



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0006139
(43) 공개일자 2025년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/01 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 33/10 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07H 19/01 (2013.01)
A61K 31/7056 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7038099
(22) 출원일자(국제) 2023년04월19일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년11월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/019059
(87) 국제공개번호 WO 2023/205206
국제공개일자 2023년10월26일

(30) 우선권주장
63/332,993 2022년04월20일 미국(US)

(71) 출원인
프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지
미합중국, 메사추세츠 02138, 캠프리지, 퀸시스트리트17

(72) 발명자
마이어스, 앤드류, 지.
미국 02138 메사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 1350 하바드 유니버시티 스미스 센터 - 스위트 727 내
우, 켈빈
미국 02138 메사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 1350 하바드 유니버시티 스미스 센터 - 스위트 727 내
트레스코, 벤 칼훈
미국 02138 메사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 1350 하바드 유니버시티 스미스 센터 - 스위트 727 내

(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 117 항

(54) 발명의 명칭 **린코사미드 및 그의 용도**

(57) 요약

감염성 질환의 치료 및 예방에 유용한 화합물이 제공된다. 화합물 구조는 아미노옥토스(노던) 및 아미노산(서던) 영역에서 변형된 린코사미드 유사체이다. 또한, 린코사미드 화합물을 제조하는 방법, 린코사미드 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 개시된 린코사미드 화합물을 사용하여 감염성 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 33/10 (2018.01)

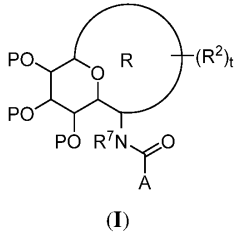
A61P 33/14 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

각각의 경우의 P는 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

A는 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬이고;

R⁷은 수소 또는 비치환된 알킬이고;

R은 헤테로시클릴이고;

각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

t는 0-12이고;

각각의 경우의 R^A는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이거나, 또는 2개의 R^A 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A가 치환 또는 비치환된 헤테로지방족인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
A가 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

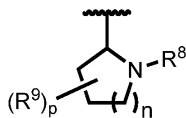
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
A가 치환 또는 비치환된 4-8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 융합된 비시클릭 헤테로시클릴인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
A가 치환 또는 비치환된 4-8원 모노시클릭 헤테로시클릴인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



A는 화학식: 을 갖고, 여기서

n은 1, 2 또는 3이고;

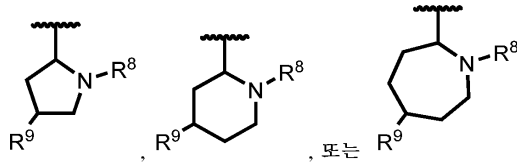
R⁸은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -S(O)₂R^A 또는 질소 보호기이고;

각각의 경우의 R⁹는 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이고;

p는 0-4이다.

청구항 7

제6항에 있어서,



A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

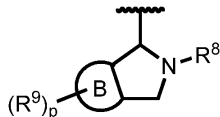
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 치환 또는 비치환된 융합된 비시클릭 헤테로시클릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제4항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



A는 화학식: 을 갖고, 여기서

B는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고;

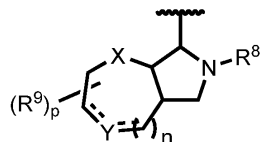
R⁸은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -S(O)₂R^A 또는 질소 보호기이고;

각각의 경우의 R⁹는 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이고; 또는 2개의 R⁹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리를 형성하고;

p는 0-4이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



A는 화학식: 을 갖고, 여기서

X는 O, S, NR⁹ 또는 C(R⁹)₂이고;

Y는 O, S, N, NR⁹, C(R⁹)₂, CR⁹, CH₂ 또는 CH이고;

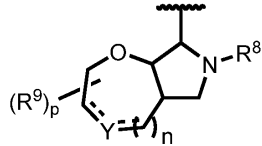
n은 0 또는 1이고;

p는 0-4이고;

≡는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 11

제10항에 있어서,

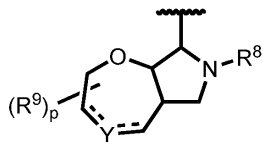


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

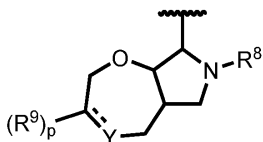


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

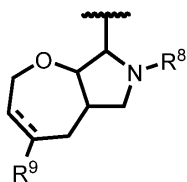


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

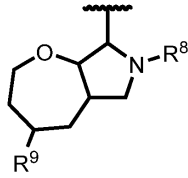


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

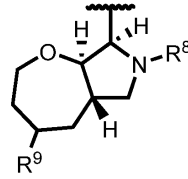


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

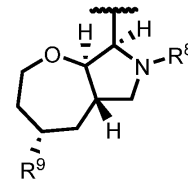


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

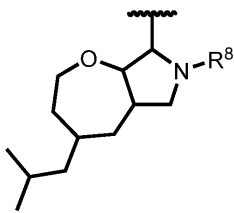


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

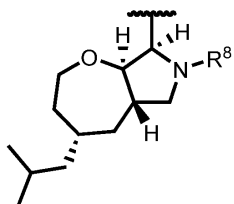


A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,



A가 화학식: 을 갖는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 이 수소인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제6항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 이 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 또는 $-C(=O)R^A$ 인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제6항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 이 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제6항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 이 수소 또는 메틸인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 이 수소인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 이 메틸인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제6항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^9 가 치환 또는 비치환된 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^9 가 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁹가 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂ 또는 -CH(CH₃)₃인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제6항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁹가 -CH₂CH(CH₃)₂인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 P가 수소인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 6-14원 헤테로시클릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 8-12원 헤테로시클릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 9-12원 헤테로시클릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 9-11원 헤테로시클릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 11-원 헤테로시클릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,
R이 10-원 헤테로시클릴인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,
R이 그의 고리에 적어도 1개의 불포화 결합을 포함하는 것인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,
R이 그의 고리에 적어도 1개의 불포화 탄소-탄소 결합을 포함하는 것인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
R이 그의 고리에 산소 이외에 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 것인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

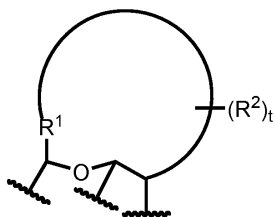
제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,
R이 그의 고리에 적어도 1개의 황 원자를 포함하는 것인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,
R이 그의 고리에 1개의 황 원자를 포함하는 것인
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 42

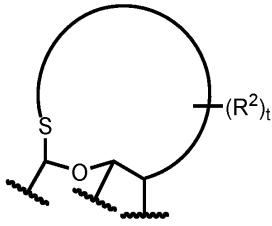
제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서 R¹은 -NR²-, -O- 또는 -S-이다.

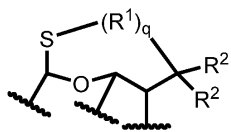
청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 44

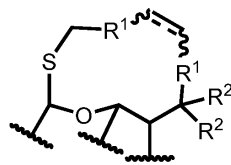
제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합, -CR²R²-, CR², C, N, -NR²-, -O- 또는 S이고; q는 3-6이다.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



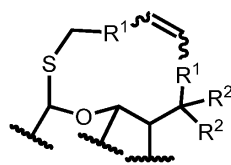
여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고;

---는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 46

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



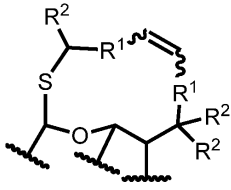
여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이다.

청구항 47

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용

되는 염:

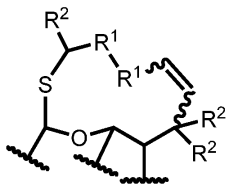


여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이다.

청구항 48

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

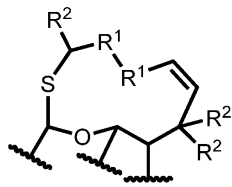


여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이다.

청구항 49

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

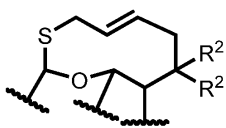


여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이다.

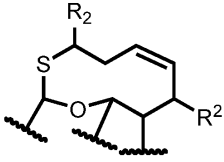
청구항 50

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



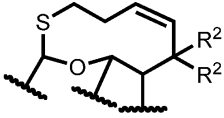
청구항 51

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



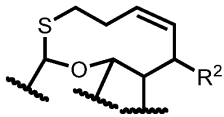
청구항 52

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



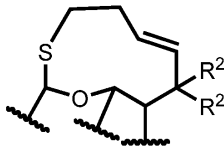
청구항 53

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



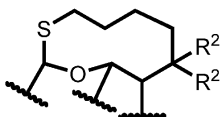
청구항 54

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



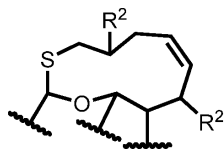
청구항 55

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 56

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R이 하기 화학식의 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R^2 가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, $-N(R^A)_2$, $-SR^A$ 또는 $-CN$ 이거나; 또는 2개의 R^2 기가 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R^2 가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, $-OR^A$, $-N(R^A)_2$, $-SR^A$ 또는 $-CN$ 이거나; 또는 2개의 R^2 기가 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R^2 가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$, $-N(R^A)_2$ 또는 $-SR^A$ 이거나; 또는 2개의 R^2 기가 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R^2 가 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 $-OR^A$ 이거나; 또는 2개의 R^2 기가 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R^2 가 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 $-OR^A$ 인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 62

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R^2 가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 63

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R²가 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 64

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R²가 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 65

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R²가 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R²가 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 경우의 R²가 독립적으로 비치환된 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

t가 0-4인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

t가 0-2인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

t가 0 또는 1인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

t가 0인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 72

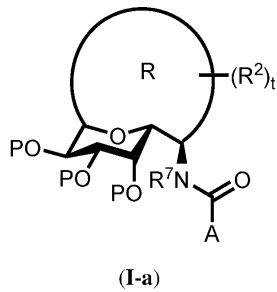
제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

t가 1 또는 2인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

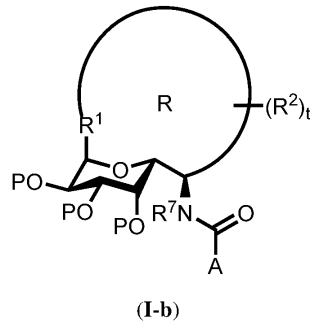
청구항 73

제1항에 있어서, 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 74

제1항에 있어서, 화학식 (I-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

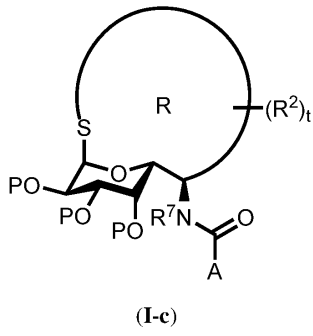


여기서

R¹은 -NR²-, -O- 또는 -S-이다.

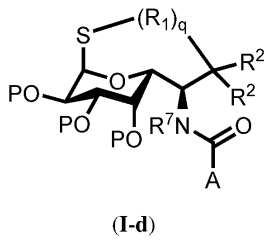
청구항 75

제1항에 있어서, 화학식 (I-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 76

제1항에 있어서, 화학식 (I-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

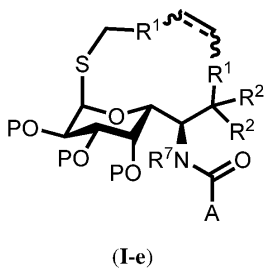


여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합, -CR²R²-, CR², C, N, -NR²-, -O- 또는 S이고; q는 3-6이다.

청구항 77

제1항에 있어서, 화학식 (I-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



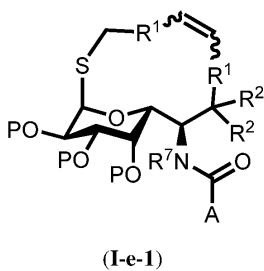
여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고;

---는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 78

제1항에 있어서, 화학식 (I-e-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

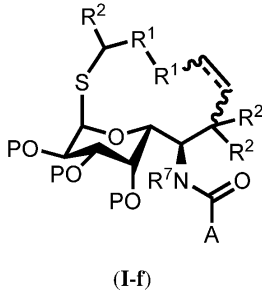


여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이다.

청구항 79

제1항에 있어서, 화학식 (I-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



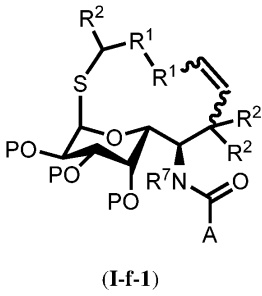
여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이고;

--- 는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 80

제1항에 있어서, 화학식 (I-f-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

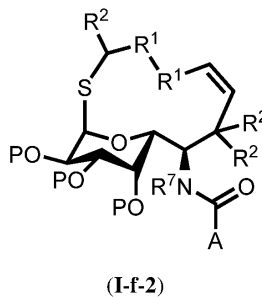


여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이다.

청구항 81

제1항에 있어서, 화학식 (I-f-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

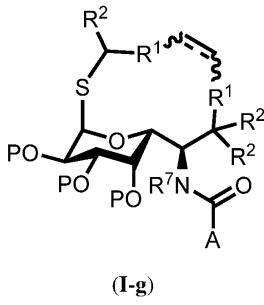


여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이다.

청구항 82

제1항에 있어서, 화학식 (I-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



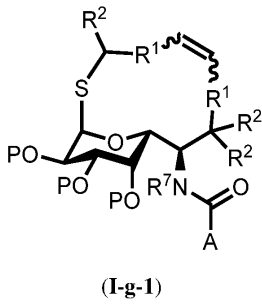
여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고;

---는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 83

제1항에 있어서, 화학식 (I-g-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

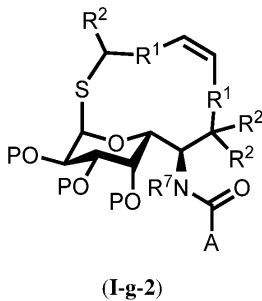


여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이다.

청구항 84

제1항에 있어서, 화학식 (I-g-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

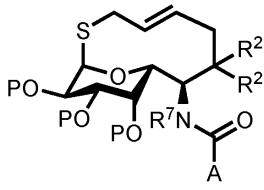


여기서

각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이다.

