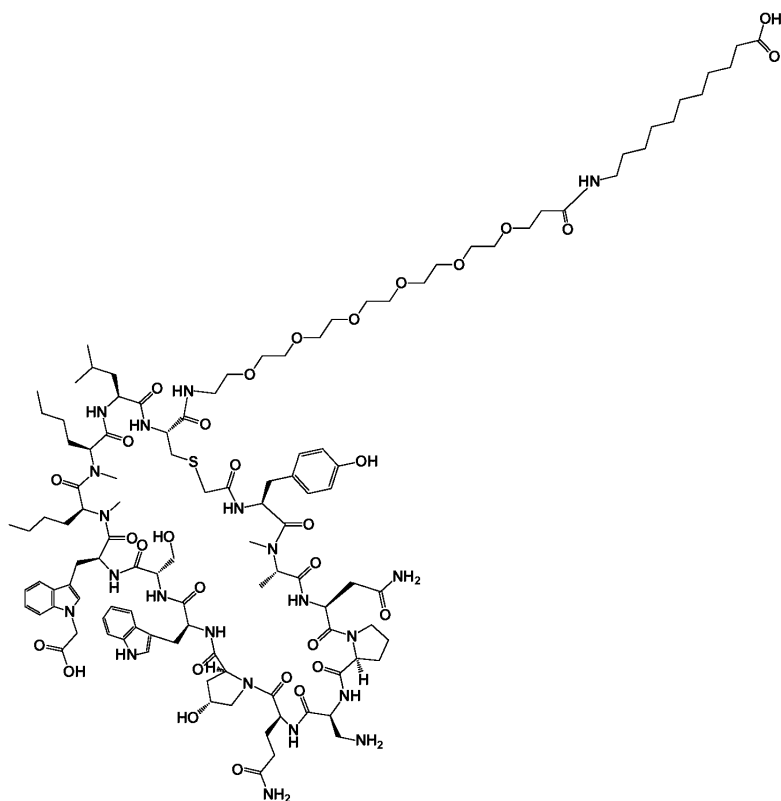


[1034]

[1035] 실시예 11047은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1036] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.44분; ESI-MS(+) m/z 1084.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1084.5346 (M+2H) 실험치: 1084.5362 (M+2H).

[1037] 실시예 11060의 제조

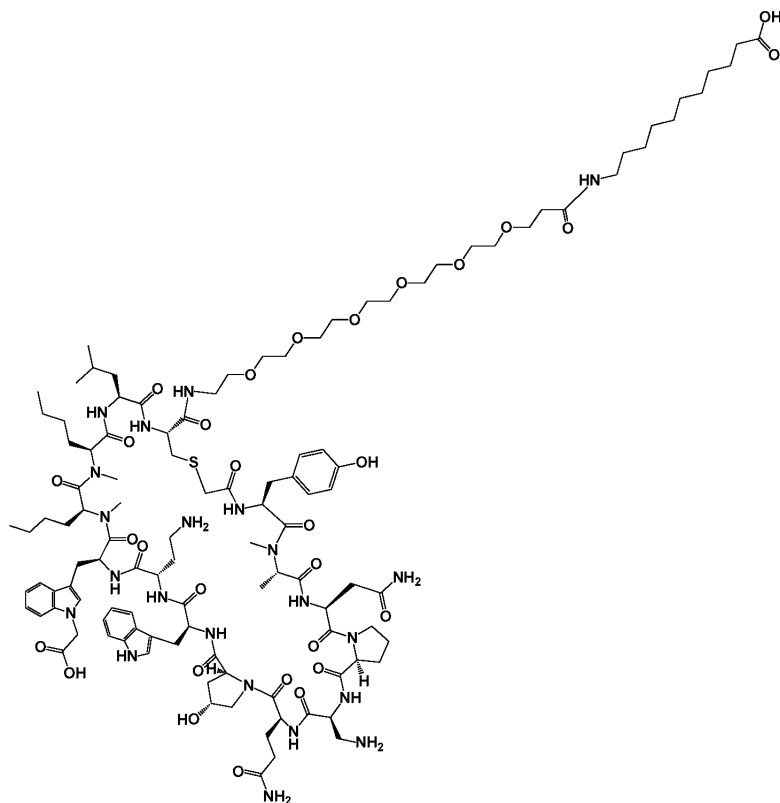


[1038]

[1039] 실시예 11060은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1040] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.83분; ESI-MS(+) m/z 1177.0 (M+2H).

[1041] 실시예 11061의 제조

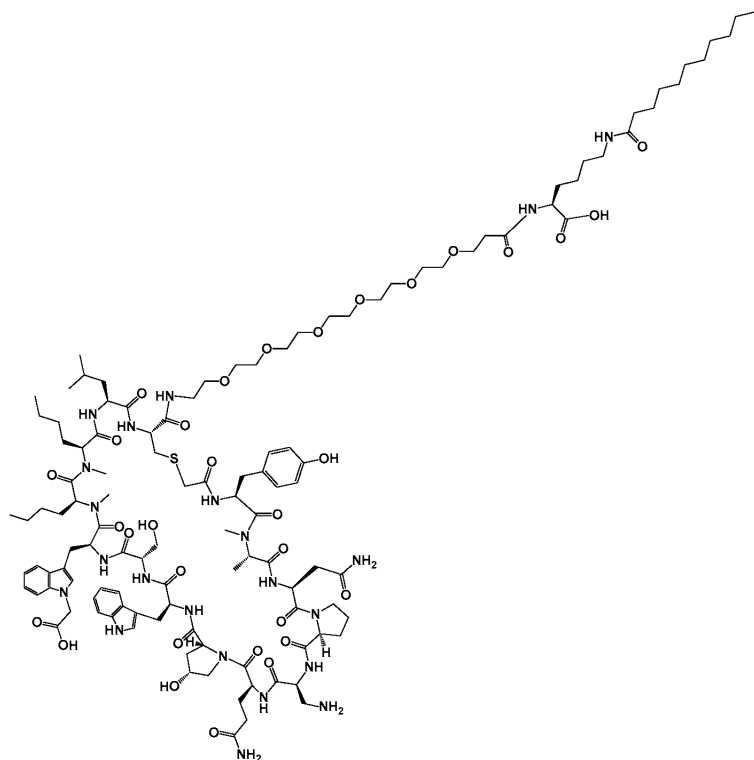


[1042]

[1043] 실시예 11061은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 28.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1044] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.97분; ESI-MS(+) m/z 1182.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1182.6316 (M+2H) 실측치: 1182.6275 (M+2H).

[1045] 실시예 11062의 제조

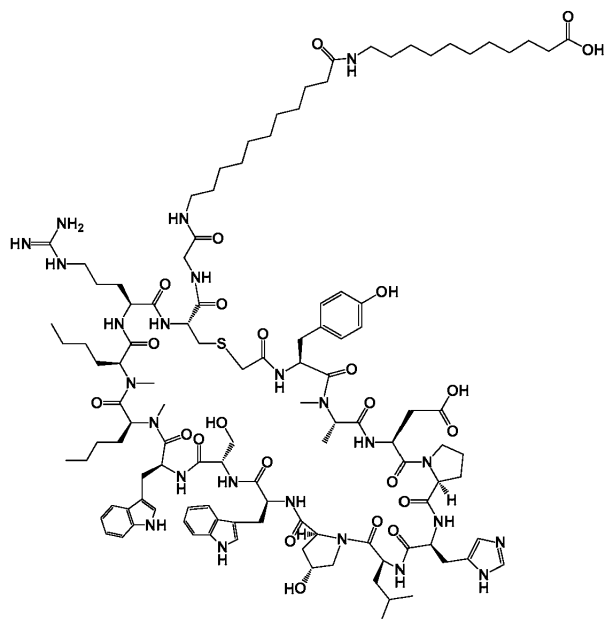


[1046]

[1047]

실시예 11062는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 B를 이 합성에 사용하였다. Fmoc-21-아미노-4,7,10,13,16,19-헥사옥사헨에이코산산을 "통상의 아미노산-커플링 절차" 하에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.36분; ESI-MS(+) m/z 1232.5 (M+2H).

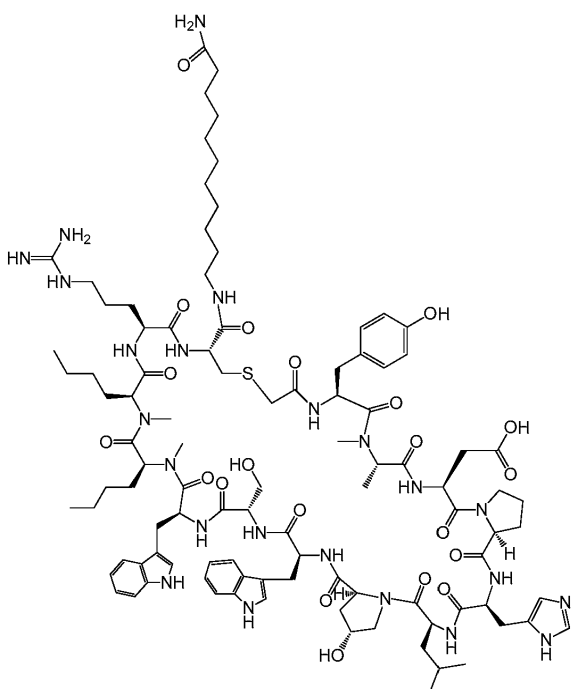
[1048] 실시예 11063의 제조



[1049]

[1050] 실시예 11063은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.11분; ESI-MS(+) m/z 1139.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1139.6265 (M+2H) 실측치: 1139.6252 (M+2H).

[1051] 실시예 11064의 제조



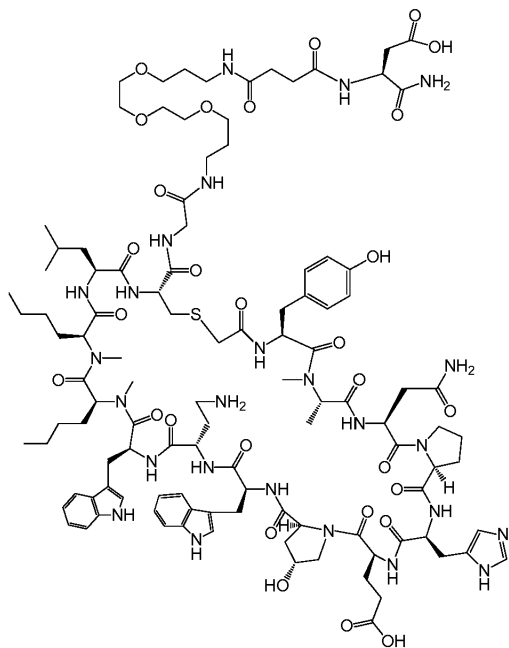
[1052]

[1053] 실시예 11064는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 26 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.7%였다; 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.90분; ESI-MS(+) m/z 1019.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1019.0426 (M+2H) 실측치: 1019.0407 (M+2H).

[1054]

실시예 11065의 제조

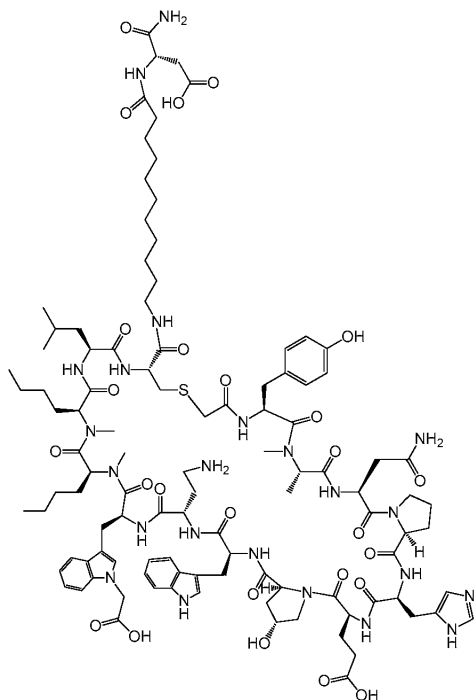


[1055]

[1056]

실시예 11065는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 37 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.706분; ESI-MS(+) m/z 1158.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1157.0723 (M+2H) 실측치: 1157.0697 (M+2H).

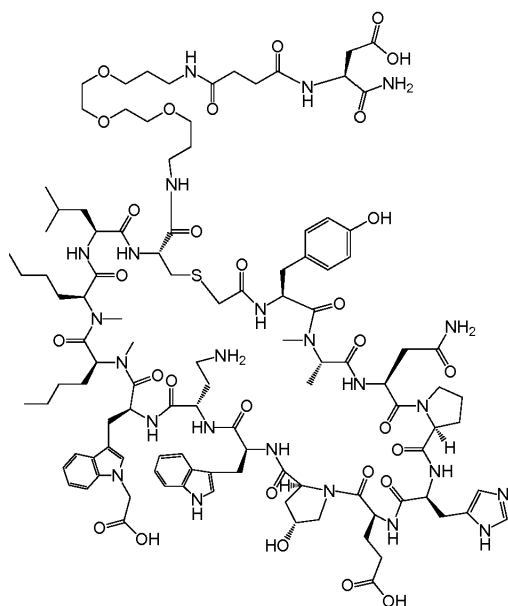
[1057] 실시예 11066의 제조



[1058]

[1059] 실시예 11066은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트ونی트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트ونی트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 48 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.578분; ESI-MS(+) m/z 1098.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1098.0533 (M+2H) 실측치: 1098.0513 (M+2H).

[1060] 실시예 11067의 제조

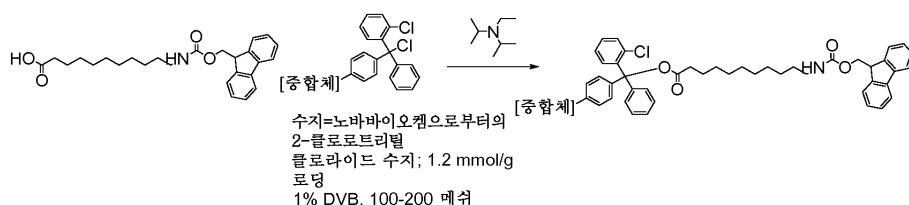


[1061]

[1062] 실시예 11067은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 36.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.225분; ESI-MS(+) m/z 1158.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1157.5643 (M+2H) 실측치: 1157.5622 (M+2H).

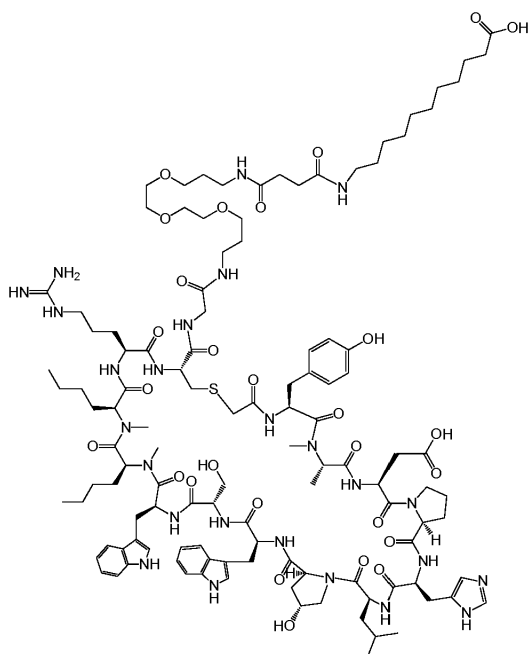
[1063] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 C의 제조



[1064]

[1065] 40 mL 바이알에 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 (1.2 mmol/g 로딩) (6.37 g, 7.65 mmol)를 첨가하였다. 수지를 15 ml 디클로로메탄 중에 10분 동안 팽윤시켰다. 5 ml 디클로로메탄 중 (1.2 g, 2.83 mmol), Fmoc-첨가된 11-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)운데칸산의 용액에 이어서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (3.45 ml, 19.83 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 소형 진탕기 상에서 실온에서 밤새 진탕시켰다. 20시간 후, 혼합물을 메탄올 3 ml로 희석하고, 2시간 동안 진탕시켜 임의의 미반응 클로로트리틸 수지를 쉐킹하였다. 수지를 폴리프로필렌 반응관에서 진공 여과하고, 100 ml DMF, 100 ml 디클로로메탄, 및 최종적으로 10 ml 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 공기 건조시키고, 그대로 사용하였으며, 이는 0.44 mmol/g 로딩으로 가정된다.

[1066] 실시예 11068의 제조

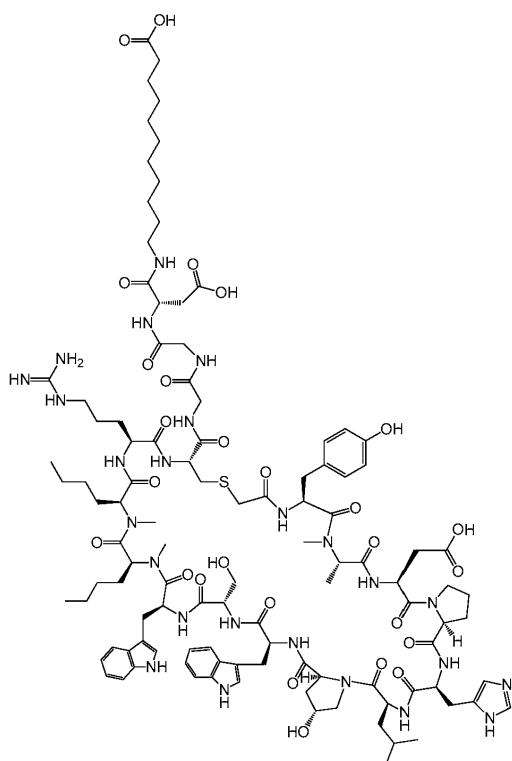


[1067]

[1068] 실시예 11068은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심

증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 32 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.2%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.781분; ESI-MS(+) m/z 1200.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1199.1374 (M+2H) 실측치: 1199.1379 (M+2H).

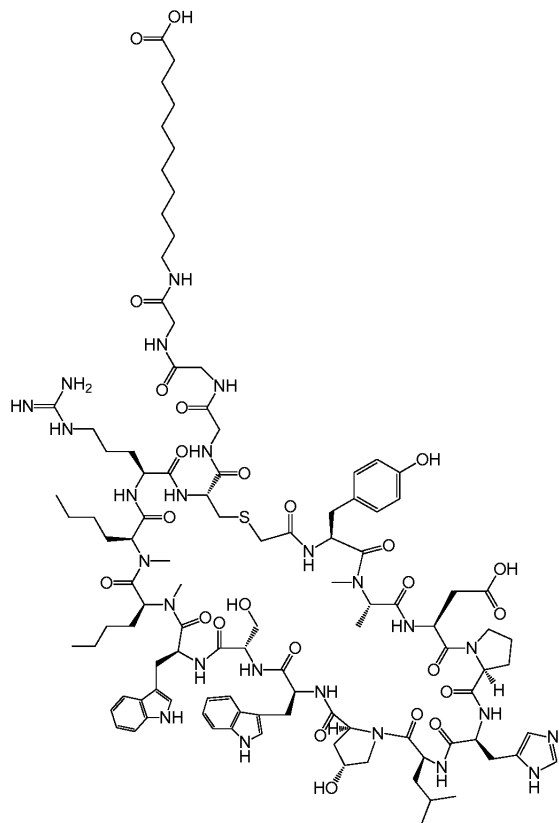
[1069] 실시예 11069의 제조



[1070]

[1071] 실시예 11069는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.598분; ESI-MS(+) m/z 1135.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1134.0695 (M+2H) 실측치: 1134.0691 (M+2H).

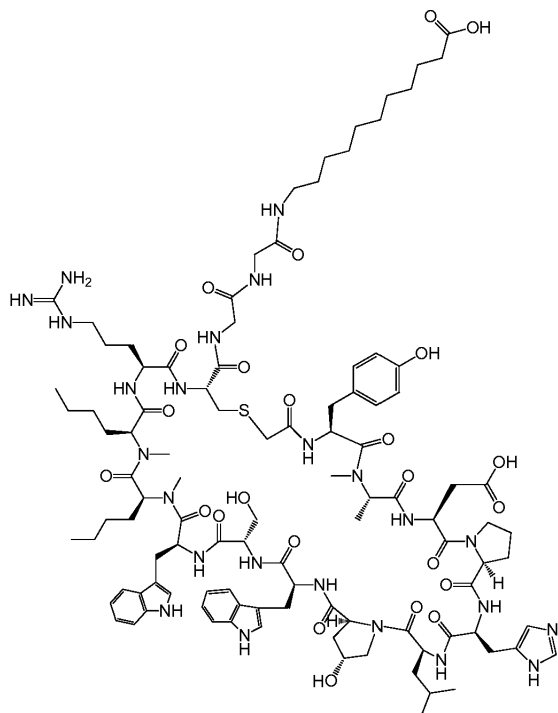
[1072] 실시예 11070의 제조



[1073]

[1074] 실시예 11070은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 31 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.4%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.715분; ESI-MS(+) m/z 1106.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1105.0668 (M+2H) 실측치: 1105.0663 (M+2H).

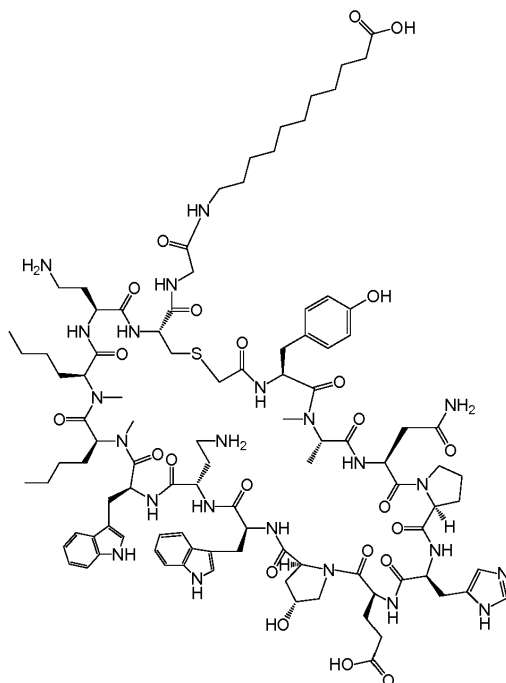
[1075] 실시예 11071의 제조



[1076]

[1077] 실시예 11071은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 32 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.2%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.733분; ESI-MS(+) m/z 1077.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1076.5561 (M+2H) 실측치: 1076.5547 (M+2H).

[1078] 실시예 11072의 제조

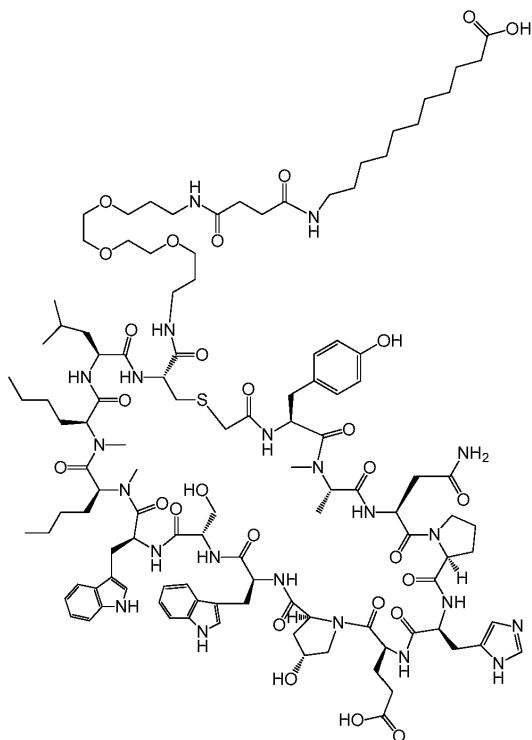


[1079]

[1080]

실시예 11072는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 51 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.655분; ESI-MS(+) m/z 1035.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1034.0297 (M+2H) 실측치: 1034.0269 (M+2H).

[1081] 실시예 11073의 제조

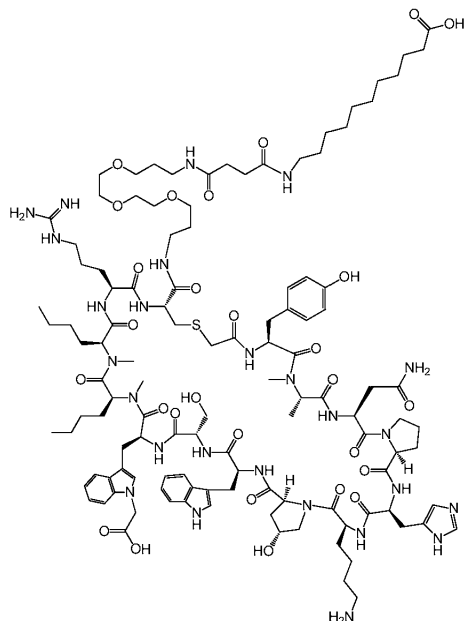


[1082]

[1083]

실시예 11073은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.7%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.038분; ESI-MS(+) m/z 1157.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1156.6054 (M+2H) 실측치: 1156.6029 (M+2H).

[1084] 실시예 11074의 제조



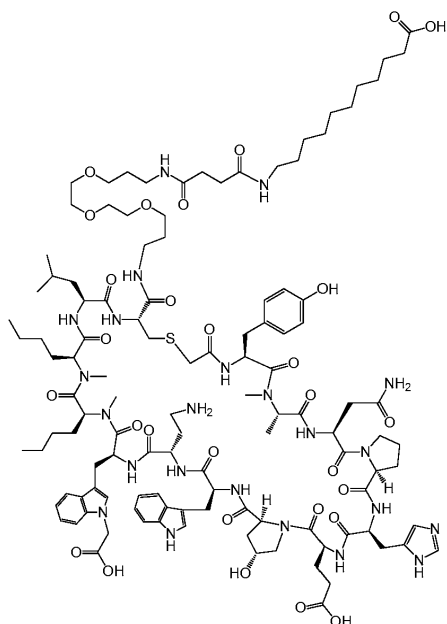
[1085]

[1086]

실시예 11074는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.7%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.038분; ESI-MS(+) m/z 1157.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1156.6054 (M+2H) 실측치: 1156.6029 (M+2H).

[1087]

실시예 11075의 제조



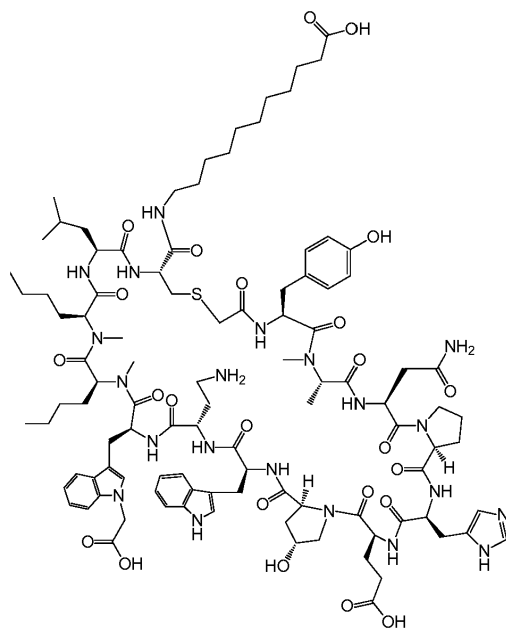
[1088]

[1089]

실시예 11075는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.1%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.878분; ESI-MS(+) m/z 1193.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1192.1240 (M+2H) 실측치: 1192.1227 (M+2H).

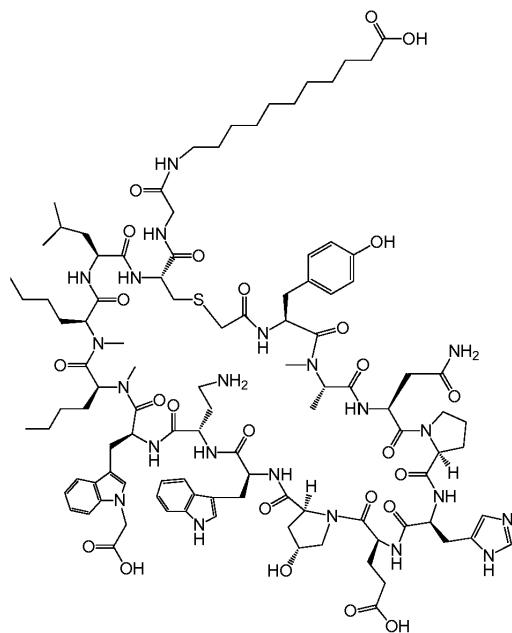
[1090] 실시예 11076의 제조



[1091]

[1092] 실시예 11076은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 42 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.088분; ESI-MS(+) m/z 1042.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1041.0319 (M+2H) 실측치: 1041.0309 (M+2H).

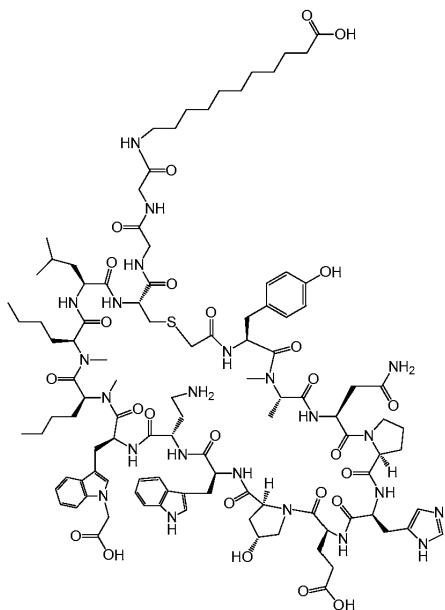
[1093] 실시예 11077의 제조



[1094]

[1095] 실시예 11077은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 38 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.050분; ESI-MS(+) m/z 1070.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1069.5426 (M+2H) 실측치: 1069.5405 (M+2H).

[1096] 실시예 11078의 제조

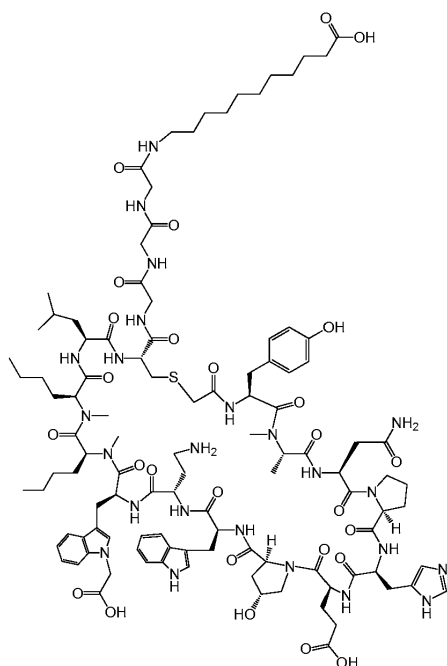


[1097]

[1098] 실시예 11078은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.903분; ESI-MS(+) m/z 1098.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1098.0533 (M+2H) 실측치: 1098.0508 (M+2H).

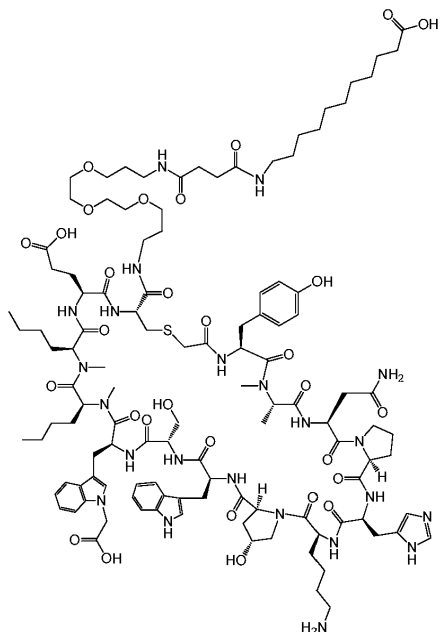
[1099] 실시예 11079의 제조



[1100]

[1101] 실시예 11079는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 46 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.533분; ESI-MS(+) m/z 1127.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1126.5641 (M+2H) 실측치: 1126.5608 (M+2H).

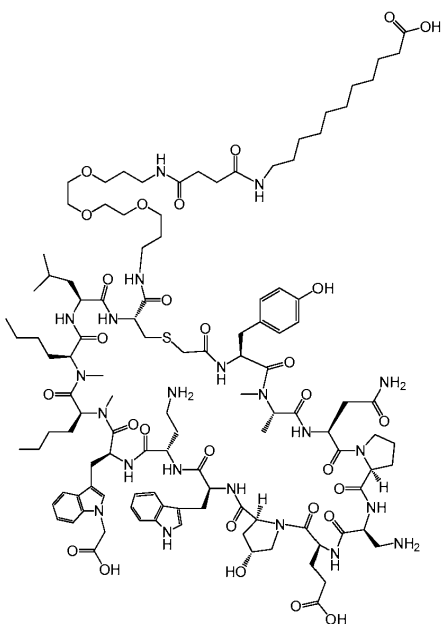
[1102] 실시예 11080의 제조



[1103]

[1104] 실시예 11080은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.0%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.235분; ESI-MS(+) m/z 1194.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1193.1136 (M+2H) 실측치: 1193.1127 (M+2H).

[1105] 실시예 11081의 제조

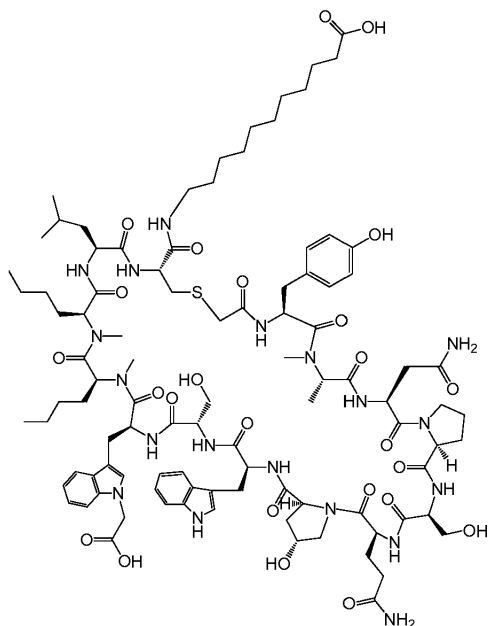


[1106]

[1107] 실시예 11081은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 38 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.743분; ESI-MS(+) m/z 1167.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1166.6185 (M+2H) 실측치: 1166.6167 (M+2H).

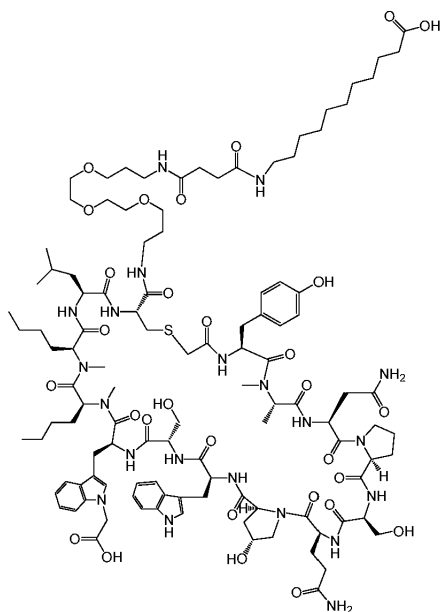
[1108] 실시예 11082의 제조



[1109]

[1110] 실시예 11082는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 28 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.688분; ESI-MS(+) m/z 1010.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1009.0106 (M+2H) 실측치: 1009.0103 (M+2H).

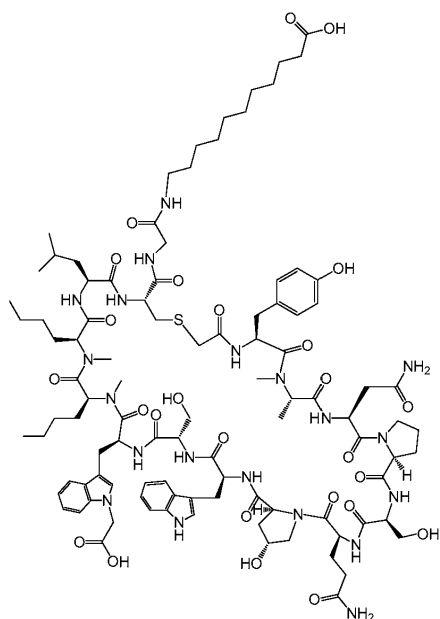
[1111] 실시예 11083의 제조



[1112]

[1113] 실시예 11083은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 31 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.576분; ESI-MS(+) m/z 1161.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1160.1027 (M+2H) 실측치: 1160.1039 (M+2H).

[1114] 실시예 11084의 제조



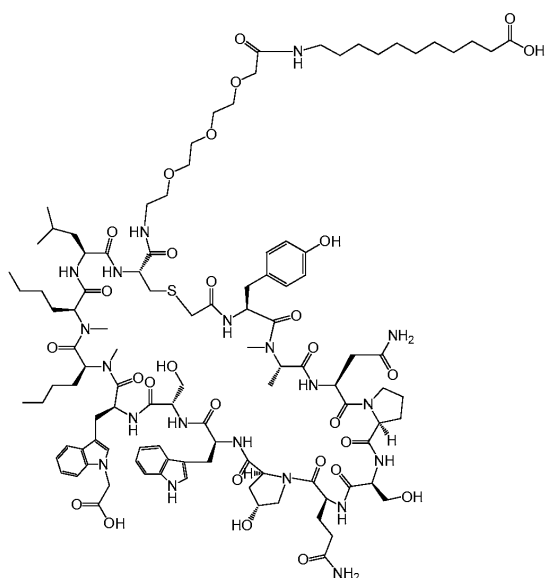
[1115]

[1116] 실시예 11084는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "

고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.2%였다.

[1117] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.625분; ESI-MS(+) m/z 1038.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1037.5213 (M+2H) 실측치: 1037.5221 (M+2H).

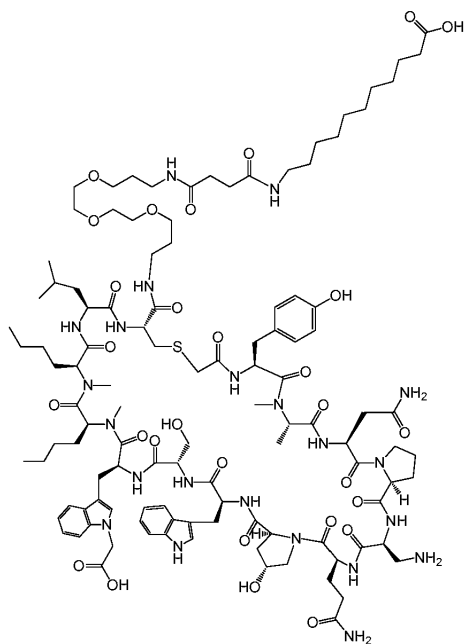
[1118] 실시예 11085의 제조



[1119]

[1120] 실시예 11085는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.7%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.951분; ESI-MS(+) m/z 1104.7 (M+2H).

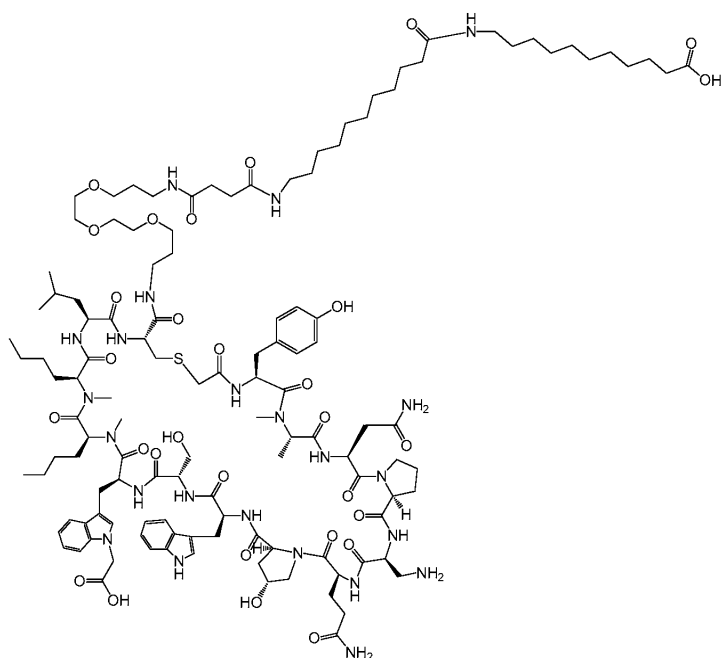
[1121] 실시예 11086의 제조



[1122]

[1123] 실시예 11086은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 32 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.088분; ESI-MS(+) m/z 1160.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1159.6107 (M+2H) 실측치: 1159.6104 (M+2H).

[1124] 실시예 11087의 제조

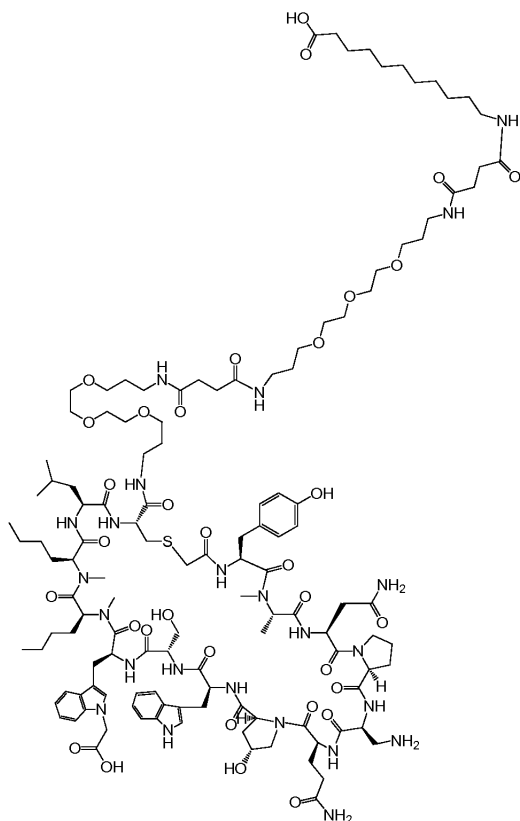


[1125]

[1126] 실시예 11087은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.595분; ESI-MS(+) m/z 1252.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1251.1918 (M+2H) 실측치: 1251.1919 (M+2H).

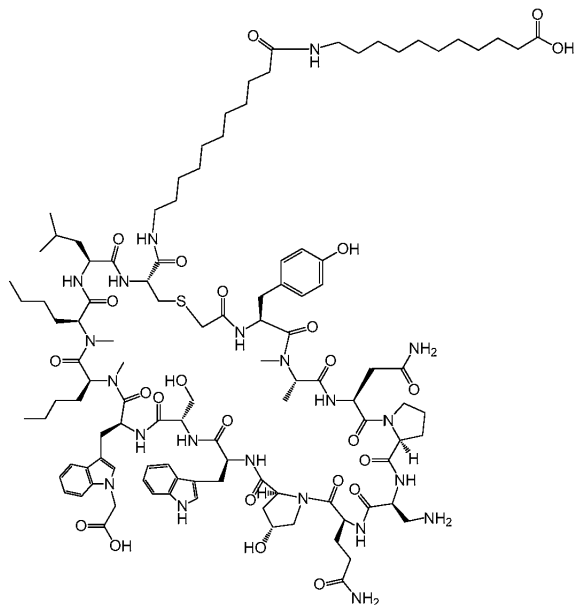
[1127] 실시예 11088의 제조



[1128]

[1129] 실시예 11088은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94.1%였다. 분석 LCMS 조건 A: 4분 구배 1분 유지; 체류 시간 = 2.300분; ESI-MS(+) m/z 1311.5 (M+2H).

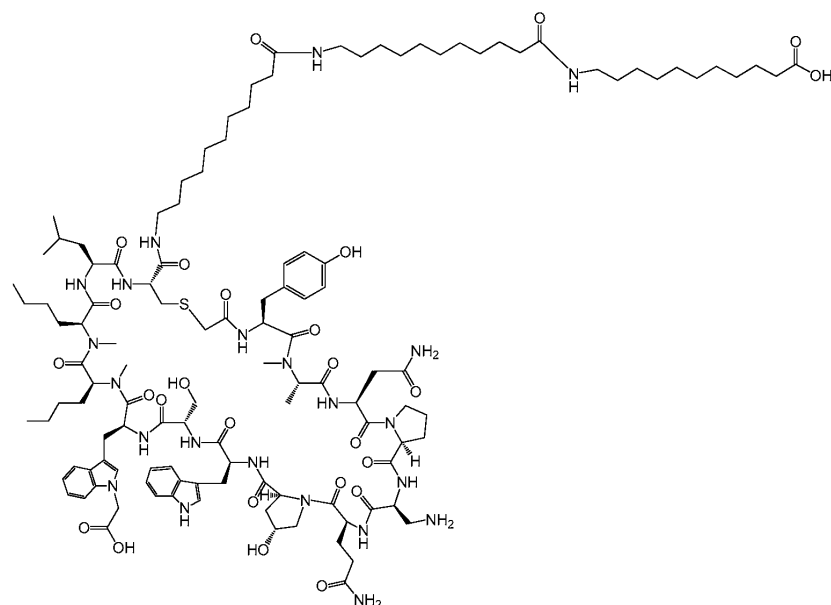
[1130] 실시예 11089의 제조



[1131]

[1132] 실시예 11089는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트ونی트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트ونی트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 87.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.923분; ESI-MS(+) m/z 1100.9 (M+2H).

[1133] 실시예 11090의 제조

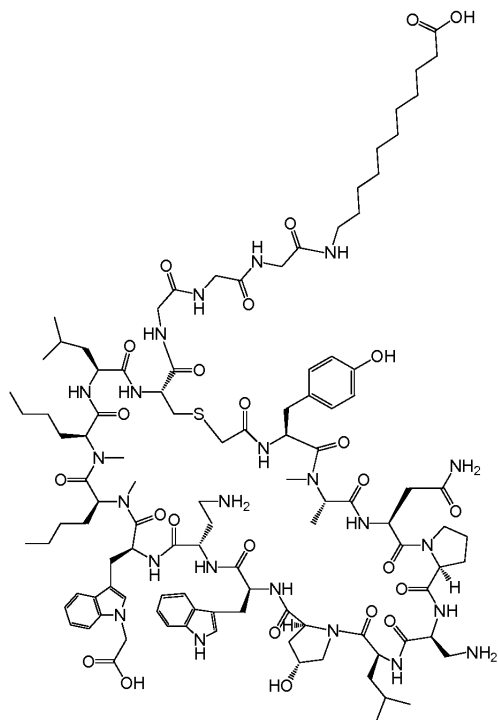


[1134]

[1135] 실시예 11090은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용

LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.5%였다; 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.395분; ESI-MS(+) m/z 1192.7 (M+2H).

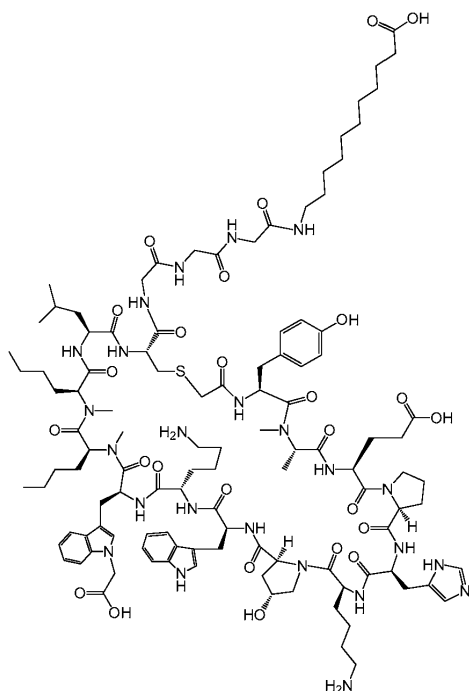
[1136] 실시예 11091의 제조



[1137]

[1138] 실시예 11091은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.256분; ESI-MS(+) m/z 1093.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1093.0794 (M+2H) 실험치: 1093.0779 (M+2H).

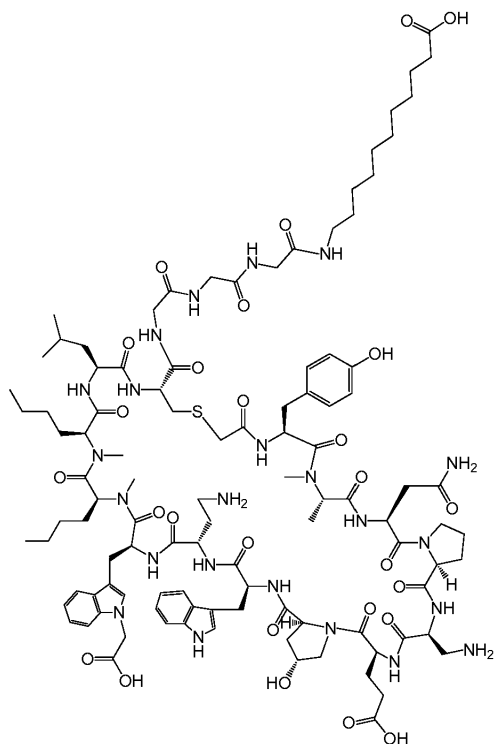
[1139] 실시예 11092의 제조



[1140]

[1141] 실시예 11092는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 31 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.031분; ESI-MS(+) m/z 1148.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1159.6107 (M+2H) 실측치: 1159.6104 (M+2H).

[1142] 실시예 11093의 제조



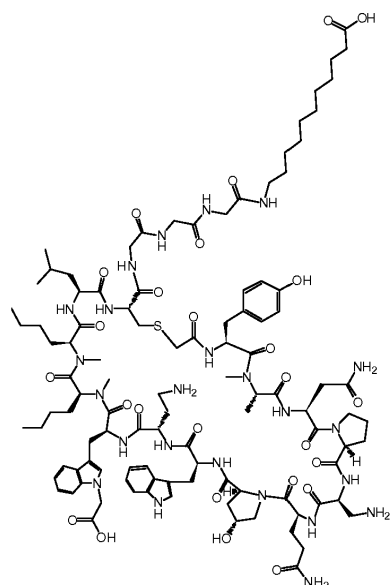
[1143]

[1144]

실시예 11093은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 9분 구배 1분 유지: 체류 시간 = 3.920분; ESI-MS(+) m/z 1101.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1101.0586 (M+2H) 실측치: 1101.0578 (M+2H).

[1145]

실시예 11094의 제조



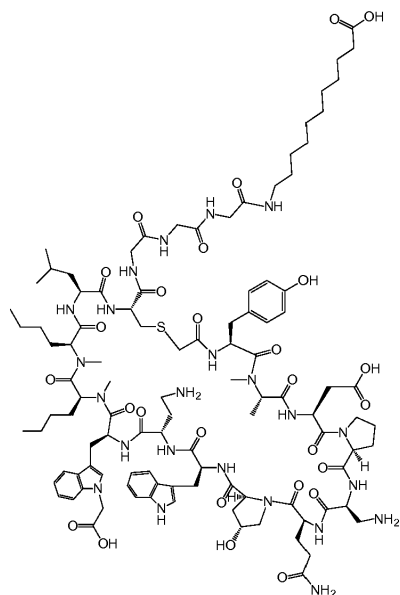
[1146]

[1147]

실시에 11094는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 9분 구배 1분 유지: 체류 시간 = 4.023분; ESI-MS(+) m/z 1101.5 (M+2H).

[1148]

실시에 11095의 제조

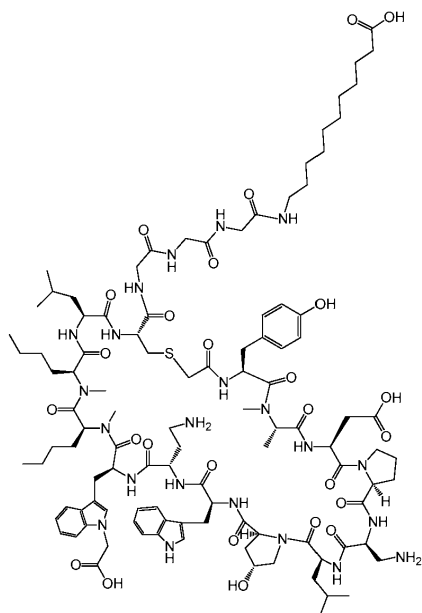


[1149]

[1150]

실시에 11095는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.4%였다. 분석 LCMS 조건 A: 4분 구배 1분 유지: 체류 시간 = 2.288분; ESI-MS(+) m/z 1101.9 (M+2H).

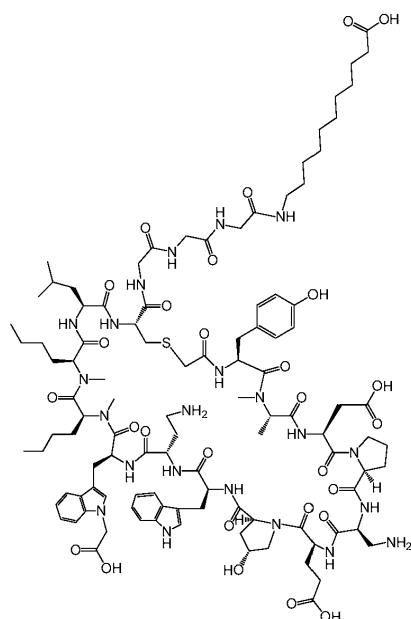
[1151] 실시예 11096의 제조



[1152]

[1153] 실시예 11096은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.056분; ESI-MS(+) m/z 1094.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1093.5714 (M+2H) 실측치: 1093.5685 (M+2H).

[1154] 실시예 11097의 제조

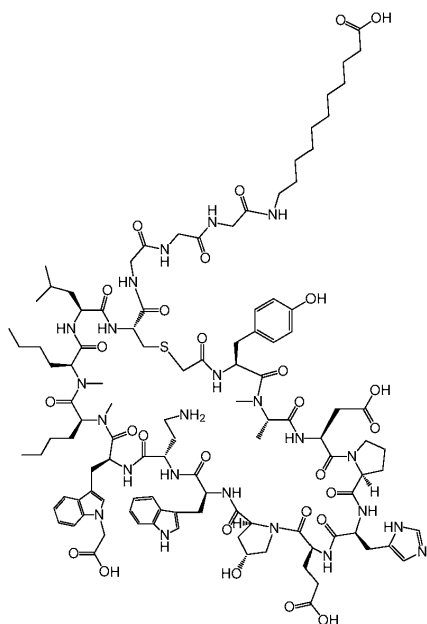


[1155]

[1156] 실시예 11097은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 39 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94.4%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.953분; ESI-MS(+) m/z 1102.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1101.5506 (M+2H) 실측치: 1101.5499 (M+2H).

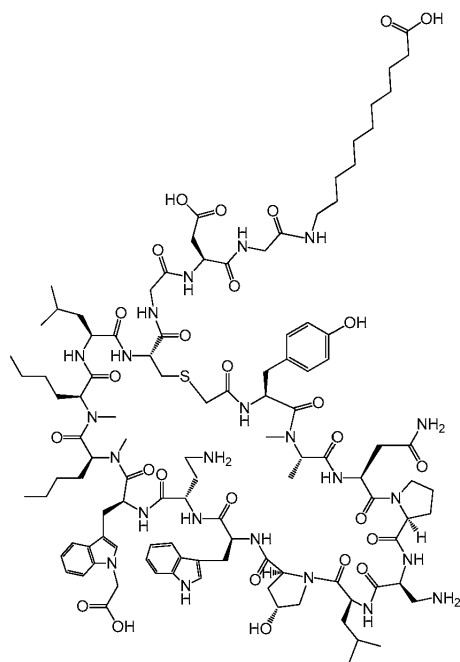
[1157] 실시예 11098의 제조



[1158]

[1159] 실시예 11098은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.878분; ESI-MS(+) m/z 1127.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1127.0561 (M+2H) 실측치: 1127.0564 (M+2H)

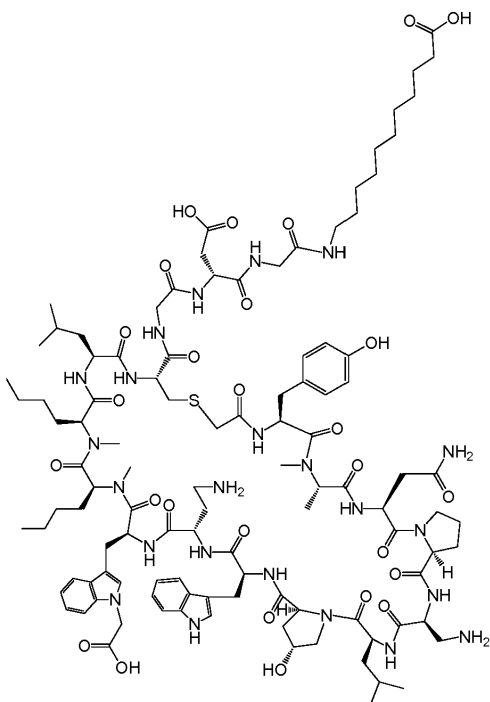
[1160] 실시예 11099의 제조



[1161]

[1162] 실시예 11099는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 33 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.035분; ESI-MS(+) m/z 1122.8 (M+2H).

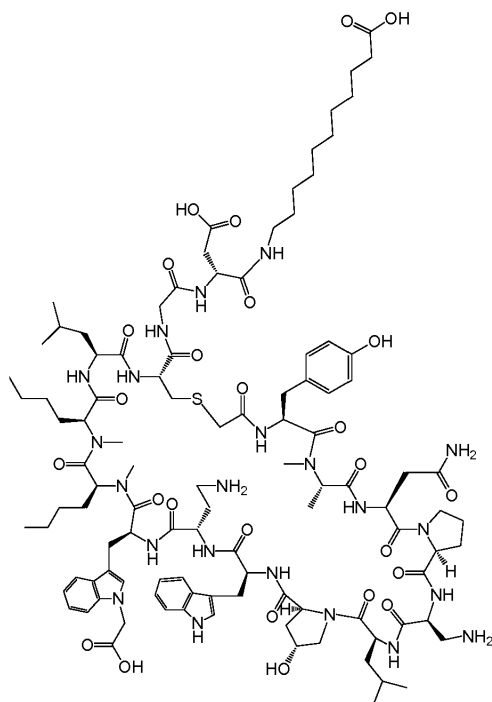
[1163] 실시예 11100의 제조



[1164]

[1165] 실시예 11100은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 31 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.08분; ESI-MS(+) m/z 1122.8 (M+2H).

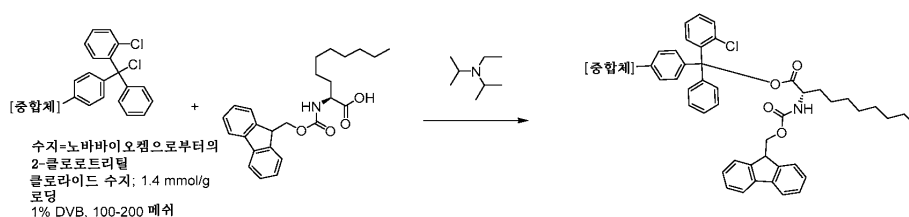
[1166] 실시예 11101의 제조



[1167]

[1168] 실시예 11101은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 43 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.16분; ESI-MS(+) m/z 1094.3 (M+2H)

[1169] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D의 제조

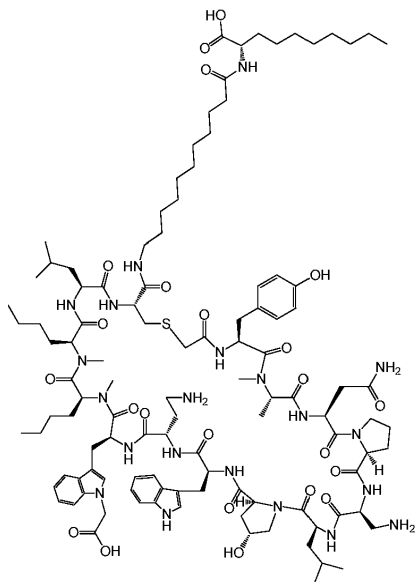


[1170]

[1171] 20 ml 섭광 바이알에 (S)-N-FMOC-옥틸글리신 (180 mg, 0.440 mmol), 2-클로로트리틸 클로라이드 (1000 mg, 1.400 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (398 mg, 3.08 mmol)을 첨가하였다. 바이

알을 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 2 ml 메탄올을 첨가하고, 진탕 플라스크를 추가로 2시간 동안 진탕시킴으로써 종결시켰다. 이어서, 수지를 여과하고, CH₂Cl₂, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 펩티드 합성에 그대로 사용하였다. 수지를 0.44 meq/g의 가정된 로딩으로 펩티드 합성에 사용하였다.

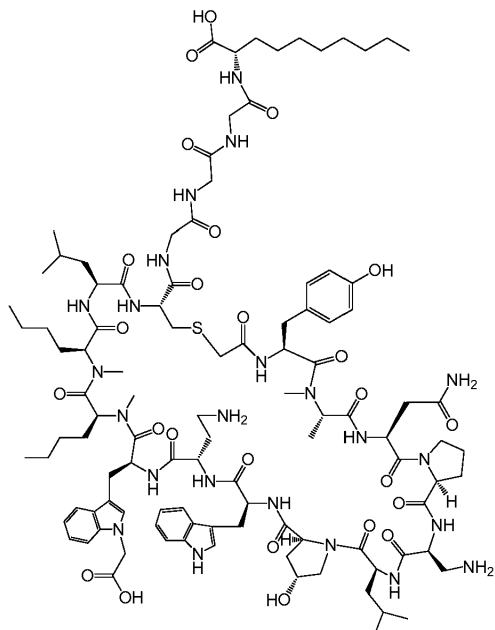
[1172] 실시예 11102의 제조



[1173]

[1174] 실시예 11102는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 30 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.4%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.223분; ESI-MS(+) m/z 1093.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1092.1205 (M+2H) 실측치: 1092.1202 (M+2H).

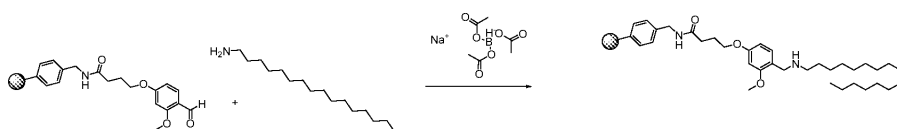
[1175] 실시예 11103의 제조



[1176]

[1177] 실시예 11103은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.445분; ESI-MS(+) m/z 1086.9 (M+2H).

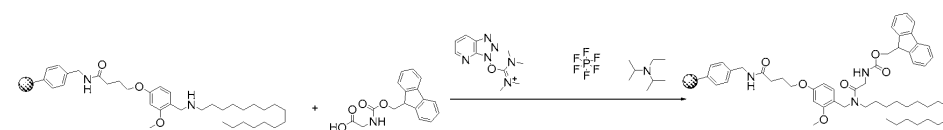
[1178] C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A의 제조



[1179]

[1180] 20 ml 바이알에 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 (0.94mmol/g) (2 g, 1.880 mmol), 헥사데칸-1-아민 (1.816 g, 7.52 mmol), 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (1.594 g, 7.52 mmol), DMF (10 mL), 및 아세트산 (.1 mL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 48시간 동안 진탕시켰다. 48시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 조 수지를 5X DMF, 3X 메탄올, 5X CH₂Cl₂, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 로딩은 0.94mmol/g으로 가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1181] C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B의 제조

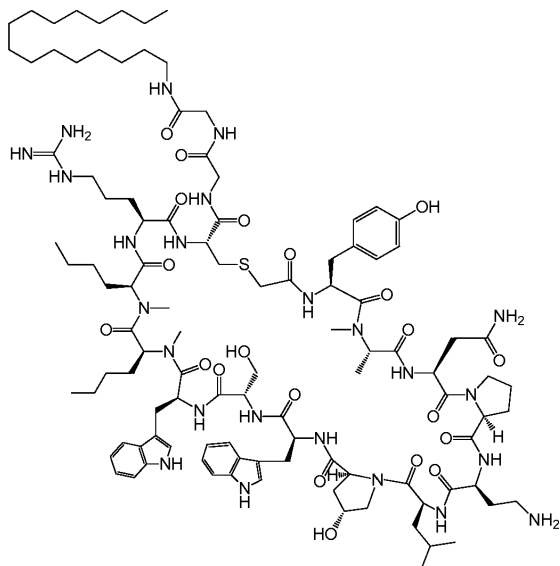


[1182]

[1183] 40 ml 바이알에 C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A (1 g, 0.940 mmol), DMF 중 0.2 M 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)아세트산 (9.40 ml, 1.880 mmol), DMF 중 0.2M HATU

(9.40 ml, 1.880 mmol), 및 DMF 중 0.2M 휘니그 염기 (9.40 ml, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응 혼합물을 여과하고, 조 수지를 5X DMF, 5X CH₂Cl₂, 및 최종적으로 2X 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 로딩은 .94mmol/g으로 가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

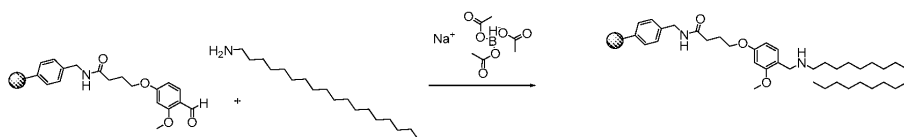
[1184] 실시예 11104의 제조



[1185]

[1186] 실시예 11104는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그 추정 순도는 99.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.025분; ESI-MS(+) m/z 1078.25 (M+2H).

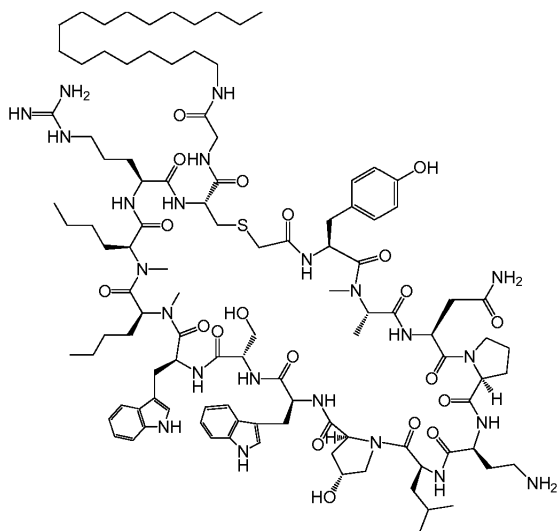
[1187] C₁₈ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A의 제조



[1188]

[1189] 20 ml 바이알에 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 0.94 mmol/g 로딩 (2 g, 1.880 mmol), 옥타데칸-1-아민 (2.53 g, 9.40 mmol), DMF (10 mL), 아세트산 (.1 mL) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (1.992 g, 9.40 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 48시간 동안 진탕시켰다. 48시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 조 수지를 5X DMF, 3X 메탄올, 5X CH₂Cl₂, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 로딩은 0.94mmol/g으로 가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

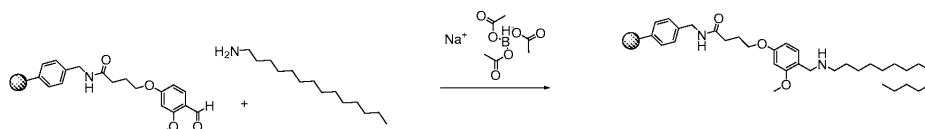
[1190] 실시예 11105의 제조



[1191]

[1192] 실시예 11105는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄온 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₈ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.523분; ESI-MS(+) m/z 1063.85 (M+2H).

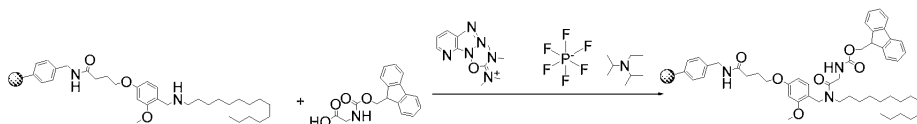
[1193] C₁₄ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A의 제조



[1194]

[1195] 20 ml 바이알에 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 0.94 mmol/g 로딩 (2 g, 1.880 mmol), DMF (15 mL), 테트라에탄-1-아민 (1.204 g, 5.64 mmol), 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (1.594 g, 7.52 mmol), 및 아세트산 (.1 mL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 밤새 진탕시켰다. 다음날 수지를 여과하고, 3x 메탄올, 3x DMF, 3x CH₂Cl₂, 및 최종적으로 1x Et₂O로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 후속 반응에 그대로 사용하였다. 로딩은 0.94mmol/g으로 가정되었었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1196] C₁₄ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B의 제조

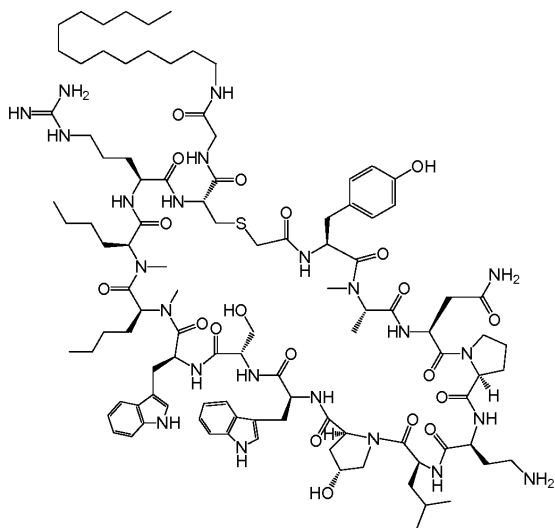


[1197]

[1198] 40 ml 바이알에 C₁₄ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A (1 g, 0.940 mmol), DMF 중 0.2 M 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)아세트산 (9.40 mL, 1.880 mmol) (99026-115), DMF 중 0.2M HATU (9.40 mL, 1.880 mmol), 및 DMF 중 0.2 M 휘니그 염기 (9.40 mL, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 밤새 진탕시켰다. 다음날 수지를 여과하고, 3x DMF, 3x CH₂Cl₂, 3x DMF,

1x CH₂Cl₂, 및 최종적으로 1x Et₂O로 세척하였다. 조 수지를 고진공 하에 건조시켰다. 로딩은 0.94mmol/g으로 가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

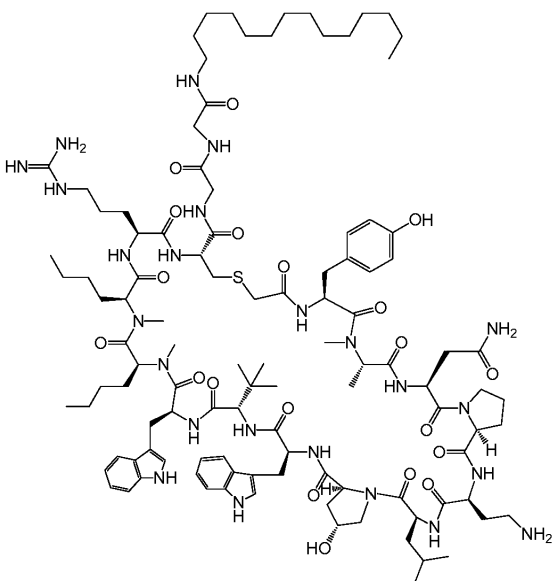
[1199] 실시예 11106의 제조



[1200]

[1201] 실시예 11106은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₄ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부틸 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.688분; ESI-MS(+) m/z 1036.00 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1035.0921 (M+2H) 실측치: 1035.0925 (M+2H).

[1202] 실시예 11107의 제조

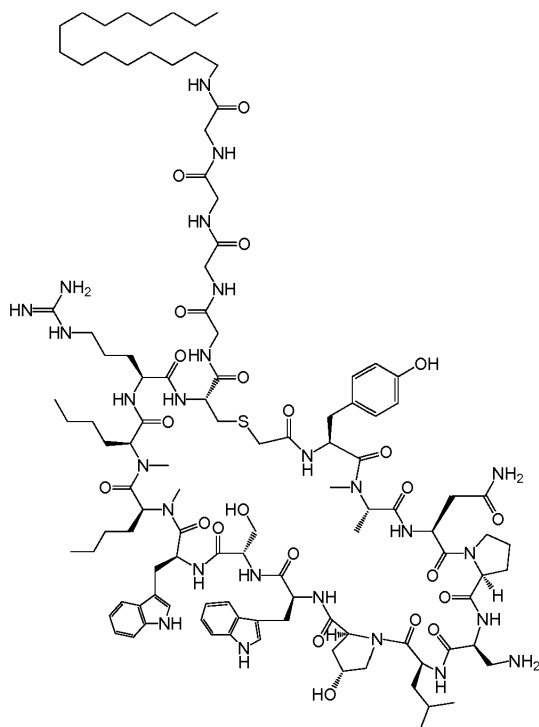


[1203]

[1204] 실시예 11107은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "

고리화 방법 A". C₁₄ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.883분; ESI-MS(+) m/z 1077.47 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1076.6288 (M+2H) 실측치: 1076.6286 (M+2H),g

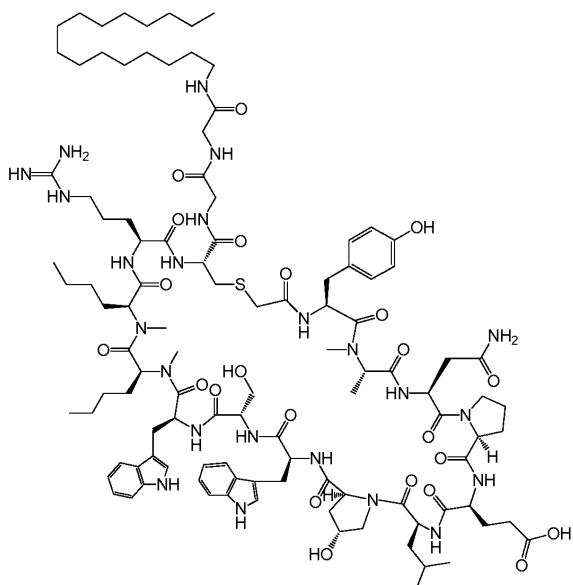
[1205] 실시예 11108의 제조



[1206]

[1207] 실시예 11108은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 92%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.185분; ESI-MS(+) m/z 1127.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1127.6321 (M+2H) 실측치: 1127.6329 (M+2H).

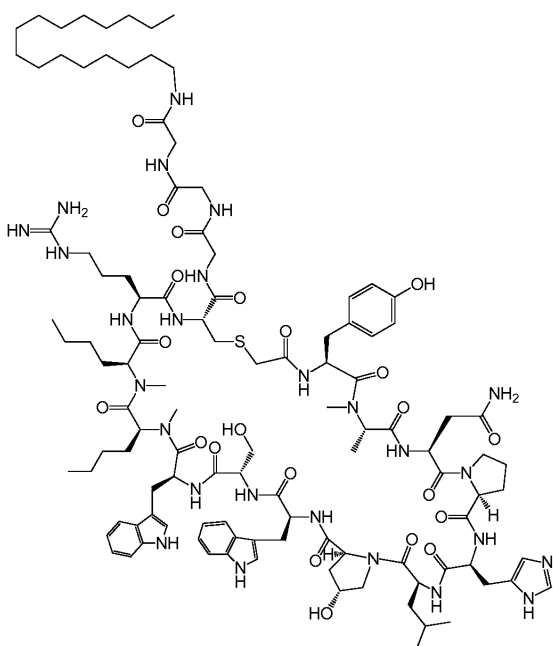
[1208] 실시예 11109의 제조



[1209]

[1210] 실시예 11109는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 91%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.091분; ESI-MS(+) m/z 1092.87 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1092.1079 (M+2H) 실측치: 1092.1081 (M+2H).

[1211] 실시예 11110의 제조

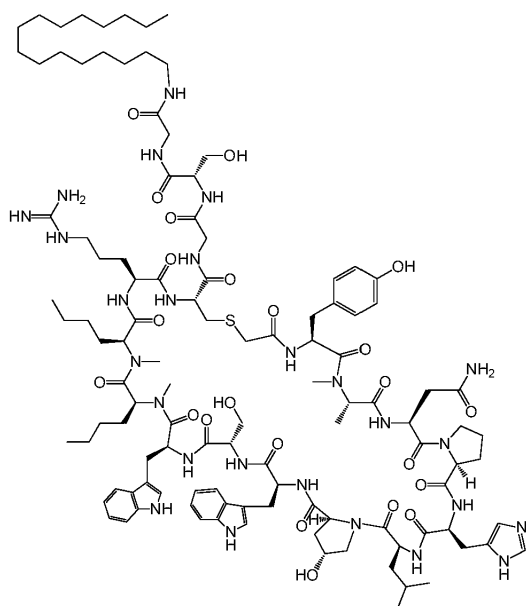


[1212]

[1213] 실시예 11100은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 28 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.488분; ESI-MS(+) m/z 1125.34 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1124.6268 (M+2H) 실측치: 1124.6228 (M+2H).

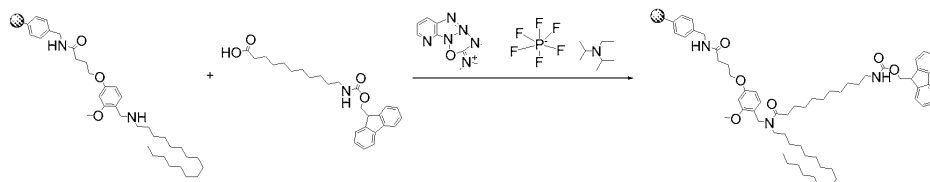
[1214] 실시예 11111의 제조



[1215]

[1216] 실시예 11111은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.473분; ESI-MS(+) m/z 1140.55 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1139.6321 (M+2H) 실측치: 1139.6274 (M+2H).

[1217] C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 C의 제조

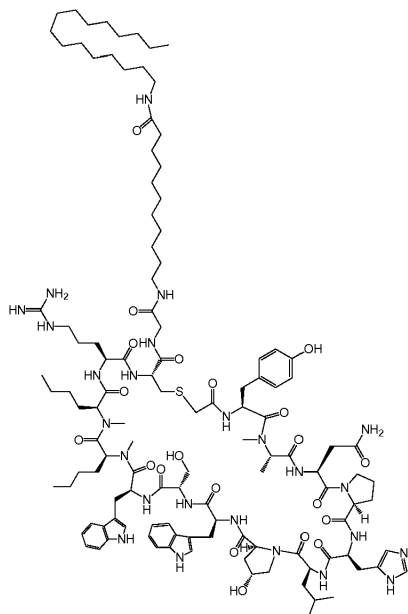


[1218]

[1219] 20 ml 바이알에 C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 A (600 mg, 0.540 mmol), 11-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)운데칸산 (457 mg, 1.080 mmol), DMF (5 mL), DMF 중 0.2 M HATU (5.40 mL, 1.080 mmol), 및 DMF 중 0.2M 휘니그 염기 (5.40 mL, 2.160 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 24시간 동안 진탕시켰다. 24시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 조 수지를 메탄

을, 5X DMF, 5X CH₂Cl₂, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 로딩은 0.94 mmol/g으로 가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

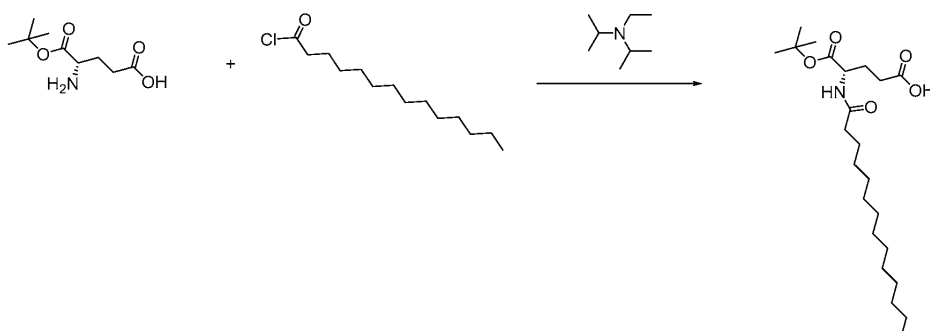
[1220] 실시예 11112의 제조



[1221]

[1222] 실시예 11112는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.958분; ESI-MS(+) m/z 1160.02 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1159.1865 (M+2H) 실측치: 1159.1849 (M+2H).

[1223] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-((S)-5-(tert-부톡시)-5-옥소-4-테트라데칸아미도펜탄아미도)헥산산의 제조.

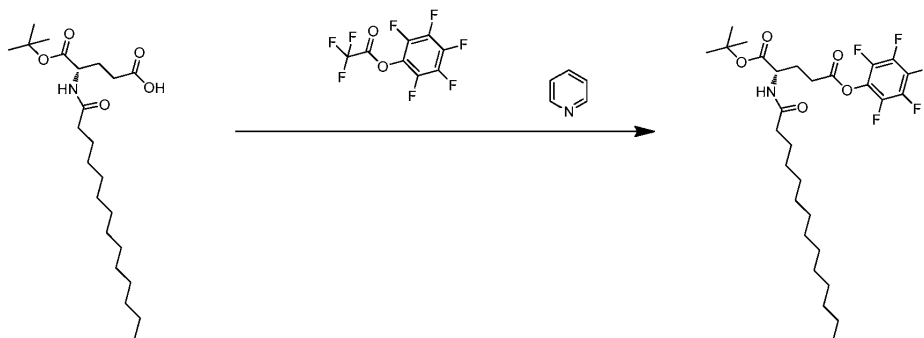


[1224]

[1225] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-아미노-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산 (3 g, 14.76 mmol), CH₂Cl₂ (100 mL), 테트라데카노일 클로라이드 (4.01 g, 16.24 mmol), 및 휘니그 염기 (5.67 mL, 32.5 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 밀봉하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후 반응 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 포화 염화암모늄으로 세척하였다. 수성 층을 10% 메탄올 클로로포름 용액 3 x로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하

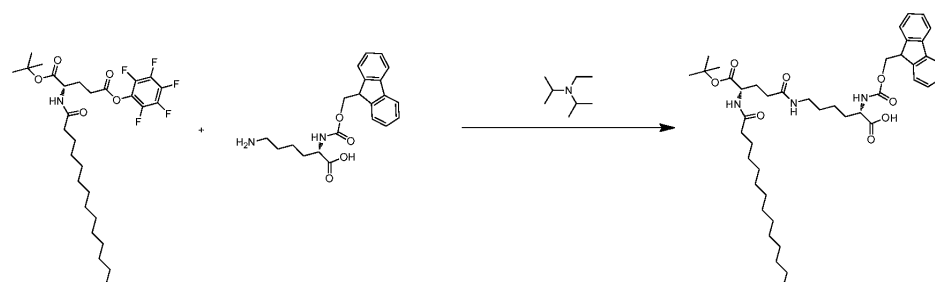
에 증발시켜 (S)-5-(tert-부톡시)-5-옥소-4-테트라데칸아미도펜탄산 (6.1 g, 14.75 mmol, 100% 수율)을 농후한 오일로서 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1226] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.50 - 4.29 (m, 1H), 3.68 (quin, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.09 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39 - 1.17 (m, 20H), 1.00 - 0.80 (m, 3H).



[1227]

[1228] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-5-(tert-부톡시)-5-옥소-4-테트라데칸아미도펜탄산 (2 g, 4.84 mmol), DMF (10 mL), 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (2.71 g, 9.67 mmol) 및 피리딘 (0.860 mL, 10.64 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH_2Cl_2 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 (S)-1-tert-부틸 5-((퍼플루오로페닐) 2-테트라데칸아미도펜탄디오에이트 (2.65 g, 4.57 mmol, 95% 수율)를 정제 없이 그대로 사용하였다.

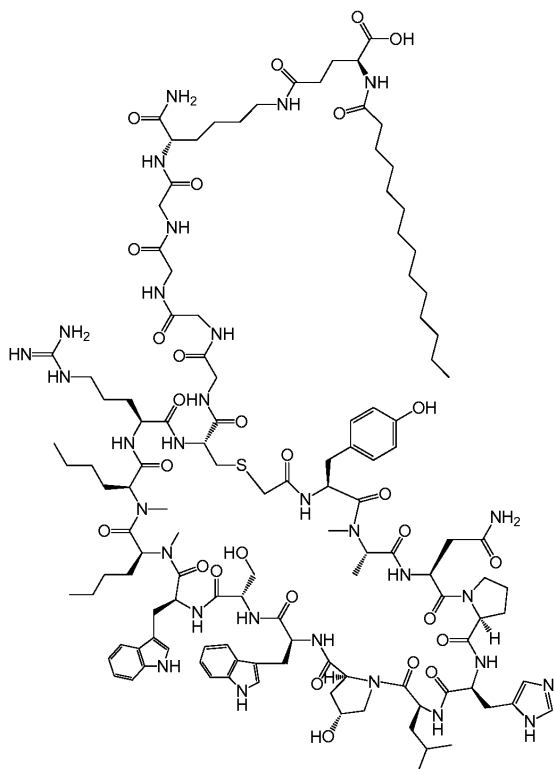


[1229]

[1230] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-아미노헥산산 (1.653 g, 4.49 mmol), DMF (15 mL), (S)-1-tert-부틸 5-((퍼플루오로페닐) 2-테트라데칸아미도펜탄디오에이트 (2.6 g, 4.49 mmol), 및 휘니그 염기 (0.940 mL, 5.38 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하였다. 반응이 실온에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 48시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH_2Cl_2 3x로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 첫째로 100% CH_2Cl_2 , 이어서 95% CH_2Cl_2 중 5% 메탄올로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-((S)-5-(tert-부톡시)-5-옥소-4-테트라데칸아미도펜탄아미도)헥산산 (2.35 g, 2.92 mmol, 65.1% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다.

[1231] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.62 (br. s., 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 5.72 (m, 2H), 4.39 (m, 4H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (br. s., 20H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

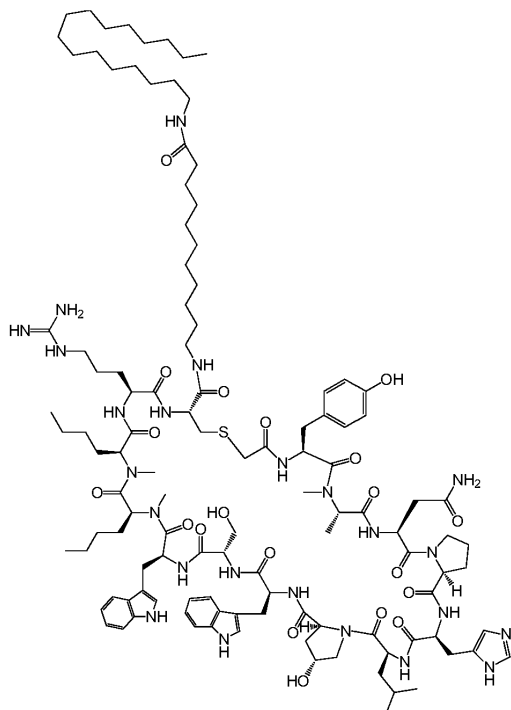
[1232] 실시예 11114의 제조



[1233]

[1234] 실시예 11114는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.978분; ESI-MS(+) m/z 1275.18 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1274.6803 (M+2H) 실측치: 1274.6791 (M+2H).

[1235] 실시예 11115의 제조

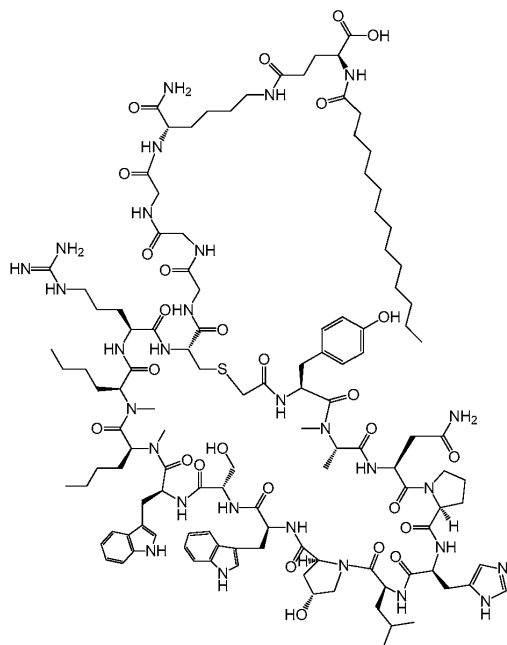


[1236]

[1237]

실시예 11115는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부틸릴 AM 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.930분; ESI-MS(+) m/z 1131.54 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1130.6758 (M+2H) 실측치: 1130.6747 (M+2H).

[1238] 실시예 11116의 제조

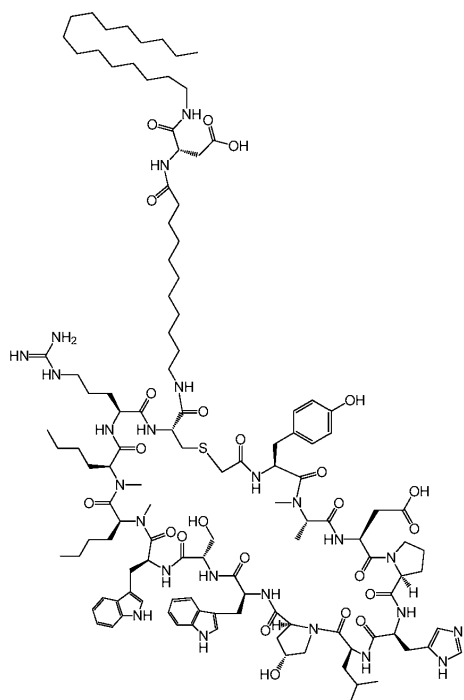


[1239]

[1240] 실시예 11116은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.2%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.106분; ESI-MS(+) m/z 1247.0 (M+2H)

[1241] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1246.1696 (M+2H) 실측치: 1246.1684 (M+2H).

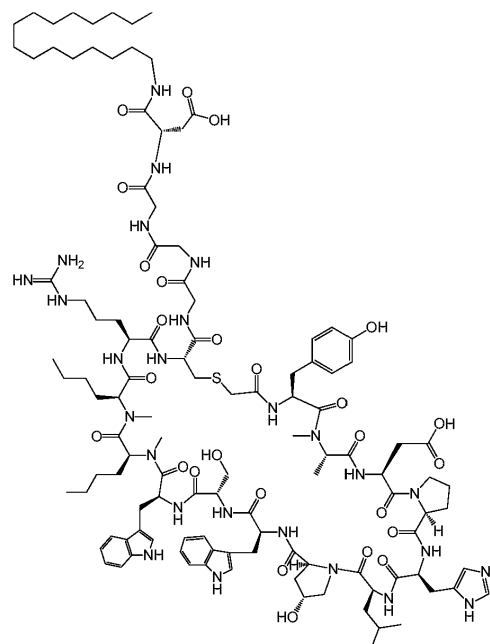
[1242] 실시예 11119의 제조



[1243]

[1244] 실시예 11119는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.968분; ESI-MS(+) m/z 1189.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1188.6813 (M+2H) 실측치: 1188.6821 (M+2H).

[1245] 실시예 11120의 제조



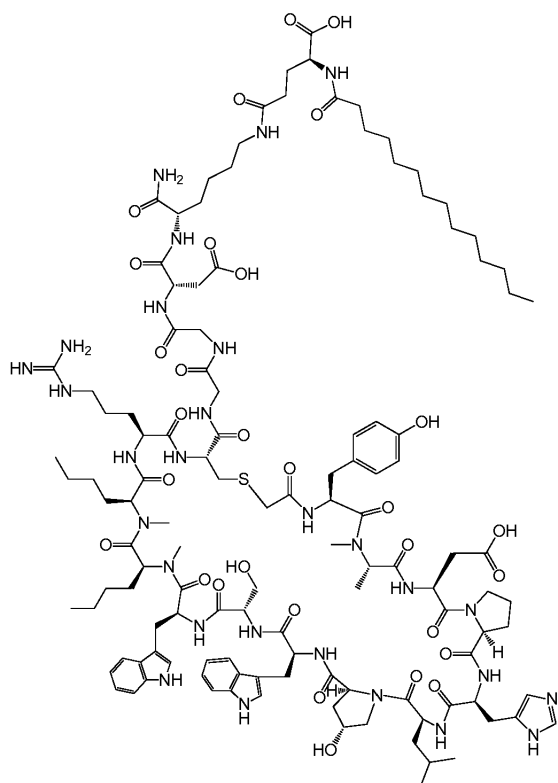
[1246]

[1247]

실시에 11120은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부틸릴 AM 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.688분; ESI-MS(+) m/z 1183.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1182.6323 (M+2H) 실측치: 1182.6317 (M+2H).

[1248]

실시에 11123의 제조

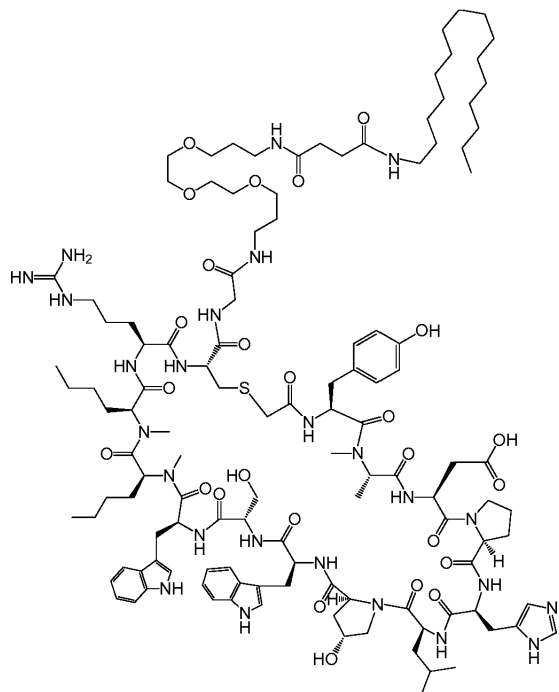


[1249]

[1250]

실시에 11123은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.773분; ESI-MS(+) m/z 1276.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1275.6643 (M+2H) 실측치: 1275.6645 (M+2H).

[1251] 실시예 11124의 제조

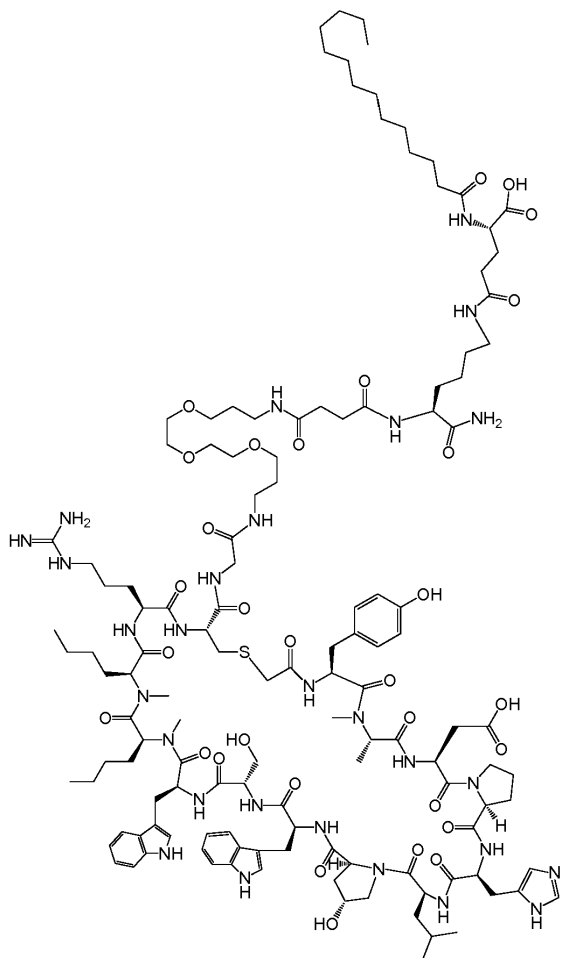


[1252]

[1253]

실시예 11124는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부틸릴 AM 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.405분; ESI-MS(+) m/z 1220.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1219.1894 (M+2H) 실험치: 1219.1888 (M+2H).

[1254] 실시예 11125의 제조

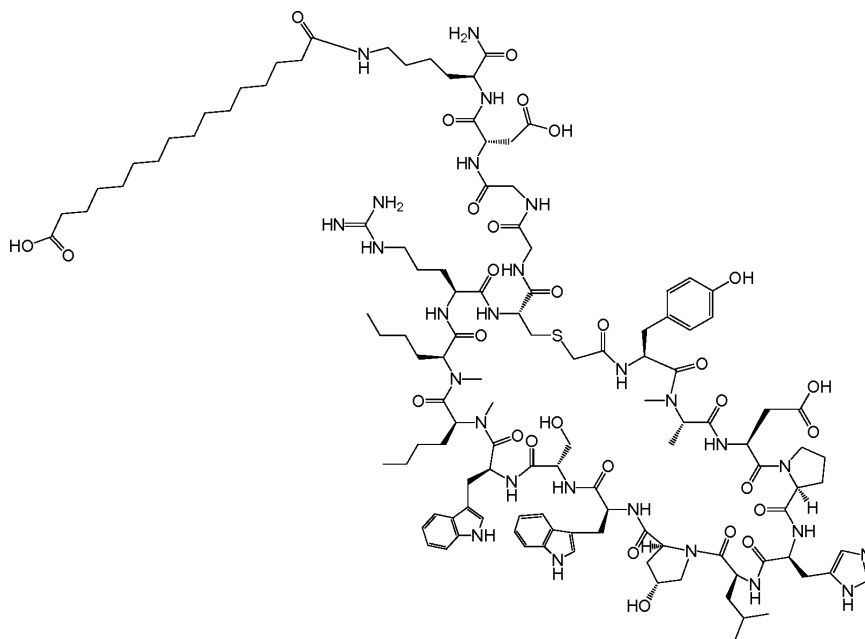


[1255]

[1256]

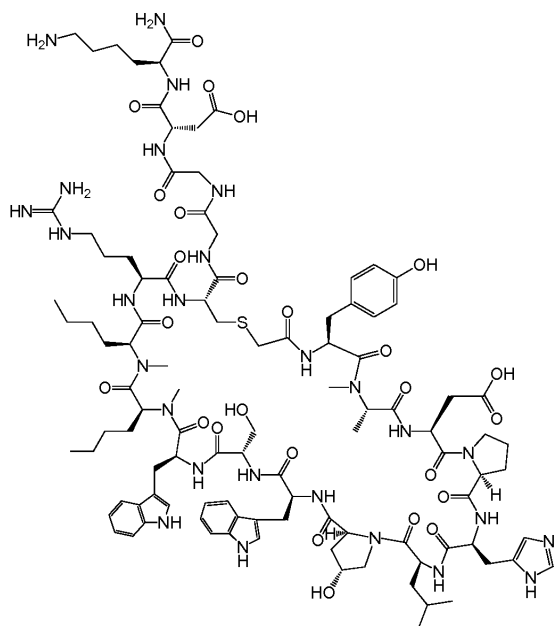
실시예 11125는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 링크 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.780분; ESI-MS(+) m/z 1341.8 (M+2H).

[1257] 실시예 11126의 제조



[1258]

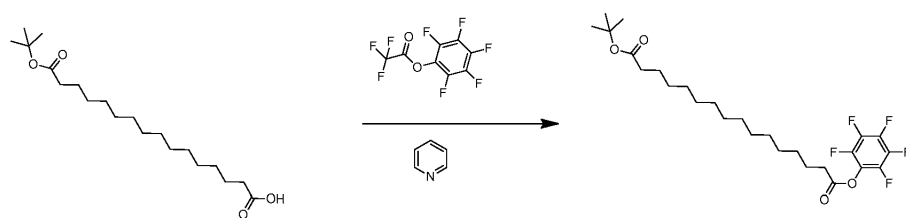
[1259] 실시예 11126A의 제조



[1260]

[1261] 실시예 11126A 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩톤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 링크 수지를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.625분; ESI-MS(+) m/z 1107.0 (M+2H).

[1262] 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트의 제조

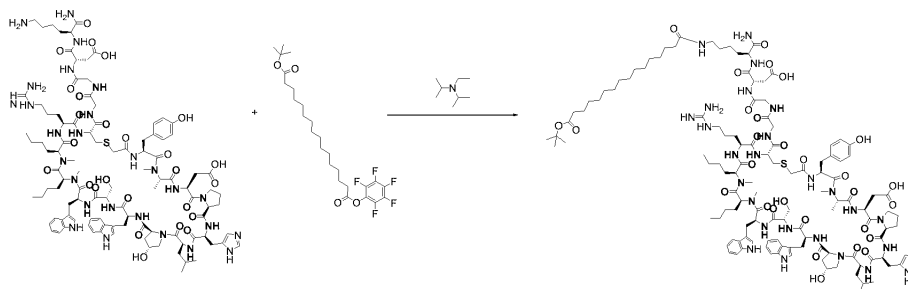


[1263]

[1264] 1 드램 바이알에 16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸산 (100 mg, 0.292 mmol), DMF (.8 mL), 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (164 mg, 0.584 mmol) 및 피리딘 (0.052 mL, 0.642 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 격막으로 밀봉하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 조 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하고, 5% EtOAc/95% 헥산에서 30% EtOAc/70% 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물은 제1 용리 피크였다. 매우 희미한 UV 검출... 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트 (132 mg, 0.260 mmol, 89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

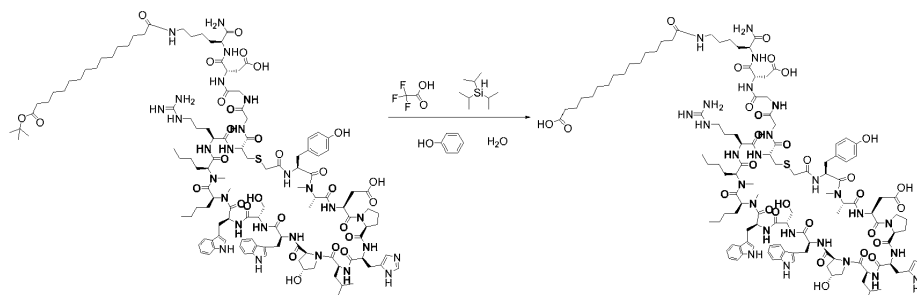
[1265] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 2.68 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (br. s., 18H).

[1266] 11126B의 제조



[1267]

[1268] 1 드램 바이알에 실시예 11126A (27 mg, 0.012 mmol), DMF (.7 mL), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (9.47 mg, 0.073 mmol), 및 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트 (11.18 mg, 0.022 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 다음날 반응은 LC/MS에 의해 완결되었다. 조 반응물을 디에틸 에테르에 붓고, 침전물이 형성되었다. 이 침전물을 원심분리에 의해 수집하고, 디에틸 에테르를 경사분리하였다. 조 고체 14 mg을 후속 단계로 정제 없이 그대로 이행하였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.428분; ESI-MS(+) m/z 1269.3 (M+2H).

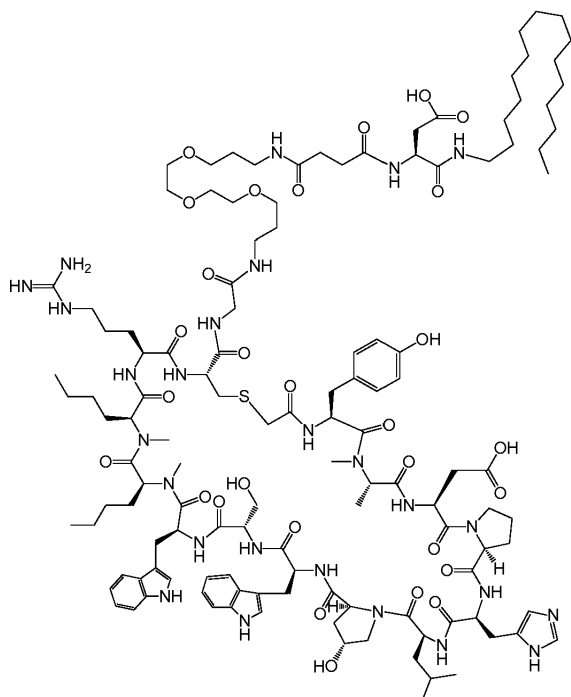


[1269]

[1270] 1 드램 바이알에 실시예 11126B (14 mg, 5.52 μmol), 및 표준 절단 용액 0.8 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 반응을 LC/MS에 의해 확인하였다. 반응이 완결되었고, 조 반응 혼합물을 디에틸 에테르 15 mL에 부었다. 생성된 고체를 원심분리 후에 수집하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.6%였다. 분석 LCMS 조

건 A: 체류 시간 = 4.040분; ESI-MS(+) m/z 1241.1 (M+2H) ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1240.1458 (M+2H) 실측치: 1240.1445 (M+2H).

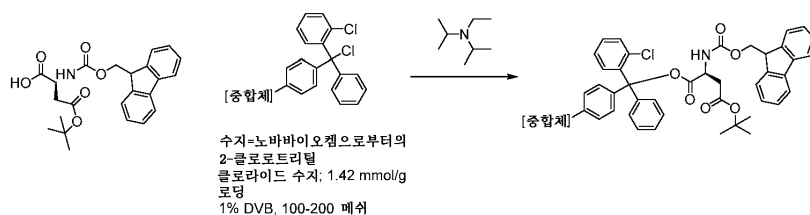
[1271] 실시예 11128의 제조



[1272]

[1273] 실시예 11128은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". C₁₆ 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부틸릴 AM 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.568분; ESI-MS(+) m/z 1277.8 (M+2H).

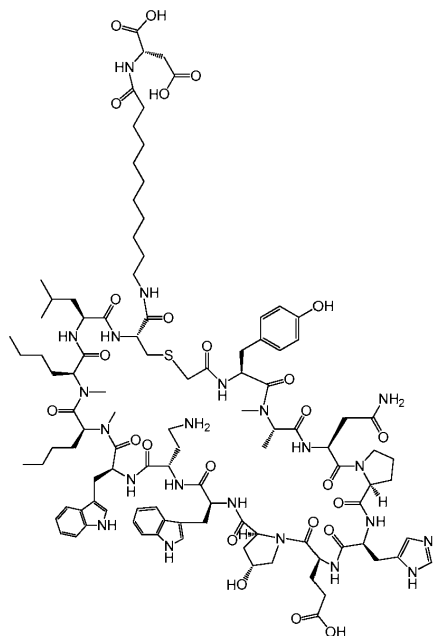
[1274] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E의 제조



[1275]

[1276] 20 ml 섬광 바이알에 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산 (0.370 g, .9 mmol), 2-클로로트리틸 수지 1.42 mmol/g 로딩 (2.057 g, 2.88 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL), 및 휘니그 염기 (1.022 mL, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 실온에서 밤새 진탕시켰다. 다음날 반응을 메탄올 2 mL로 희석하고, 추가로 2시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 수지를 여과하고, DMF 3x, CH₂Cl₂ 4x, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.44 meq/g의 가정된 로딩으로 펩티드 합성에 그대로 사용하였다.

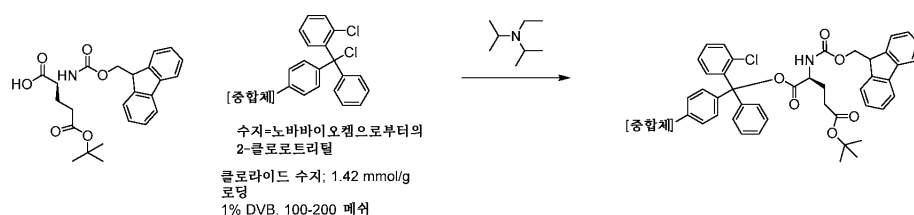
[1277] 실시예 11129의 제조



[1278]

[1279] 실시예 11129는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 48 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.828분; ESI-MS(+) m/z 1070.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1069.5426 (M+2H) 실측치: 1069.5392 (M+2H).

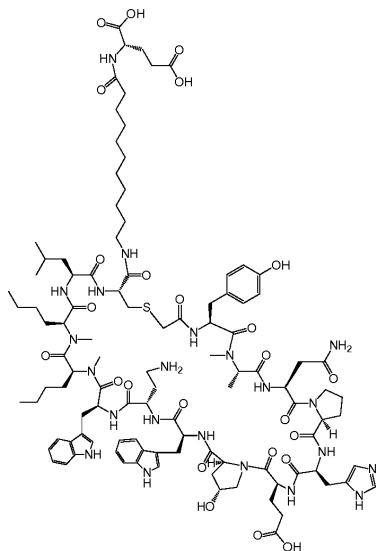
[1280] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F의 제조



[1281]

[1282] 20 ml 설팅 바이알에 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산 (0.383 g, .9 mmol), 2-클로로트리틸 수지 1.42 mmol/g 로딩 (2.057 g, 2.88 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL), 및 휘니그 염기 (1.022 mL, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 실온에서 밤새 진탕시켰다. 다음날 반응을 메탄올 2 mL로 희석하고, 추가로 2시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 수지를 여과하고, DMF 3x, CH₂Cl₂ 4x, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.44 meq/g의 가정된 로딩으로 펩티드 합성에 그대로 사용하였다.

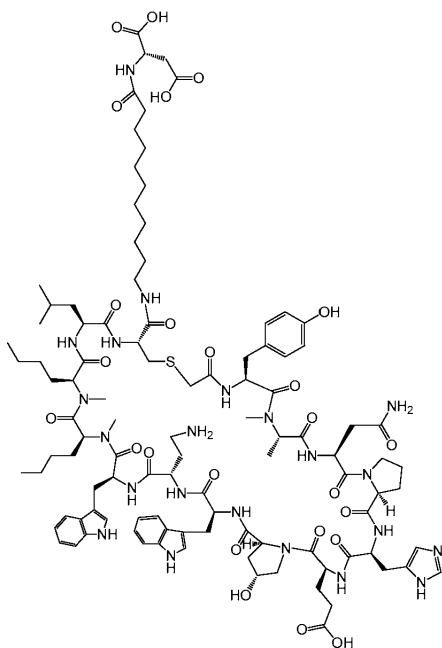
[1283] 실시예 11130의 제조



[1284]

[1285] 실시예 11130은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 32 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.803분; ESI-MS(+) m/z 1077.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1076.5504 (M+2H) 실측치: 1076.5462 (M+2H).

[1286] 실시예 11131의 제조

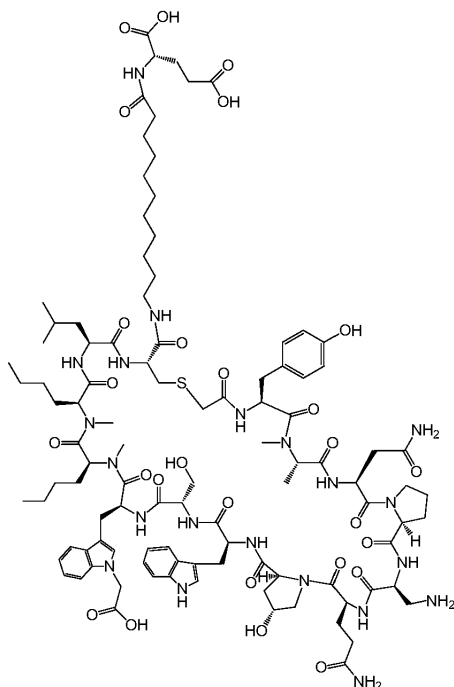


[1287]

[1288] 실시예 11131은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "

고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.720분; ESI-MS(+) m/z 1067.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1066.0321 (M+2H) 실측치: 1066.0323 (M+2H).

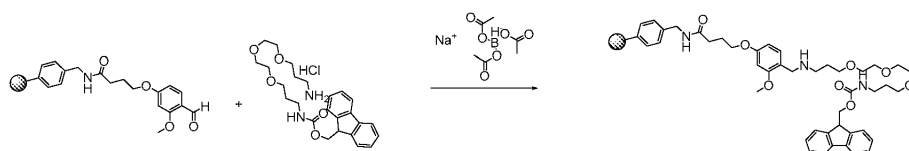
[1289] 실시예 11132의 제조



[1290]

[1291] 실시예 11132는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄스 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니 트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.725분; ESI-MS(+) m/z 1074.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1073.0399 (M+2H) 실측치: 1073.0393 (M+2H).

[1292] PEG 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 D의 제조

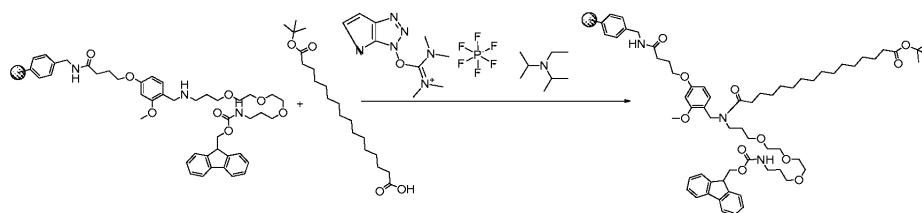


[1293]

[1294] 50 ml 압력 용기에 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 0.94 mmol/g 로딩 (1.5 g, 1.350 mmol), (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)카르바메이트 히드록로라이드 (0.711 g, 1.485 mmol), 소듐 트리아세톡시히드로보레이트 (1.431 g, 6.75 mmol), DMF (20 mL), 및 아세트산 (.2 mL) 을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 진탕시켰다. 다음날 수지를 여과하고, 메탄올 2x, DMF 3x, 및 CH₂Cl₂ 4 x로 세척하였다. 수지를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 로딩은 0.94mmol/g으로

가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

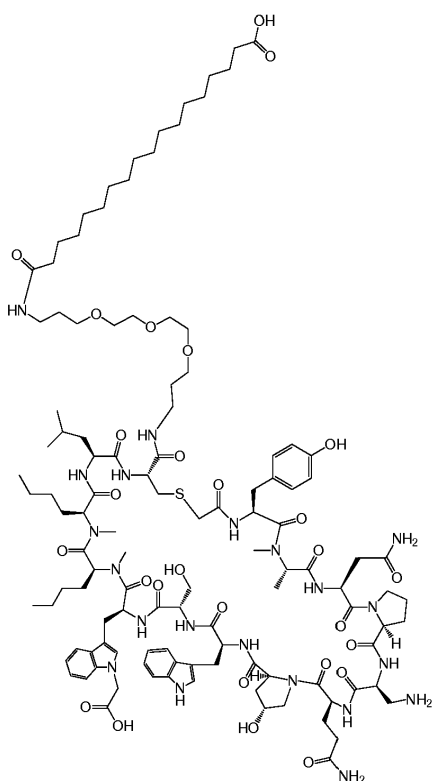
[1295] PEG 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 E의 제조



[1296]

[1297] 7 ml 바이알에 PEG 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 D (0.222 g, .2 mmol), 16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸산 (0.137 g, 0.400 mmol), HATU (2.000 mL, 0.400 mmol), N-에틸-N-이소프로필 프로판-2-아민 (2.000 mL, 0.800 mmol) 및 DMF (4 mL)를 첨가하였다. 바이알을 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 수지를 여과하고, DMF 3 x, 및 CH₂Cl₂ 4 x에 이어서 Et₂O로 세척하였다. 수지를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 로딩은 0.94mmol/g으로 가정되었고, 후속 단계에 그대로 사용하였다.

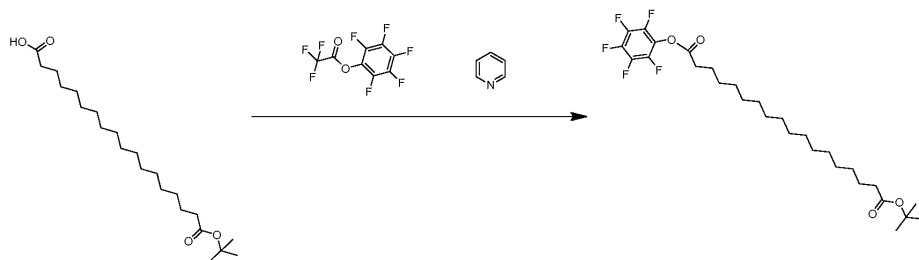
[1298] 실시예 11133의 제조



[1299]

[1300] 실시예 11133은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". PEG 아민 변형된 4-(4-포르밀-3-메톡시-페녹시)부티릴 AM 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배15-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.353분; ESI-MS(+) m/z 1167.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1166.1391 (M+2H) 실측치: 1166.1370 (M+2H).

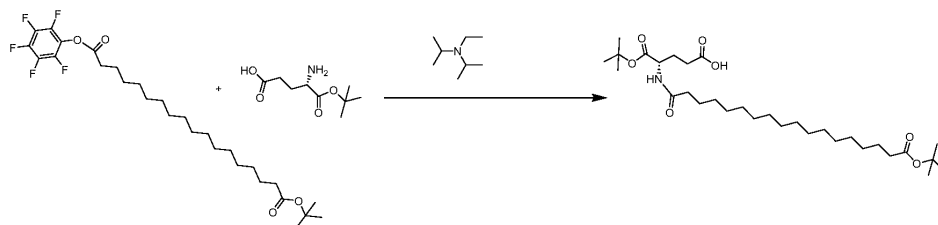
[1301] 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트의 제조



[1302]

[1303] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (807 mg, 2.178 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (8 mL), 피리딘 (379 mg, 4.79 mmol), 및 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (1220 mg, 4.36 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (1.1 g, 2.050 mmol, 94% 수율)를 정제 없이 사용하였다.

[1304] (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산의 제조

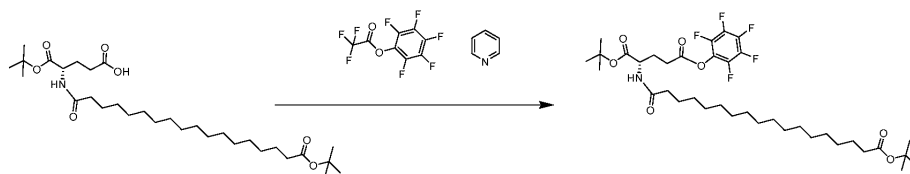


[1305]

[1306] 20 ml 섬광 바이알에 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (500 mg, 0.932 mmol), (S)-4-아미노-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산 (189 mg, 0.932 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (3 mL), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (157 mg, 1.211 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 24 시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 오일 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (518 mg, 0.932 mmol, 100% 수율)을 정제 없이 사용하였다.

[1307] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.33 (m., 1H), 4.56 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.24 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (m., 5H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (m, 23H)

[1308] (S)-1-tert-부틸 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트의 제조

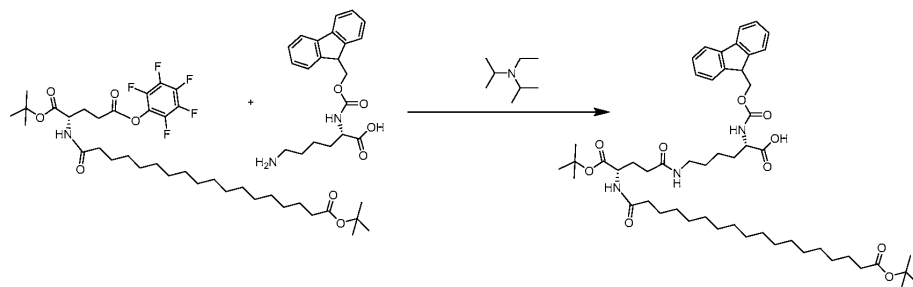


[1309]

[1310] 20 ml 섬광 바이알에 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (518 mg, 0.932 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (3 mL), 피리딘 (162 mg, 2.050 mmol), 및 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (522 mg, 1.864 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 오일 (S)-1-tert-부틸 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트 (670 mg, 0.928 mmol, 100% 수율)를 후속 단계에 그

대로 사용하였다.

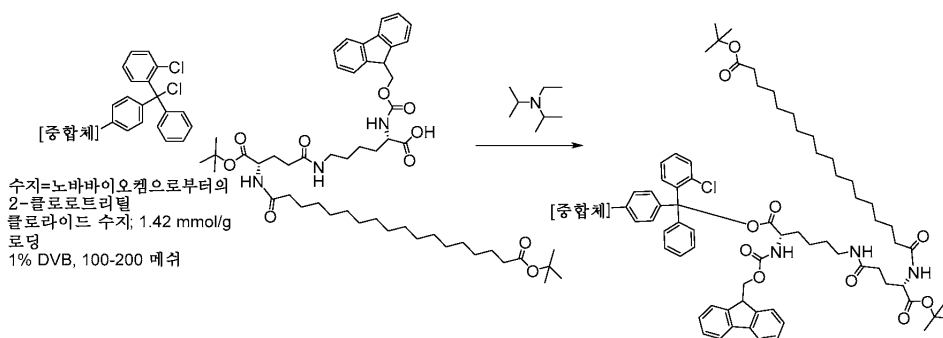
- [1311] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)헥산산의 제조



[1312]

- [1313] 1 드롭 바이알에 (S)-1-tert-부틸 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트 (330 mg, 0.457 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (2 mL), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (177 mg, 1.372 mmol), 및 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-아미노헥산산 (168 mg, 0.457 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 24시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 첫째로 100% CH₂Cl₂ 이어서 95% CH₂Cl₂ 중 5% 메탄올로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)헥산산 (106 mg, 0.117 mmol, 25.6% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다. 칼럼 페노메닉스-루나 2.0 X 30mm 3um 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 10 mM 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 10 mM 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 40°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 5분에 걸침, 이어서 100% B에서 1.0-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 분석 LCMS: 체류 시간 = 5.740분; ESI-MS(+) m/z 906.86 (M+H).

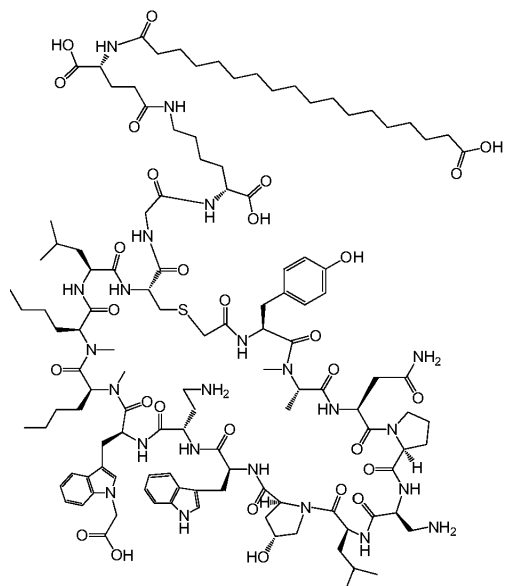
- [1314] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G의 제조



[1315]

- [1316] 20 ml 섬광 바이알에 2-클로로트리틸 수지 1.42 mmol/g 로딩 (267 mg, 0.374 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)헥산산 (106 mg, 0.117 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (106 mg, 0.819 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 2 ml 메탄올을 첨가하고, 플라스크를 추가로 2시간 동안 진탕시킴으로써 종결시켰다. 이어서, 수지를 여과하고, CH₂Cl₂, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.44 meq/g의 가정된 로딩으로 펩티드 합성에 그대로 사용하였다.

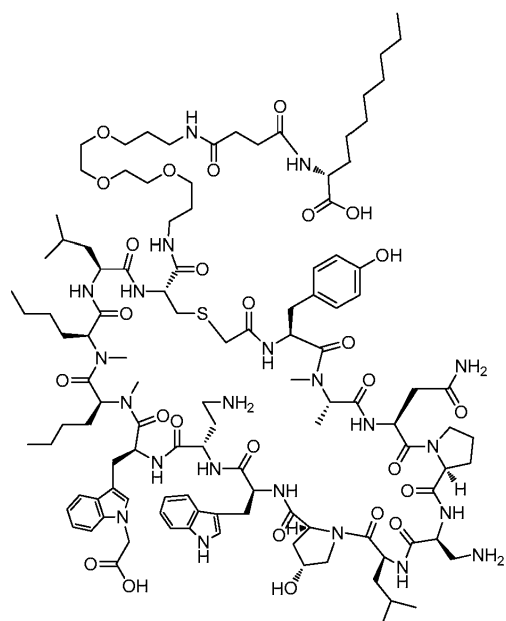
[1317] 실시예 11134의 제조



[1318]

[1319] 실시예 11134는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 30 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 26 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.280분; ESI-MS(+) m/z 1222.0 (M+2H).

[1320] 실시예 11135의 제조

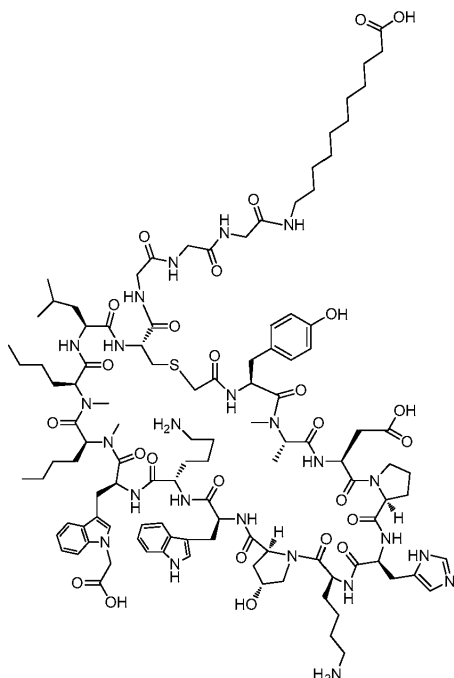


[1321]

[1322] 실시예 11135는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용

LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.141분.

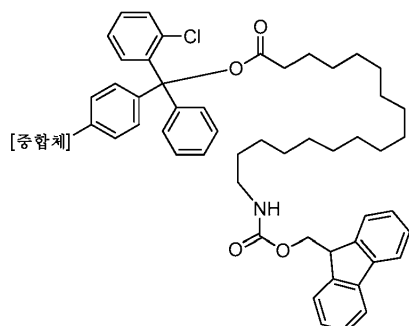
[1323] 실시예 11136의 제조



[1324]

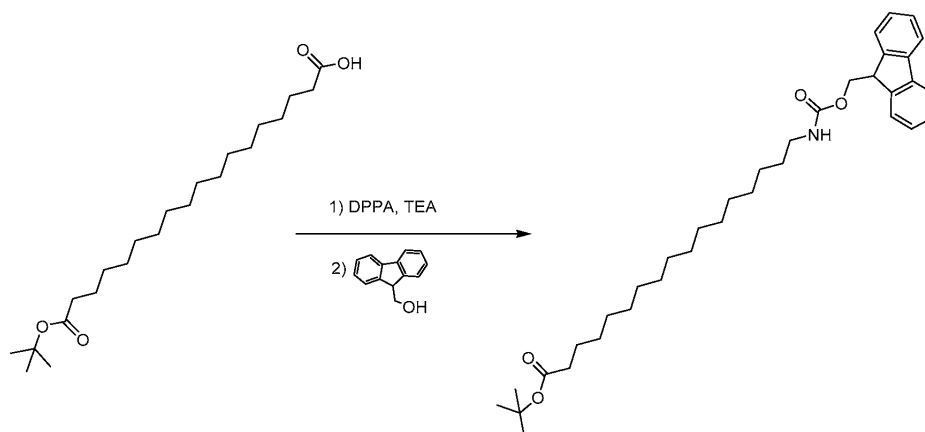
[1325] 실시예 11136은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.2%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.930분; ESI-MS(+) m/z 1141.0969 (M+2H).

[1326] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H의 제조



[1327]

[1328] 단계 1:

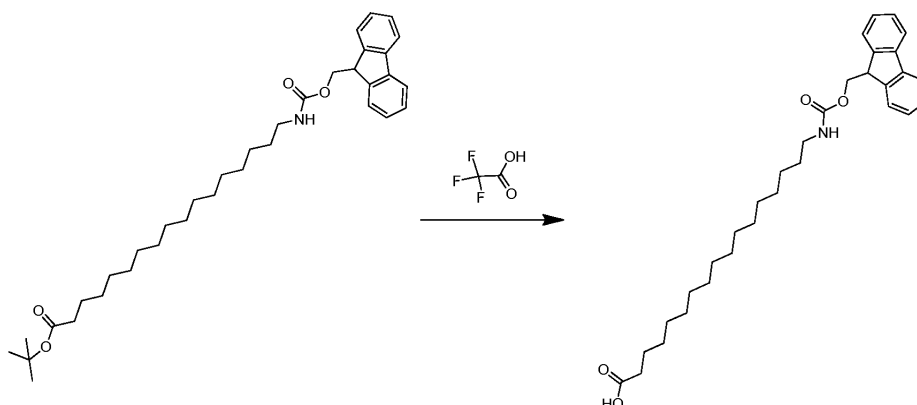


[1329]

[1330] 디페닐 포스포르아지데이트 (1.738 ml, 8.04 mmol)를 실온에서 톨루엔 (16.08 ml) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (1.49 g, 4.02 mmol) 및 트리에틸아민 (1.115 ml, 8.04 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5% 시트르산 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 진공 하에 절반 부피로 농축시킨 다음, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 40 g 이스코 실리카 겔 카트리지에 적용하였다. 생성물을 0-25% 에틸 아세테이트/헥산 구배에 의해 용리시켰다. 유사 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 17-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)헵타데카노에이트 (0.384 g, 0.681 mmol, 16.94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1331] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.33 (td, J=7.4, 1.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.20 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (s, 24H).

[1332] 단계 2:



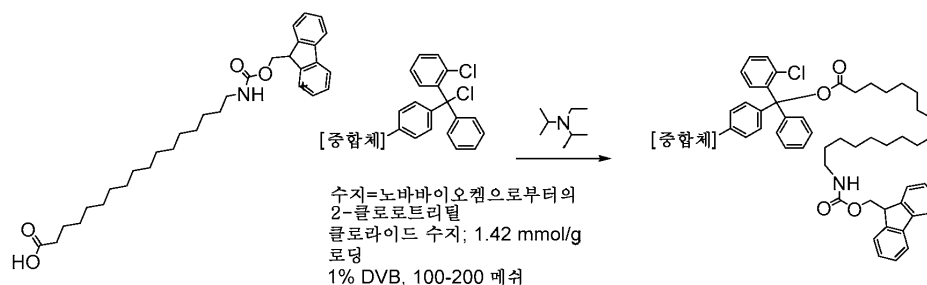
[1333]

[1334] 트리플루오로아세트산 (1.5 mL, 19.47 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 17-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)헵타데카노에이트 (0.375 g, 0.665 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 2분 후에 황색으로부터 암색으로 변하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ¹H NMR에 의해 확인하고, 이 시간에서 완결된 것으로 결정하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5 mL 디클로로메탄에 녹이고, 다시 농축시켰다. 이 과정을 3회 반복하고, 생성된 황색 고체를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 17-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)헵타데칸산을 정량적 수율로 황색 고체로서 단리시켰다.

[1335] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.33 (td, J=7.5, 1.1 Hz, 2H), 4.41 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.36

(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.27 (br. s., 24H).

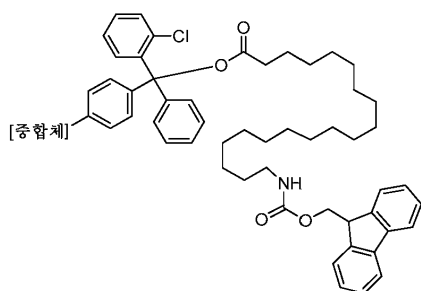
[1336] 단계 3:



[1337]

[1338] 20 mL 바이알에 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 (1.605 g, 1.926 mmol) 및 7 mL 디클로로메탄을 첨가하여 수지를 팽윤시켰다. 5 mL 디클로로메탄 중 9-((((16-카르복시헥사데실)카르바모일)옥시)메틸)-9H-플루오렌-1-일염 (0.305 g, 0.602 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.841 mL, 4.82 mmol)을 수지를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 실온에서 밤새 진탕시켰다. 다음날 반응을 메탄올 5 mL로 희석하고, 용기를 2시간 동안 진탕시켜 임의의 미반응 2-클로로트리틸 수지를 켄칭하였다. 수지를 여과하고, DMF 3회, CH₂Cl₂ 3회, 및 최종적으로 Et₂O로 세척하였다. 생성된 수지를 공기 건조시키고, 그대로 사용하였으며, 이는 0.44 meq/g 로딩으로 가정된다.

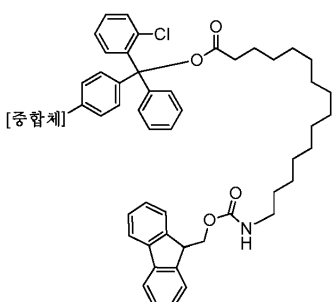
[1339] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I의 제조



[1340]

[1341] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 변형된 2-클로로트리틸 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

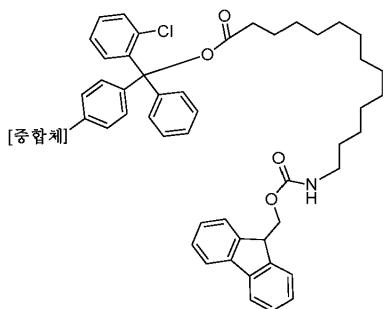
[1342] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 J의 제조



[1343]

[1344] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 J를 변형된 2-클로로트리틸 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

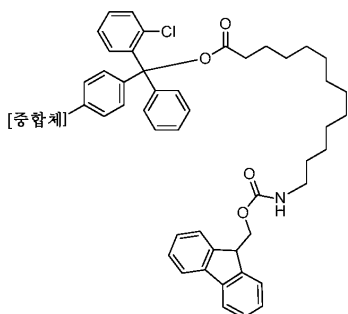
[1345] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 K의 제조



[1346]

[1347] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 K를 변형된 2-클로로트리틸 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

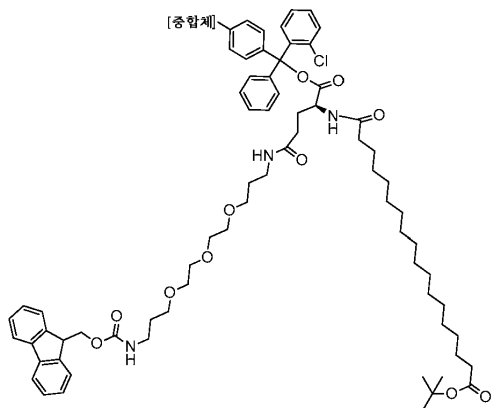
[1348] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 L의 제조



[1349]

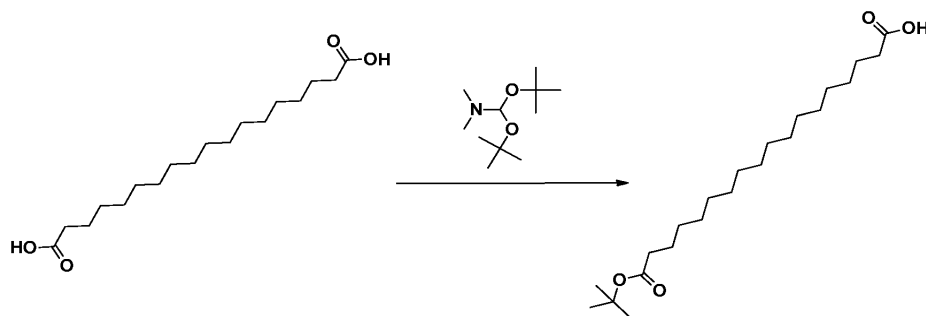
[1350] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 L을 변형된 2-클로로트리틸 수지 A와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

[1351] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 M의 제조



[1352]

[1353] 단계 1: 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산의 제조:



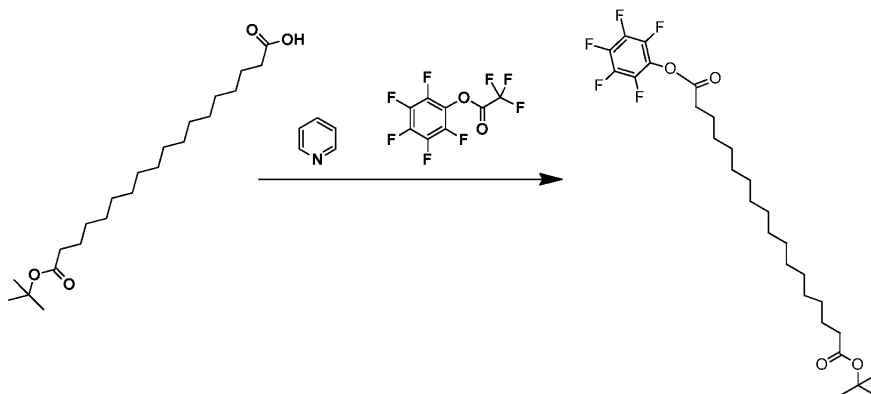
[1354]

[1355] 톨루엔 (191 ml) 중 옥타데칸디오산 (15 g, 47.7 mmol)의 현탁액을 3구 1 L 둥근 바닥 플라스크로 옮겨 환류하

였다. 산 모두가 용액인 경우에, 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민 (22.87 ml, 95 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 총 20시간의 가열 후에 정지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 고체의 침전을 유발하였다. 혼합물을 진공 여과에 의해 여과하였다. 생성된 백색 고체를 200 ml 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 나머지 고체를 진공 여과를 통해 제거하였다. 수집된 고체를 디클로로메탄 중에 다시 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 제2 여과 후에, 합한 여과 물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 백색 분말을 진공 하에 건조시켰다. 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (10.14 g, 27.4 mmol, 57.4% 수율)을 백색 고체로서 분리시켰다.

[1356] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 2.35 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.36 - 1.22 (m, 24H).

[1357] 단계 2:

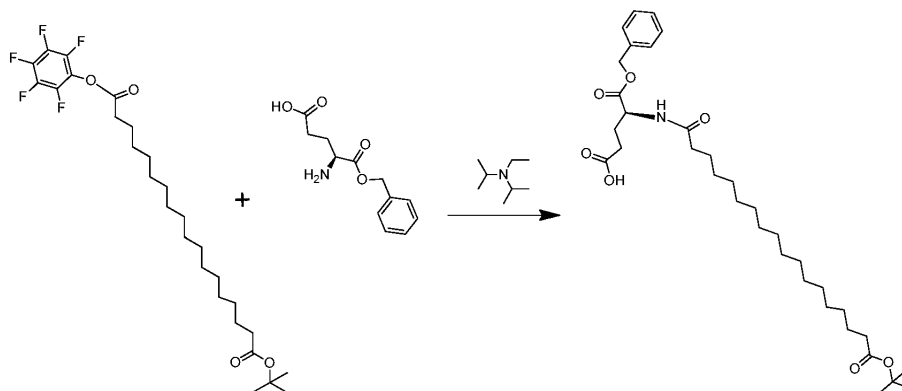


[1358]

[1359] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (8.58 g, 23.15 mmol), 피리딘 (4.68 ml, 57.9 mmol), DMF (50 ml), 및 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (7.96 ml, 46.3 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소 분위기 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0% 에틸 아세테이트/100% 헥산에서 55% 에틸 아세테이트/45% 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (8.37 g, 15.60 mmol, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1360] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.59 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 24H).

[1361] 단계 3:



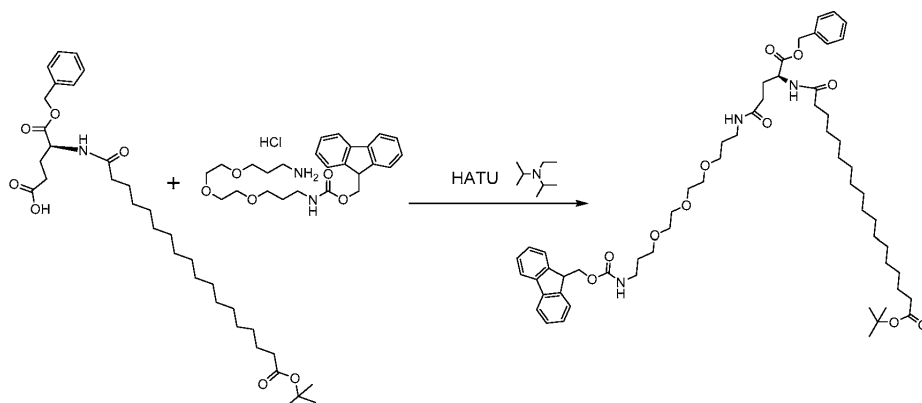
[1362]

[1363] 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (14.2 g, 26.5 mmol), H-GLU-OBZL (5.71 g, 24.06 mmol), DMF (160 ml), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (12.60 ml, 72.2 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소 분위기 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응

혼합물은 균질하였다. 25시간 후, 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0-7% CH₂Cl₂/MeOH 구배로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-5-(벤질옥시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (7.74 g, 13.12 mmol, 54.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1364] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70 (td, J=8.0, 5.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.22 (q, J=7.9 Hz, 5H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.60 (dt, J=15.3, 7.4 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.30 - 1.25 (m, 24H).

[1365] 단계 4:

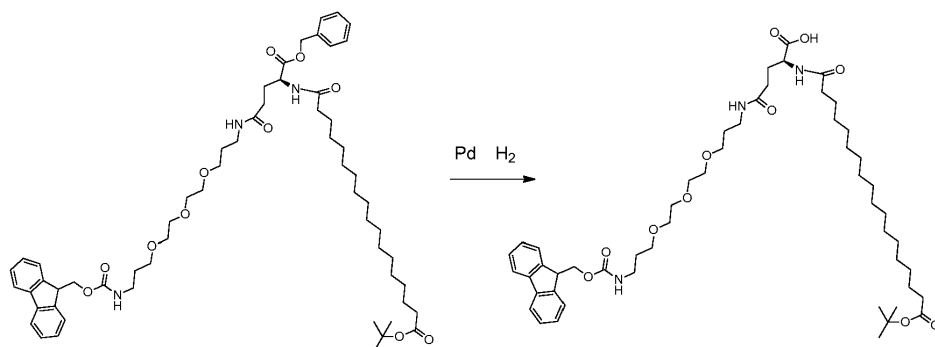


[1366]

[1367] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-5-(벤질옥시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (1.69 g, 2.87 mmol), 디클로로메탄 (14.33 ml), (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)카르바메이트 히드록로라이드 (1.373 g, 2.87 mmol), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (1.416 g, 3.72 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.497 ml, 8.60 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응은 LC/MS에 의해 완결되었다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 20% 아세톤/헥산에서 60% 아세톤/40% 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-tert-부틸 22-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19,24-트리옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18,23-트리아자헨테트라콘탄-41-오에이트 (2.54 g, 2.504 mmol, 87% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1368] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.76 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 7H), 6.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.54 (br. s., 1H), 5.51 - 5.43 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.40 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 12H), 3.37 - 3.25 (m, 4H), 2.23 - 2.18 (m, 7H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.30 - 1.23 (m, 24H).

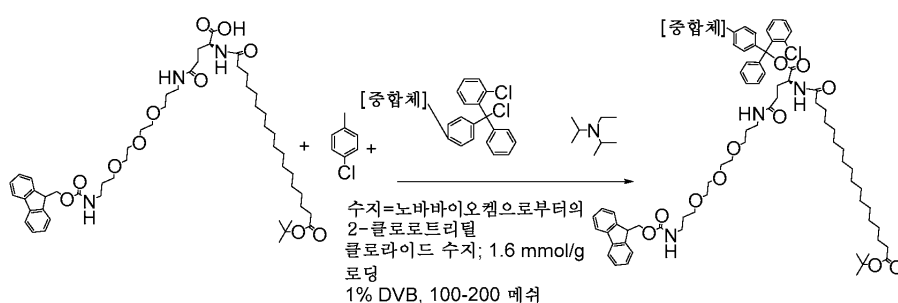
[1369] 단계 5:



[1370]

[1371] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-tert-부틸 22-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19,24-트리옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18,23-트리아자헨테트라콘탄-41-오에이트 (0.95 g, 0.937 mmol), 메탄올 (20 ml), 및 탄소 상 10% 팔라듐 (0.100 g, 0.094 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 풍선을 통해 수소로 채웠다. 혼합물을 밤새 교반되도록 하였다. 반응을 LC/MS에 의해 확인하였으며, 완결되었다. 반응을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여과물을 진공 하에 증발시켜 (S)-22-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19-디옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18-디아자트리코산-23-오익산 (0.76 g, 0.822 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. 이 물질을 정제 없이 그대로 사용하였다. LC/MS: (M+H)⁺ = 925.10.

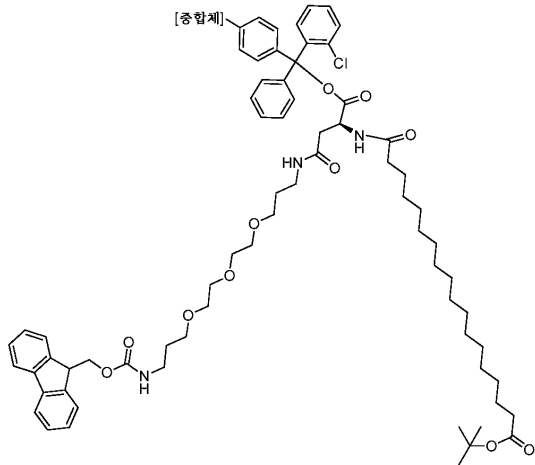
[1372] 단계 6: 변형된 2-클로로트리틸 수지 M



[1373]

[1374] 75 ml 펩티드 용기에 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 (1.580 g, 2.53 mmol) 및 디클로로메탄 (15.80 ml)을 첨가하였다. 10분 후, (S)-22-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19-디옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18-디아자트리코산-23-오익산 (0.73 g, 0.790 mmol), 1-클로로-4-메틸벤젠 (0.093 ml, 0.790 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.101 ml, 6.32 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 45분 동안 진탕시켰다. 내부 표준, 1-클로로-4-메틸벤젠 (68.1 mg, 0.538 mmol) vs 출발 산의 비의 비교의 LC/MS 분석은 반응 완결 또는 산의 총 소모를 나타낸다. 이어서, 수지를 9:1 메탄올 / 휘니그 염기 용액 20 ml로 희석하고, 신속히 여과하고, DMF 3회, CH₂Cl₂ 3회, 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.5 meq/g의 가정된 로딩으로 펩티드 합성에 그대로 사용하였다.

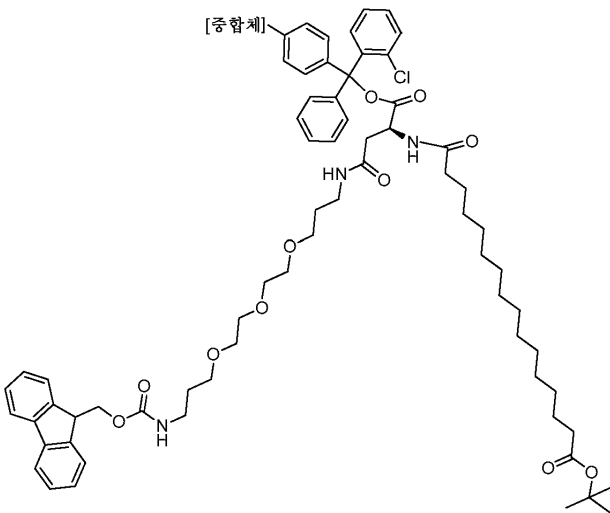
[1375] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 N의 제조



[1376]

[1377] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 N을 변형된 2-클로로트리틸 수지 M과 동일한 절차에 따라 제조하였다.

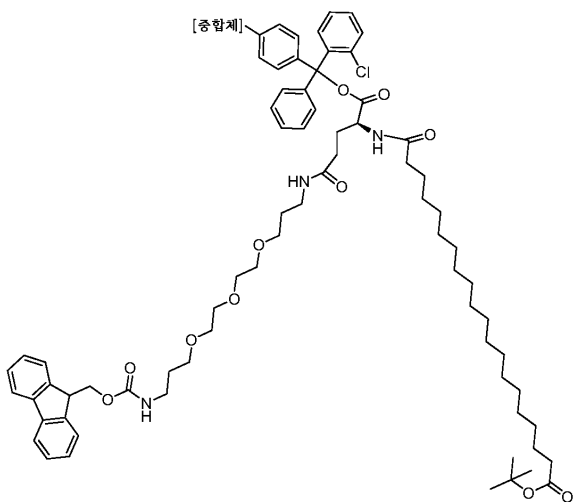
[1378] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 O의 제조



[1379]

[1380] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 O를 변형된 2-클로로트리틸 수지 M과 동일한 절차에 따라 제조하였다.

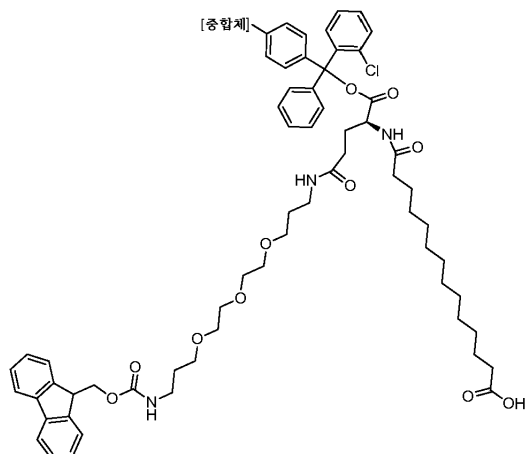
[1381] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 P의 제조



[1382]

[1383] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 P를 변형된 2-클로로트리틸 수지 M과 동일한 절차에 따라 제조하였다.

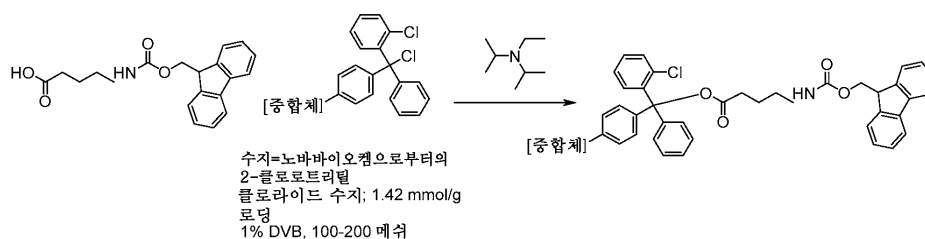
[1384] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 Q의 제조



[1385]

[1386] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 Q를 변형된 2-클로로트리틸 수지 M과 동일한 절차에 따라 제조하였다.

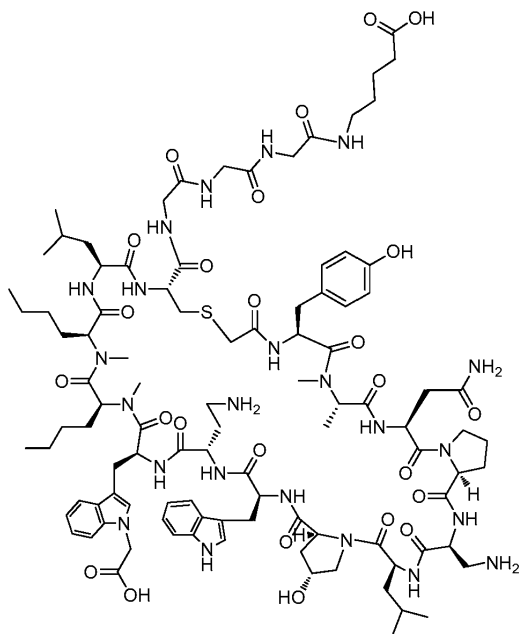
[1387] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 R의 제조



[1388]

[1389] 펩티드 용기에 5-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)펜탄산 (.118 g, 0.348 mmol), 클로로트리틸 수지 (0.795 g, 1.113 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.424 mL, 2.434 mmol), 및 CH₂Cl₂ (6 mL)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 3 ml 메탄올을 첨가하고, 플라스크를 추가로 2시간 동안 진탕시킴으로써 종결시켰다. 이어서, 수지를 여과하고, CH₂Cl₂, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.44meq/g의 가정된 로딩을 목적 펩티드의 제조에 그대로 사용하였다.

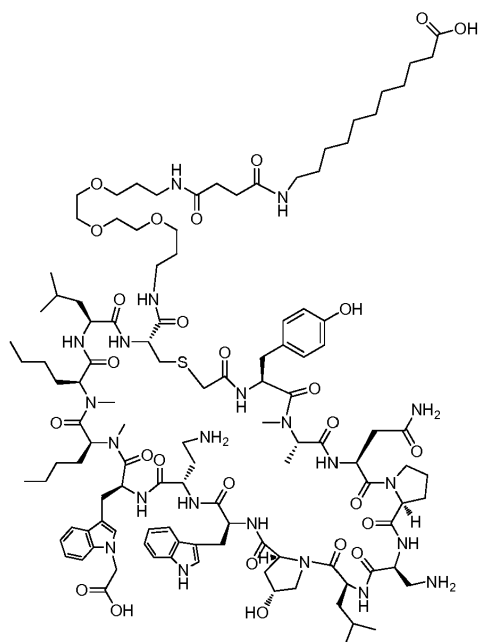
[1390] 실시예 11137의 제조



[1391]

[1392] 실시예 11137은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 R을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 92.2%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.120분.

[1393] 실시예 11138의 제조



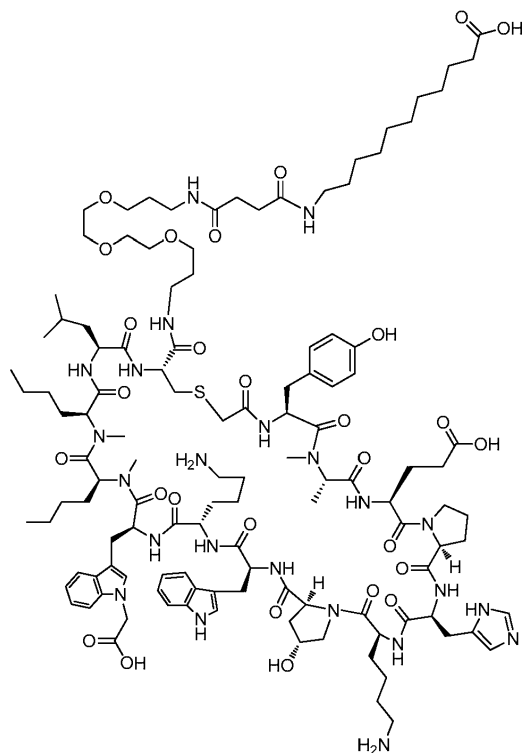
[1394]

[1395] 실시예 11138은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.1%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.641분; ESI-MS(+) m/z 1159.1391 (M+2H).

[1396]

실시에 11139의 제조

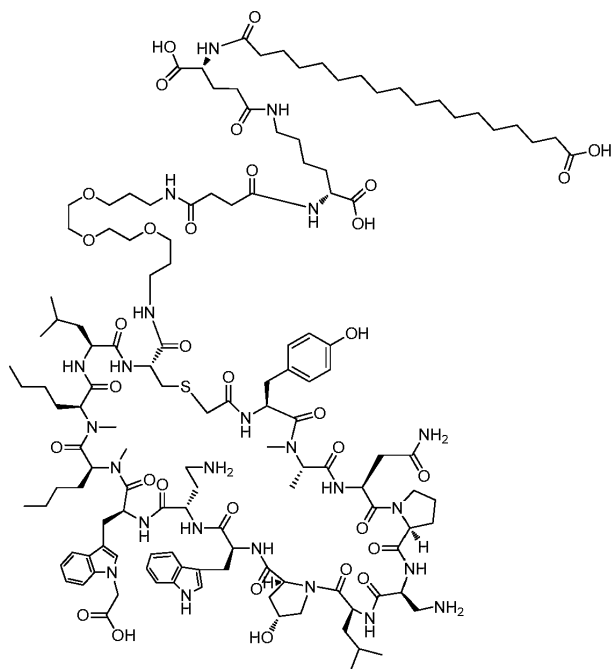


[1397]

[1398]

실시에 11139는 하기 일반적 절차로 구성된 실시에 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.286분; ESI-MS(+) m/z 1213.6656 (M+2H).

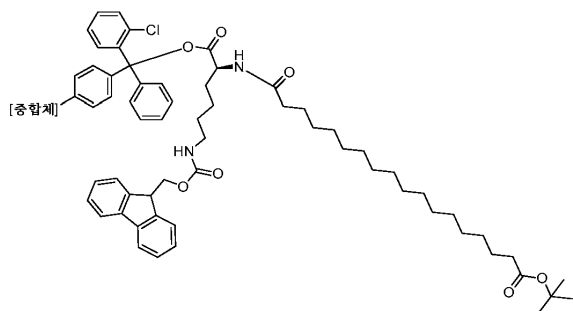
[1399] 실시예 11140의 제조



[1400]

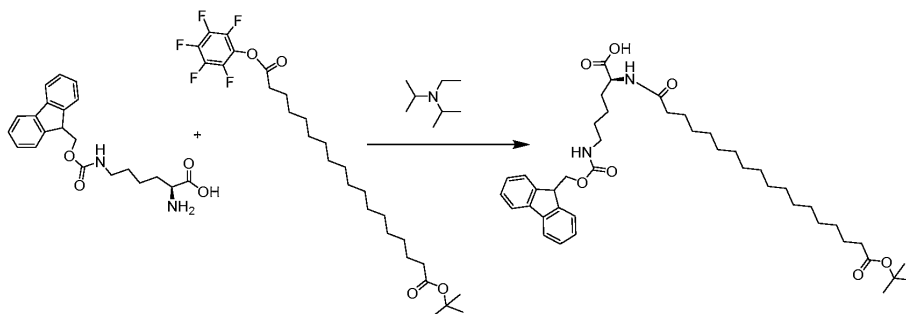
[1401] 실시예 11140은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.435분.

[1402] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 S의 제조



[1403]

[1404] 단계 1:

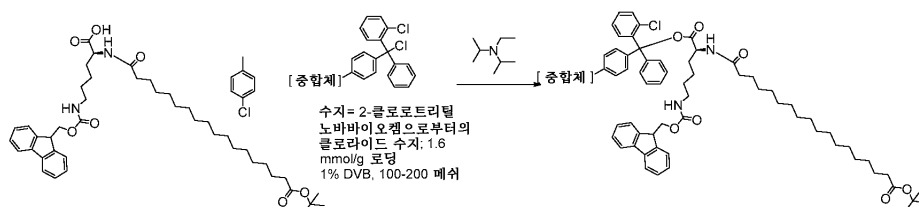


[1405]

[1406] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 H-LYS(FMOC)-OH (367 mg, 0.996 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (8 mL), 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (641 mg, 1.195 mmol), 및 휘니그 염기 (0.522 mL, 2.99 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% CH₂Cl₂에 이어서 95% CH₂Cl₂ 중 5% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-6-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)헥산산 (332 mg, 0.460 mmol, 46.2% 수율)을 수득하였다.

[1407] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 5.00 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (t, J=7.5 Hz, 4H), 1.94 (br. s., 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 6H), 1.48 - 1.45 (m, 9H), 1.38 - 1.12 (m, 24H).

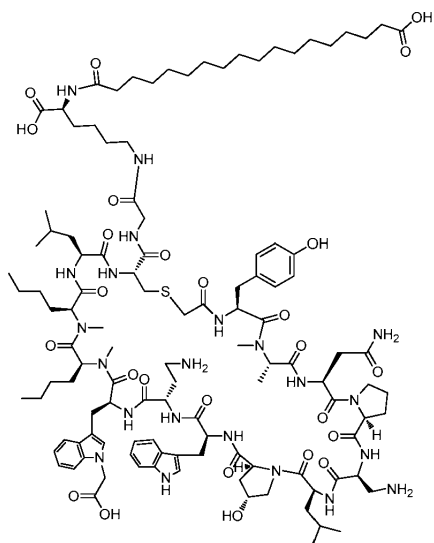
[1408] 단계 2:



[1409]

[1410] 펩티드 용기에 클로로트리틸 수지 (921 mg, 1.474 mmol), (S)-6-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)헥산산 (332 mg, 0.460 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), 1-클로로-4-메틸벤젠 (17.49 mg, 0.138 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.561 mL, 3.22 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 30분 동안 진탕시켰다. LC/MS를 분석하고, 내부 표준 1-클로로-4-메틸벤젠 (17.49 mg, 0.138 mmol) vs. 출발 산의 비를 비교함으로써 반응을 완결시켰다. 이어서, 수지를 9:1 메탄올 / 휘니그 염기 용액 20 mL로 희석하고, 신속히 여과하고, DMF 3x, CH₂Cl₂ 2x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 목적 단백질의 합성에 0.5 meq/g의 가정된 로딩으로 그대로 사용하였다.

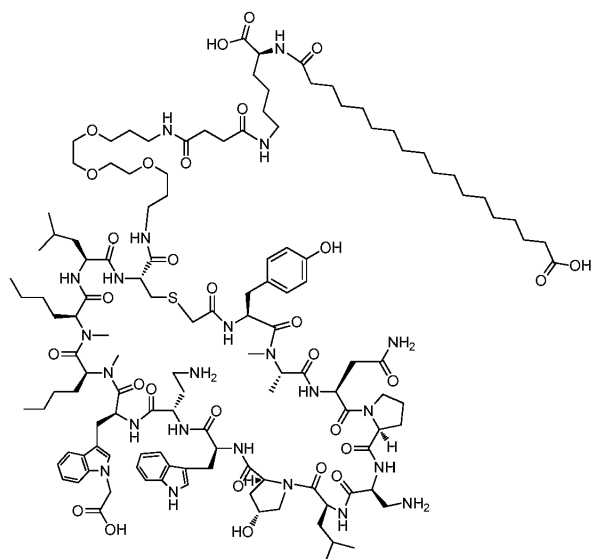
[1411] 실시예 11141의 제조



[1412]

[1413] 실시예 11141은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.230분; ESI-MS(+) m/z 1157.1375 (M+2H).

[1414] 실시예 11142의 제조

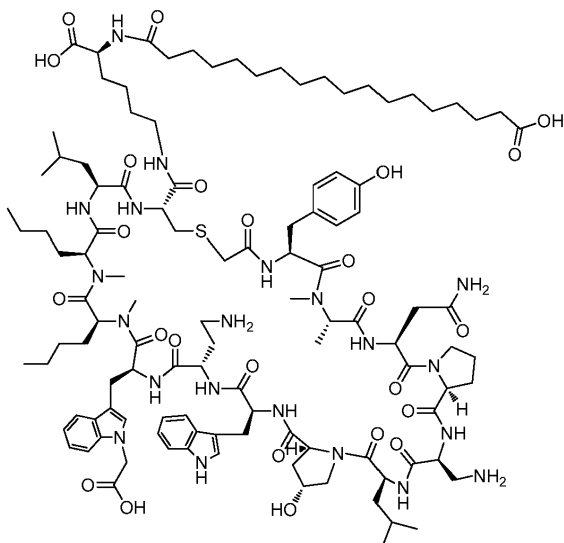


[1415]

[1416] 실시예 11142는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세

토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.743분; ESI-MS(+) m/z 1279.7212 (M+2H).

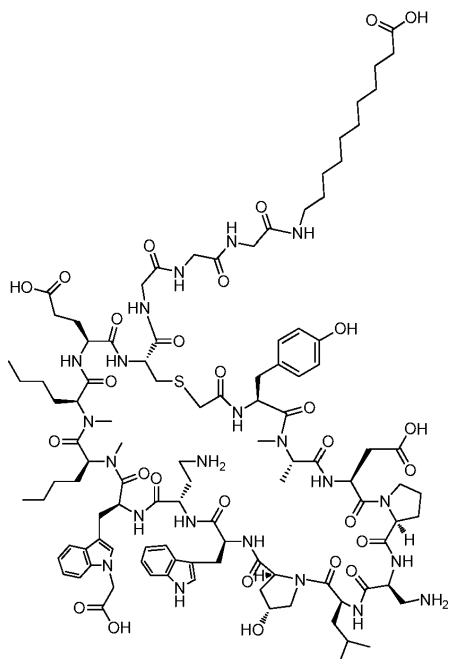
[1417] 실시예 11143의 제조



[1418]

[1419] 실시예 11143은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5-μm OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.895분; ESI-MS(+) m/z 1128.6300 (M+2H).

[1420] 실시예 11144의 제조

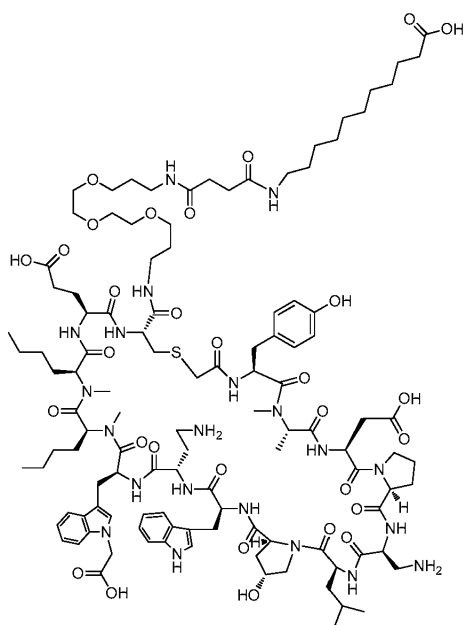


[1421]

[1422] 실시예 11139는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

었다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.286분; ESI-MS(+) m/z 1213.6656 (M+2H).

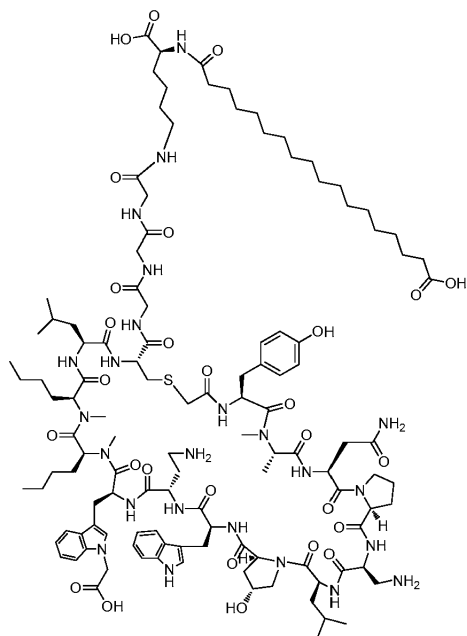
[1423] 실시예 11145의 제조



[1424]

[1425] 실시예 11145는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.505분; ESI-MS(+) m/z 1167.6096 (M+2H).

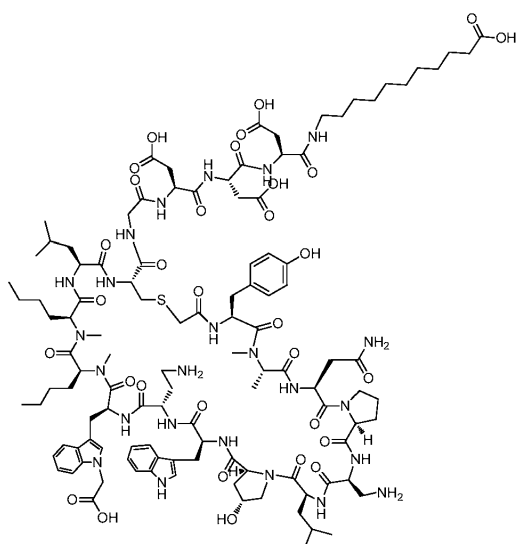
[1426] 실시예 11146의 제조



[1427]

[1428] 실시예 11146은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.691분; ESI-MS(+) m/z 1214.1614 (M+2H).

[1429] 실시예 11147의 제조

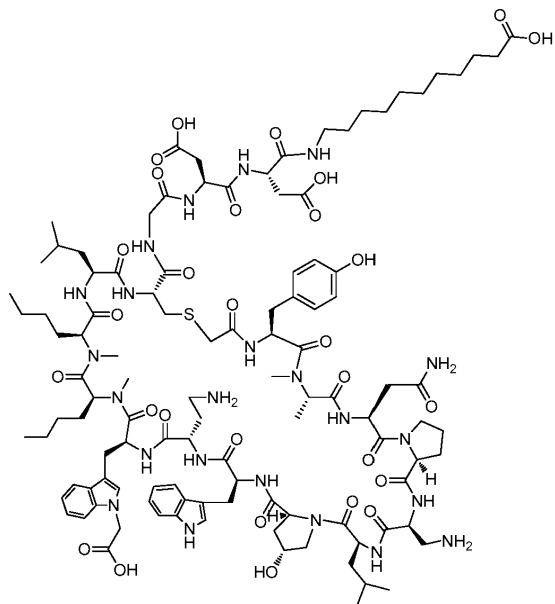


[1430]

[1431] 실시예 11147은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제

용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 89.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.501분; ESI-MS(+) m/z 1209.0971 (M+2H).

[1432] 실시예 11148의 제조

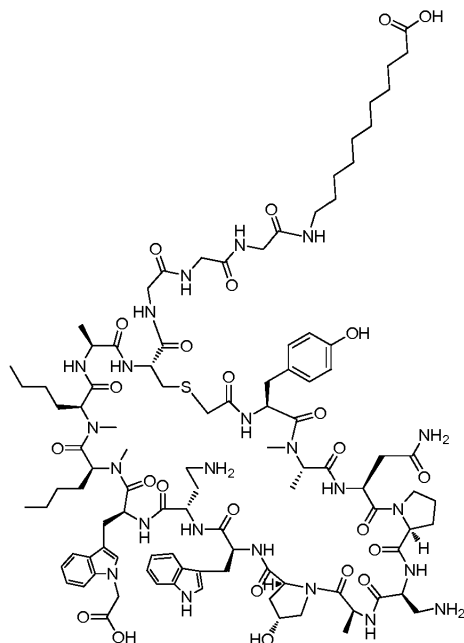


[1433]

[1434]

실시예 11148은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.696분; ESI-MS(+) m/z 1151.5832 (M+2H).

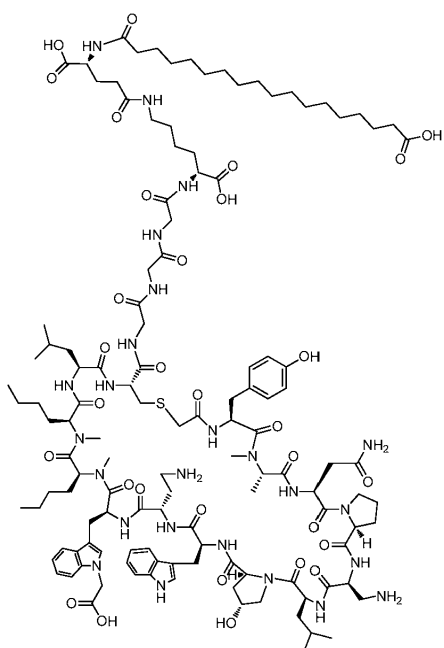
[1435] 실시예 11149의 제조



[1436]

[1437] 실시예 11149는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 92.1%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.865분; ESI-MS(+) m/z 1051.5311 (M+2H).

[1438] 실시예 11150의 제조

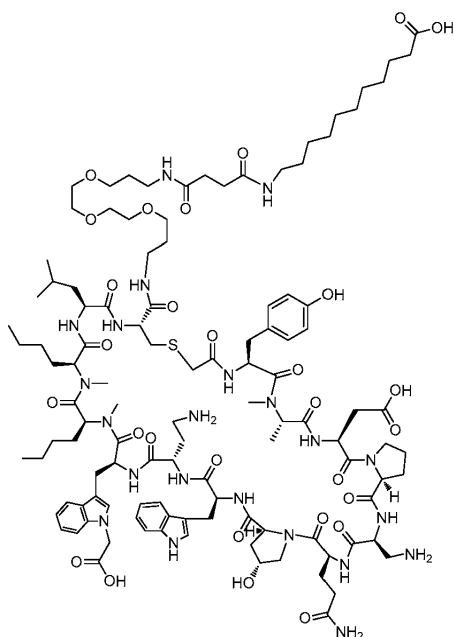


[1439]

[1440] 실시예 11150은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.425분; ESI-MS(+) m/z 1278.6850 (M+2H).

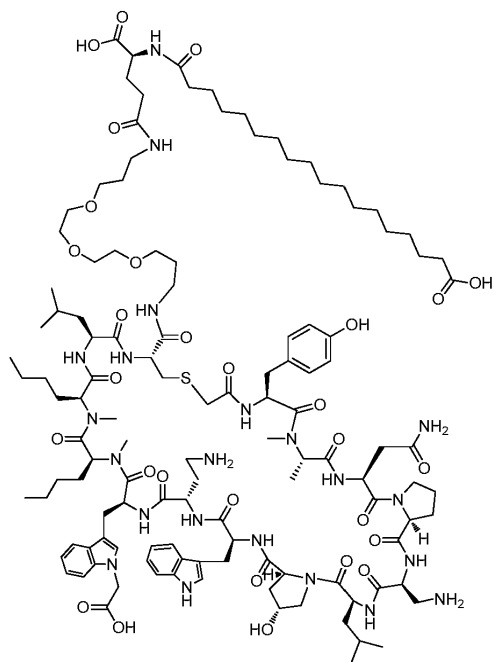
[1441] 실시예 11151의 제조



[1442]

[1443] 실시예 11151은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.235분; ESI-MS(+) m/z 1167.1178 (M+2H).

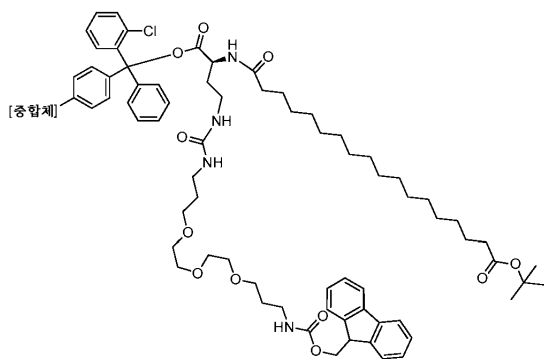
[1444] 실시예 11152의 제조



[1445]

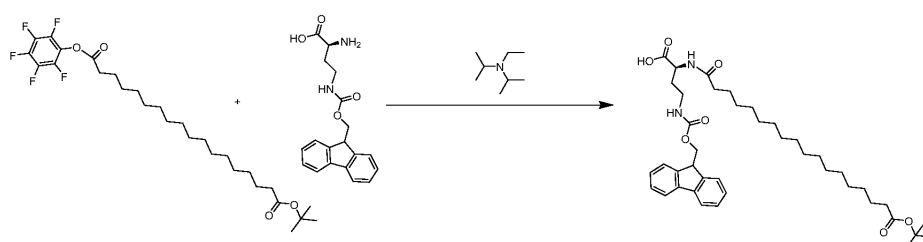
[1446] 실시예 11152는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.945분; ESI-MS(+) m/z 1230.1853 (M+2H).

[1447] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 T의 제조



[1448]

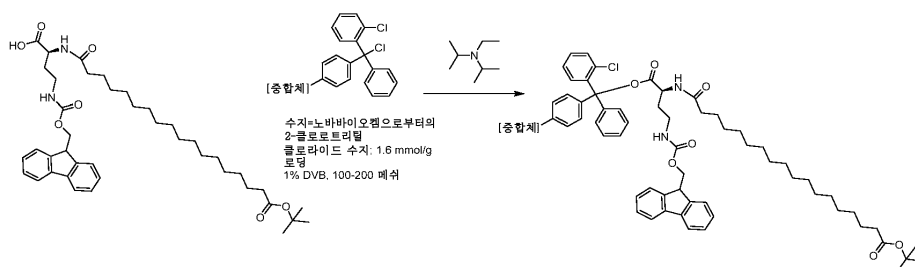
[1449] 단계 1:



[1450]

[1451] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-아미노부탄산 (200 mg, 0.588 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (5 mL), 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (347 mg, 0.646 mmol), 및 휘니그 염기 (0.308 mL, 1.763 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 불랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% CH₂Cl₂에 이어서 95% CH₂Cl₂ 중 5% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산 (67 mg, 0.097 mmol, 16.46% 수율)을 수득하였다. 칼럼: 엑스-브리지 C18, 2.0 x 50 mm, 3.5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 40℃; 구배: 0%B, 0-100% B, 5분에 걸침, 이어서 100% B에서 1.0-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 체류 시간 = 3.866분; ESI-MS(-) m/z 691.6 (M-H).