청구항 85

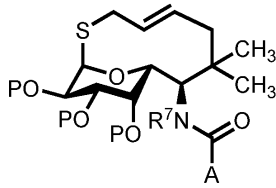
제1항에 있어서, 화학식 (I-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-h)

청구항 86

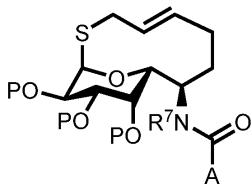
제1항에 있어서, 화학식 (I-h-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-h-1)

청구항 87

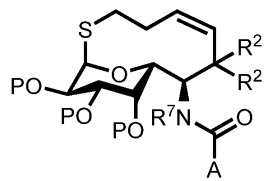
제1항에 있어서, 화학식 (I-h-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-h-2)

청구항 88

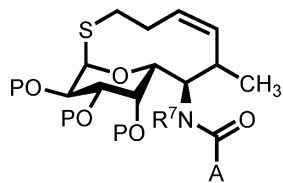
제1항에 있어서, 화학식 (I-i)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-i)

청구항 89

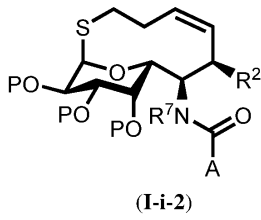
제1항에 있어서, 화학식 (I-i-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-i-1)

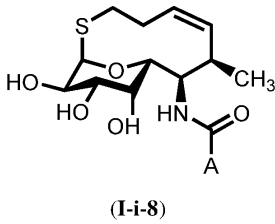
청구항 90

제1항에 있어서, 화학식 (I-i-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



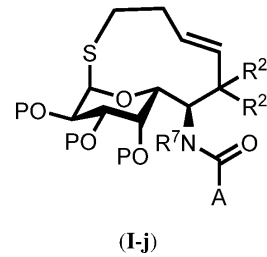
청구항 91

제1항에 있어서, 화학식 (I-i-8)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



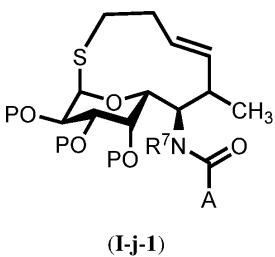
청구항 92

제1항에 있어서, 화학식 (I-j)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



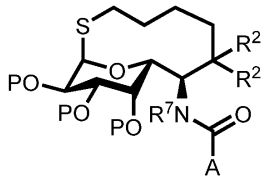
청구항 93

제1항에 있어서, 화학식 (I-j-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 94

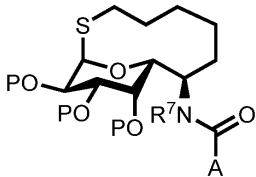
제1항에 있어서, 화학식 (I-k)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-k)

청구항 95

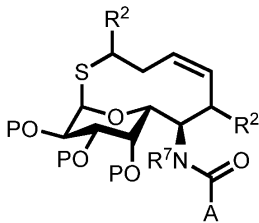
제1항에 있어서, 화학식 (I-k-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-k-1)

청구항 96

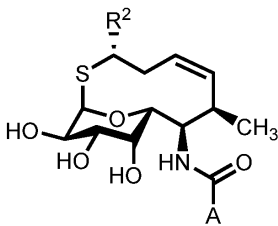
제1항에 있어서, 화학식 (I-l)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-l)

청구항 97

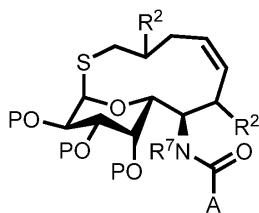
제1항에 있어서, 화학식 (I-l-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-l-4)

청구항 98

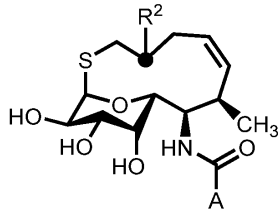
제1항에 있어서, 화학식 (I-m-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-m-1)

청구항 99

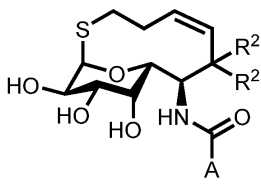
제1항에 있어서, 화학식 (I-m-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-m-5)

청구항 100

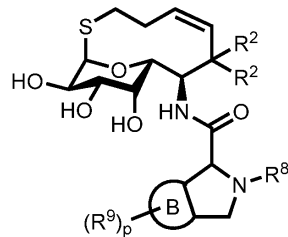
제1항에 있어서, 화학식 (I-n-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-n-1)

청구항 101

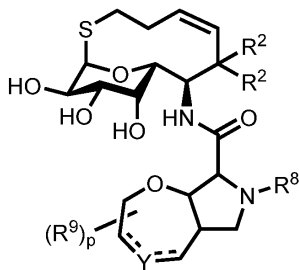
제9항에 있어서, 화학식 (I-n-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-n-2)

청구항 102

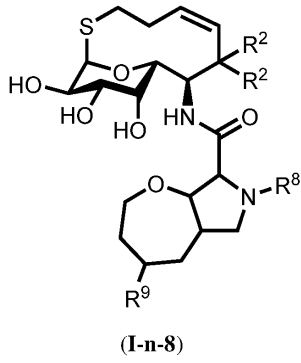
제10항에 있어서, 화학식 (I-n-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I-n-4)

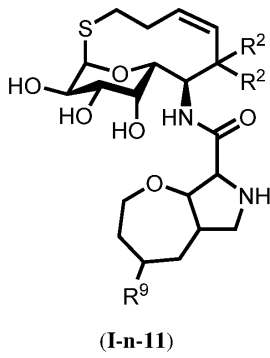
청구항 103

제9항에 있어서, 화학식 (I-n-8)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



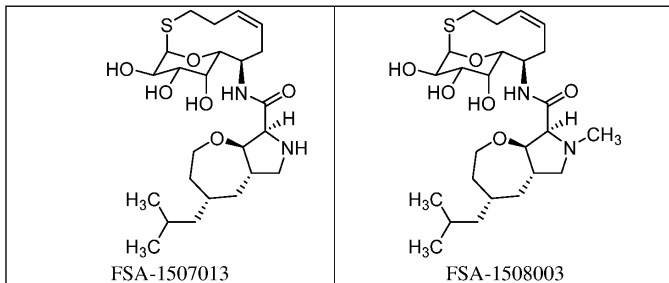
청구항 104

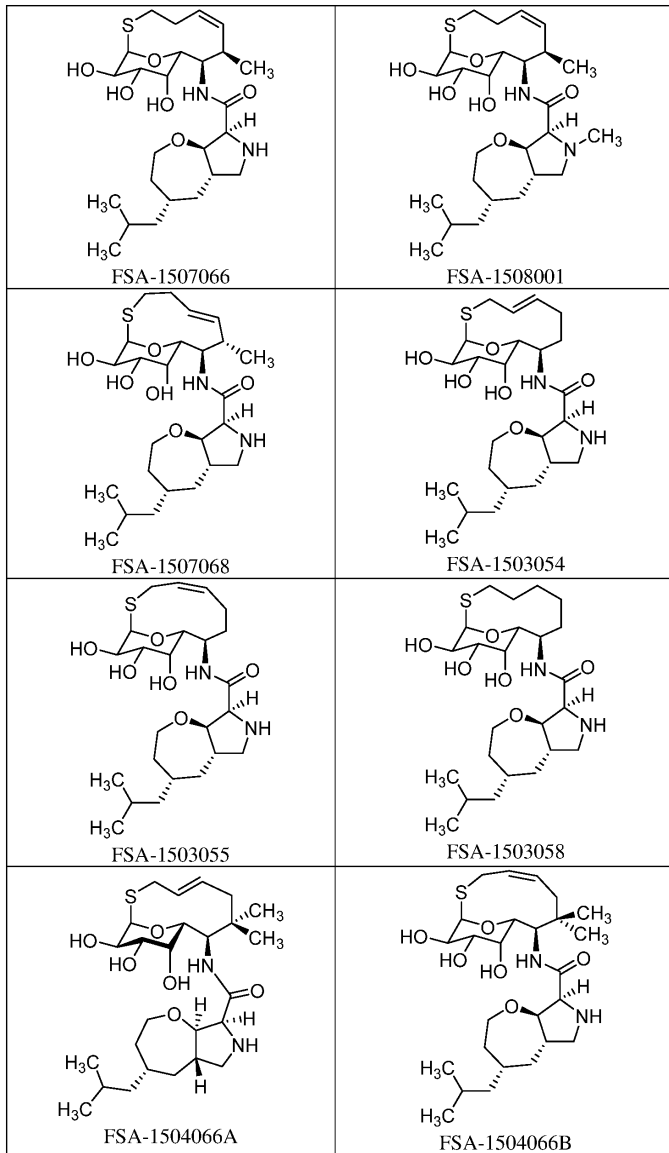
제1항에 있어서, 화학식 (I-n-11)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

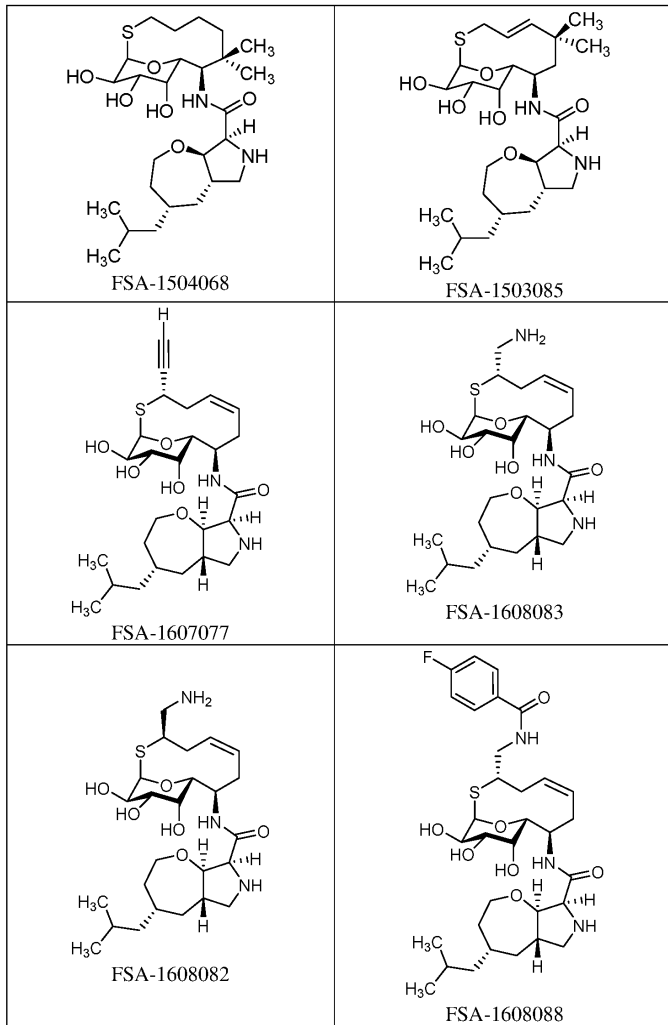


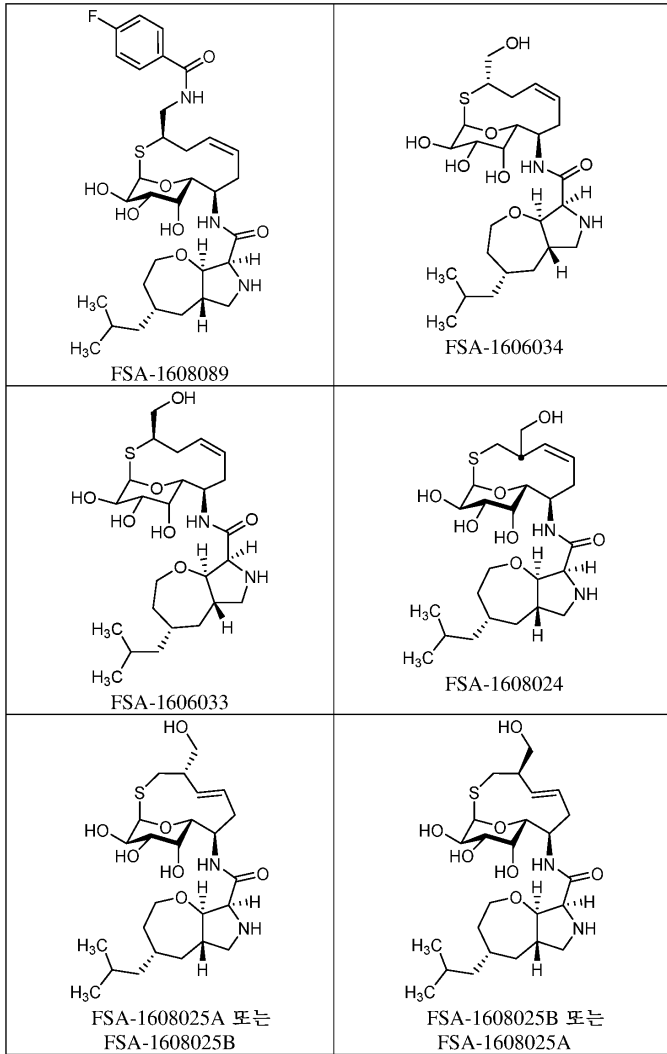
청구항 105

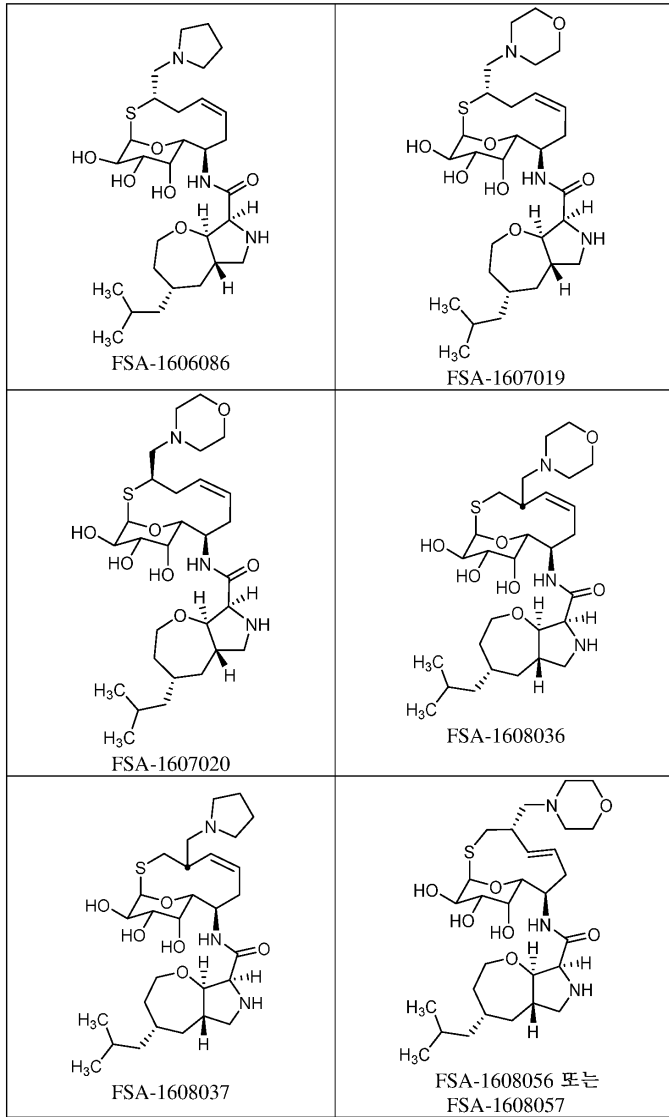
제1항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