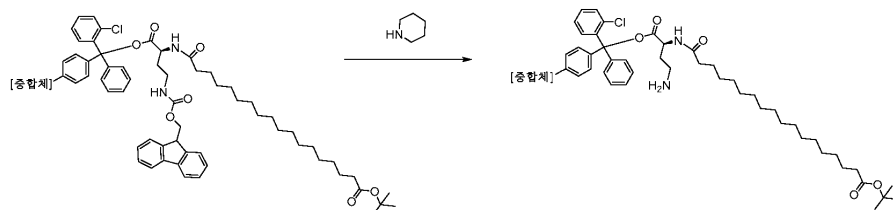
[1452] 단계 2:



[1453]

[1454] 20 ml 섬광 바이알에 (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산 (64 mg, 0.092 mmol), 클로로트리틸 수지 (196 mg, 0.314 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.113 mL, 0.647 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 3 mL 메탄올을 첨가하고, 플라스크를 추가로 1시간 동안 진탕시킴으로써 종결시켰다. 이어서, 수지를 여과하고, CH₂Cl₂, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 후속 합성 단계에 0.5meq/g의 가정된 로딩으로 그대로 사용하였다.

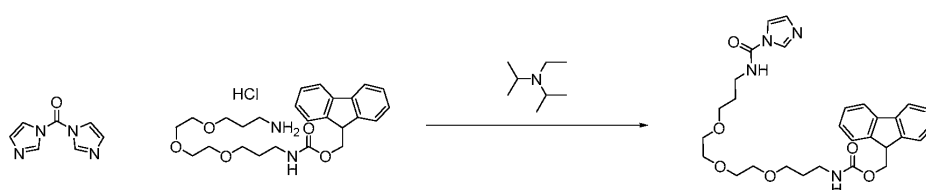
[1455] 단계 3:



[1456]

[1457] 펩티드 용기에 상기 수지 (0.209 g, 0.092 mmol), DMF (3 mL), 피페리딘 (0.182 mL, 1.840 mmol)을 첨가하고, 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 1시간 동안 진탕시켰다. 1시간 후, 이어서 수지를 여과하고, CH₂Cl₂, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 후속 단계에 그대로 사용하였다. 수지를 0.5meq/g의 가정된 로딩으로 후속 합성 단계에 그대로 사용하였다.

[1458] 단계 4:



[1459]

[1460] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-(9-플루오렌닐메틸옥시카르보닐-아미노)-4,7,10-트리옥사-13-트리데칸아민 히드로클로라이드 (1g, 2.088 mmol), THF (15 mL), 휘니그 염기 (0.474 mL, 2.71 mmol), 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.372 g, 2.296 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소의 블랭킷 하에 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 LC/MS에 의해 확인하였으며, 반응은 완결되었다. 반응 용매를 진공 하에 증발시키고, 조 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 3%/97% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-(1H-이미다졸-1-일)-1-옥소-6,9,12-트리옥사-2-아자펜타데칸-15-일)카르바메이트 (1.022 g, 1.905 mmol, 91% 수율)를 수득하였다.

[1461] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.32 (td, J=7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.21 (br. s., 1H), 7.05 (dd, J=1.5, 0.8 Hz, 1H), 5.57 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 8H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.49 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.30 (q, J=5.9 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H). 칼럼: 엑스-브리지 C18, 2.0 x 50 mm, 3.5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 40℃; 구배: 0%B, 0-100% B, 4분에 걸침, 이어서 100% B에서 1.0-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 체류 시간 = 2.538분; ESI-MS(+) m/z 537.3 (M+H).

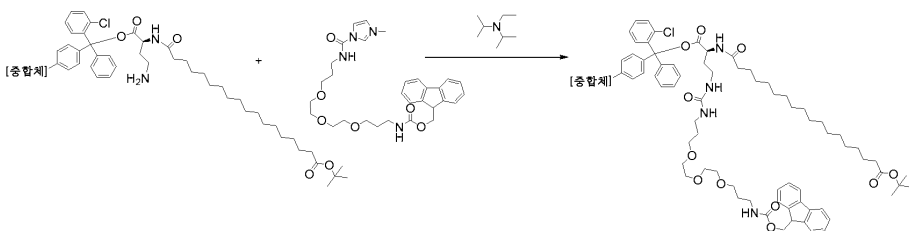
[1462] 단계 5:



[1463]

[1464] 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-(1H-이미다졸-1-일)-1-옥소-6,9,12-트리옥사-2-아자펜타데칸-15-일)카르바메이트 (400 mg, 0.745 mmol), 아세토니트릴 (3 mL) 및 아이오도메탄 (0.093 mL, 1.491 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소의 블랭킷 하에 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 LC/MS에 의해 확인하였으며, 완결되었다. 반응 용매를 진공 하에 증발시키고, 조 고체를 정제 없이 그대로 사용하였다. 칼럼: 엑스-브리지 C18, 2.0 x 50 mm, 3.5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 40℃; 구배: 0%B, 0-100% B, 4분에 걸침, 이어서 100% B에서 1.0-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 체류 시간 = 3.256분.

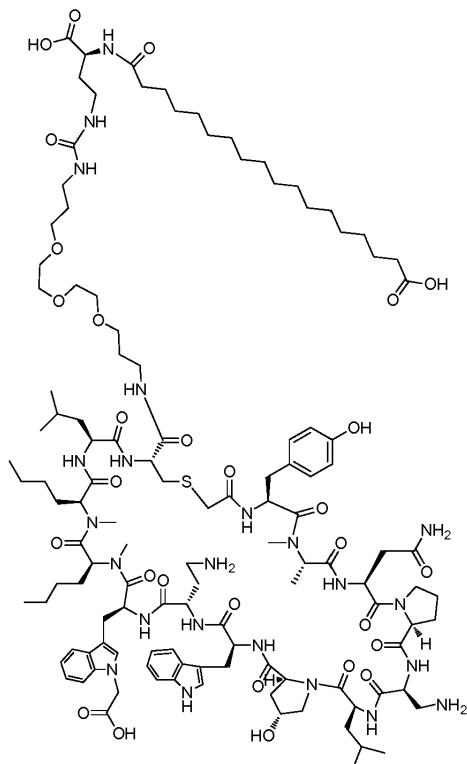
[1465] 단계 6:



[1466]

[1467] 펩티드 용기에 상기 변형된 클로로트리틸 수지 (0.069 g, .092 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), 휘니그 염기 (0.064 mL, 0.368 mmol) 및 아이오도메틸이미다졸륨 시약 (0.076 g, 0.138 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 밤새 교반하였다. 다음날 수지를 여과하고, CH₂Cl₂, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 펩티드 합성에 그대로 사용하였다. 0.44 meq/g의 가 정된 로딩.

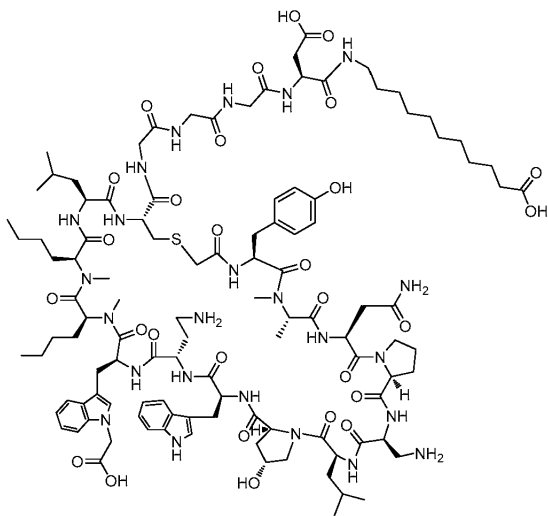
[1468] 실시예 11153의 제조



[1469]

[1470] 실시예 11153은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 T를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.848분; ESI-MS(+) m/z 1237.6914 (M+2H).

[1471] 실시예 11154의 제조

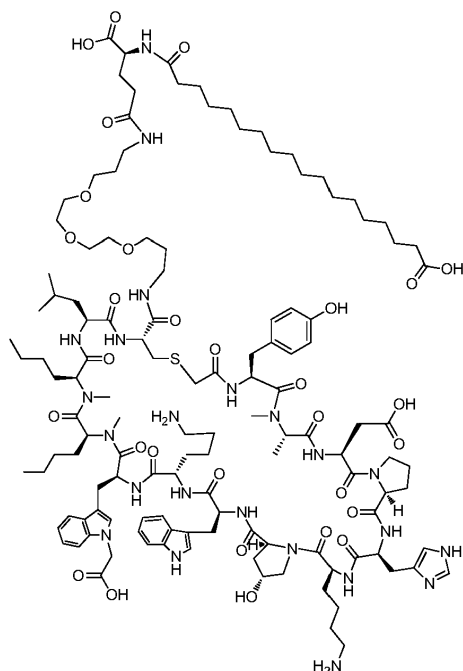


[1472]

[1473] 실시예 11154는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.7%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.581분.

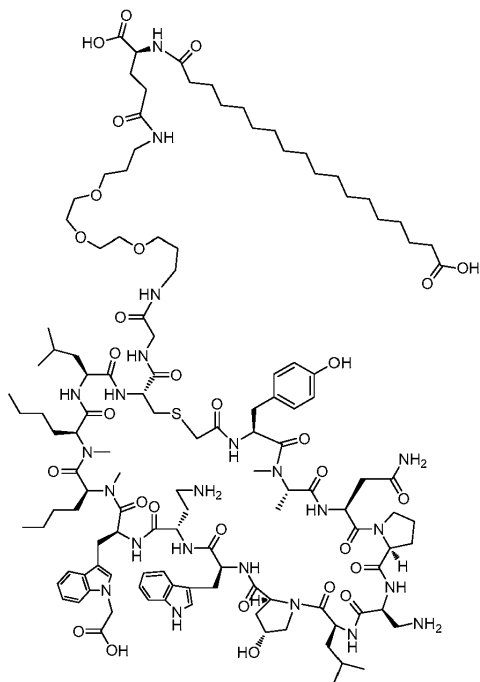
[1474] 실시예 11155의 제조



[1475]

[1476] 실시예 11155는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.100분; ESI-MS(+) m/z 1277.7061 (M+2H).

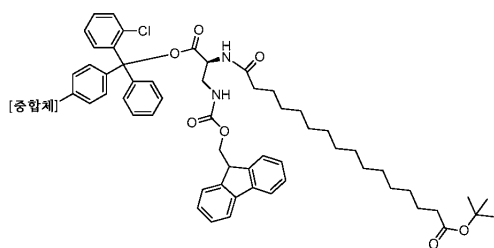
[1477] 실시예 11156의 제조



[1478]

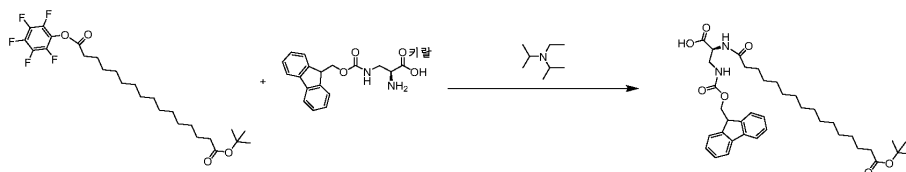
[1479] 실시예 11156은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.335분; ESI-MS(+) m/z 1258.6989 (M+2H).

[1480] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 U의 제조



[1481]

[1482] 단계 1:

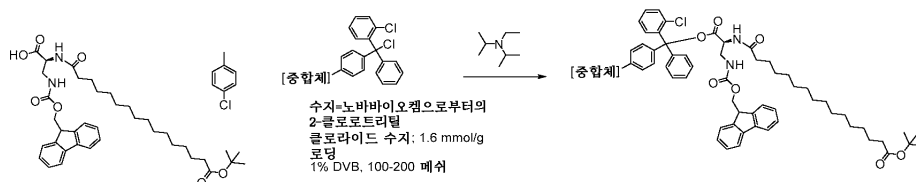


[1483]

[1484] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-아미노프로판산, HCl (218 mg, .6 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (6 mL), 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트 (397 mg, 0.780 mmol), 및 휘니그 염기 (0.314 mL, 1.800 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추

출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% CH₂Cl₂에 이어서 95% CH₂Cl₂ 중 5% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)프로판산 (386 mg, 0.593 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. 칼럼: 엑스-브리지 C18, 2.0 x 50 mm, 3.5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 40℃; 구배: 0%B, 0-100% B, 6분에 걸침, 이어서 100% B에서 1.0-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 체류 시간 = 4.570분; ESI-MS(-) m/z 649.7 (M-H).

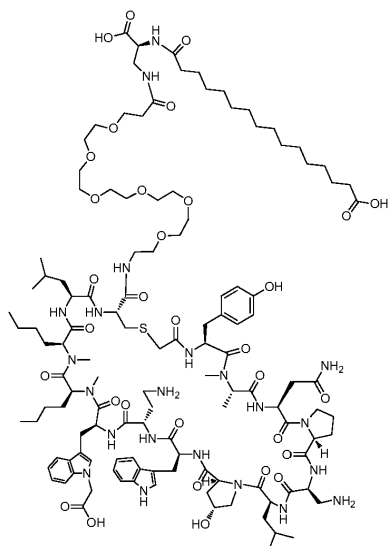
[1485] 단계 2:



[1486]

[1487] 펩티드 용기에 클로로트리틸 수지 (1076 mg, 1.721 mmol), (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)프로판산 (350 mg, 0.538 mmol), CH₂Cl₂ (8 mL), 1-클로로-4-메틸벤젠 (68.1 mg, 0.538 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.656 mL, 3.76 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 20분 동안 진탕시켰다. LC/MS를 분석하고, 내부 표준 1-클로로-4-메틸벤젠 (68.1 mg, 0.538 mmol) vs. 출발 산의 비를 비교함으로써 반응을 완결시켰다. 이어서, 수지를 9:1 메탄올 / 휘니그 염기 용액 20 ml로 희석하고, 신속히 여과하고, DMF 3x, CH₂Cl₂ 2x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.5 meq/g의 가정된 로딩을 그대로 사용하였다.

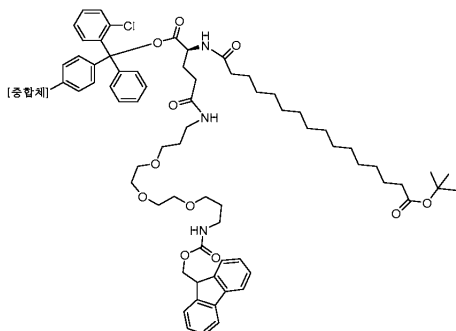
[1488] 실시예 11157의 제조



[1489]

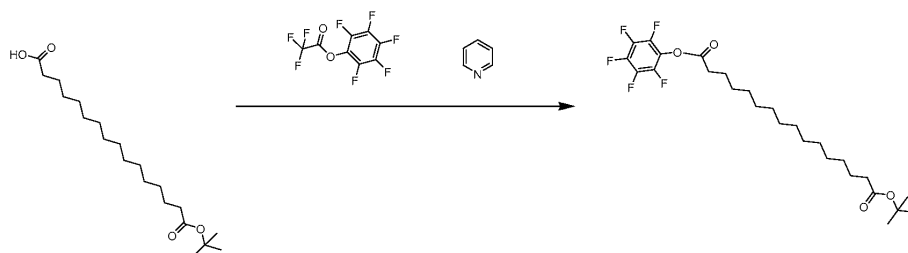
[1490] 실시예 11157은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩용 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 U를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5-μm OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.103분; ESI-MS(+) m/z 1261.1862 (M+2H).

[1491] 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 V의 제조



[1492]

[1493] 단계 1:

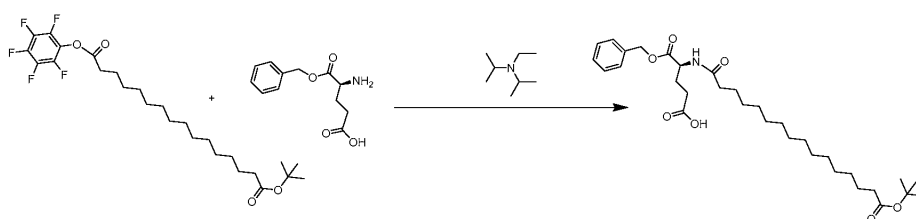


[1494]

[1495] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸산 (5900 mg, 17.23 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (30 mL), 피리딘 (3.48 mL, 43.1 mmol), 및 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (9649 mg, 34.5 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트 (8.7 g, 17.11 mmol, 99% 수율)를 정제 없이 사용하였다.

[1496] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 2.68 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.23 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (m, 20H).

[1497] 단계 2:

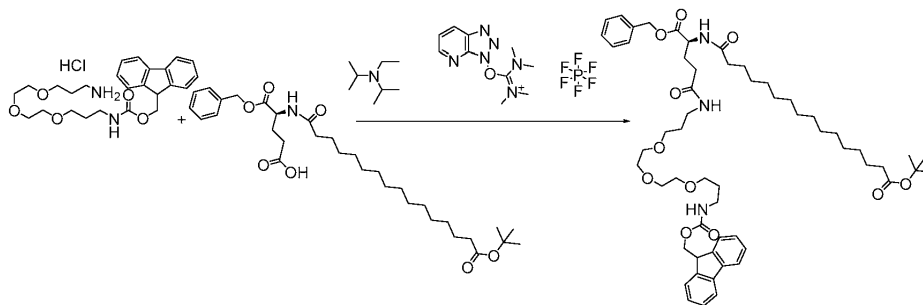


[1498]

[1499] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-아미노-5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄산 (800 mg, 3.37 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (8 mL), 1-tert-부틸 16-(퍼플루오로페닐) 헥사데칸디오에이트 (2229 mg, 4.38 mmol), 및 휘니그 염기 (1.767 mL, 10.12 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% CH₂Cl₂에 이어서 95% CH₂Cl₂ 중 5% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-5-(벤질옥시)-4-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (0.836 g, 1.488 mmol, 44.1% 수율)을 수득하였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.641분; ESI-MS(-) m/z 560.6 (M-H);

[1500] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 (m, 5H), 6.37 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.21 (m, 6H), 2.02 (m, 1H), 1.61 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.40 - 1.16 (m, 18H).

[1501] 단계 3:

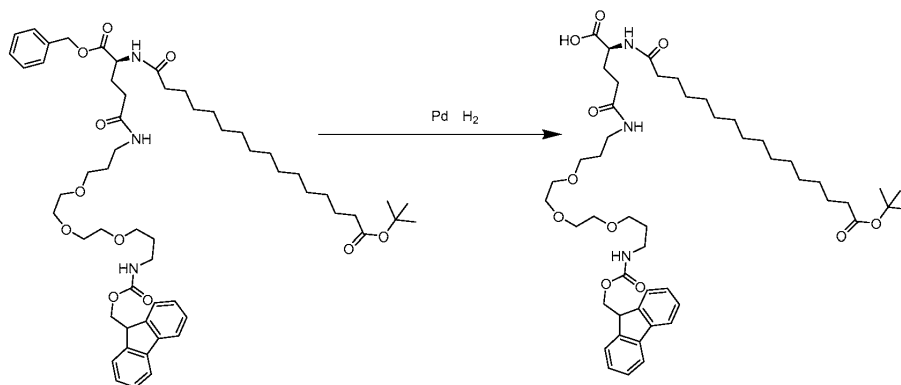


[1502]

[1503] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-5-(벤질옥시)-4-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (836 mg, 1.488 mmol), CH₂Cl₂ (8 mL), 1-(9-플루오렌메틸옥시카르보닐-아미노)-4,7,10-트리옥사-13-트리데칸아민 히드로클로라이드 (713 mg, 1.488 mmol), 휘니그 염기 (0.780 mL, 4.46 mmol) 및 HATU (736 mg, 1.935 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날 반응 용매를 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 20%아세톤/80%헥산에서 60% 아세톤/40% 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-tert-부틸 22-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19,24-트리옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18,23-트리아자노 나트리아콘탄-39-오에이트 (520 mg, 0.527 mmol, 35.4% 수율)를 수득하였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 6.096분; ESI-MS(+) m/z 987.0 (M+H);

[1504] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 7H), 6.83 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.63 (m, 6H), 3.55 (m, 6H), 3.33 (m, 4H), 2.22 (m, 7H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.37 - 1.20 (m, 20H).

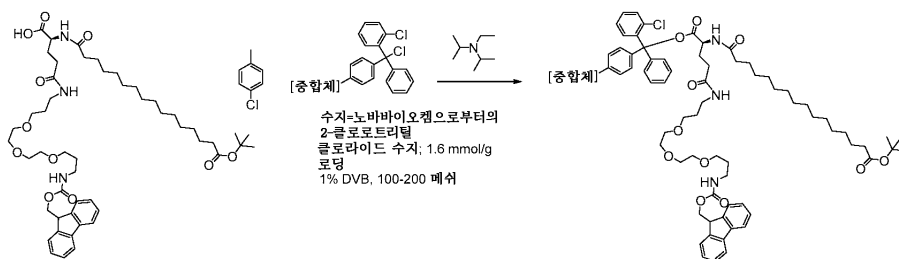
[1505] 단계 4:



[1506]

[1507] 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-tert-부틸 22-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19,24-트리옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18,23-트리아자노 나트리아콘탄-39-오에이트 (520 mg, 0.527 mmol), 메탄올 (10 mL), 및 탄소 상 팔라듐 (56.1 mg, 0.053 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 풍선을 통해 수소 (1.063 mg, 0.527 mmol)로 채웠다. 다음날 반응을 LC/MS에 의해 확인하였으며, 완결되었다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여과물을 진공 하에 증발시켜 (S)-22-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19-디옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18-디아자트리코산-23-오익산 (415 mg, 0.463 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. 이 물질을 정제 없이 사용하였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.535분; ESI-MS(-) m/z 895.0 (M-H).

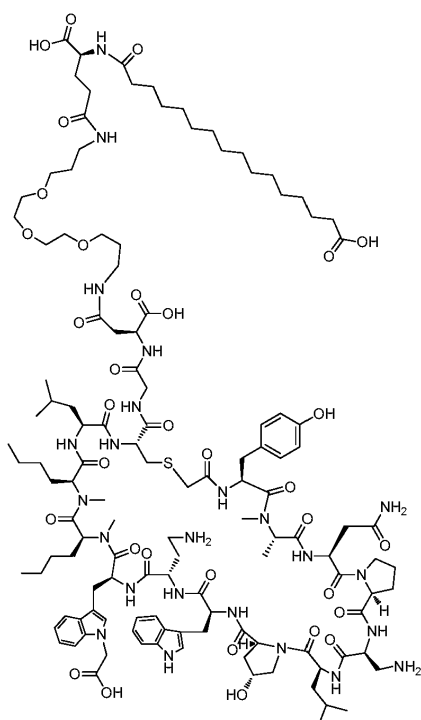
[1508] 단계 5: 변형된 클로로트리틸 수지 V



[1509]

[1510] 펩티드 용기에 2-클로로트리틸 수지 (926 mg, 1.482 mmol), (S)-22-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,19-디옥소-2,8,11,14-테트라옥사-4,18-디아자트리코산-23-오익산 (415 mg, 0.463 mmol), CH₂Cl₂ (8 mL), 1-클로로-4-메틸벤젠 (58.6 mg, 0.463 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.565 mL, 3.24 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 30분 동안 진탕시켰다. 반응을 LC/MS에 의해 분석하고, 내부 표준 1-클로로-4-메틸벤젠 (58.6 mg, 0.463 mmol) vs. 출발 산의 비를 비교함으로써 완결시켰다. 이어서, 수지를 9:1 메탄올 / 휘니그 염기 용액 20 ml로 희석하고, 신속히 여과하고, DMF 3x, CH₂Cl₂ 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.5 meq/g의 가 정된 로딩으로 펩티드 합성에 그대로 사용하였다.

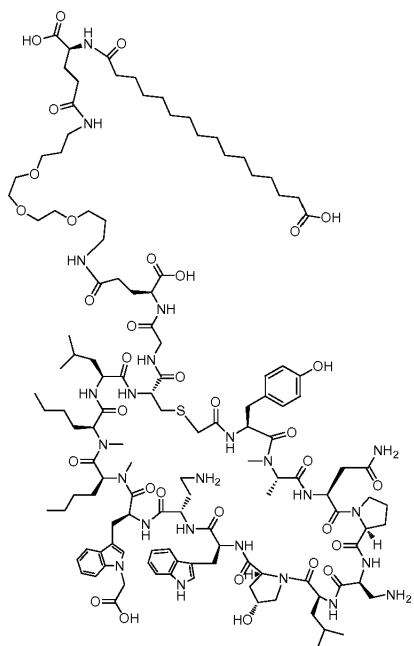
[1511] 실시예 11158의 제조



[1512]

[1513] 실시예 11158은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펩톤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5-μm OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 42 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.710분; ESI-MS(+) m/z 1302.1958 (M+2H).

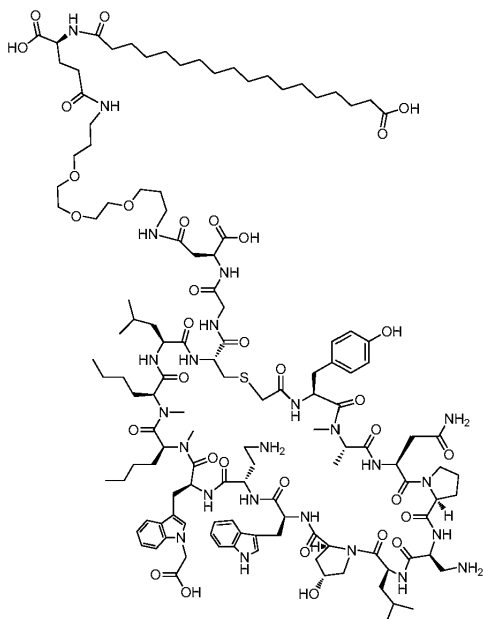
[1514] 실시예 11159의 제조



[1515]

[1516] 실시예 11159는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 30 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.701분; ESI-MS(+) m/z 1309.2045 (M+2H).

[1517] 실시예 11160의 제조

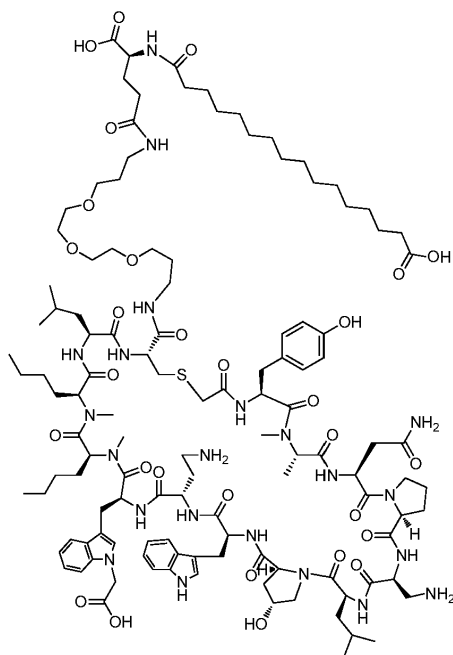


[1518]

[1519] 실시예 11160은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.1%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.636분; ESI-MS(+) m/z 1316.2122 (M+2H).

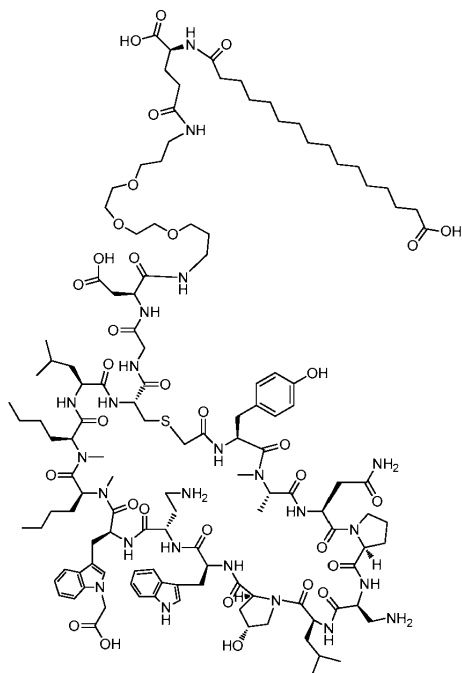
[1520] 실시예 11161의 제조



[1521]

[1522] 실시예 11161은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.161분; ESI-MS(+) m/z 1216.1731 (M+2H).

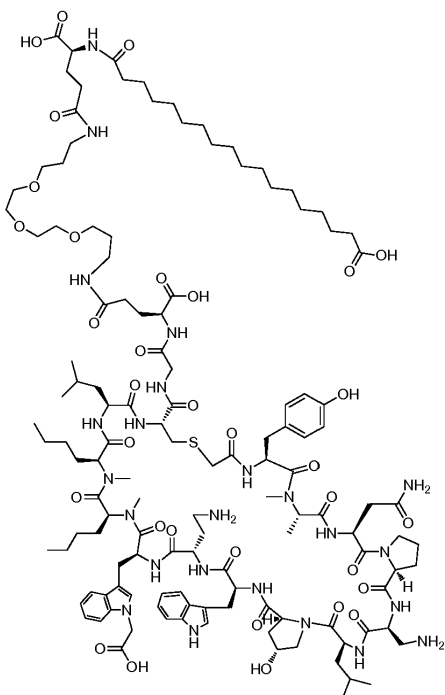
[1523] 실시예 11162의 제조



[1524]

[1525] 실시예 11162는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.825분.

[1526] 실시예 11163의 제조



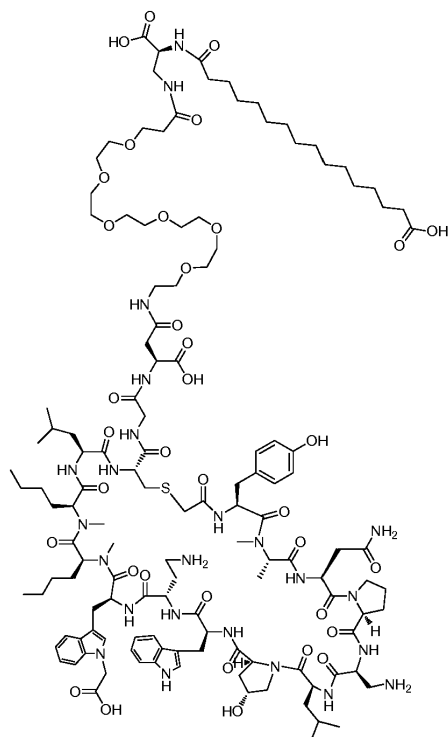
[1527]

[1528]

실시에 11163은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.066분; ESI-MS(+) m/z 1323.2176 (M+2H).

[1529]

실시에 11164의 제조

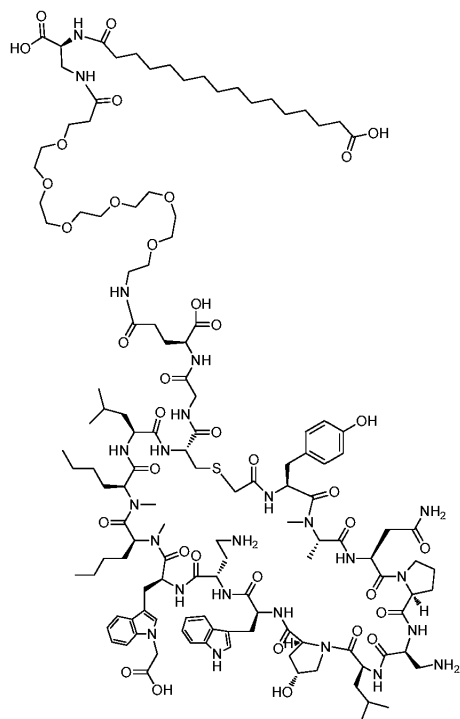


[1530]

[1531]

실시에 11164는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 U를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.668분; ESI-MS(+) m/z 1347.2103 (M+2H).

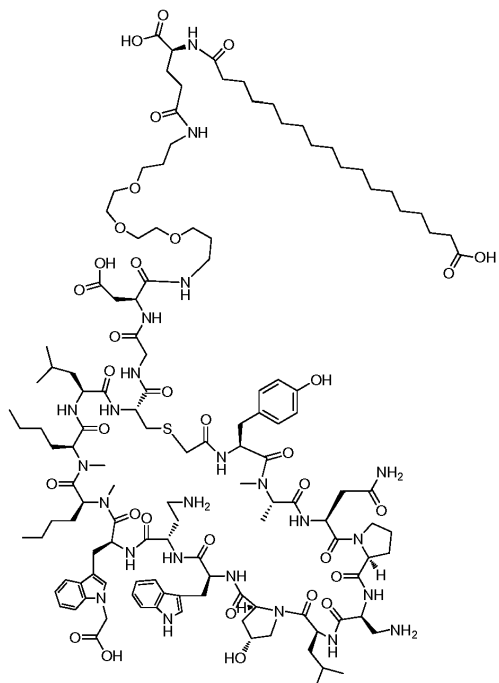
[1532] 실시예 11165의 제조



[1533]

[1534] 실시예 11165는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 U를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 28 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.653분; ESI-MS(+) m/z 1354.2194 (M+2H).

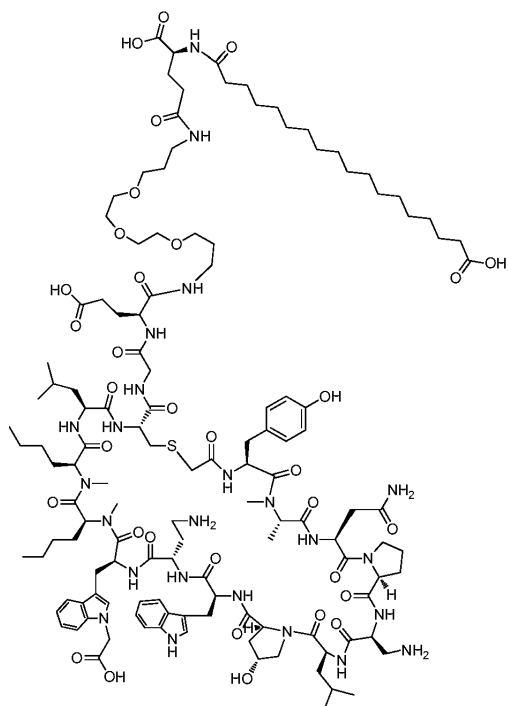
[1535] 실시예 11166의 제조



[1536]

[1537] 실시예 11166은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93.1%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.690분; ESI-MS(+) m/z 1316.2126 (M+2H).

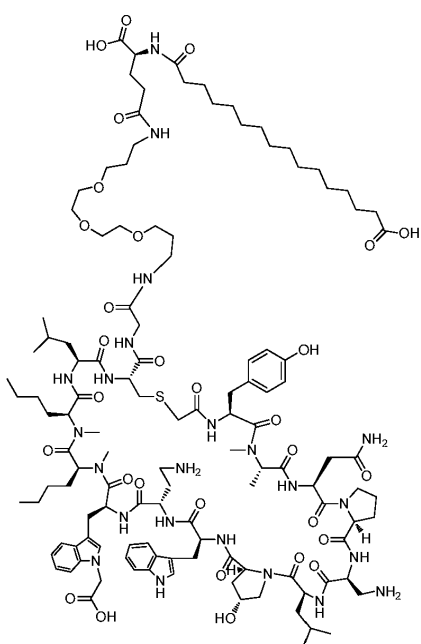
[1538] 실시예 11167의 제조



[1539]

[1540] 실시예 11167은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.811분; ESI-MS(+) m/z 1323.2204 (M+2H).

[1541] 실시예 11168의 제조



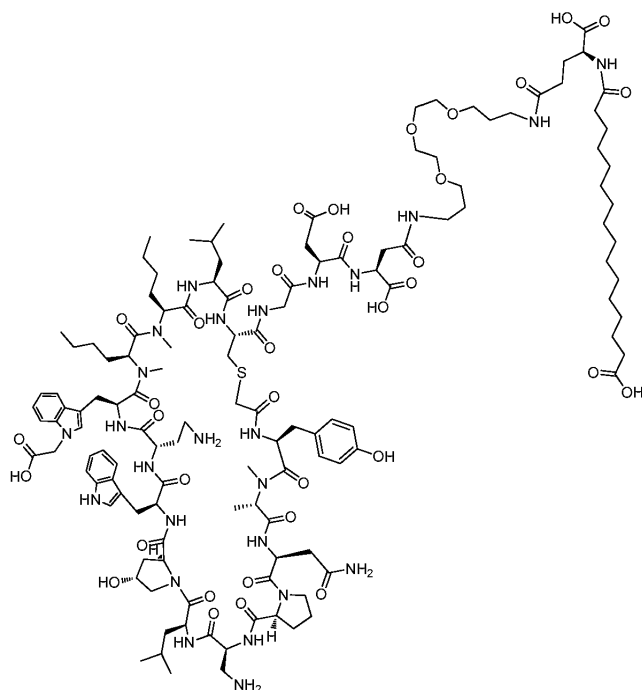
[1542]

[1543] 실시예 11168은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 34 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.798분; ESI-MS(+) m/z 1244.6830 (M+2H).

[1544]

실시에 11169의 제조

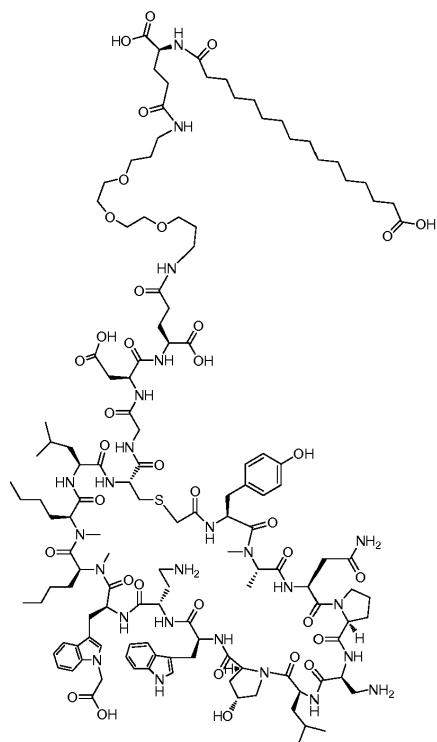


[1545]

[1546]

실시에 11169는 하기 일반적 절차로 구성된 실시에 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.423분; ESI-MS(+) m/z 1359.7108 (M+2H).

[1547] 실시예 11170의 제조

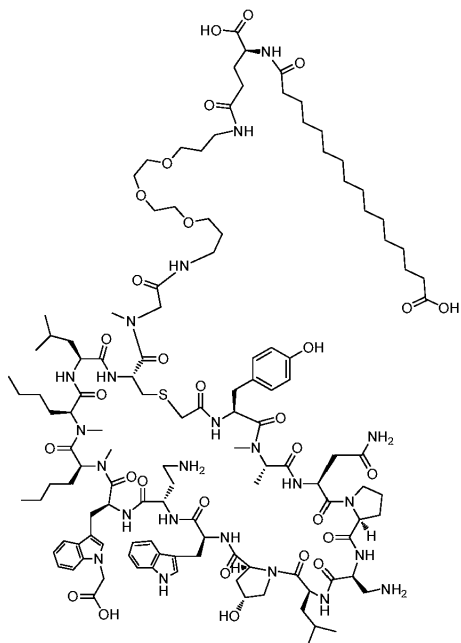


[1548]

[1549]

실시예 11170은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 32 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.426분; ESI-MS(+) m/z 1366.7180 (M+2H).

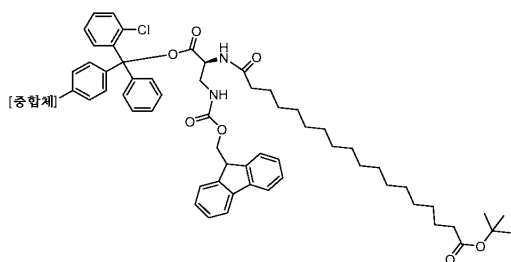
[1550] 실시예 11171의 제조



[1551]

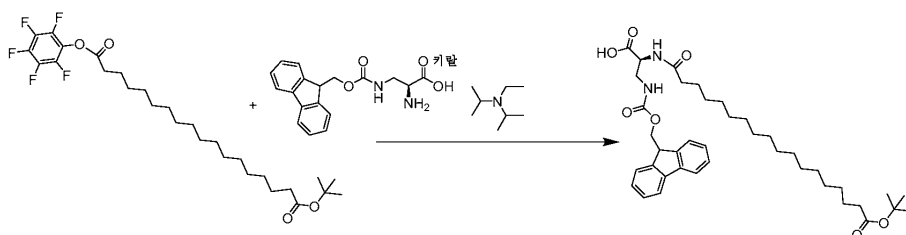
[1552] 실시예 11171은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 35 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.001분; ESI-MS(+) m/z 1251.6929 (M+2H).

[1553] 변형된 클로로트리틸 클로라이드 수지 W의 제조



[1554]

[1555] 단계 1:



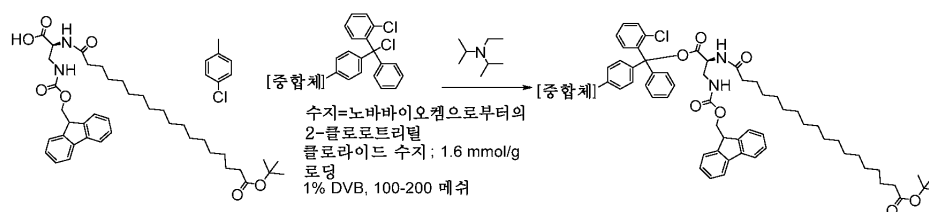
[1556]

[1557] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-아미노프로판산, HCl (500 mg, 1.378 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (12 mL), 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (1109 mg, 2.067 mmol), 및 휘니그 염기 (0.963 mL, 5.51 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소

의 블랭킷 하에 유지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 반응을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH_2Cl_2 3x로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% CH_2Cl_2 에 이어서 95% CH_2Cl_2 중 5% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 (S)-3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)프로판산 (774 mg, 1.140 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.698분; ESI-MS(-) m/z 677.7 (M-H);

[1558] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 4H), 1.70 - 1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.36 - 1.17 (m, 24H).

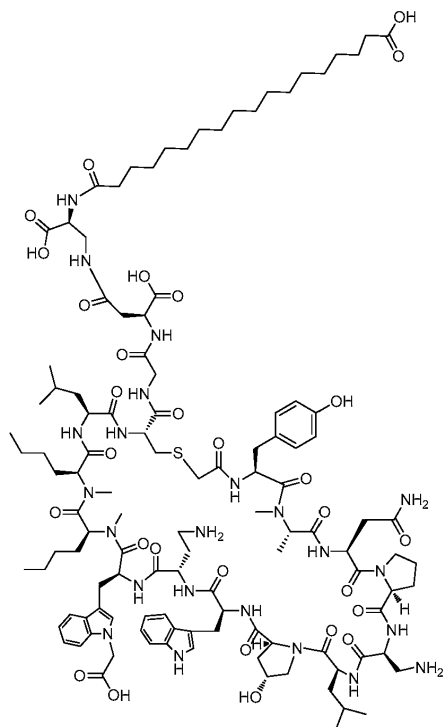
[1559] 단계 2:



[1560]

[1561] 펩티드 용기에 2-클로로트리틸 수지 (2280 mg, 3.65 mmol), (S)-3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)프로판산 (774 mg, 1.140 mmol), CH_2Cl_2 (16 mL), 1-클로로-4-메틸벤젠 (43.3 mg, 0.342 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.390 mL, 7.98 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 리스트 액션 진탕기 상에서 30분 동안 진탕시켰다. LC/MS를 분석하고, 내부 표준 1-클로로-4-메틸벤젠 (43.3 mg, 0.342 mmol) vs. 출발 산의 비를 비교함으로써 반응을 완결시켰다. 이어서, 수지를 9:1 메탄올 / 휘니그 염기 용액 20 ml로 희석하고, 신속히 여과하고, DMF 3x, CH_2Cl_2 3x 및 최종적으로 디에틸 에테르로 세척하였다. 수지를 진공 하에 건조시키고, 0.5 meq/g의 가정된 로딩으로 목적 단백질의 합성에 그대로 사용하였다.

[1562] 실시예 11172의 제조



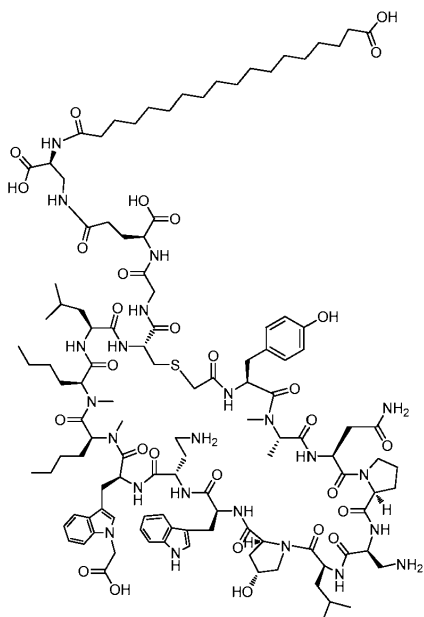
[1563]

[1564]

실시예 11172는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.218분; ESI-MS(+) m/z 1193.6278 (M+2H).

[1565]

실시예 11173의 제조



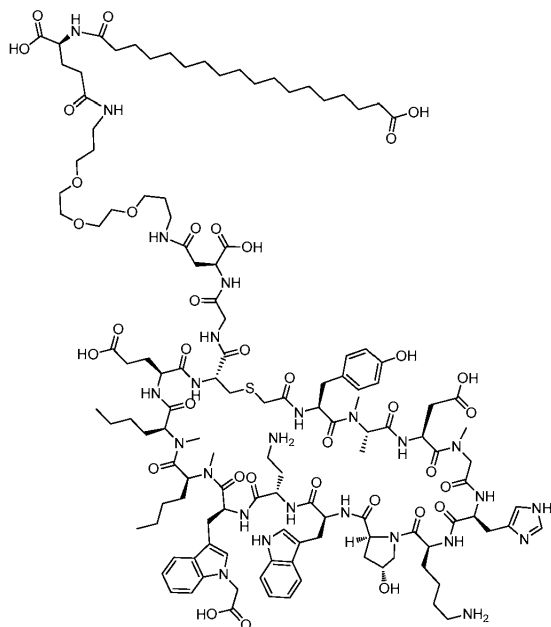
[1566]

[1567]

실시에 11173은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 35 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.218분; ESI-MS(+) m/z 1200.6358 (M+2H).

[1568]

실시에 11174의 제조

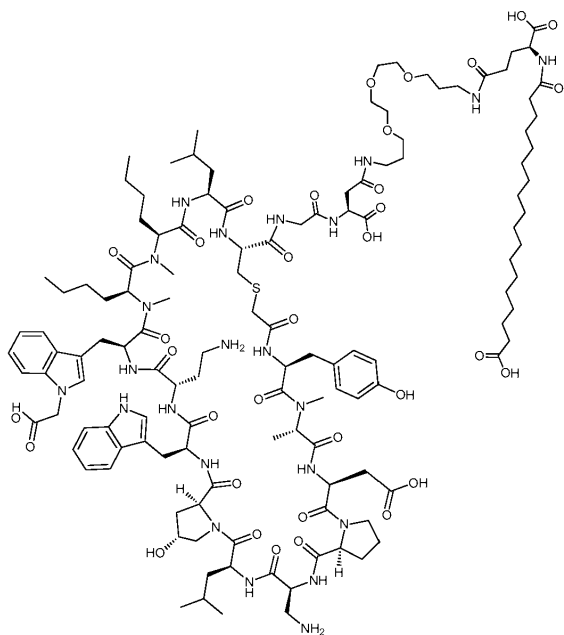


[1569]

[1570]

실시에 11174는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.3%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.303분; ESI-MS(+) m/z 1344.6838 (M+2H).

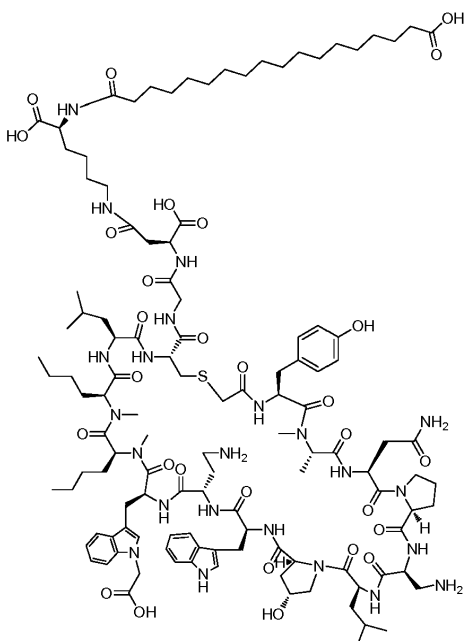
[1571] 실시예 11175의 제조



[1572]

[1573] 실시예 11175는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.71분; ESI-MS(+) m/z 1316.7013 (M+2H).

[1574] 실시예 11176의 제조

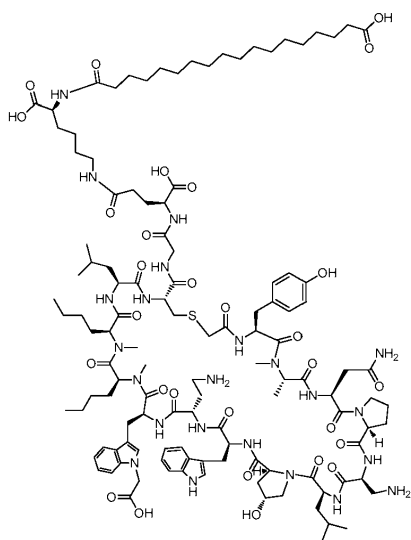


[1575]

[1576] 실시예 11176은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플

링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.005분; ESI-MS(+) m/z 1214.6502 (M+2H).

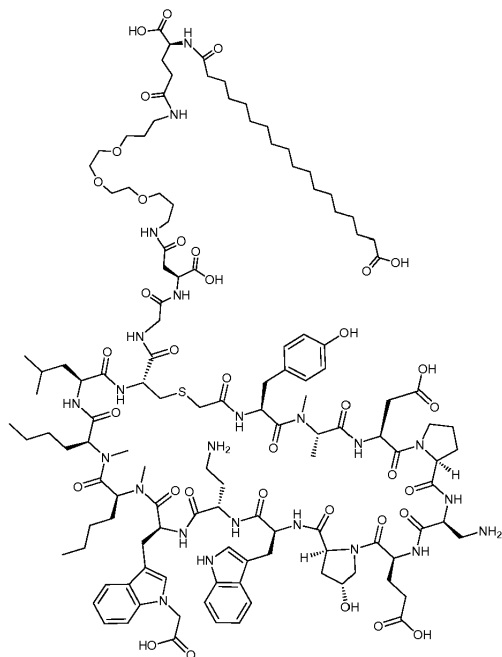
[1577] 실시예 11177의 제조



[1578]

[1579] 실시예 11177은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.6%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.010분; ESI-MS(+) m/z 1221.6584 (M+2H).

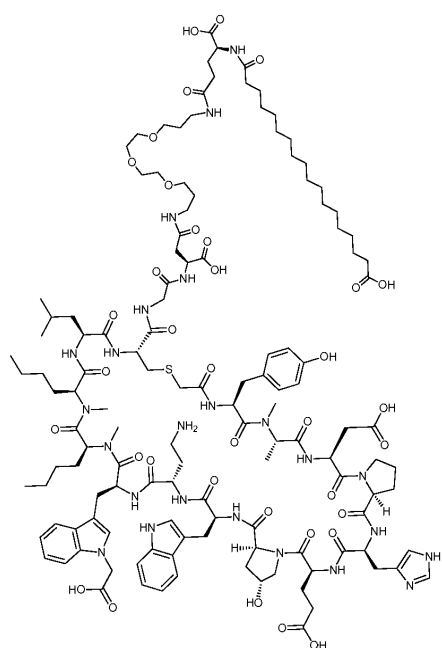
[1580] 실시예 11178의 제조



[1581]

[1582] 실시예 11178은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-펄윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.7%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.985분; ESI-MS(+) m/z 1324.6806 (M+2H).

[1583] 실시예 11179의 제조

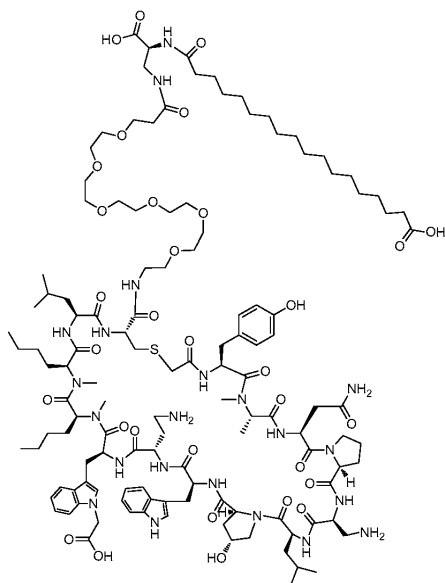


[1584]

[1585] 실시예 11179는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 M을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 30 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.928분; ESI-MS(+) m/z 1350.1861 (M+2H).

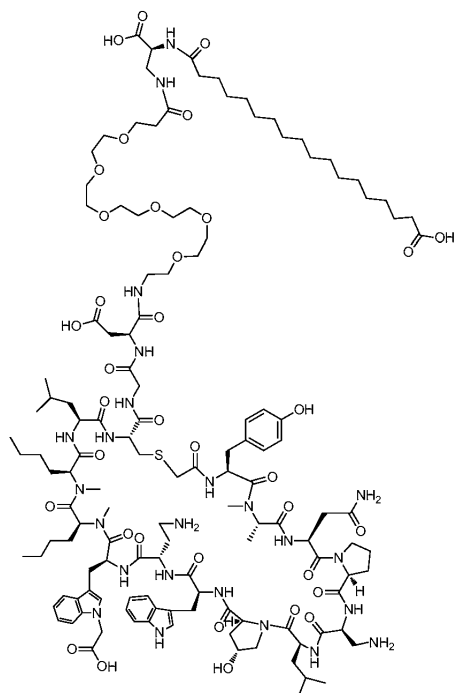
[1586] 실시예 11180의 제조



[1587]

[1588] 실시예 11180은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.7%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.750분; ESI-MS(+) m/z 1275.2005 (M+2H).

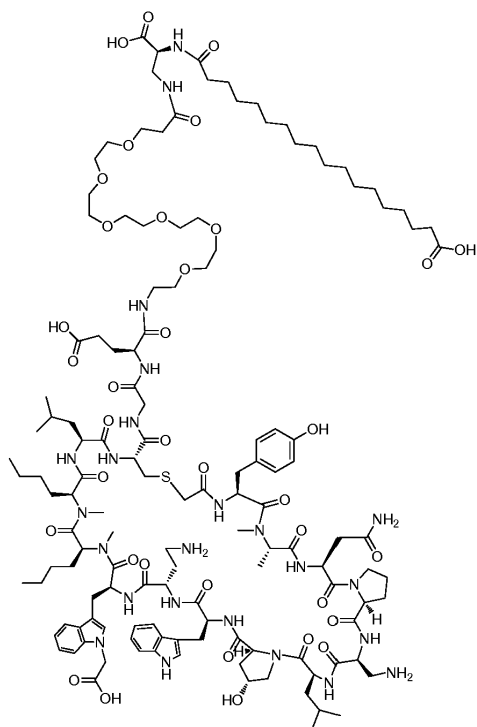
[1589] 실시예 11181의 제조



[1590]

[1591] 실시예 11181은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 Ⅶ를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.8%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.383분; ESI-MS(+) m/z 1361.2253 (M+2H).

[1592] 실시예 11182의 제조

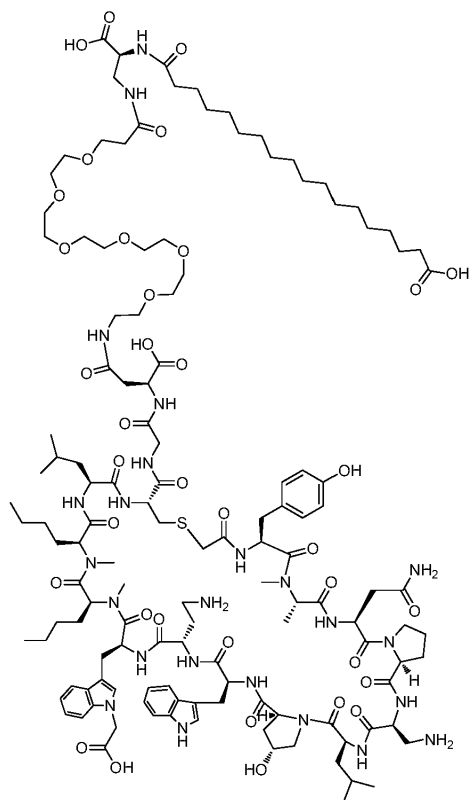


[1593]

[1594]

실시예 11182는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94.9%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.000분.

[1595] 실시예 11183의 제조

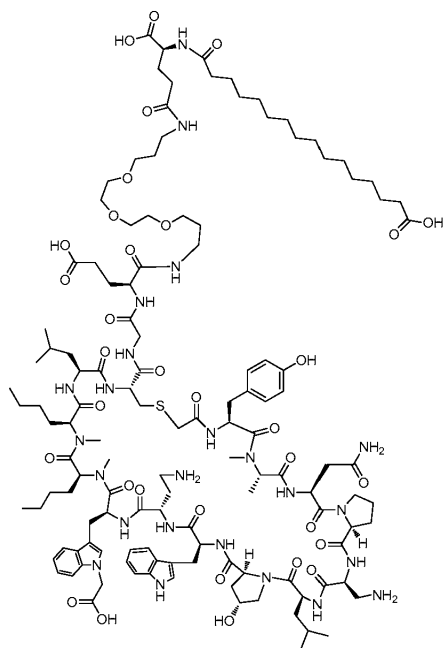


[1596]

[1597]

실시예 11183은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.0%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.933분.

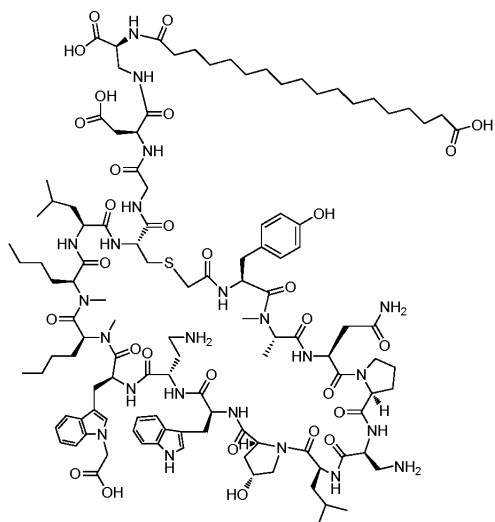
[1598] 실시예 11184의 제조



[1599]

[1600] 실시예 11184는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 V를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96.0%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.803분.

[1601] 실시예 11185의 제조

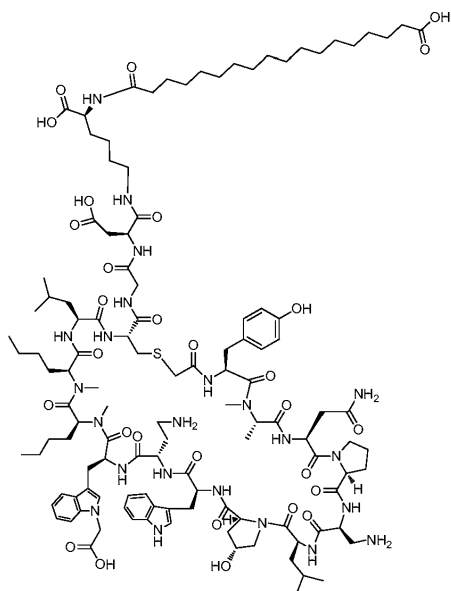


[1602]

[1603] 실시예 11185는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제

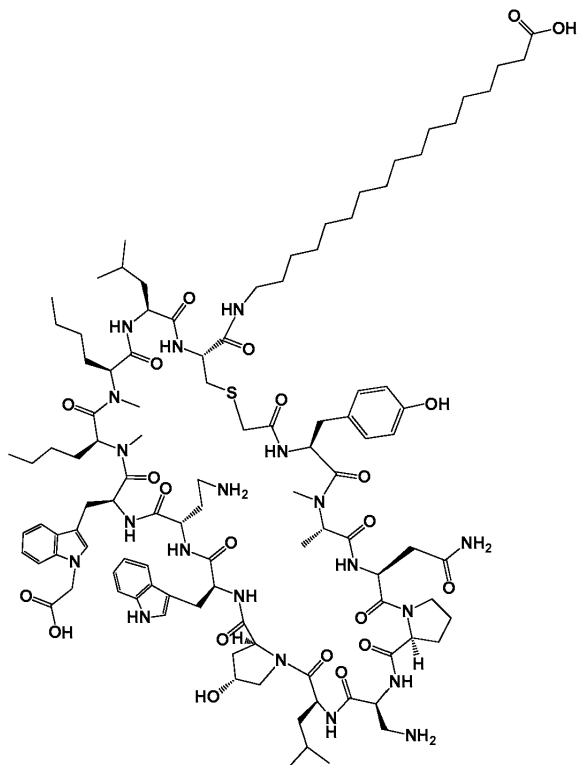
용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94.5%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.056분.

[1604] 실시예 11186의 제조



[1605]

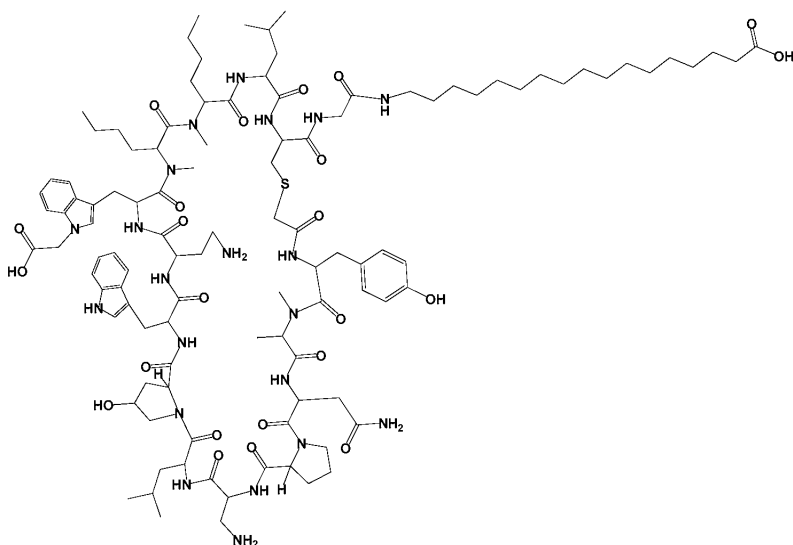
[1606] 실시예 11186은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 S를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 30 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.163분.



[1608]

[1609] 실시예 11187은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 2.01분; ESI-MS(+) m/z 1050.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1050.0926 (M+2H).

[1610] 실시예 11188의 제조



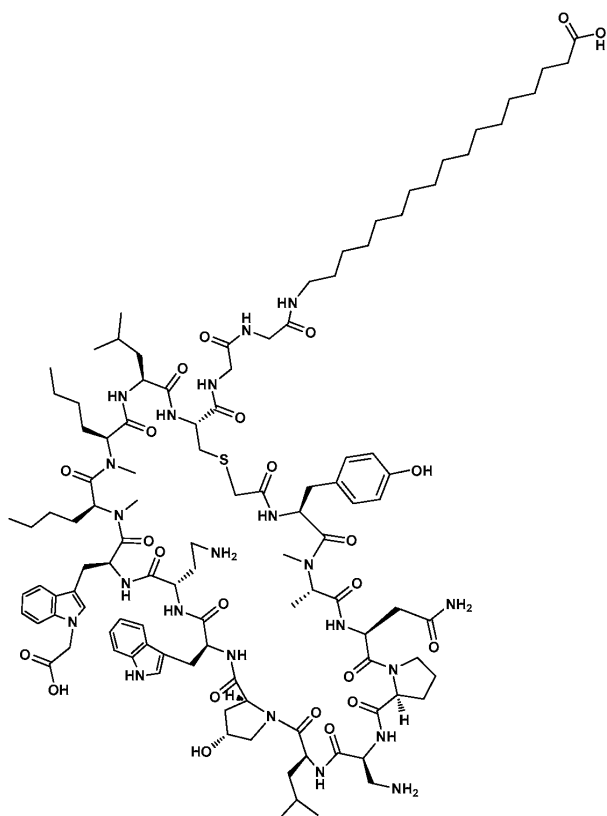
[1611]

[1612]

실시에 11188은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.12분; ESI-MS(+) m/z 1078.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1078.6024 (M+2H).

[1613]

실시에 11189의 제조

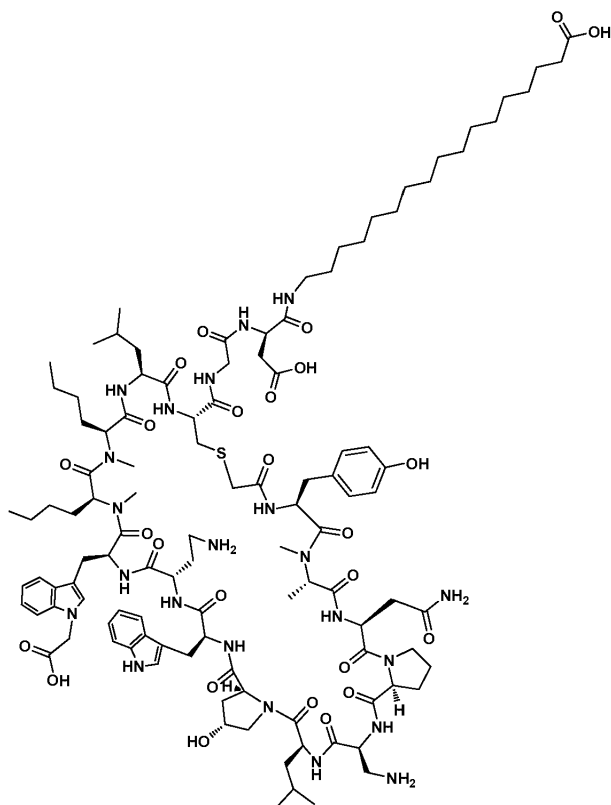


[1614]

[1615]

실시에 11189는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 2.06분; ESI-MS(+) m/z 1107.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1107.1154 (M+2H).

[1616] 실시예 11190의 제조

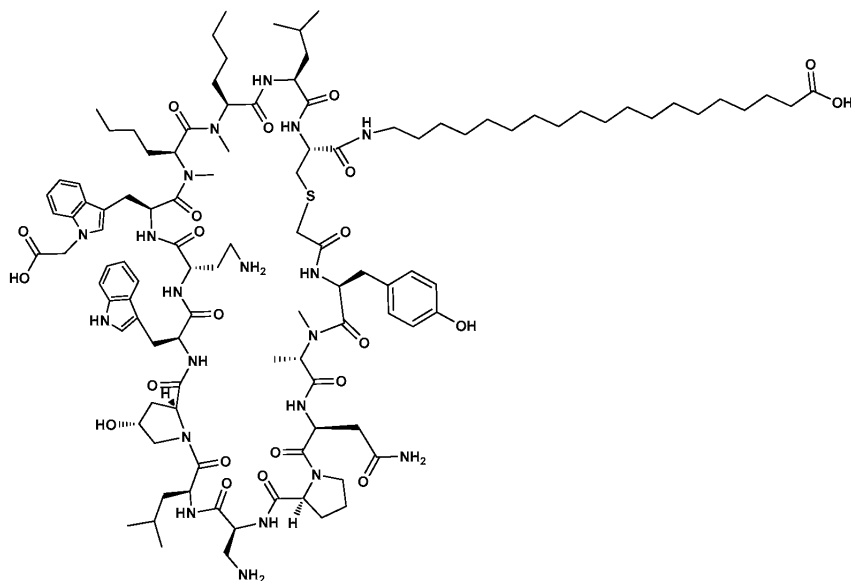


[1617]

[1618] 실시예 11190은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 A를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트ونی트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트ونی트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[1619] 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 4.46분; ESI-MS(+) m/z 1136.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1136.1179 (M+2H).

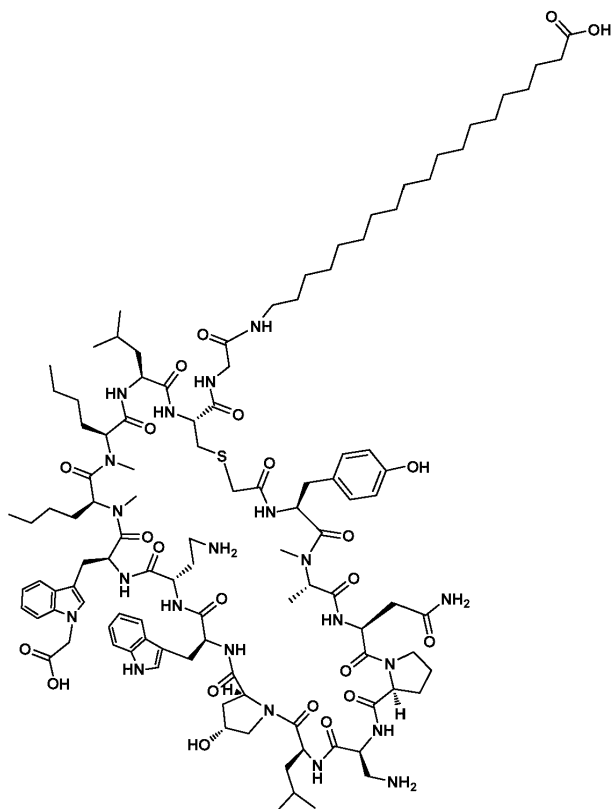
[1620] 실시예 11191의 제조



[1621]

[1622] 실시예 11191은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 2.54분; ESI-MS(+) m/z 1064.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1064.1084 (M+2H).

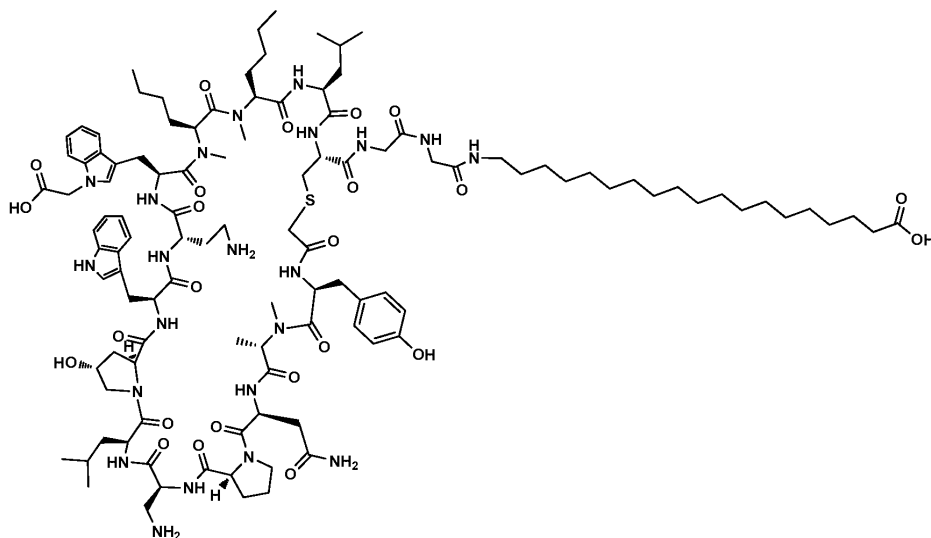
[1623] 실시예 11192의 제조



[1624]

[1625] 실시예 11192는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-85% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 2.08분; ESI-MS(+) m/z 1092.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1092.6200 (M+2H).

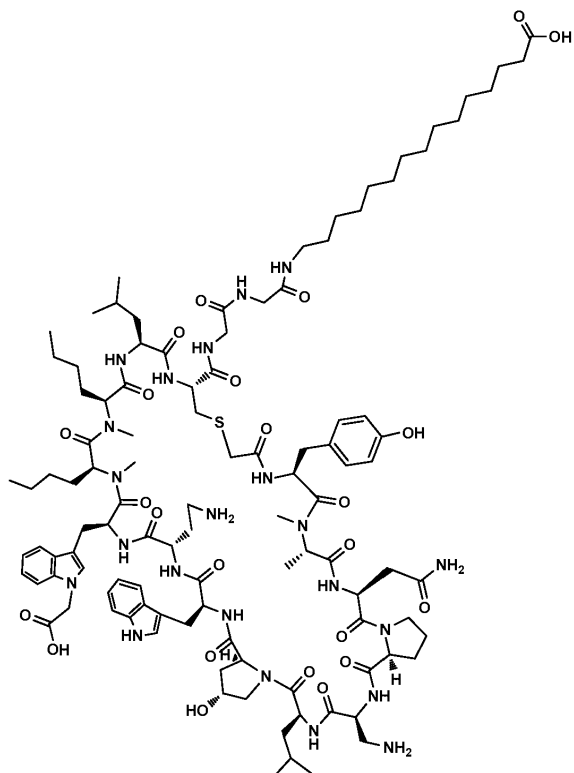
[1626] 실시예 11193의 제조



[1627]

[1628] 실시예 11205는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 B를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 5.14분; ESI-MS(+) m/z 1121.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1121.1305 (M+2H).

[1629] 실시예 11194의 제조

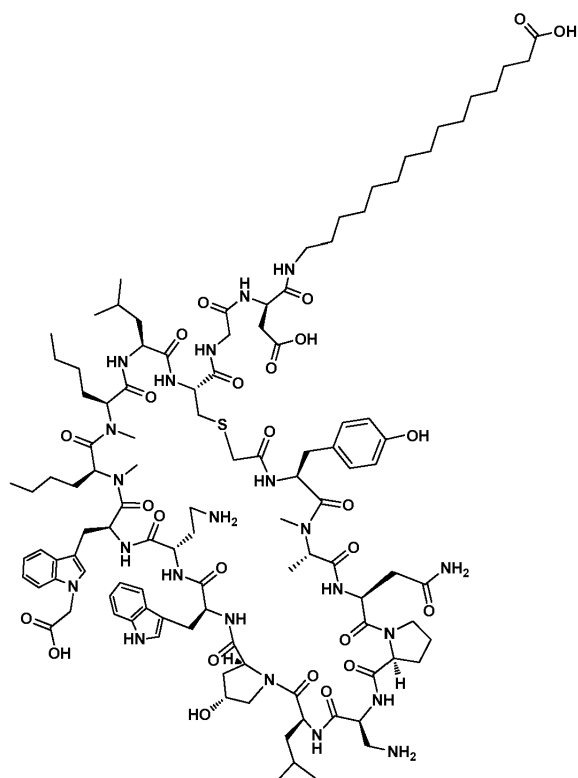


[1630]

[1631] 실시예 11194는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[1632] 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 1.80분; ESI-MS(+) m/z 1093.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1093.0963 (M+2H).

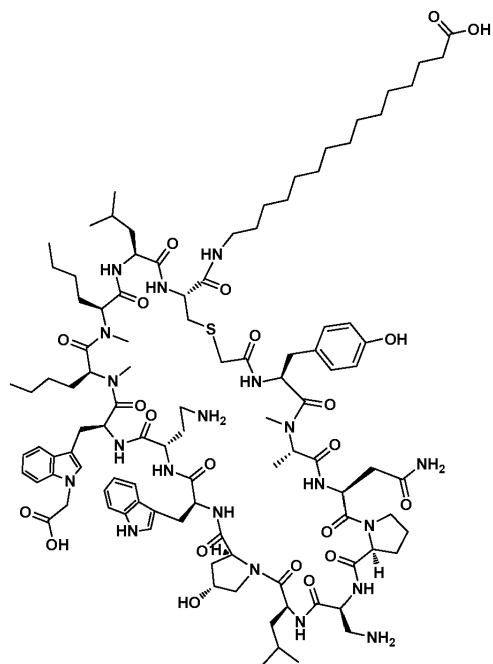
[1633] 실시예 11195의 제조



[1634]

[1635] 실시예 11195는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.82분; ESI-MS(+) m/z 1122.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1122.0992 (M+2H).

[1636] 실시예 11196의 제조

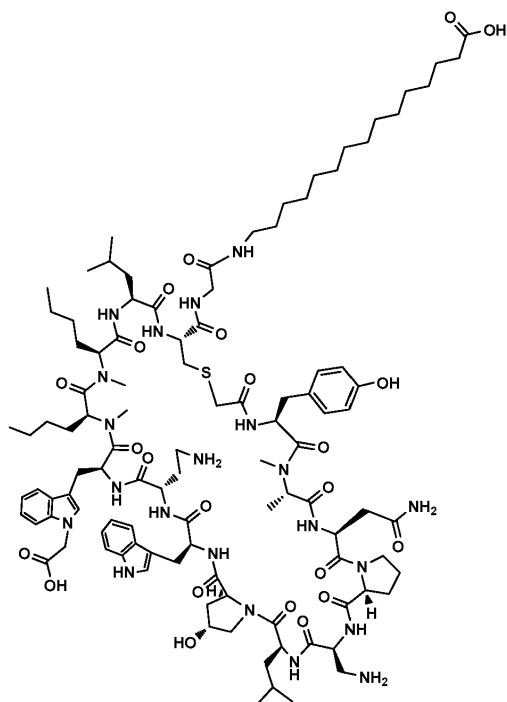


[1637]

[1638] 실시예 11196은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1639] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.84분; ESI-MS(+) m/z 1036.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1036.0766 (M+2H).

[1640] 실시예 11197의 제조

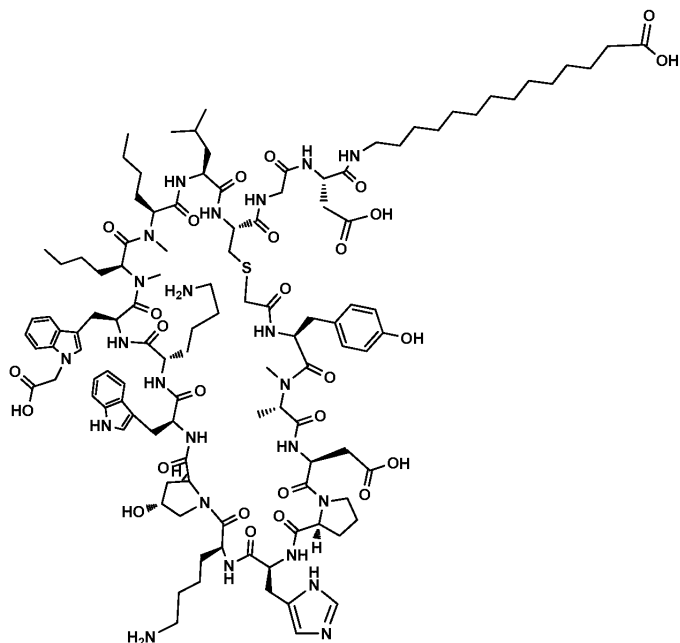


[1641]

[1642] 실시예 11197은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 C를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1643] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.73분; ESI-MS(+) m/z 1064.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1064.5886 (M+2H).

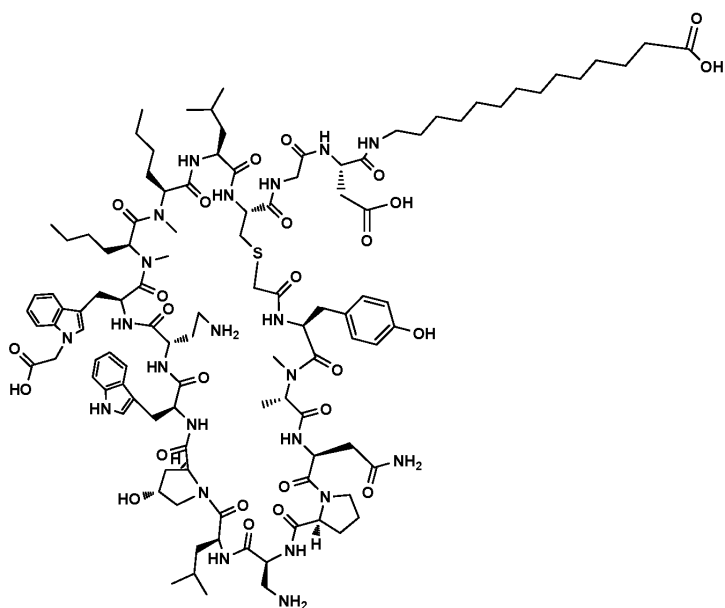
[1644] 실시예 11198의 제조



[1645]

[1646] 실시예 11198은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.25분; ESI-MS(+) m/z 1162.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1162.6110 (M+2H).

[1647] 실시예 11199의 제조



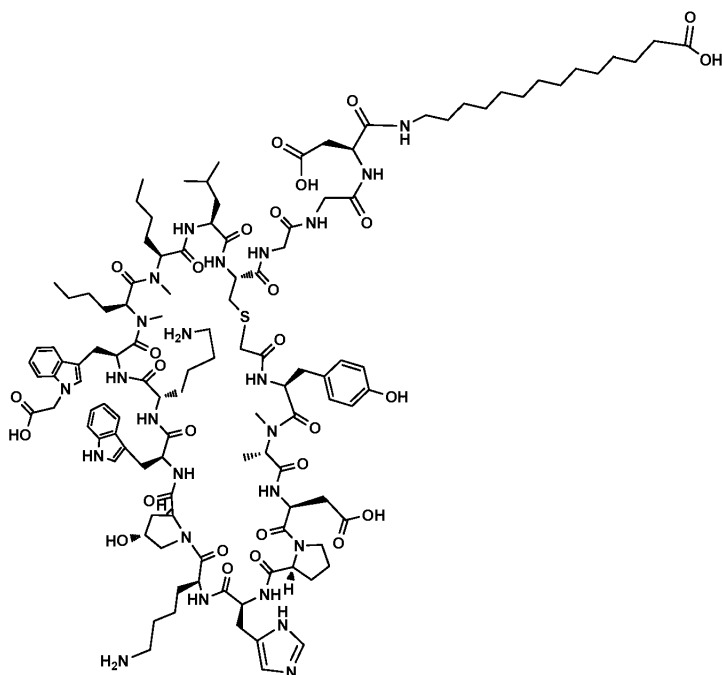
[1648]

[1649] 실시예 11199는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1650] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 3.38분; ESI-MS(+) m/z 1115.4 (M+2H).

[1651] 실시예 11200의 제조

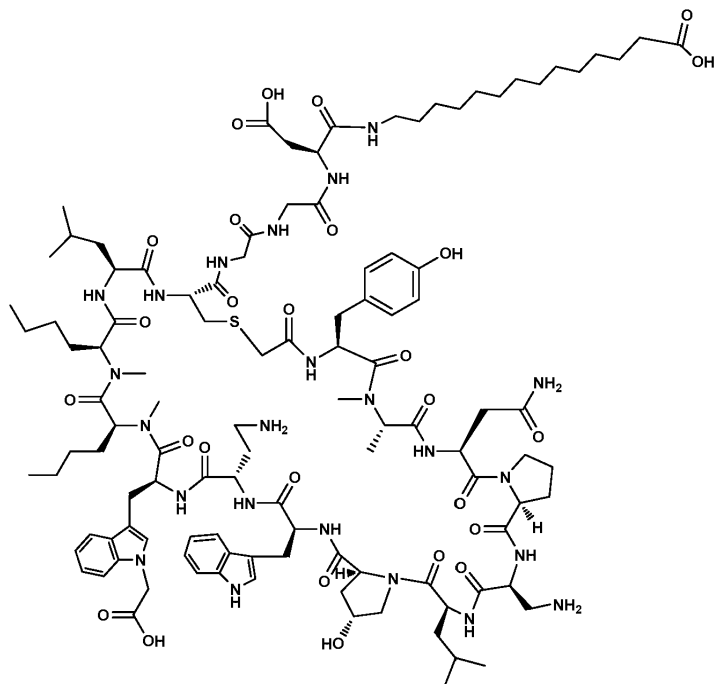


[1652]

[1653] 실시예 11200은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-85% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1654] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.22분; ESI-MS(+) m/z 1191.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1191.1218 (M+2H).

[1655] 실시예 11201의 제조

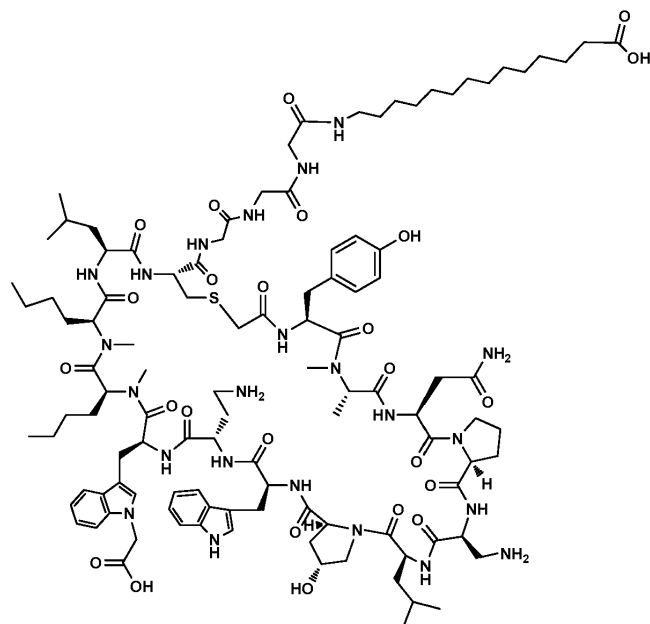


[1656]

[1657] 실시예 11201은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.2 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1658] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.40분; ESI-MS(+) m/z 1143.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1143.6036 (M+2H).

[1659] 실시예 11202의 제조

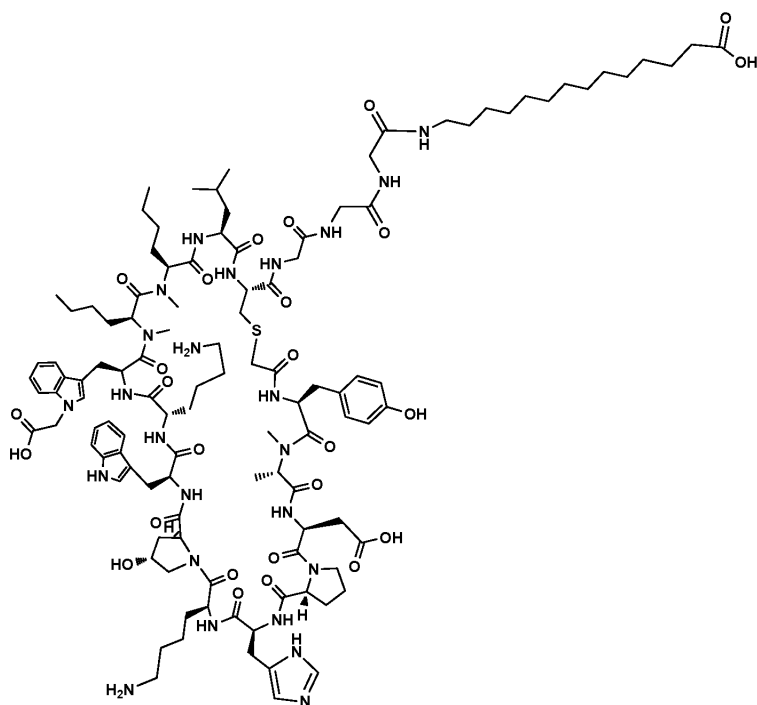


[1660]

[1661] 실시예 11202는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분.

[1662] 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.57분; ESI-MS(+) m/z 1114.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1114.6003 (M+2H).

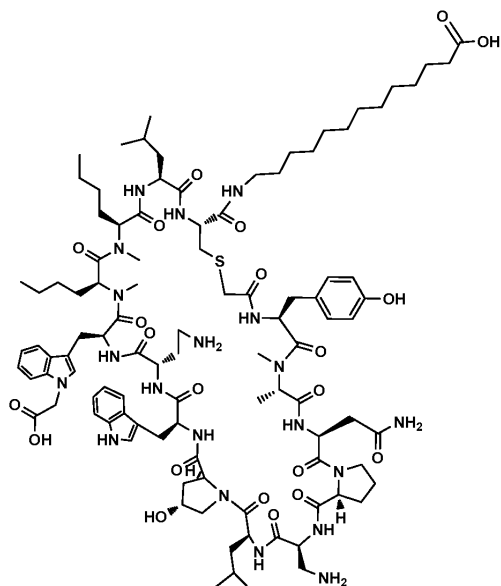
[1663] 실시예 11203의 제조



[1664]

[1665] 실시예 11203은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 D를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-85% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.44분; ESI-MS(+) m/z 1162.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1162.1192 (M+2H).