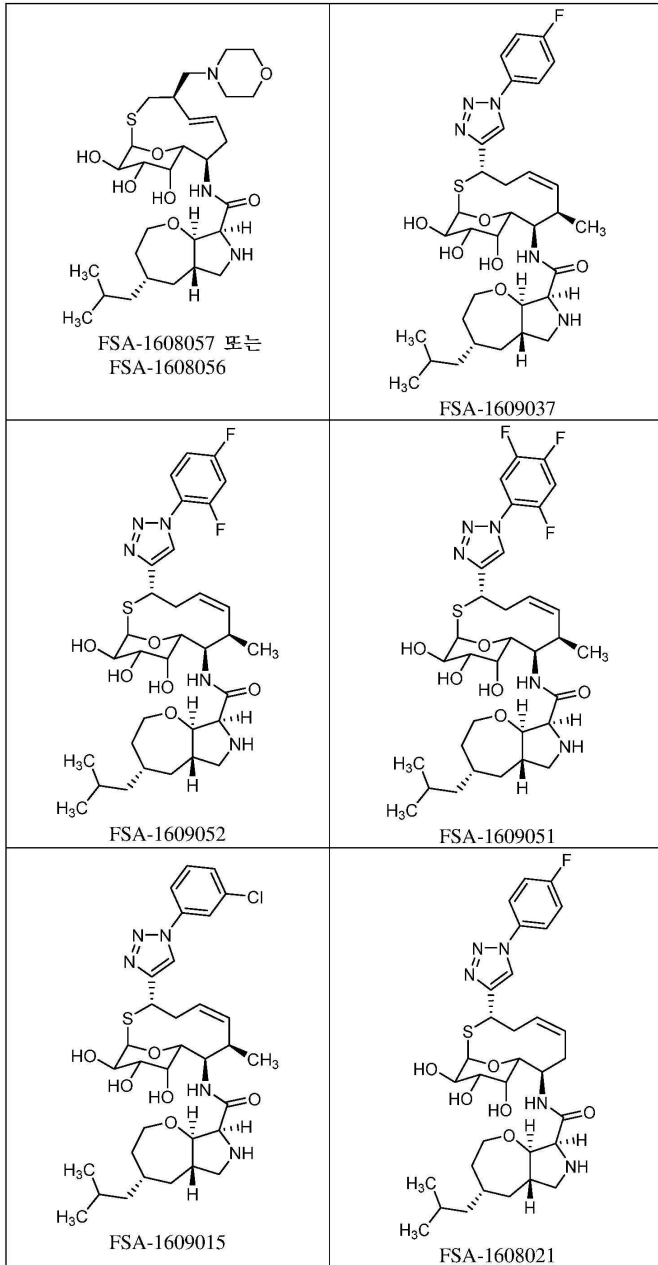


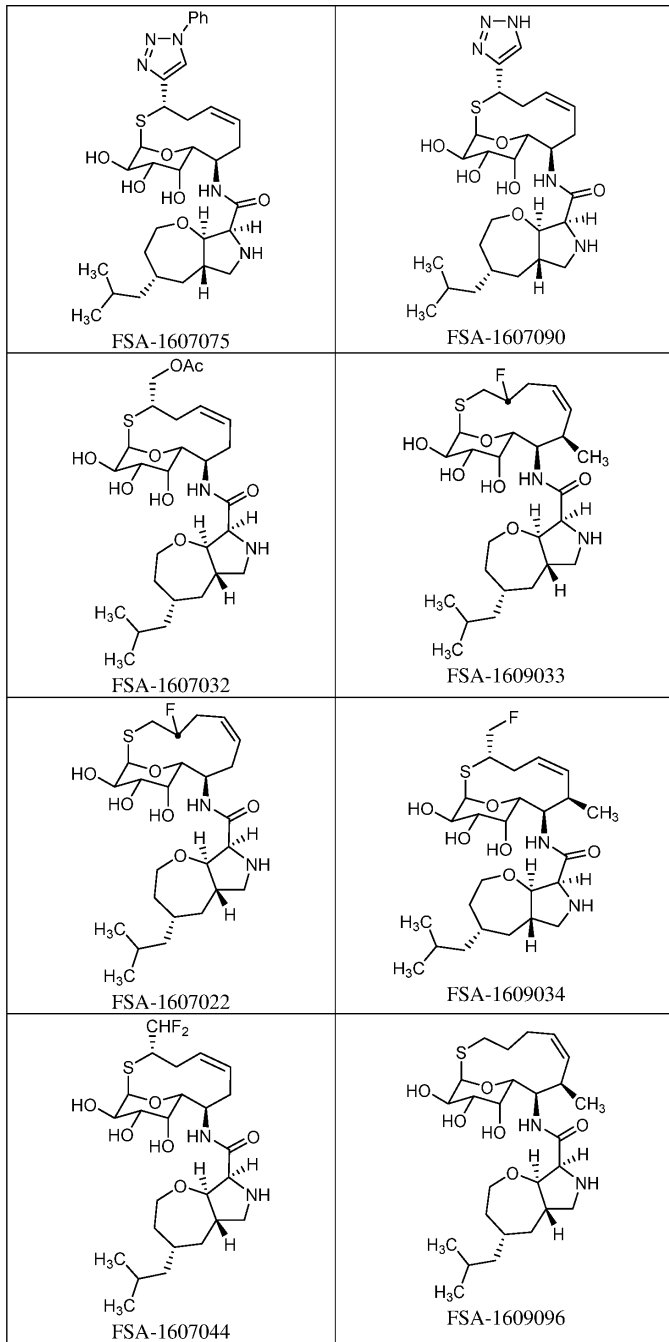


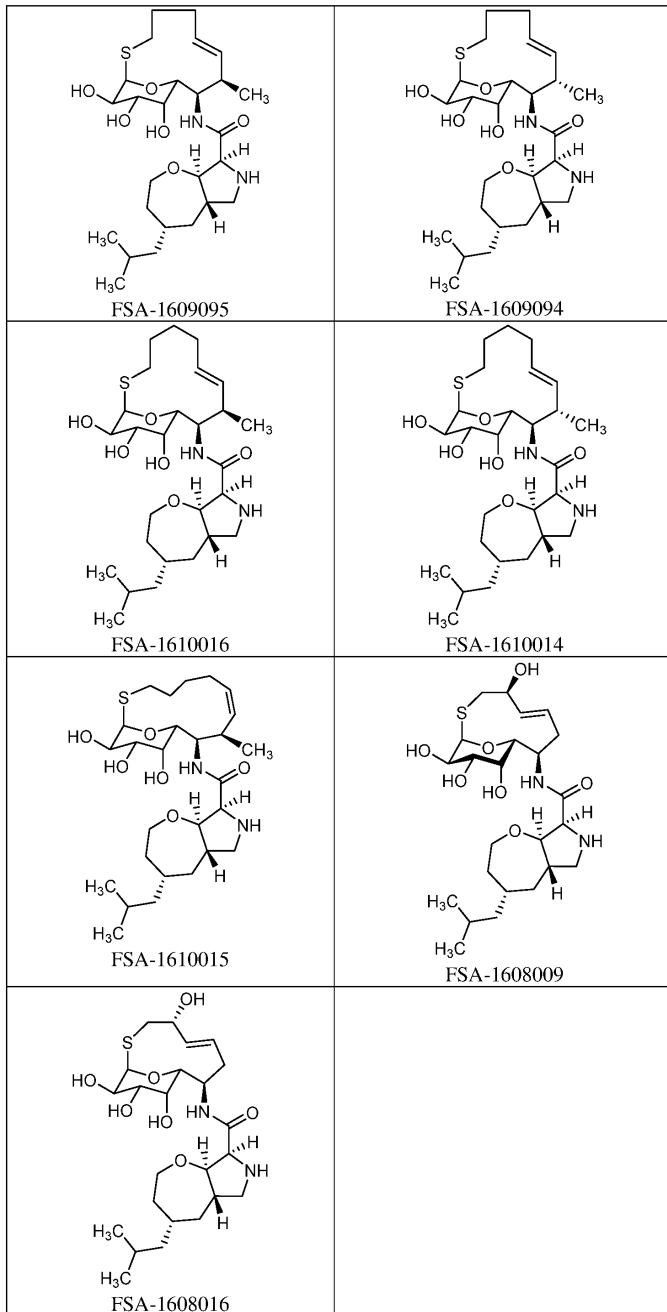












청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 107

제106항에 있어서, 치료 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 108

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제106항 또는 제107항의 제약 조성물, 및 이러한 화합물 또는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 109

유효량의 제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제106항 또는 제107

항의 제약 조성물을 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 감염성 질환이 박테리아 감염인 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 박테리아 감염이 그람 양성 박테리아에 의해 유발된 감염인 방법.

청구항 112

제110항에 있어서, 박테리아 감염이 그람 음성 박테리아에 의해 유발된 감염인 방법.

청구항 113

제110항에 있어서, 박테리아 감염이 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 감염, 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 감염, 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 감염, 아세니토박터(*Acenitobacter*) 감염, 클로스트리디움(*Clostridium*) 감염, 박테리오이데스(*Bacterioides*) 감염, 에스케리키아(*Escherichia*) 감염, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 감염, 네이세리아(*Neisseria*) 감염, 클레브시엘라(*Klebsiella*) 감염 또는 헤모필루스(*Haemophilus*) 감염인 방법.

청구항 114

제110항에 있어서, 박테리아 감염이 씨. 디피실레(*C. difficile*) 감염 또는 비. 프라길리스(*B. fragilis*) 감염인 방법.

청구항 115

제109항에 있어서, 감염성 질환이 기생충 감염인 방법.

청구항 116

미생물의 사멸을 필요로 하는 대상체에 대해, 미생물을 유효량의 제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제106항 또는 제107항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 미생물을 사멸시키는 방법.

청구항 117

미생물의 억제를 필요로 하는 대상체에 대해, 미생물을 유효량의 제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제106항 또는 제107항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 미생물의 성장을 억제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 특허 출원은 2022년 4월 20일에 출원된 미국 특허 가출원 U.S.S.N. 63/332,993을 35 U.S.C. 119(e) 하에 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

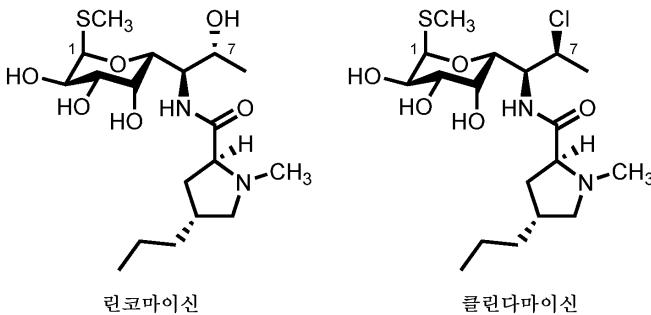
배경 기술

[0003] 기존 항생제에 대한 신생 내성은, 특히 약물-내성 그람-음성 박테리아로부터 기원하는 감염의 경우에, 전세계 규모의 위기로써 급속하게 발달하고 있다. 병원성 박테리아는 항생제 내성을 코딩하는 유전자를 수직으로 (그의 자손에게) 및 수평으로 (상이한 계통의 이웃 박테리아에게) 둘 다로 전파할 수 있고, 그 결과 항생제 내성은, 특히 병원내 (병원) 환경에서 신속하게 진화할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Wright, Chem. Commun. (2011) 47:4055-4061]을 참조한다. 미국에서는 매년 99,000명 초과의 사람들이 건강관리-연관 감염으로 사망하는데, 이는 자동차 사고, HIV 및 유방암의 사상자를 모두 합한 것보다 많은 수치로, 미국의 건강관리 비용에 있

어서 추정컨대 최대 450억 달러의 부담을 생성한다. 예를 들어, 문헌 [Klevens et al., Public Health Rep (2007) 122:160-166]을 참조한다. 현재 위기는 대부분의 주요 제약 회사에 의한 새로운 항생제의 개발에 대한 연구가 감소하면서 악화된다. 예를 들어, 문헌 [Projan, Curr. Opin. Microbiol. (2003) 6:427-430]을 참조한다. 현재 새로운 항생제의 도입 속도는 내성의 증가에 적절하게 대처하지 못하며, 해외 여행이 용이해지고 인구 밀도가 증가함에 따라, 이 분야에서의 혁신에 대한 필요성은 그 어느 때보다 높다.

[0004] 린코사미드는 단백질 합성을 방해함으로써 박테리아 성장을 방지하는 항생제 부류이다. 이들은 박테리아 리보솜의 50S 서브유닛의 23s 부분에 결합하고, 리보솜으로부터 펩티딜-tRNA의 조기 해리를 유발한다. 인간 리보솜은 박테리아 리보솜과 구조적으로 상이하기 때문에, 린코사미드는 인간 세포 (또는 다른 진핵생물 세포)에서의 단백질 합성을 방해하지 않는다.

[0005] 발견된 제1 린코사미드는 린코마이신이었지만, 항생제로서의 린코마이신의 사용은 개선된 항박테리아 활성을 나타내는 클린다마이신에 의해 크게 대체되었다. 클린다마이신은 또한 기생 원충에 대해 일부 활성을 나타내고, 톡소플라스마증 및 말라리아를 치료하는 데 사용되어 왔다. 린코사미드는 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 및 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 감염을 치료하는 데 전형적으로 사용되지만, 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*) 및 다른 혐기성 감염을 치료하는 데 유용한 것으로 또한 증명되었다. 이들은 독성 쇼크 증후군의 치료에 사용되고, 중증 염증 반응으로 이어지는 M 단백질 생산을 직접적으로 차단하는 것으로 생각된다.



[0006]

[0007] 표적 박테리아는 약물의 결합 부위를 변경시켜 내성 (마크롤리드 및 스트렙토그라민에서 발견된 내성과 유사함)을 초래할 수 있다. 내성 메카니즘은 23s 결합 부위의 메틸화이다. 이것이 발생하면, 박테리아는 마크롤리드 및 린코사미드 둘 다에 대해 내성이다. 드문 경우에, 클린다마이신의 효소적 불활성화가 또한 보고되었다.

[0008] 린코사미드 항생제는 또한 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*) (씨. 디피실레(*C. difficile*))에 의해 유발된 가막성 결장염과 연관된다. 가막성 결장염은 씨. 디피실레의 과도성장과 연관된 결장의 염증이다. 이러한 씨. 디피실레의 과도성장은 최근의 린코사미드 항생제 사용과 가장 종종 관련된다. 예를 들어, 현재 임상 사용에서 유일한 린코사미드인 클린다마이신은 씨. 디피실레-연관 설사 (CDAD)를 촉진하는 그의 경향에 대해 블랙-박스 경고를 보유한다.