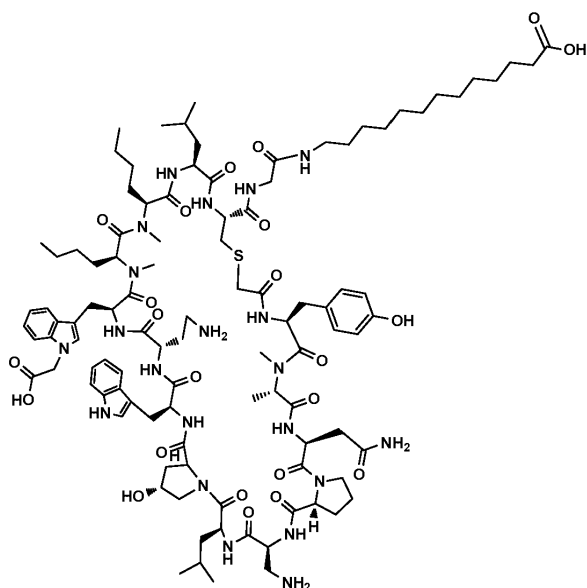
[1666] 실시예 11204의 제조



[1667]

[1668] 실시예 11204는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.94분; ESI-MS(+) m/z 1022.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1022.0615 (M+2H).

[1669] 실시예 11205의 제조

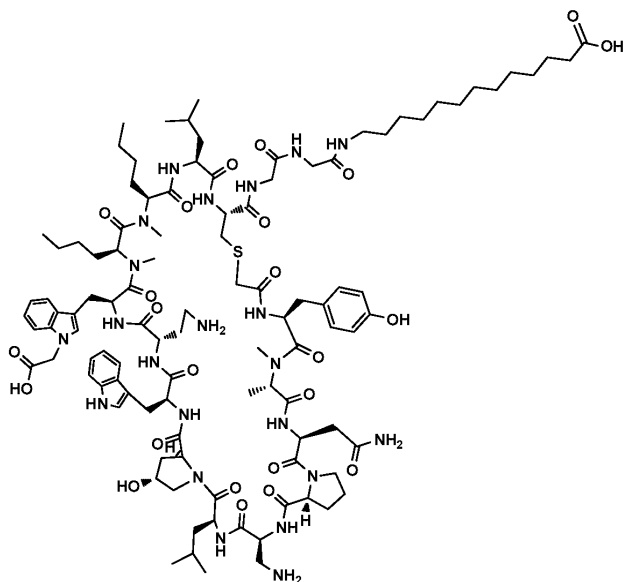


[1670]

[1671] 실시예 11205는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을

하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.87분; ESI-MS(+) m/z 1050.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1050.5731 (M+2H).

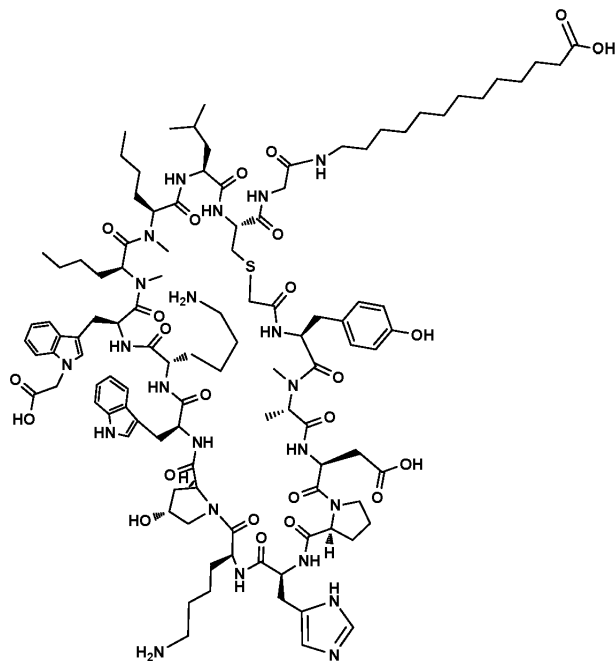
[1672] 실시예 11206의 제조



[1673]

[1674] 실시예 11206은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.84분; ESI-MS(+) m/z 1079.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1079.0823 (M+2H).

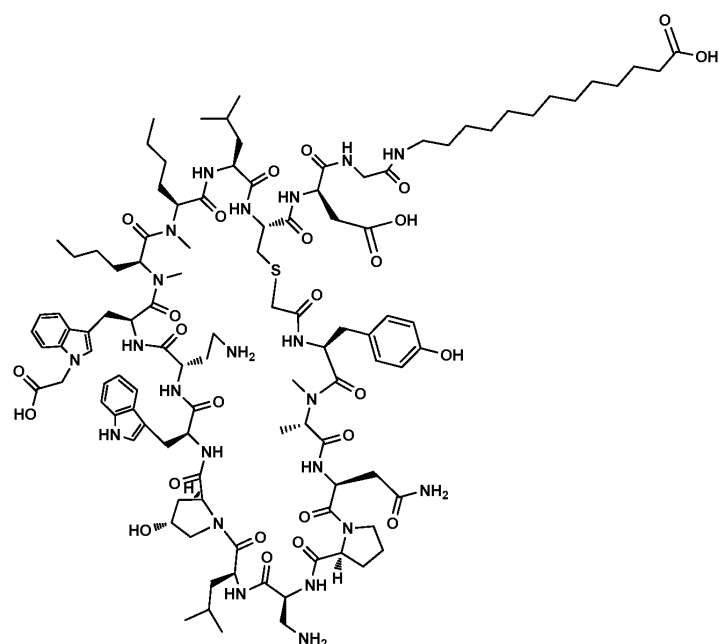
[1675] 실시예 11207의 제조



[1676]

[1677] 실시예 11207은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.14분; ESI-MS(+) m/z 1098.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1098.0917 (M+2H).

[1678] 실시예 11208의 제조

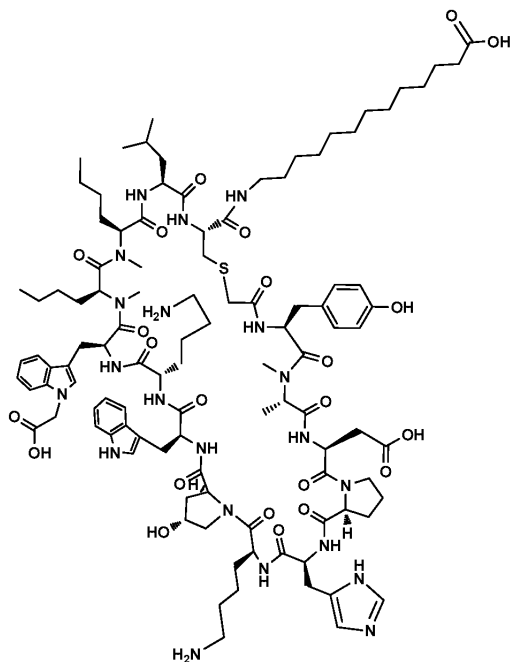


[1679]

[1680] 실시예 11208은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.41분; ESI-MS(+) m/z 1108.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1108.0856 (M+2H).

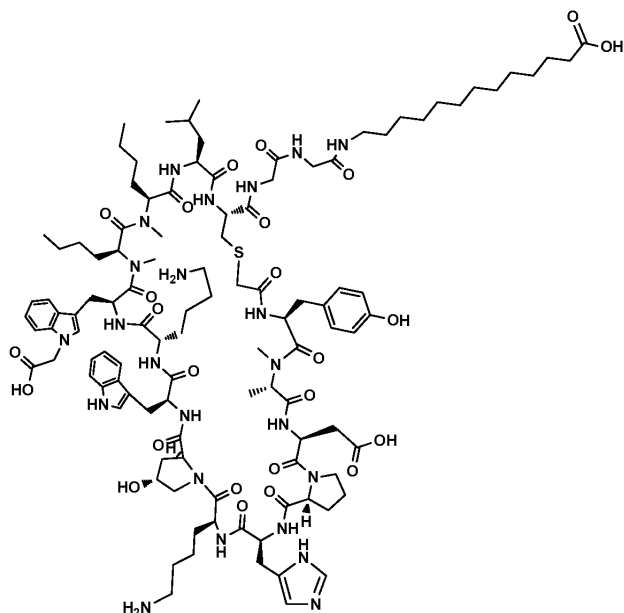
[1681] 실시예 11209의 제조



[1682]

[1683] 실시예 11209는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 D: 체류 시간 = 1.83분; ESI-MS(+) m/z 1070.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1069.5802 (M+2H).

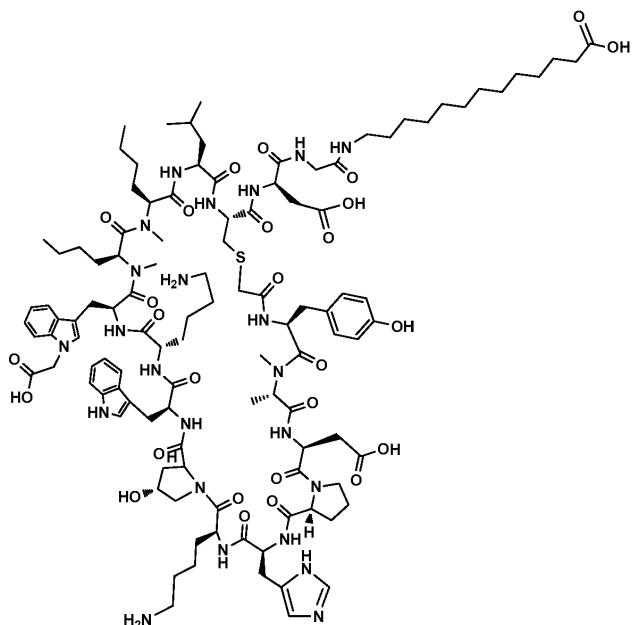
[1684] 실시예 11210의 제조



[1685]

[1686] 실시예 11210은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오닐리: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오닐리: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.96분; ESI-MS(+) m/z 1126.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1126.6015 (M+2H).

[1687] 실시예 11211의 제조

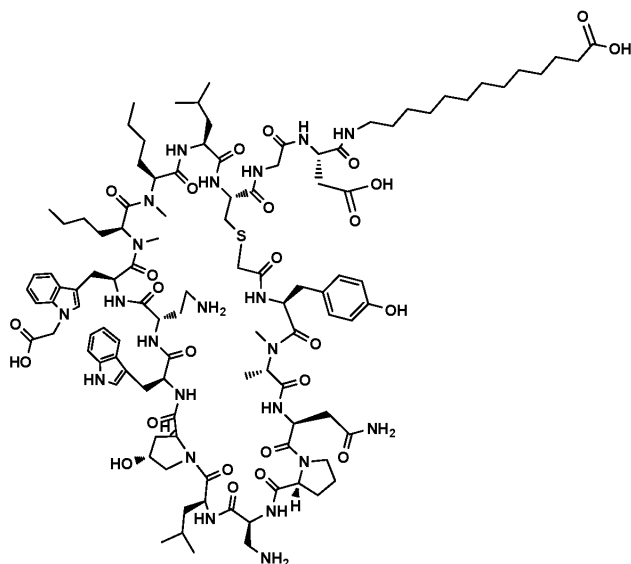


[1688]

[1689] 실시예 11211은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 C: 체류 시간 = 1.46분; ESI-MS(+) m/z 1155.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1155.6043 (M+2H).

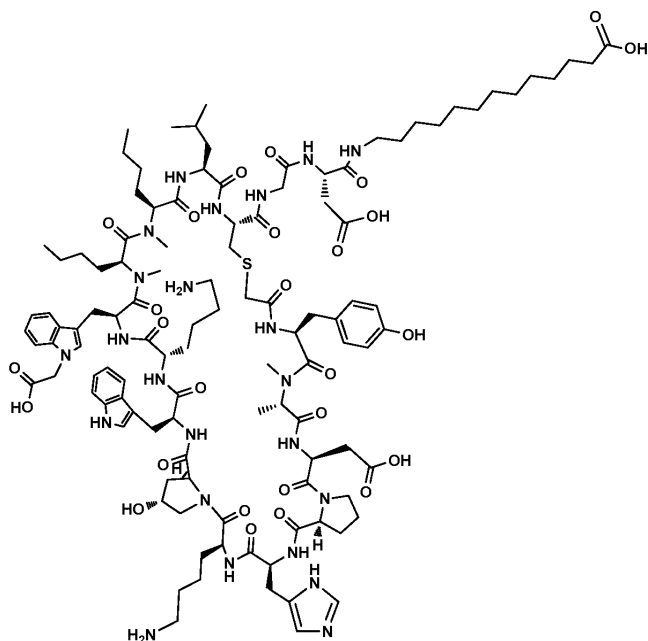
[1690] 실시예 11212의 제조



[1691]

[1692] 실시예 11212는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.97분; ESI-MS(+) m/z 1108.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1108.0828 (M+2H).

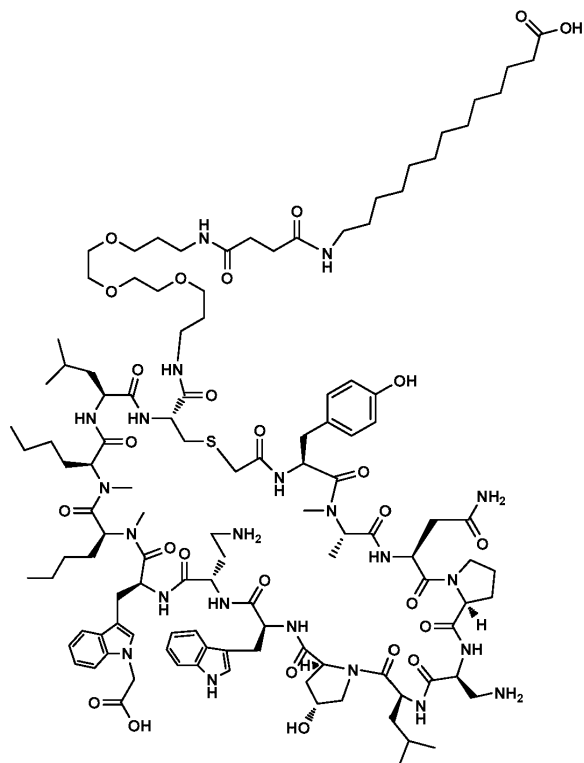
[1693] 실시예 11213의 제조



[1694]

[1695] 실시예 11213은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.58분; ESI-MS(+) m/z 1155.9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1155.6020 (M+2H).

[1696] 실시예 11214의 제조

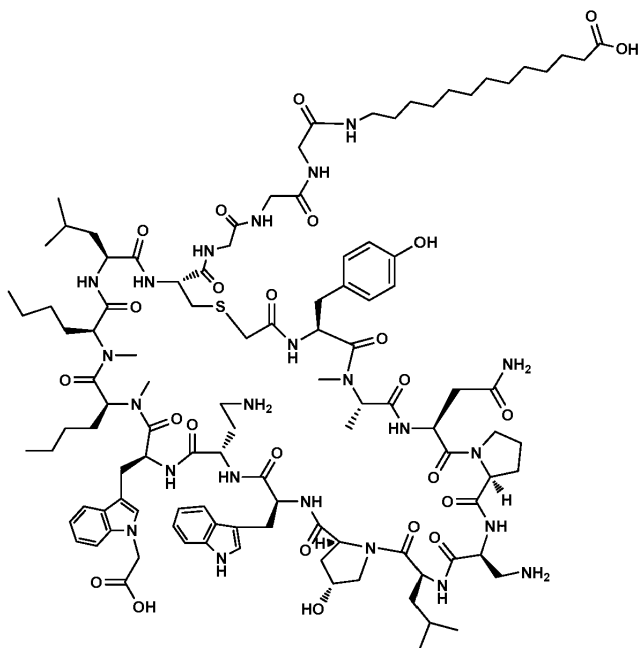


[1697]

[1698]

실시예 11214는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.34분; ESI-MS(+) m/z 1173.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1173.1503 (M+2H).

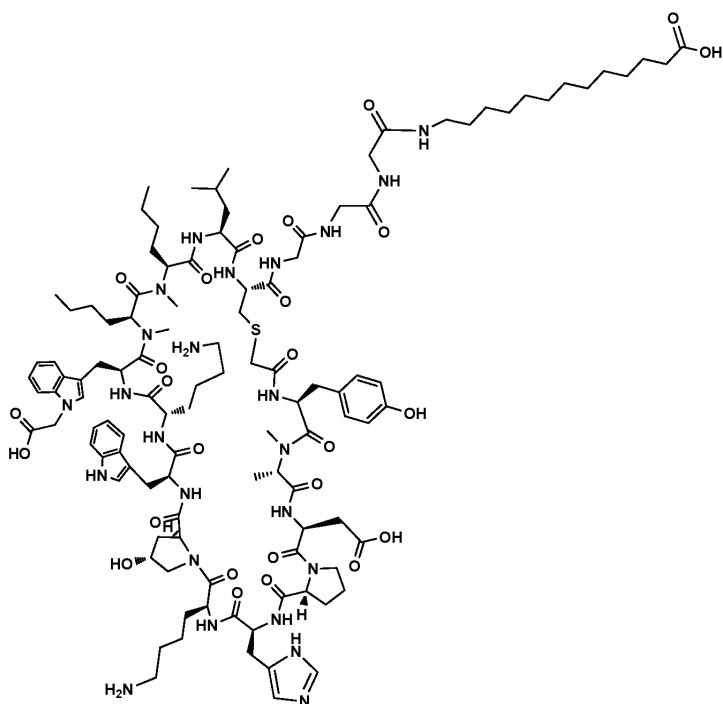
[1699] 실시예 11215의 제조



[1700]

[1701] 실시예 11215는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.02분; ESI-MS(+) m/z 1108.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1107.5930 (M+2H).

[1702] 실시예 11216의 제조

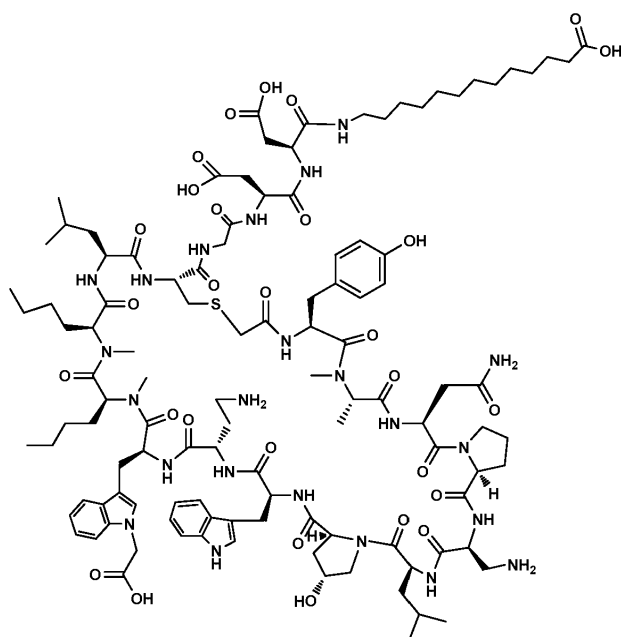


[1703]

[1704] 실시예 11216은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.7mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1705] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.72분; ESI-MS(+) m/z 1155.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1155.1126 (M+2H).

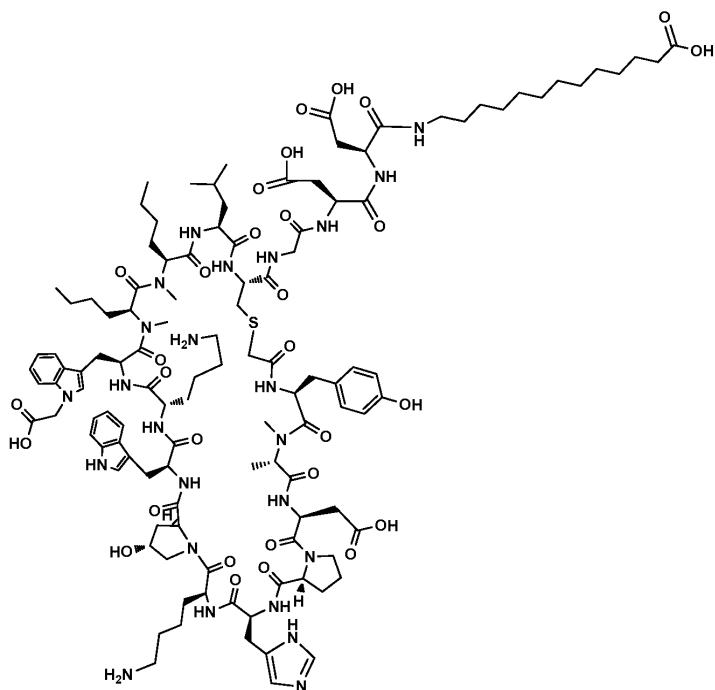
[1706] 실시예 11217의 제조



[1707]

[1708] 실시예 11217은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.55분; ESI-MS(+) m/z 1165.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1165.5995 (M+2H).

[1709] 실시예 11218의 제조

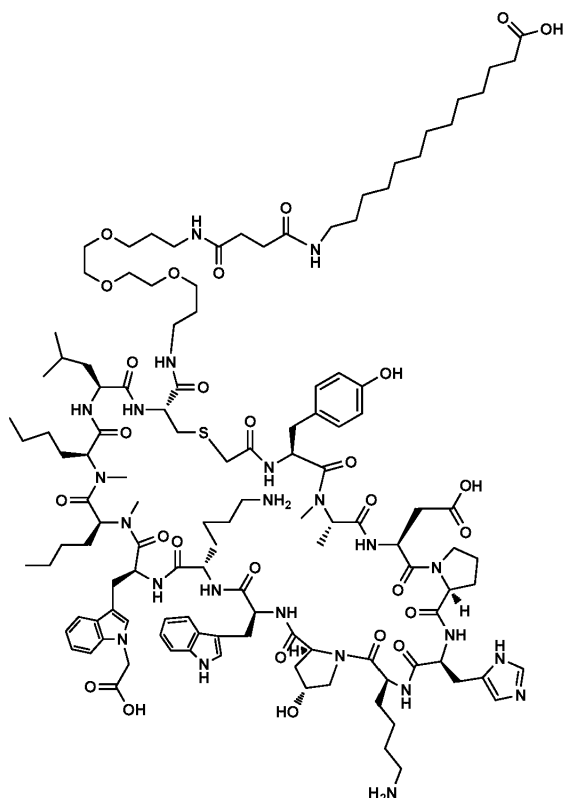


[1710]

[1711]

실시예 11218은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.17분; ESI-MS(+) m/z 1213.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1213.1169 (M+2H).

[1712] 실시예 11219의 제조

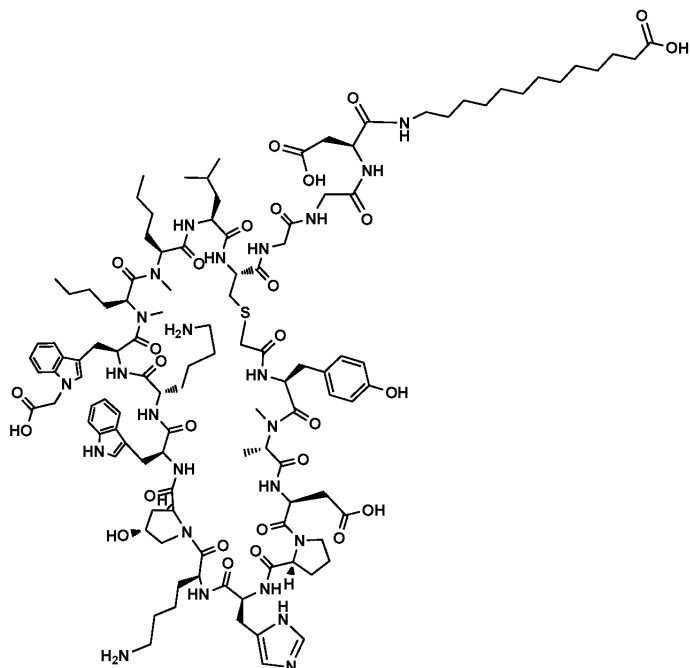


[1713]

[1714]

실시예 11219는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.83분; ESI-MS(+) m/z 1220.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1220.6713 (M+2H).

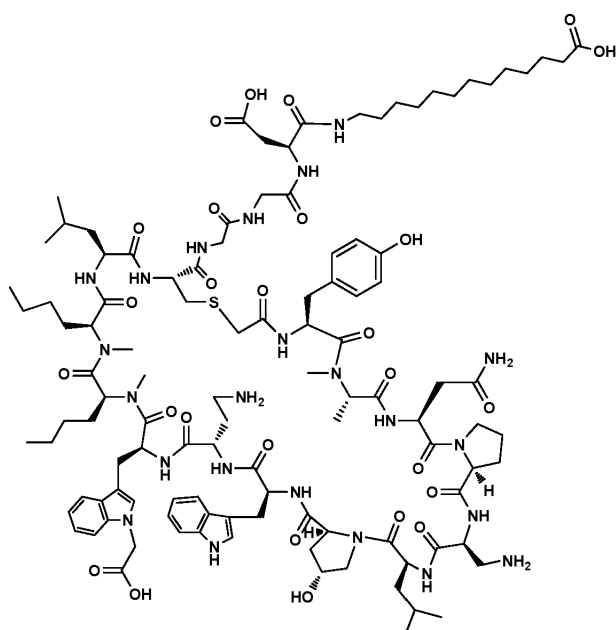
[1715] 실시예 11220의 제조



[1716]

[1717] 실시예 11220은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.49분; ESI-MS(+) m/z 1184.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1184.1140 (M+2H).

[1718] 실시예 11221의 제조

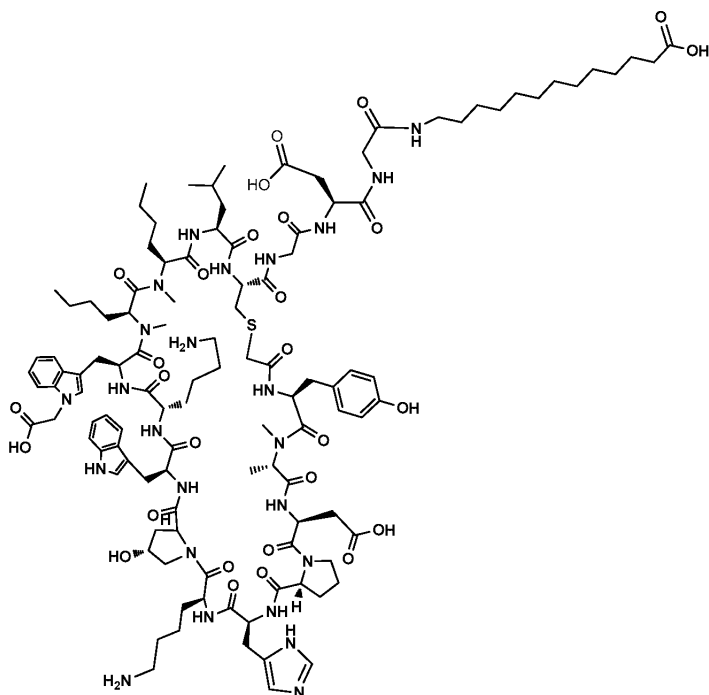


[1719]

[1720] 실시예 11221은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하

였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.79분; ESI-MS(+) m/z 1136.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1136.5948 (M+2H).

[1721] 실시예 11222의 제조

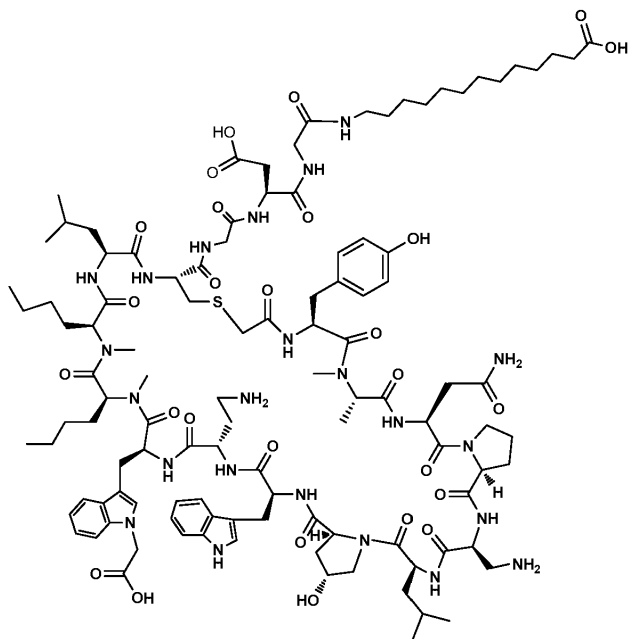


[1722]

[1723] 실시예 11222는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1724] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.47분; ESI-MS(+) m/z 1184.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1184.1132 (M+2H).

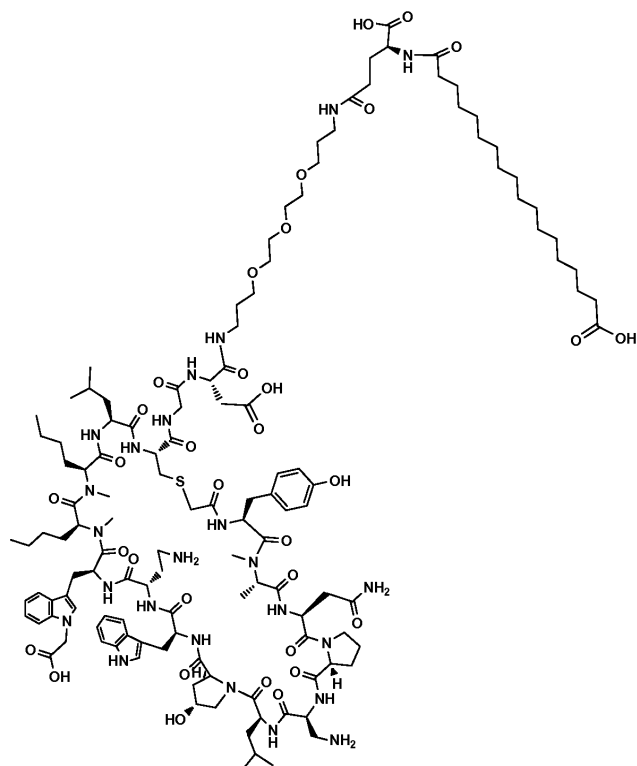
[1725] 실시예 11223의 제조



[1726]

[1727] 실시예 11223은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 E를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.79분; ESI-MS(+) m/z 1136.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1136.5948 (M+2H).

[1728] 실시예 11224의 제조

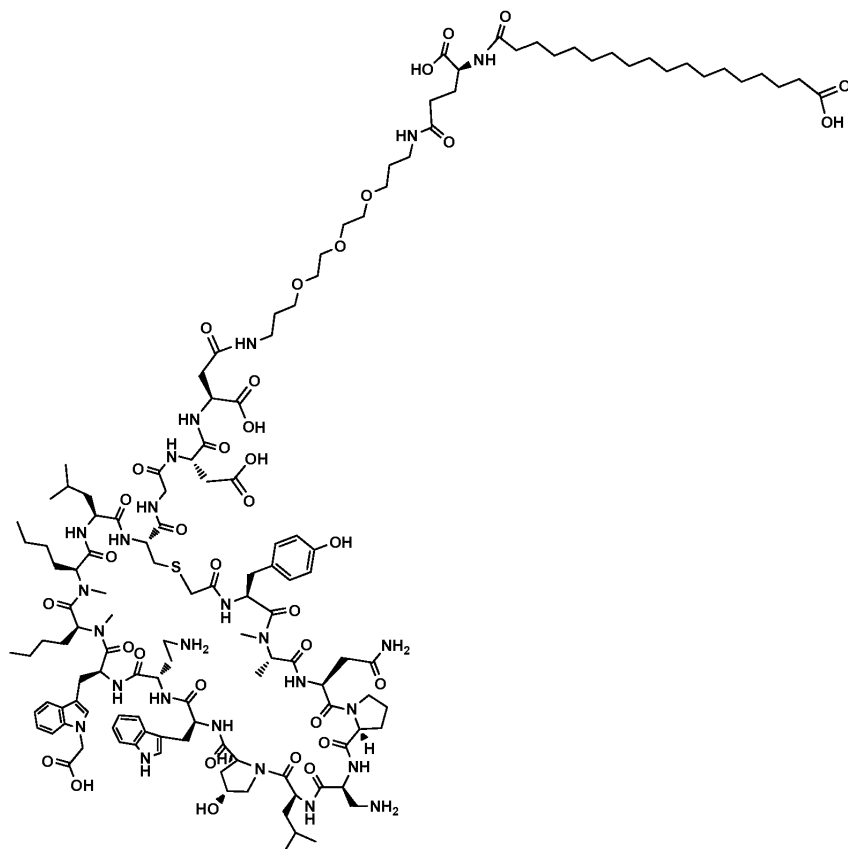


[1729]

[1730]

실시예 11224는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.13분; ESI-MS(+) m/z 1317.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1316.2122 (M+2H).

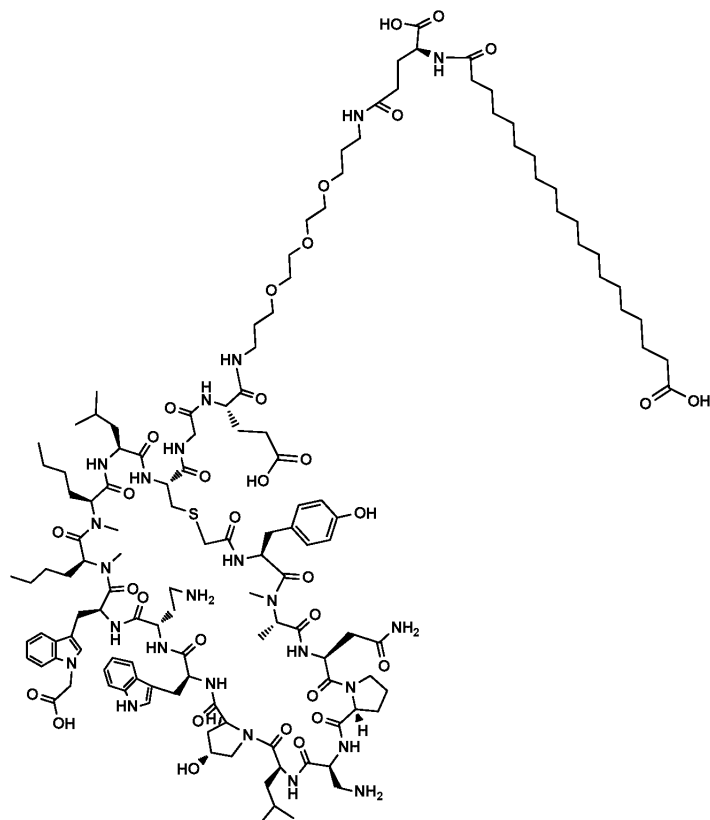
[1731] 실시예 11225의 제조



[1732]

[1733] 실시예 11225는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 35.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.27분; ESI-MS(+) m/z 1374.2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1373.7259 (M+2H).

[1734] 실시예 11226의 제조

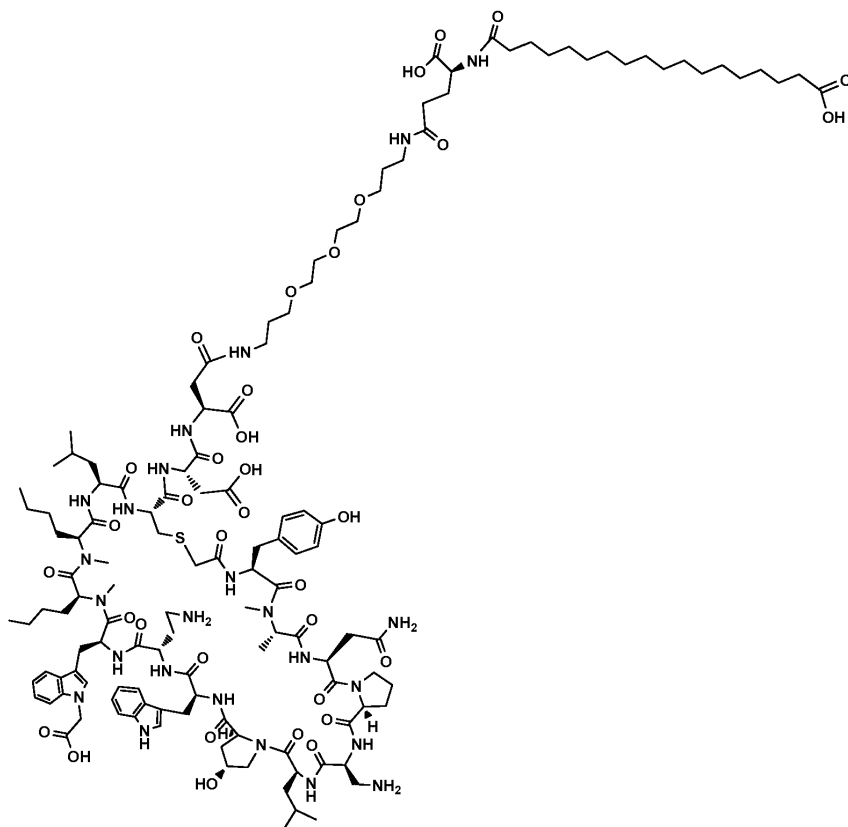


[1735]

[1736]

실시예 11226은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.54min; ESI-MS(+) m/z 1337.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1337.2332 (M+2H).

[1737] 실시예 11227의 제조

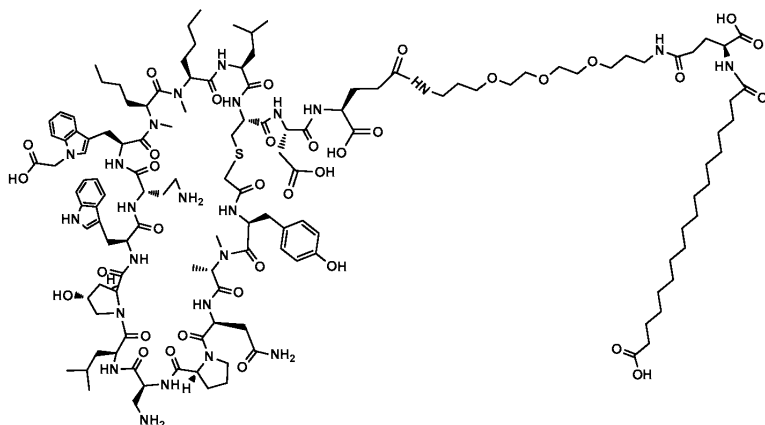


[1738]

[1739] 실시예 11227은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1740] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.32분; ESI-MS(+) m/z 1345.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1345.2147 (M+2H).

[1741] 실시예 11228의 제조



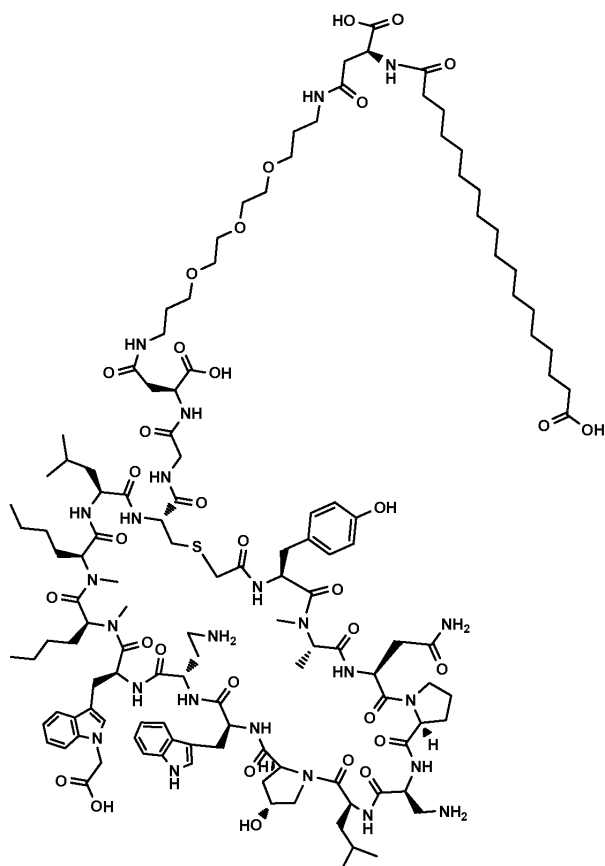
[1742]

[1743] 실시예 11228은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링

플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[1744] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.28분; ESI-MS(+) m/z 1352.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1352.2227 (M+2H).

[1745] 실시예 11229의 제조

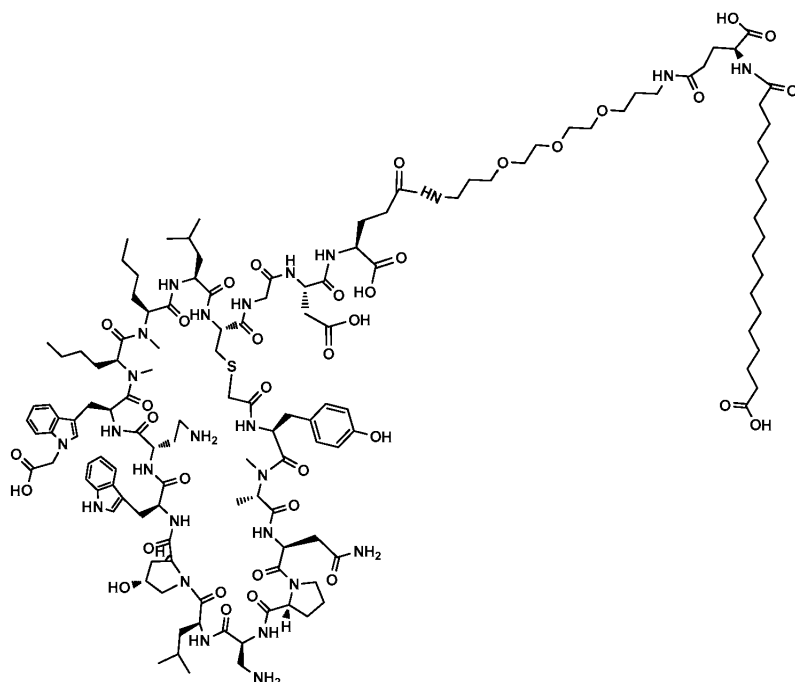


[1746]

[1747] 실시예 11229는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1748] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.35분; ESI-MS(+) m/z 1309.8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1309.2043 (M+2H).

[1749] 실시예 11230의 제조

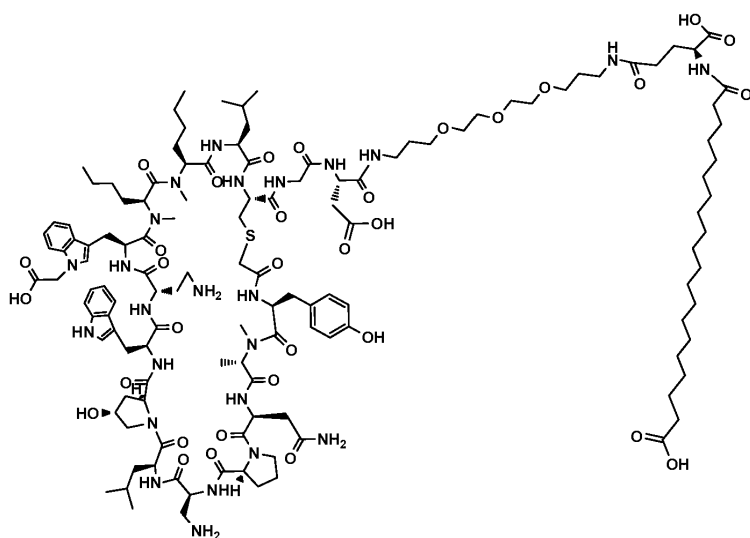


[1750]

[1751] 실시예 11230은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1752] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.68분; ESI-MS(+) m/z 1380.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1380.7350 (M+2H).

[1753] 실시예 11231의 제조



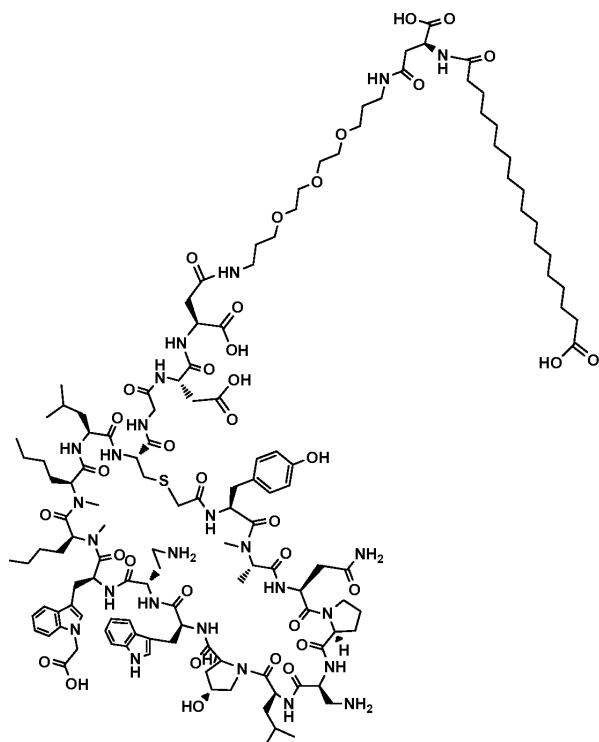
[1754]

[1755] 실시예 11231은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및

"고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 F를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.54분; ESI-MS(+) m/z 1330.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1330.2260 (M+2H).

[1756]

실시에 11232의 제조

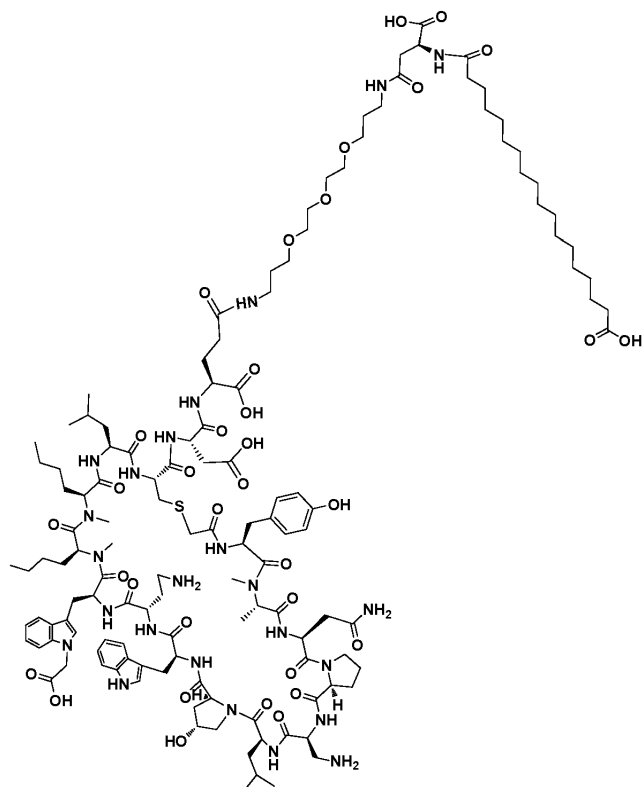


[1757]

[1758]

실시에 11232는 하기 일반적 절차로 구성된 실시에 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.28분; ESI-MS(+) m/z 1367.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1366.7180 (M+2H).

[1759] 실시예 11233의 제조

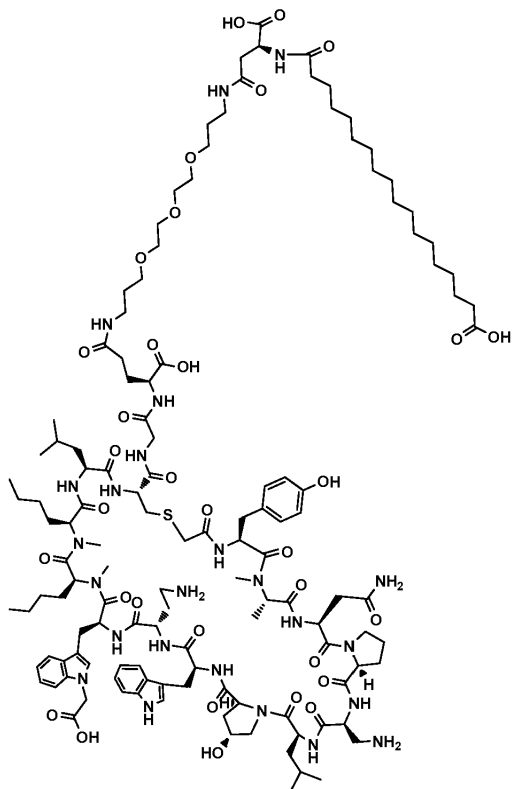


[1760]

[1761]

실시예 11233은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.18분; ESI-MS(+) m/z 1345.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1345.2151 (M+2H).

[1762] 실시예 11234의 제조

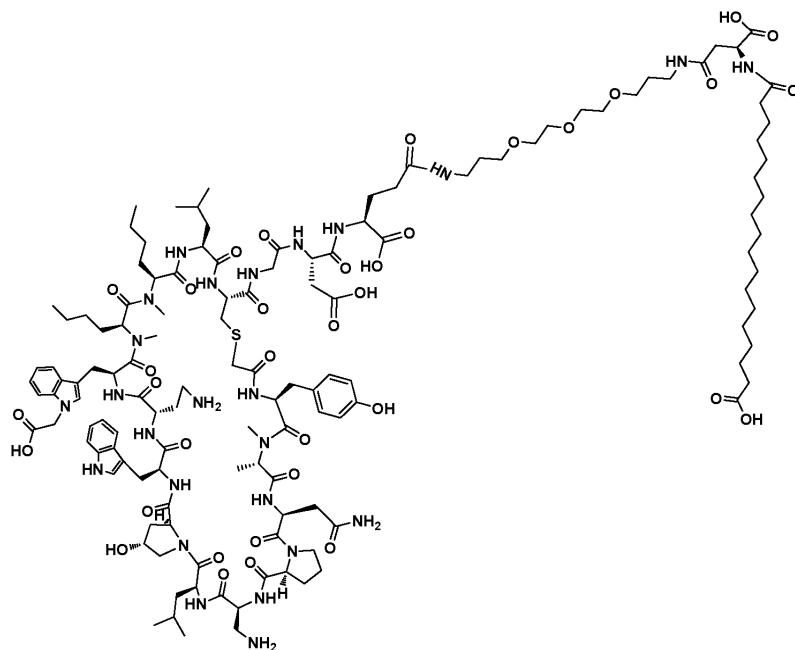


[1763]

[1764] 실시예 11234는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1765] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.35분; ESI-MS(+) m/z 1317.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1316.2133 (M+2H).

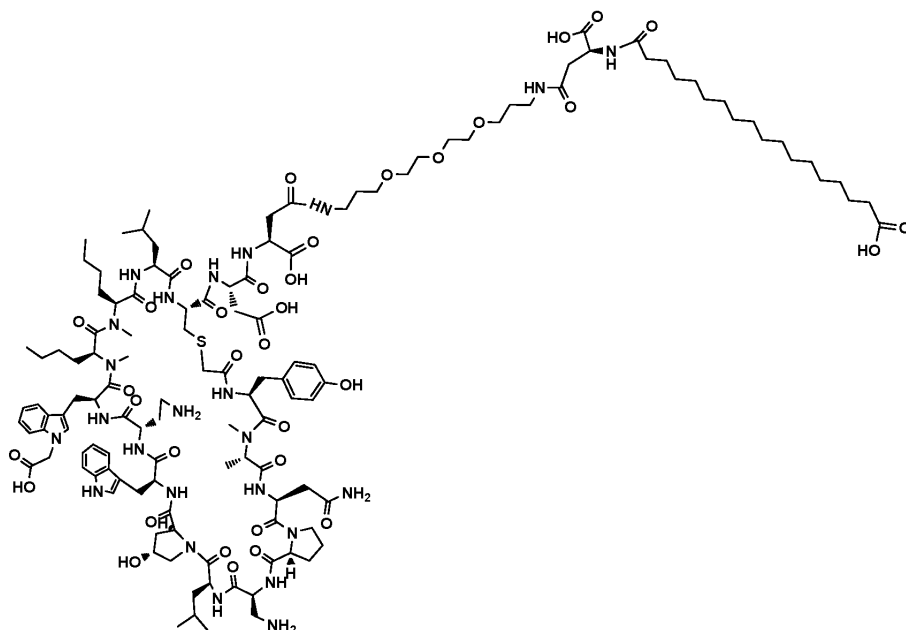
[1766] 실시예 11235의 제조



[1767]

[1768] 실시예 11235는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.26분; ESI-MS(+) m/z 1374.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1373.7263 (M+2H).

[1769] 실시예 11236의 제조



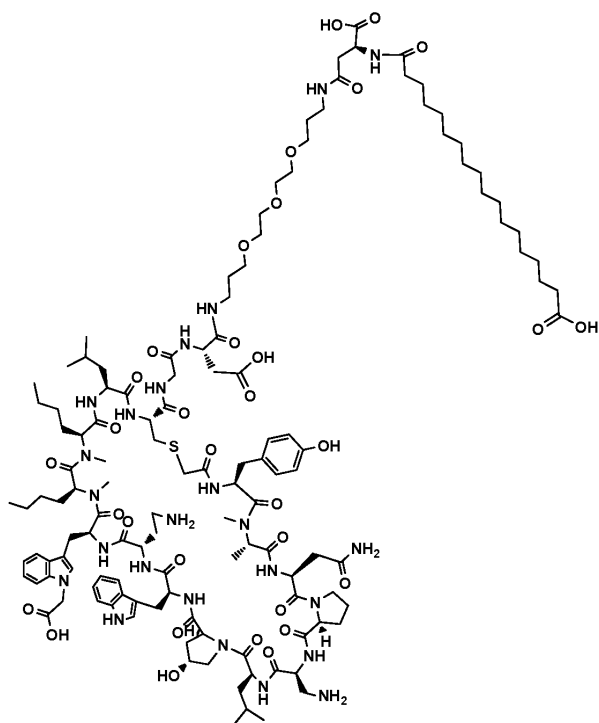
[1770]

[1771] 실시예 11236은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.26분; ESI-MS(+) m/z 1374.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1373.7263 (M+2H).

플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1772] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.31분; ESI-MS(+) m/z 1338.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1338.2058 (M+2H).

[1773] 실시예 11237의 제조

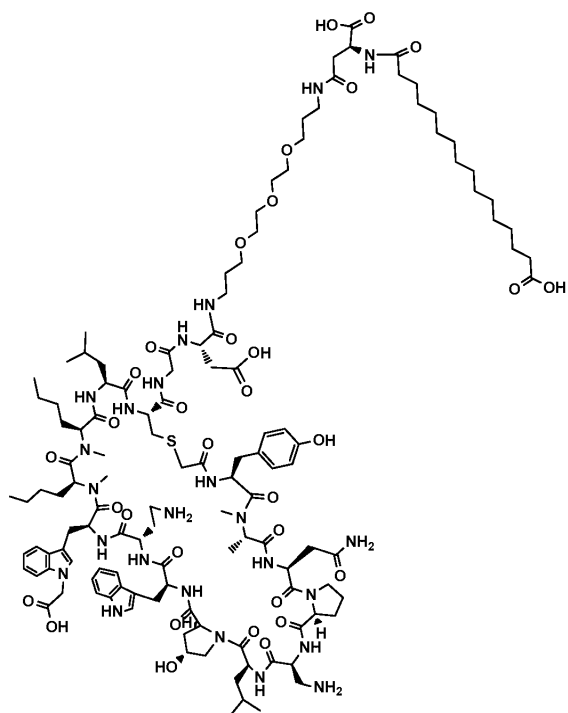


[1774]

[1775] 실시예 11237은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 G를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1776] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.45분; ESI-MS(+) m/z 1309.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1309.2068 (M+2H).

[1777] 실시예 11238의 제조

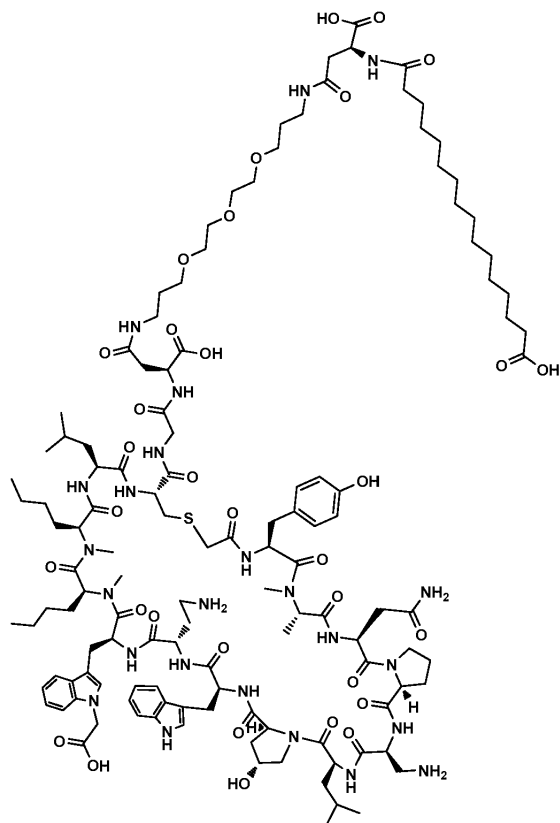


[1778]

[1779] 실시예 11238은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1780] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.37분; ESI-MS(+) m/z 1295.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1295.1866 (M+2H).

[1781] 실시예 11239의 제조

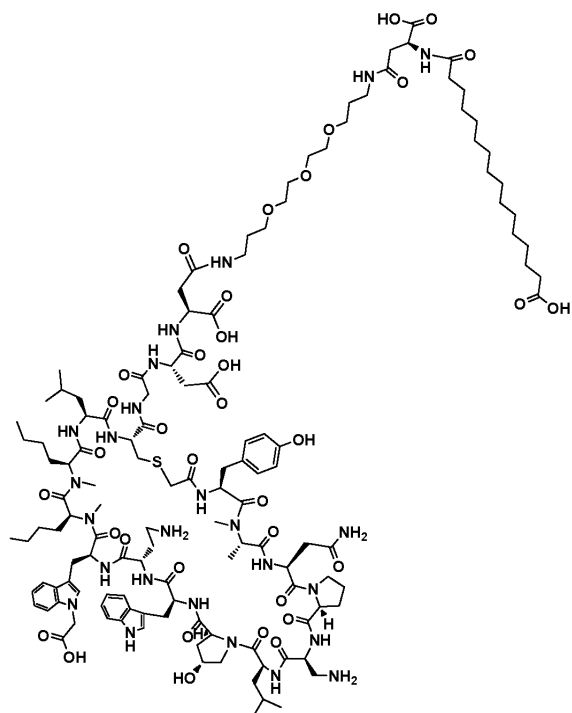


[1782]

[1783] 실시예 11239는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1784] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.42분; ESI-MS(+) m/z 1295.6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1295.1864 (M+2H).

[1785] 실시예 11240의 제조

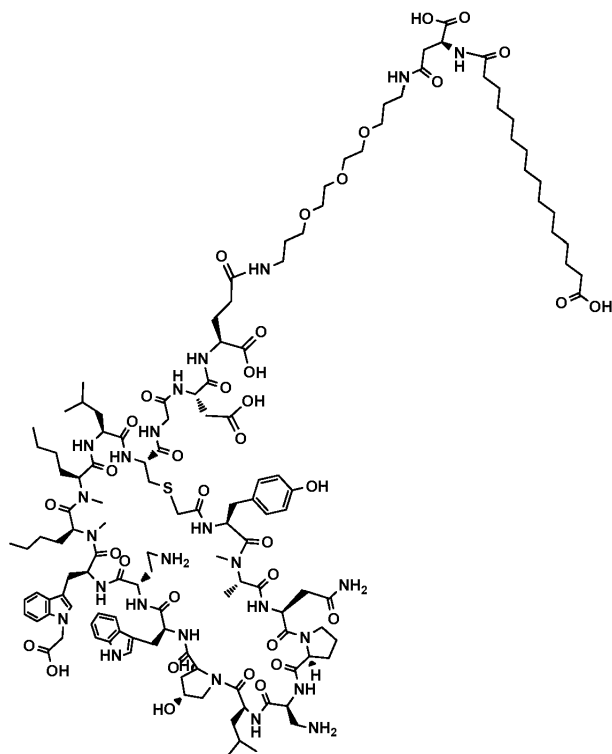


[1786]

[1787] 실시예 11240은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1788] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.35분; ESI-MS(+) m/z 1353.1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1352.7005 (M+2H).

[1789] 실시예 11241의 제조



[1790]

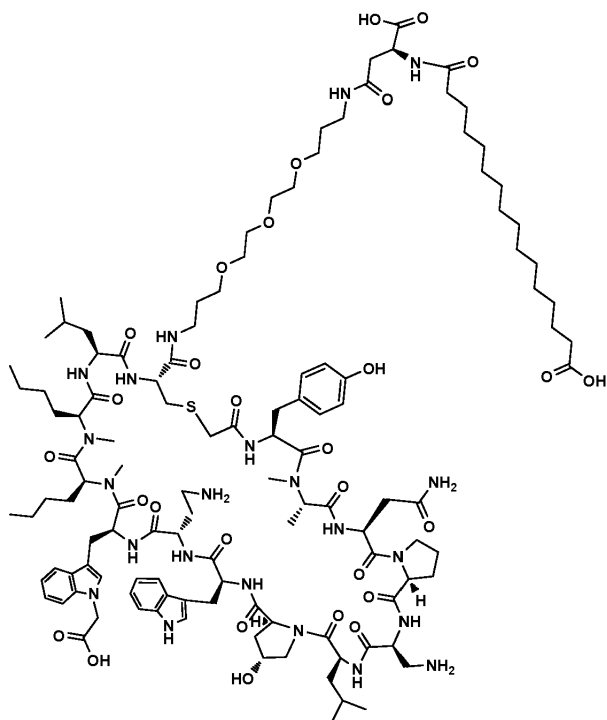
[1791]

실시예 11241은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1792]

분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.31분; ESI-MS(+) m/z 1360.0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1359.7091 (M+2H).

[1793] 실시예 11242의 제조

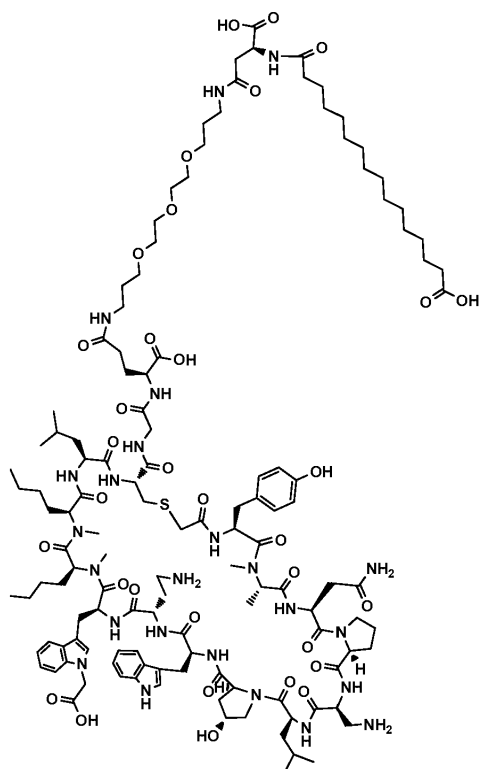


[1794]

[1795] 실시예 11242는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-80% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1796] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.54분; ESI-MS(+) m/z 1209.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1209.1651 (M+2H).

[1797] 실시예 11243의 제조

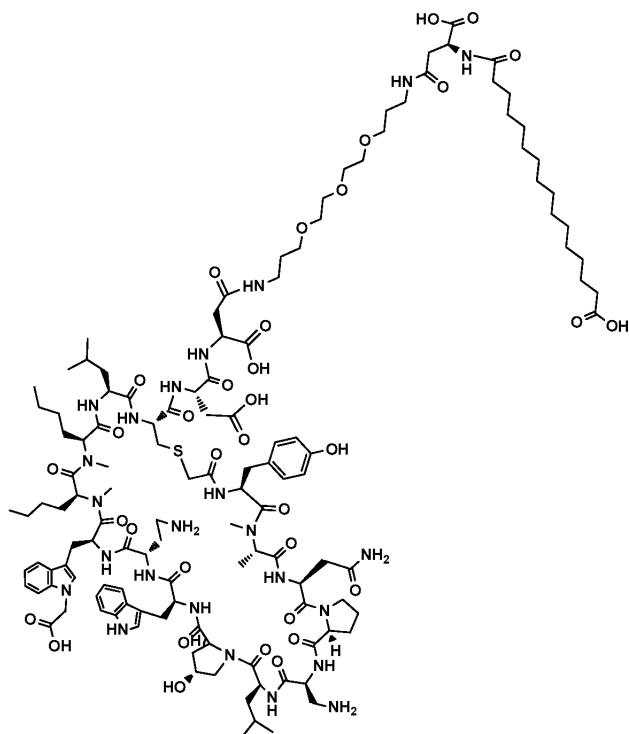


[1798]

[1799] 실시예 11243은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1800] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.34분; ESI-MS(+) m/z 1302.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1302.1978 (M+2H).

[1801] 실시예 11244의 제조

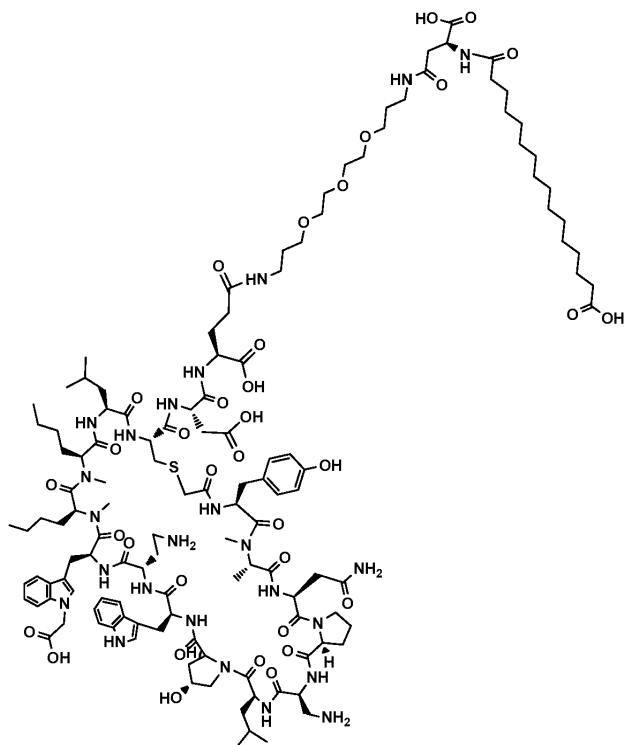


[1802]

[1803]

실시예 11244는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 33.7 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.14분; ESI-MS(+) m/z 1324.3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1324.1926 (M+2H).

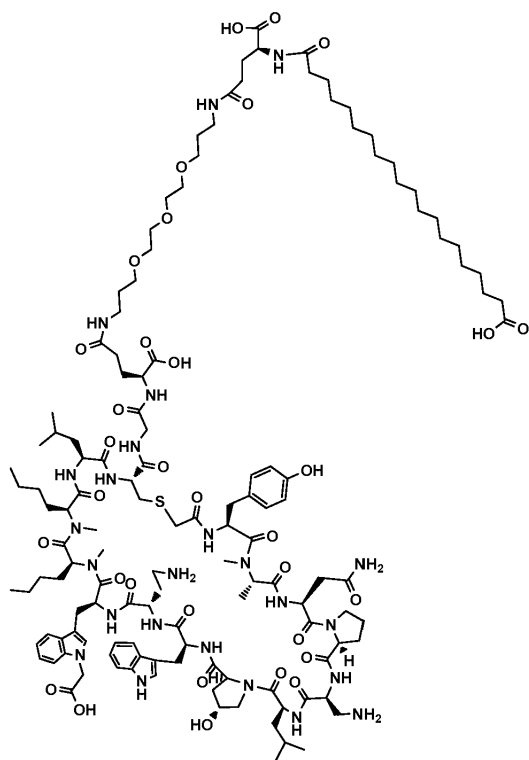
[1804] 실시예 11245의 제조



[1805]

[1806] 실시예 11245는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 H를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 26.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.15분; ESI-MS(+) m/z 1331.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1331.2001 (M+2H).

[1807] 실시예 11246의 제조

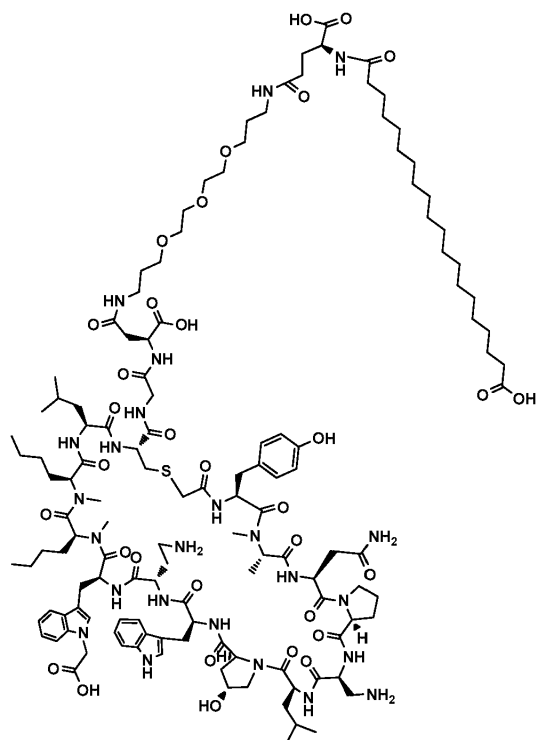


[1808]

[1809] 실시예 11246은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1810] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.59분; ESI-MS(+) m/z 1337.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1337.2369 (M+2H).

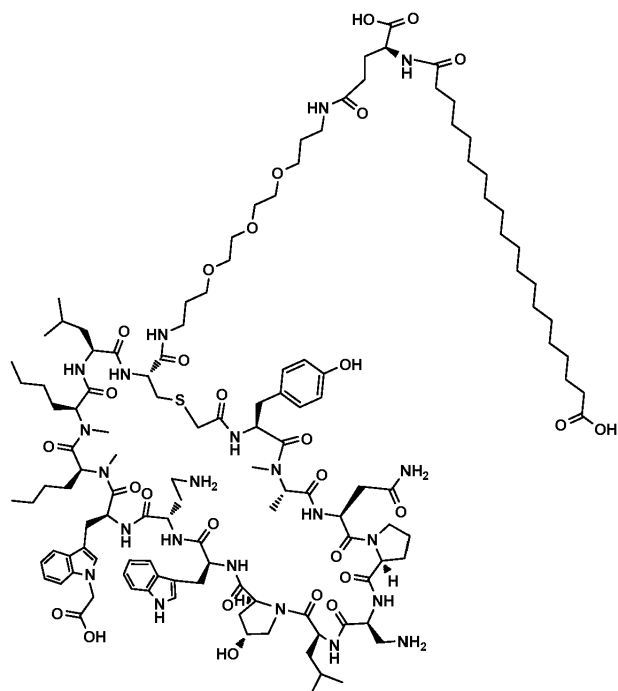
[1811] 실시예 11247의 제조



[1812]

[1813] 실시예 11247은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.61분; ESI-MS(+) m/z 1330.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1330.2305 (M+2H).

[1814] 실시예 11248의 제조

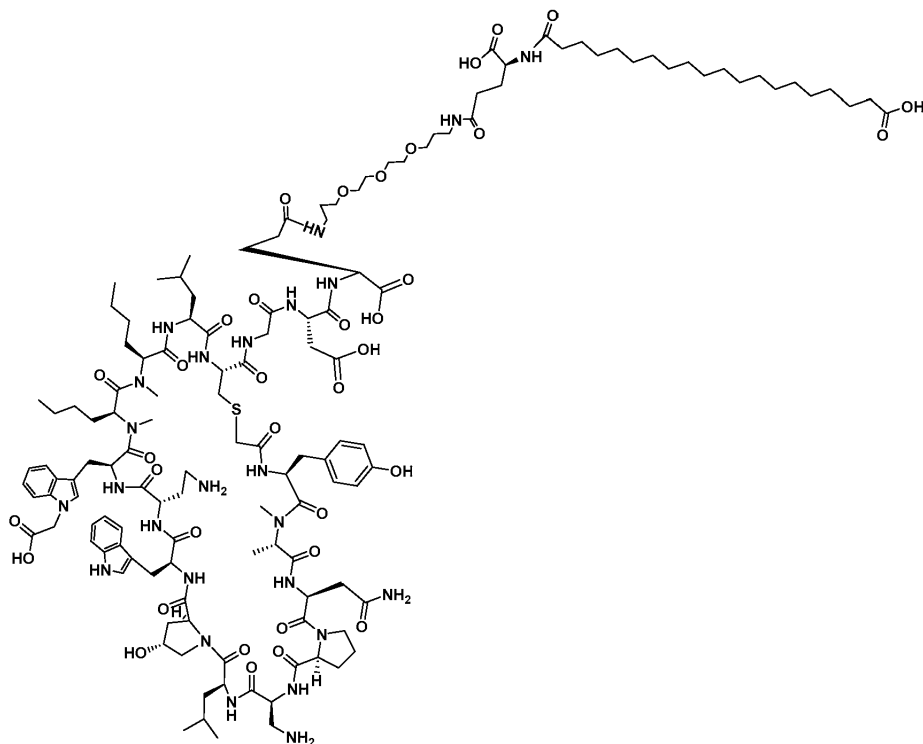


[1815]

[1816]

실시예 11248은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 15-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.79분; ESI-MS(+) m/z 1244.5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1244.2027 (M+2H).

[1817] 실시예 11249의 제조

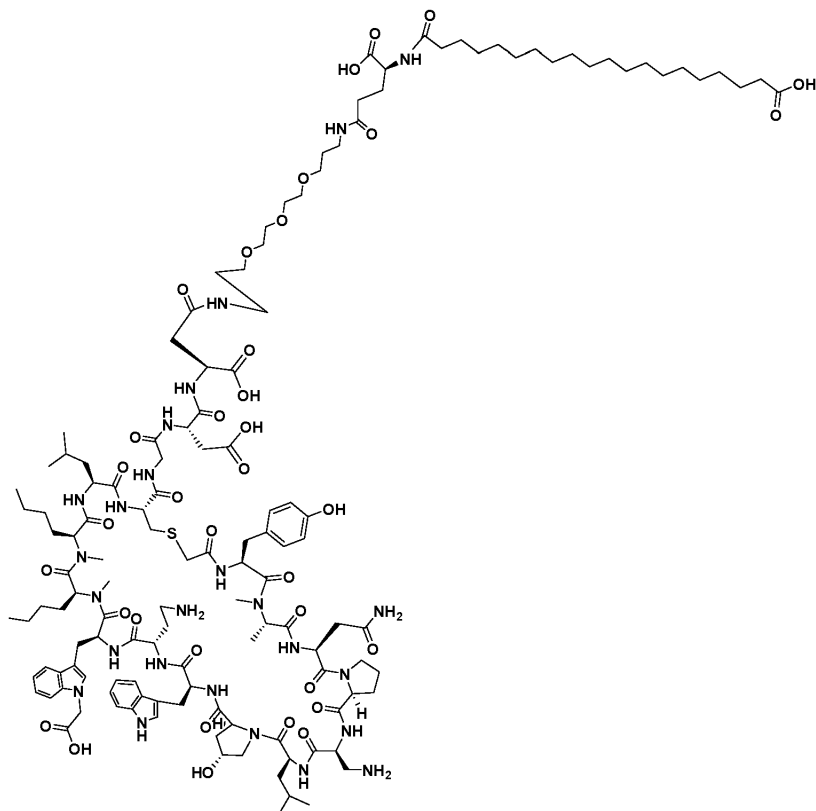


[1818]

[1819]

실시예 11249는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트ونی트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.49분; ESI-MS(+) m/z 1395.2.

[1820] 실시예 11250의 제조

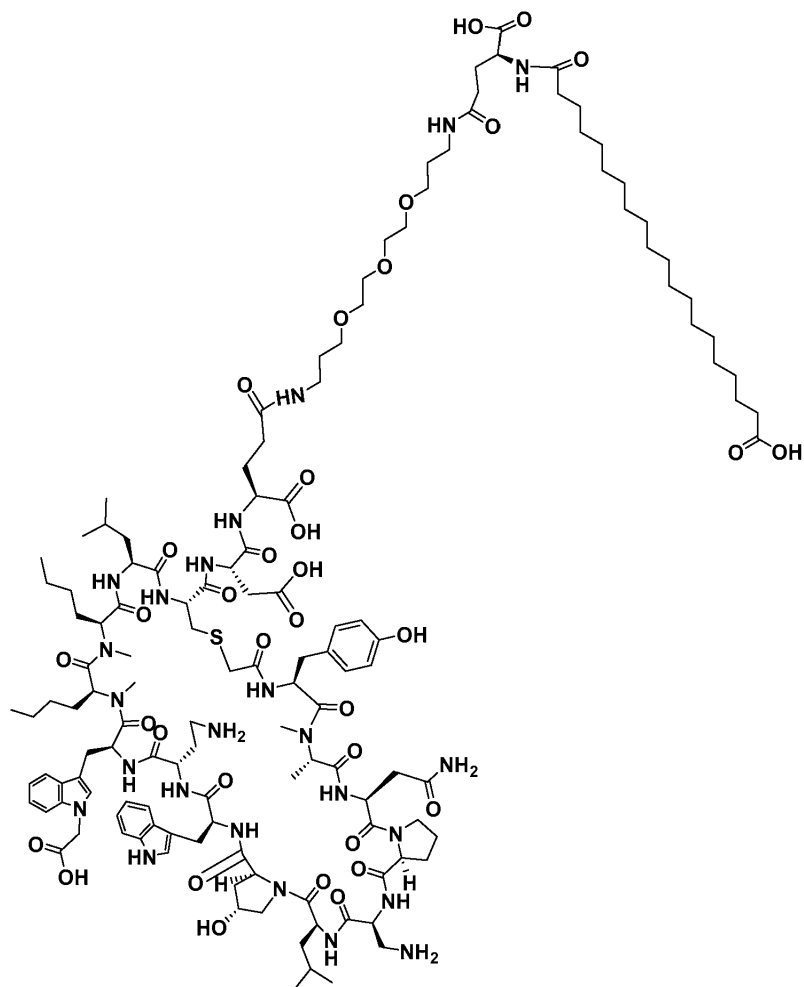


[1821]

[1822]

실시예 11250은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.49분; ESI-MS(+) m/z 1388.2.

[1823] 실시예 11251의 제조

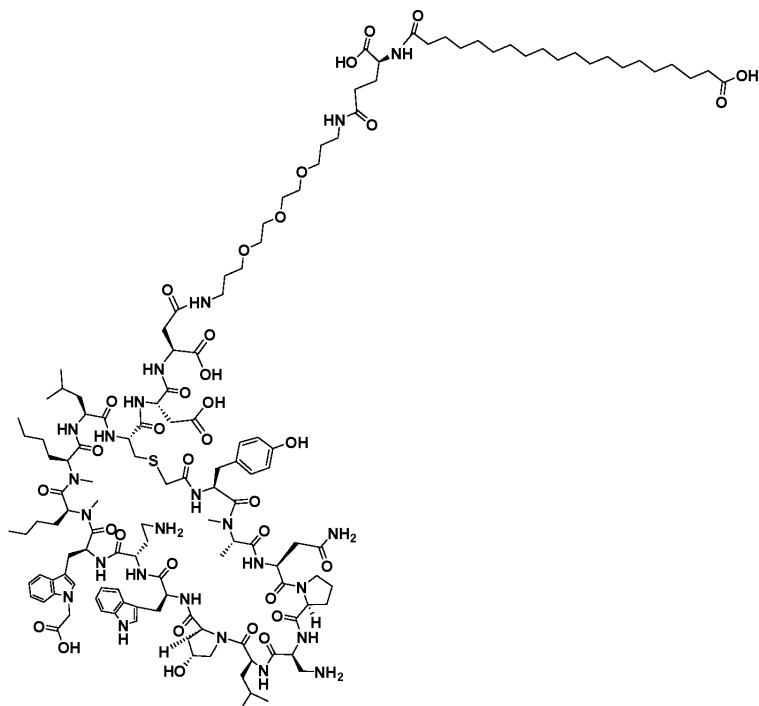


[1824]

[1825] 실시예 11251은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1826] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.47분; ESI-MS(+) m/z 1366.7.

[1827] 실시예 11252의 제조

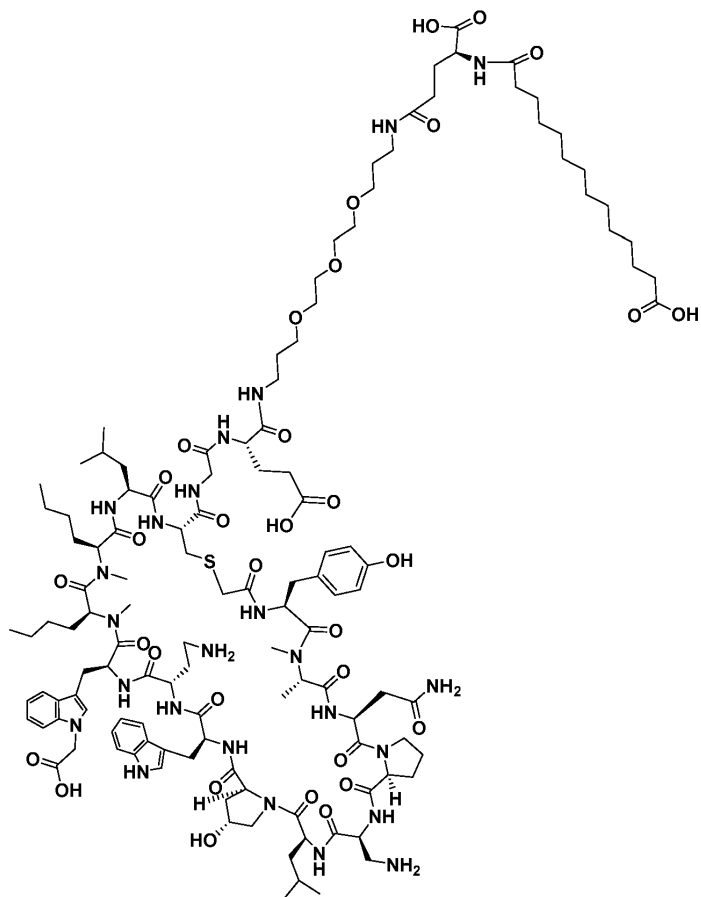


[1828]

[1829] 실시예 11252는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 I를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-60% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1830] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.47분; ESI-MS(+) m/z 1359.7.

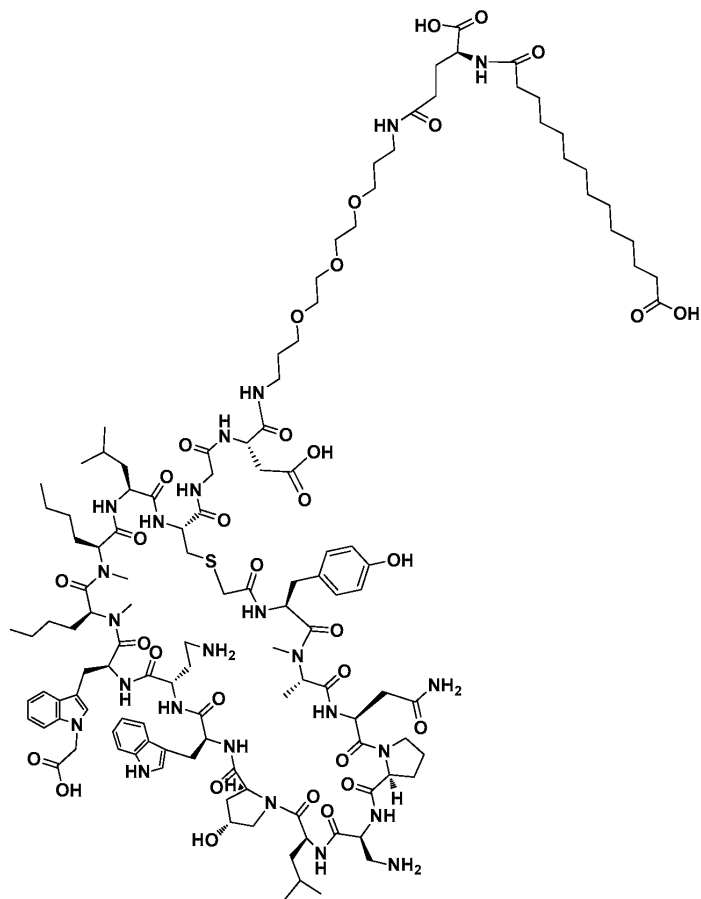
[1831] 실시예 11253의 제조



[1832]

[1833] 실시예 11253은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 J를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.23분; ESI-MS(+) m/z 1295.4.

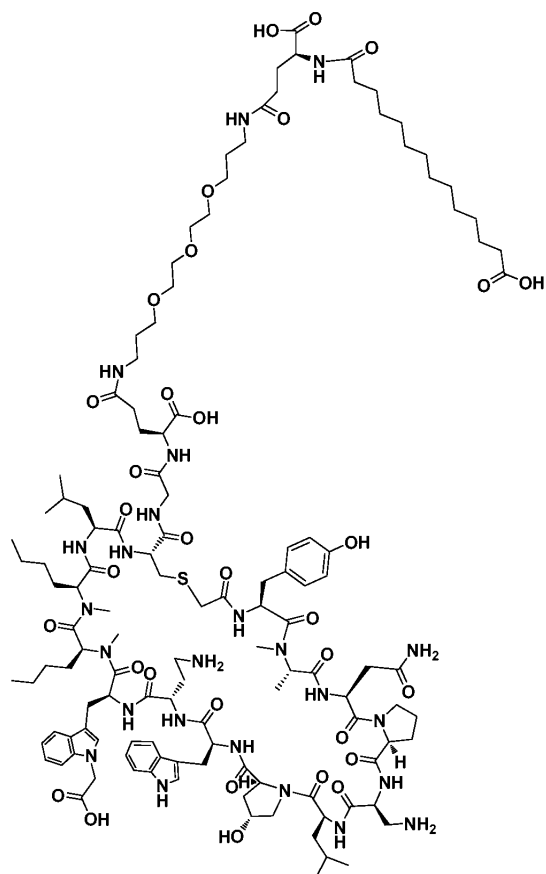
[1834] 실시예 11254의 제조



[1835]

[1836] 실시예 11254는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 J를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 30.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.21분; ESI-MS(+) m/z 1288.5.

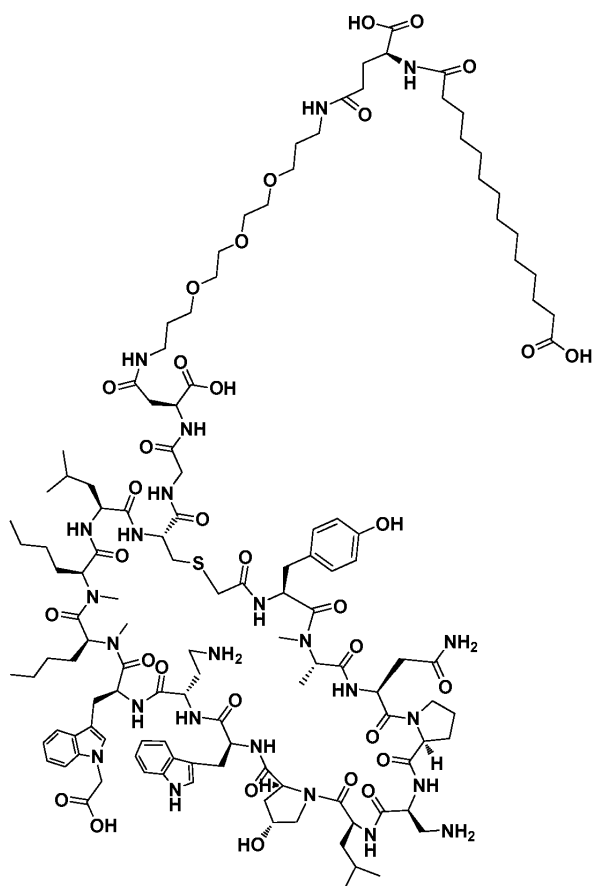
[1837] 실시예 11255의 제조



[1838]

[1839] 실시예 11255는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 J를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.20분; ESI-MS(+) m/z 1295.4.

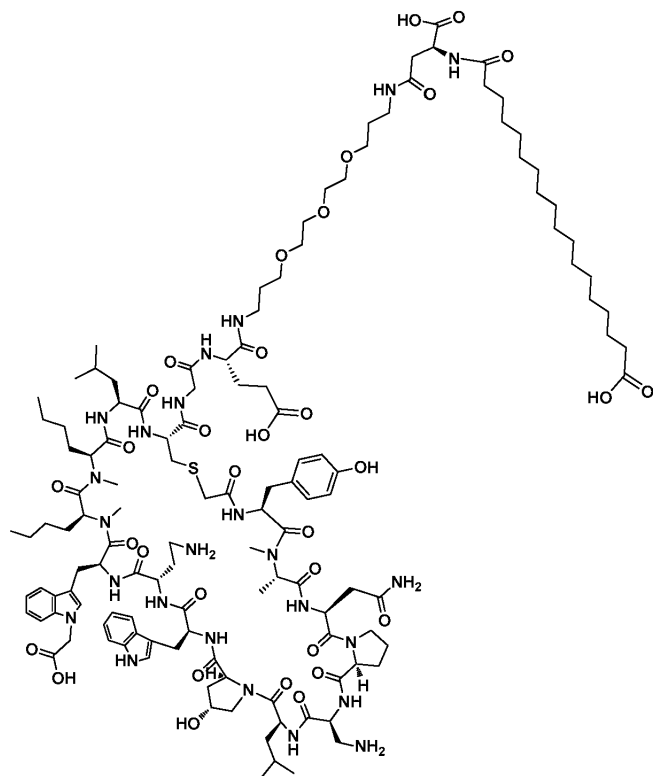
[1840] 실시예 11256의 제조



[1841]

[1842] 실시예 11256은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 J를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-70% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.20분; ESI-MS(+) m/z 1288.5.

[1843] 실시예 11257의 제조

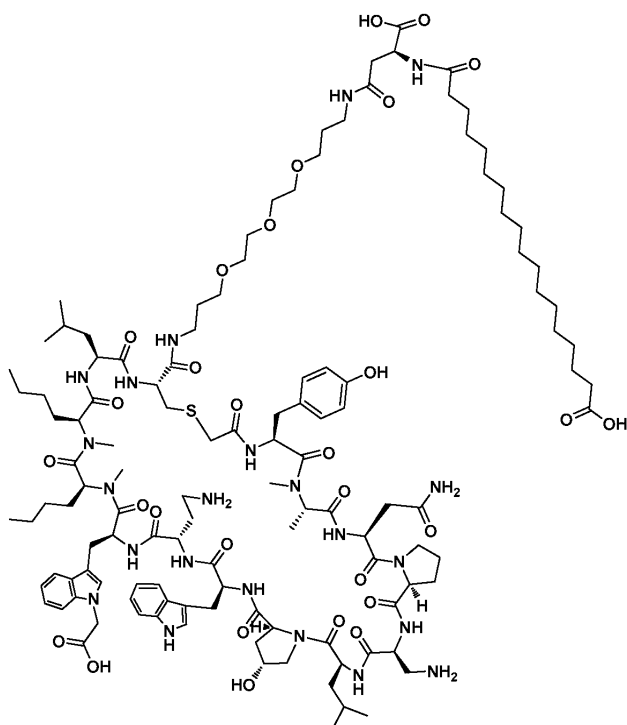


[1844]

[1845] 실시예 11257은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 N을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1846] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.38분; ESI-MS(+) m/z 1316.7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1316.2101 (M+2H).

[1847] 실시예 11258의 제조

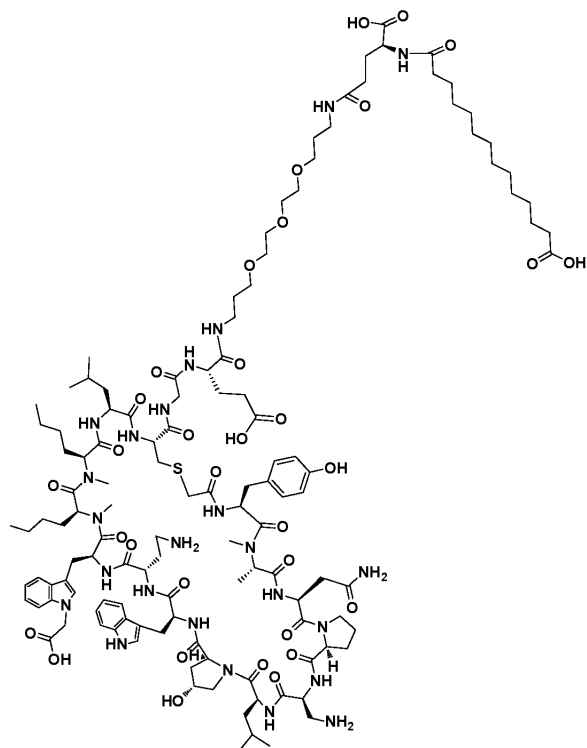


[1848]

[1849] 실시예 11258은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 N을 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-75% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1850] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.66분; ESI-MS(+) m/z 1223.4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1223.1770 (M+2H).

[1851] 실시예 11259의 제조

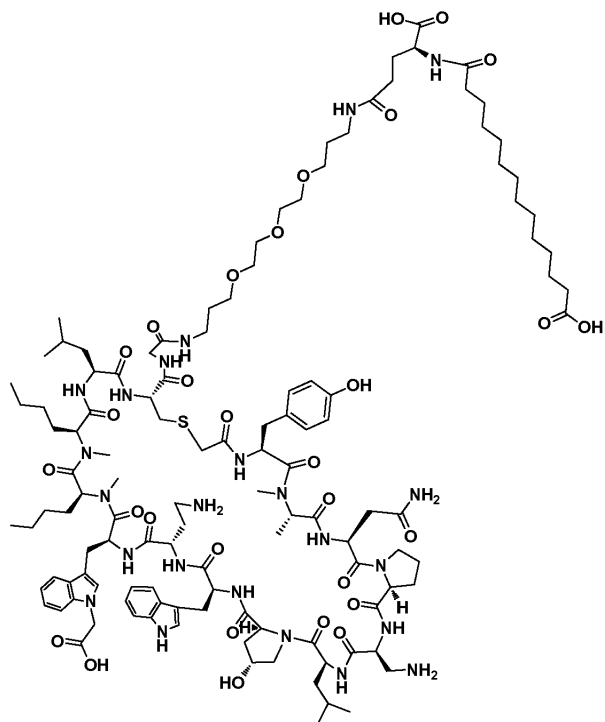


[1852]

[1853] 실시예 11259는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 Q를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[1854] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.40분; ESI-MS(+) m/z 1202.5.

[1855] 실시예 11260의 제조

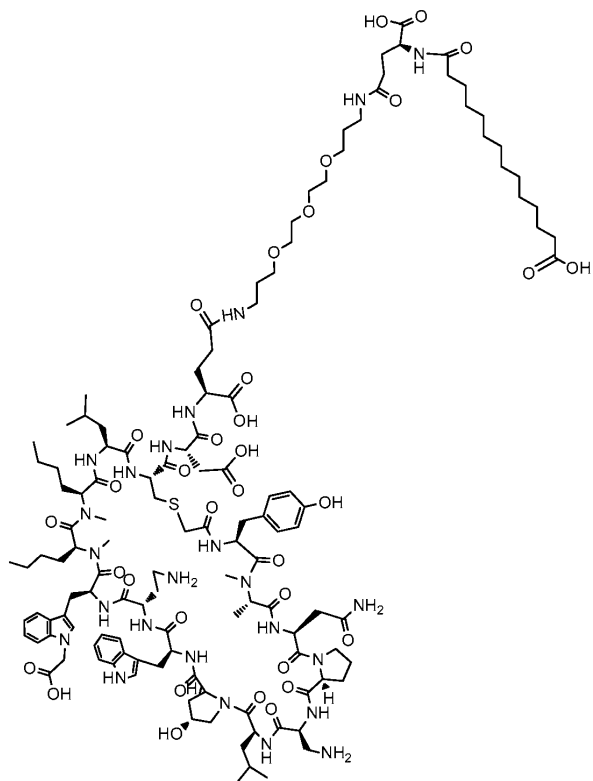


[1856]

[1857] 실시예 11260은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 Q를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[1858] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.34분; ESI-MS(+) m/z 1231.1

[1859] 실시예 11261의 제조

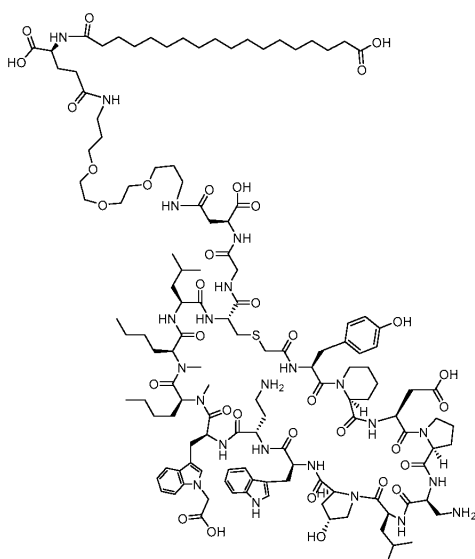


[1860]

[1861] 실시예 11261은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차 B", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 B", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 Q를 이 합성에 사용하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 30mm x 250mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 25-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.0 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[1862] 분석 LCMS 조건 B: 체류 시간 = 2.11분; ESI-MS(+) m/z 1324.7

[1863] 실시예 11262의 제조



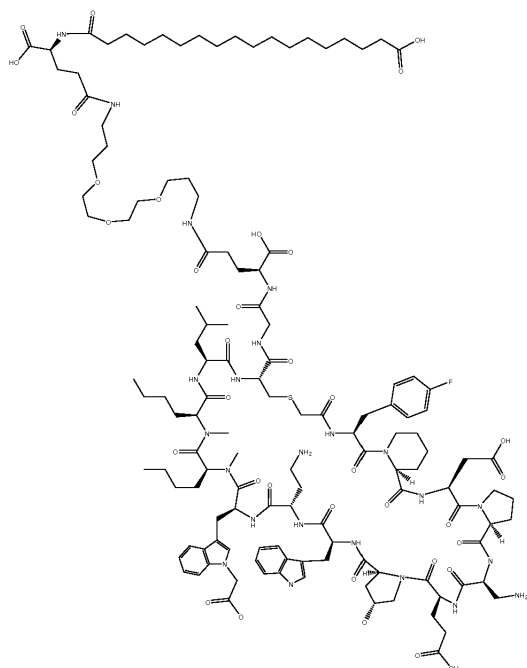
[1864]

[1865] 실시예 11262는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1866] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90.9%였다.

[1867] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.83분; ESI-HRMS(+) m/z: 1329.7089 (M+2H)

[1868] 실시예 11263의 제조



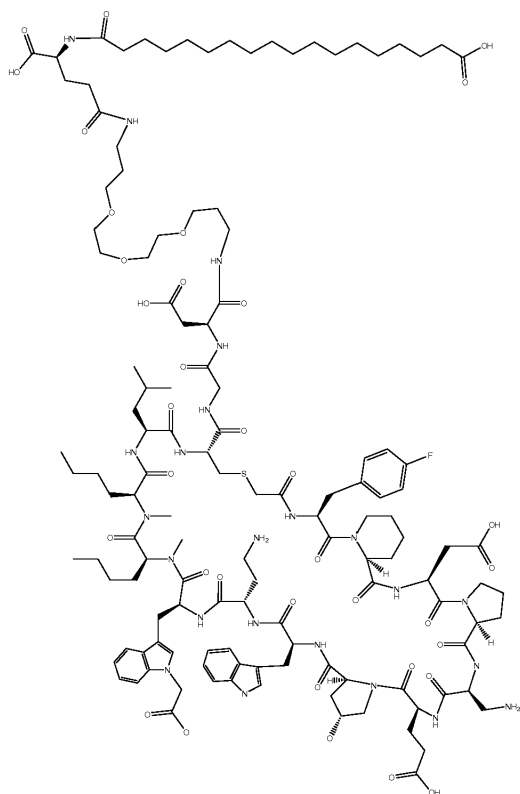
[1869]

[1870] 실시예 11263은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1871] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.7%였다.

[1872] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.17분; ESI-HRMS(+) m/z: 1345.6943 (M+2H)

[1873] 실시예 11264의 제조



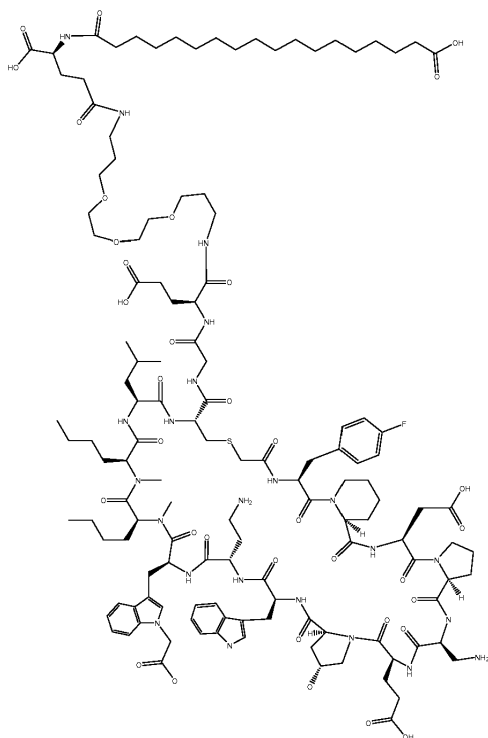
[1874]

[1875] 실시예 11264는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1876] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.3%였다.

[1877] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.23분; ESI-HRMS(+) m/z: 1338.6835 (M+2H).

[1878] 실시예 11265의 제조



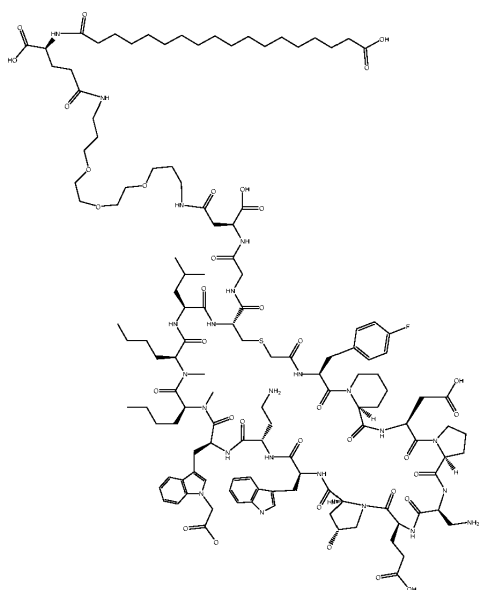
[1879]

[1880] 실시예 11265는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1881] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.4%였다.

[1882] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.23분; ESI-HRMS(+) m/z: 1345.6946 (M+2H)

[1883] 실시예 11266의 제조



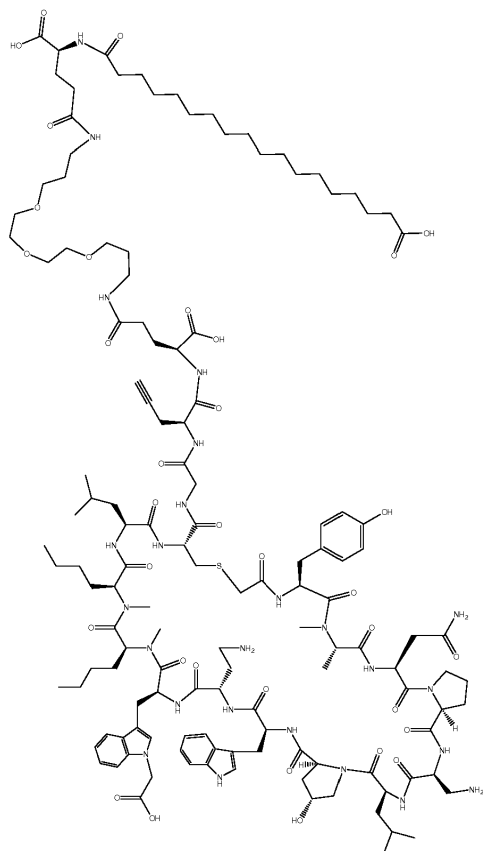
[1884]

[1885] 실시예 11266은 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1886] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.0%였다.

[1887] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.19분.

[1888] 실시예 11267의 제조



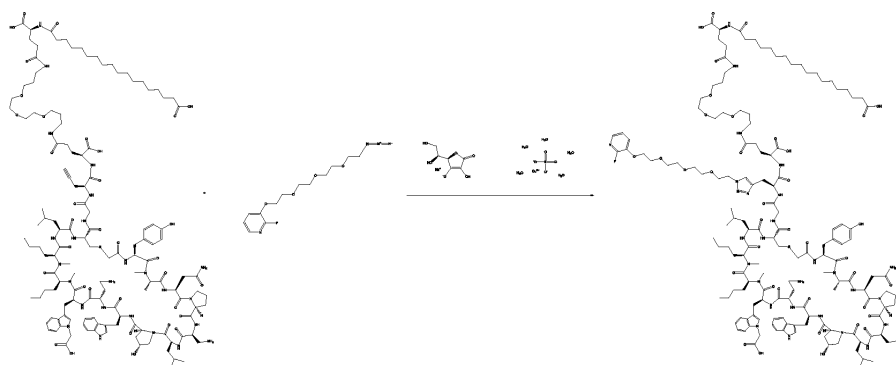
[1889]

[1890] 실시예 11267은 반응을 하기 일반적 절차로 구성된, 0.6 mmol 규모로 실행하였다는 것을 제외하고는 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1891] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 280 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.6%였다.

[1892] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 3.98분; ESI-HRMS(+) m/z: 1370.7382 (M+2H).

[1893] 실시예 11268의 제조



[1894]

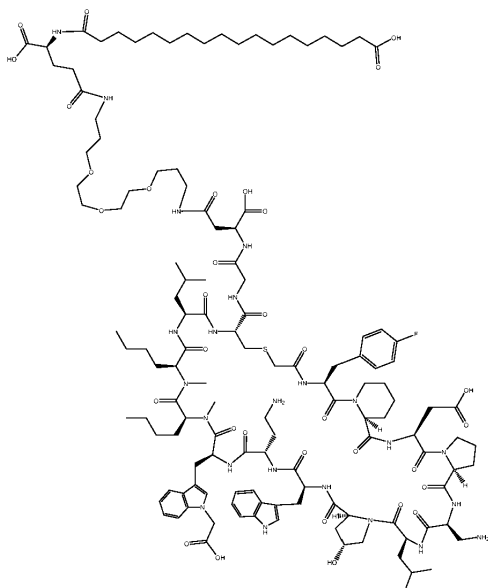
[1895] 실시예 11268은 하기와 같이 제조하였다. 1 드램 바이알에 물 (.5 mL) 중 실시예 11267 (30 mg, 10.11 μ mo

1)을 첨가하였다. 여기에 t-BuOH (.5 mL) 및 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (6.35 mg, 0.020 mmol)을 첨가하였다. 용액을 교반한 다음, 아스코르브산나트륨 (2.60 mg, 0.013 mmol) 및 황산구리 (II) 5수화물 (0.015 mL, 3.03 μ mol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반 되도록 하였다. 반응을 LC/MS에 의해 확인하였으며, 완결되었다. 조 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피 칼럼에 직접 주입하였다.

[1896] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.3 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98.7%였다.

[1897] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.01분; ESI-HRMS(+) m/z: 1528.6 (M+2H)

[1898] 실시예 11269의 제조



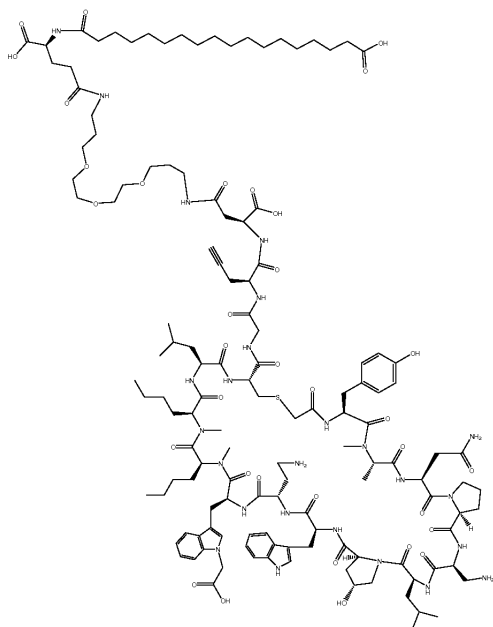
[1899]

[1900] 실시예 11269는 하기 일반적 절차로 구성된 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1901] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90.6%였다.

[1902] 분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.25분; ESI-HRMS(+) m/z: 1330.7059 (M+2H).

[1903] 실시예 11270의 제조



[1904]

[1905] 실시예 11270은 이것을 0.8 mmol 규모로 실행하며, 이것이 하기 일반적 절차로 구성되었다는 것을 제외하고는 실시예 0001의 제조에 대해 기재된 일반적 합성 순서에 따라 제조하였다: "심포니 방법 A: 수지-팽윤 절차", "심포니 방법 A: 표준-커플링 절차", "심포니 방법 A: 2급 아민-커플링 절차 A", "통상의 아미노산-커플링 절차", "클로로아세트산 커플링 절차 A", "전반적 탈보호 방법 A", 및 "고리화 방법 A". 변형된 클로로트리틸 수지 W를 이 합성에 사용하였다.

[1906]

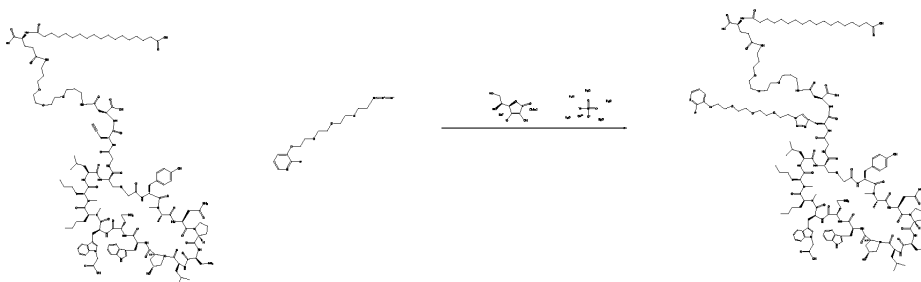
조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 140 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.4%였다.

[1907]

분석 LCMS 조건 A: 체류 시간 = 4.07분; ESI-HRMS(+) m/z: 1363.7277 (M+2H).

[1908]

실시예 11271의 제조



[1909]

[1910] 실시예 11271은 하기와 같이 제조하였다. 1 드램 바이알에 물 (.5 mL) 중 실시예 11270 (40 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 여기에 t-BuOH (.5 mL) 및 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (9.22 mg, 0.029 mmol)을 첨가하였다. 용액을 교반한 다음, 아스코르브산나트륨 (3.78 mg, 0.019 mmol) 및 황산구리 (II) 5수화물의 용액 (0.022 mL, 4.40 μ mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응을 LC/MS에 의해 확인하였으며, 완결되었다. 조 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피 칼럼에 직접 주입하였다.

[1911]

조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑셀렉트 CSH 정제용 C18, 5- μ m OBD, 19mm x 250mm. 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 구배: 20-65% B, 25분에 걸침, 이어서

100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93.0%였다.

[1912] 분석 LCMS 조건 A: 채류 시간 = 4.24분; ESI-HRMS(+) m/z: 1520.7970 (M+2H).

[1913] 분석 데이터:

[1914] 질량 분광측정법: "ESI-MS(+)"는 양이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-MS(-)"는 음이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(+)"는 양이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(-)"는 음이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미한다. 검출된 질량은 "m/z" 단위 지정에 따라 보고된다. 1000 초과의 정확한 질량을 갖는 화합물은 종종 이중-하전 또는 삼중-하전 이온으로서 검출되었다.

[1915] 분석 조건 A:

[1916] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1917] 분석 조건 B:

[1918] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1919] 분석 조건 C:

[1920] 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 100% 물:0.05% TFA; 이동상 B: 100% 아세트니트릴:0.05%TFA; 온도: 40°C; 구배: 2-98% B, 1.5분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1921] 분석 조건 D:

[1922] 칼럼: 페노메넥스-루나 2.0 X 30mm 3 μ m; 이동상 A: 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA; 이동상 B: 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA; 구배: 0-100% B, 2분에 걸침, 이어서 100% B에서 1 내지 4분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1923] 분석 조건 E:

[1924] 칼럼: 엑스브리지 페닐, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 15분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1925] 분석 조건 F:

[1926] 칼럼: 엑스브리지 C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-100% B, 30분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1927] 분석 조건 G:

[1928] 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1929] 분석 조건 H:

[1930] 칼럼: 엑스브리지 C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-100% B, 18분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[1931] 분석 조건 I:

- [1932] 칼럼: 엑셀렉트CSH C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [1933] 분석 조건 J:
- [1934] 칼럼: 조르박스 보너스 RP, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [1935] 분석 조건 K:
- [1936] 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 100% 물:0.05% TFA; 이동상 B: 100% 아세토니트릴:0.05%TFA; 온도: 50°C; 구배: 2-98% B, 3.0분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [1937] 실시예 중간체 1300A-1400L에 대한 일반적 절차:
- [1938] 모든 조작을 심포니-X 펩티드 합성기 (프로테인 테크놀로지스) 상에서 자동화 하에 수행하였다. 모든 절차는 달리 언급되지 않는 한 하단 프릿이 장착된 10 mL 폴리프로필렌 튜브에서 수행하였다. 튜브를 튜브의 하단 및 상단 둘 다를 통해 프렐류드 펩티드 합성기에 연결하였다. DMF 및 DCM을 튜브의 상단을 통해 첨가할 수 있었으며, 이를 튜브의 측면으로 동등하게 세척해 내었다. 나머지 시약을 튜브의 하단을 통해 첨가하고, 프릿을 통해 통과시켜 수지를 접촉시켰다. 모든 용액을 튜브의 하단을 통해 제거하였다. "주기적 교반"은 하단 프릿을 통한 N₂ 기체의 짧은 펄스를 기재하며; 펄스는 대략 5초 동안 지속되고, 30초마다 발생한다. DMF 중 클로로아세틸 클로라이드 용액을 제조의 24시간 이내에 사용하였다. 아미노산 용액은 일반적으로 제조로부터 3주 이후에는 사용하지 않았다. HATU 용액은 제조 5일 이내에 사용하였다. DMF = 디메틸포름아미드; HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트; DIPEA = 디이소프로필에틸아민; 링크 = (2,4-디메톡시페닐)(4-알콕시페닐)메탄아민, 여기서 "4-알콕시"는 폴리스티렌 수지에 대한 연결성의 위치 및 유형을 기재한다. 사용되는 수지는 링크 링커 (질소에서 Fmoc-보호됨)를 갖는 메리필드 중합체 (폴리스티렌); 100-200 메쉬, 1% DVB, 0.56 mmol/g 로딩이다. 사용되는 통상의 아미노산은 하기에 열거되어 있으며, 측쇄 보호기는 괄호 안에 제시되어 있다. Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pra-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.
- [1939] 카르복사미드 생성물에 대해: 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 링크 링커의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 상기 기재된 링크-메리필드 수지 대략 178 mg에 상응한다. 아미노산 커플링 전에, 모든 펩티드 합성 순서를 "수지-팽윤 절차"로서 하기 기재된 수지-팽윤 절차로 시작하였다. 1급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "단일-커플링 절차"를 사용하였다. 2급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "이중-커플링 절차"를 사용하였다. 펩티드의 N-말단에 대한 클로로아세틸클로라이드의 커플링은 하기 상세화된 "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"에 의해 기재된다.
- [1940] 수지-팽윤 절차:
- [1941] 10 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 메리필드:링크 수지 (178 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 수지를 하기와 같이 3회 세척 (팽윤)하였다: 반응 용기에 DMF (2.0 mL)를 첨가하였으며, 이때 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.
- [1942] 단일-커플링 절차:
- [1943] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에

아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1944] -(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산에 대한 단일-커플링:

[1945] 커플링을 상기와 같이 수행하였으며, 단지 30분 교반 시간을 사용하였다.

[1946] 이중-커플링 절차:

[1947] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1948] 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차:

[1949] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 반응 용기에 DIPEA (DMF 중 0.4M, 3.0 mL, 24 당량), 이어서 클로로아세틸 클로라이드 (DMF 중 0.8M, 1.5 mL, 13.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 30분 동안 교반한 다음, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH₂Cl₂ (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 필터를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 필터를 통해 배출하였다. 생성된 수지를 N₂ 스트림 하에 15분 동안 두었으며, 이때 수지는 경질이 되었고, 용이하게 취급된다.

[1950] 카르복실산 C-말단 생성물에 대해:

[1951] 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 수지에 결합된 2-클로로트리틸 링커의 양에 의해 결정된다. 상업용 Fmoc-Gly-2-클로로트리틸 수지를, 통상적으로 0.92 meq/g 로딩으로서 사용하였다. 이 규모는 상기 기재된 Fmoc-Gly-2-클로로트리틸 수지 대략 109 mg에 상응한다. 아미노산 커플링 전에, 모든 펩티드 합성 순서를 "수지-팽윤 절차"로서 하기 기재된 수지-팽윤 절차로 시작하였다. 1급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링은 하기 기재된 "단일-커플링 절차"를 사용하였다. 2급 아민 N-말단에 대한 아미노산의 커플링

은 하기 기재된 "이중-커플링 절차"를 사용하였다. 펩티드의 N-말단에 대한 클로로아세틸클로라이드의 커플링은 하기 상세화된 "클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차"에 의해 기재된다.

[1952] 수지-팽윤 절차:

[1953] 10 mL 폴리프로필렌 고체-상 반응 용기에 메리필드:링크 수지 (178 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 수지를 하기와 같이 3회 세척 (팽윤)하였다: 반응 용기에 DMF (2.0 mL)를 첨가하였으며, 이때 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 후, 용매를 프릿을 통해 배출하였다.

[1954] 단일-커플링 절차:

[1955] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량), 이어서 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1956] -(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산에 대한 단일-커플링:

[1957] 커플링을 상기와 같이 수행하였으며, 단지 30분 교반 시간을 사용하였다.

[1958] 이중-커플링 절차:

[1959] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 아미노산 (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 이어서 HATU (DMF 중 0.2M, 1.0 mL, 2 당량), 및 최종적으로 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 15분 동안 교반한 다음, 반응 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 2회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 DIPEA (DMF 중 0.4M, 1.0 mL, 4 당량), 이어서 아세트산 무수물 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 10분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 생성된 수지를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1960] 클로로아세틸 클로라이드 커플링 절차:

[1961] 이전 단계로부터의 수지가 들은 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 반응 용기에 피페리딘:DMF (20:80 v/v, 2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 3분 동안 교반한 다음, 용액을 프릿을 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 6회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프릿을 통하지 않음)

에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 30초 동안 교반한 후, 용액을 프리트를 통해 배출하였다. 반응 용기에 DIPEA (DMF 중 0.4M, 3.0 mL, 24 당량), 이어서 클로로아세틸 클로라이드 (DMF 중 0.8M, 1.5 mL, 13.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 주기적으로 30분 동안 교반한 다음, 용액을 프리트를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 3회 세척하였다: 각 세척에 대해, DMF (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프리트를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프리트를 통해 배출하였다. 수지를 하기와 같이 연속적으로 4회 세척하였다: 각 세척에 대해, CH_2Cl_2 (2.0 mL)를 용기의 상단 (하단 프리트를 통하지 않음)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주기적으로 90초 동안 교반한 후, 용액을 프리트를 통해 배출하였다. 생성된 수지를 N_2 스트림 하에 15분 동안 두었으며, 이때 수지는 경질이 되고, 용이하게 취급된다.

[1962] 전반적 탈보호 절차:

[1963] "탈보호 용액"은 40 mL 유리 바이알에서 트리플루오로아세트산 (22 mL), 페놀 (1.325 g), 물 (1.25 mL) 및 트라이소프로필실란 (0.5 mL)을 혼합으로써 제조하였다. 수지를 반응 용기로부터 제거하고, 4 mL 유리 바이알로 옮겼다. 바이알에 "탈보호 용액" (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진탕기 (1분 동안 1000 RPM, 이어서 1.5시간 동안 500 RPM)에서 격렬히 혼합하였다. 혼합물을 0.2 마이크로미터 시린지 필터를 통해 18X150 mm 시험 튜브로 여과하고, 고체를 "탈보호 용액" (1.0 mL)의 제2 부분으로 추출하였다. 18X150 mm 시험 튜브에서 합한 여과물을 Et_2O (15 mL)로 희석하였으며, 이때 상당량의 백색 고체가 침전되었다. 혼합물을 2분 동안 원심분리한 다음, 용액을 경사분리하였다. 고체를 Et_2O (20 mL) 중에 현탁시키고; 혼합물을 5분 동안 원심분리하고; 용액을 경사분리하였다. 최종 시간에 대해, 고체를 Et_2O (20 mL) 중에 현탁시키고; 혼합물을 5분 동안 원심분리하고; 용액을 경사분리하였다.

[1964] 고리화 절차:

[1965] 고체를 20 mL MeCN:수성 0.1M NH_4OAc (1:1) 중에 용해시키고, 용액을 수성 NaOH (1.0M)를 사용하여 조심스럽게 pH = 8.5-9.0으로 조정하였다. 이어서, 용액을 밤새 (대략 18시간) 정지 (교반, 필수적인 것은 아님)되도록 하였다. 1 mL DMSO를 첨가하고, 반응 용액을 스피드백 원심분리 증발기에서 약하게 가열하면서 밤새 농축시켰다. MeOH 대략 1 mL를 잔류물에 첨가하고, 생성된 용액을 개별 실시예에 기재된 방법에 의해 정제하였다. 대안적 고리화 절차로서, .1 mmol 규모 반응으로부터 수득된 물질을 ~5 방울의 휘니그 염기 (pH ~10)를 함유하는 ~20 mL MeOH에 녹였다. 이를 실온에서 밤새 교반 없이 정지되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 개별 실시예에 기재된 바와 같이 정제하였다.

[1966] 실시예 13051-13077, 13120-13128, 13141-13164, 및 14121-14126에 대한 일반적 트리아졸 형성 절차:

[1967] 1:1 물:t-BuOH (~0.016 M) 중 알킨 및 아지드 성분의 용액 (또는 일부 경우 현탁액 중)에 1.3 당량 (vs. 펩티드)의 소듐 (R)-2-((S)-1,2-디히드록시에틸)-4-히드록시-5-옥소-2,5-디히드로푸란-3-올레이트를 첨가하였다. 이어서, 0.2 당량 (vs. 펩티드)의 CuSO_4 (0.05 mg/μL 수용액으로서)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 ~18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 구체적 실시예에 기재된 바와 같이 정제용 HPLC 상에 직접 주입하였다.

[1968] 실시예 14051-14102에 대한 일반적 트리아졸 형성 절차:

[1969] t-BuOH (459 μl) / 물 (459 μl) 중 INT-1400J (48 mg, 0.023 mmol), (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (17.64 mg, 0.028 mmol), 소듐 (R)-2-((S)-1,2-디히드록시에틸)-4-히드록시-5-옥소-2,5-디히드로푸란-3-올레이트 (6.39 mg, 0.032 mmol) 및 황산구리 (II) 5수화물 (2.290 mg, 9.17 μmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.

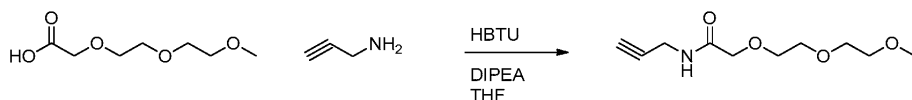
[1970] Fmoc-(S)-프로파르길글리신-2-클로로트리틸 수지의 제조

[1971] 3 mL DMF 및 20 mL DCM 중 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)펜트-4-인산 (0.671 g, 2.000 mmol)의 용액에 DIPEA (1.397 mL, 8.00 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 2.0 g 클로로트리틸 클로라이드 수지 (1.2 meq/g)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕시켰다. 용매를 여과하고, 수지를 17:2:1 DCM/MeOH/DIPEA (용액 10 mL와 함께 15분 동안 진탕시킨 다음, 여과함)로 캡핑하였다. 이를 2회 더 반복하였다. 수지를 DCM으로 2회, DMF로 4회, 및 DCM으로 6회 세척하였다. (각각의 사이클은 ~10분이었으며, 이어서 여과 (부호너 깔때기)함). 수지를 N_2 하에 건조시켜 수지 2.2 g, 0.9 mmol/g의 추정된 로딩을

수득하였다.

[1972] 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드의 제조

[1973] 반응식:



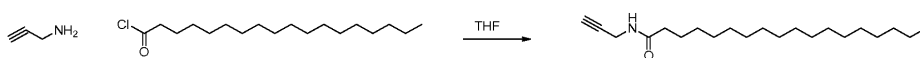
[1974]

[1975] THF (28.6 ml) 중 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)아세트산 (1.53 g, 8.59 mmol)의 용액에 프로프-2-인-1-아민 (0.660 ml, 10.30 mmol) 및 DIPEA (3.00 ml, 17.17 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HBTU (3.91 g, 10.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. ~1.5시간 후, LC/MS는 반응이 거의 완결로 진행되었음을 나타내었다. 용매를 백색 침전물로부터 경사분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹인 다음, NaHCO₃으로 추출하여 임의의 미반응 산을 제거하였다. 이어서, 유기 층을 0.1 M HCl로 2회 추출하여 과량의 염기를 제거하였다. 이어서, 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40g)에 적용하고, CH₂Cl₂ (60 mL), 이어서 600 mL 상에서 25% 아세톤/ CH₂Cl₂의 구배 및 최종적으로 300 mL에 대해 25% 아세톤/ CH₂Cl₂에서 유지로 용리시켰다. 적절한 분획을 합하여 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (102.2 mg, 0.475 mmol, 5.53% 수율)를 수득하였다.

[1976] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 (br. s., 1H), 4.11 (dd, J=5.6, 2.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 6H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.23 (t, J=2.5 Hz, 1H).

[1977] N-(프로프-2-인-1-일)스테아르아미드의 제조

[1978] 반응식:



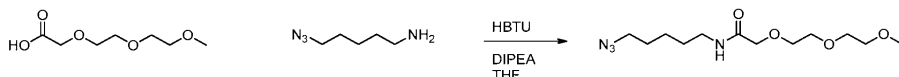
[1979]

[1980] 테트라히드로푸란 (2026 μl) 중 테트라데카노일 클로라이드 (200 mg, 0.810 mmol)의 용액에 프로프-2-인-1-아민 (208 μl, 3.24 mmol)을 첨가하였다. 주말 후, 목적 생성물은 LC/MS에 의해 발견되었다. 과량의 용매를 진공 하에 제거하고, 물을 첨가하였다. pH를 1M NaOH를 사용하여 ~10으로 조정하고, 혼합물을 CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. EtOAc/헥산 구배로 크로마토그래피하여 목적 물질을 수득하였다.

[1981] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 5.57 (br. s., 1H), 4.08 (dd, J=5.3, 2.5 Hz, 2H), 2.25 (t, J=2.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.31 (m, 24H), 0.92 - 0.87 (m, 3H).

[1982] N-(5-아지도펜틸)-2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)아세트아미드의 제조

[1983] 반응식:

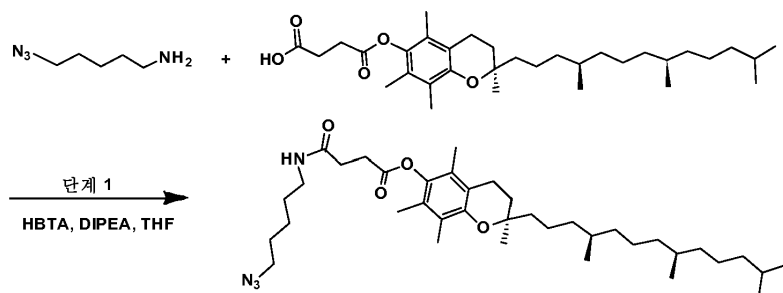


[1984]

[1985] THF (7483 μl) 중 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)아세트산 (400 mg, 2.245 mmol)의 용액에 5-아지도펜탄-1-아민 (317 mg, 2.469 mmol) 및 DIPEA (784 μl, 4.49 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HBTU (936 mg, 2.469 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. ~1.5시간 후, LC/MS는 반응이 거의 완결로 진행되었음을 나타내었다. 용매를 백색 침전물로부터 경사분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹인 다음, NaHCO₃으로 추출하여 임의의 미반응 산을 제거하였다. 이어서, 유기 층을 0.1 M HCl로 2회 추출하여 과량의 염기를 제거하였다. 이어서, 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 추가의 화학에 그대로 사용하였다. LC/MS: (M+H)⁺ = 289.15.

[1986] (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부

타노에이트



[1987]

[1988]

단계 1: (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트의 제조

[1989]

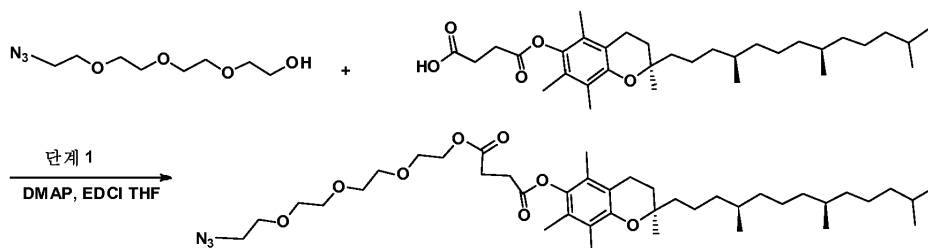
THF (6.72 ml) 중 5-아지도펜탄-1-아민 (0.320 g, 2.419 mmol), 비타민 E 숙시네이트 (1.07 g, 2.016 mmol), DIPEA (0.704 ml, 4.03 mmol) 및 HBTU (0.765 g, 2.016 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (실리카 겔, 300 g, 0에서 20% 아세톤 / CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (1.29 g, 2.013 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 4.87분; ESI-MS(+) m/z 641.4 (M + H)⁺;

[1990]

¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 3.26 - 3.15 (m, 4H), 2.95 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.62 (dt, J=12.8, 6.6 Hz, 4H), 2.13 - 2.06 (m, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.81 (m, 3H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.02 (m, 30H), 0.98 - 0.79 (m, 12H)

[1991]

2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트



[1992]

[1993]

단계 1: 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트의 제조

[1994]

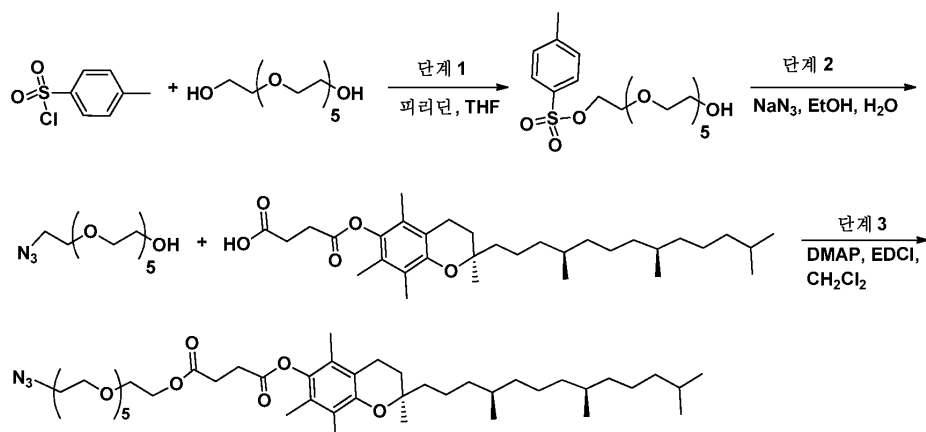
t-부틸메틸 에테르 중 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에탄올 (3.77 ml, 1.884 mmol), CH₂Cl₂ (11.35 ml) 중 비타민 E 숙시네이트 (1.0 g, 1.884 mmol), DMAP (0.092 g, 0.754 mmol) 및 EDCI (1.138 g, 5.93 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (실리카 겔, 300 g, 0에서 20% 아세톤 / CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (1.37 g, 1.872 mmol, 99% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.18분; ESI-MS(+) m/z 732.5 (M + H)⁺

[1995]

¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 12H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.95 (dd, J=7.5, 5.3 Hz, 2H), 2.78 (dd, J=7.4, 5.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.03 (m, 24H), 0.94 - 0.83 (m, 12H)

[1996]

17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트



[1997]

[1998]

단계 1: 17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실 4-메틸벤젠설포네이트의 제조:

[1999]

3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1,17-디올 (8 g, 28.3 mmol)을 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. 피리딘 (7.13 mL, 88 mmol)에 이어서 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (5.41 g, 28.4 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 회전-증발기에 의해 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 합한 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 합한 유기부를 1N 염산으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기부를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실 4-메틸벤젠설포네이트 (5.10 g, 11.68 mmol, 41.2% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 1.37분; ESI-MS(+) m/z 437.3 (M + H)⁺

[2000]

단계 2: 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-올의 제조

[2001]

17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실 4-메틸벤젠설포네이트 (5.10 g, 11.68 mmol)를 EtOH (37.4 mL) 중에 용해시켰다. 아지드하나트륨 (2.97 g, 45.7 mmol) 이어서 물 (1.498 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 환류 가온하고, 15시간 동안 교반하면서 유지하였다. 탁한 반응 혼합물을 회전-증발기에 의해 농축시켰다. 잔류물을 물로 처리하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 유기부를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 바이오타지 (실리카; 300g; 0에서 9% D MeOH / 디클로로메탄, 2400 mL 상에서)에 의해 정제하였다. 모든 유출물을 16x150 수집관에서 수집하였다. TLC (실리카; 5% MeOH- CH_2Cl_2 ; 아이오딘 챔버)에 의해 결정 시, 주요 피크 분획을 분리시키고, 농축 건조시켰다. 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-올 (3.08 g, 10.02 mmol, 86% 수율)을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 1.19분; ESI-MS(+) m/z 330.2 (M + Na);

[2002]

¹H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 3.73 - 3.61 (m, 20H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.39 (t, J=4.9 Hz, 2H).

[2003]

단계 3: 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-올의 제조

[2004]

CH_2Cl_2 (11.35 mL) 중 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-올 (0.579 g, 1.884 mmol), 비타민 E 숙시네이트 (1.0 g, 1.884 mmol), DMAP (0.092 g, 0.754 mmol) 및 EDCI (1.138 g, 5.93 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (SG, 300 g, 0에서 40% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (1.20 g, 1.463 mmol, 78% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.50분; ESI-MS(+) m/z 842.6 (M + Na).

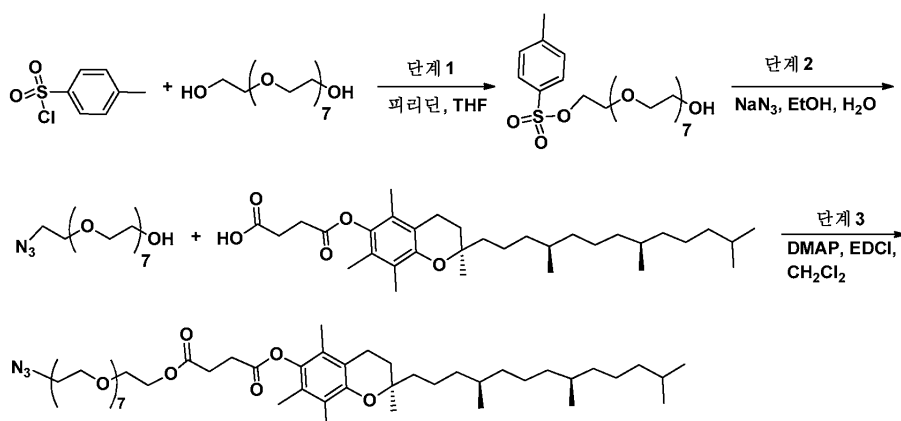
[2005]

¹H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 18H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 4H), 1.48 - 1.01 (m, 20H), 0.94 - 0.83 (m, 12H).

[2006]

23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실

((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트



[2007]

[2008]

단계 1: 23-히드록시-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 4-메틸벤젠설포네이트의 제조:

[2009]

3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코산-1,23-디올 (5.5 g, 14.85 mmol)을 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. 피리딘 (3.73 mL, 46.2 mmol)에 이어서 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (2.84 g, 14.88 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 회전-증발기에 의해 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 합한 수성 층을 디클로로메탄으로 역 추출하였다. 합한 유기부를 1N 염산으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기부를 $MgSO_4$ 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 23-히드록시-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 4-메틸벤젠설포네이트 (2.58 g, 4.92 mmol, 33.1% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 1.41분; ESI-MS(+) m/z 525.3 ($M + H$)⁺

[2010]

단계 2: 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코산-1-올의 제조

[2011]

23-히드록시-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 4-메틸벤젠설포네이트 (2.58 g, 4.92 mmol)를 EtOH (15.76 ml) 중에 용해시켰다. 아지드화나트륨 (1.250 g, 19.23 mmol) 이어서 물 (0.630 ml)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 환류 가온하고, 15시간 동안 교반하면서 유지하였다. 탁한 반응 혼합물을 회전-증발기에 의해 농축시켰다. 잔류물을 물로 처리하였다. 물질을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 유기부를 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 바이오타지 (실리카; 300g; 0에서 10% MeOH / 디클로로메탄, 2400 mL 상에서)에 의해 정제하였다. 모든 유출물을 16x150 수집관에서 수집하였다. TLC (실리카; 5% MeOH- CH_2Cl_2 ; 아이오딘 챔버)에 의해 결정 시 주요 피크 분획을 분리시키고, 농축 건조시켰다. 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코산-1-올 (1.55 g, 3.92 mmol, 80% 수율)을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 1.18분; ESI-MS(+) m/z 396.3 ($M + H$)⁺;

[2012]

¹H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 3.75 - 3.60 (m, 28H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H).

[2013]

단계 3: 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-올의 제조

[2014]

CH_2Cl_2 (11.35 ml) 중 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코산-1-올 (0.745 g, 1.884 mmol), 비타민 E 숙시네이트 (1.0 g, 1.884 mmol), DMAP (0.092 g, 0.754 mmol) 및 EDCI (1.138 g, 5.93 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (SG, 300 g, 0에서 50% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (0.77 g, 0.848 mmol, 45.0% 수율)를 수득하였다.

[2015]

분석 조건 D: 체류 시간 = 5.04분; ESI-MS(+) m/z 908.9 ($M + H$)⁺

[2016]

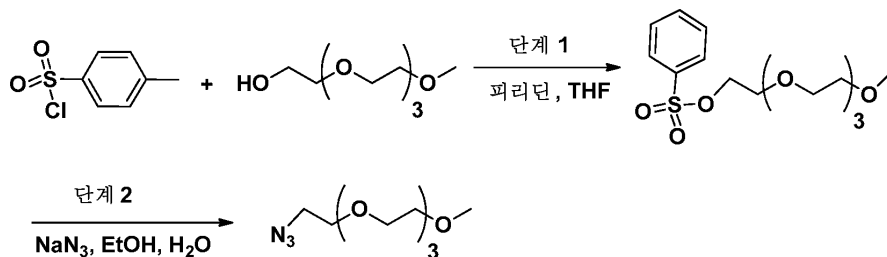
¹H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 28H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.96 (dd, J=7.5, 5.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (d, J=17.1 Hz,

6H), 1.83 (dq, J=18.4, 6.7 Hz, 2H), 1.64 - 1.04 (m, 24H), 0.97 - 0.79 (m, 12H).

[2017]

23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실

((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트



[2018]

[2019]

단계 1: 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 4-메틸벤젠술포네이트의 제조

[2020]

2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-올 (5.0 g, 24.01 mmol)을 THF (20.01 ml) 중에 용해시켰다. 피리딘 (5.83 ml, 72.0 mmol)에 이어서 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (5.49 g, 28.8 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 회전-증발기에 의해 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 물질을 포화 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 합한 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 합한 유기부를 1N 염산으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기부를 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축 건조시켜 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 4-메틸벤젠술포네이트 (4.12 g, 11.37 mmol, 47.3% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2021]

단계 2: 13-아지도-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸의 제조

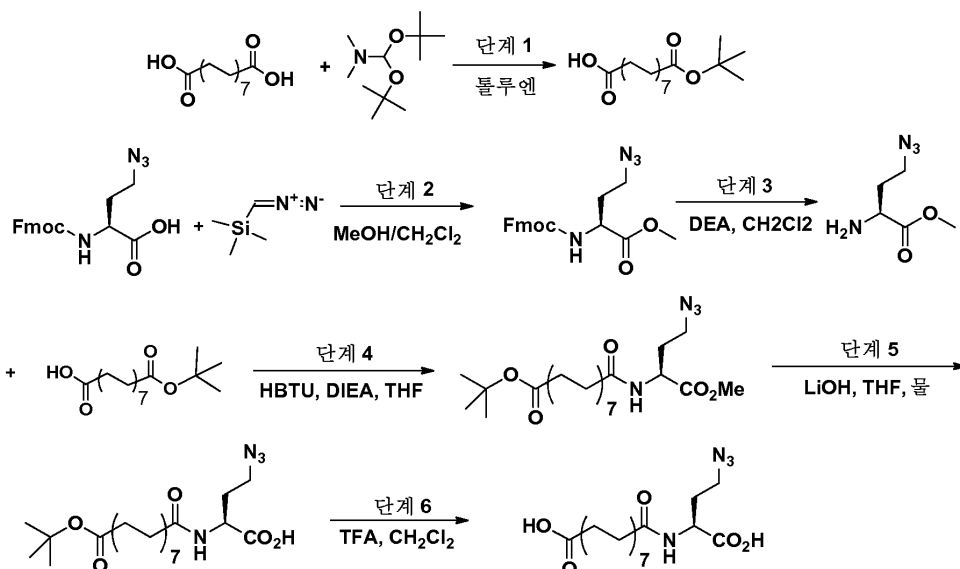
[2022]

2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 4-메틸벤젠술포네이트 (4.12 g, 11.37 mmol)를 EtOH (18.22 ml) 중에 용해시켰다. 아지드화나트륨 (1.478 g, 22.73 mmol) 이어서 물 (0.729 ml)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 환류 가온하고, 15시간 동안 교반하면서 유지하였다. 탁한 반응 혼합물을 회전-증발기에 의해 농축시켰다. 잔류물을 물로 처리하였다. 물질을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 유기부를 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 바이오타지 (실리카; 300g; 0에서 9% D MeOH / 디클로로메탄, 2400 mL 상에서)에 의해 정제하였다. 모든 유출물을 16x150 수집관에 서 수집하였다. TLC (실리카; 5% MeOH- CH_2Cl_2 ; 아이오딘 챔버)에 의해 결정 시 주요 피크 분획을 단리시키고, 농축 건조시켰다. 13-아지도-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸 (1.17 g, 5.02 mmol, 44.1% 수율)을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. m/z 에서의 $[M+H]^+$ 234 및 m/z 에서의 소듐 부가물 $[M+Na]^+$ 256;

[2023]

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 3.74 - 3.60 (m, 12H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 5H).

[2024] (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산



[2025]

[2026] 단계 1: 16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸산의 제조

[2027] 헥사데칸디오산 (4.5 g, 15.71 mmol)을 톨루엔 (28.1 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민 (10.10 ml, 42.1 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 용매를 진공 하에 50℃에서 제거하고, 조 물질을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (75 mL, 1:1) 중에 현탁시키고, 15 분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, CH_2Cl_2 (25 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 생성된 물질을 CH_2Cl_2 (6 mL) 중에 현탁시키고, 10분 동안 얼음으로 냉각시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸산 (2.56 g, 7.47 mmol, 47.6% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.04분; ESI-MS(+) m/z 269.3 [M - $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$];

[2028] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 2.33 - 2.18 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 4H), 1.50 - 1.43 (m, 9H), 1.40 - 1.25 (m, 20H).

[2029] 단계 2: (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트의 제조

[2030] MeOH (4.21 ml) / CH_2Cl_2 (12.64 ml) 중 (2S)-N-FMOC-4-아지도-부탄산 (1.0 g, 2.73 mmol)의 혼합물에 디에틸 에테르 중 (트리메틸실릴)디아조메탄 (2.047 ml, 4.09 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2031] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 7.81 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.22 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 1H).

[2032] 단계 3: (S)-메틸 4-아지도-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트의 제조

[2033] CH_2Cl_2 (4 mL) 중 (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트 (1.038 g, 2.73 mmol) 및 디에틸아민 (4.0 mL, 38.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 S.M.의 소멸 및 FMOC 관련 피크와 함께 생성물 형성을 나타내었다. 농축시키고, 생성된 생성물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2034] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.05 - 1.91

(m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H).

[2035] 단계 4: (S)-tert-부틸 16-((4-아지도-1-메톡시-1-옥소부탄-2-일)아미노)-16-옥소헥사데카노에이트의 제조

[2036] THF (27.3 ml) 중 (S)-메틸 2-아미노-4-아지도부타노에이트 (0.432 g, 2.73 mmol), 16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸산 (0.935 g, 2.73 mmol), DIPEA (1.907 ml, 10.92 mmol) 및 HBTU (1.035 g, 2.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (SG, 300 g, 0에서 10% 아세톤 / CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 16-((4-아지도-1-메톡시-1-옥소부탄-2-일)아미노)-16-옥소헥사데카노에이트 (1.3 g, 2.69 mmol, 99% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.62분; ESI-MS(+) m/z 483.3 (M+H)⁺

[2037] 단계 5: (S)-4-아지도-2-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)부탄산의 제조

[2038] (S)-tert-부틸 16-((4-아지도-1-메톡시-1-옥소부탄-2-일)아미노)-16-옥소헥사데카노에이트 (1.3 g, 2.69 mmol)를 THF (13.47 ml) 중에 용해시키고, 이어서 LiOH (0.323 g, 13.47 mmol) 및 물 (13.47 ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 반응 혼합물을 건조시켰다. 생성된 (S)-4-아지도-2-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)부탄산을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

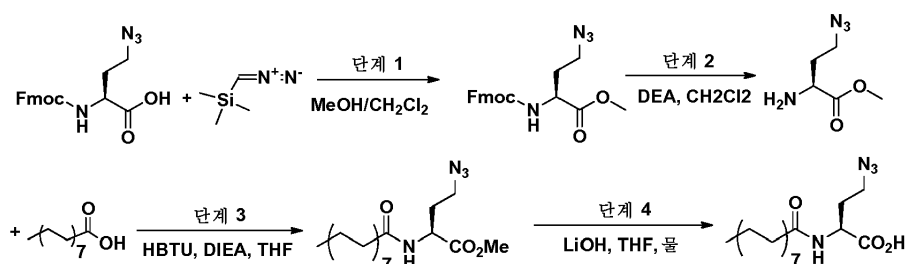
[2039] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.56분; ESI-MS(+) m/z 469.4 (M+H)⁺

[2040] 단계 6: (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산의 제조

[2041] DCM (20 mL) 중 (S)-4-아지도-2-(16-(tert-부톡시)-16-옥소헥사데칸아미도)부탄산 (1261 mg, 2.69 mmol) 및 TFA (3 mL, 38.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 10분 및 12분에서 정지)에 의해 정제하여 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (326 mg, 0.790 mmol, 29.4% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.30분; ESI-MS(+) m/z 413.3 (M+H)⁺;

[2042] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.52 (dd, J=9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.63 (dquin, J=14.1, 7.1 Hz, 4H), 1.48 - 1.17 (m, 20H).

[2043] (S)-메틸 4-아지도-2-팔미트아미도부타노에이트



[2044]

[2045] 단계 1: (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트의 제조

[2046] MeOH (4.21 ml) / CH₂Cl₂ (12.64 ml) 중 (2S)-N-FMOC-4-아지도-부탄산 (1.0 g, 2.73 mmol)의 혼합물에 디에틸 에테르 중 (트리메틸실릴)디아조메탄 (2.047 ml, 4.09 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2047] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.81 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.22 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 1H).

[2048] 단계 2: (S)-메틸 4-아지도-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트의 제조

[2049] CH₂Cl₂ (4 mL) 중 (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트 (1.038 g,

2.73 mmol) 및 디에틸아민 (4.0 mL, 38.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 S.M.의 소멸 및 Fmoc 관련 피크와 함께 생성물 형성을 나타내었다. 농축시키고, 생성된 생성물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2050] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H).

[2051] 단계 3: (S)-메틸 4-아지도-2-팔미트아미도부타노에이트의 제조

[2052] THF (6667 μl) 중 (S)-메틸 2-아미노-4-아지도부타노에이트, TFA (544 mg, 2.00 mmol), 팔미트산 (513 mg, 2.000 mmol), DIPEA (1397 μl , 8.00 mmol) 및 HBTU (758 mg, 2.000 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (SG, 300 g, 0에서 85% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-아지도-2-팔미트아미도부타노에이트 (477 mg, 1.203 mmol, 60.1% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.75분; ESI-MS(+) m/z 397.3 (M+H) $^+$;

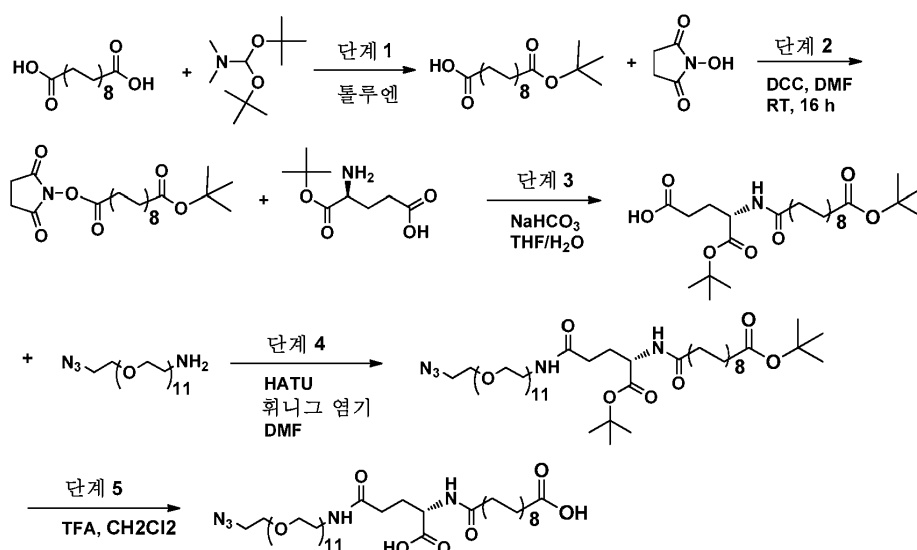
[2053] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 4.53 (dd, J=9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 24H), 0.94 - 0.84 (m, 3H).

[2054] 단계 4: (S)-메틸 4-아지도-2-팔미트아미도부타노에이트의 제조

[2055] (S)-메틸 4-아지도-2-팔미트아미도부타노에이트 (477 mg, 1.203 mmol)를 THF (6014 μl) 중에 용해시키고, 이어서 LiOH (144 mg, 6.01 mmol) 및 물 (6014 μl)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 반응 혼합물을 건조시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 1 N HCl을 첨가하여 산성화시켰다. CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (440 mg, 1.150 mmol, 96% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.71분; ESI-MS(+) m/z 383.3 (M+H) $^+$

[2056] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 4.56 - 4.47 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.14 (dddd, J=14.3, 7.8, 6.9, 4.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.49 - 1.12 (m, 24H), 1.01 - 0.80 (m, 3H).

[2057] (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산



[2058]

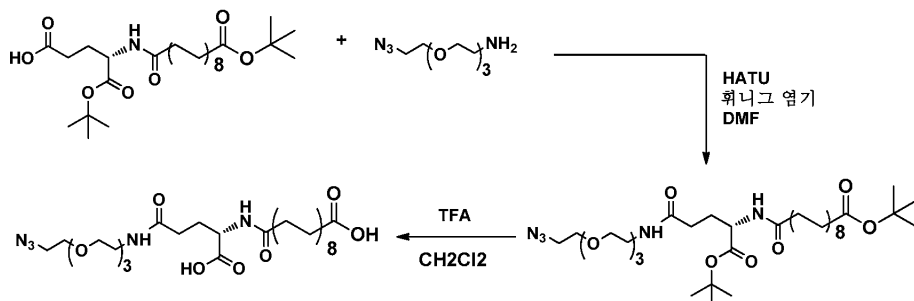
[2059] 단계 1: 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산의 제조

- [2060] 옥타데칸산 (7.5 g, 23.85 mmol)을 톨루엔 (42.6 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민 (15.33 ml, 63.9 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 용매를 진공 하에 50℃에서 제거하고, 조 물질을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (110 mL, 1:1) 중에 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, CH_2Cl_2 (40 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0에서 25% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (3.95 g, 10.66 mmol, 44.7% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.04분; ESI-MS(+) m/z 297.3 [M - $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$]
- [2061] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.40 - 1.25 (m, 24H).
- [2062] 단계 2: 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트의 제조
- [2063] DCC (5.11 ml, 5.11 mmol)를 DMF (48 mL) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (1.72 g, 4.64 mmol) 및 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.588 g, 5.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.
- [2064] 단계 3: (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산의 제조
- [2065] 물 (5.80 ml)을 THF (17.41 ml) 중 (S)-4-아미노-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산 (1.038 g, 5.11 mmol), 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트 (2.171 g, 4.64 mmol), 중탄산나트륨 (0.468 g, 5.57 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 THF를 제거하고, HCl (6.04 ml, 6.04 mmol)을 첨가하고, pH를 0℃에서 2-3으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (아세톤 / CH_2Cl_2 0에서 25%)에 의해 정제하여 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (2.29 g, 4.12 mmol, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.74분; ESI-MS(+) m/z 555.6 (M+H)⁺
- [2066] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 4.32 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 5H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 18H), 1.44 - 1.26 (m, 24H).
- [2067] 단계 4: (S)-tert-부틸 1-아지도-40-(tert-부톡시카르보닐)-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오에이트의 제조
- [2068] DMF (1593 μl) 중 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (438 mg, 0.789 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (275 μl , 1.577 mmol) 및 HATU (400 mg, 1.051 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 35-아지도-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사펜타트리아콘탄-1-아민 (300 mg, 0.526 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다.
- [2069] 혼합물을 물에 붓고, CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 1-아지도-40-(tert-부톡시카르보닐)-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.84분; ESI-MS(+) m/z 1109.1 (M+H)⁺
- [2070] 단계 5: (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산의 제조
- [2071] DCM (3.0 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-아지도-40-(tert-부톡시카르보닐)-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오에이트 (280 mg, 0.253 mmol) 및 TFA (3 mL, 38.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메덱스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 10분 및 12분에서 정지)에 의해 정제하여 (S)-1-아지도-40-카르

복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (124 mg, 0.124 mmol, 49.3% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.43분; ESI-MS(+) m/z 996.9 (M+H)⁺;

[2072] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.84 - 3.27 (m, 48H), 2.39 - 2.11 (m, 7H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 4H), 1.44 - 1.18 (m, 24H).

[2073] (S)-1-아지도-16-카르복시-13,18-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,17-디아자펜타트리아콘탄-35-오익산

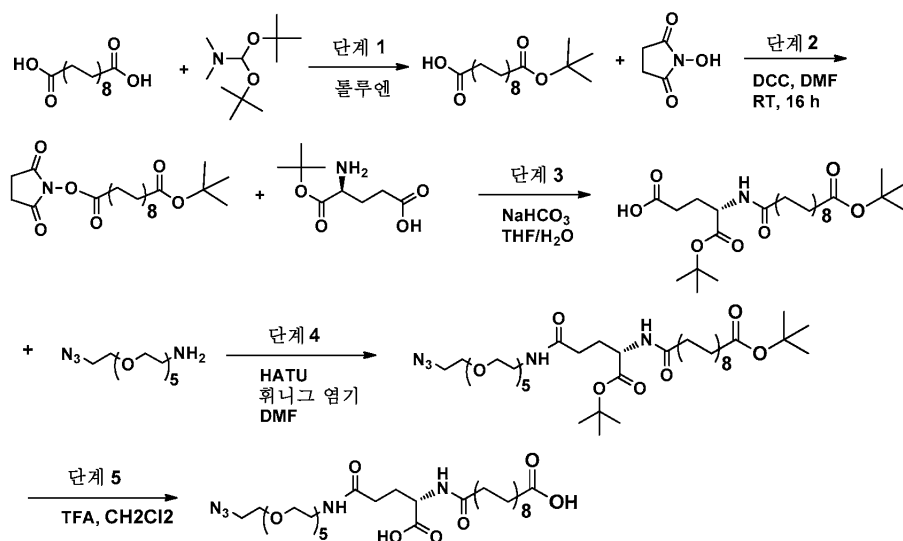


[2074]

[2075] 단계 1: DMF (4498 μl) 중 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민 (113 mg, 0.517 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (314 μl, 1.799 mmol), 이어서 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (250 mg, 0.450 mmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU (342 mg, 0.900 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. LC/MS는 목적 m/z로의 전환을 나타내었다. 고진공 상에 DMF를 제거한 다음, 잔류물을 실리카 겔 (40g)에 적용하고, DCM (100 mL)에 이어서 540 mL 상에서 75% DCM/아세톤의 구배 및 최종적으로 150 mL에 대해 75% DCM/아세톤에서 유지로 용리시켰다. 목적 분획을 합하였다. 물질을 후속 단계에 그대로 이행하였다.

[2076] 단계 2: DCM (5476 μl) 중 (S)-tert-부틸 1-아지도-16-(tert-부톡시카르보닐)-13,18-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,17-디아자펜타트리아콘탄-35-오에이트 (414.0 mg, 0.548 mmol)의 용액에 TFA (1266 μl, 16.43 mmol)를 첨가하였다. LC/MS는 느린 반응을 나타내었고, 따라서 또 다른 14 당량 TFA를 첨가하고, 혼합물을 추가로 교반하였다. 또 다른 ~6시간 후, LC/MS는 거의 완전한 반응을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 휘니그 염기/MeOH (~1%)에 녹였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 5회 주입으로 정제하였다: (30 X 100 mm HPLC 루나 악시아 C18 50에서 100% A:B, 10분에 걸침, 100%B에서 5분 (A는 90:10:0.1 물:MeOH:TFA이고; B는 90:10:0.1 MeOH:물:TFA임)). 목적 분획을 합하고, 농축시켜 (S)-1-아지도-16-카르복시-13,18-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,17-디아자펜타트리아콘탄-35-오익산 (112.4 mg, 0.124 mmol, 22.64% 수율)을 수득하였다. LC/MS: (M+H)⁺ = 644.45.

[2077] (S)-1-아지도-22-카르복시-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18,23-디아자헥테트라콘탄-41-오익산



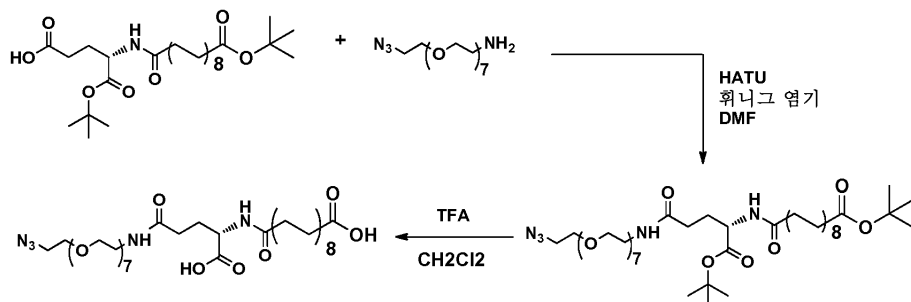
[2078]

- [2079] 단계 1: 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산의 제조
- [2080] 옥타데칸디오산 (7.5 g, 23.85 mmol)을 톨루엔 (42.6 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민 (15.33 ml, 63.9 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 용매를 진공 하에 50℃에서 제거하고, 조 물질을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (110 mL, 1:1) 중에 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, CH_2Cl_2 (40 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0에서 25% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (3.95 g, 10.66 mmol, 44.7% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.04분; ESI-MS(+) m/z 297.3 [M - OC(CH₃)₃];
- [2081] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.40 - 1.25 (m, 24H).
- [2082] 단계 2: 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트의 제조
- [2083] DCC (5.11 ml, 5.11 mmol)를 DMF (48 mL) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (1.72 g, 4.64 mmol) 및 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.588 g, 5.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.
- [2084] 단계 3: (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산의 제조
- [2085] 물 (5.80 ml)을 THF (17.41 ml) 중 (S)-4-아미노-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산 (1.038 g, 5.11 mmol), 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트 (2.171 g, 4.64 mmol), 중탄산나트륨 (0.468 g, 5.57 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 THF를 제거하고, HCl (6.04 ml, 6.04 mmol)을 첨가하고, pH를 0℃에서 2-3으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (아세톤 / CH_2Cl_2 0에서 25%)에 의해 정제하여 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (2.29 g, 4.12 mmol, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.74분; ESI-MS(+) m/z 555.6 (M+H)⁺
- [2086] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.32 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 5H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 18H), 1.44 - 1.26 (m, 24H).
- [2087] 단계 4: (S)-tert-부틸 1-아지도-22-(tert-부톡시카르보닐)-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18,23-디아자헨테트라콘탄-41-오에이트의 제조
- [2088] DMF (4048 μl) 중 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (225 mg, 0.405 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (212 μl, 1.214 mmol) 및 HATU (308 mg, 0.810 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-아민, HCl (139 mg, 0.405 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (220 g, 실리카 겔, 10에서 60% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 1-아지도-22-(tert-부톡시카르보닐)-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18,23-디아자헨테트라콘탄-41-오에이트 (330 mg, 0.391 mmol, 97% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.88분; ESI-MS(+) m/z 844.7 (M+H)⁺;
- [2089] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 18H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 18H), 1.41 - 1.27 (m, 24H).
- [2090] 단계 5: 제조 (S)-1-아지도-22-카르복시-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18,23-디아자헨테트라콘탄-41-오익산
- [2091] DCM (3.0 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-아지도-22-(tert-부톡시카르보닐)-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-

18,23-디아자헵테트라콘탄-41-오에이트 (330 mg, 0.391 mmol) 및 TFA (0.422 mL, 5.47 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 150mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 10분 및 13분에서 정지)에 의해 정제하여 (S)-1-아지도-22-카르복시-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-헵타옥사-18,23-디아자헵테트라콘탄-41-오익산 (101 mg, 0.138 mmol, 35.3% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.42분; ESI-MS(+) m/z 732.5 (M+H)⁺

[2092]

(S)-1-아지도-28-카르복시-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오익산



[2093]

[2094]

단계 1: DMF (4498 μ l) 중 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코산-1-아민 (204 mg, 0.517 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (314 μ l, 1.799 mmol), 이어서 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (250 mg, 0.450 mmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU (342 mg, 0.900 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. LC/MS는 목적 m/z로의 전환을 나타내었다. 고진공 상에 DMF를 제거한 다음, 잔류물을 실리카 겔 (40g)에 적용하고, DCM (90 mL)에 이어서 540 mL 상에서 75% DCM/아세톤의 구배 및 최종적으로 150 mL에 대해 75% DCM/아세톤에서 유지로 용리시켰다. 목적 분획을 합하여 (S)-tert-부틸 1-아지도-28-(tert-부톡시카르보닐)-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오에이트 (394.2 mg, 0.423 mmol, 94% 수율)를 수득하였다.

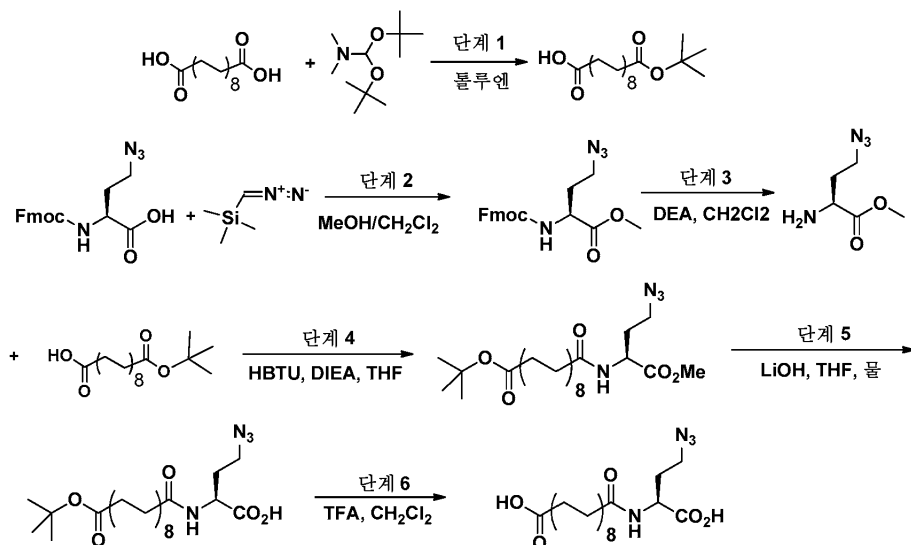
[2095]

단계 2: DCM (4229 μ l) 중 (S)-tert-부틸 1-아지도-28-(tert-부톡시카르보닐)-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오에이트 (394.2 mg, 0.423 mmol)의 용액에 TFA (456 μ l, 5.92 mmol)를 첨가하였다. LC/MS는 느린 반응을 나타내었고, 따라서 또 다른 14 당량 TFA를 첨가하고, 혼합물을 추가로 교반하였다. 또 다른 ~6시간 후, LC/MS는 거의 완전한 반응을 나타내었다. 용매를 진공하에 제거하였다. 혼합물을 MeOH에 녹였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 7회 주입으로 정제하였다: (30 X 100 mm HPLC 루나 악시아 C18 50에서 100% A:B, 10분에 걸침, 100%B에서 5분 (A는 90:10:0.1 물:MeOH:TFA이고; B는 90:10:0.1 MeOH:물:TFA임)). 스피드백 적절한 분획. (S)-1-아지도-28-카르복시-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오익산 (121.0 mg, 0.148 mmol, 34.9% 수율)을 단리시켰다. LC/MS: (M+H)⁺ = 820.60.

[2096]

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.51 (q, J=6.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 27H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.65 (quin, J=7.4 Hz, 4H), 1.39 - 1.24 (m, 25H).

[2097] (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산



[2098]

[2099] 단계 1: 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산의 제조

[2100] 옥타데칸디오산 (7.5 g, 23.85 mmol)을 톨루엔 (42.6 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸에탄아민 (15.33 ml, 63.9 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 용매를 진공 하에 50℃에서 제거하고, 조 물질을 CH₂Cl₂/EtOAc (110 mL, 1:1) 중에 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, CH₂Cl₂ (40 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (300 g, SG, 100% CH₂Cl₂ 1000 mL 첫째로 및 이어서 0에서 25% 아세톤 / CH₂Cl₂, 2000 mL)에 의해 정제하여 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (3.82 g, 10.31 mmol, 43.2% 수율)을 수득하였다.

[2101] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.85분; ESI-MS(+) m/z 297.3 [M - OC(CH₃)₃];

[2102] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (m, 24H).

[2103] 단계 2: (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트의 제조

[2104] MeOH (4.21 ml) / CH₂Cl₂ (12.64 ml) 중 (2S)-N-FMOC-4-아지도-부탄산 (1.0 g, 2.73 mmol)의 혼합물에 디에틸 에테르 중 (트리메틸실릴)디아조메탄 (2.047 ml, 4.09 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

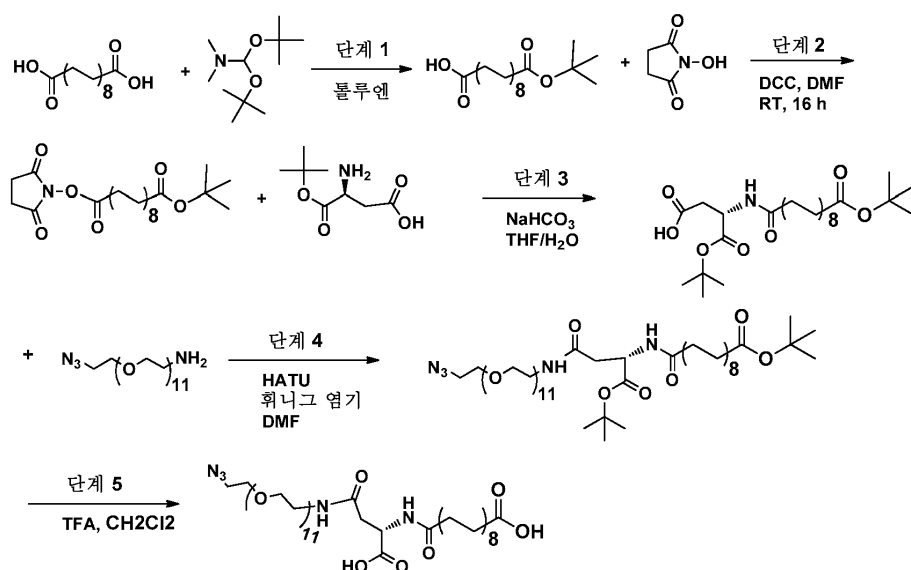
[2105] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.81 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.22 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 1H).

[2106] 단계 3: (S)-메틸 4-아지도-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트의 제조

[2107] CH₂Cl₂ (4 mL) 중 (S)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아지도부타노에이트 (1.038 g, 2.73 mmol) 및 디에틸아민 (4.0 mL, 38.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 S.M.의 소멸 및 Fmoc 관련 피크와 함께 생성물 형성을 나타내었다. 농축시키고, 생성된 생성물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2108] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H).

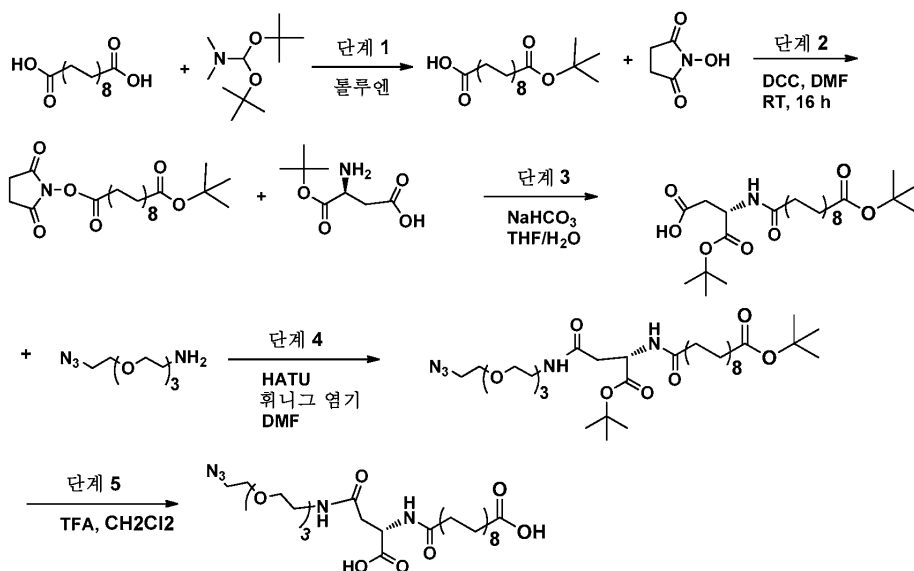
- [2109] 단계 4: (S)-tert-부틸 18-((4-아지도-1-메톡시-1-옥소부탄-2-일)아미노)-18-옥소옥타데카노에이트의 제조
- [2110] THF (27.3 ml) 중 (S)-메틸 2-아미노-4-아지도부타노에이트 (0.432 g, 2.73 mmol), 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (1.012 g, 2.73 mmol), DIPEA (1.907 ml, 10.92 mmol) 및 HBTU (1.035 g, 2.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (실리카 겔, 300 g, 0에서 10% 아세톤 / CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 18-((4-아지도-1-메톡시-1-옥소부탄-2-일)아미노)-18-옥소옥타데카노에이트 (1.37 g, 2.68 mmol, 98% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.87분; ESI-MS(+) m/z 533.3 (M+Na)⁺;
- [2111] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.54 (dd, J=9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (br. s., 24H).
- [2112] 단계 5: (S)-4-아지도-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산의 제조
- [2113] (S)-tert-부틸 18-((4-아지도-1-메톡시-1-옥소부탄-2-일)아미노)-18-옥소옥타데카노에이트 (1.37 g, 2.68 mmol)를 THF (13.41 ml) 중에 용해시키고, 이어서 수산화리튬 (0.321 g, 13.41 mmol) 및 물 (13.41 ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 생성된 (S)-4-아지도-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산을 후속 단계에 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.62분; ESI-MS(+) m/z 497.4 (M+H)⁺.
- [2114] 단계 6: (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산의 제조
- [2115] DCM (20 ml) 중 (S)-4-아지도-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산 (1.332 g, 2.68 mmol) 및 TFA (2.89 ml, 37.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메덱스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 10분 및 12분에서 정지)에 의해 정제하여 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (451 mg, 1.024 mmol, 38.2% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.42분; ESI-MS(+) m/z 441.2 (M+H)⁺;
- [2116] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.51 (dd, J=9.4, 4.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 3H), 2.37 - 2.22 (m, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 24H).
- [2117] (S)-1-아지도-39-카르복시-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오익산



[2118]

- [2119] 단계 1: 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산의 제조
- [2120] 옥타데칸디오산 (7.5 g, 23.85 mmol)을 톨루엔 (42.6 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민 (15.33 ml, 63.9 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 용매를 진공 하에 50℃에서 제거하고, 조 물질을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (110 mL, 1:1) 중에 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, CH_2Cl_2 (40 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0에서 25% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (3.95 g, 10.66 mmol, 44.7% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.04 분; ESI-MS(+) m/z 297.3 [M - OC(CH₃)₃];
- [2121] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.40 - 1.25 (m, 24H).
- [2122] 단계 2: 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트의 제조
- [2123] DCC (5.11 ml, 5.11 mmol)를 DMF (48 mL) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (1.72 g, 4.64 mmol) 및 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.588 g, 5.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.
- [2124] 단계 3: (S)-4-(tert-부톡시)-3-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-4-옥소부탄산의 제조
- [2125] 물 (6.74 ml)을 THF (20.21 ml) 중 (S)-3-아미노-4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산 (1.122 g, 5.93 mmol), 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트 (2.52 g, 5.39 mmol), 중탄산나트륨 (0.543 g, 6.47 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 THF를 제거하고, HCl (7.01 ml, 7.01 mmol)을 첨가하고, pH를 0℃에서 2-3으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 생성된 생성물을 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.83분; ESI-MS(+) m/z 542.3 (M+H)⁺;
- [2126] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 4.64 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.39 (m, 18H), 1.39 - 1.26 (m, 24H).
- [2127] 단계 4: (S)-tert-부틸 1-아지도-39-(tert-부톡시카르보닐)-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오에이트의 제조
- [2128] DMF (3692 μl) 중 (S)-4-(tert-부톡시)-3-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-4-옥소부탄산 (200 mg, 0.369 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (193 μl, 1.108 mmol) 및 HATU (281 mg, 0.738 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 35-아지도-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사펜타트리아콘탄-1-아민 (211 mg, 0.369 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 생성물을 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.79분; ESI-MS(+) m/z 1194.7 (M+H)⁺.
- [2129] 단계 5: (S)-1-아지도-39-카르복시-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오익산의 제조
- [2130] DCM (5 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-아지도-39-(tert-부톡시카르보닐)-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오에이트 (404 mg, 0.369 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메닉스 루나 30 x 150mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 12분 및 13분에서 정지)에 의해 정제하여 (S)-1-아지도-39-카르복시-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오익산 (128 mg, 0.130 mmol, 35.3% 수율) (4 단계 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.44분; ESI-MS(+) m/z 982.5 (M+H)⁺.