[0009] 따라서, 약물-내성 박테리아에 대해 효과적인 새로운 항생제, 특히 새로운 린코사미드의 발견 및 개발은 현재 미충족 의료 필요를 나타낸다.

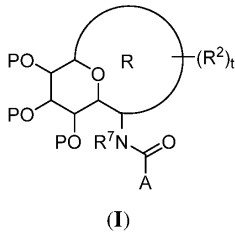
발명의 내용

[0010] 생체내 클린다마이신의 1차 분해 경로는 간 시토크롬 P450 효소에 의한 그의 메틸 티오글리코시드의 "제1 통과" 산화로 비교적 불활성인 클린다마이신 술폭시드 부분입체이성질체를 형성하는 것이다. 일반적으로, 항생제의 대사 분해를 감소시키는 것은 보다 낮은 투여량으로 동일한 억제 효과를 달성함으로써 그의 치료 지수를 개선시킬 수 있다. 본 개시내용은 표적화된 글리코시드 변형에 의해 생체내에서 MDR ESKAPE 병원체에 대한 린코사미드의 치료 효능을 개선시키는 유의한 미실현 잠재력이 존재한다는 인식으로부터 유래하며, 이 주장은 예비 데이터에 의해 지지된다. 특히, 박테리아 리보솜에 결합된 린코사미드 유사체 이복사마이신의 결정 구조 분석은 아미노옥토스 (노던) 영역을 제약하는 마크로시클릭 모이어티의 형성이 유사체의 그의 바람직한 결합 입체형태로의 사전배열을 촉진하여, 결합 시 엔트로피 손실을 저하시키고 표적 결합을 증가시킬 것임을 시사하였다.

[0011] 따라서, 린코사미드의 유사체인 화합물이 개시된다. 화합물은 변형된 노던 및 아미노산 (서던) 영역을 갖는다. 화합물은 노던 영역을 제약하는 신규 헤테로시클릭 모이어티를 포함한다. 개시된 합성 린코사미드는 그람-양성

및 그람-음성 병원체 둘 다에 대해 강력한 활성을 입증한다.

[0012] 한 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물을 제공한다:



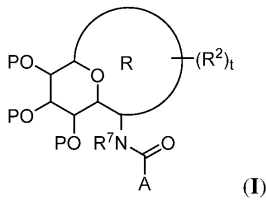
- [0013] 여기서
- [0014] 각각의 경우의 P는 독립적으로 수소 또는 보호기이고;
- [0015] A는 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬이고;
- [0016] R⁷은 수소 또는 비치환된 알킬이고;
- [0017] R은 헤테로시클릴이고;
- [0018] 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0019] 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이거나, 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0020] t는 0-12이고;
- [0021] 각각의 경우의 R^A는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이거나, 또는 2개의 R^A 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0022] 개시된 화합물은 항미생물 활성을 가지며, 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 화합물의 제약 조성물, 화합물 및/또는 조성물을 포함하는 키트, 및 화합물 또는 그의 조성물을 사용하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 감염성 질환은 스타필로코쿠스(*Staphylococcus*), 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*), 엔테로코쿠스(*Enterococcus*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 클로스트리디움(*Clostridium*), 박테리오티스(*Bacterioides*), 클레브시엘라(*Klebsiella*), 에스케리키아(*Escherichia*), 슈도모나스(*Pseudomonas*) 및 헤모필루스(*Haemophilus*) 종에 의해 유발된 박테리아 감염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0023] 개시된 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 폐환 복분해 반응에 의해 제조된다 (예를 들어, 반응식 1 참조).

[0024] 본 발명의 특정 실시양태의 세부사항은 하기 기재된 바와 같은 특정 실시양태의 상세한 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 정의, 실시예 및 청구범위로부터 분명할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본원에 개시된 화합물은 린코사미드 유사체를 포함한다. 개시된 화합물은 공지된 린코사미드, 예컨대 린코마이신 및 클린다마이신에 비해 증가된 구조적 다양성을 갖는다. 화합물은 노던 영역을 제약하는 신규 헤테로시클릭 모이어티를 포함한 변형된 노던 및 아미노산 (서던) 영역을 갖는다. 개시된 화합물은 그람 음성 박테리아를 포함한 다양한 미생물에 대해 예상외의 강력한 활성을 제공한다. 또한, 개시된 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 제약 조성물, 화합물의 용도 및 화합물을 사용하는 방법 (예를 들어, 감염성 질환의 치료, 감염성 질환의 예방)이 개시된다.

[0026] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이 제공된다:



[0027] 여기서
 [0028] 각각의 경우의 P는 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

[0029] 각각의 경우의 P는 독립적으로 수소 또는 보호기이고;
 [0030] A는 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬이고;

[0031] R은 헤테로시클릴이고;

[0032] R⁷은 수소 또는 비치환된 알킬이고;

[0033] 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0034] t는 0-12이고;

[0035] 각각의 경우의 R^A는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이거나, 또는 2개의 R^A 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0036] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 임의의 화학식은 또한 그의 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, 제공

된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 염이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 다형체이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 공-결정이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 호변이성질체이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 입체이성질체이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 동위원소 표지된 형태이다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 대체, ¹⁹F의 ¹⁸F로의 대체 또는 ¹²C의 ¹³C 또는 ¹⁴C로의 대체를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식 또는 화합물의 중수소화 형태이다.

[0037] 화학식 (I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 P는 수소이다.

[0038] 기 R⁷

[0039] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁷은 수소 또는 비치환된 알킬이다.

[0040] 특정 실시양태에서, R⁷은 수소 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 비치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 비치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 비치환된 C₁₋₃ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 비치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 에틸이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 메틸이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 수소이다.

[0041] 기 A

[0042] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, A는 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬이다.

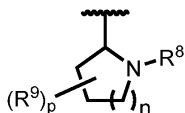
[0043] 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 헤테로지방족이다.

[0044] 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다.

[0045] 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 4-8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 4-8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 8-12원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 8-12원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 9-11원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-7원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 9-11원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-7원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 9-10원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-7원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 10-원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다.

[0046] 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 4-8원 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-8원 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-7원 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 5-원 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 6-원 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴이다.

[0047] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



[0048]

[0049] 여기서

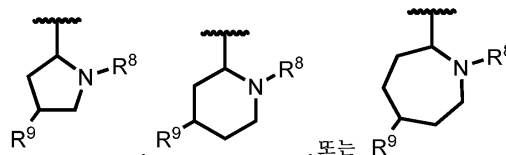
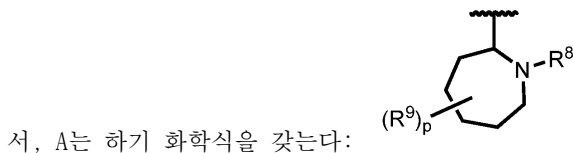
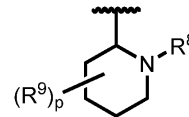
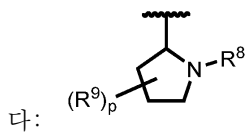
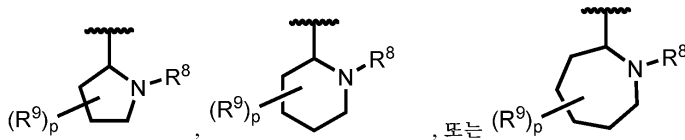
[0050] n은 1, 2 또는 3이고;

[0051] R⁸은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -S(O)₂R^A 또는 질소 보호기이고;

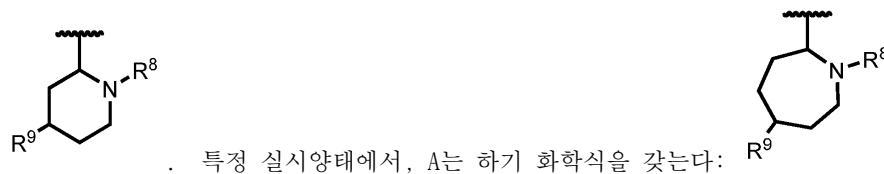
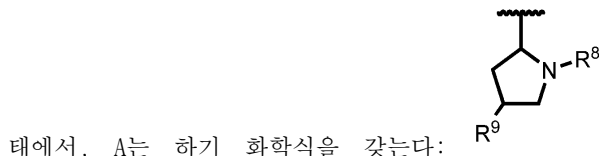
[0052] 각각의 경우의 R⁹는 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이고;

[0053] p는 0-4이다.

[0054] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



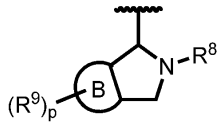
[0055] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다: 특정 실시양



[0056] 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 8-12원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 9-11원

융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 9-10원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 10-원 융합된 비시클릭 헤테로시클릴이다.

[0057] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



[0058]

여기서

[0059]

B는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0060]

[0061]

R⁸은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -S(O)₂R^A 또는 질소 보호기이고;

[0062]

각각의 경우의 R⁹는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이고; 또는 2개의 R⁹기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리를 형성하고;

[0063]

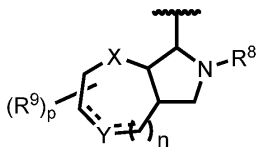
p는 0-4이다.

[0064]

특정 실시양태에서, B는 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, B는 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, B는 5-8원 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 5-8원 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 5-7원 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 5-7원 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 6-7원 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 6-7원 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 6-원 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 6-원 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 7-원 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴 고리이다. 특정 실시양태에서, B는 7-원 헤테로시클릴 고리이다.

[0065]

특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



[0066]

여기서

[0067]

X는 O, S, NR⁹ 또는 C(R⁹)₂이고;

[0068]

[0069]

Y는 O, S, N, NR⁹, C(R⁹)₂, CR⁹, CH₂ 또는 CH이고;

[0070]

n은 0 또는 1이고;

[0071]

p는 0-4이고;

[0072] ≡ 는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0073] 특정 실시양태에서, X는 O, S, NR⁹ 또는 C(R⁹)₂이다. 특정 실시양태에서, X는 O, S 또는 NR⁹이다. 특정 실시양태에서, X는 O 또는 S이다. 특정 실시양태에서, X는 O이다.

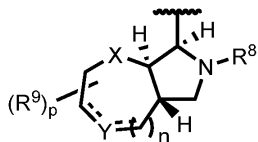
[0074] 특정 실시양태에서, Y는 O, S, NR⁹, C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 O, NR⁹, C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 NR⁹, C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 C(R⁹)₂, CHR⁹ 또는 CH₂이다. 특정 실시양태에서, Y는 C(R⁹)₂이다. 특정 실시양태에서, Y는 CHR⁹이다. 특정 실시양태에서, Y는 CH₂이다. 특정 실시양태에서, Y는 CR⁹ 또는 CH이다. 특정 실시양태에서, Y는 CR⁹이다. 특정 실시양태에서, Y는 CH이다.

[0075] 특정 실시양태에서, n은 0이다. 특정 실시양태에서, n은 1이다.

[0076] 특정 실시양태에서, p는 0-3이다. 특정 실시양태에서, p는 0-2이다. 특정 실시양태에서, p는 0-1이다. 특정 실시양태에서, p는 1-2이다. 특정 실시양태에서, p는 0 또는 2이다. 특정 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, p는 1이다. 특정 실시양태에서, p는 2이다.

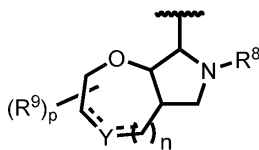
[0077] 특정 실시양태에서, X는 O이고; Y는 NR⁹, C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이고; n은 1이고; p는 0-2이다. 특정 실시양태에서, X는 O이고; Y는 C(R⁹)₂, CR⁹, CHR⁹, CH₂ 또는 CH이고; n은 1이고; p는 0-2이다. 특정 실시양태에서, X는 O이고; Y는 CR⁹ 또는 CH이고; n은 1이고; p는 1이다. 특정 실시양태에서, X는 O이고; Y는 C(R⁹)₂, CHR⁹ 또는 CH₂이고; n은 1이고; p는 0-2이다.

[0078] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



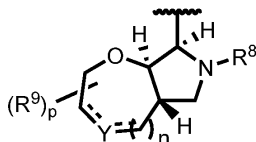
[0079]

[0080] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



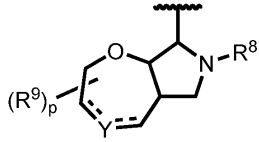
[0081]

[0082] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



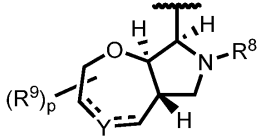
[0083]

[0084] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



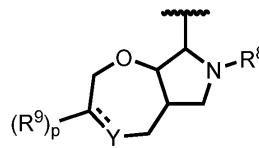
[0085]

[0086] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



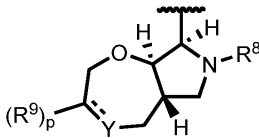
[0087]

[0088] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



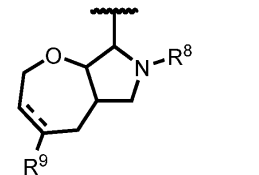
[0089]

[0090] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



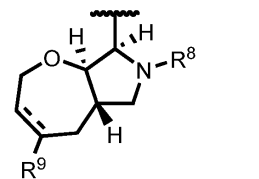
[0091]

[0092] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



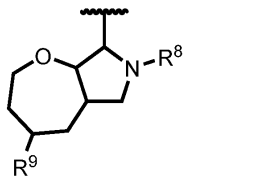
[0093]

[0094] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



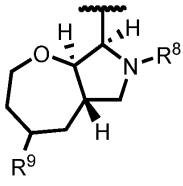
[0095]

[0096] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



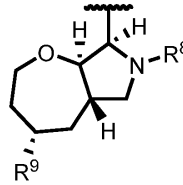
[0097]

[0098] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



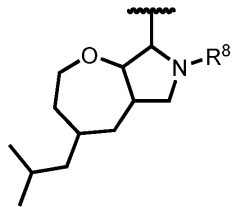
[0099]

[0100] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



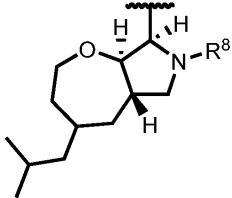
[0101]

[0102] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



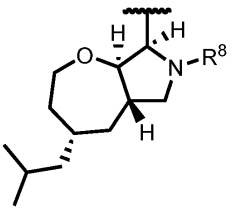
[0103]

[0104] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



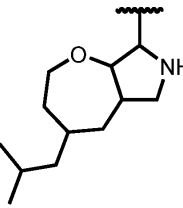
[0105]

[0106] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



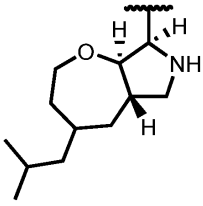
[0107]

[0108] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



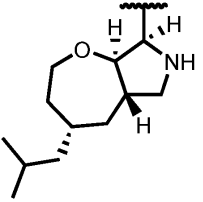
[0109]

[0110] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



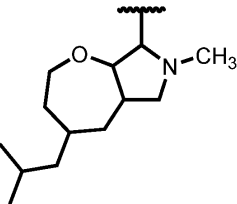
[0111]

[0112] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



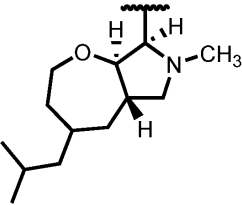
[0113]

[0114] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



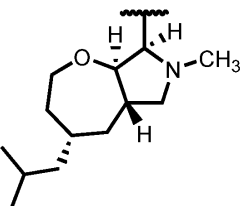
[0115]

[0116] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



[0117]

[0118] 특정 실시양태에서, A는 하기 화학식을 갖는다:



[0119]

[0120] 기 R⁸

[0121] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁸은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -S(O)₂R^A, 또는 질소 보호기이다.