[2131] (S)-1-아지도-15-카르복시-13,17-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,16-디아자테트라트리아콘탄-34-오익산



[2132]

[2133] 단계 1: 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산의 제조

[2134] 옥타데칸디오산 (7.5 g, 23.85 mmol)을 톨루엔 (42.6 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민 (15.33 ml, 63.9 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 용매를 진공 하에 50℃에서 제거하고, 조 물질을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (110 mL, 1:1) 중에 현탁시키고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, CH_2Cl_2 (40 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0에서 25% 아세톤 / CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (3.95 g, 10.66 mmol, 44.7% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 5.04 분; ESI-MS(+) m/z 297.3 [M - $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$];

[2135] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.40 - 1.25 (m, 24H).

[2136] 단계 2: 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트의 제조

[2137] DCC (5.11 ml, 5.11 mmol)를 DMF (48 mL) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (1.72 g, 4.64 mmol) 및 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.588 g, 5.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2138] 단계 3: (S)-4-(tert-부톡시)-3-((18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-4-옥소부탄산의 제조

[2139] 물 (6.74 ml)을 THF (20.21 ml) 중 (S)-3-아미노-4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산 (1.122 g, 5.93 mmol), 1-tert-부틸 18-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 옥타데칸디오에이트 (2.52 g, 5.39 mmol), 중탄산나트륨 (0.543 g, 6.47 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 THF를 제거하고, HCl (7.01 ml, 7.01 mmol)을 첨가하고, pH를 0℃에서 2-3으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 생성된 생성물을 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.83분; ESI-MS(+) m/z 542.3 (M+H) $^+$;

[2140] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 4.64 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.39 (m, 18H), 1.39 - 1.26 (m, 24H).

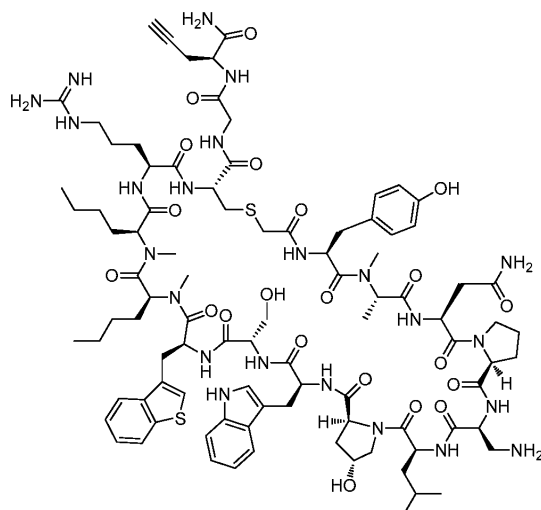
[2141] 단계 4: (S)-tert-부틸 1-아지도-15-(tert-부톡시카르보닐)-13,17-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,16-디아자테트라트리아콘탄-34-오에이트의 제조

[2142] DMF (6460 μ l) 중 (S)-4-(tert-부톡시)-3-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-4-옥소부탄산 (350 mg, 0.646 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (338 μ l, 1.938 mmol) 및 HATU (491 mg, 1.292 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민 (141 mg, 0.646 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 생성물을 그대로 사용하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.90분; ESI-MS(+) m/z 742.5 (M+H)⁺

[2143] 단계 5: (S)-1-아지도-15-카르복시-13,17-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,16-디아자테트라트리아콘탄-34-오익산의 제조

[2144] DCM (10 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-아지도-15-(tert-부톡시카르보닐)-13,17-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,16-디아자테트라트리아콘탄-34-오에이트 (479 mg, 0.646 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 150mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 10분 및 12분에서 정지)에 의해 정제하여 (S)-1-아지도-15-카르복시-13,17-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,16-디아자테트라트리아콘탄-34-오익산 (119 mg, 0.189 mmol, 29.2% 수율) (4 단계 수율)을 수득하였다; 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.44분; ESI-MS(+) m/z 630.2 (M+H)⁺.

[2145] INT-1300A의 제조

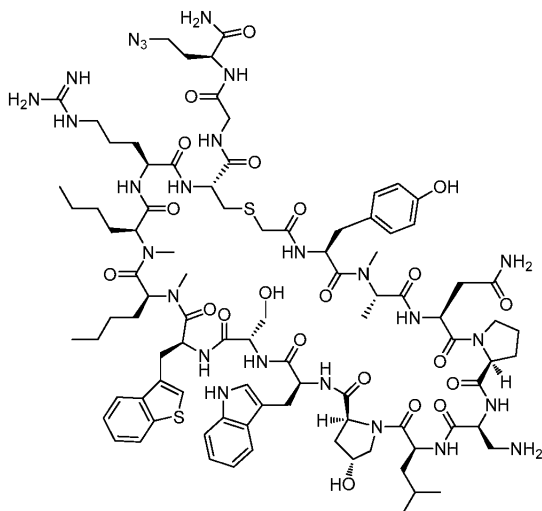


중간체 1300A

[2146] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다.

[2147] C1Ac-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Arg-Cys-Gly- [(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 37.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.56분; ESI-MS(+) m/z 986.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.86분; ESI-MS(+) m/z 986.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2148] INT-1300B의 제조



중간체 1300B

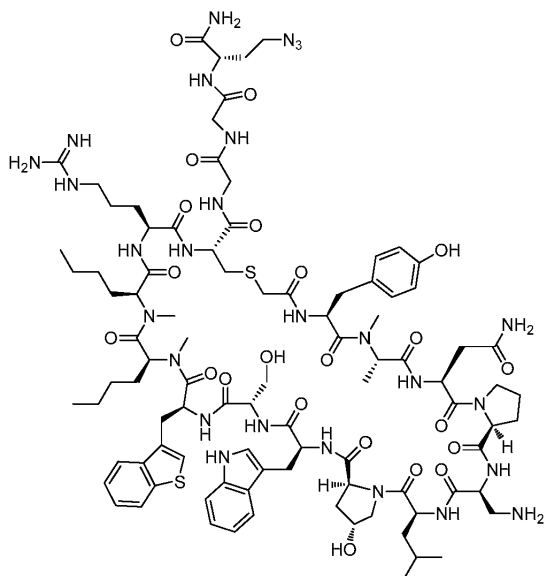
[2149]

[2150]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Arg-Cys-Gly- [(S)-아지도-Dab]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 50.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.61분; ESI-MS(+) m/z 1002.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.82분; ESI-MS(+) m/z 1002.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2151]

INT-1300C의 제조



중간체 1300C

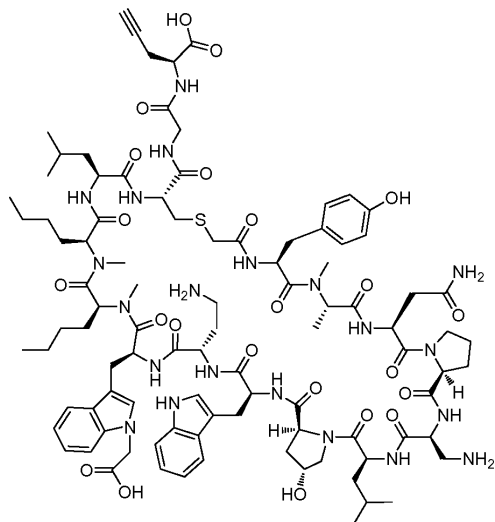
[2152]

[2153]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Arg-Cys-Gly-Gly- [(S)-아지도-Dab]; 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 45-85% B, 30분에

걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.60분; ESI-MS(+) m/z 1030.7 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.83분; ESI-MS(+) m/z 1030.6 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 1029.9931 ($M+2H$) 실측치: 1029.9898 ($M+2H$).

[2154] INT-1300V의 제조

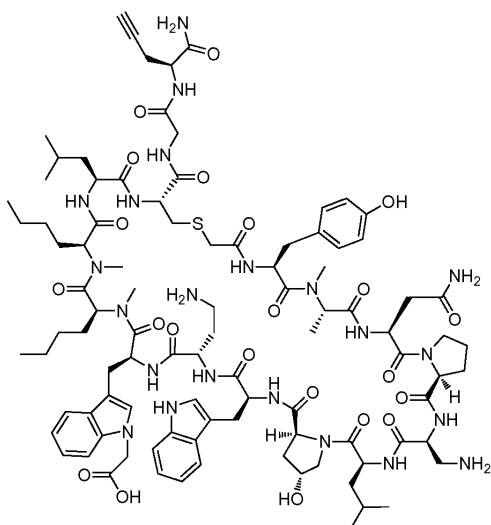


중간체 1300V

[2155]

[2156] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. C1Ac-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 여기서 (S) 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 45-85% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.49분; ESI-MS(+) m/z 992.3 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온. 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.02분; ESI-MS(+) m/z 992.3 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 991.9953 ($M+2H$) 실측치: 991.9926 ($M+2H$).

[2157] INT-1300W의 제조



중간체 1300W

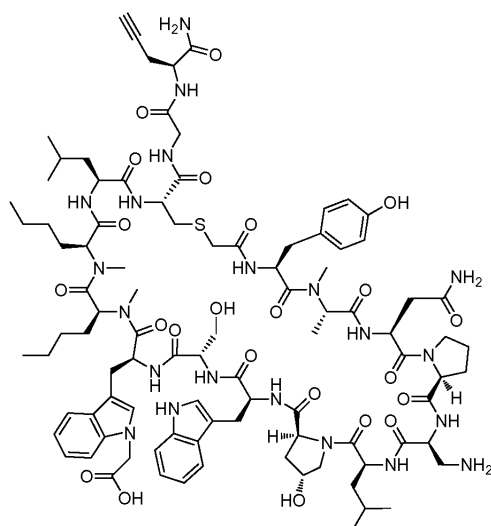
[2158]

[2159]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 58.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.55분; ESI-MS(+) m/z 991.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.11분; ESI-MS(+) m/z 991.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2160]

INT-1300X의 제조



[2161]

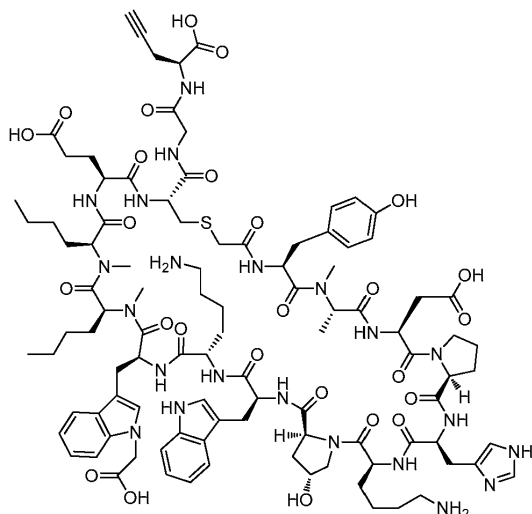
[2162]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 39.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.51분; ESI-MS(+) m/z 985.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2163]

분석 조건 B: 체류 시간 = 2.62분; ESI-MS(+) m/z 985.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온 ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 984.9875 (M+2H) 실험치: 984.9877 (M+2H).

[2164] INT-1300Y의 제조

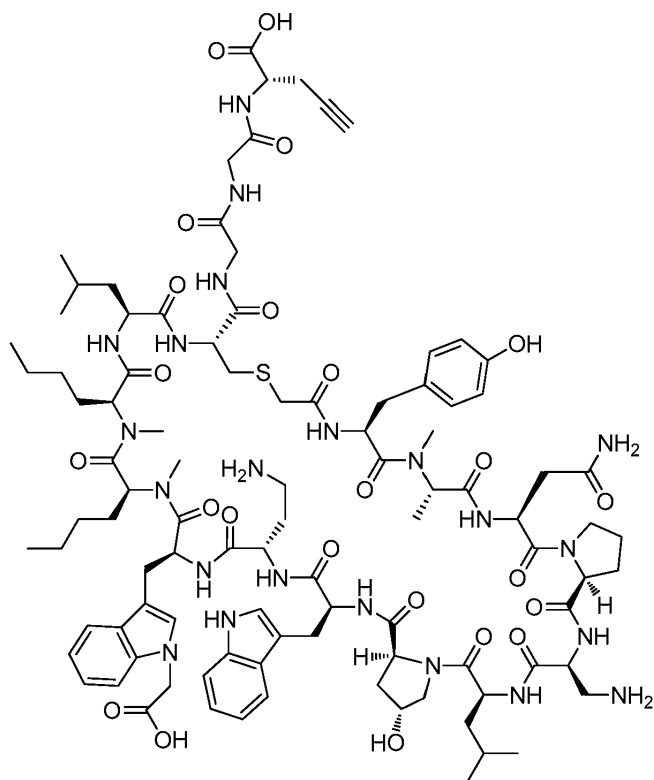


중간체 1300Y

[2165]

[2166] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .4 mmol 규모로 합성하였다. 밑줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 여기서 (S) 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 0-40% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 56.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.06분; ESI-MS(+) m/z 1047.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.19분; ESI-MS(+) m/z 1048.0 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1047.4931 (M+2H); 실측치: 1047.4899 (M+2H).

[2167] INT-130AA의 제조



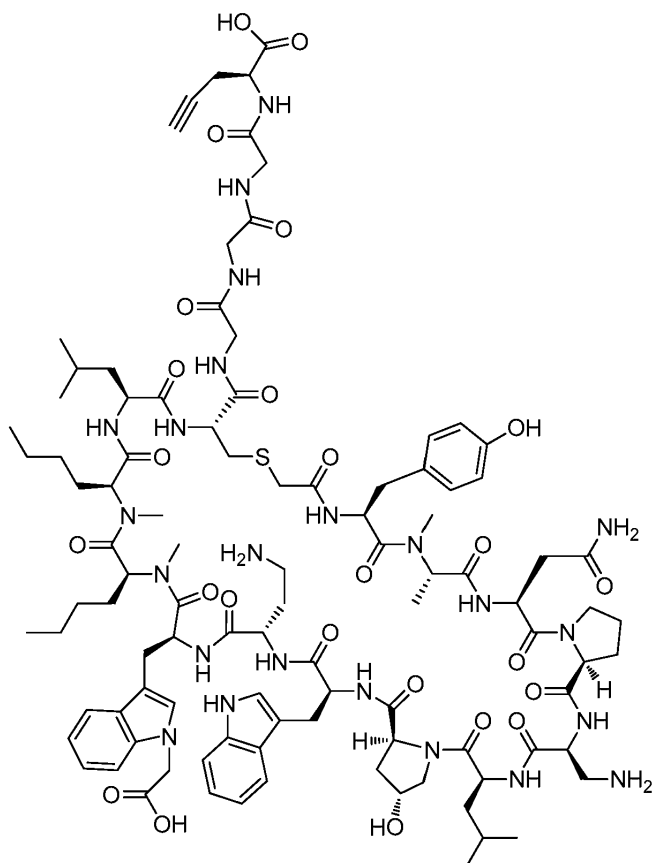
중간체 130AA

[2168]

[2169]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 0.8 mmol 규모로 합성하였다. 밑줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 여기서 (S) 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: CSH C18, 30 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 50 mL/분. 샘플을 주입당 130 μ mol의 농도로 6회 주입으로 나누었다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 102.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.69분; ESI-MS(+) m/z 1021.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.56분; ESI-MS(+) m/z 1021.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1020.5060 (M+2H) 실측치: 1020.5045 (M+2H).

[2170] INT-130AB의 제조

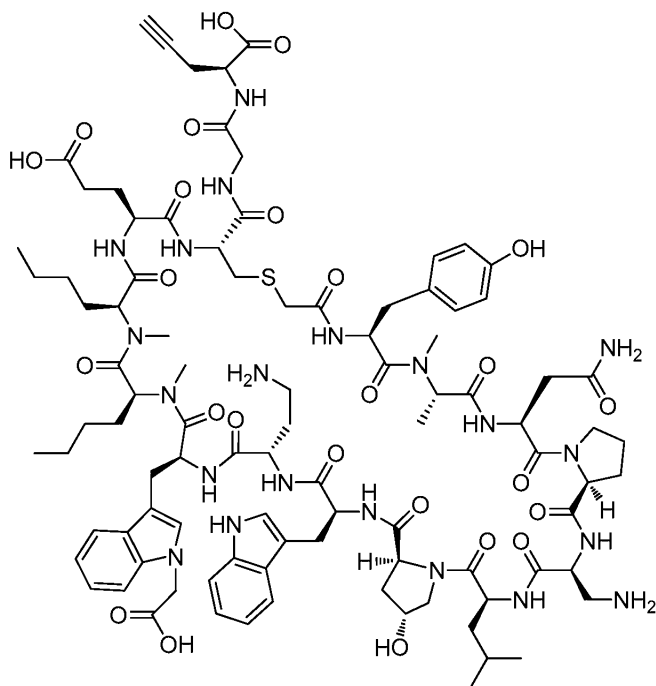


중간체 130AB

[2171]

[2172] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .8 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Gly-Gly-[*(S)*-프로파르길글리신]; 여기서 (S) 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 30 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 132.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.47분; 분석 조건 B: 체류 시간 = 1.51분; ESI-MS(+) m/z 1050.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1049.0168 (M+2H) 실측치: 1049.0156 (M+2H).

[2173] INT-130AD의 제조



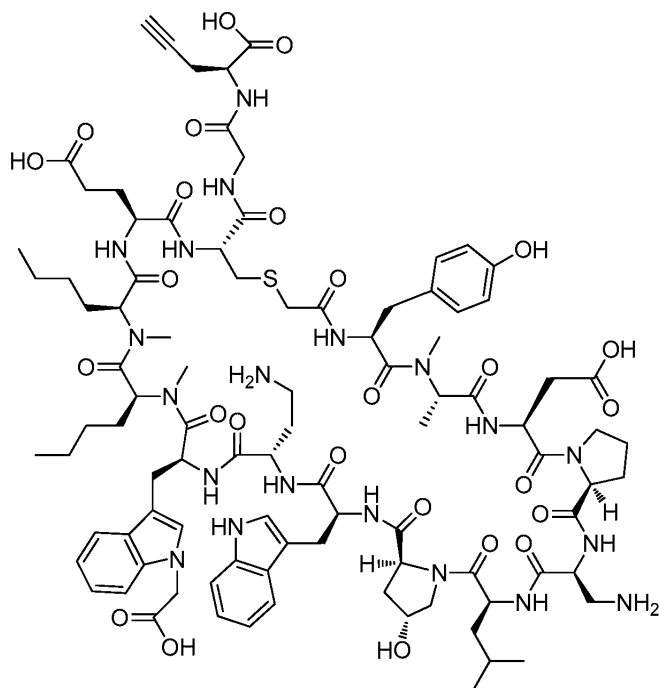
중간체 130AD

[2174]

[2175]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .4 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-Gly-[Pra]; 여기서 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 30 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 50 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 46.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.31분; ESI-MS(+) m/z 1001.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 2.19분; ESI-MS(+) m/z 1000.2 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 999.9746 (M+2H) 실측치: 999.9723 (M+2H).

[2176] INT-130AE의 제조



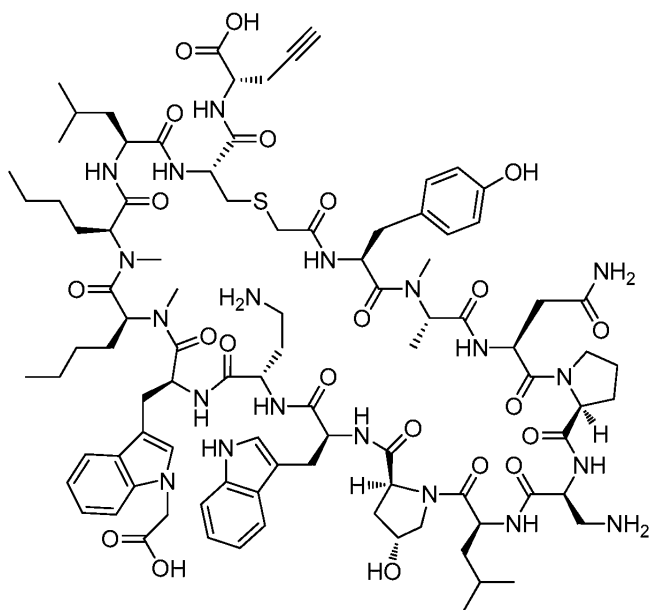
중간체 130AE

[2177]

[2178]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .4 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-Gly-[Pra]; 여기서 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 30 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 50 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 51.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.23분; ESI-MS(+) m/z 1001.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.27분; ESI-MS(+) m/z 1000.9 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1000.4666 (M+2H) 실측치: 1000.4646 (M+2H).

[2179] INT-130AF의 제조

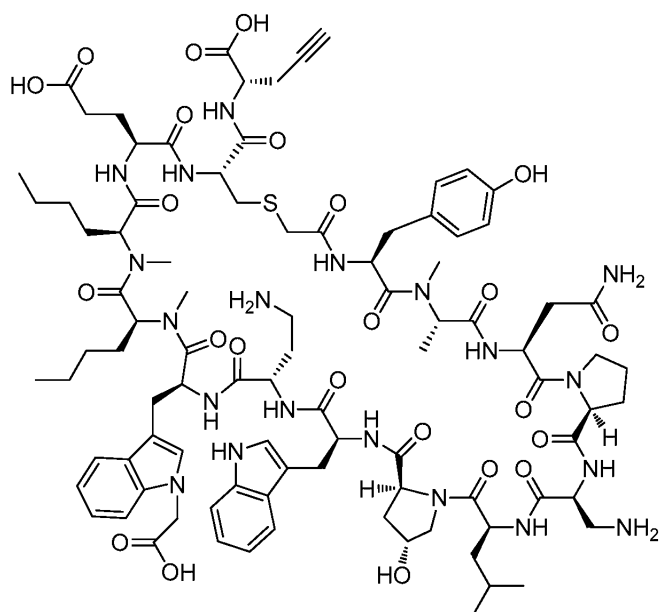


중간체 130AF

[2180]

[2181] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .8 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. C1Ac-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-[Pra]; 여기서 프로파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 125 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 152.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.56분; ESI-MS(+) m/z 964.1 (M + 2H); 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.39분; ESI-MS(+) m/z 965.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 963.4846 (M+2H) 실측치: 963.4825 (M+2H).

[2182] INT-130AG의 제조



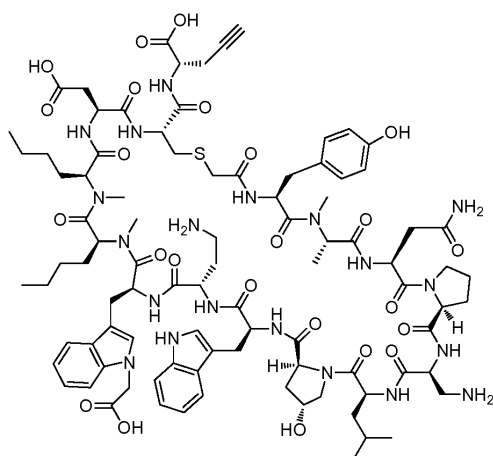
중간체 130AG

[2183]

[2184] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .8 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-[Pra]; 여기서 프로 파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 125 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 154.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.28분

[2185] 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.25분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 971.4638 (M+2H) 실측치: 971.4620 (M+2H).

[2186] INT-130AH의 제조

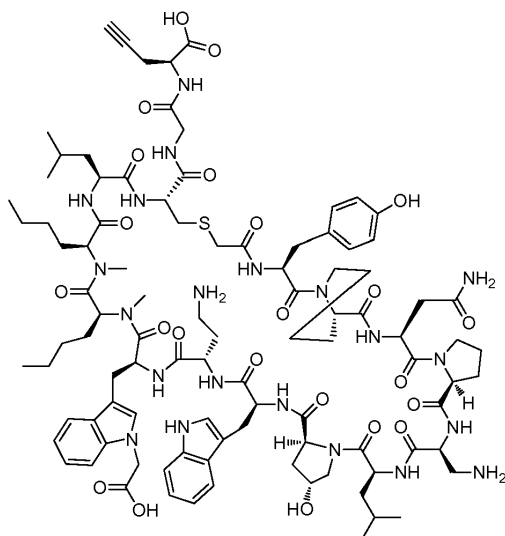


중간체 130AH

[2187]

[2188] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .8 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Asp-Cys-[Pra]; 여기서 프로 파르길글리신을 2-클로로트리틸 수지 상에 혼입하였다. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 125 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 147.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.29분; ESI-MS(+) m/z 965.3 (M + 2H); 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.24분; ESI-MS(+) m/z 964.9 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 964.4560 (M+2H)실측치: 964.4535 (M+2H).

[2189] INT-130AI의 제조



중간체 130AI

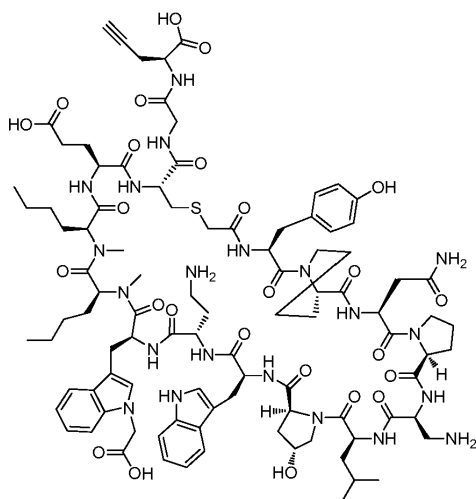
[2190]

[2191]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였지만, 이테릭체 커플링은 단일, 30분 커플링이었다. ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 100 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 158.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.556분; ESI-MS(+) m/z 1005.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.382분; ESI-MS(+) m/z 1005.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1005.0031 (M+2H) 실측치: 1005.0015 (M+2H).

[2192]

INT-130AJ의 제조



중간체 130AJ

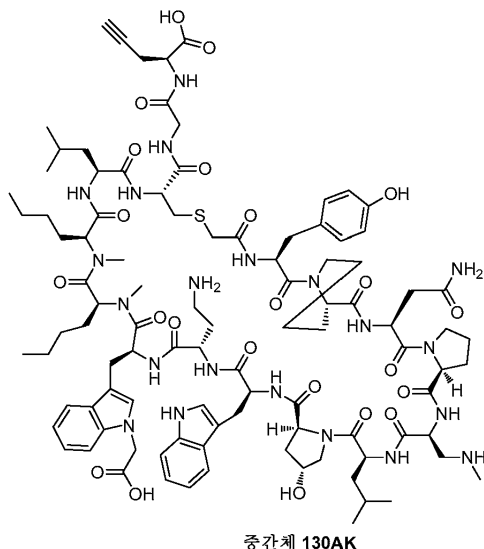
[2193]

[2194]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B:

95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 100 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 107.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.281분; ESI-MS(+) m/z 1013.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.282분; ESI-MS(+) m/z 1013.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 1012.9824 (M+2H)실측치: 1012.9797 (M+2H).

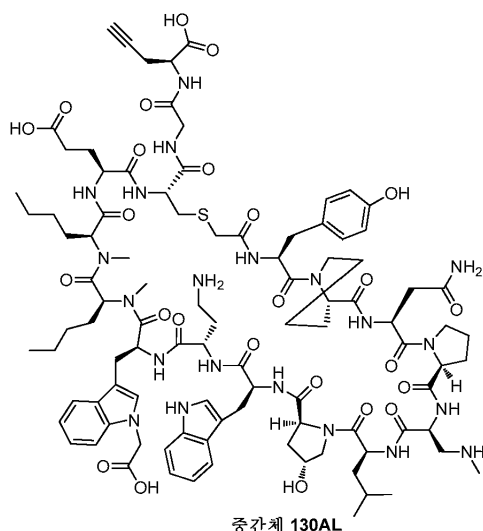
[2195] INT-130AK의 제조



[2196]

[2197] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 0.1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-DapMe-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 125 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 241.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.555분; ESI-MS(+) m/z 1012.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.396분; ESI-MS(+) m/z 1012.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 1012.0109 (M+2H)실측치: 1012.0089 (M+2H).

[2198] INT-130AL의 제조



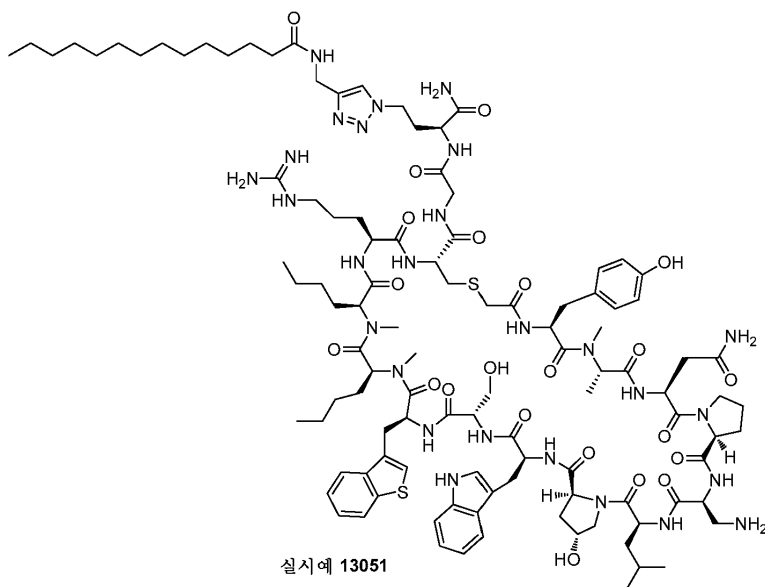
[2199]

[2200] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다.

ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-DapMe-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스 제미니 NX-C18, 50 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 100 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 218.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.316분; ESI-MS(+) m/z 1020.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.294분; ESI-MS(+) m/z 1020.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1019.9902 (M+2H)실측치: 1019.9881 (M+2H).

[2201]

실시예 13051의 제조

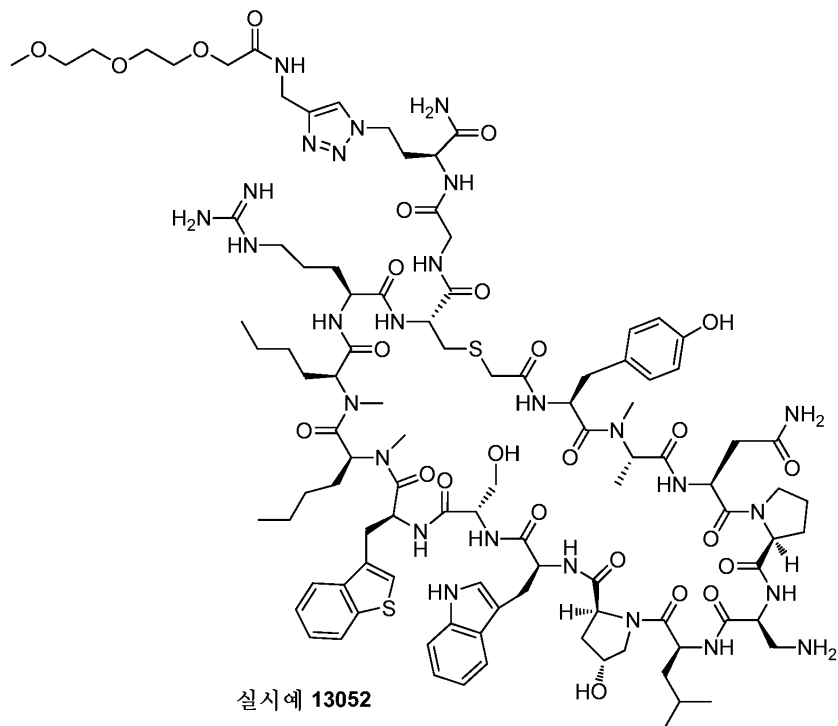


[2202]

[2203]

중간체 1300B (10 mg, 4.99 μ mol) 및 N-(프로프-2-인-1-일)테트라데칸아미드 (3.98 mg, 0.015 mmol)를 일반적인 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-85% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 60-100% B, 20분에 걸침, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 2.32분; ESI-MS(+) m/z 1134.9 (M + 2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.35분; ESI-MS(+) m/z 1135.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1134.1026 (M+2H) 실측치: 1134.1028 (M+2H).

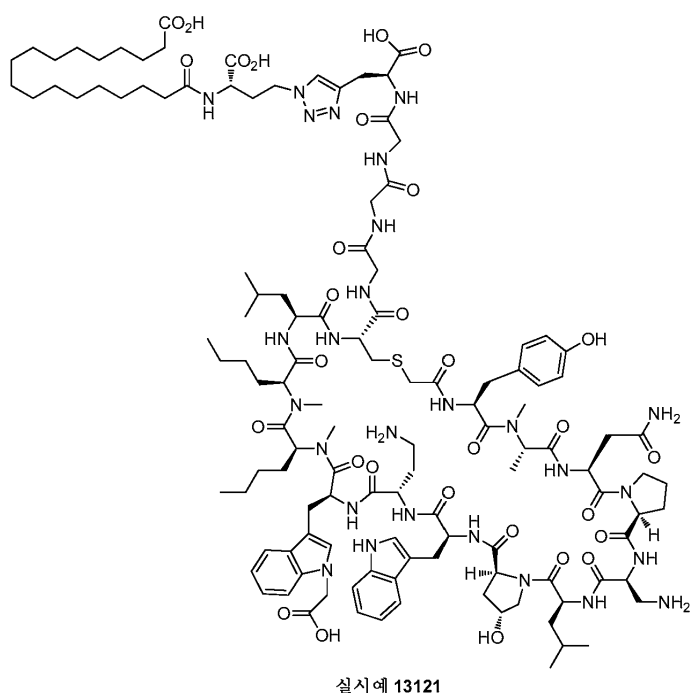
[2204] 실시예 13052의 제조



[2205]

[2206] 중간체 1300B (8.5 mg, 4.25 μ mol) 및 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (2.74 mg, 0.013 mmol)를 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.56분; ESI-MS(+) m/z 1109.9 (M + 2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.81분; ESI-MS(+) m/z 1109.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2207] 실시예 13121의 제조

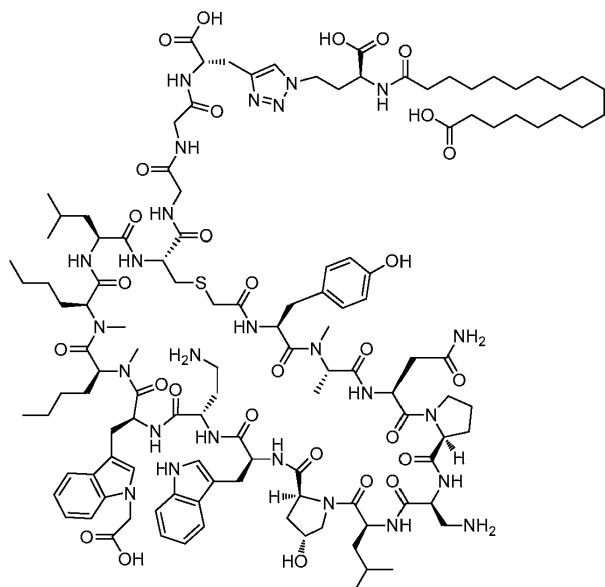


[2208]

[2209] 중간체 130AB (26.1 mg, 12 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (13.7 mg, 0.031 mmol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 반응 용액을 MeOH 중에 살짝 희석하고, 정제용 HPLC (2회 주입)에 의해 정제하였다: 30 X 100 mm HPLC 페노메넥스 루나 5 μ m 10에서 100% A:B, 15분에 걸침, 100%B에서 3분 (A는 90:10 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유이고; B는 10:90 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유임). 생성물의 수율은 11.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 H: 체류 시간 = 10.92분

[2210] 분석 조건 I: 체류 시간 = 9.94분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1269.1667 (M+2H) 실측치: 1269.1648 (M+2H).

[2211] 실시예 13122의 제조



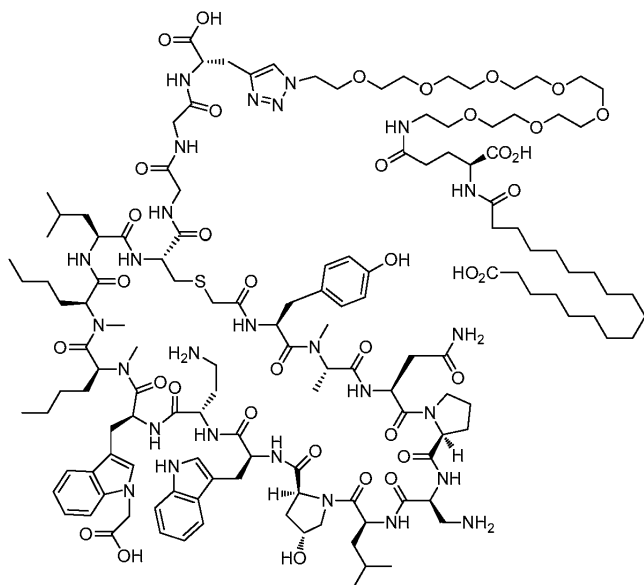
실시예 13122

[2212]

[2213] 중간체 130AA (25.5 mg, 13 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (13.8 mg, 0.031 mmol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 반응 용액을 MeOH 중에 살짝 희석하고, 정제용 HPLC (2회 주입)에 의해 정제하였다: 30 X 100 mm HPLC 페노메넥스 루나 5 μ m 10에서 100% A:B, 15분에 걸침, 100%B에서 3분 (A는 90:10 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유이고; B는 10:90 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유임). 생성물의 수율은 8.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 분석 조건 I: 체류 시간 = 10.06분

[2214] 분석 조건 J: 체류 시간 = 8.63분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1240.6560 (M+2H) 실측치: 1240.6546 (M+2H).

[2215] 실시예 13123의 제조



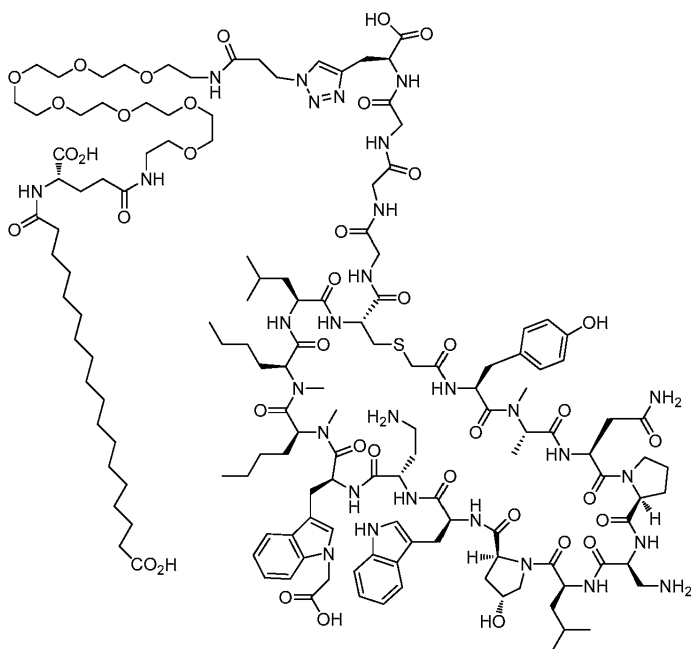
실시예 13123

[2216]

[2217] 중간체 130AA (41.3 mg, 20 μ mol) 및 (S)-1-아지도-28-카르복시-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오익산 (24.9 mg, 0.030 mmol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 반응 용액을 MeOH 중에 살짝 희석하고, 정제용 HPLC (2회 주입)에 의해 정제하였다: 30 X 100 mm HPLC 페노메넥스 루나 5 μ m 10에서 100% A:B, 15분에 걸침, 100%B에서 3분 (A는 90:10 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유이고; B는 10:90 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유임). 생성물의 수율은 26.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 분석 조건 I: 체류 시간 = 9.54분

[2218] 분석 조건 J: 체류 시간 = 8.13분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1430.2663 (M+2H) 실측치: 1430.2656 (M+2H).

[2219] 실시예 13124의 제조



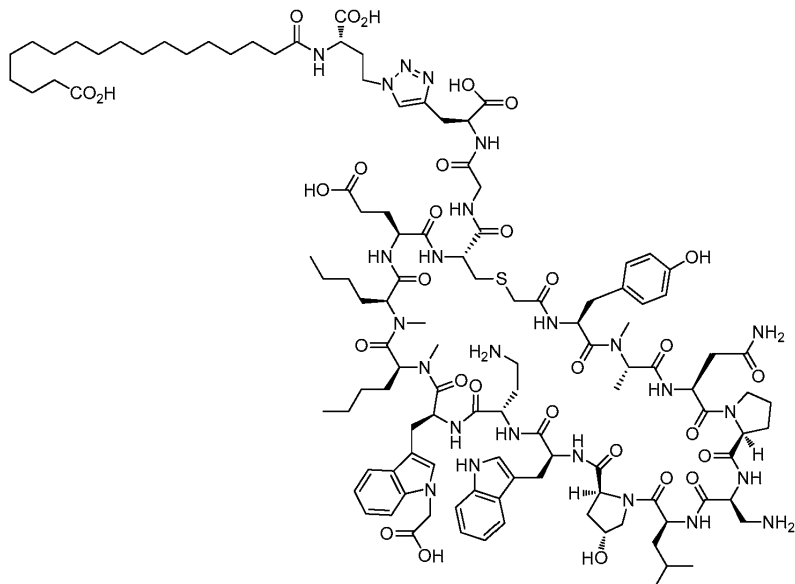
실시예 13124

[2220]

[2221] 중간체 130AB (40.7 mg, 19 μ mol) 및 (S)-1-아지도-28-카르복시-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오익산 (23.9 mg, 0.029 mmol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 반응 용액을 MeOH 중에 살짝 희석하고, 정제용 HPLC (2회 주입)에 의해 정제하였다: 30

X 100 mm HPLC 페노메넥스 루나 5 μ m 10에서 100% A:B, 15분에 걸침, 100%B에서 3분 (A는 90:10 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유이고; B는 10:90 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유임). 생성물의 수율은 24.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 조건 I: 체류 시간 = 9.49분; 분석 조건 J: 체류 시간 = 8.08분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1458.7770 (M+2H)실측치: 1458.7743 (M+2H).

[2222] 실시예 13125의 제조

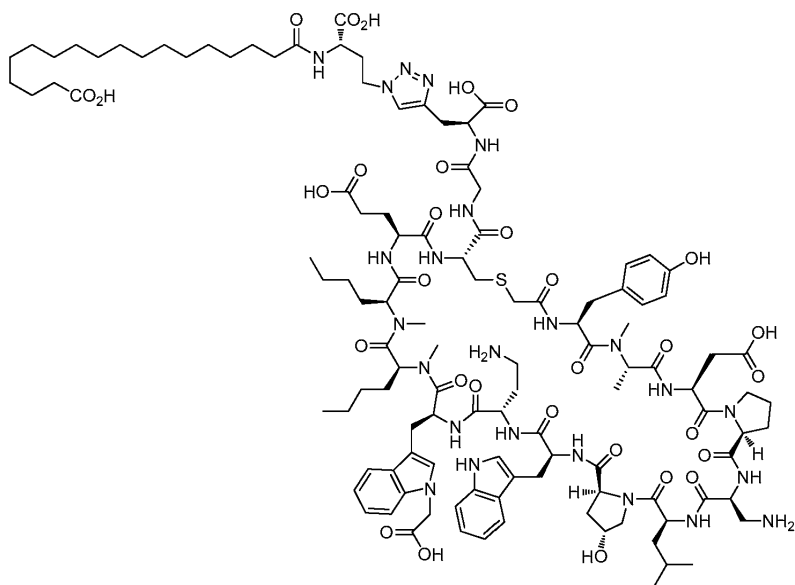


실시예 13125

[2223]

[2224] 중간체 130AD (22.1 mg, 11 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (6.1 mg, 0.014 mmol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 반응 용액을 MeOH 중에 살짝 희석하고, 정제용 HPLC (2회 주입)에 의해 정제하였다: 30 X 100 mm HPLC 페노메넥스 루나 5 μ m 10에서 100% A:B, 15분에 걸침, 100%B에서 3분 (A는 90:10 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유이고; B는 10:90 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유임). 생성물의 수율은 9.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 I: 체류 시간 = 9.24분; 분석 조건 J: 체류 시간 = 8.00분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1220.1245 (M+2H) 실측치: 1220.1208 (M+2H).

[2225] 실시예 13126의 제조



실시예 13126

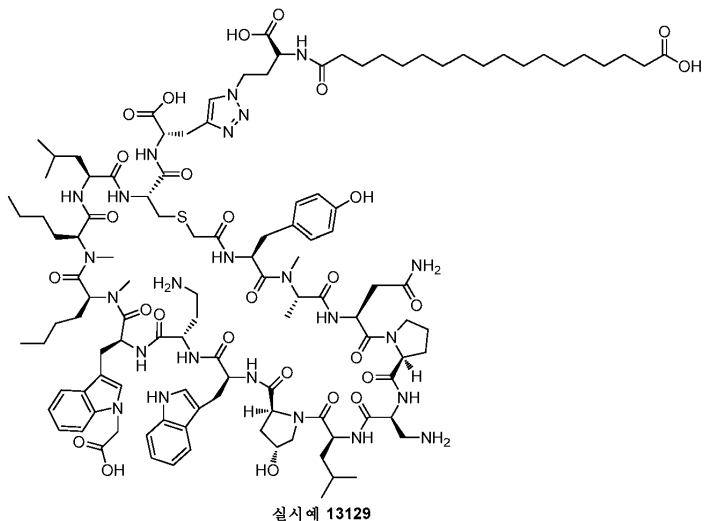
[2226]

[2227] 중간체 130AE (24.5 mg, 12 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (6.8 mg, 0.015 mmol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 반응 용액을 MeOH 중에 살짝 희석하고, 정제용 HPLC

(2회 주입)에 의해 정제하였다: 30 X 100 mm HPLC 페노메넥스 루나 5 μ m 10에서 100% A:B, 15분에 걸침, 100%B에서 3분 (A는 90:10 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유이고; B는 10:90 물:CH₃CN, 0.1% TFA 함유임). 생성물의 수율은 10.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 조건 I: 체류 시간 = 9.36분

[2228] 분석 조건 J: 체류 시간 = 8.15분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1220.6165 (M+2H) 실측치: 1220.6133 (M+2H).

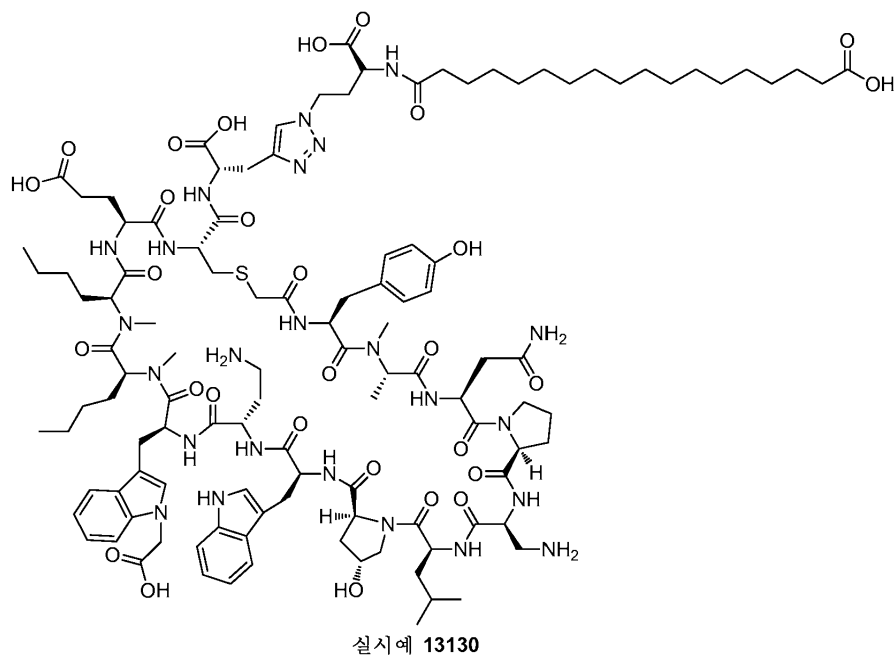
[2229] 실시예 13129의 제조



[2230]

[2231] 중간체 130AF (35 mg, 18.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (10.01 mg, 0.023 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 90:10 H₂O:ACN 0.1% TFA, 용매 B = 10:90 H₂O:CAN 0.1% TFA. 유량: 40 ml / 분, 10 -100% B)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.162분; ESI-MS(+) m/z 1185.50 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2232] 실시예 13130의 제조

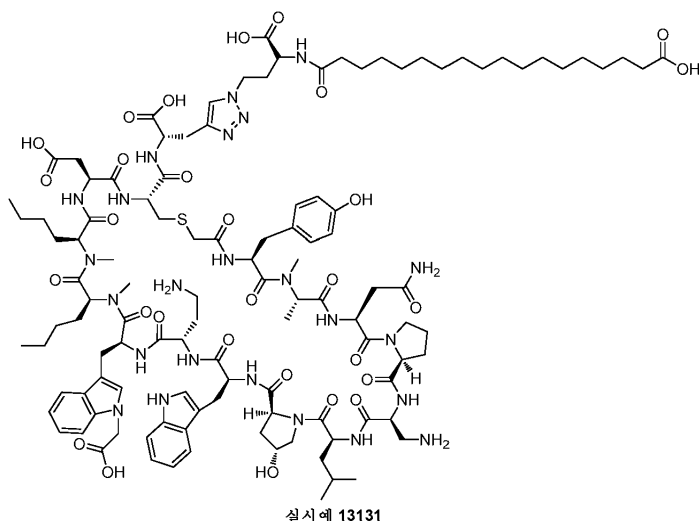


[2233]

[2234] 중간체 130AG (40.65 mg, 21.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (11.53 mg, 0.026 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조

물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.541분; ESI-MS(+) m/z 1191.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.682분; ESI-MS(+) m/z 1192.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1191.6138 (M+2H) 실측치: 1191.6106 (M+2H).

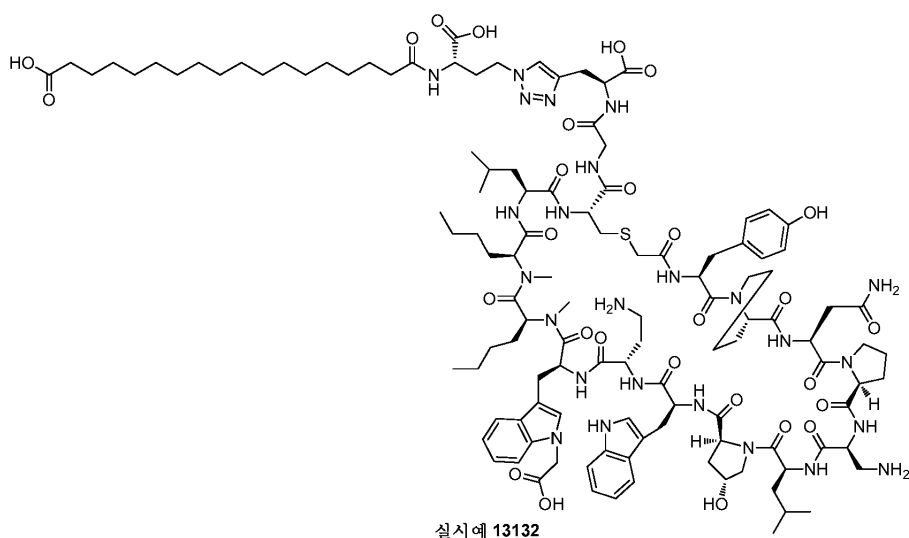
[2235] 실시예 13131의 제조



[2236]

[2237] 중간체 130AH (40.37 mg, 21.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (11.53 mg, 0.026 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.815분; 분석 조건 K: 체류 시간 = 1.684분; ESI-MS(+) m/z 1185.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1184.6059 (M+2H) 실측치: 1184.6031 (M+2H).

[2238] 실시예 13132의 제조

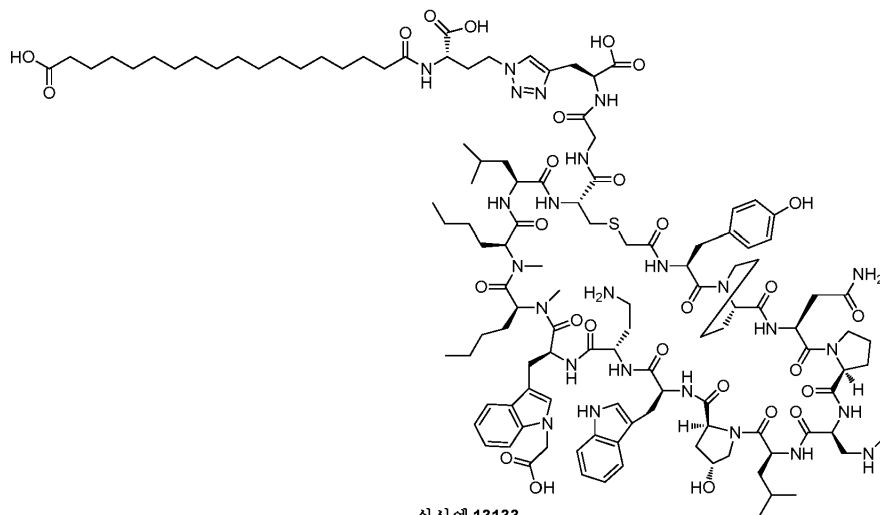


[2239]

[2240] 중간체 130AI (46.4 mg, 23.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (11.19 mg, 0.025 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조

물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.888분; ESI-MS(+) m/z 817.9 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1225.1531 (M+2H) 실측치: 1225.1521 (M+2H).

[2241] 실시예 13133의 제조



[2242]

[2243] 중간체 130AK (56.5 mg, 28.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (13.53 mg, 0.031 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.788분; ESI-MS(+) m/z 1232.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 G: 체류 시간 = 1.843분; ESI-MS(+) m/z 1233.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1232.1609 (M+2H) 실측치: 1232.1579 (M+2H).

[2244] 고리화 방법 B:

[2245] 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 수동으로 수행하였다. "고리화 방법 B"의 절차는 0.100 mmol 규모로 수행된 실험을 기재하며, 여기서 규모는 펩티드를 생성하는데 사용된 수지의 양에 의해 결정된다. 이 규모는 절차에 사용된 펩티드의 양의 직접적 결정을 기반으로 하지 않는다. 절차는 기재된 부피를 규모의 배수로 조정함으로써 0.100 mmol 넘는 규모로 규모화될 수 있다. 조 펩티드 고체를 ~3 방울의 N,N-이소프로필에틸아민을 함유하는 메탄올 (~24 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 염기성 (pH >9) 용액을 18-24시간 동안 정치되도록 하였다. 생성된 용액에, 1 mL DMSO를 첨가하고, 메탄올 부분을 감압 하에 증발시켜 고리화 생성물인 조 물질의 진한 DMSO 용액을 수득하였다. 이 용액을 역상 HPLC 정제에 적용하여 목적 시클릭 펩티드를 수득하였다.

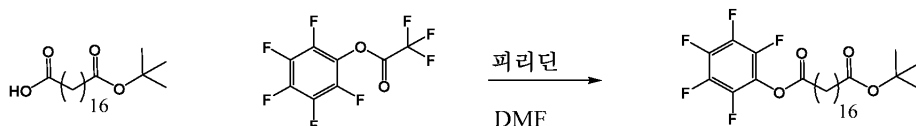
[2246] 분석 조건 13A:

[2247] 칼럼: 엑스-셀렉트 CSH C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2248] 분석 조건 13B:

[2249] 칼럼: 조르박스 보너스-RP C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

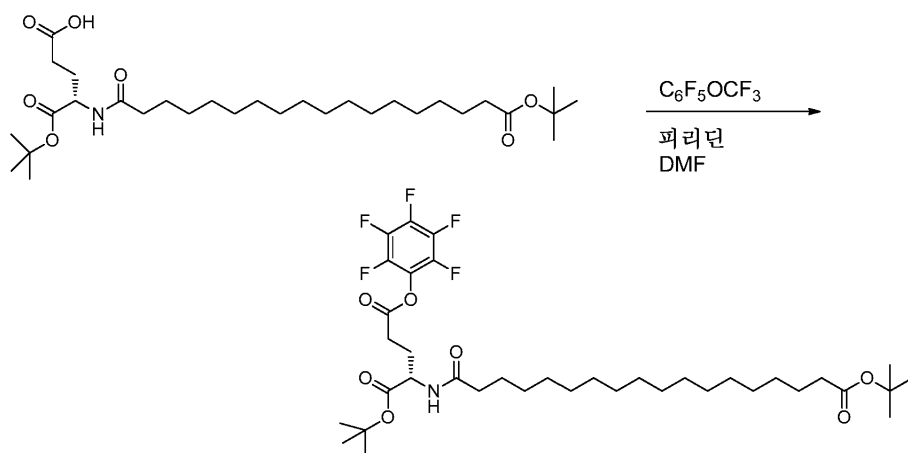
[2250] 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트의 제조



[2251]

[2252] DMF (54.0 ml) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (5.00 g, 13.49 mmol)의 용액에 피리딘 (3.82 ml, 47.2 mmol)에 이어서 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트 (5.81 ml, 33.7 mmol)를 첨가하였다. 겔을 형성하고, 추가의 교반용 막대를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 (부호너 깔때기/종이)하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 소량의 DMF로 세척하였다. 질소-풍부한 분위기를 필터 케이크를 통해 일부 시간 동안 흡인하여 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (6.24 g, 11.63 mmol, 86% 수율)를 수득하였다.

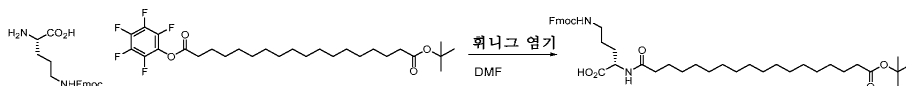
[2253] (S)-1-tert-부틸 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트의 제조



[2254]

[2255] DMF (2519 μ l) 중 (S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (350 mg, 0.630 mmol)의 용액에 피리딘 (178 μ l, 2.204 mmol)에 이어서 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트 (271 μ l, 1.574 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 함유하는 바이알을 질소로 플러싱하고, 밤새 캡핑하였다. 관찰된 생성물을 LC/MS에 의해 관찰하였다. 혼합물을 물 및 시트르산으로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 추가의 화학에 그대로 사용하였다.

[2256] (S)-5-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄산의 제조



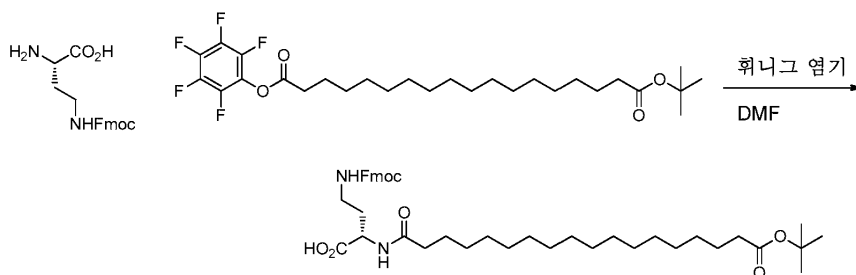
[2257]

[2258] DMF (21.71 ml) 중 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (1.666 g, 3.10 mmol)의 용액에 (S)-5-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-아미노펜탄산 (1.0 g, 2.82 mmol) 및 휘니그 염기 (1.478 ml, 8.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. LC/MS는 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 수성 시트르산 용액으로 희석하고, CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[2259] 벌크 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: (50 X 250 mm HPLC 선파이어 C18 10 μ m 0에서 100% A:B, 40분에 걸침, 100%B에서 10분 (A는 90:10:0.1 물:MeOH:TFA이고; B는 90:10:0.1 MeOH:물:TFA임)). 후속 실행을 100% B (등용매)에서 15분 동안 정제하였다. 분획을 합하고, 휘니그 염기로 중성 pH로 조정하고, 회전증발기에서 농축시켰다. 잔류 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-5-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄산 (1.33 g, 1.881 mmol, 66.7% 수

을)을 수득하였다.

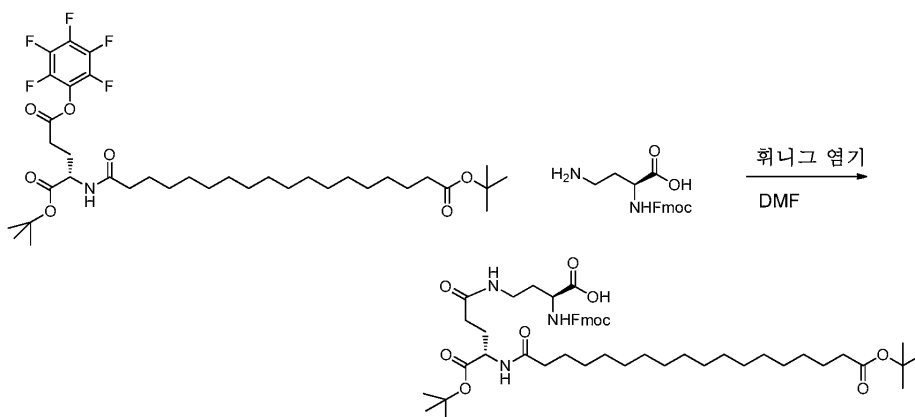
[2260] (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산의 제조



[2261]

[2262] DMF (1.66E+04 μ l) 중 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (1.155 g, 2.152 mmol)의 현탁액에 (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-아미노부탄산 (827 mg, 2.430 mmol) 및 휘니그 염기 (1128 μ l, 6.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주발 동안 격렬히 교반하였다. LC/MS는 목적 생성물을 나타내었다. 혼합물을 수성 시트르산으로 희석하고, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 MeOH 중 탁한 용액에 녹였다. .45 μ m 프리트를 통한 여과를 느리게하여 (여러 필터가 사용되었음) 투명한 용액을 수득하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: (50 X 250 mm HPLC 선파이어 C18 10 μ m 100% B, 14분에 걸침, (A는 90:10:0.1 물:MeOH:TFA이고; B는 90:10:0.1 MeOH:물:TFA임)). 분획을 합하고, 휘니그 염기로 중성으로 조정하고, 회전증발기에서 농축시켰다. (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산 (778.42 mg, 1.123 mmol, 52.2% 수율)을 단리시켰다.

[2263] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)부탄산의 제조

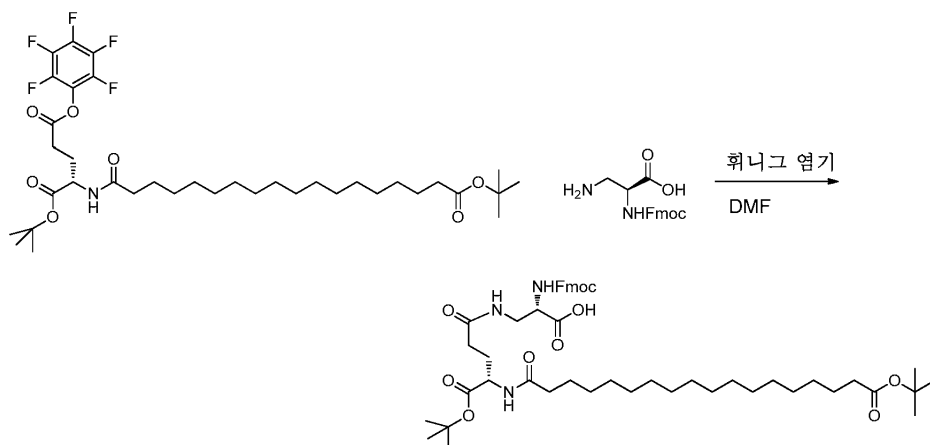


[2264]

[2265] DMF (6300 μ l) 중 조 (S)-1-tert-부틸 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트 (455 mg, .63 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (440 μ l, 2.52 mmol)에 이어서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-아미노부탄산 (214 mg, 0.630 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 시트르산으로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: (50 X 250 mm HPLC 선파이어 C18 10 μ m 10에서 100% A:B, 30분에 걸침, 100%B에서 5분 (A는 90:10:0.1 물:MeOH:TFA이고; B는 90:10:0.1 MeOH:물:TFA임)). 물질을 100% B 등용매 섹션 동안 용리시키고, 따라서 구배는 필수적이지 않았다. 분획을 휘니그 염기로 중화시키고, 스피드백 상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 물로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)부탄산 (288 mg, 0.328 mmol, 52.1% 수율)을 수득하였다.

[2266] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소

옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)프로판산의 제조



[2267]

[2268]

DMF (1.61E+04 μ l) 중 조 (S)-1-tert-부틸 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도) 펜탄디오에이트 (1163 mg, 1.611 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (1125 μ l, 6.44 mmol)에 이어서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-아미노프로판산 (578 mg, 1.772 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. LC/MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 물로 희석하였다. 시트르산을 첨가하여, 백색 침전물을 생성하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 격렬한 진탕 후, 고체를 용해시켰다. 에멀전이 형성되고, DCM 및 염수를 첨가하여 층 분리를 보조하였다. 합한 층을 셀라이트의 패드를 통해 통과시켜 에멀전 분리를 보조하여, 셀라이트 상에 점착성 잔류물을 얻었다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: (50 X 250 mm HPLC 선파이어 C18 10 μ m, 14분 동안 100% B (A는 90:10:0.1 물:MeOH:TFA이고; B는 90:10:0.1 MeOH:물:TFA임)). 분획을 휘니그 염기로 중화시키고, 회전증발기 상에서 농축시켜 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)프로판산 (940 mg, 1.088 mmol, 67.5% 수율)을 수득하였다.

[2269]

변형된 클로로트리틸 수지 13A의 제조

[2270]

2-클로로트리틸 수지 (713 mg, 1.141 mmol)를 CH_2Cl_2 (7 mL)로 팽윤시켰다. CH_2Cl_2 (3.5 mL) 중 (S)-5-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄산 (252 mg, 0.356 mmol), 휘니그 염기 (0.405 mL, 2.317 mmol), 및 1-클로로-4-메틸벤젠 (0.021 mL, 0.178 mmol)의 용액을 제조하고, LC/MS에 의해 분석하고, 팽윤된 수지에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 진탕시키면서, SM의 소멸에 대해 모니터링하였다. ~45분 후, 물질은 거의 완전히 수지에 결합되었다. 9:1 MeOH/휘니그 염기 13 mL를 첨가하고, 혼합물을 1분 내로 여과하였다. 수지를 DCM으로 3회 행구었다 (세척 사이에 ~20초 동안 교반). 이어서, 수지를 ~20 mL DMF와 함께 5분 동안 진탕시킨 다음, 여과하였다. 이를 DMF로 2회 더, 이어서 DCM으로 3회 반복하였다. 수지를 소결 깔때기 상에서 수지를 통해 통과하는 N_2 하에 건조시켰다.

[2271]

수지의 총 중량은 0.76 g이다. 수지 60.06 mg을 취하고, DCM 중 20% 헥사플루오로이소프로판올 1 mL와 함께 1분 동안 진탕시켰다. 여과하고, 추가의 절단 용액, 이어서 DCM으로 행구었다. 합한 여과물을 농축시켜 11.94 mg (.01689 mmol) 절단된 물질을 수득하였다. 따라서, 측정된 로딩은 0.281 meq/g이고, 합산된 수율은 60%였다.

[2272]

변형된 클로로트리틸 수지 13B의 제조

[2273]

2-클로로트리틸 수지 (1622 mg, 2.60 mmol)를 CH_2Cl_2 (1.59E+04 μ l)로 팽윤시켰다. CH_2Cl_2 (7951 μ l) 중 (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산 (561.95 mg, 0.811 mmol), 휘니그 염기 (921 μ l, 5.27 mmol), 및 1-클로로-4-메틸벤젠 (48.0 μ l, 0.405 mmol)의 용액을 제조하고, LC/MS에 의해 분석하고, 팽윤된 수지에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 진탕시키면서, SM의 소멸을 모니터링하였다. ~45분 후, 물질은 거의 완전히 수지에 결합되었다. 9:1 MeOH/휘니그 염기 30 mL를 첨가하고, 혼합물을 1분 내로 여과하였다. 수지를 DCM으로 3회 행구었다 (세척 사이에 ~20초 동안 교

반). 이어서, 수지를 ~20 mL DMF와 함께 5분 동안 진탕시킨 다음, 여과하였다. 이를 DMF로 2회 더, 이어서 DCM으로 3회 반복하였다. 수지를 소결 깔때기 상에서 수지를 통해 통과하는 N₂ 하에 건조시켰다. 수지의 총 중량은 1.93 g이다. 수지 76.45 mg을 취하고, DCM 중 20% 헥사플루오로이소프로판올 1 mL와 함께 1분 동안 진탕시켰다. 여과하고, 추가의 절단 용액, 이어서 DCM으로 행구었다. 합한 여과물을 농축시켜 20.67 mg (.02983 mmol) 절단된 물질을 수득하였다. 따라서, 측정된 로딩은 0.39 meq/g이고, 합산된 수율은 93%였다.

[2274] 변형된 클로로트리틸 수지 13C의 제조

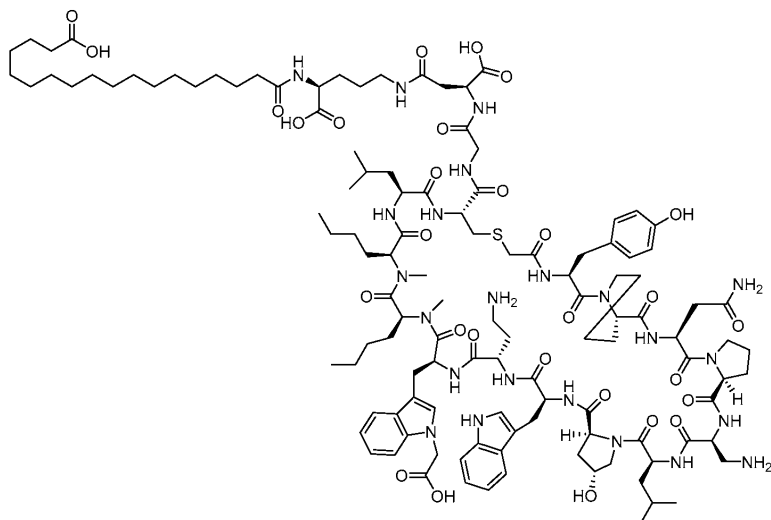
[2275] 2-클로로트리틸 수지 (656 mg, 1.049 mmol)를 CH₂Cl₂ (6431 µl)로 팽윤시켰다. 10분 후, 휘니그 염기 186 µl를 첨가한 후, 생성된 백색 연기를 질소로 플러싱하여 플라스크로부터 제거하였다. CH₂Cl₂ (3215 µl) 중 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)부탄산 (288 mg, 0.328 mmol), 휘니그 염기 (372 µl, 2.132 mmol), 및 1-클로로-4-메틸벤젠 (19.42 µl, 중 0.164 mmol)의 용액을 제조하고, LC/MS에 의해 분석하고, 팽윤된 수지에 첨가하였다. 주: DMF의 0.5 mL 부분을 첨가하여 출발 물질의 용해를 보조하였다. 혼합물을 실온에서 진탕시키면서, SM의 소멸을 모니터링하였다. 반응은 멈춘 것으로 나타났으며, 따라서 또 다른 186 µl의 휘니그 염기를 첨가하였다. 추가로 30분 후, 어떠한 의미있는 진행도 보이지 않았다. 클로로트리틸 수지 131 mg을 첨가하고, 다시 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. LC/MS는 여전히 SM을 나타내었으나, 반응은 어쨌든 종결되었다. 9:1 MeOH/휘니그 염기 30 mL를 첨가하고, 혼합물을 수분 내에 여과하였다. 수지를 DCM으로 3회 행구었다 (세척 사이에 ~20초 동안 교반). 이어서, 수지를 ~20 mL DMF와 함께 5분 동안 진탕시킨 다음, 여과하였다. 이를 DMF로 2회 더, 이어서 DCM으로 3회 반복하였다. 수지를 소결 깔때기 상에서 수지를 통해 통과하는 N₂ 하에 건조시켰다.

[2276] 수지의 총 중량은 954 mg이다. 수지 49.96 mg을 DCM 중 20% 헥사플루오로이소프로판올 2 mL와 함께 1분 동안 진탕시켰다. 여과하고, 추가의 절단 용액, 이어서 DCM으로 행구었다. 합한 여과물을 농축시켜 10.16 mg (.01157 mmol) 절단된 물질을 수득하였다. 따라서, 측정된 로딩은 0.23 meq/g이고, 합산된 수율은 67%였다.

[2277] 변형된 클로로트리틸 수지 13D의 제조

[2278] 2-클로로트리틸 수지 (2176 mg, 3.48 mmol)를 CH₂Cl₂ (2.13E+04 µl)로 팽윤시켰다. 10분 후, 휘니그 염기 186 µl를 첨가하고, 생성된 백색 연기를 질소로 플러싱하여 플라스크로부터 제거하였다. CH₂Cl₂ (1.07E+04 µl) 중 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-((S)-5-(tert-부톡시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄아미도)프로판산 (940 mg, 1.088 mmol), 휘니그 염기 (1235 µl, 7.07 mmol), 및 1-클로로-4-메틸벤젠 (64.4 µl, 중 0.544 mmol)의 용액을 제조하고, LC/MS에 의해 분석하고, 팽윤된 수지에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 진탕시키면서, SM의 소멸을 모니터링하였다. 반응은 ~1시간에서 ~97% 완결이었다. 9:1 MeOH/휘니그 염기 100 mL를 첨가하고, 혼합물을 1분 내로 여과하였다. 수지를 DCM으로 3회 행구었다 (세척 사이에 ~20초 동안 교반). 이어서, 수지를 ~60 mL DMF와 함께 5분 동안 진탕시킨 다음, 여과하였다. 이를 DMF로 2회 더, 이어서 DCM으로 3회 반복하였다. 수지를 소결 깔때기 상에서 수지를 통해 통과하는 N₂ 하에 건조시켰다. 수지의 총 중량은 2.57 g이다. 수지 85.11 mg을 DCM 중 20% 헥사플루오로이소프로판올 2 mL와 함께 1분 동안 진탕시켰다. 여과하고, 추가의 절단 용액, 이어서 DCM으로 행구었다. 합한 여과물을 농축시켜 17.51 mg (.02026 mmol) 절단된 물질을 수득하였다. 따라서, 측정된 로딩은 0.238 meq/g이고, 합산된 수율은 56%였다.

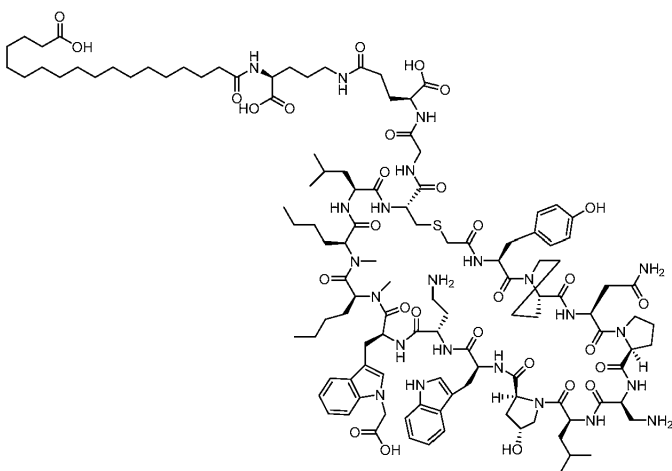
[2279] 실시예 13141의 제조



[2280]

[2281] 실시예 13141은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13A]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 19 X 250 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 20 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). 진한 암모니아를 사용하여 분획을 pH 7로 조정하였고, 분획을 스피드백 상에서 농축시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소헵타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로헵타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,15-테트라옥소-2,5,9,14-테트라아자헵트리아콘탄-6,13,31-트리카르복실산 (6.01 mg, 2.242 μmol, 2.242% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 9.96분 분석 조건 13B: rt 8.61분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1220.1553 (M+2H) 실측치: 1220.1573 (M+2H).

[2282] 실시예 13142의 제조

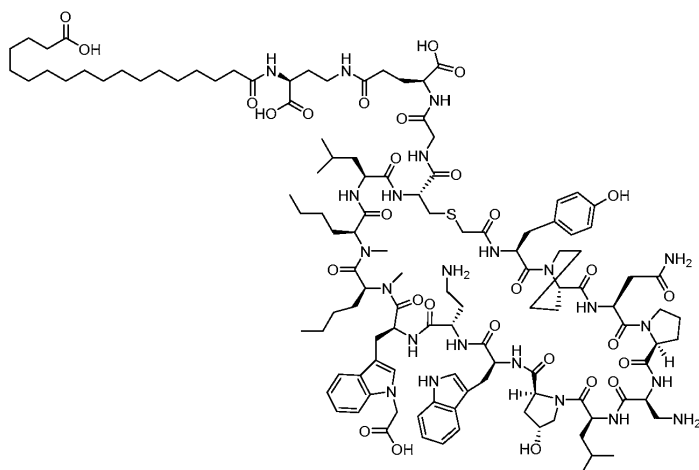


[2283]

[2284] 실시예 13142는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-

[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[변형된 수지 13A]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 19 X 250 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 20 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). 진한 암모니아를 사용하여 분획을 pH 7로 조정하였고, 분획을 스피드백 상에서 농축시켰다. 나머지 고체는 다량의 트리플루오로아세트이트 산암모늄을 함유하였으며, 이를 다중 동결건조 사이클에 의해 제거하여 (6S,14S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,16-테트라옥소-2,5,10,15-테트라아자도트리아콘탄-6,14,32-트리카르복실산, 2 TFA (3.66 mg, 1.296 μ mol, 1.296% 수율)를 수득하였다. 분석 조건 13A: rt 10.00분 분석 조건 13B: rt 8.64분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1227.1631 (M+2H) 실측치: 1227.1669 (M+2H).

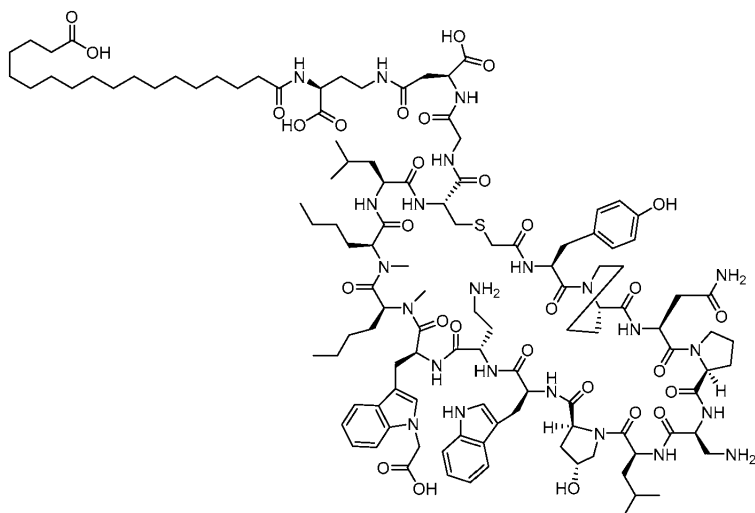
[2285] 실시예 13143의 제조



[2286]

[2287] 실시예 13143은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이텔릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 19 X 250 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 20 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,15-테트라옥소-2,5,10,14-테트라아자헥사트리아콘탄-6,13,31-트리카르복실산 (5.93 mg, 2.406 μ mol, 2.406% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 9.97분 분석 조건 13B: rt 8.61분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1220.1553 (M+2H) 실측치: 1220.1601 (M+2H).

[2288] 실시예 13144의 제조

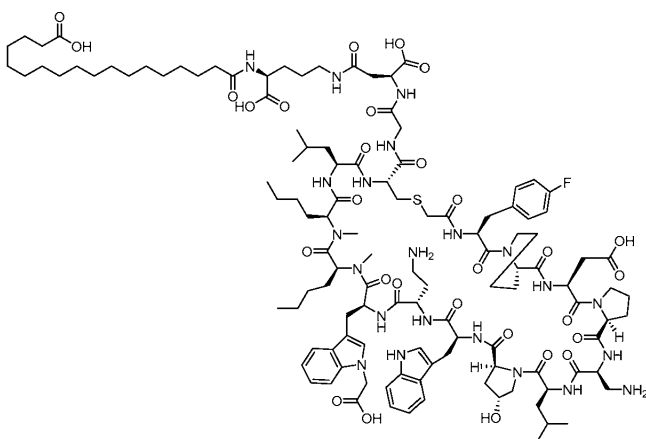


[2289]

[2290]

실시예 13144는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노에틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,14-테트라옥소-2,5,9,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (9.57 mg, 3.43 μ mol, 3.43% 수율)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 9.98분 분석 조건 13B: rt 8.66분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1213.1474 (M+2H) 실험치: 1213.1513 (M+2H).

[2291] 실시예 13145의 제조



[2292]

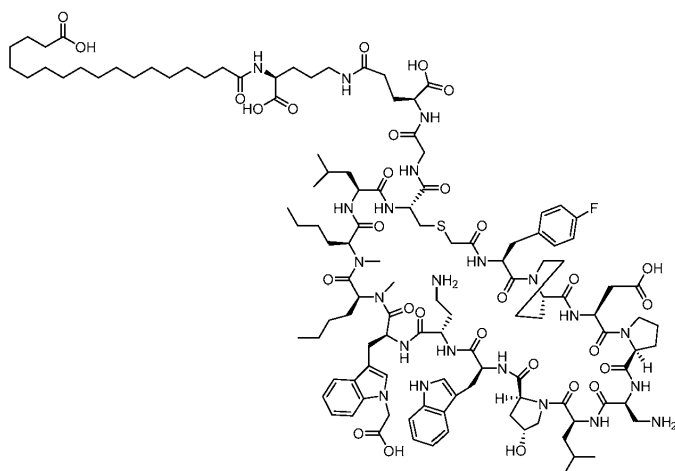
[2293]

실시예 13145는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-플루오로페닐알라닌]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13A]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈

보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-7-(4-플루오로벤질)-35-히드록시-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,15-테트라옥소-2,5,9,14-테트라아자헨트리아콘탄-6,13,31-트리카르복실산, 2 TFA (10.57 mg, 3.88 μ mol)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.43분 분석 조건 13B: rt 9.57분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 814.7658 (M+3H) 실측치: 814.7697 (M+3H).

[2294]

실시에 13146의 제조

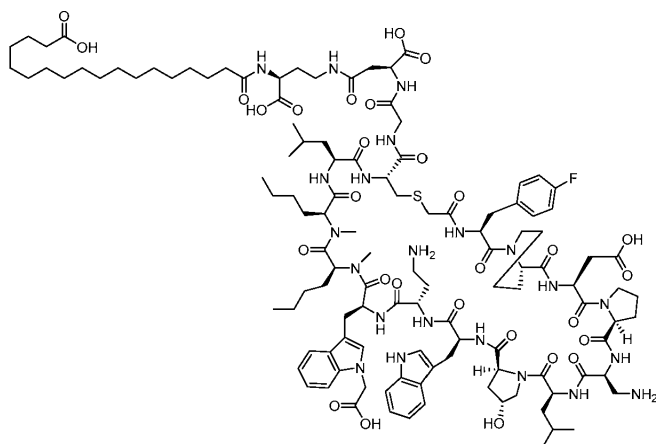


[2295]

[2296]

실시에 13146은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-플루오로페닐알라닌]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[변형된 수지 13A]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 2회 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,14S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-7-(4-플루오로벤질)-35-히드록시-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,16-테트라옥소-2,5,10,15-테트라아자도트리아콘탄-6,14,32-트리카르복실산, 2 TFA (4.03 mg, 1.441 μ mol)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.50분 분석 조건 13B: rt 9.55분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1228.6529 (M+2H) 실측치: 1228.6581 (M+2H).

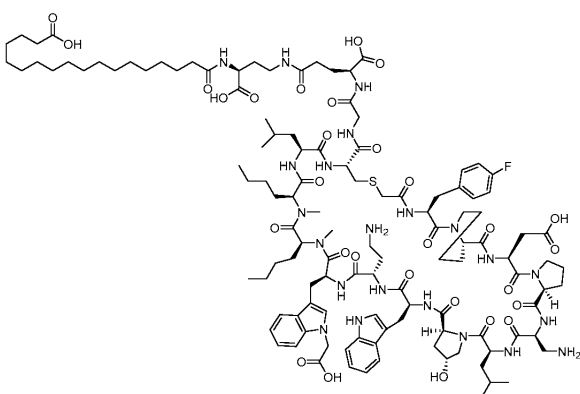
[2297] 실시예 13147의 제조



[2298]

[2299] 실시예 13147은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-플루오로페닐알라닌]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 2회 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-7-(4-플루오로벤질)-35-히드록시-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,14-테트라옥소-2,5,9,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (17.72 mg, 6.60 μmol)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.38분 분석 조건 13B: rt 9.47분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1214.6355 (M+2H) 실측치: 1214.6373 (M+2H).

[2300] 실시예 13148의 제조



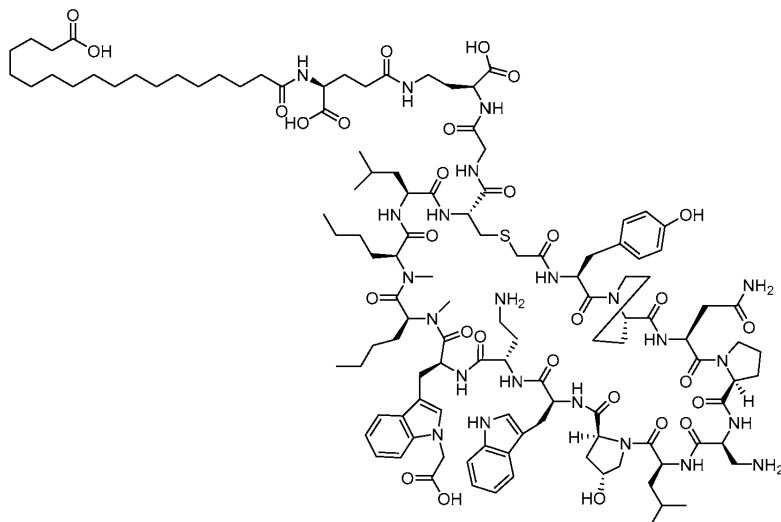
[2301]

[2302] 실시예 13148은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-플루오로페닐알라닌]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN

을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-7-(4-플루오로벤질)-35-히드록시-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,15-테트라옥소-2,5,10,14-테트라아자헨트리아콘-6,13,31-트리카르복실산, 2 TFA (13.42 mg, 4.77 μ mol)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 12.60분 분석 조건 13B: rt 10.67분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1221.6451 (M+2H) 실측치: 1221.6421 (M+2H).

[2303]

실시예 13149의 제조

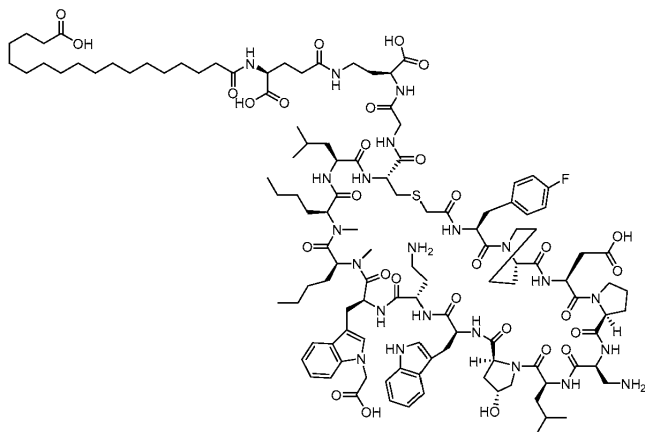


[2304]

[2305]

실시예 13149는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[*(S)*-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13C]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,10,15-테트라옥소-2,5,9,14-테트라아자헨트리아콘-6,13,31-트리카르복실산, 2 TFA (22.17 mg, 7.64 μ mol)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.04분 분석 조건 13B: rt 9.76분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1220.1553 (M+2H) 실측치: 1220.1526 (M+2H).