[0122] 특정 실시양태에서, R⁸은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 -C(=O)R^A이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에

서, R⁸은 수소 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 비치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 비치환된 C₁₋₃ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 비치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 수소이다.

[0123] 특정 실시양태에서, R⁸은 비치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 비치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 비치환된 C₁₋₃ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 비치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 에틸이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 메틸이다.

[0124] 기 R⁹

[0125] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R⁹는 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이고; 또는 2개의 R⁹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R⁹ 치환기는 (S) 입체중심이다 (즉, 이것이 부착되어 있는 탄소는 (S) 배위임). 특정 실시양태에서, R⁹ 치환기는 (R) 입체중심이다 (즉, 이것이 부착되어 있는 탄소는 (R) 배위임).

[0126] 특정 실시양태에서, R⁹는 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, -OR^A 또는 -N(R^A)₂이거나; 또는 2개의 R⁹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리를 형성한다.

[0127] 특정 실시양태에서, R⁹는 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -OR^A 또는 -N(R^A)₂이거나; 또는 2개의 R⁹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리를 형성한다.

[0128] 특정 실시양태에서, R⁹는 할로겐, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬이거나; 또는 2개의 R⁹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리를 형성한다.

[0129] 특정 실시양태에서, R⁹는 할로겐, 비치환된 에테닐, 치환 또는 비치환된 페네티닐, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 벤질, 또는 치환 또는 비치환된 페네티이거나; 또는 2개의 R⁹ 기는 연결되어 비치환된 시클로알킬 고리를 형성한다.


[0130] 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 페네티이다.

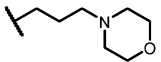
[0131] 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴이다.

[0132] 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH=CH₂이다.


[0133] 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 C₃₋₆ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 C₅₋₆ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 시클로펜틸이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 시클로헥실이다.


[0134] 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 할로겐으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -OR^A이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 할로겐으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 헤테로시클릴, -N(R^A)₂, -SO₂R^A 또는 -OR^A이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH=CH₂이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂F이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CHF₂이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₂F이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CF₂H이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₂Cl이다. 특정

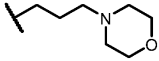
실시양태에서, R⁹는  이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₂OCH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는

-CH₂CH₂CH₂OH이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₂SO₂CH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는  이

다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₂NH₂이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂C(CH₃)₂OH이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CF₂CH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는

-CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂,  또는 -CH₂CH₂CH₂OCH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH=CH₂,

-CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CF₂H, -CH₂CH₂CH₂Cl, ,

-CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂SO₂CH₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ 또는  이다.

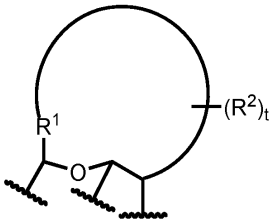
[0135] 특정 실시양태에서, R⁹는 비치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂ 또는 -C(CH₃)₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃ 또는 -C(CH₃)₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH₂CH₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH(CH₃)₂이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -C(CH₃)₃이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 -CH₂CH(CH₃)₂이다.

[0136] 고리 R

[0137] 본원에 기재된 바와 같이, R은 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R은 6-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R은 8-12원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R은 9-12원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R은 9-11원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R은 11-원 헤테로시클릴이다. R은 10-원 헤테로시클릴이다.

[0138] 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 적어도 1개의 불포화 결합을 포함한다. 특정 실시양태에서, R은 적어도 1개의 이중 결합 (예를 들어, 탄소-탄소 또는 탄소-질소)을 포함한다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 적어도 1개의 불포화 탄소-탄소 결합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 불포화 탄소-탄소 결합은 이중 결합 (즉, 알케닐 결합)이다. 특정 실시양태에서, 불포화 탄소-탄소 결합은 삼중 결합 (즉, 알키닐 결합)이다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 산소 이외에 적어도 1개의 헤테로원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 산소 이외에 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하며, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 산소 이외에 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하며, 여기서 헤테로원자는 질소이다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 산소 이외에 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하며, 여기서 헤테로원자는 산소이다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 산소 이외에 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하며, 여기서 헤테로원자는 황이다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 적어도 1개의 황 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, R은 그의 고리에 1개의 황 원자를 포함한다.

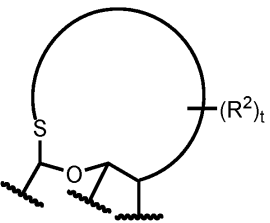
[0139] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0140]

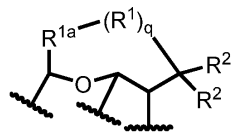
[0141] 여기서 R^1 은 $-NR^2-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-NR^2-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-O-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-S-$ 이다.

[0142] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0143]

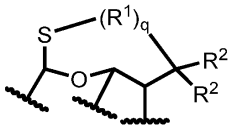
[0144] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0145]

[0146] 여기서 R^{1a} 는 $-NR^2-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고; 각각의 R^1 은 독립적으로 결합, $-CR^2R^2-$, CR^2 , C, N, $-NR^2-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고; q는 3-6이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-NR^2-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-O-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-S-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 $-NR^2-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 $-O-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 $-S-$ 이다.

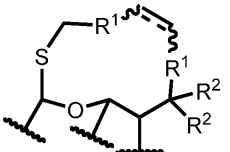
[0147] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0148]

[0149] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합, -CR²R²-, CR², C, N, -NR²-, -O- 또는 -S-이고; q는 3-6이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR², C, N, -NR²- 또는 -O-이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR², N, -NR²- 또는 -O-이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR², C, N 또는 -NR²-이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR², N 또는 -NR²-이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR², C 또는 -O-이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR² 또는 -O-이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²-, CR² 또는 C이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²- 또는 CR²이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²- 또는 CR²이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²- 또는 CR²이고; q는 3이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²- 또는 CR²이고; q는 4이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²- 또는 CR²이고; q는 5이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 -CR²R²- 또는 CR²이고; q는 6이다.

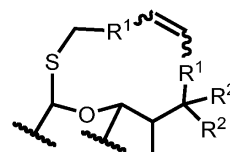
[0150] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0151]

[0152] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; ---은 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

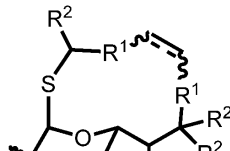
[0153] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0154]

[0155] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이다.

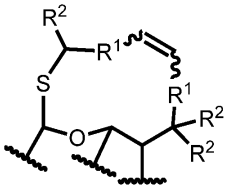
[0156] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0157]

[0158] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; ---은 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

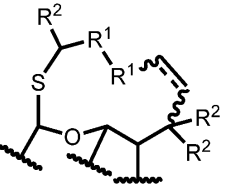
[0159] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:




[0160]

[0161] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이다.

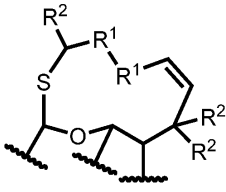
[0162] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0163]

[0164] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고;  은 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

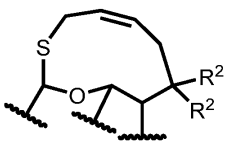
[0165] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0166]

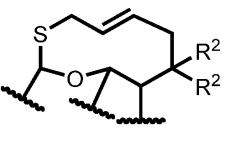
[0167] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이다.

[0168] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



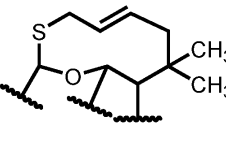
[0169]

[0170] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



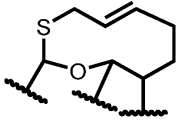
[0171]

[0172] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



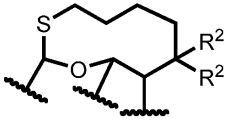
[0173]

[0174] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



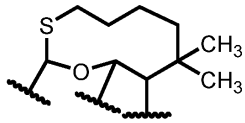
[0175]

[0176] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



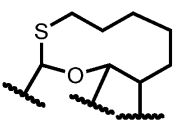
[0177]

[0178] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



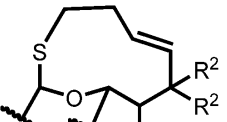
[0179]

[0180] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



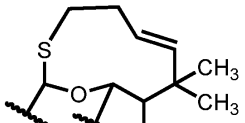
[0181]

[0182] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



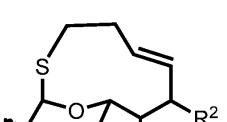
[0183]

[0184] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



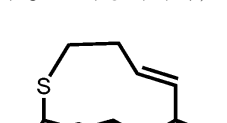
[0185]

[0186] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



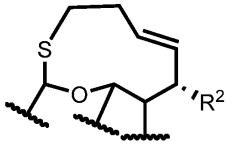
[0187]

[0188] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



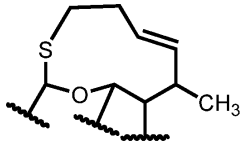
[0189]

[0190] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



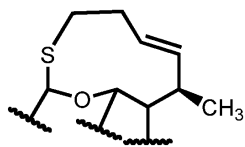
[0191]

[0192] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



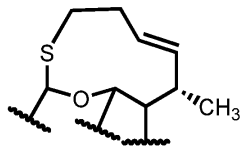
[0193]

[0194] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



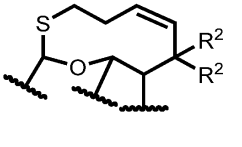
[0195]

[0196] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



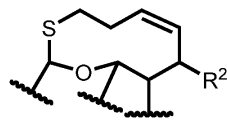
[0197]

[0198] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



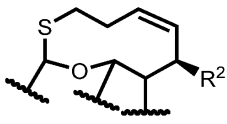
[0199]

[0200] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



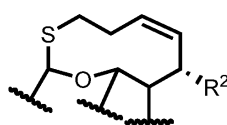
[0201]

[0202] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



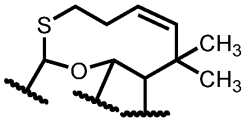
[0203]

[0204] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



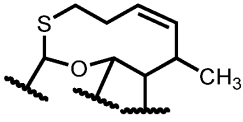
[0205]

[0206] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



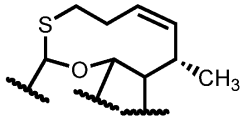
[0207]

[0208] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



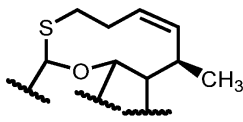
[0209]

[0210] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



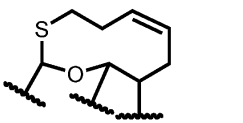
[0211]

[0212] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



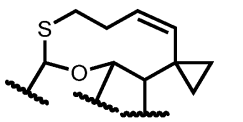
[0213]

[0214] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



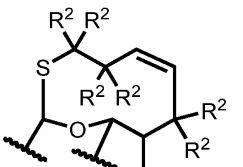
[0215]

[0216] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



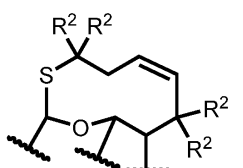
[0217]

[0218] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



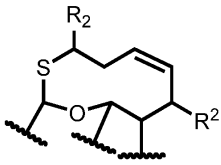
[0219]

[0220] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



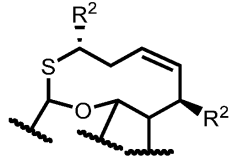
[0221]

[0222] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



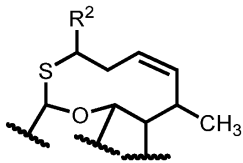
[0223]

[0224] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



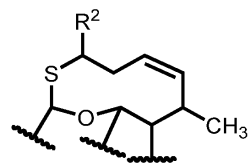
[0225]

[0226] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0227]

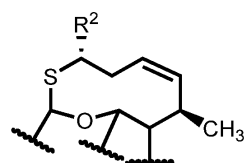
[0228] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0229]

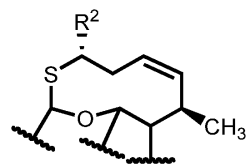
[0230] 여기서 R²는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R²는 치환된 알킬 또는 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R²는 할로알킬 또는 치환된 트리아졸릴이다. 특정 실시양태에서, R²는 플루오로메틸 또는 2,4-디플루오로페닐로 치환된 트리아졸릴이다.

[0231] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0232]

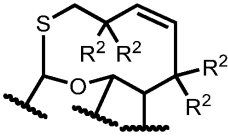
[0233] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0234]

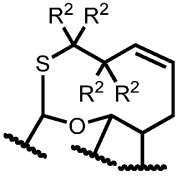
[0235] 여기서 R²는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R²는 치환된 알킬 또는 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R²는 할로알킬 또는 치환된 트리아졸릴이다. 특정 실시양태에서, R²는 플루오로메틸 또는 2,4-디플루오로페닐로 치환된 트리아졸릴이다.

[0236] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



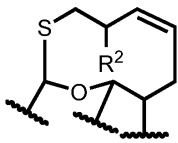
[0237]

[0238] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



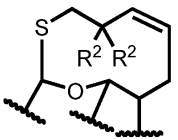
[0239]

[0240] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



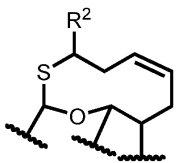
[0241]

[0242] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



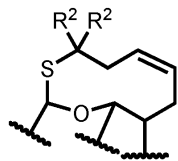
[0243]

[0244] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



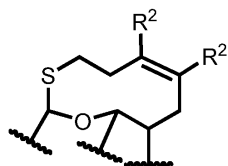
[0245]

[0246] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0247]

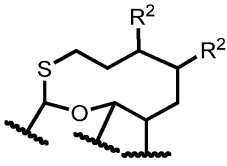
[0248] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0249]

[0250] 특정 실시양태에서, 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 페닐 고리를 형성한다.

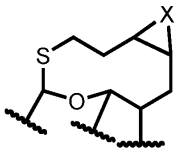
[0251] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0252]

[0253] 특정 실시양태에서, 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R² 기는 각각 -OH이다.