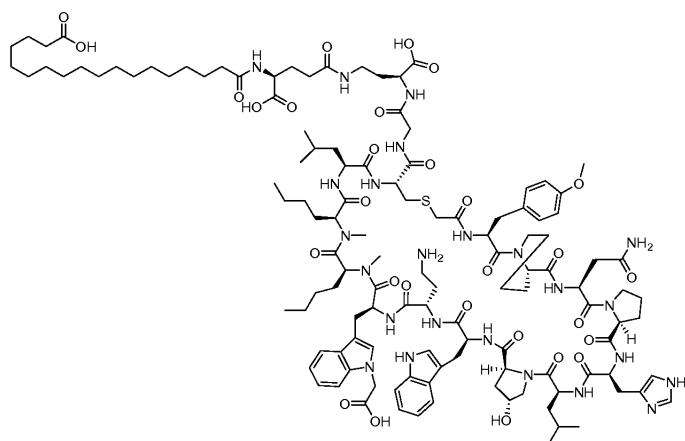
[2306] 실시예 13150의 제조



[2307]

[2308] 실시예 13150은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 일반적 절차 상기에 따라 0.1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-플루오로페닐알라닌]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13C]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-7-(4-플루오로벤질)-35-히드록시-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,10,15-테트라옥소-2,5,9,14-테트라아자헨트리아콘탄-6,13,31-트리카르복실산, 2 TFA (12.96 mg, 4.37 μ mol)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 12.52분 분석 조건 13B: rt 10.61분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1221.6451 (M+2H) 실측치: 1221.6429 (M+2H).

[2309] 실시예 13151의 제조

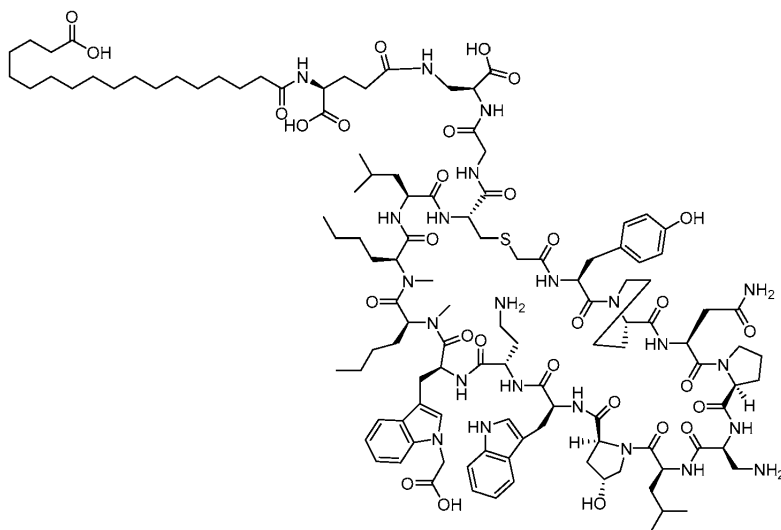


[2310]

[2311] 실시예 13151은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-메톡시페닐알라닌]-Pip-Asn-Pro-His-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13C]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에

서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-16,39-디이소부틸-7-(4-메톡시벤질)-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,10,15-테트라옥소-2,5,9,14-테트라아자헨트리아콘탄-6,13,31-트리카르복실산, 2 TFA (18.49 mg, 6.63 μ mol)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.80분 분석 조건 13B: rt 10.12분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1252.6685 (M+2H) 실측치: 1252.6670 (M+2H).

[2312] 실시예 13152의 제조

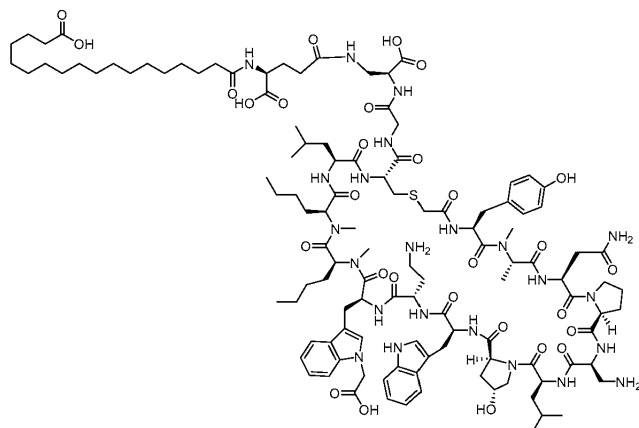


[2313]

[2314]

실시예 13152는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이텔릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13D]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,14-테트라옥소-2,5,8,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (20.36 mg, 6.90 μ mol, 6.90% 수율)를 확인하였다. 분석 조건 13A: rt 10.51분 분석 조건 13B: rt 9.22분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1213.1474 (M+2H) 실측치: 1213.1440 (M+2H).

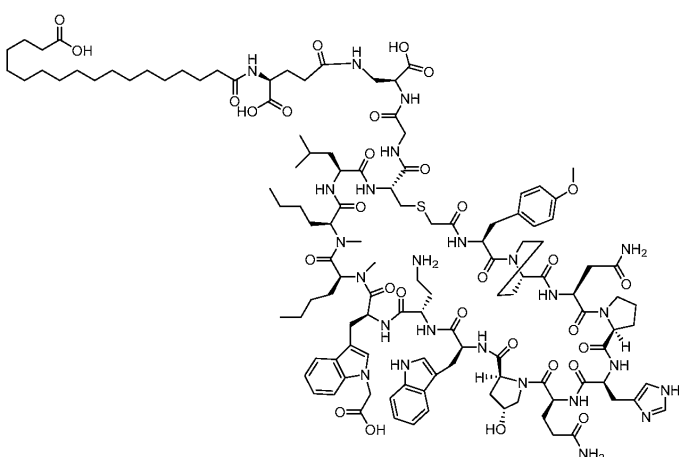
[2315] 실시예 13153의 제조



[2316]

[2317] 실시예 13153은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13D]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((6S,9S,12S,18R,21S,24S,27S,30S,33S,36S,38aS,40R,44S,47S,49aS)-36-((1H-인돌-3-일)메틸)-6-(2-아미노-2-옥소에틸)-33-(2-아미노에틸)-47-(아미노메틸)-24,27-디부틸-30-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-40-히드록시-12-(4-히드록시벤질)-21,44-디이소부틸-9,10,25,28-테트라메틸-5,8,11,14,20,23,26,29,32,35,38,43,46,49-테트라테카옥소옥타테트라콘타히드로디피콜로[2,1-g₁:2',1'-x][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로펜타테트라콘텐-18-일)-1,4,9,14-테트라옥소-2,5,8,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (21.88 mg, 7.91 μmol, 7.91% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.37분 분석 조건 13B: rt 9.04분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1200.1396 (M+2H) 실측치: 1200.1373 (M+2H).

[2318] 실시예 13154의 제조

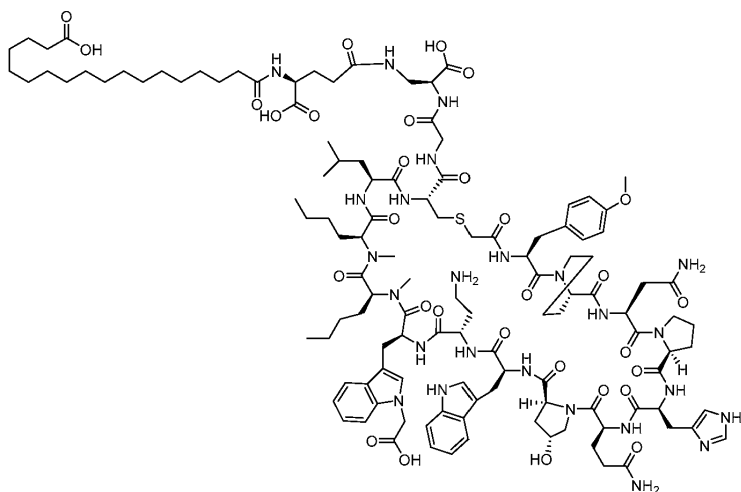


[2319]

[2320] 실시예 13154는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-메톡시페닐알라닌]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13D]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에

서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-39-(3-아미노-3-옥소프로필)-28-(2-아미노에틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-16-이소부틸-7-(4-메톡시벤질)-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,14-테트라옥소-2,5,8,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (6.71 mg, 2.209 μ mol, 2.209% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.04분 분석 조건 13B: rt 9.34분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1253.1480 (M+2H) 실측치: 1253.1443 (M+2H).

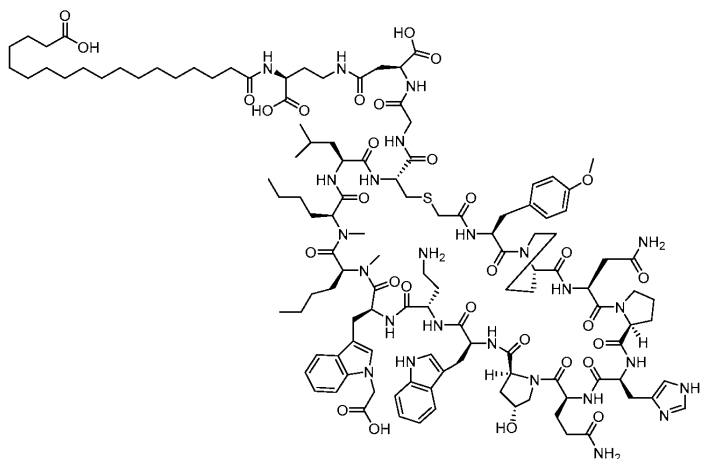
[2321] 실시예 13155의 제조



[2322]

[2323] 실시예 13155는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-메톡시페닐알라닌]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[변형된 수지 13D]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-39-(3-아미노-3-옥소프로필)-28-(2-아미노에틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-16-이소부틸-7-(4-메톡시벤질)-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,9,14-테트라옥소-2,5,8,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (10.61 mg, 3.49 μ mol, 3.49% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.19분 분석 조건 13B: rt 9.48분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1253.6400 (M+2H) 실측치: 1253.6372(M+2H).

[2324] 실시예 13156의 제조

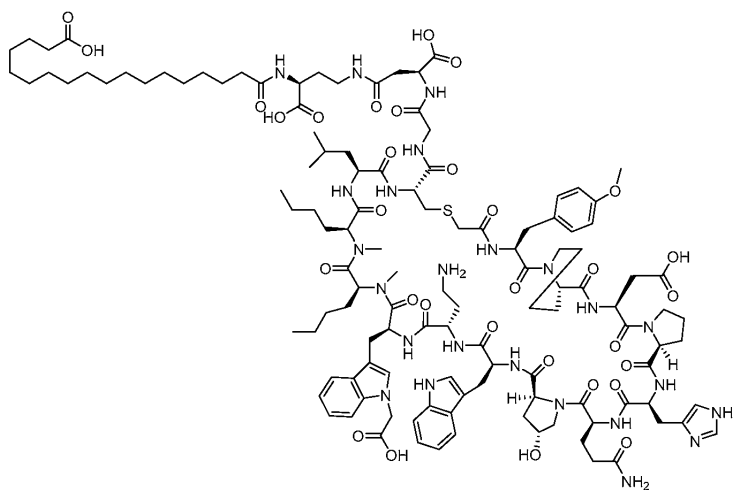


[2325]

[2326]

실시예 13156은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-메톡시페닐알라닌]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-39-(3-아미노-3-옥소프로필)-28-(2-아미노에틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-16-이소부틸-7-(4-메톡시벤질)-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라테카옥소헵타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]티피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라테카아자시클로헵타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,14-테트라옥소-2,5,9,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (10.73 mg, 3.53 μmol, 3.53% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.92분 분석 조건 13B: rt 9.27분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1253.1480 (M+2H) 실측치: 1253.1448 (M+2H).

[2327] 실시예 13157의 제조



[2328]

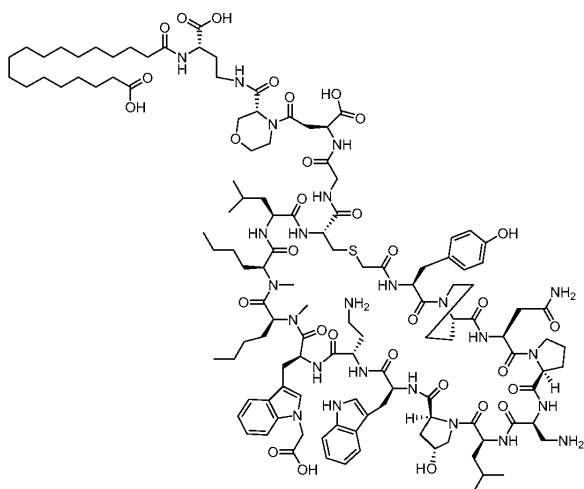
[2329]

실시예 13157은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-[p-메톡시페닐알라닌]-Pip-Asp-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프

로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-39-(3-아미노-3-옥소프로필)-28-(2-아미노에틸)-19,22-디부틸-50-(카르복시메틸)-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-16-이소부틸-7-(4-메톡시벤질)-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,14-테트라옥소-2,5,9,13-테트라아자트리아콘탄-6,12,30-트리카르복실산, 2 TFA (12.14 mg, 4.22 μ mol, 4.22% 수율)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 11.09분 분석 조건 13B: rt 9.42분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1253.6400 (M+2H) 실측치: 1253.6367 (M+2H).

[2330]

실시에 13158의 제조

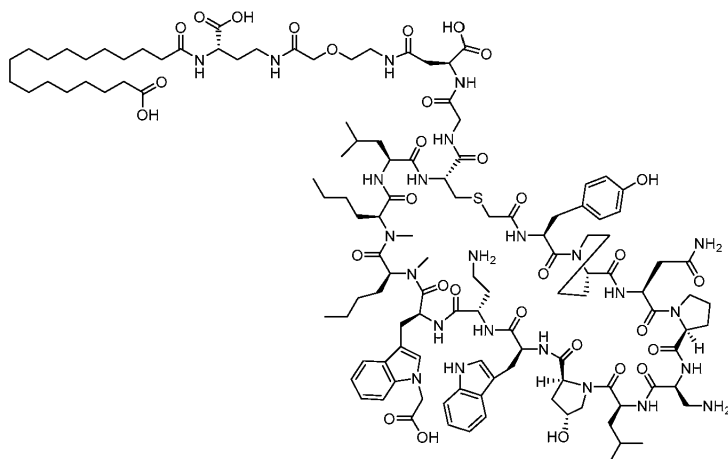


[2331]

[2332]

실시에 13158은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[모르폴린-3R-카르복실산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 18-(((S)-3-((R)-4-((S)-3-(2-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴e-13-카르복스아미도)아세트아미도)-3-카르복시프로파노일)모르폴린-3-카르복스아미도)-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소 옥타데칸산, 2 TFA (22.68 mg, 7.38 μ mol, 7.38% 수율)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.15분 분석 조건 13B: rt 8.82분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1269.6713 (M+2H) 실측치: 1269.6671 (M+2H).

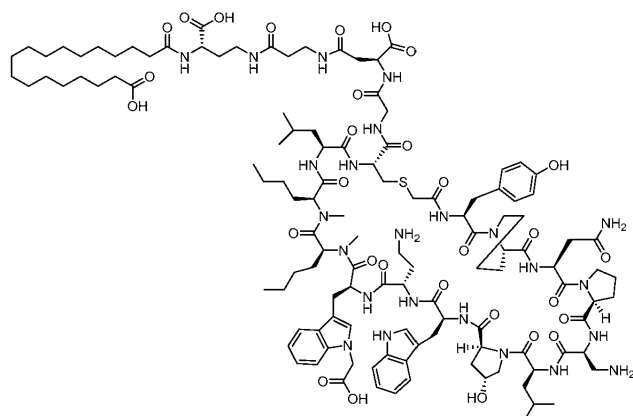
[2333] 실시예 13159의 제조



[2334]

[2335] 실시예 13159는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[2-(2-아미노에톡시)아세트산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,18S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,14,20-펜타옥소-12-옥사-2,5,9,15,19-펜타아자헥사트리아콘탄-6,18,36-트리카르복실산, 2 TFA (12.14 mg, 3.97 μ mol, 3.97% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.01분 분석 조건 13B: rt 8.70분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1263.6713 (M+2H) 실측치: 1263.6668 (M+2H).

[2336] 실시예 13160의 제조

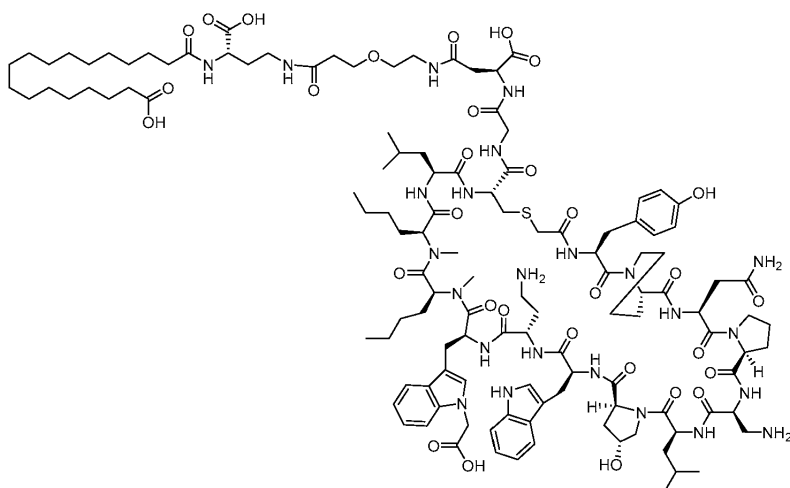


[2337]

[2338] 실시예 13160은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-아미노프로판산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸

침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,16S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,12,18-펜타옥소-2,5,9,13,17-펜타아자테트라트리아콘탄-6,16,34-트리카르복실산, 2 TFA (11.56 mg, 4.03 μ mol)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.00분 분석 조건 13B: rt 8.69분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1248.6660 (M+2H) 실측치: 1248.6622 (M+2H).

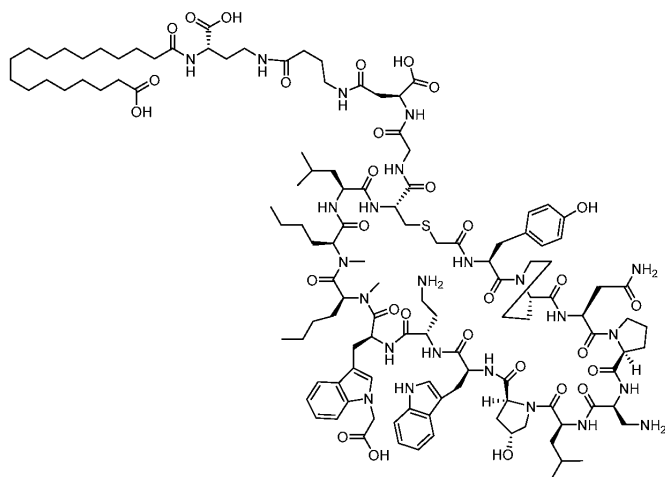
[2339] 실시예 13161의 제조



[2340]

[2341] 실시예 13161은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이텔릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-(2-아미노에톡시)프로판산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,19S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,15,21-펜타옥소-12-옥사-2,5,9,16,20-펜타아자헵타트리아콘탄-6,19,37-트리카르복실산, 2 TFA (22.02 mg, 7.55 μ mol, 7.55% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.01분 분석 조건 13B: rt 8.69분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1270.6791 (M+2H) 실측치: 1270.6751 (M+2H).

[2342] 실시예 13162의 제조

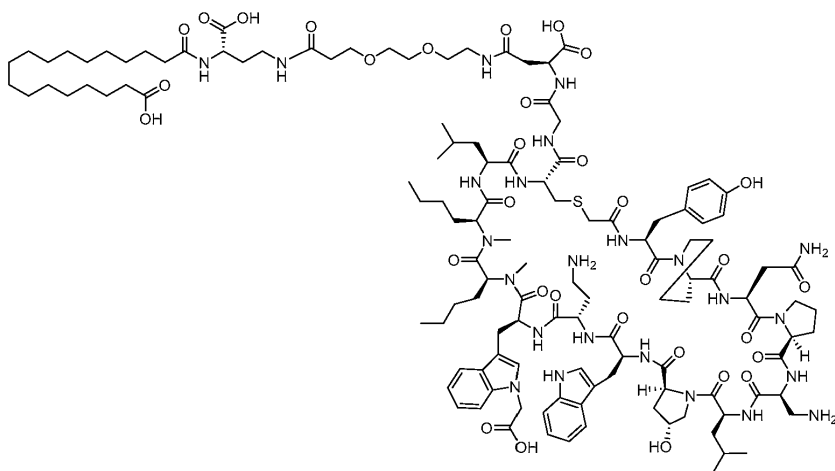


[2343]

[2344]

실시예 13162는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[4-아미노부탄산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 um OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,17S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소헵타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피콜로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로헵타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,13,19-펜타옥소-2,5,9,14,18-펜타아자헵타트리아콘탄-6,17,35-트리카르복실산, 2 TFA (17.91 mg, 6.08 μmol, 6.08% 수율)의 제출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.07분 분석 조건 13B: rt 8.73분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1255.6738 (M+2H) 실측치: 1255.6692 (M+2H).

[2345] 실시예 13163의 제조



[2346]

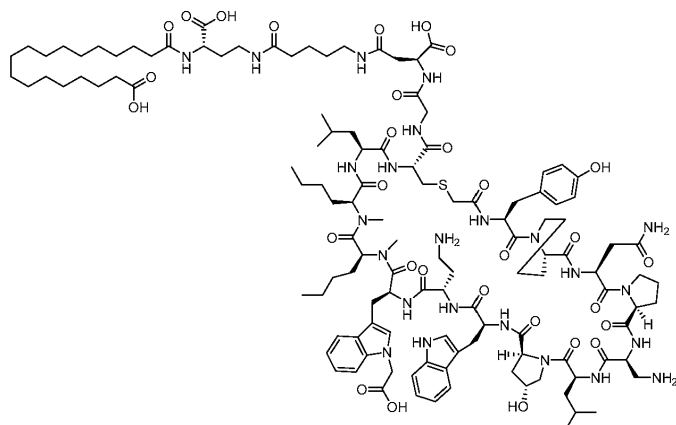
[2347]

실시예 13163은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)프로판산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호

호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,22S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,18,24-펜타옥소-12,15-디옥사-2,5,9,19,23-펜타아자테트라콘탄-6,22,40-트리카르복실산, 2 TFA (18.29 mg, 5.85 μ mol, 5.85% 수율)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.00분 분석 조건 13B: rt 8.68분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1292.6713 (M+2H) 실측치: 1292.6887 (M+2H).

[2348]

실시에 13164의 제조

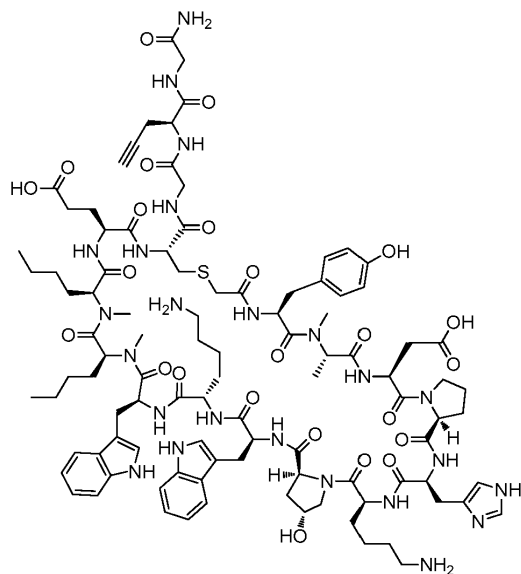


[2349]

[2350]

실시에 13164는 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[5-아미노펜탄산]-Asp(OtBu)-[변형된 수지 13B]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 잔류물을 분할하고, 하기에 대해 다중 주입하였다: 30 X 150 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 5 μ m OBD 칼럼, 40 mL/분, 20에서 65% B, 25분에 걸침, 100%B에서 5분, 20%B에서 5분 (A는 90% 물/10% ACN/0.1% TFA이고; B는 90% ACN/10% 물/0.1% TFA임). ACN을 회전증발기 상에서 분획으로부터 제거하고, 수성부를 동결건조시켰다. 분석 데이터는 (6S,18S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-인돌-3-일)메틸)-50-(2-아미노-2-옥소에틸)-28-(2-아미노에틸)-42-(아미노메틸)-19,22-디부틸-25-((1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)메틸)-35-히드록시-7-(4-히드록시벤질)-16,39-디이소부틸-20,23-디메틸-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-테트라데카옥소펜타콘타히드로-1H-피리도[1,2-g]디피롤로[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]티아테트라데카아자시클로펜타테트라콘틴-13-일)-1,4,8,14,20-펜타옥소-2,5,9,15,19-펜타아자헥사트리아콘탄-6,18,36-트리카르복실산, 2 TFA (10.63 mg, 3.48 μ mol, 3.48% 수율)의 추출을 지지하였다. 분석 조건 13A: rt 10.06분 분석 조건 13B: rt 8.73분; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1262.6816 (M+2H) 실측치: 1262.6773 (M+2H).

[2351] INT-1400A의 제조

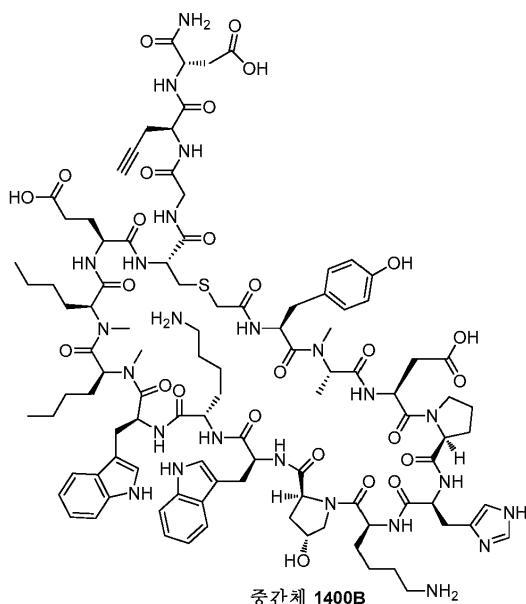


중간체 1400A

[2352]

[2353] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]-Gly. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 97.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.39분; ESI-MS(+) m/z 1046.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.05분; ESI-MS(+) m/z 1046.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1046.5091 (M+2H)실측치: 1046.5058 (M+2H).

[2354] INT-1400B의 제조



중간체 1400B

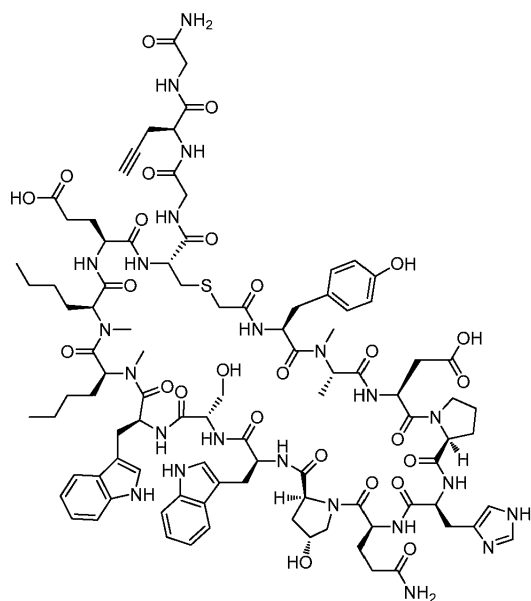
[2355]

[2356] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]-Asp; 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM

아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 59.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.69분; ESI-MS(+) m/z 1076.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.91분; ESI-MS(+) m/z 1076.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 1075.5118 (M+2H) 실측치: 1075.5094 (M+2H).

[2357]

INT-1400C의 제조



중간체 1400C

[2358]

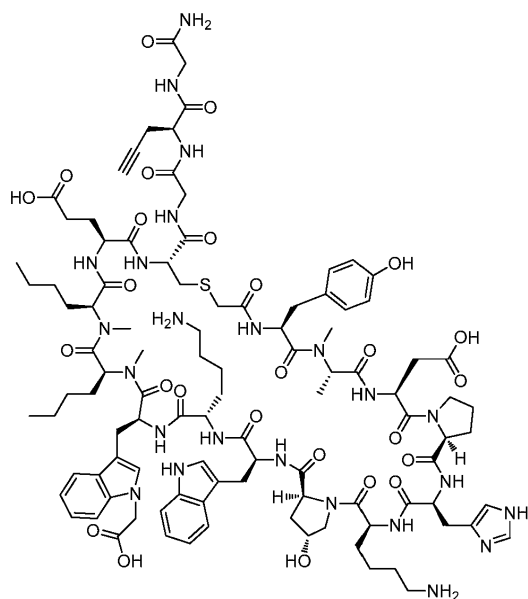
[2359]

하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밑줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Ser-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]-Gly. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2360]

생성물의 수율은 20.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.40 분; ESI-MS(+) m/z 1026.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.79분; ESI-MS(+) m/z 1026.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 1025.9594 (M+2H) 실측치: 1025.9591 (M+2H).

[2361] INT-1400D의 제조

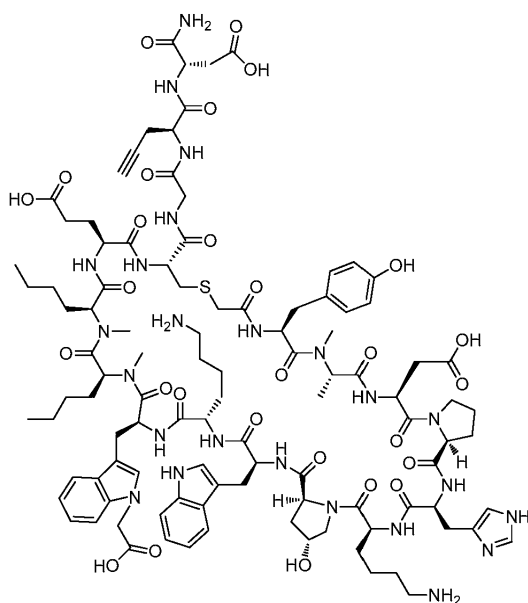


중간체 1400D

[2362]

[2363] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]-Gly. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율을 57.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.16분; ESI-MS(-) m/z 1076.6 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.23분; ESI-MS(+) m/z 1076.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1075.5118 (M+2H)실측치: 1075.5086 (M+2H).

[2364] INT-1400E의 제조



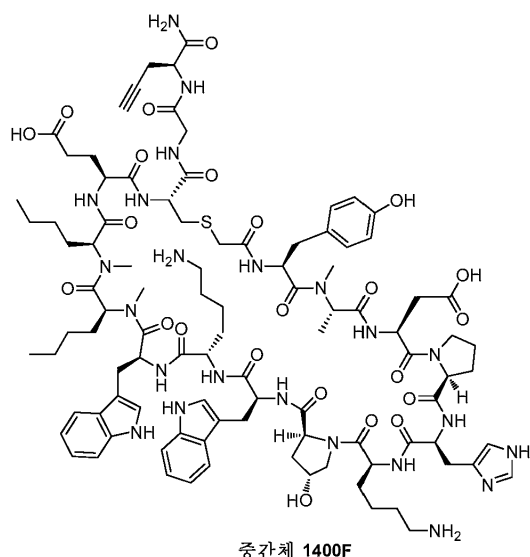
중간체 1400E

[2365]

[2366] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]-Asp. 상

기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율을 66.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.12분; ESI-MS(-) m/z 1105.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.19분; ESI-MS(+) m/z 1105.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1104.5146 (M+2H). 실측치: 1104.5115 (M+2H).

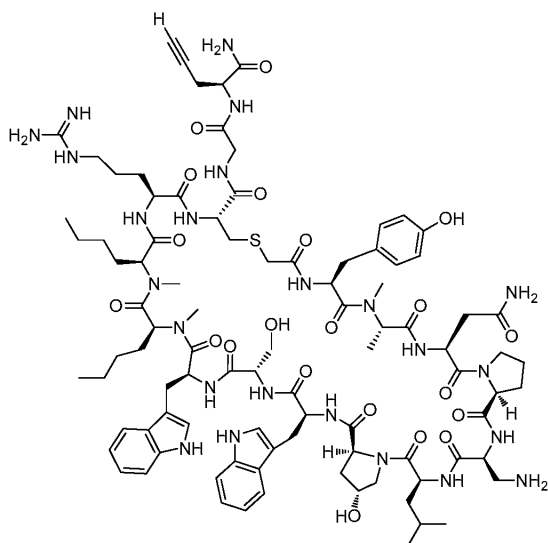
[2367] INT-1400F의 제조



[2368]

[2369] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밑줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 87.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.39분; ESI-MS(+) m/z 1019.0 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.53분; ESI-MS(+) m/z 1018.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1017.9984 (M+2H)실측치: 1017.9944 (M+2H).

[2370] INT-1400G의 제조

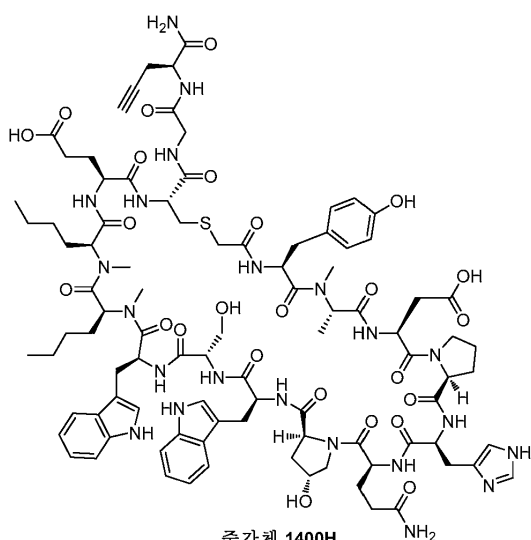


중간체 1400G

[2371]

[2372] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Trp-mNle-mNle-Arg-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산 암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 44.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.62분; ESI-MS(+) m/z 977.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.16분; ESI-MS(+) m/z 977.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 977.4933 (M+2H) 실측치: 977.4906 (M+2H).

[2373] INT-1400H의 제조



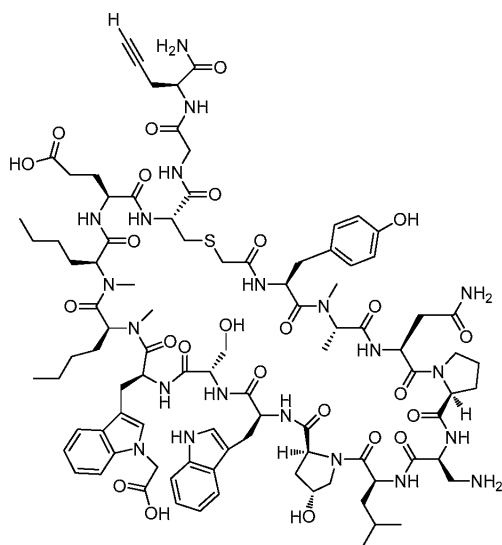
중간체 1400H

[2374]

[2375] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Ser-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-45% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰

다. 생성물의 수율은 23.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.45분; ESI-MS(+) m/z 997.5 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.87분; ESI-MS(+) m/z 997.9 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 997.4487 ($M+2H$) 실험치: 997.4486 ($M+2H$).

[2376] INT-1400I의 제조

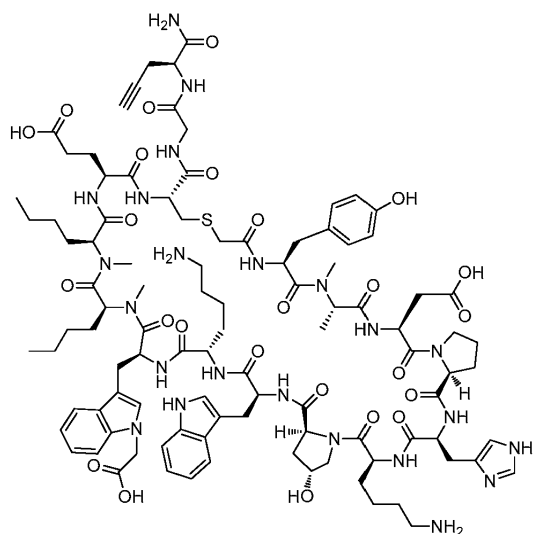


중간체 1400I

[2377]

[2378] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-mNle-mNle-E-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20-40% B, 20분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 42.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.26분; ESI-MS(+) m/z 993.3 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.68분; ESI-MS(+) m/z 993.3 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z : 계산치: 992.9667 ($M+2H$) 실험치: 992.9660 ($M+2H$).

[2379] INT-1400J의 제조



중간체 1400J

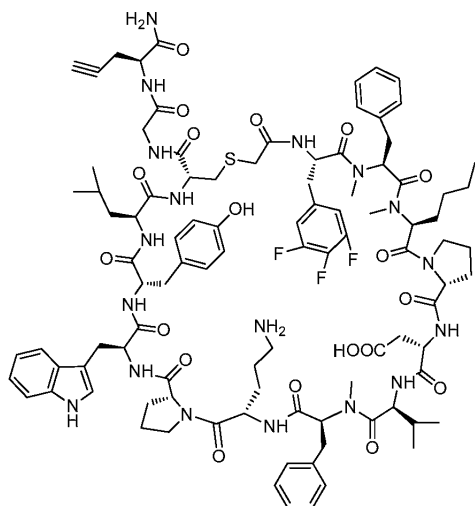
[2380]

[2381] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-[(S)-2-아미노-3-(1-(카르복시메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산]-

mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 0-40% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 78.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.25분; ESI-MS(+) m/z 1047.6 (M + 2H), 가장 풍부한 이온

[2382] 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.65분; ESI-MS(+) m/z 1047.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온 ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1047.0011 (M+2H) 실측치: 1046.9960 (M+2H).

[2383] INT-1400K의 제조



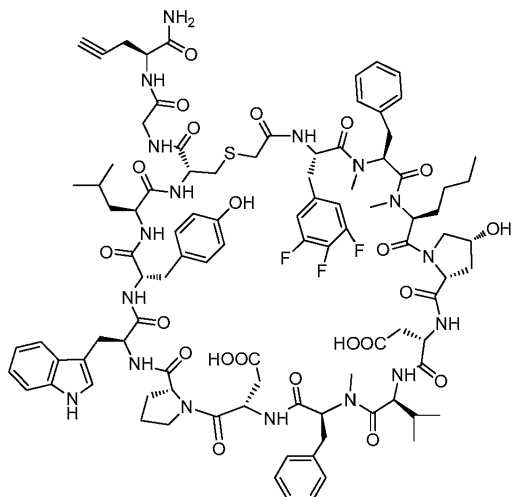
중간체 1400K

[2384]

[2385] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-F3Phe-mPhe-mNle-dPro-Asp-Val-mPhe- Orn -dPro-Trp-Tyr-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]. 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2386] 생성물의 수율은 88.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.87 분; ESI-MS(+) m/z 975.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.25분; ESI-MS(+) m/z 975.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 974.4593 (M+2H) 실측치: 974.4571 (M+2H).

[2387] INT-1400L의 제조



중간체 1400L

[2388]

[2389] 하기 펩티드를 상기 절차에 따라 .1 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-F3Phe-mPhe-mNle-dHyp-Asp-Val-mPhe- Asp -dPro-Trp-Tyr-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]; 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산 암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50-90% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 70.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.47 분; ESI-MS(+) m/z 983.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.74분; ESI-MS(+) m/z 983.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 982.9306 (M+2H) 실측치: 982.9300 (M+2H).

[2390] 분석 데이터:

[2391] 질량 분광측정법: "ESI-MS(+)"는 양이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-MS(-)"는 음이온 모드로 수행된 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(+)"는 양이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "ESI-HRMS(-)"는 음이온 모드로 수행된 고해상도 전기분무 이온화 질량 분광측정법을 의미한다. 검출된 질량은 "m/z" 단위 지정에 따라 보고된다. 1000 초과의 정확한 질량을 갖는 화합물은 종종 이중-하전 또는 삼중-하전 이온으로서 검출되었다.

[2392] 분석 조건 A:

[2393] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2394] 분석 조건 B:

[2395] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2396] 분석 조건 C:

[2397] 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 100% 물:0.05% TFA; 이동상 B: 100% 아세트니트릴:0.05%TFA; 온도: 40°C; 구배: 2-98% B, 1.5분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2398] 분석 조건 D:

[2399] 칼럼: 페노메넥스-루나 2.0 X 30mm 3 μ m; 이동상 A: 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA; 이동상 B: 10% 물 -90% 메탄

올-0.1% TFA; 구배: 0-100% B, 2분에 걸침, 이어서 100% B에서 1 내지 4분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2400] 분석 조건 E:

[2401] 칼럼: 엑스브리지 페닐, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 5-100% B, 15분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2402] 분석 조건 F:

[2403] 칼럼: 엑스브리지 C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-100% B, 30분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2404] 분석 조건 G:

[2405] 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 0-100% B, 3분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2406] 분석 조건 H:

[2407] 칼럼: 엑스브리지 C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-100% B, 18분에 걸침; 유량: 0.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2408] 분석 조건 I:

[2409] 칼럼: 엑셀렉트CSH C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

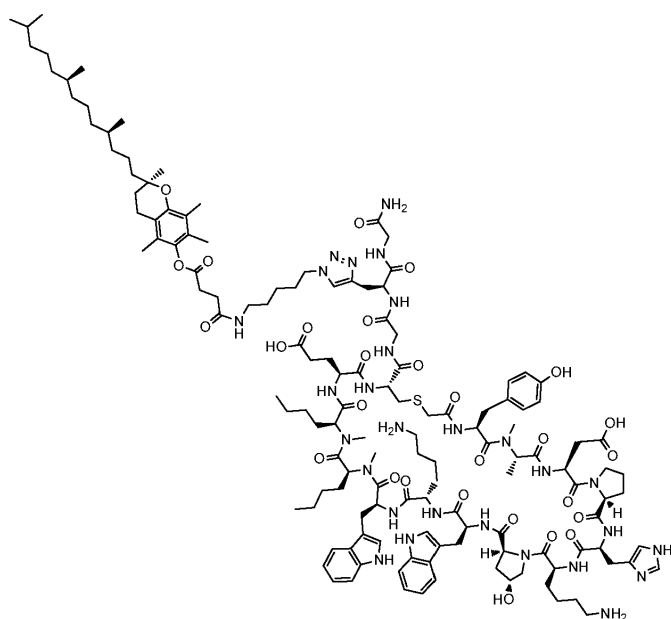
[2410] 분석 조건 J:

[2411] 칼럼: 조르박스 보너스 RP, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2412] 분석 조건 K:

[2413] 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 100% 물:0.05% TFA; 이동상 B: 100% 아세토니트릴:0.05%TFA; 온도: 50°C; 구배: 2-98% B, 3.0분에 걸침, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2414] 14051의 제조



실시예 14051

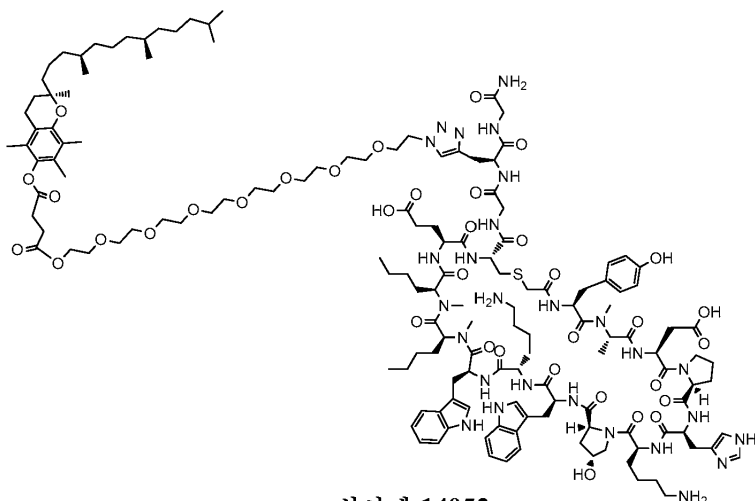
[2415]

[2416]

중간체 1400A (20 mg, 9.56 μ mol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (18.38 mg, 0.029 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 6-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.22 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.64분; ESI-MS(+) m/z 1367.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.48분; ESI-MS(+) m/z 1367.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2417]

14052의 제조



실시예 14052

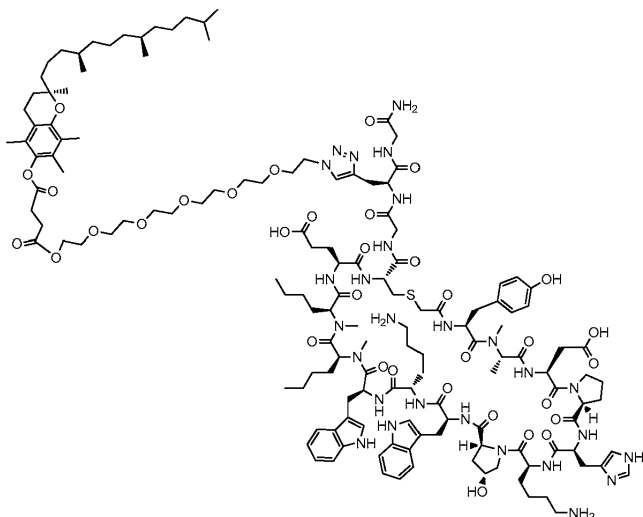
[2418]

[2419]

중간체 1400A (20 mg, 9.56 μ mol) 및 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (26.0 mg, 0.029 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유

량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.66분; ESI-MS(+) m/z 1501.5 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.63분; ESI-MS(+) m/z 1001.1 ($M + 3H$), 가장 풍부한 이온.

[2420] 14053의 제조

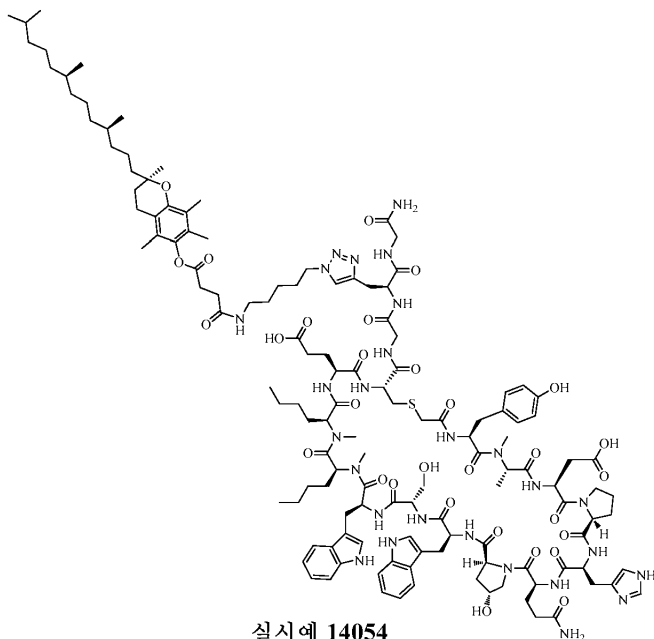


실시예 14053

[2421]

[2422] 중간체 1400A (20 mg, 9.56 μmol) 및 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (23.52 mg, 0.029 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 7-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.66분; ESI-MS(+) m/z 1457.4 ($M + 2H$), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 D: 체류 시간 = 3.22분; ESI-MS(+) m/z 971.8 ($M + 3H$), 가장 풍부한 이온.

[2423] 14054의 제조



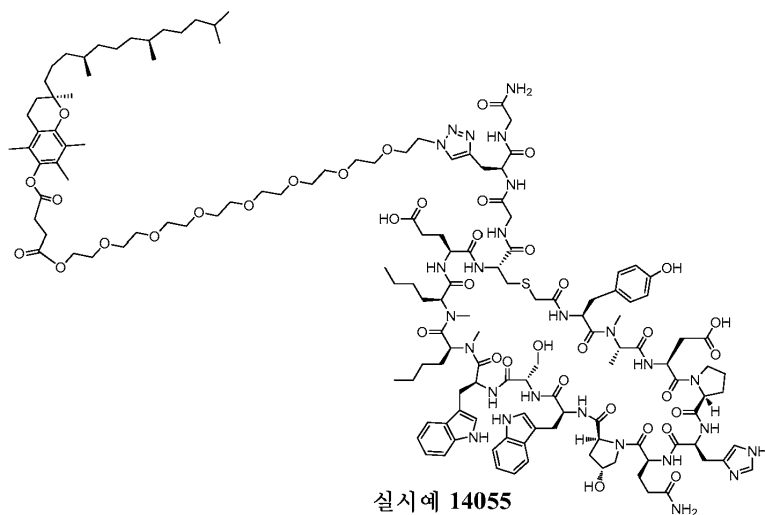
실시예 14054

[2424]

[2425] 중간체 1400C (20 mg, 9.75 μmol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-

일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (18.38 mg, 0.029 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.76분; ESI-MS(+) m/z 1347.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.79분; ESI-MS(+) m/z 898.3 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

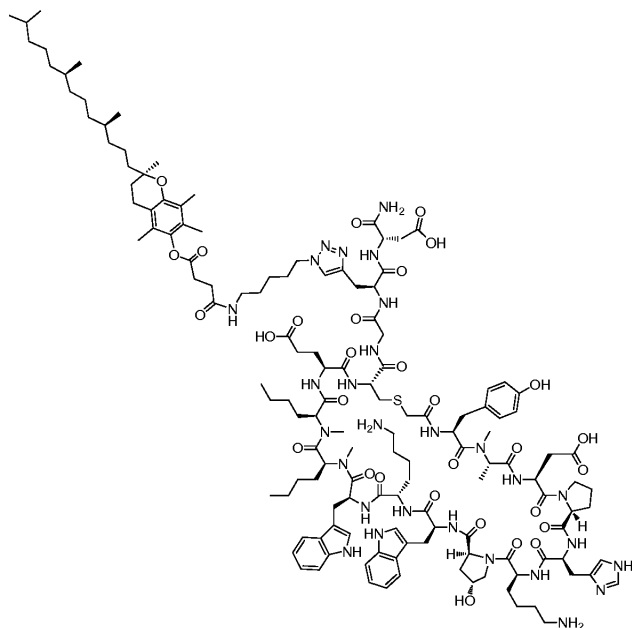
[2426] 14055의 제조



[2427]

[2428] 중간체 1400C (20 mg, 9.75 μ mol) 및 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (26.6 mg, 0.029 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 15-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.82분; ESI-MS(+) m/z 1480.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.99분; ESI-MS(+) m/z 1480.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2429] 14056의 제조



실시예 14056

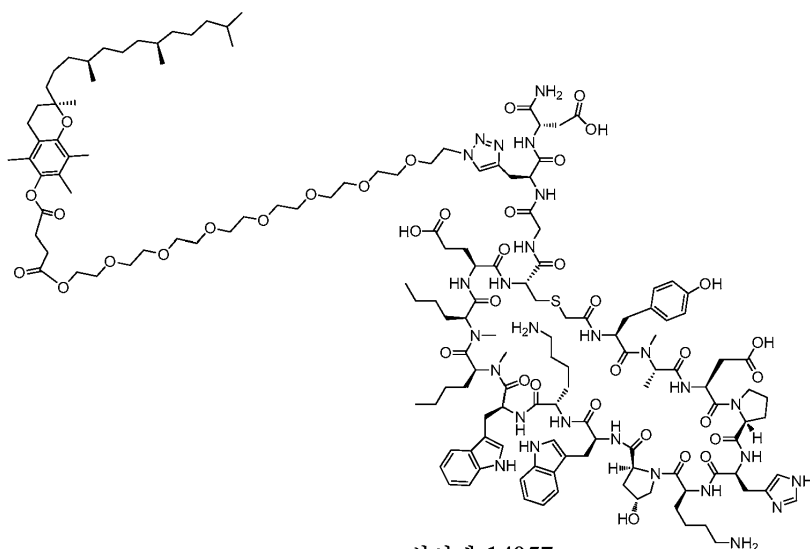
[2430]

[2431]

중간체 1400B (20 mg, 9.30 μ mol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (17.88 mg, 0.028 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에 서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메닉스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 6-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.42분; ESI-MS(+) m/z 931.4 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

[2432]

실시예 14057의 제조



실시예 14057

[2433]

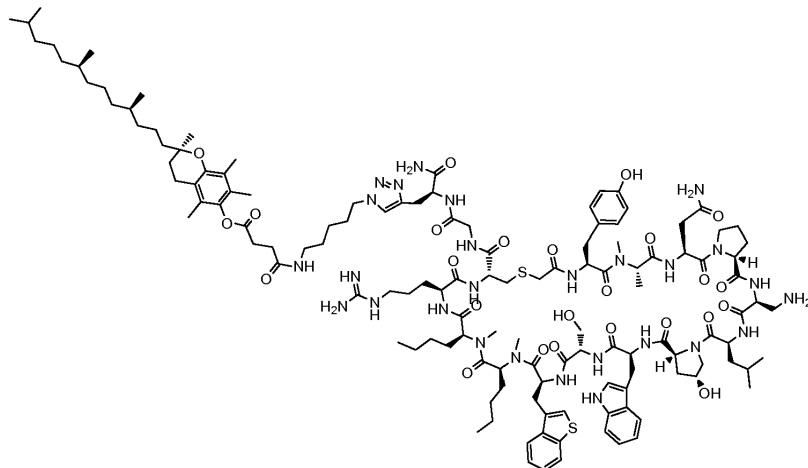
[2434]

중간체 1400B (20 mg, 9.30 μ mol) 및 23-아지도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (25.3 mg, 0.028 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에 서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메닉스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유

분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다.

[2435] 생성물의 수율은 4.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.44 분; ESI-MS(+) m/z 929.3 (M + 2H); 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.66분; ESI-MS(+) m/z 929.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2436] 실시예 14058의 제조

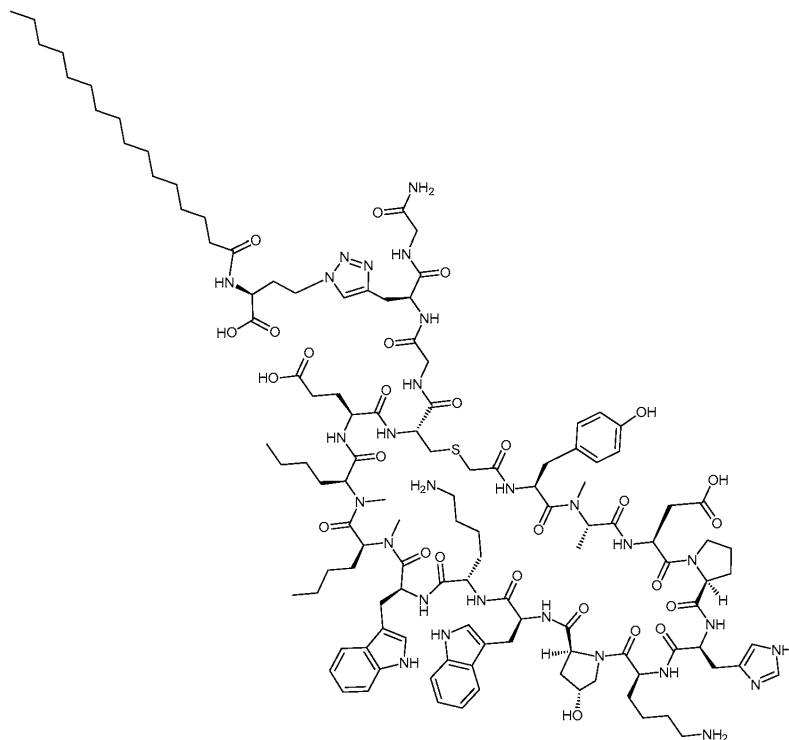


실시예 14058

[2437]

[2438] 중간체 1300A (20 mg, 10.15 μ mol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (19.51 mg, 0.030 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 25분, 이어서 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.77분; ESI-MS(+) m/z 1307.3 (M + 2H).

[2439] 실시예 14059의 제조

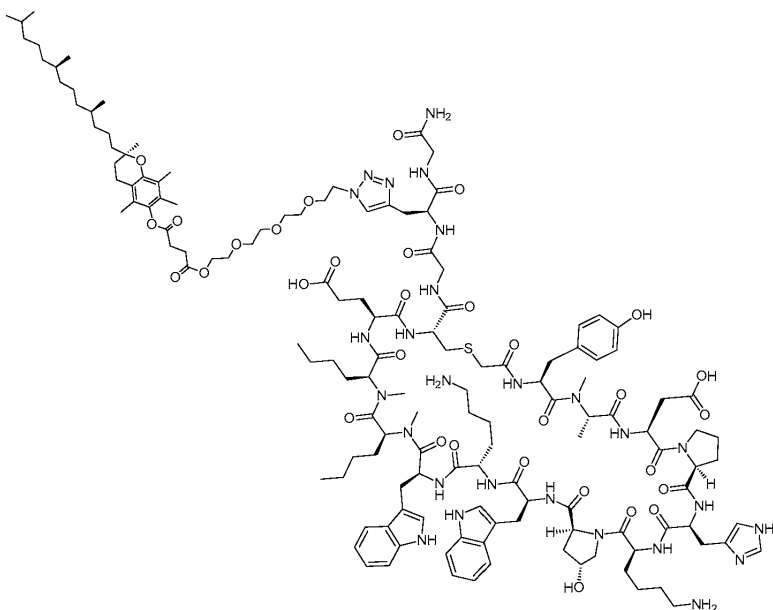


실시예 14059

[2440]

[2441] 중간체 1400A (25 mg, 0.012 mmol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (13.71 mg, 0.036 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 30분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.32분; ESI-MS(+) m/z 1238.8 (M + 2H).

[2442] 실시예 14060의 제조



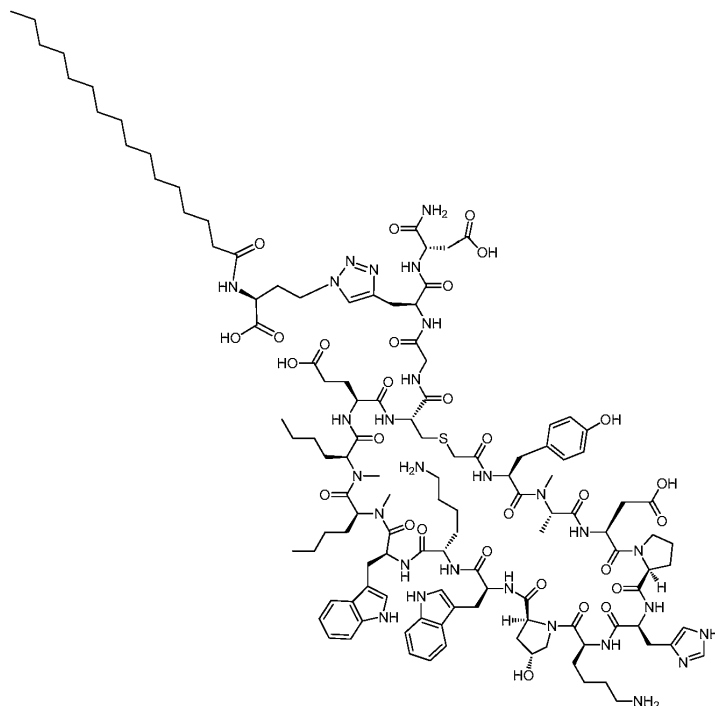
실시예 14060

[2443]

[2444] 중간체 1400A (20 mg, 9.56 μmol) 및 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 ((R)-2,5,7,8-테트라메틸-

2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일) 숙시네이트 (20.99 mg, 0.029 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 30분, 이어서 100% B에서 3-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.52분; ESI-MS(+) m/z 1413.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2445] 실시예 14061의 제조

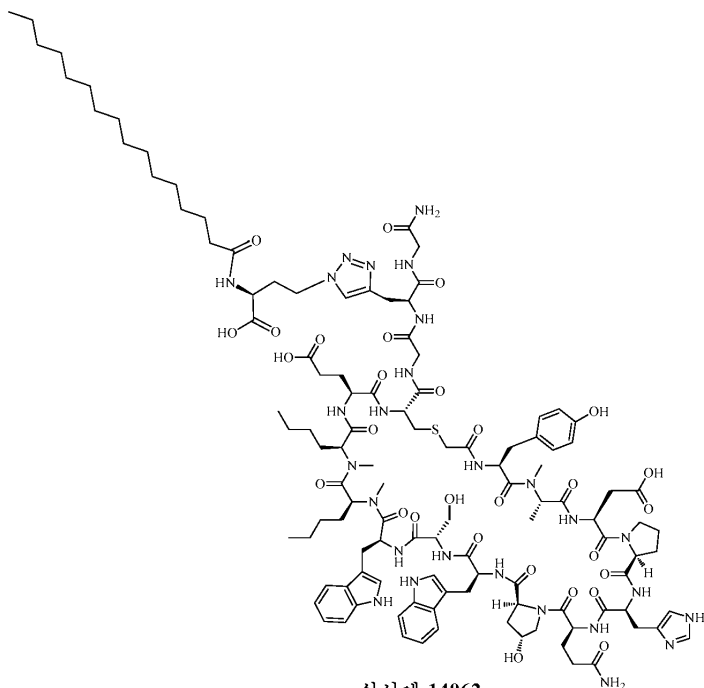


실시예 14061

[2446]

[2447] 중간체 1400B (25 mg, 0.012 mmol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (13.34 mg, 0.035 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 30분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.31분; ESI-MS(+) m/z 1267.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

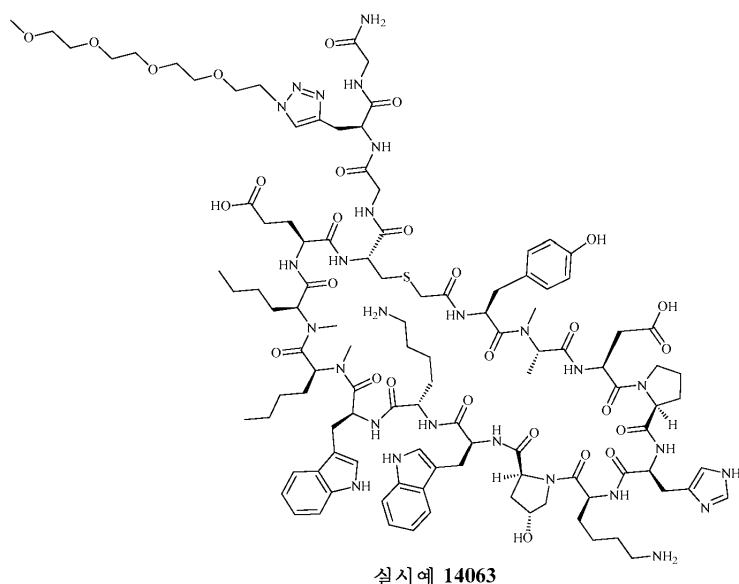
[2448] 실시예 14062의 제조



[2449]

[2450] 중간체 1400C (25 mg, 0.012 mmol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (13.99 mg, 0.037 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 30분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.47분; ESI-MS(+) m/z 1217.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2451] 실시예 14063의 제조



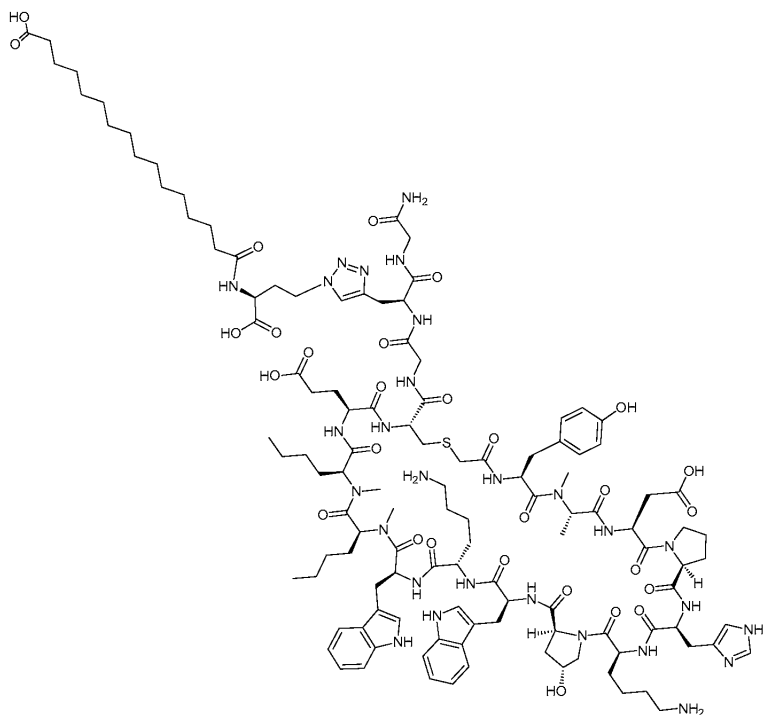
[2452]

[2453] 중간체 1400A (20 mg, 9.56 μmol) 및 13-아지도-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸 (6.69 mg, 0.029 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 35 - 100% B, 45분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였

다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 1.83분; ESI-MS(+) m/z 1163.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2454]

실시예 14064의 제조



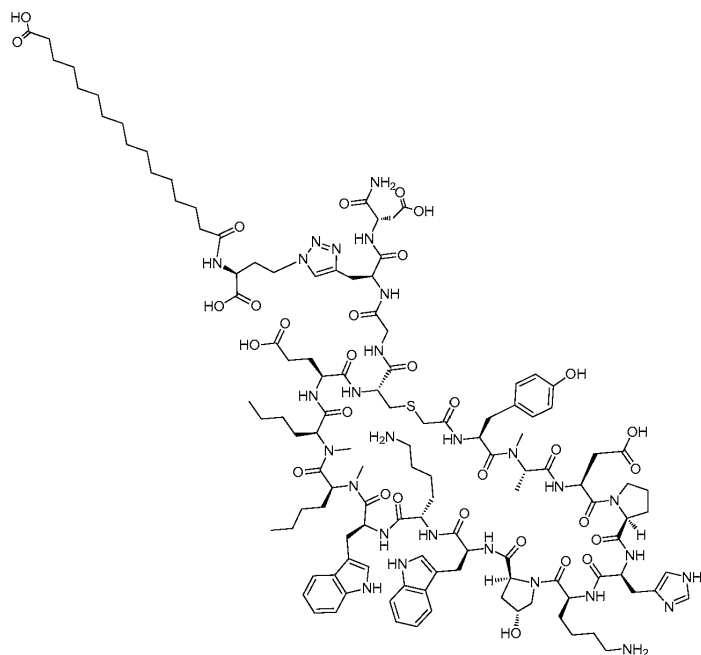
실시예 14064

[2455]

[2456]

중간체 1400A (25 mg, 0.012 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사테칸산 (14.79 mg, 0.036 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메덱스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 45 - 100% B, 40분, 이어서 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.09분; ESI-MS(+) m/z 1253.6 (M + 2H).

[2457] 실시예 14065의 제조



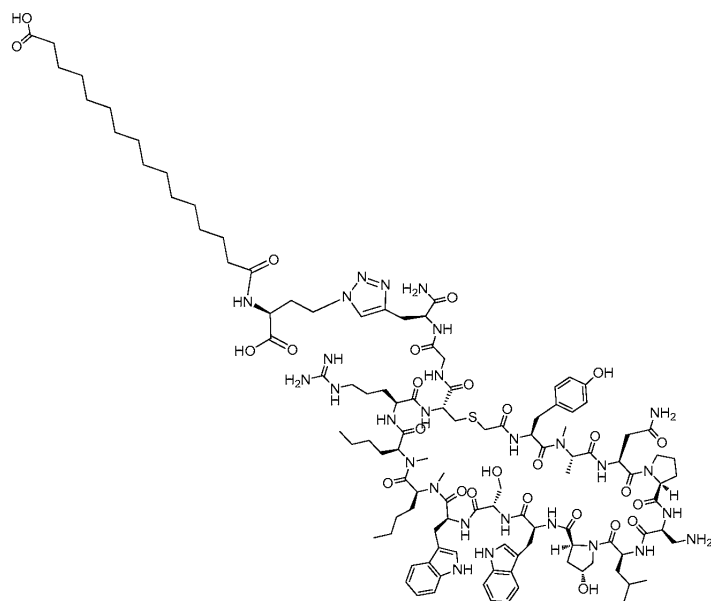
실시예 14065

[2458]

[2459] 중간체 1400B (25 mg, 0.012 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (14.39 mg, 0.035 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 50분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다.

[2460] 생성물의 수율은 13.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.15 분; ESI-MS(+) m/z 1282.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2461] 실시예 14066의 제조



실시예 14066

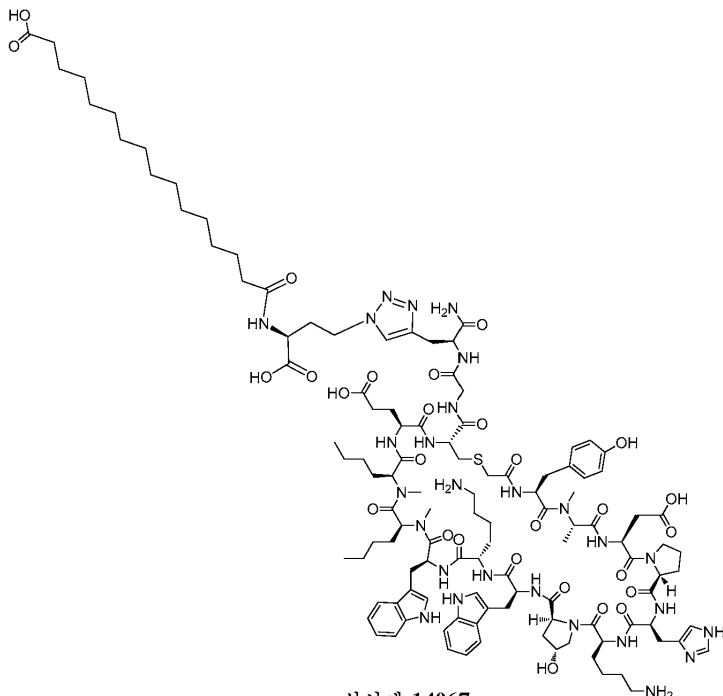
[2462]

[2463] 중간체 1400G (25 mg, 0.013 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (6.33 mg, 0.015 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을

정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 90% B, 60분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.18분; ESI-MS(+) m/z 1184.6 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2464]

실시예 14067의 제조

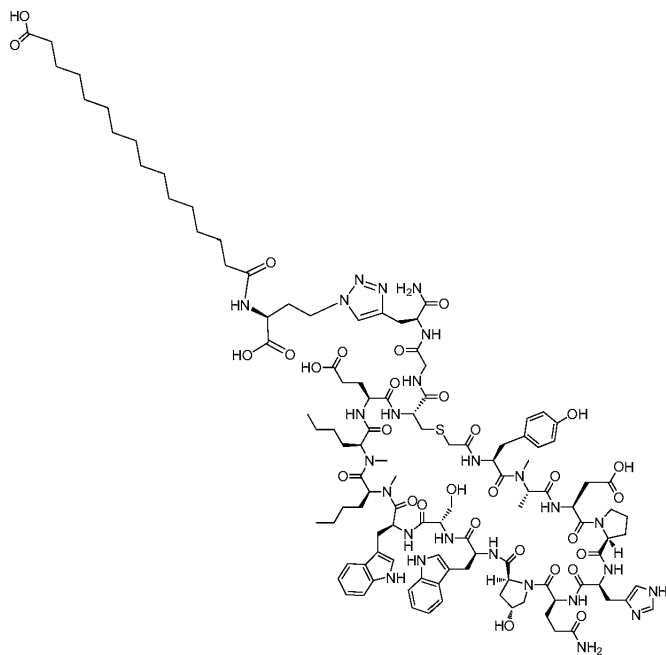


[2465]

[2466]

중간체 1400F (25 mg, 0.013 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (7.60 mg, 0.018 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 90% B, 60분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 스피드 진공 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.16분; ESI-MS(+) m/z 1225.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

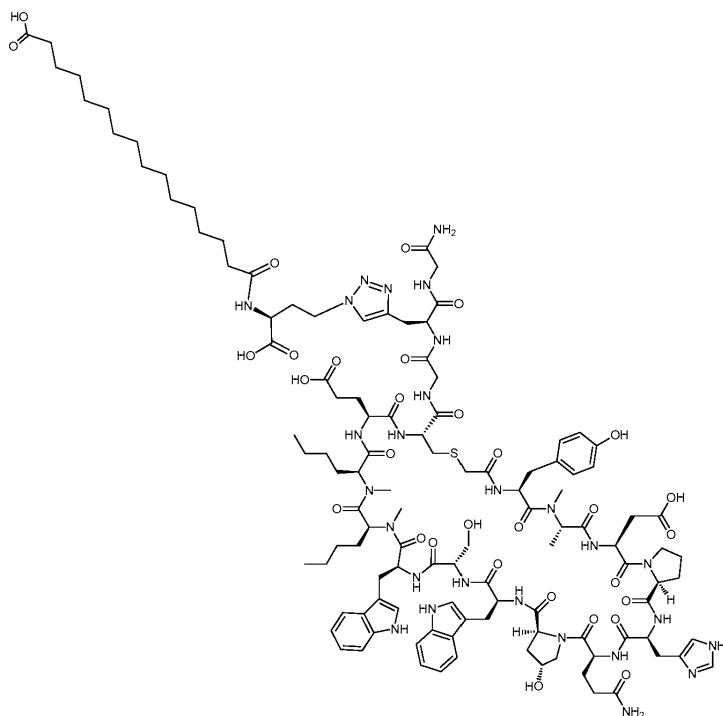
[2467] 실시예 14068의 제조



[2468] 실시예 14068

[2469] 중간체 1400H (25 mg, 0.013 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (6.21 mg, 0.015 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 쉘트 RP18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산 암모늄 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 15-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 B: 체류 시간 = 1.76분; ESI-MS(+) m/z 1204.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1203.5830 (M+2H) 실측치: 1203.5818 (M+2H).

[2470] 실시예 14069의 제조



실시예 14069

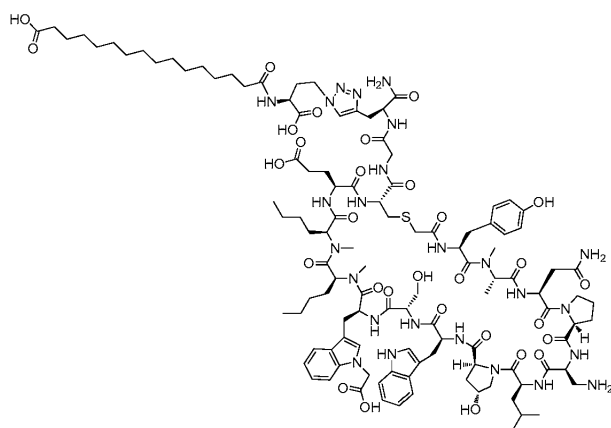
[2471]

[2472]

중간체 1400C (19.5 mg, 9.51 μ mol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (4.71 mg, 0.011 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 쉘드 RP18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 B: 체류 시간 = 1.75분; ESI-MS(+) m/z 1232.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1232.0937 (M+2H) 실측치: 1232.0902 (M+2H).

[2473]

실시예 14070의 제조



실시예 14070

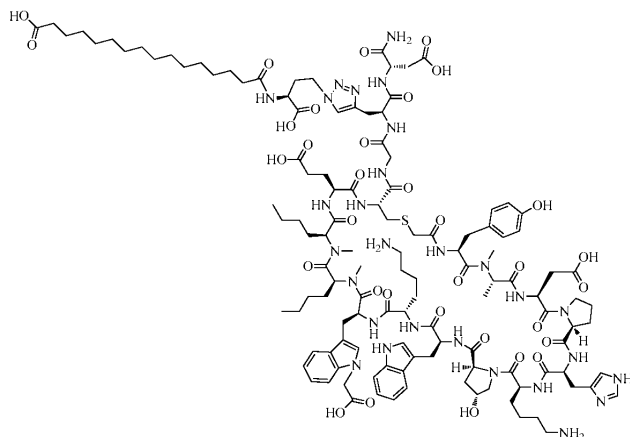
[2474]

[2475]

중간체 1400I (30 mg, 0.015 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (7.48 mg, 0.018 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원

심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.43분; ESI-MS(+) m/z 1199.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.57분; ESI-MS(+) m/z 1199.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1199.1010 (M+2H) 실측치: 1199.1018 (M+2H).

[2476] 실시예 14071의 제조

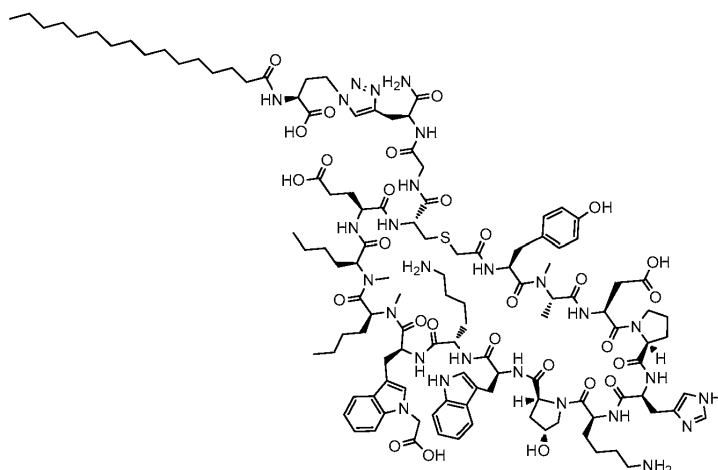


실시예 14071

[2477]

[2478] 중간체 1400E (39 mg, 0.018 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (8.74 mg, 0.021 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.32분; ESI-MS(+) m/z 874.5 (M + 3H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.71분; ESI-MS(+) m/z 874.8 (M + 3H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1310.6489 (M+2H)실측치: 1310.6461 (M+2H).

[2479] 실시예 14072의 제조



실시예 14072

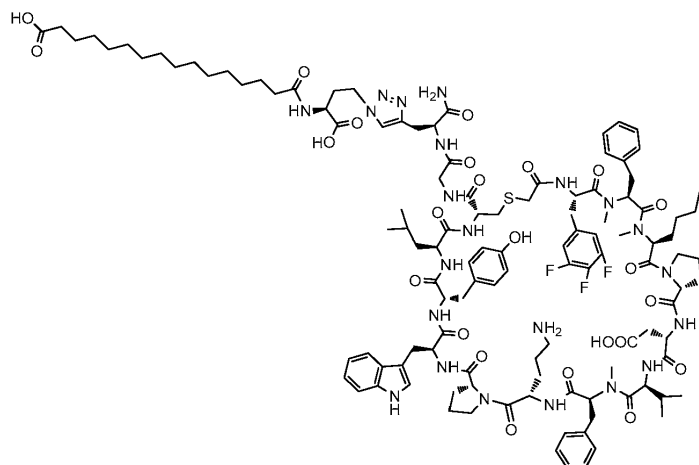
[2480]

[2481] 중간체 1400J (35 mg, 0.017 mmol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (7.68 mg, 0.020 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 55-95% B, 30분에 걸침, 이

어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.80 분; ESI-MS(+) m/z 826.1 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.13분; ESI-MS(+) m/z 1238.8 (M + 2H)

[2482] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1238.1483 (M+2H) 실측치: 1238.1484 (M+2H).

[2483] 실시예 14073의 제조

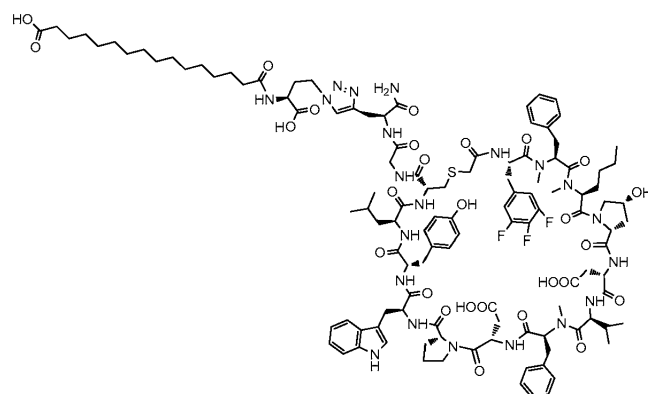


실시예 14073

[2484]

[2485] 중간체 1400K (30 mg, 0.015 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (7.62 mg, 0.018 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 60-100% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.92분; ESI-MS(+) m/z 1181.0 (M + 2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.12분; ESI-MS(+) m/z 1181.1 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1180.5936 (M+2H) 실측치: 1180.5931 (M+2H).

[2486] 실시예 14074의 제조



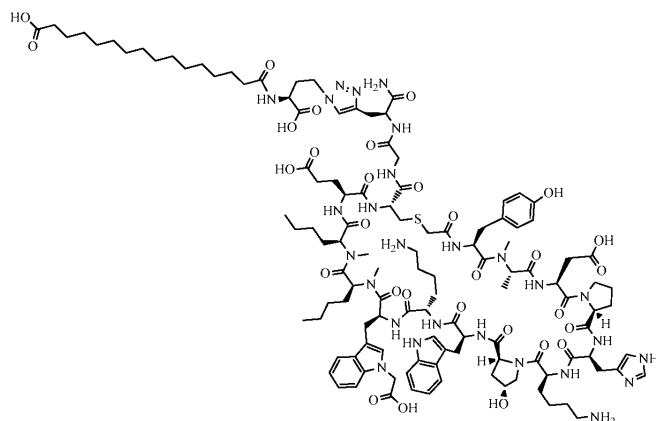
실시예 14074

[2487]

[2488] 중간체 1400L (30 mg, 0.015 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (7.56 mg, 0.018 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 45-85% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

분석 조건 A: 체류 시간 = 1.68분; ESI-MS(+) m/z 1189.5 (M + 2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.20분; ESI-MS(+) m/z 1189.5 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1189.0649 (M+2H) 실측치: 1189.0642 (M+2H).

[2489] 실시예 14075의 제조

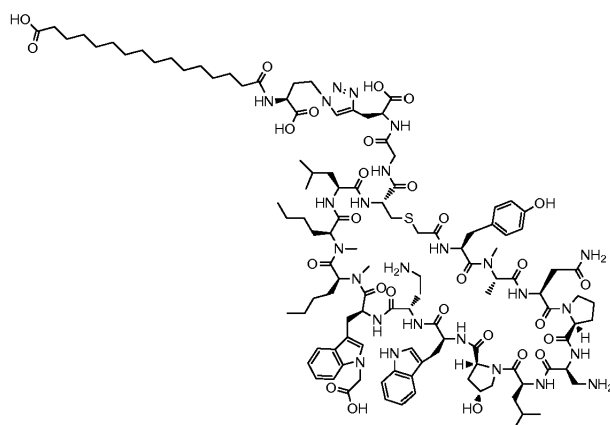


실시예 14075

[2490]

[2491] 중간체 1400J (40 mg, 0.019 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (9.46 mg, 0.023 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 0-35% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.34분; ESI-MS(+) m/z 936.2 (M + 2H); 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.97분; ESI-MS(+) m/z 936.2 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 960.9769 (M+2H) 실측치: 960.9749 (M+2H).

[2492] 실시예 14076의 제조



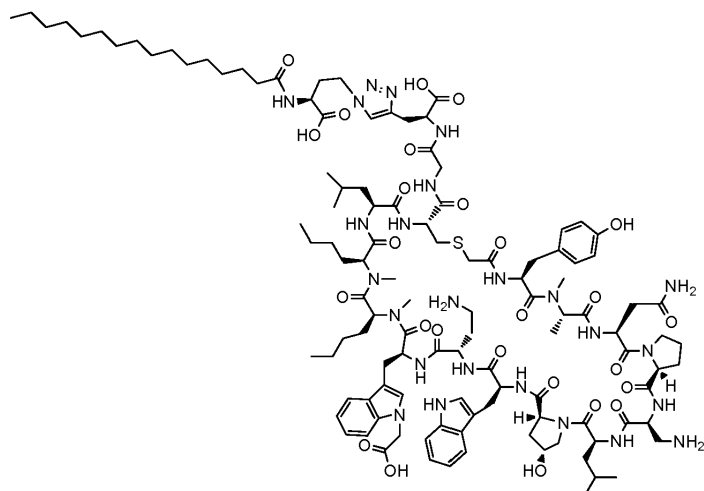
실시예 14076

[2493]

[2494] 중간체 1300V (30 mg, 0.015 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (7.49 mg, 0.018 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다:

칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.43분; ESI-MS(+) m/z 1198.6 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.86분; ESI-MS(+) m/z 1198.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2495] 실시예 14077의 제조

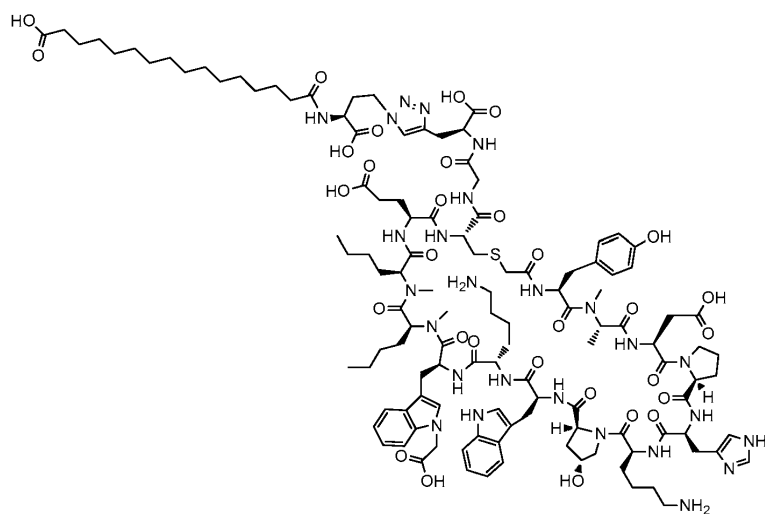


실시예 14077

[2496]

[2497] 중간체 1300V (10 mg, 5.04 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (2.32 mg, 6.05 μ mol)을 상기 일반적인 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.85분; ESI-MS(+) m/z 1184.2 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1003.5215 (M+2H) 실측치: 1003.5189 (M+2H).