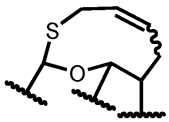
[0254] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0255]

[0256] 여기서 X는 -O-, -NR²- 또는 -CR²R²-이다.

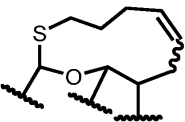
[0257] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0258]

[0259] 여기서 R은 1-4개의 독립적 R² 기로 임의로 치환된다.

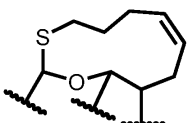
[0260] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0261]

[0262] 여기서 R은 1-4개의 독립적 R² 기로 임의로 치환된다.

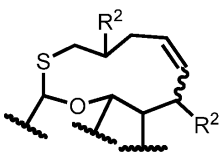
[0263] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0264]

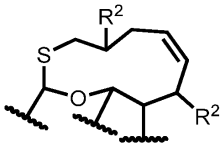
[0265] 여기서 R은 1-4개의 독립적 R² 기로 임의로 치환된다.

[0266] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



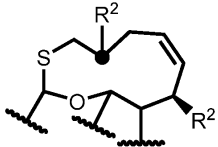
[0267]

[0268] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



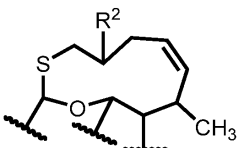
[0269]

[0270] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



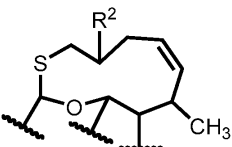
[0271]

[0272] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0273]

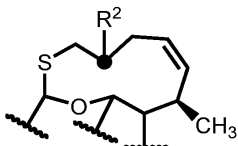
[0274] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0275]

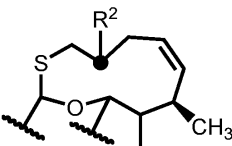
[0276] 여기서 R²는 할로겐이다. 특정 실시양태에서, R²는 플루오로이다.

[0277] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0278]

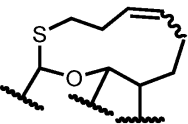
[0279] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0280]

[0281] 여기서 R²는 할로겐이다. 특정 실시양태에서, R²는 플루오로이다.

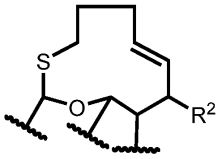
[0282] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0283]

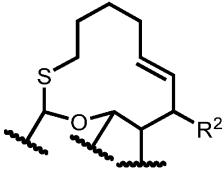
[0284] 여기서 R은 1-4개의 독립적 R² 기로 임의로 치환된다.

[0285] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0286]

[0287] 특정 실시양태에서, R은 하기 화학식의 헤테로시클릴이다:



[0288]

[0289] 기 R² 및 t

[0290] 본원에 기재된 바와 같이, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤타르알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A, -CN, -SCN, -C(=NR^A)R^A, -C(=NR^A)OR^A, -C(=NR^A)N(R^A)₂, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)N(R^A)₂, -NO₂, -NR^AC(=O)R^A, -NR^AC(=O)OR^A, -NR^AC(=O)N(R^A)₂, -NR^AC(=NR^A)N(R^A)₂, -OC(=O)R^A, -OC(=O)OR^A, -OC(=O)N(R^A)₂, -NR^AS(O)₂R^A, -OS(O)₂R^A 또는 -S(O)₂R^A이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

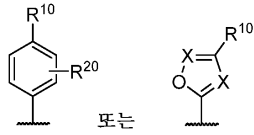
[0291] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A 또는 -CN이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0292] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -OR^A, -N(R^A)₂, -SR^A 또는 -CN이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

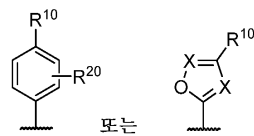
[0293] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, -OR^A, -N(R^A)₂ 또는 -SR^A이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성한다.

[0294] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 -OR^A이거나; 또는 2개의 R² 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 고리, 치환 또는 비치환된 아릴 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성한다.

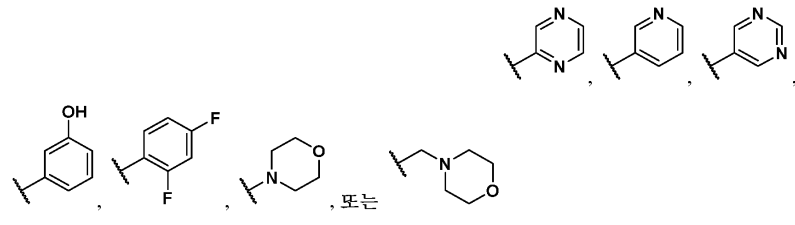
[0295] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.



[0296] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, $-CN$, $-OR^A$, $-N(R^A)_2$ 또는 $-SR^A$ 이고; X는 N 또는 CH이고; R^{10} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

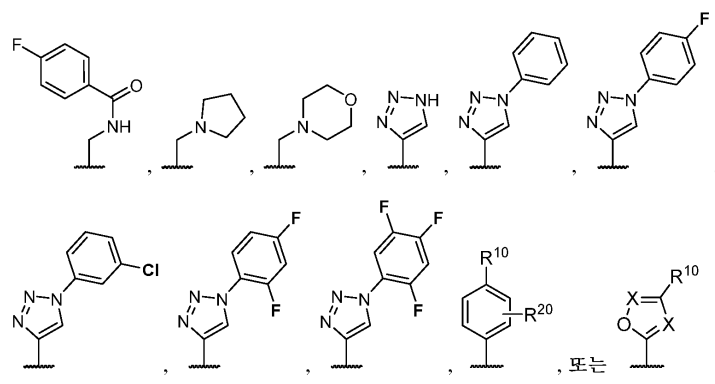


[0297] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, $-CN$, $-OR^A$, $-N(R^A)_2$ 또는 $-SR^A$ 이고; X는 N 또는 CH이고; R^{10} 은 수소,

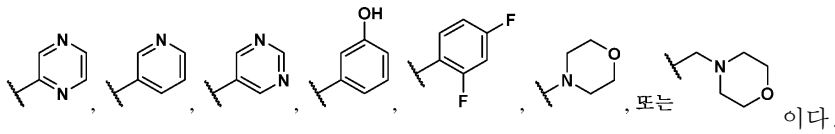


[0298] 이다.

[0299] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 플루오로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메틸, $-OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OAc$, $-C\equiv CH$,

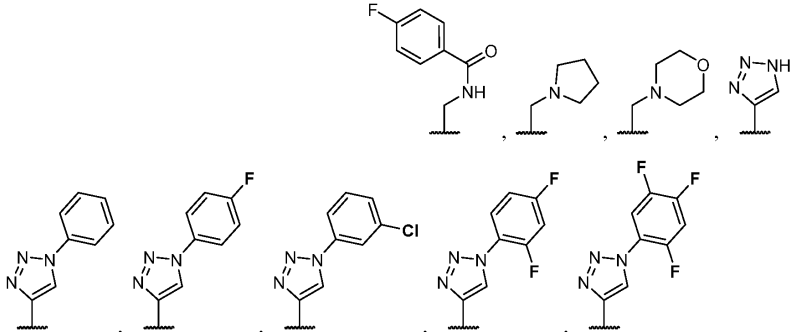


[0300] 이며; 여기서 R^{20} 은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, $-CN$, $-OR^A$, $-N(R^A)_2$ 또는 $-SR^A$ 이고; X는 N 또는 CH이고; R^{10} 은 수소,



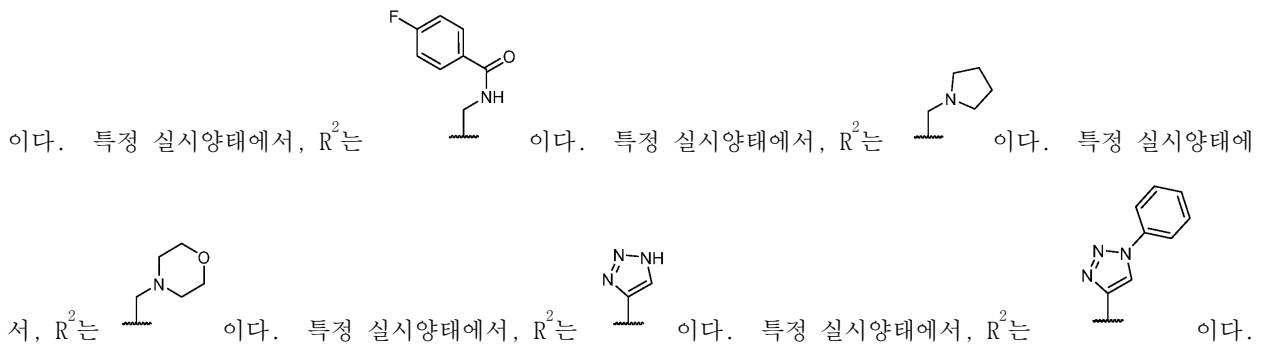
[0301] , 또는 이다.

[0302] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 수소, -OH, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH₂OAc, -C≡CH,

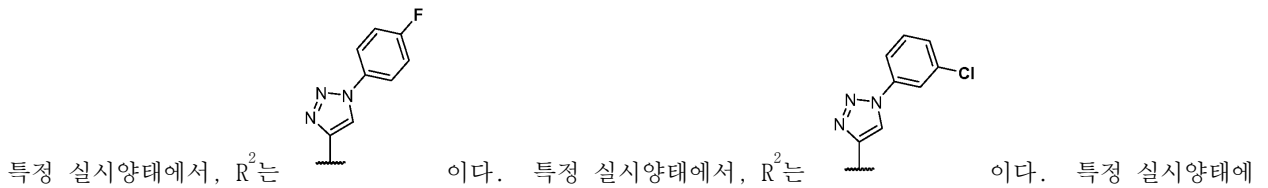


[0303] , 플루오로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 메틸이다.

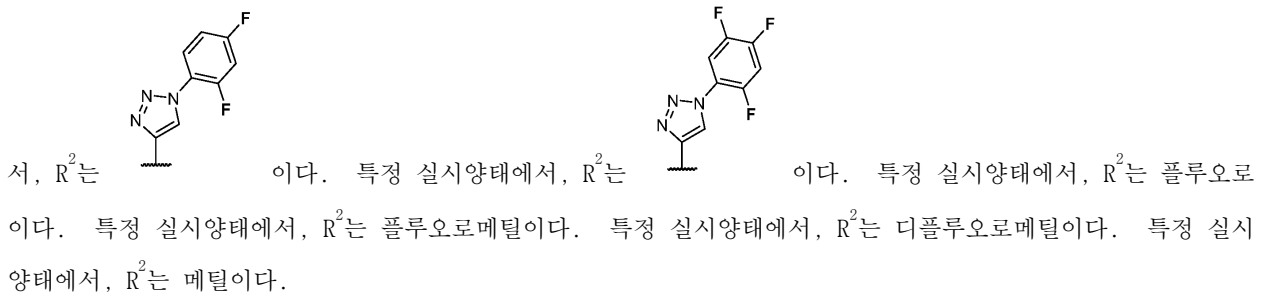
[0304] 특정 실시양태에서, R²는 수소이다. 특정 실시양태에서, R²는 -OH이다. 특정 실시양태에서, R²는 -CH₂NH₂이다. 특정 실시양태에서, R²는 -CH₂OH이다. 특정 실시양태에서, R²는 -CH₂OAc이다. 특정 실시양태에서, R²는 -C≡CH



이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다.



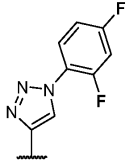
특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다.



서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 이다. 특정 실시양태에서, R²는 플루오로이다. 특정 실시양태에서, R²는 플루오로메틸이다. 특정 실시양태에서, R²는 디플루오로메틸이다. 특정 실시양태에서, R²는 메틸이다.

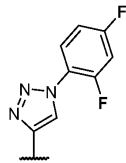
[0305] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 플루오로, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 플루오로, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 플루오로, 할로알킬, 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R²는 독립적으로 플루오로, C₁₋₆ 할로알킬, 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다.

특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, C_{1-4} 할로알킬, 비치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, C_{1-3} 할로알킬, 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, C_{1-2} 할로알킬, 비치환된 C_{1-2} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 플루오로메틸, 메틸, 또는 치환 또는 비치환된 트리아졸릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 플루오로메틸, 메틸 또는 치환된 트리아졸릴이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 플루오로메틸, 메틸 또는



이다.

[0306] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 플루오로 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 플루오로메틸 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 트리아졸릴 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 치환된 트리아졸릴 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우



우의 R^2 는 메틸 또는

이다.

[0307] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 $-OR^A$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 $-OR^A$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 비치환된 알킬 또는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 비치환된 C_{1-4} 알킬 또는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 비치환된 C_{1-3} 알킬 또는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 비치환된 C_{1-2} 알킬 또는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 플루오로, 메틸 또는 $-OH$ 이다.

[0308] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_{1-2} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

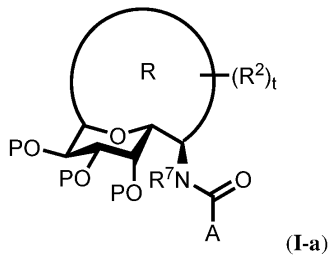
[0309] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 비치환된 C_{1-6}

알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 비치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 비치환된 C_{1-2} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 메틸이다.

[0310] 본원에 기재된 바와 같이, t 는 0-12의 정수이다. 특정 실시양태에서, t 는 0-6이다. 특정 실시양태에서, t 는 1-6이다. 특정 실시양태에서, t 는 0-4이다. 특정 실시양태에서, t 는 1-4이다. 특정 실시양태에서, t 는 0-2이다. 특정 실시양태에서, t 는 1 또는 2이다. 특정 실시양태에서, t 는 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, t 는 0이다. 특정 실시양태에서, t 는 1이다. 특정 실시양태에서, t 는 2이다. 특정 실시양태에서, t 는 3이다. 특정 실시양태에서, t 는 4이다. 특정 실시양태에서, t 는 5이다. 특정 실시양태에서, t 는 6이다. 특정 실시양태에서, t 는 7이다. 특정 실시양태에서, t 는 8이다. 특정 실시양태에서, t 는 9이다. 특정 실시양태에서, t 는 10이다. 특정 실시양태에서, t 는 11이다. 특정 실시양태에서, t 는 12이다.

[0311] 화학식 (I)의 실시양태

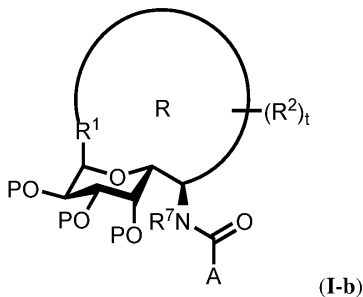
[0312] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0313]

[0314] 여기서 A, P, R, R^2 , R^7 및 t 는 본원에 정의된 바와 같다.

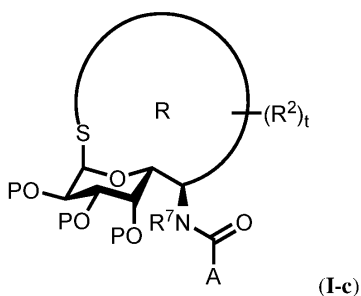
[0315] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0316]

[0317] 여기서 R^1 은 $-NR^2-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고; A, P, R, R^2 , R^7 및 t 는 본원에 정의된 바와 같다.

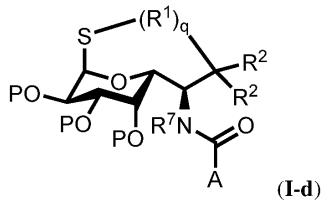
[0318] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0319]

[0320] 여기서 A, P, R^2 , R^7 및 t 는 본원에 정의된 바와 같다.

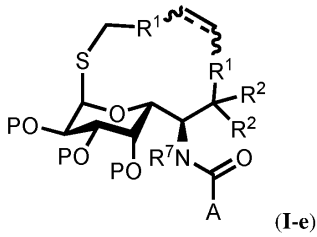
[0321] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0322]

[0323] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합, -CR²R²-, CR², C, N, -NR²-, -O- 또는 S이고; q는 3-6이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

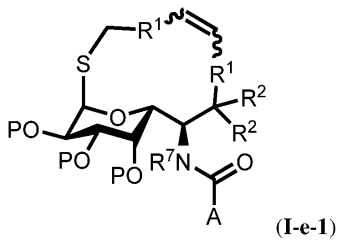
[0324] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0325]

[0326] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

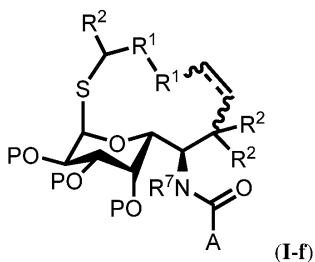
[0327] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0328]

[0329] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

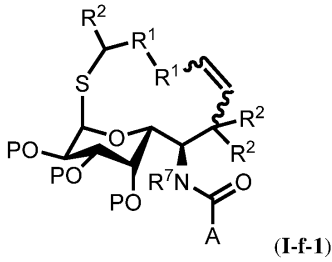
[0330] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0331]

[0332] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

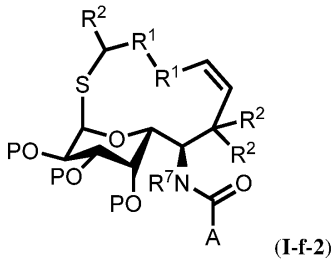
[0333] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0334]

[0335] 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이고; A, P, R^2 및 R^7 은 본원에 정의된 바와 같다.

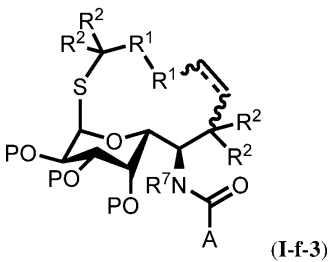
[0336] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0337]

[0338] 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이고; A, P, R^2 및 R^7 은 본원에 정의된 바와 같다.

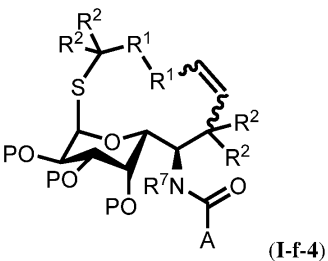
[0339] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0340]

[0341] 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이고; A, P, R^2 및 R^7 은 본원에 정의된 바와 같다.

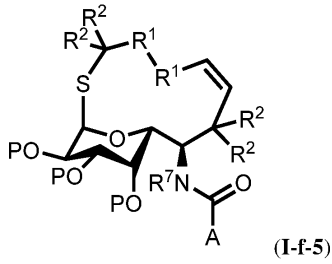
[0342] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0343]

[0344] 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 결합 또는 $-CR^2R^2-$ 이고; A, P, R^2 및 R^7 은 본원에 정의된 바와 같다.

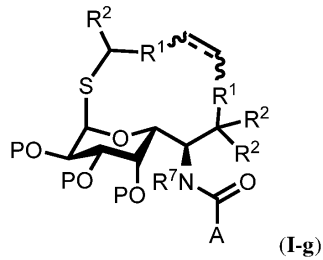
[0345] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0346]

[0347] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

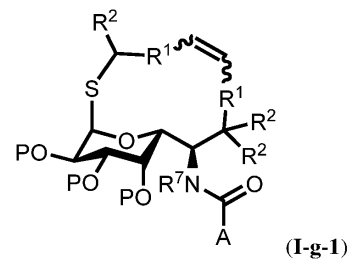
[0348] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0349]

[0350] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

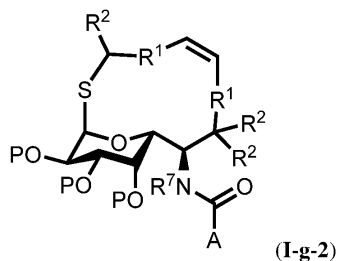
[0351] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0352]

[0353] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

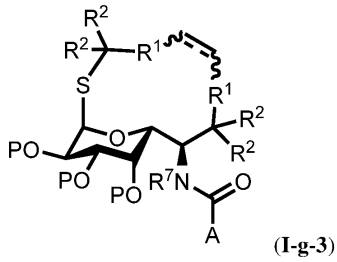
[0354] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0355]

[0356] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

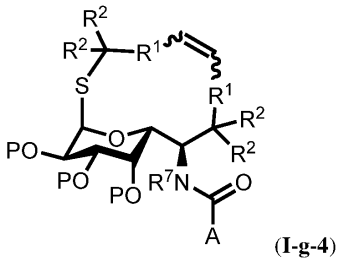
[0357] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0358]

[0359] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

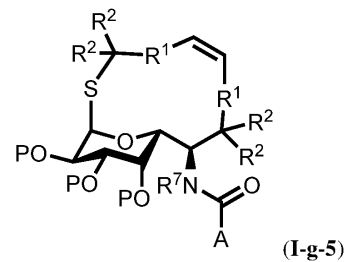
[0360] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0361]

[0362] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

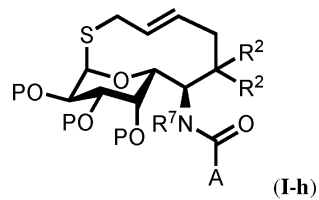
[0363] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0364]

[0365] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 결합 또는 -CR²R²-이고; A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

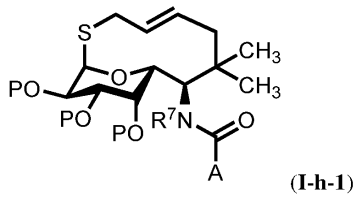
[0366] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0367]

[0368] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

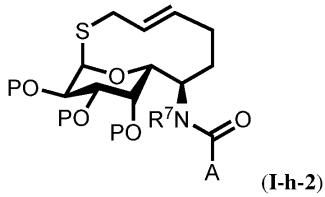
[0369] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0370]

[0371] 여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

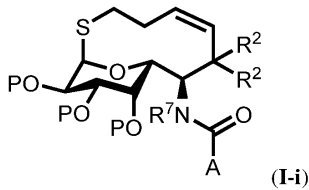
[0372] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0373]

[0374] 여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

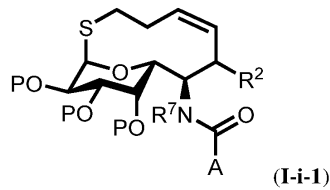
[0375] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0376]

[0377] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

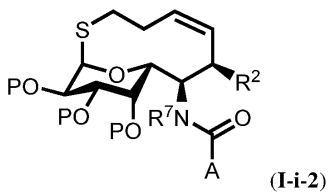
[0378] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0379]

[0380] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

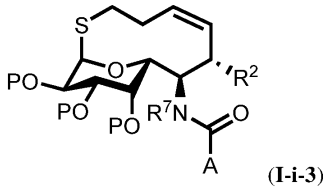
[0381] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0382]

[0383] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

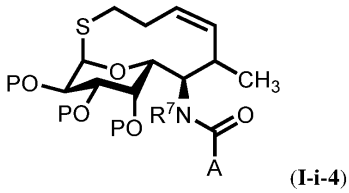
[0384] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0385]

[0386] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

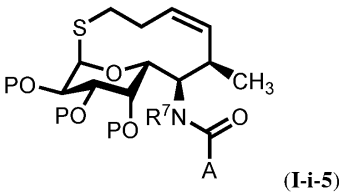
[0387] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0388]

[0389] 여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

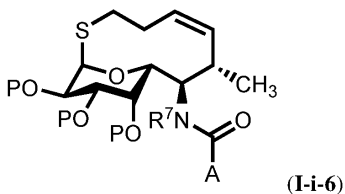
[0390] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0391]

[0392] 여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

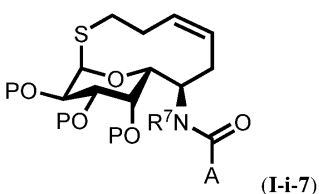
[0393] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-6)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0394]

[0395] 여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

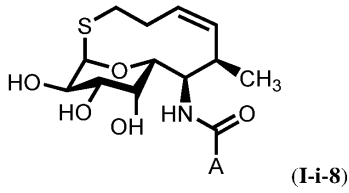
[0396] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-7)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0397]

[0398] 여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

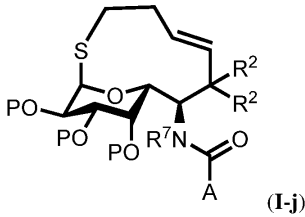
[0399] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i-8)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0400]

[0401] 여기서 A는 본원에 정의된 바와 같다.

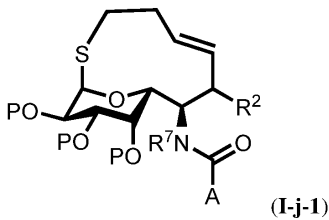
[0402] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0403]

[0404] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

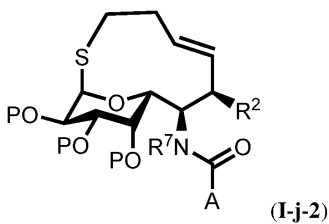
[0405] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0406]

[0407] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

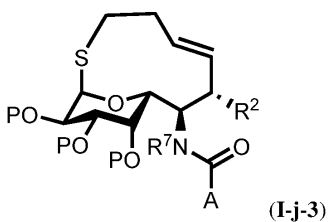
[0408] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0409]

[0410] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

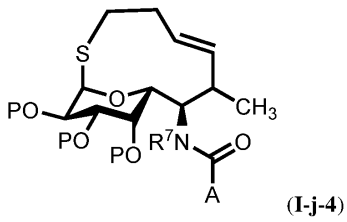
[0411] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0412]

[0413] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

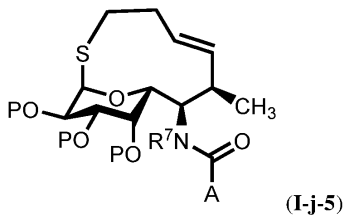
[0414] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0415]

여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

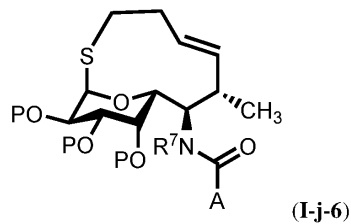
[0417] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0418]

여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

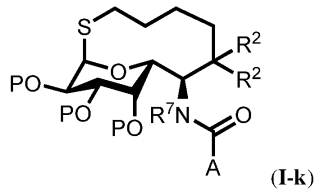
[0420] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j-6)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0421]

여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

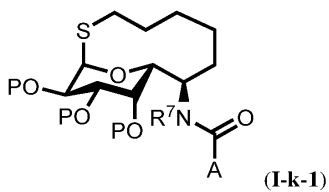
[0423] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-k)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0424]

여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

[0426] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-k-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

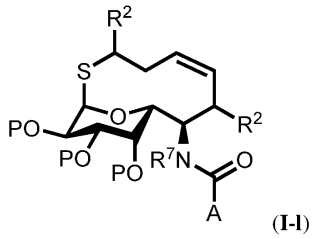


[0427]

여기서 A, P 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

[0428]

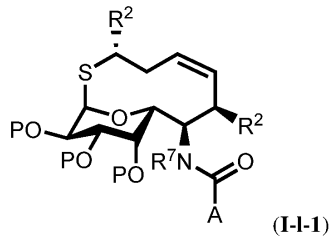
[0429] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0430]

여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

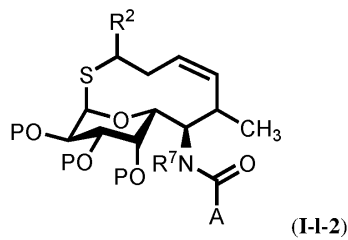
[0432] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0433]

여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

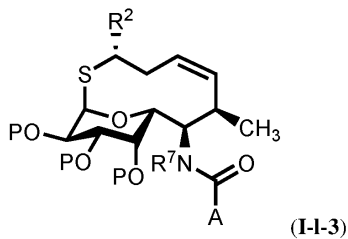
[0435] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0436]

[0437] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I-1-2)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I-1-2)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 치환된 알킬 또는 치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I-1-2)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 할로알킬 또는 치환된 트리아졸릴이다. 화학식 (I-1-2)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 플루오로메틸 또는 2,4-디플루오로페닐로 치환된 트리아졸릴이다.

[0438] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

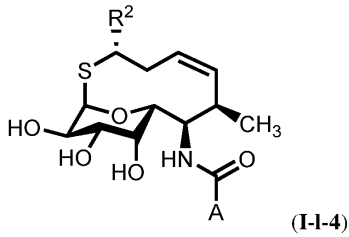


[0439]

[0440] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I-1-3)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I-1-3)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 치환된 알킬 또는 치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I-1-3)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 할로알킬 또는 치환된 트리아졸릴이다. 화학식 (I-1-3)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 플루오로메틸

또는 2,4-디플루오로페닐로 치환된 트리아졸릴이다.

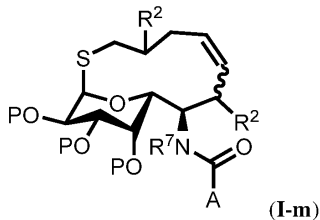
[0441] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0442]

[0443] 여기서 A 및 R²는 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I-1-4)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I-1-4)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 치환된 알킬 또는 치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I-1-4)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 할로알킬 또는 치환된 트리아졸릴이다. 화학식 (I-1-4)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 플루오로메틸 또는 2,4-디플루오로페닐로 치환된 트리아졸릴이다.