[2498] 실시예 14078의 제조



실시예 14078

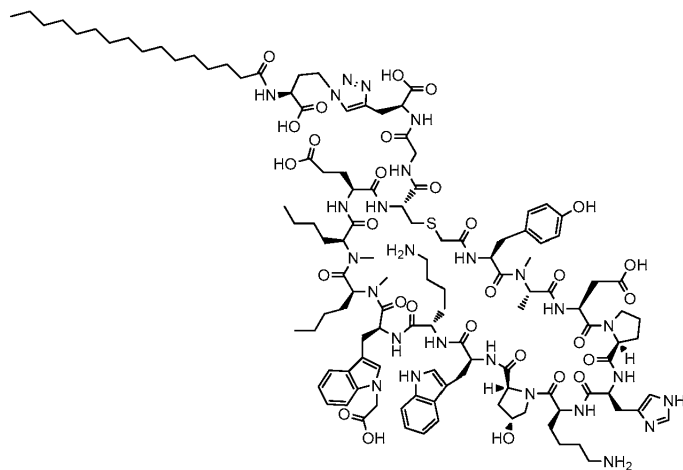
[2499]

[2500] 중간체 1300Y (30 mg, 0.014 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (7.09 mg, 0.017mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을

하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.28분; ESI-MS(+) m/z 836.3 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.35분; ESI-MS(+) m/z 836.8 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

[2501]

실시예 14079의 제조



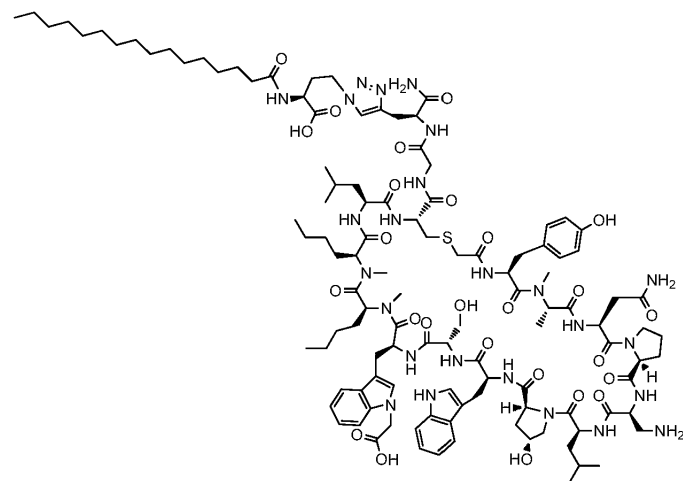
[2502]

[2503]

중간체 1300Y (10 mg, 4.77 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (2.19 mg, 5.73 μ mol)을 상기 일반적인 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.50분; ESI-MS(+) m/z 1239.5 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2504]

실시예 14080의 제조



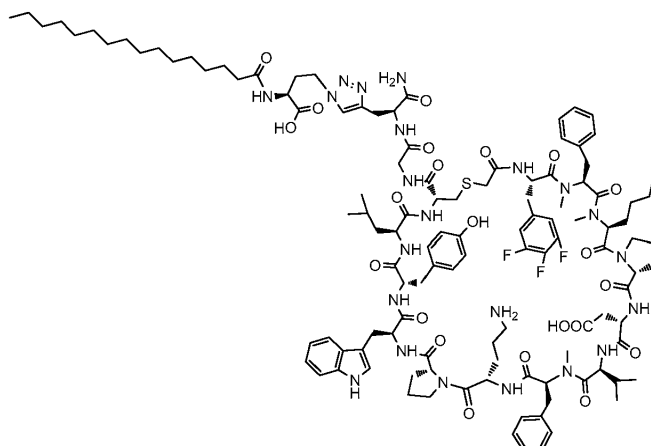
[2505]

[2506]

중간체 1300X (8 mg, 4.06 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (1.87 mg, 4.87 μ mol)을 상기 일반적인 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해

건조시켰다. 생성물의 수율은 3.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 2.12분; ESI-MS(+) m/z 1176.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2507] 실시예 14081의 제조

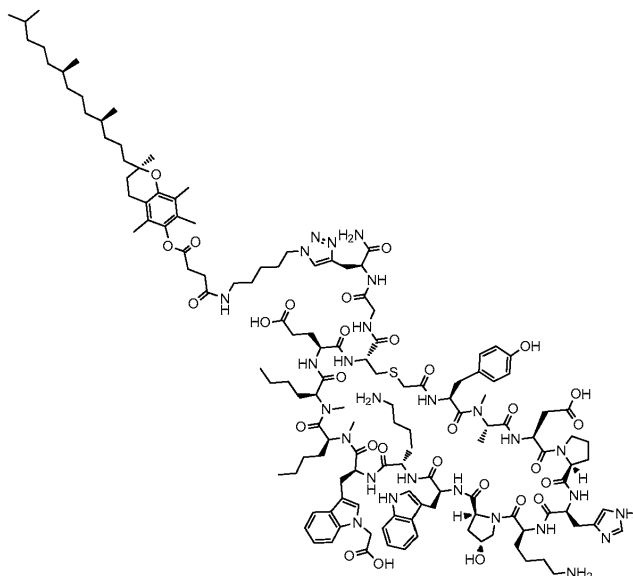


실시예 14081

[2508]

[2509] 중간체 1400K (10 mg, 5.13 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (2.36 mg, 6.16 μ mol)을 상기 일반적인 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 2.44분; ESI-MS(+) m/z 1166.0 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2510] 실시예 14082의 제조



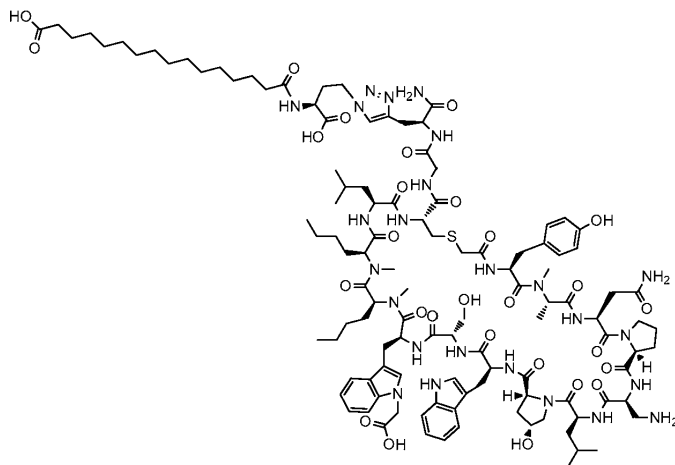
실시예 14082

[2511]

[2512] 중간체 1400J (48 mg, 0.023 mmol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (17.64 mg, 0.028 mmol)를 상기 일반적인 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물 with 0.1% 트리플루오로아세트산; 구배: 60-100% B, 25분에 걸침, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 19 x 200

mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 38-78% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.62분; ESI-MS(+) m/z 912.8 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

[2513] 실시예 14083의 제조

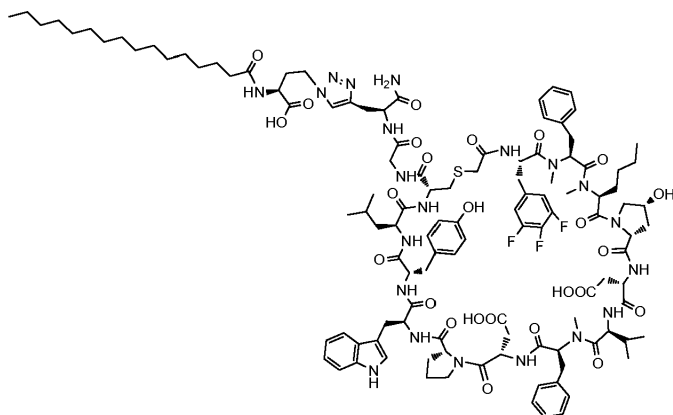


실시예 14083

[2514]

[2515] 중간체 1300X (26 mg, 0.013 mmol) 및 (S)-16-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-16-옥소헥사데칸산 (6.54 mg, 0.016mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.42분; ESI-MS(+) m/z 1191.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. 분석 조건 B: 체류 시간 = 2.86분; ESI-MS(+) m/z 1191.6 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2516] 실시예 14084의 제조



실시예 14084

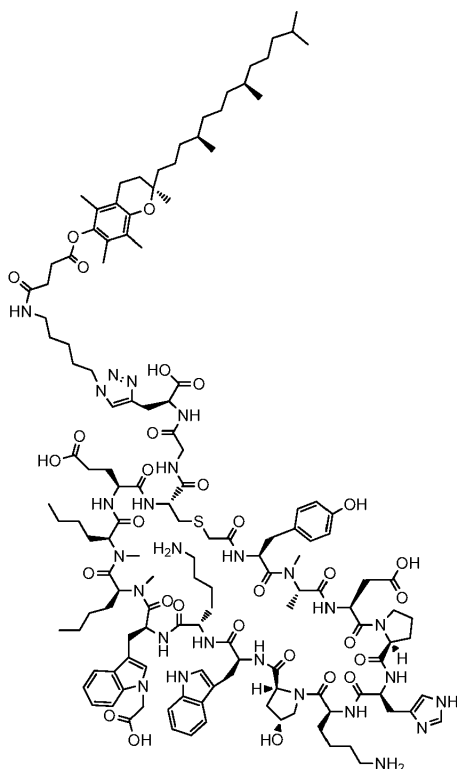
[2517]

[2518] 중간체 1400L (10 mg, 5.09 μ mol) 및 (S)-4-아지도-2-팔미트아미도부탄산 (2.34 mg, 6.11 μ mol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS

에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.87분; ESI-MS(+) m/z 1175.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.10분; ESI-MS(+) m/z 1175.7 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2519]

실시예 14085의 제조



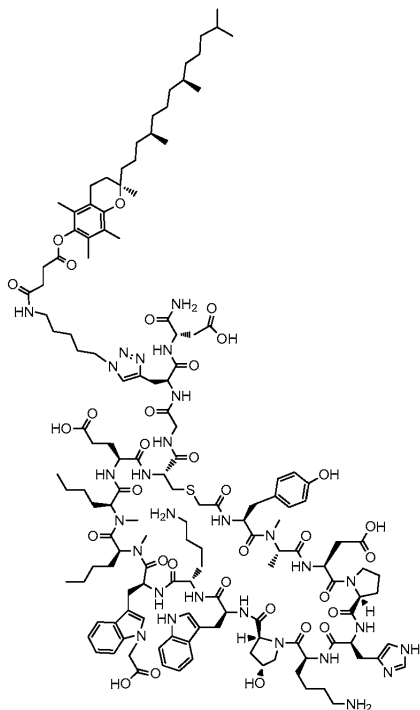
실시예 14085

[2520]

[2521]

중간체 1300Y (54.8 mg, 0.026 mmol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (20.12 mg, 0.031 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 40-80% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.87분; ESI-MS(+) m/z 912.8 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

[2522] 실시예 14086의 제조



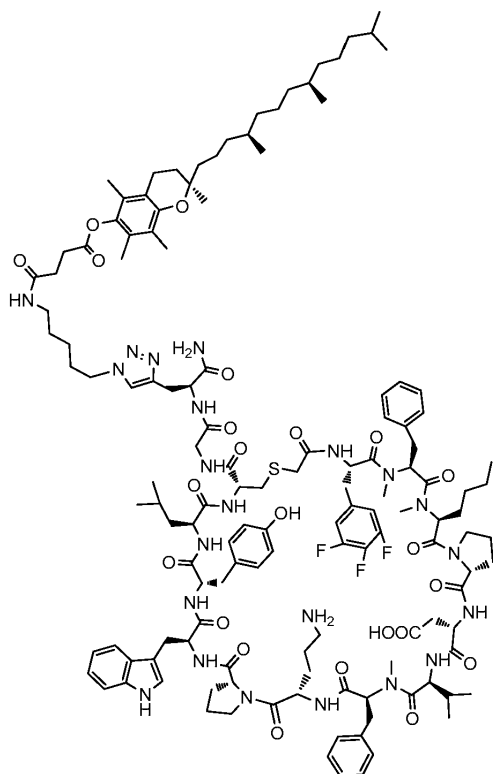
실시예 14086

[2523]

[2524]

중간체 1400E (48.5 mg, 0.022 mmol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (16.89 mg, 0.026 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 2.90분; ESI-MS(+) m/z 951.3 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

[2525] 실시예 14087의 제조



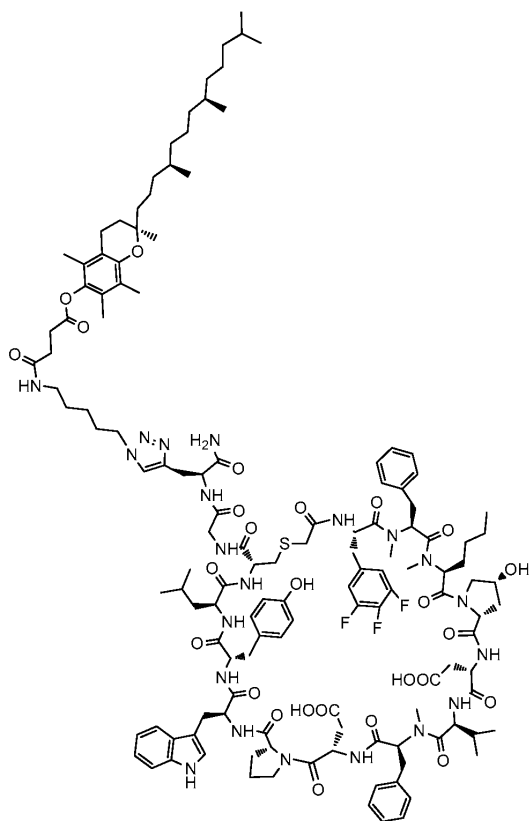
실시예 14087

[2526]

[2527]

중간체 1400K (54 mg, 0.028 mmol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (21.32 mg, 0.033 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에 서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 60-100% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 35.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 3.23분; ESI-MS(+) m/z 1295.2 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2528] 실시예 14088의 제조

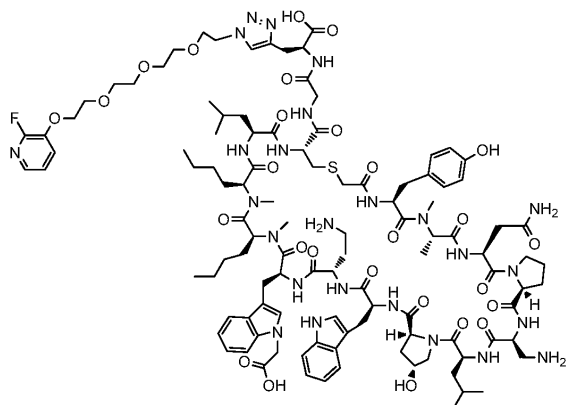


실시예 14088

[2529]

[2530] 중간체 1400L (54 mg, 0.027 mmol) 및 (R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸트리데실)크로만-6-일 4-((5-아지도펜틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (21.13 mg, 0.033 mmol)를 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 80-100% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 15-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 C: 체류 시간 = 2.91분; ESI-MS(+) m/z 869.9 (M + 3H), 가장 풍부한 이온.

[2531] 실시예 14089의 제조



실시예 14089

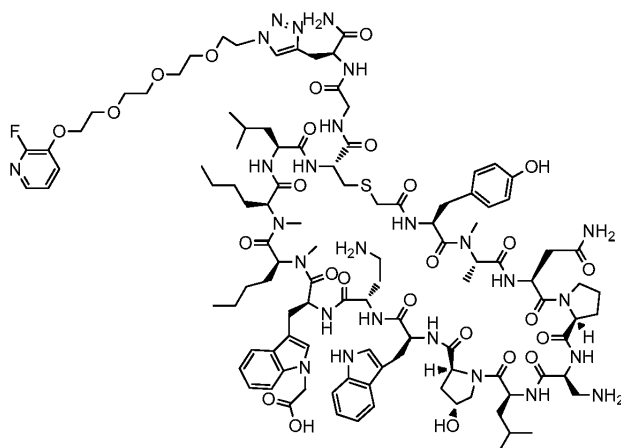
[2532]

[2533] 중간체 1300V (13 mg, 6.55 μ mol) 및 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (2.060 mg, 6.55 μ mol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조

물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.60분; ESI-MS(+) m/z 1149.3 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.13분; ESI-MS(+) m/z 1149.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1149.0648 (M+2H) 실측치: 1149.0635 (M+2H).

[2534]

실시에 14090의 제조



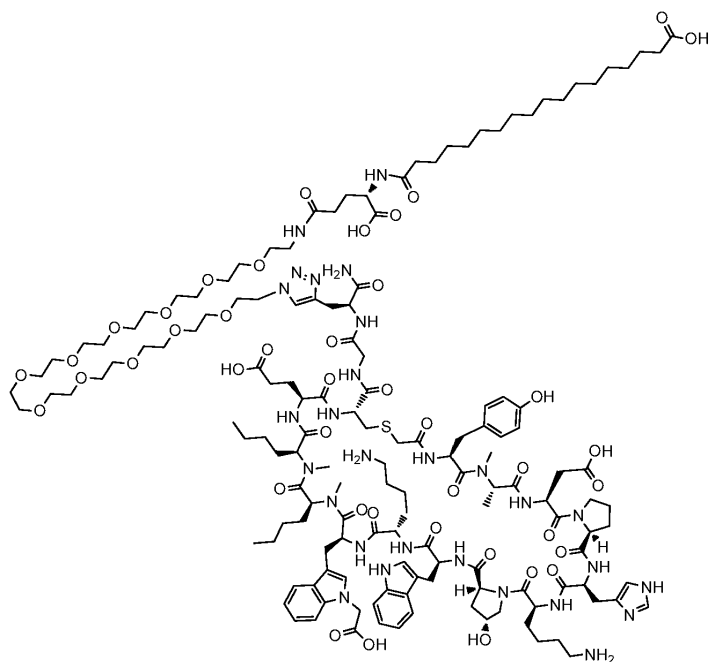
실시예 14090

[2535]

[2536]

중간체 1300W (12.7 mg, 6.41 μ mol) 및 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (2.014 mg, 6.41 μ mol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 45-85% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10-50% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.63분; ESI-MS(+) m/z 1148.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.20분; ESI-MS(+) m/z 1148.9 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2537] 실시예 14092의 제조



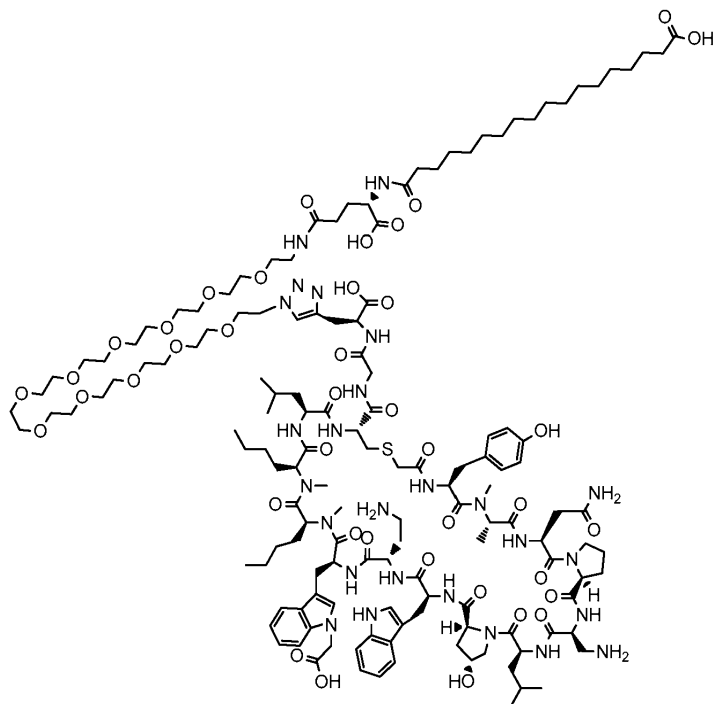
실시예 14092

[2538]

[2539]

중간체 1400J (20 mg, 9.55 μ mol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나헨타콘탄-59-오익산 (11.42 mg, 0.011 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.9 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.39분; ESI-MS(+) m/z 1028.8 (M - 3H), 가장 풍부한 이온; 분석 조건 B: 체류 시간 = 3.08분; ESI-MS(+) m/z 1028.8 (M - 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1544.8138 (M+2H) 실험치: 1544.8114 (M+2H).

[2540] 실시예 14093의 제조

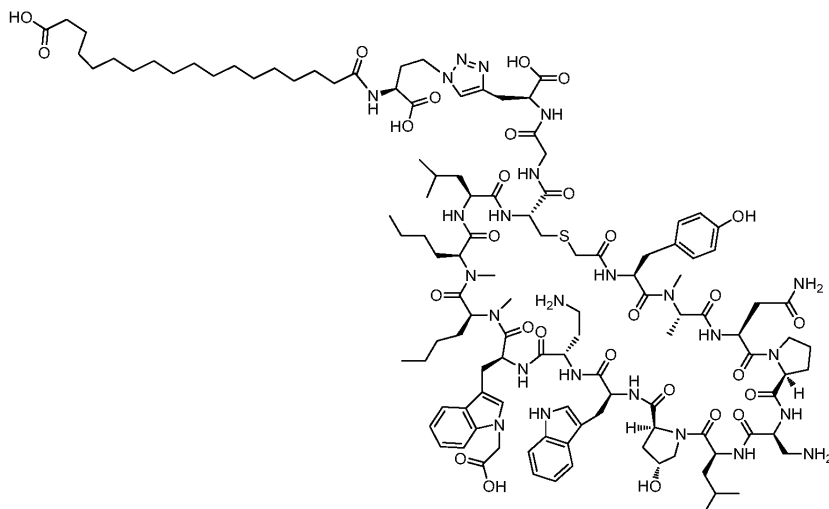


실시예 14093

[2541]

[2542] 중간체 1300V (30 mg, 15.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (18.08 mg, 0.018 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 35-75% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30-70% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석 조건 A: 체류 시간 = 1.96분; ESI-MS(+) m/z 994.3 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1489.8080 (M+2H) 실측치: 1489.8043 (M+2H).

[2543] 실시예 14095의 제조

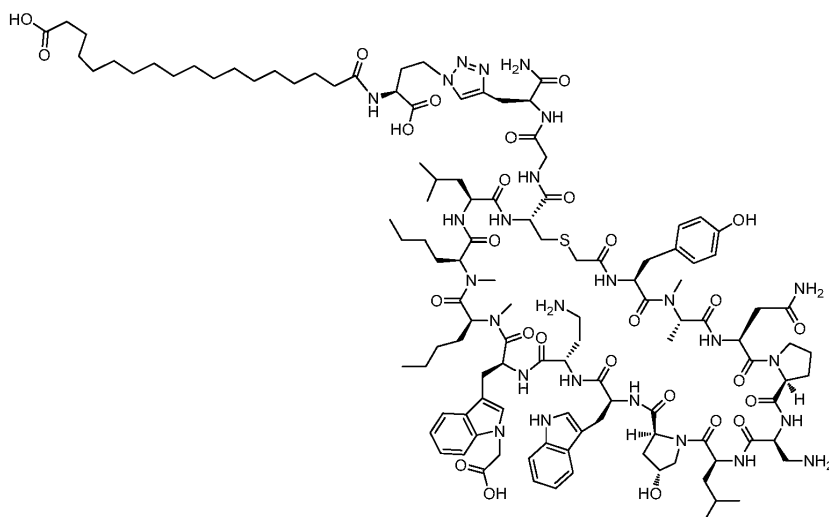


실시예 14095

[2544]

[2545] 중간체 1300V (80 mg, 40.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (17.77 mg, 0.040 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산 암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O/ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 24 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.51분; ESI-MS(+) m/z 1213.12 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1212.1452 (M+2H) 실측치: 1212.1405 (M+2H).

[2546] 실시예 14096의 제조

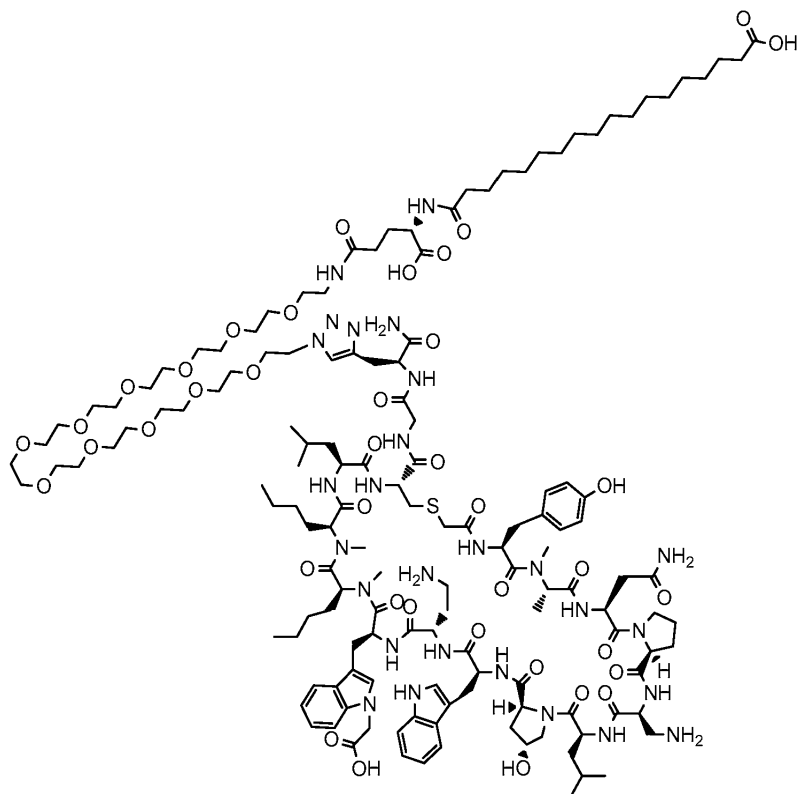


실시예 14096

[2547]

[2548] 중간체 1300W (50 mg, 25.0 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (11.11 mg, 0.025 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산 암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 14 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.62분; ESI-MS(+) m/z 1212.31 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1211.6532 (M+2H) 실측치: 1211.6525 (M+2H).

[2549] 실시예 14097의 제조

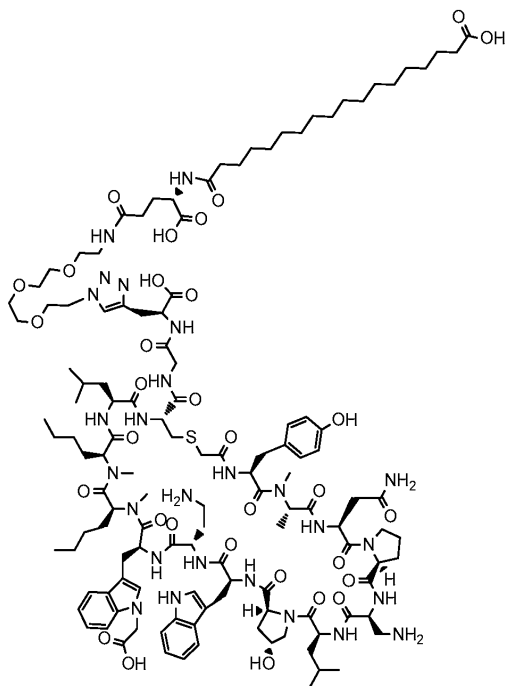


실시예 14097

[2550]

[2551] 중간체 1300W (500 mg, 25.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (25.10 mg, 0.025 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 11 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.57분; ESI-MS(+) m/z 1489.99 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1489.3160 (M+2H) 실측치: 1489.3155 (M+2H).

[2552] 실시예 14098의 제조



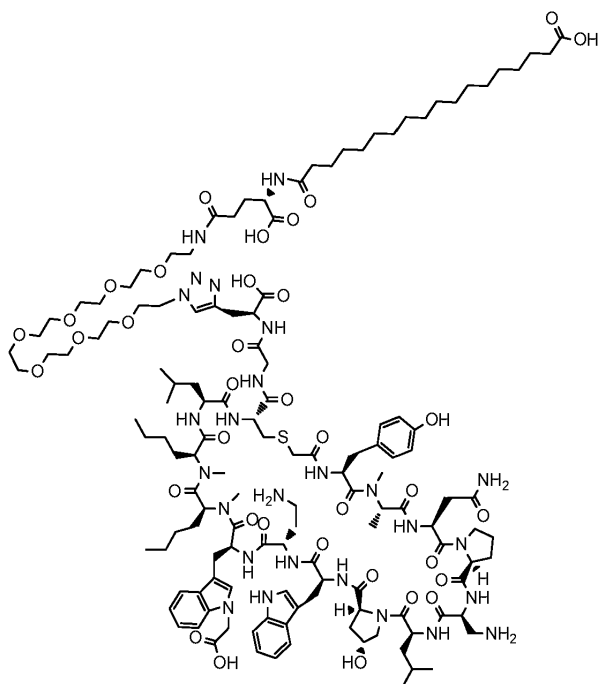
실시예 14098

[2553]

[2554]

중간체 1300V (50 mg, 25.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-16-카르복시-13,18-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,17-디아자펜타트리아콘탄-35-오익산 (16.23 mg, 0.025 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 29 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.50분; ESI-MS(+) m/z 1314.37 (M + 2H), 가장 풍부한 이온 ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1313.7031 (M+2H) 실측치: 1313.7031 (M+2H).

[2555] 실시예 14099의 제조

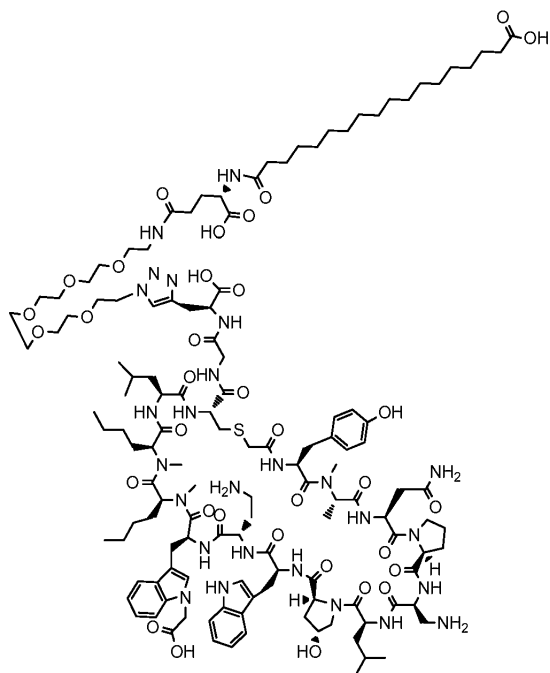


실시예 14099

[2556]

[2557] 중간체 1300V (50 mg, 25.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-28-카르복시-25,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-24,29-디아자헵타테트라콘탄-47-오익산 (20.67 mg, 0.025 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 51 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.52분; ESI-MS(+) m/z 1402.83 (M + 2H), 가장 풍부한 이온 ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1401.7555 (M+2H) 실측치: 1401.7561 (M+2H).

[2558] 실시예 14100의 제조



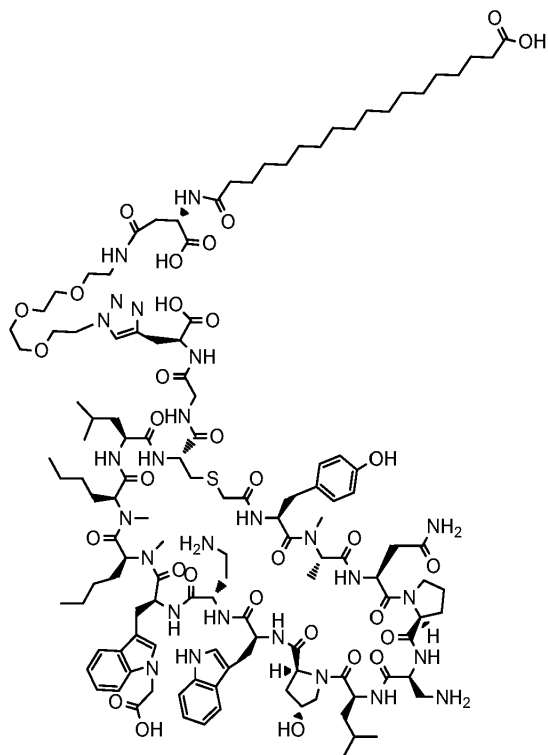
실시예 14100

[2559]

[2560] 중간체 1300V (50 mg, 25.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-22-카르복시-19,24-디옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18,23-디아자헨테트라콘탄-41-오익산 (18.45 mg, 0.025 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다.

[2561] 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 26 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.25분; ESI-MS(+) m/z 1358.8 (M + 2H), 가장 풍부한 이온 ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1357.7293 (M+2H) 실험치: 1357.7263 (M+2H).

[2562] 실시예 14101의 제조



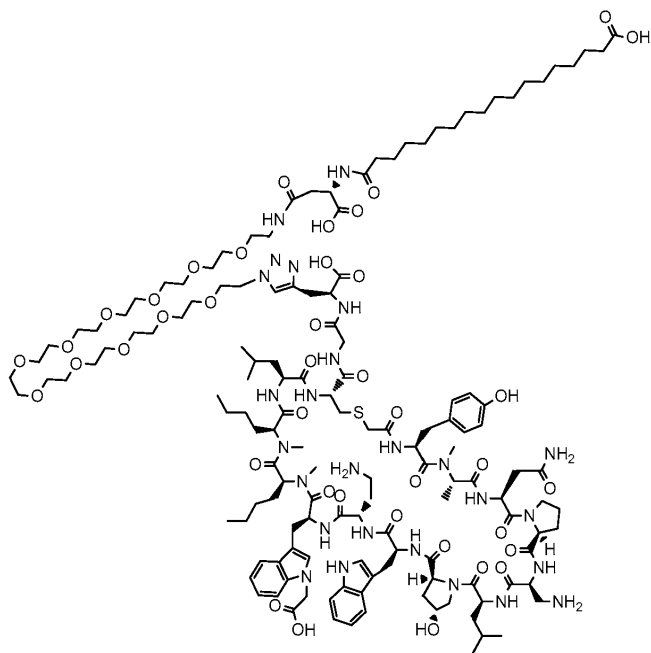
실시예 14101

[2563]

[2564]

중간체 1300V (57 mg, 29.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-15-카르복시-13,17-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,16-디아자테트라트리아콘탄-34-오익산 (18.10 mg, 0.029 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 15 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.50분; ESI-MS(+) m/z 1307.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1306.6953 (M+2H) 실측치: 1306.6927 (M+2H).

[2565] 실시예 14102의 제조



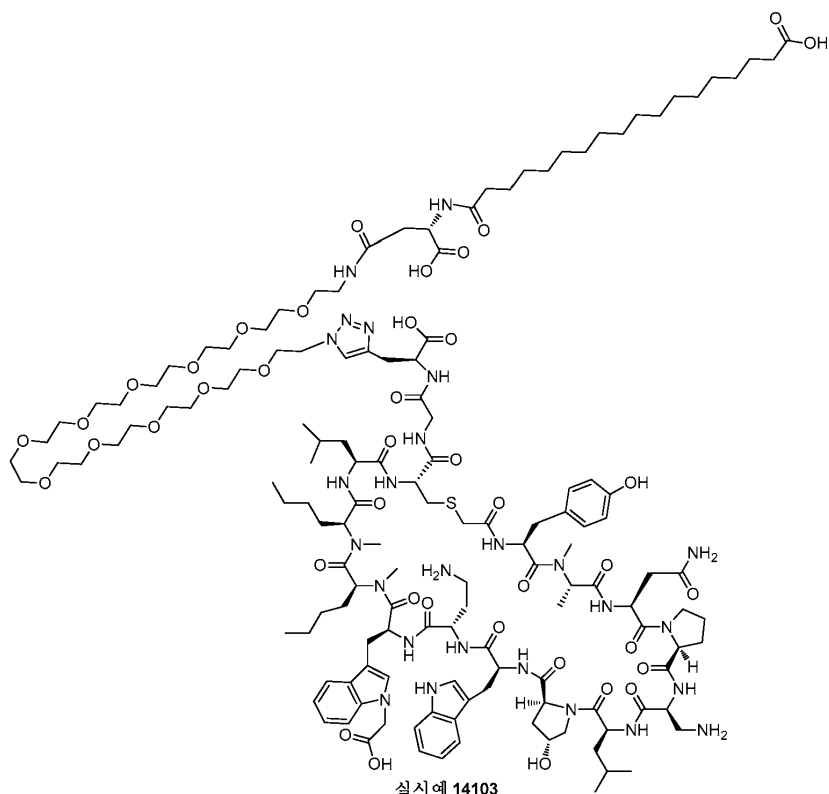
실시예 14102

[2566]

[2567]

중간체 1300V (75 mg, 38.0 μmol) 및 (S)-1-아지도-39-카르복시-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오익산 (37.1 mg, 0.038 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μm , 용매 A = 95 : 5 H_2O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H_2O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분, 감수성 = 100%)에 의해 정제하였다. 생성물의 수율은 25 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.31분; ESI-MS(+) m/z 1483.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온. ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 988.8692 (M+3H) 실측치: 988.8696 (M+3H).

[2568] 실시예 14103의 제조

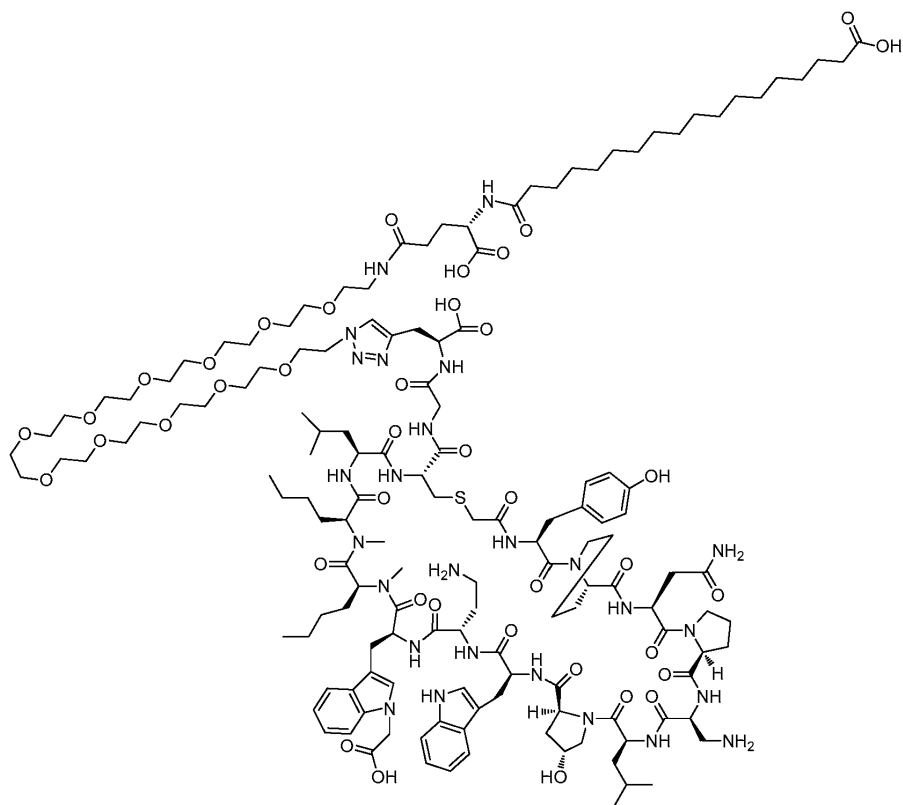


[2569]

[2570]

중간체 1300V (75 mg, 38.0 μmol) 및 (S)-1-아지도-39-카르복시-37,41-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,40-디아자옥타펜타콘탄-58-오익산 (37.1 mg, 0.038 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 95: 5 H_2O :ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: 5:95 H_2O :ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 구배: 15-50% B, 60분에 걸침, 유량: 40 mL/분, 감수성: 100%. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 25 mg 이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.243분; ESI-MS(+) m/z 1483.4 (M + 2H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1482.8001 (M+2H) 실측치: 1482.7974 (M+2H).

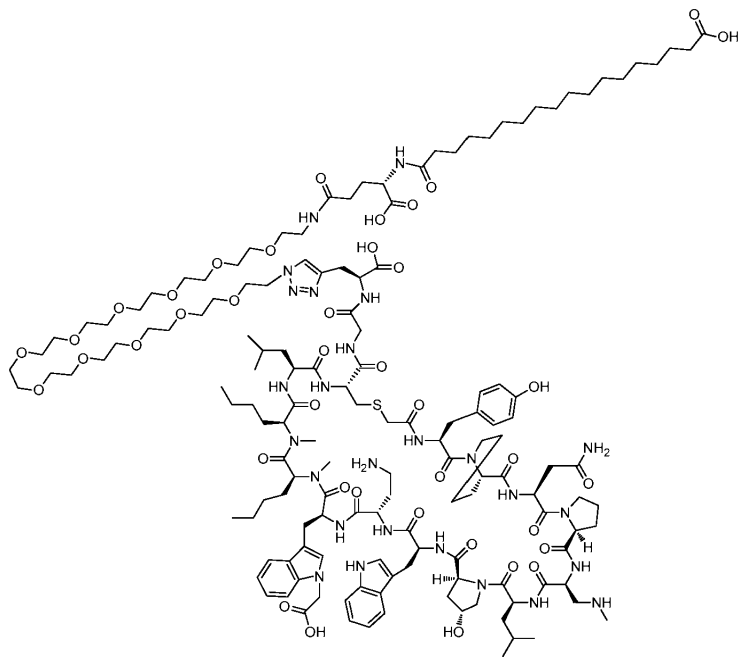
[2571] 실시예 14104의 제조



[2572]

[2573] 중간체 130AI (75 mg, 37.0 μmol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (37.2 mg, 0.037 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 95: 5 H_2O :ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: 5:95 H_2O :ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 구배: 15-50% B, 60분에 걸침, 유량: 40 mL/분, 감수성: 100%. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 33 mg 이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.27분; ESI-MS(+) m/z 1002.5 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1502.8163 (M+2H) 실측치: 1502.8137.

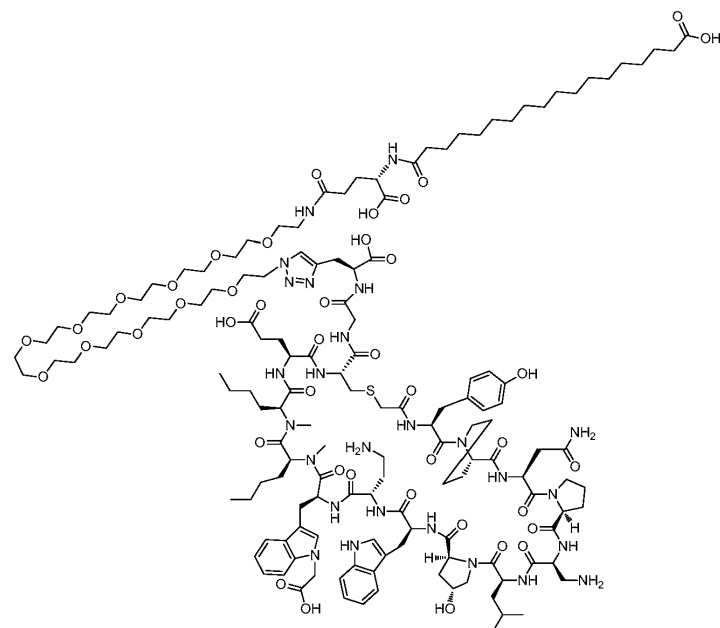
[2574] 실시예 14105의 제조



[2575]

[2576] 중간체 130AK (75 mg, 37.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (36.9 mg, 0.037 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 95: 5 H₂O:ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: 5:95 H₂O:ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 구배: 15-50% B, 60분에 걸침, 유량: 40 mL/분, 감수성: 100%. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 31 mg 이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.27분; ESI-MS(+) m/z 1007.2 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1509.8242 (M+2H) 실측치: 1509.8224.

[2577] 실시예 14106의 제조



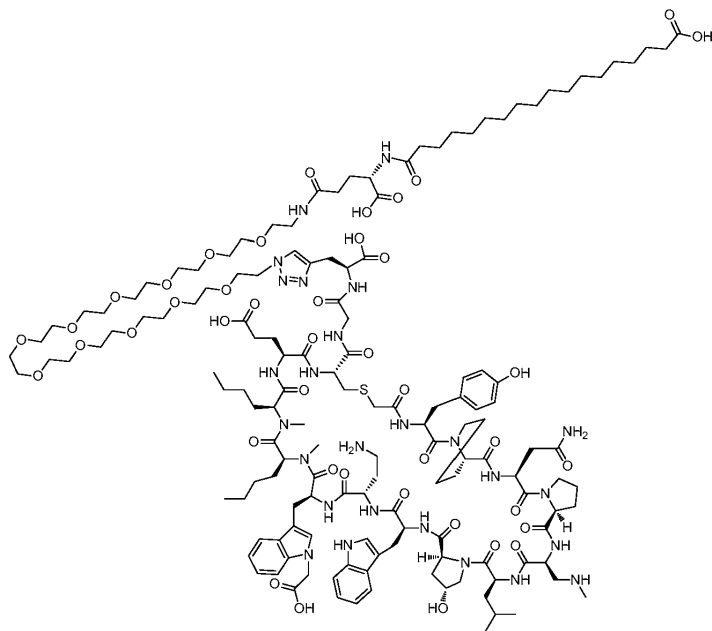
[2578]

[2579] 중간체 130AJ (75 mg, 37.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (36.9 mg, 0.037 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제

용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 95: 5 H₂O:ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: 5:95 H₂O:ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 구배: 15-50% B, 60분에 걸침, 유량: 40 mL/분, 감수성: 100%. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 26 mg 이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.24분; ESI-MS(+) m/z 1007.8 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1510.7956 (M+2H) 실측치: 1510.7940.

[2580]

실시예 14107의 제조

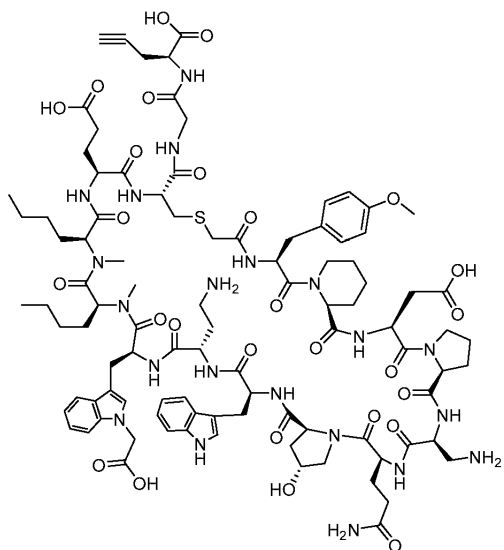


[2581]

[2582]

중간체 130AL (75 mg, 37.0 μ mol) 및 (S)-1-아지도-40-카르복시-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (36.6 mg, 0.037 mmol)을 상기 일반적 트리아졸 형성 절차에서와 같이 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 95: 5 H₂O:ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: 5:95 H₂O:ACN 중 10 mm 아세트산암모늄; 구배: 15-50% B, 60분에 걸침, 유량: 40 mL/분, 감수성: 100%. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 29 mg 이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.23분; ESI-MS(+) m/z 1012.5 (M + 3H), 가장 풍부한 이온; ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1517.8034 (M+2H) 실측치: 1517.8015.

[2583] INT-1400M의 제조



중간체 1400M

[2584]

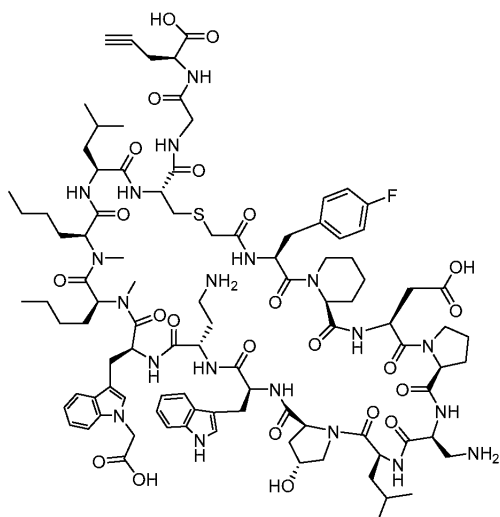
[2585] 상기 펩티드를 상기 절차에 따라 1.0 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr(Me)-Pip-Asp-Pro-Dap-Gln-Hyp-Trp-Dab-Trp'-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]

[2586] 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다:

[2587] 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 50 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 30 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 66.9%였다.

[2588] 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.55분; ESI-MS(-) m/z 1026.7 (M - 2H), 가장 풍부한 이온.

[2589] INT-1400N의 제조



중간체 1400N

[2590]

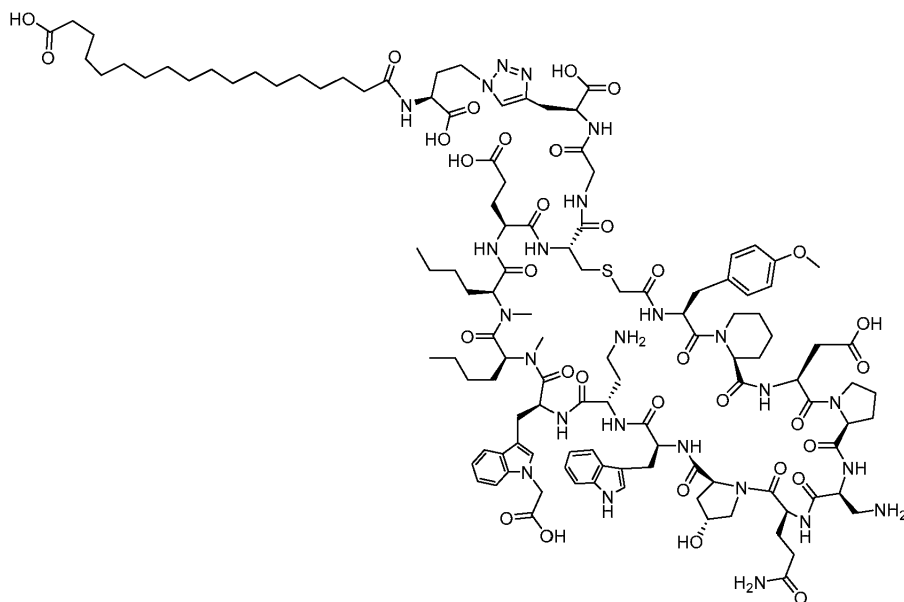
[2591] 상기 펩티드를 상기 절차에 따라 1.8 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였다. ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-Trp'-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-[(S)-프로파르길글리신]

[2592] 상기 절차에 따른 탈보호 및 고리화 후, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용

LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15-55% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 50 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2593] 생성물의 수율은 90 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 52.5%였다. 분석 조건 E: 체류 시간 = 1.73 분; ESI-MS(+) m/z 1007.0 (M + 2H), 가장 풍부한 이온.

[2594] 실시예 14121의 제조



실시예 14121

[2595]

[2596] 중간체 1400M (30 mg, 7.59 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (3.34 mg, 7.59 μ mol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15-50% B, 60분). 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2597] 생성물의 수율은 8.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

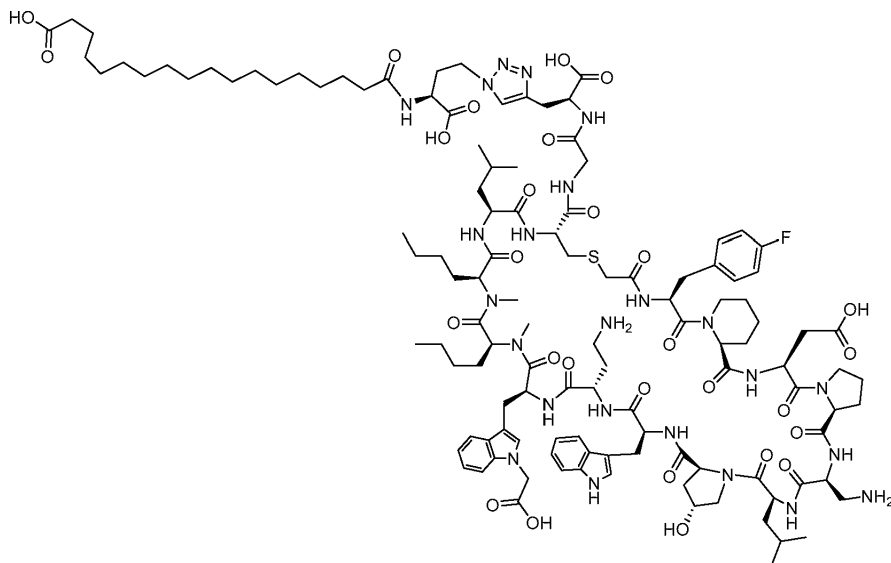
[2598] 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.15분; ESI-MS(+) m/z 832.9 (M + 3H)

[2599] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.29분; ESI-MS(+) m/z 1248.4 (M + 2H)

[2600] 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.45분; ESI-MS(-) m/z 830.0 (M - 3H)

[2601] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1248.1194 (M+2H) 실측치: 1248.1185 (M+2H).

[2602] 실시예 14122의 제조



실시예 14122

[2603]

[2604] 중간체 1400N (90 mg, 23 μ mol) 및 (S)-18-((3-아지도-1-카르복시프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (10.34 mg, 23 μ mol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 30 x100 mm 5 μ m, 용매 A = 95 : 5 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5 : 95 H₂O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 40 ml / 분, 15 -50% B, 60분). 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

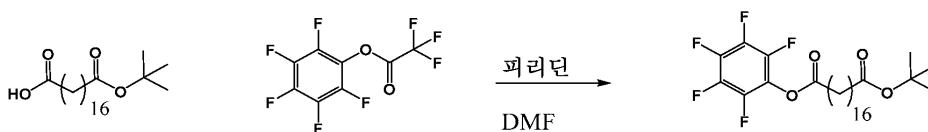
[2605] 생성물의 수율은 12.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[2606] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.47분; ESI-MS(+) m/z 1227.2 (M + 2H)

[2607] 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.45분; ESI-MS(+) m/z 1227.2 (M + 2H)

[2608] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1226.6429 (M+2H) 실측치: 1226.6408 (M+2H).

[2609] 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트의 제조

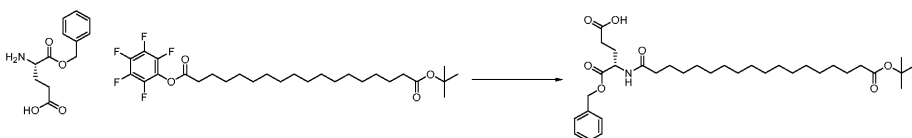


[2610]

[2611] DMF (54.0 ml) 중 18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산 (5.00 g, 13.49 mmol)의 용액에 피리딘 (3.82 ml, 47.2 mmol)에 이어서 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트 (5.81 ml, 33.7 mmol)를 첨가하였다. 겔을 형성하고, 추가의 교반용 막대를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 (부호너 깔때기/종이)하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 소량의 DMF로 세척하였다. 질소-풍부한 분위기를 필터 케이크를 통해 일부 시간 동안 흡인하여 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (6.50 g, 11.63 mmol, 90% 수율)를 수득하였다.

[2612] 분석 조건 D: 체류 시간 = 4.12분; ESI-MS(+) m/z 559.1 (M + Na).

[2613] (S)-5-(벤질옥시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산의 제조의 제조

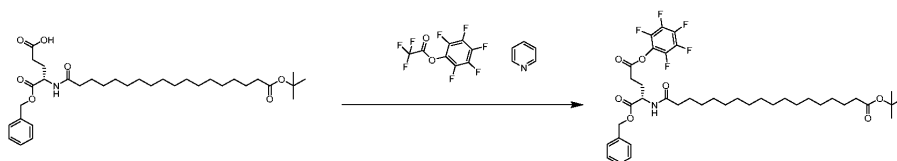


[2614]

[2615] DMF (15.45 ml) 중 (S)-4-아미노-5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄산 (1.1 g, 4.64 mmol), 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (2.488 g, 4.64 mmol) 및 휘니그 염기 (1.053 ml, 6.03 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 생성된 조 생성물을 바이오타지 (SG, 300 g, 0에서 25% 아세톤 / CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (S)-5-(벤질옥시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (1.31 g, 2.221 mmol, 47.9% 수율)을 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.99분; ESI-MS(+) m/z 591.2 (M + 1);

[2616] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.22 - 5.14 (m, 2H), 4.49 (dd, J=9.2, 5.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 4H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.96 (ddt, J=14.2, 9.0, 7.1 Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 9H), 1.37 (br. s., 1H), 1.33 - 1.26 (m, 24H).

[2617] (S)-1-벤질 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트의 제조

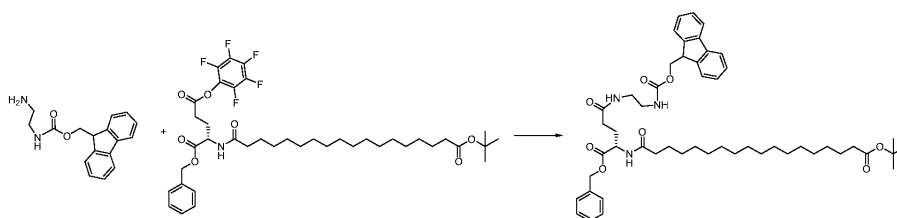


[2618]

[2619] 100 ml RBF에 (S)-5-(벤질옥시)-4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (1.31 g, 2.221 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (7.40 ml), 피리딘 (0.387 g, 4.89 mmol), 및 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (1.244 g, 4.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 오일 (S)-1-벤질 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2620] 분석 조건 D: 체류 시간 = 3.60분; ESI-MS(+) m/z 757.2 (M + 1).

[2621] (S)-tert-부틸 11-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,8,13-트리옥소-2-옥사-4,7,12-트리아자트리아콘탄-30-오에이트의 제조



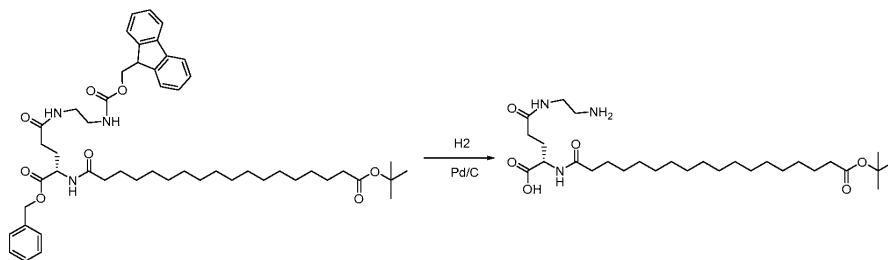
[2622]

[2623] DMF (10 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-아미노에틸)카르바메이트, HCl (0.850 g, 2.67 mmol), (S)-1-벤질 5-(퍼플루오로페닐) 2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)펜탄디오에이트 (1.679 g, 2.221 mmol) 및 휘니그 염기 (1.164 ml, 6.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 MeCN으로 연화처리하여 (S)-tert-부틸 11-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,8,13-트리옥소-2-옥사-4,7,12-트리아자트리아콘탄-30-오에이트 (1.448 g, 1.695 mmol, 76.3% 수율)를 수득하였다.

[2624] 분석 조건 D: 체류 시간 = 3.61분; ESI-MS(+) m/z 855.5 (M + 1)

[2625] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.81 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 7H), 5.12 (d, J=2.3 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J=6.9, 4.4 Hz, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 4H), 2.34 - 2.13 (m, 7H), 1.93 (dt, J=9.5, 6.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.37 - 1.20 (m, 24H).

[2626] (S)-5-((2-아미노에틸)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산의 제조

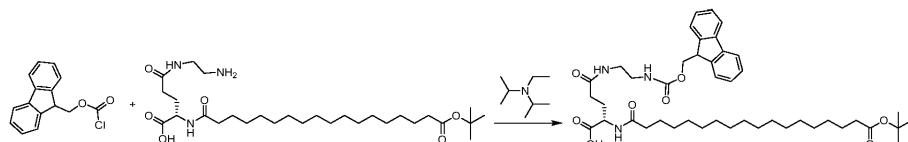


[2627]

[2628] 메탄올 (28.3 ml) 중 (S)-tert-부틸 11-((벤질옥시)카르보닐)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,8,13-트리옥소-2-옥사-4,7,12-트리아자트리아코탄-30-오에이트 (1.448 g, 1.695 mmol)의 혼합물에 탄소 상 팔라듐 (0.180 g, 0.170 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 풍선을 통해 수소를 채웠다. 다음날 반응을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여과물을 진공 하에 증발시켜 (S)-5-((2-아미노에틸)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산을 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

[2629] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.44분; ESI-MS(+) m/z 542.2 (M + 1)

[2630] (S)-5-((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산의 제조



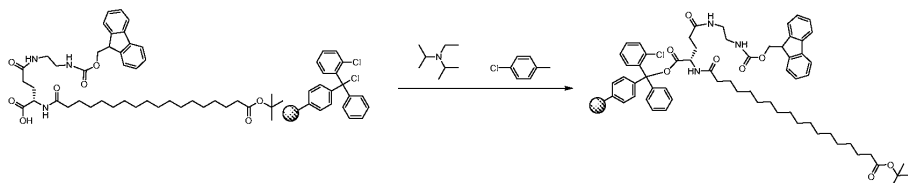
[2631]

[2632] 0℃에서 DCM (42.4 ml) 중 (S)-5-((2-아미노에틸)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (0.918 g, 1.694 mmol)에 DIEA (0.888 ml, 5.08 mmol) 및 9-플루오레닐메틸 클로로포름에이트 (0.482 g, 1.864 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반되도록 하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% 아세트니트릴 - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% 아세트니트릴 - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 워터스-선파이어 OBD30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 45 - 100% B, 10분, 100% B 후 추가로 6분)에 의해 정제하여 (S)-5-((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (443 mg, 0.580 mmol, 34.2% 수율), 2 단계를 수득하였다.

[2633] 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.84분; ESI-MS(+) m/z 764.5 (M + 1)

[2634] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.81 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.42 (dd, J=9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=6.9, 4.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 4H), 2.36 - 2.12 (m, 7H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.20 (m, 24H).

[2635] 변형된 클로로트리틸 수지 14A의 제조



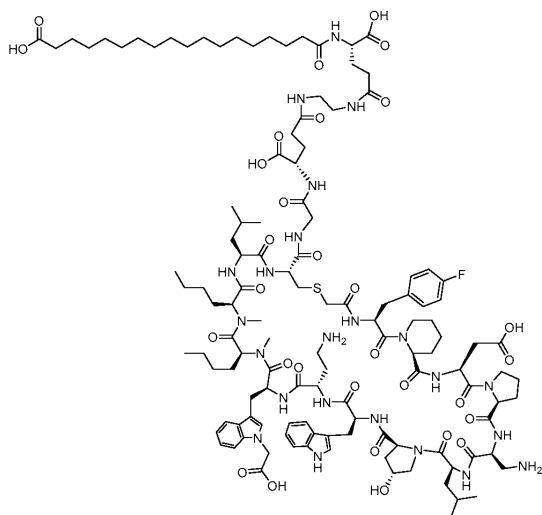
[2636]

[2637] CH₂Cl₂ (5857 μl) 중에 용해된 (S)-5-((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)-2-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)-5-옥소펜탄산 (443 mg, 0.580 mmol) 및 휘니그 염기 (658 μl, 3.77 mmol)의 혼합물에 4-클로로톨루엔 (73.4 mg, 0.580 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물의 LC/MS를 표준으로서 취하

였다. 팽윤된 1-클로로-2-(클로로(페닐)(p-톨릴)메틸)벤젠 (1160 mg, 1.855 mmol) 수지와 CH_2Cl_2 ($1.17\text{E}+04 \mu\text{l}$)를 산 및 DIEA의 용액에 첨가하였다. 수지를 45분 동안 진탕시켰다 (분취물을 꺼내고, LC/MS를 취하여 표준 LC/MS 실행과 비교함으로써 모니터링함). 9:1 MeOH/DIEA 25 mL를 반응 용기에 첨가하고, 수지를 즉시 여과하였다. 수지를 DCM으로 3회 행구었다 (세척 사이에 ~20초 동안 교반). 이어서, 수지를 ~20 mL DMF와 함께 5분 동안 진탕시킨 다음, 여과하였다. 이를 DMF로 2회 더, 이어서 DCM으로 3회 반복하였다. 수지를 소결 깔때기 상에서 수지를 통해 통과하는 N_2 하에 건조시켰다.

[2638] 최종 중량: 1.5065g, 이론치 로딩: 260 mg / 0.1mmol, 계산치 로딩: 371 mg / 0.1mmol (70% 수율 기준).

[2639] 실시예 14123의 제조



실시예 14123

[2640]

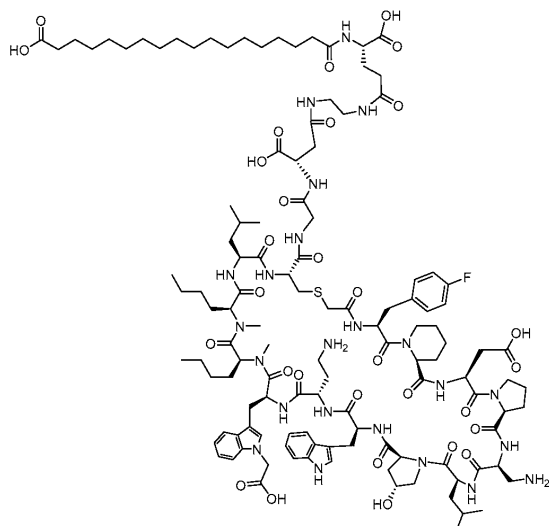
[2641] 실시예 14123은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 0.2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이텔릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. $\text{ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-Trp'-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-((S)-4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산}$ -[변형된 수지 14A]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS 에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2642] 생성물의 수율은 1.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다.

[2643] 분석 조건 C: 체류 시간 = 2.02분; ESI-MS(+) m/z 838.7 (M + 3)

[2644] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1257.1564 (M+2H) 실측치: 1257.1641 (M+2H).

[2645] 실시예 14124의 제조



실시예 14124

[2646]

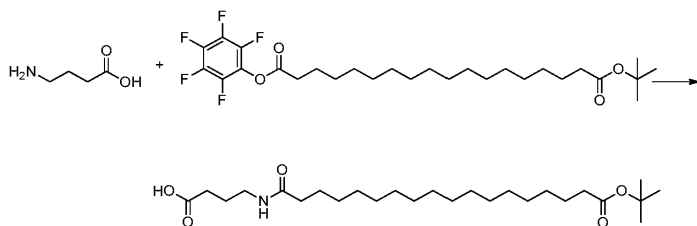
[2647] 실시예 14123은 클로로아세트산 커플링 절차 A를 포함한 상기 일반적 절차에 따라 0.2 mmol 규모로 합성하였다. 밀줄친 단계는 이중-커플링 절차를 이용하였고, 이탤릭체 잔류물을 30분 단일 커플링으로 커플링시켰다. ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-Trp'-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-((S)-3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산)-[변형된 수지 14A]. 전반적 탈보호 절차 B에 이은 탈보호 및 고리화 방법 B에 따른 고리화 후에, 화합물을 하기와 같이 정제하였다: 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10-100% B, 15분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 20-60% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2648] 생성물의 수율은 7.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93%였다.

[2649] 분석 조건 E: 체류 시간 = 1.90분; ESI-MS(+) m/z 1250.9 (M + 2)

[2650] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1250.1486 (M+2H) 실측치: 1250.1547 (M+2H)

[2651] 4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산의 제조



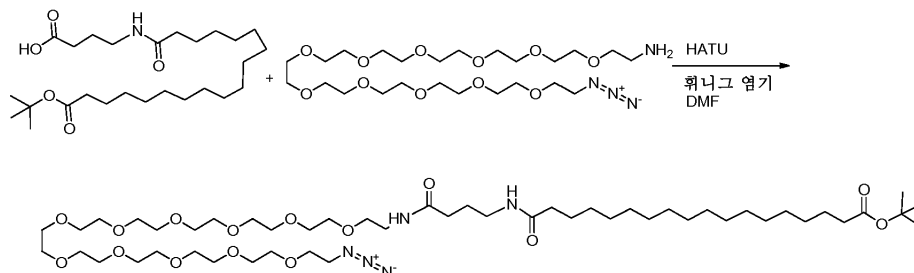
[2652]

[2653] DMF (8081 μ l) 중 4-아미노부탄산 (250 mg, 2.424 mmol), 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸디오에이트 (1301 mg, 2.424 mmol) 및 휘니그 염기 (550 μ l, 3.15 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50m l)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다.

조 생성물 4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산을 그대로 사용하였다.

[2654] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.02분; ESI-MS(+) m/z 456.2 (M + 1)

[2655] tert-부틸 1-아지도-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오에이트의 제조

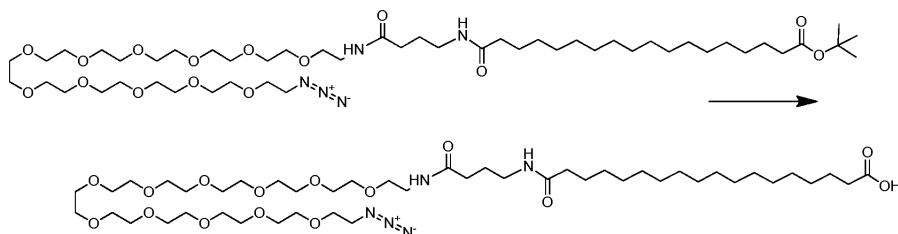


[2656]

[2657] DMF (12.12 ml) 중 4-(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸아미도)부탄산 (0.552 g, 1.212 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (0.635 ml, 3.64 mmol) 및 HATU (0.922 g, 2.424 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 35-아지도-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사펜타트리아콘탄-1-아민 (0.692 g, 1.212 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 tert-부틸 1-아지도-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오에이트를 그대로 사용하였다.

[2658] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.96분; ESI-MS(+) m/z 1008.8 (M + 1).

[2659] 1-아지도-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산의 제조



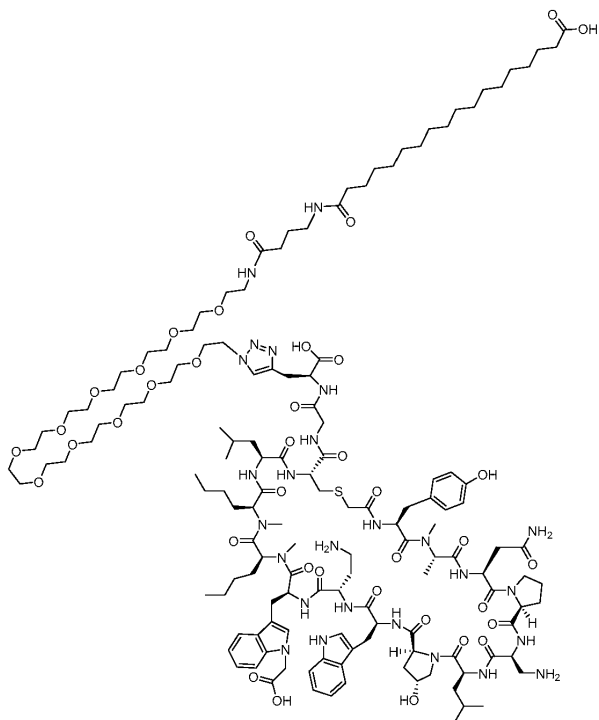
[2660]

[2661] DCM (10 ml) 중 tert-부틸 1-아지도-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오에이트 (1.222 g, 1.212 mmol) 및 TFA (3.0 ml, 38.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켰다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 55 - 100% B, 10분, 13분에서 정지)에 의해 정제하여 1-아지도-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (696 mg, 0.731 mmol, 60.3% 수율), 3 단계를 수득하였다.

[2662] 분석 조건 C: 체류 시간 = 1.24분; ESI-MS(+) m/z 952.6 (M + 1)

[2663] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.90 (t, J=5.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 44H), 3.44 (q, J=5.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.29 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.30 (dt, J=17.9, 7.2 Hz, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.84 (quin, J=6.6 Hz, 2H), 1.61 (sxt, J=7.7 Hz, 4H), 1.39 - 1.17 (m, 24H).

[2664] 실시예 14125의 제조



실시예 14125

[2665]

[2666]

중간체 1300V (151 mg, 76 μ mol) 및 1-아지도-37,42-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-운데카옥사-36,41-디아자노나펜타콘탄-59-오익산 (72.5 mg, 76 μ mol)을 일반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 32-54% B, 14분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 45.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다.

[2667]

분석 조건 D: 체류 시간 = 2.47분; ESI-MS(+) m/z 979.5 (M + 3H)

[2668]

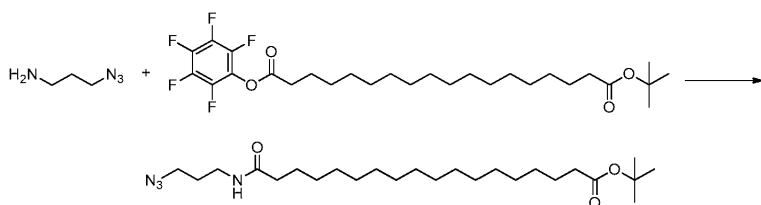
분석 조건 E: 체류 시간 = 2.01분; ESI-MS(+) m/z 979.4 (M + 3H)

[2669]

ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1467.8131 (M+2H) 실측치: 1467.8079 (M+2H).

[2670]

tert-부틸 18-((3-아지도프로필)아미노)-18-옥소옥타데카노에이트의 제조



[2671]

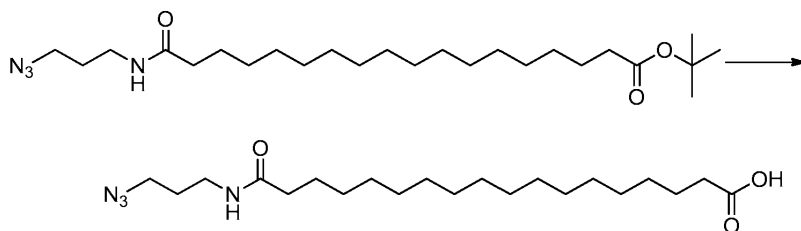
[2672]

DMF (8323 μ l) 중 3-아지도프로판-1-아민 (250 mg, 2.497 mmol), 1-tert-부틸 18-(퍼플루오로페닐) 옥타데칸 디오에이트 (1340 mg, 2.497 mmol) 및 휘니그 염기 (567 μ l, 3.25 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 반응물은 균질하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 용액에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 tert-부틸 18-((3-아지도프로필)아미노)-18-옥소옥타데카노에이트를 그대로 사용하였다.

[2673]

분석 조건 D: 체류 시간 = 2.76분; ESI-MS(+) m/z 475.1 (M + Na).

[2674] 18-((3-아지도프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산의 제조

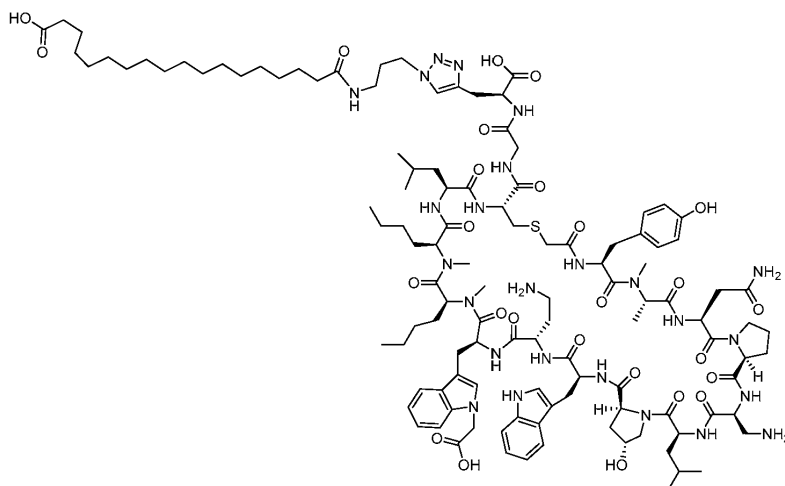


[2675]

[2676] DCM (10 ml) 중 tert-부틸 18-((3-아지도프로필)아미노)-18-옥소옥타데카노에이트 (750 mg, 1.657 mmol) 및 TFA (3.0 ml, 38.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA, 칼럼: 페노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 50 - 100% B, 10분, 13분에서 정지)에 의해 정제하여 18-((3-아지도프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (138 mg, 0.348 mmol, 21.00% 수율), 2 단계를 수득하였다. 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.67분; ESI-MS(+) m/z 419.1 (M + Na)

[2677] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.28 (s, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (dq, J=14.9, 7.7 Hz, 4H), 1.40 - 1.18 (m, 24H).

[2678] 실시예 14126의 제조



실시예 14126

[2679]

[2680] 중간체 1300V (170 mg, 86 μmol) 및 18-((3-아지도프로필)아미노)-18-옥소옥타데칸산 (34 mg, 86 μmol)을 일 반적 트리아졸 형성 절차에서 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 28-56% B, 22분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 물질을 하기 조건 하에 정제용 LC/MS에 의해 추가로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 25-65% B, 30분에 걸침, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물 함유 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2681] 생성물의 수율은 20.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[2682] 분석 조건 D: 체류 시간 = 2.41분; ESI-MS(+) m/z 1190.7 (M + 2H)

[2683] 분석 조건 E: 체류 시간 = 2.02분; ESI-MS(+) m/z 1190.4(M + 2H)

[2684] ESI-HRMS(+) m/z: 계산치: 1190.1503 (M+2H) 실측치: 1190.1474 (M+2H).

- [2685] 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정을 사용하여 PD-L1에 대한 PD-1의 결합에 대해 경쟁하는 마크로시클릭 펩티드의 능력을 시험하는 방법
- [2686] PD-1/PD-L1 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정을 사용하여 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드가 PD-L1에 결합하는 능력을 조사하였다.
- [2687] 방법
- [2688] 가용성 PD-L1에 대한 가용성 PD-1의 결합의 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 검정. 가용성 PD-1 및 가용성 PD-L1은 막횡단-관통 영역이 제거되고 이중 서열, 구체적으로 인간 이뮤노글로불린 G 서열 (Ig)의 Fc 부분 또는 헥사히스티딘 에피토프 태그 (His)에 융합된 카르복실-말단 절단을 갖는 단백질을 지칭한다. 모든 결합 연구는 0.1% (w/v) 소 혈청 알부민 및 0.05% (v/v) 트윈-20으로 보충된 dPBS로 이루어진 HTRF 검정 완충제 중에서 수행하였다. PD-1-Ig/PD-L1-His 결합 검정을 위해, 억제제를 검정 완충제 4 μ l 중 PD-L1-His (10 nM 최종)와 함께 15 분 동안 사전-인큐베이션하고, 이어서 검정 완충제 1 μ l 중 PD-1-Ig (20 nM 최종)를 첨가하고, 추가로 15분 동안 인큐베이션하였다. 인간, 시노물구스 마카크, 마우스, 또는 다른 종으로부터의 PD-L1 융합 단백질을 사용하였다. HTRF 검출은 유로폼 크립테이트-표지된 항-Ig 모노클로날 항체 (1 nM 최종) 및 알로피코시아닌 (APC) 표지된 항-His 모노클로날 항체 (20 nM 최종)를 사용하여 달성하였다. 항체를 HTRF 검출 완충제 중에 희석하고, 5 μ l를 결합 반응물의 상단에 분배하였다. 반응이 30분 동안 평형이 되도록 하고, 엔비전 형광계를 사용하여 신호 (665nm/620nm 비)를 획득하였다. PD-1-Ig/PD-L2-His (각각 20 및 5 nM), CD80-His/PD-L1-Ig (각각 100 및 10 nM) 및 CD80-His/CTLA4-Ig (각각 10 및 5 nM) 사이의 추가의 결합 검정을 확립하였다. 비오틴화 화합물 번호 71 및 인간 PD-L1-His 사이의 결합/경쟁 연구를 하기과 같이 수행하였다. 마크로시클릭 펩티드 억제제를 검정 완충제 4 μ l 중 PD-L1-His (10 nM 최종)와 함께 60분 동안 사전-인큐베이션한 다음, 검정 완충제 1 μ l 중 비오틴화 화합물 번호 71 (0.5 nM 최종)을 첨가하였다. 결합이 30분 동안 평형이 되도록 하고, 이어서 HTRF 완충제 5 μ l 중 유로폼 크립테이트 표지된 스트렙타비딘 (2.5 pM 최종) 및 APC-표지된 항-His (20 nM 최종)를 첨가하였다. 반응이 30분 동안 평형이 되도록 하고, 엔비전 형광계를 사용하여 신호 (665nm/620nm 비)를 획득하였다.
- [2689] 재조합 단백질. C-말단 인간 Ig 에피토프 태그 [hPD-1 (25-167)-3S-Ig]를 갖는 카르복실-말단절단된 인간 PD-1 (아미노산 25-167) 및 C-말단 His 에피토프 태그 [hPD-L1(19-239)-담배 엽맥 반점형성 바이러스 프로테아제 절단 부위 (TVMV)-His]를 갖는 인간 PD-L1 (아미노산 18-239)을 HEK293T 세포 내에서 발현시키고, 재조합 단백질 A 친화성 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 순차적으로 정제하였다. 인간 PD-L2-His (시노 바이올로지칼스), CD80-His (시노 바이올로지칼스), CTLA4-Ig (알앤디 시스템즈)는 모두 상업적 공급원을 통해 획득하였다.
- [2690] 재조합 인간 PD-1-Ig의 서열
- hPD1(25-167)-3S-Ig**
- ```

1 LDSPDRPWNP PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWYRMSPSN
51 QTDKLAAPFE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNDSGTYLCG
101 AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPSPRPAG QFQSGPGGGG
151 GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LLGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
351 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK

```
- (SEQ ID NO:1)
- [2691]
- [2692] 재조합 인간 PD-L1-TVMV-His (PD-L1-His)의 서열
- hPD1(19-239)-TVMV-His**
- ```

1      FTVTVPKDLY VVEYGSNMTI ECKFPVEKQL DLAALIVYWE MEDKNIIQFV
51     HGEEDLKVQH SSYRQRARLL KDQLSLGNAA LQITDVKLQD AGVYRCMISY
101    GGADYKRITV KVNAPYNKIN QRILVVDPVT SEHELTCQAE GYPKAEVIWT
151    SSDHQVLSGK TTTTNSKREE KLFNVTSTLR INTTNEIFY CTFRRLDPEE
201    NHTAELVIPE LPLAHPNER TGSSETVRFQ GHHHHHHH

```
- (SEQ ID NO:2)
- [2693]
- [2694] 결과는 표 1에 제시된다. 제시된 바와 같이, 본 개시내용의 마크로시클릭 펩티드는 PD-L1-TVMV-His (PD-L1-

His)에 대한 PD-1-Ig 결합 활성의 강력한 억제를 입증하였다. 범위는 하기와 같다: A = 0.10-1.6 μ M; B = 0.01-0.099 μ M; C = 0.003 - 0.0099 μ M.

[2695] 표 1

실시예 번호	HTRF IC50 (μ M)
INT 1300B	C
14089	C
14090	C
3214	C
3619	C
3620	0.0090
3621	B
3622	B
3623	C
3624	C
3625	0.0063
3626	C
INT 1300C	C
INT 1400K	C
INT 1400L	B
11012	B
11032	0.2007
11033	B
11035	B
11036	C
11040	C
11041	C
11042	0.0049
11044	B
11045	B
11046	B
11047	B
11060	A
11061	A
11062	0.4558
11064	C
11066	C
11067	B
11073	B
11074	C
11075	0.0071
11076	B
11080	0.0127
11081	B
11082	B
11083	B

[2696]

11085	B
11086	0.0190
11087	B
11088	A
11089	B
11090	B
11102	0.0130
11115	A
11119	A
11129	B
11130	B
11131	B
11132	B
11133	1.5710
11013	B
11015	B
11028	B
11029	A
11034	C
11038	C
11063	0.0092
11065	B
11068	C
11072	C
11077	C
11084	B
11112	A
11124	A
11125	B
11128	B
11017	0.2593
11018	B
11071	C
11078	C
11101	0.0041
11104	A
11107	A
11109	A
11069	B
11070	C
11079	B
11091	C
11092	0.0135
11093	B
11094	0.0188
11095	C

[2697]

11096	B
11097	B
11098	B
11099	C
11100	B
11110	0.3140
11111	A
11108	A
11120	A
INT 1300V	B
INT 1300W	B
INT 1300X	B
INT 1300Y	C
11001	0.9522
11019	A
INT 1300A	C
INT 1400A	C
INT 1400B	C
INT 1400C	C
INT 1400D	C
INT 1400E	C
INT 1400F	C
INT 1400G	C
INT 1400H	C
INT 1400I	B
INT 1400J	0.0088
11002	B
11007	B
11008	A
11020	A
11031	B
11134	B
11005	B
11006	B
11009	0.0914
11010	B
11011	B
11016	B
11014	A
11030	A
11103	B
11116	B
11123	B
11126	B
11003	0.0546
11004	B

[2698]

11021	A
11022	A
11023	A
11024	A
11025	A
11026	A
11027	A
11114	A
11135	B
11136	B
11137	B
11138	B
11139	B
11140	B
11141	B
11142	B
11143	C
11144	B
11145	C
11146	B
11147	V
11148	V
11149	V
11150	B
11151	B
11152	A
11153	B
11154	C
11155	C
11156	C
11157	B
11158	B
11159	B
11160	A
11161	A
11162	A
11163	C
11164	C
11165	C
11166	A
11167	C
11168	C
11169	0.0039
11170	C
11171	C
11172	B

[2699]

11173	A
11174	B
11175	B
11176	B
11177	A
11178	C
11179	0.003
11180	B
11181	A
11182	A
11183	A
11184	B
11185	B
11186	---
11187	B
11188	0.28
11189	A
11190	B
11191	B
11192	B
11193	B
11194	B
11195	B
11196	B
11197	B
11198	B
11199	B
11200	B
11201	B
11202	B
11203	B
11204	B
11205	0.01
11206	B
11207	B
11208	B
11209	B
11210	B
11211	C
11212	B
11213	B
11214	B
11215	B
11216	B
11217	B
11218	B

[2700]

11219	B
11220	B
11221	B
11222	B
11223	B
11224	C
11225	C
11226	C
11227	C
11228	B
11229	B
11230	A
11231	B
11232	B
11233	C
11234	C
11235	B
11236	C
11237	B
11238	C
11239	B
11240	0.01
11241	B
11242	B
11243	A
11244	A
11245	B
11246	B
11247	B
11248	0.22
11249	C
11250	C
11251	B
11252	B
11253	C
11254	C
11255	C
11256	B
14051	A
14052	B
14053	A
14054	A
14055	0.3880
14056	A
14057	A
14058	A

[2701]

14060	A
14085	B
14086	B
14087	A
14088	0.7989
14082	B
INT130AA	B
INT130AB	B
INT130AF	C
INT130AG	C
INT130AI	C
INT130AD	B
INT130AE	B
INT130AH	C
INT130AJ	C
INT130AK	C
INT130AL	C
13051	B
13052	B
13122	A
13123	0.150
13124	B
13125	B
13126	B
13127	B
13128	0.013
13129	B
13130	C
13131	B
13132	0.0033
13133	C
14059	B
14061	B
14062	B
14063	B
14064	C
14065	B
14066	C
14067	0.0104
14068	B
14069	B
14070	B
14071	B
14072	0.0085
14073	B
14074	B

[2702]

14075	B
14076	C
14077	0.0209
14078	B
14079	B
14080	B
14081	A
14083	B
14084	0.6270
14092	C
14093	C
14094	B
14095	0.014
14096	0.790
14068	B
14097	0.0072
14098	C
14099	C
14100	C
14101	0.0062
14069	B
14070	B
14071	B
14072	0.0085
14073	B
14074	B
14075	B
14076	C
14077	B
14078	0.0108
14079	B
14080	B
14081	A
14083	B
14084	0.6270
14092	C
14102/14103	0.014
14104	A
14105	A
14106	A
14107	A
14121	B
14122	B
13141	A
13142	A
13143	A

[2703]

14123	C
13144	B
13145	B
14124	B
13146	B
13147	A
13148	B
13149	B
13150	0.0209
13151	B
13152	C
13153	C
13154	C
13155	C
13156	C
13157	C
13158	C
13159	C
13160	C
13161	C
13162	0.0038
13163	C
13164	C
14125	C
14126	C
11257	C
11258	B
11259	C
11260	C
11261	C
11262	B
11263	C
11264	C
11265	B
11266	C
11267	B
11268	A
11269	ND
11270	ND
11271	ND

[2704]

[2705]

본 개시내용이 상기 예시적인 실시예에 제한되지 않고, 그의 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로도 구현될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 측면에서 제한하는 것이 아니라 예시적인 것으로 고려되며, 상기 실시예보다는 첨부된 청구범위를 참조하고, 이에 따라 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화를 그 안에 포괄하도록 의도되는 것이 바람직하다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> IMMUNOMODULATORS

<130> 12406-WO-PCT

<150> US 62/079944

<151> 2014-11-14

<150> US 62/111388

<151> 2015-02-03

<150> US 62/204689

<151> 2015-08-13

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala

1 5 10 15

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe

20 25 30

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro

35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln

50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg

65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr

85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu

100 105 110

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro

115 120 125

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly

130 135 140

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

145 150 155 160

His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser

165 170 175

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
180 185 190
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
195 200 205
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
210 215 220
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
225 230 235 240
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
245 250 255
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
260 265 270
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
275 280 285
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
290 295 300
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
305 310 315 320
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
325 330 335
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
340 345 350
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
355 360 365
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375 380
<210> 2
<211> 237
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser

1	5	10	15
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu			
	20	25	30
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln			
	35	40	45
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg			
	50	55	60
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala			
65	70	75	80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys			
	85	90	95
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val			
	100	105	110
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro			
	115	120	125
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys			
	130	135	140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys			
145	150	155	160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr			
	165	170	175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr			
	180	185	190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile			
	195	200	205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Gly Ser Ser			
	210	215	220
Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His His			
225	230	235	