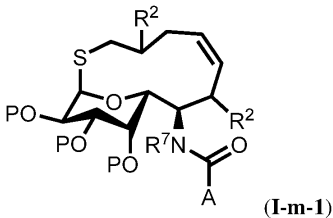
[0444] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-m)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0445]

[0446] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

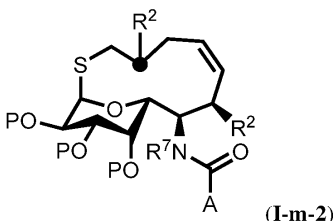
[0447] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-m-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0448]

[0449] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

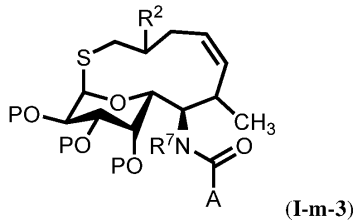
[0450] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-m-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0451]

[0452] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

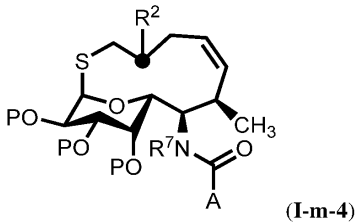
[0453] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-m-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0454]

[0455] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I-m-3)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 할로겐이다. 화학식 (I-m-3)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 플루오로이다.

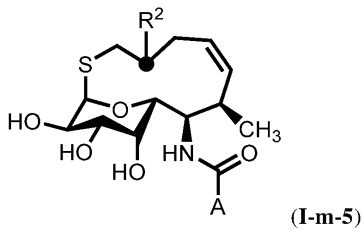
[0456] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-m-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0457]

[0458] 여기서 A, P, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I-m-4)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 할로겐이다. 화학식 (I-m-4)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 플루오로이다.

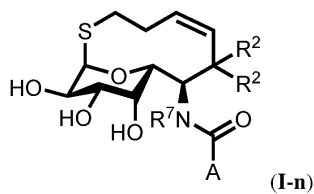
[0459] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-m-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0460]

[0461] 여기서 A 및 R²는 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I-m-5)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 할로젠이다. 화학식 (I-m-5)의 화합물의 특정 실시양태에서, R²는 플루오로이다.

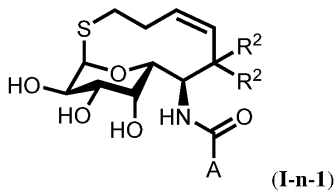
[0462] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0463]

[0464] 여기서 A, R² 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

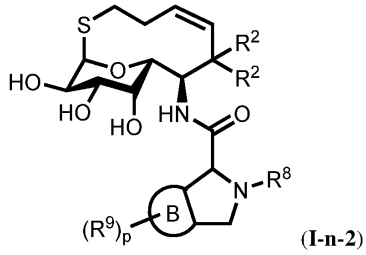
[0465] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0466]

[0467] 여기서 A 및 R²는 본원에 정의된 바와 같다.

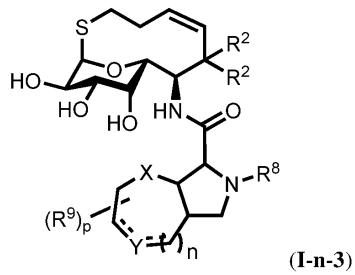
[0468] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-2)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0469]

[0470] 여기서 B, R², R⁸, R⁹ 및 p는 본원에 정의된 바와 같다.

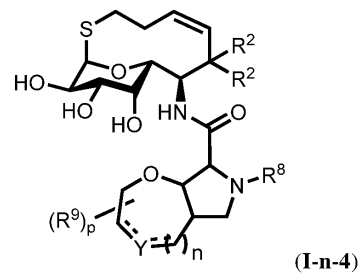
[0471] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-3)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0472]

[0473] 여기서 R², R⁸, R⁹, X, Y, n 및 p는 본원에 정의된 바와 같다.

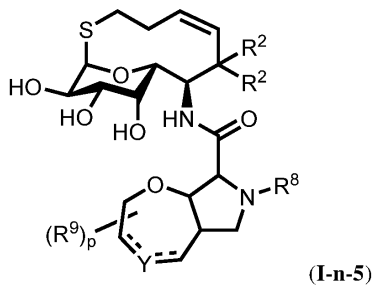
[0474] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-4)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0475]

[0476] 여기서 R², R⁸, R⁹, Y 및 p는 본원에 정의된 바와 같다.

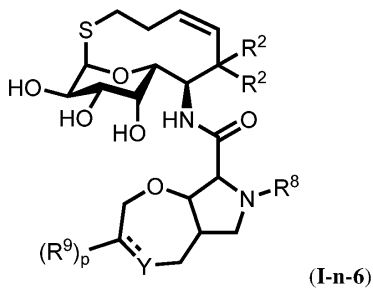
[0477] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-5)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0478]

[0479] 여기서 R^2 , R^8 , R^9 , Y 및 p는 본원에 정의된 바와 같다.

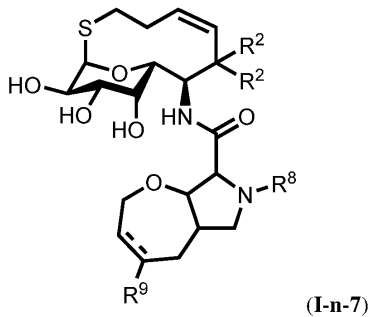
[0480] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-6)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0481]

[0482] 여기서 R^2 , R^8 , R^9 , Y 및 p는 본원에 정의된 바와 같다.

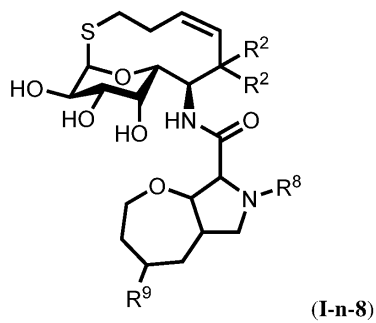
[0483] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-7)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0484]

[0485] 여기서 R^2 , R^8 및 R^9 는 본원에 정의된 바와 같다.

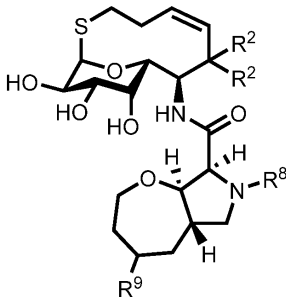
[0486] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-8)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0487]

[0488] 여기서 R^2 , R^8 및 R^9 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0489] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-9)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

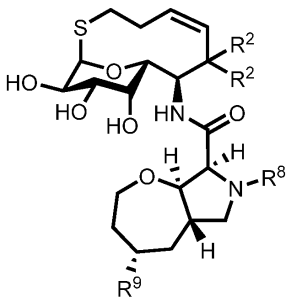


(I-n-9)

[0490]

[0491] 여기서 R², R⁸ 및 R⁹는 본원에 정의된 바와 같다.

[0492] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-10)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

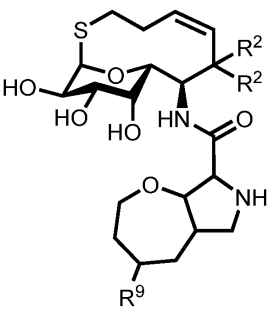


(I-n-10)

[0493]

[0494] 여기서 R², R⁸ 및 R⁹는 본원에 정의된 바와 같다.

[0495] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-11)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

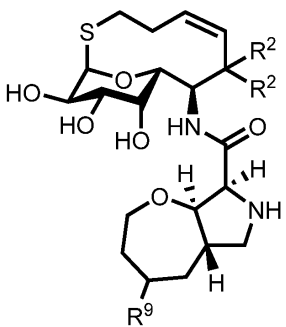


(I-n-11)

[0496]

[0497] 여기서 R² 및 R⁹는 본원에 정의된 바와 같다.

[0498] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-12)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

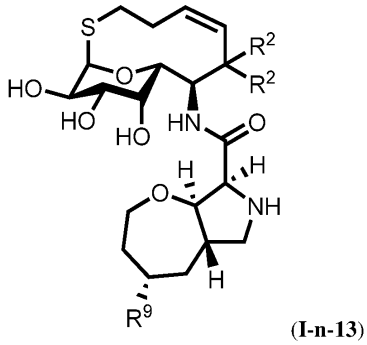


(I-n-12)

[0499]

[0500] 여기서 R^2 및 R^9 는 본원에 정의된 바와 같다.

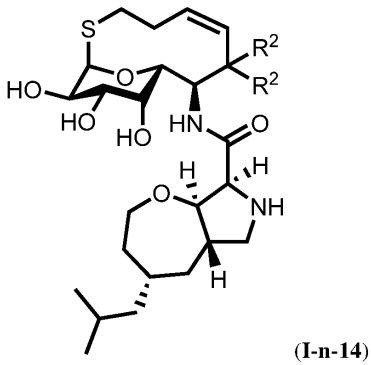
[0501] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-13)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0502]

[0503] 여기서 R^2 및 R^9 는 본원에 정의된 바와 같다.

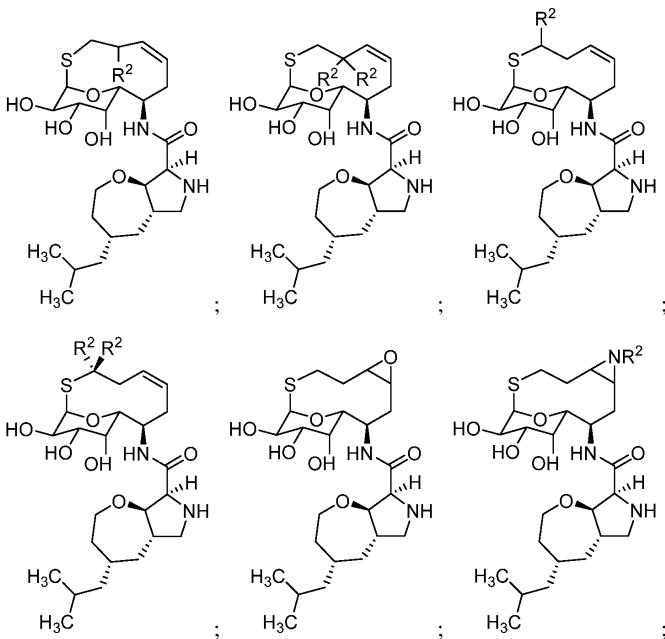
[0504] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-n-14)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



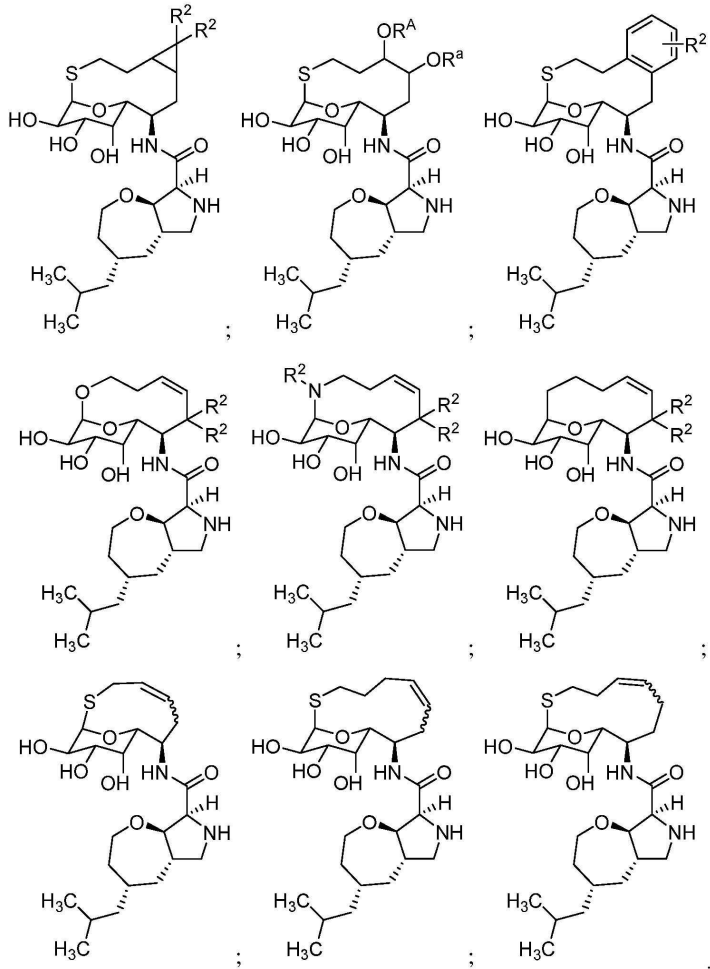
[0505]

[0506] 여기서 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0507] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

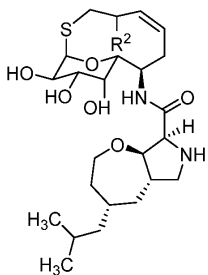


[0508]



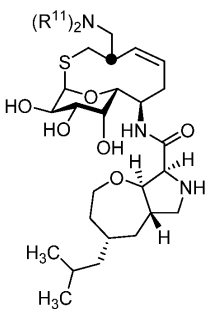
[0509]

[0510] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0511]

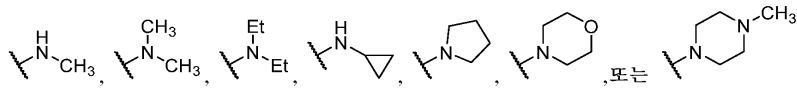
[0512] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0513]

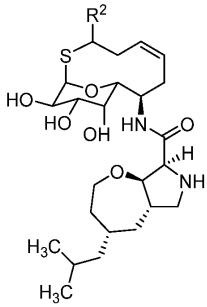
[0514] 여기서 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는

비치환된 헤테로시클릴, 또는 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R¹¹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, -N(R¹¹)₂는



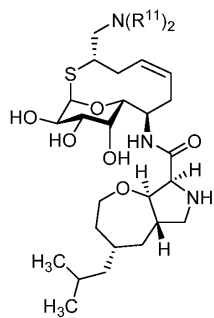
[0515] 이다.

[0516] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



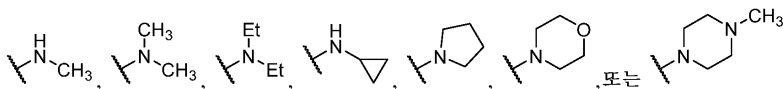
[0517]

[0518] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



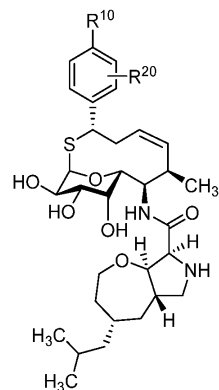
[0519]

[0520] 여기서 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R¹¹ 기는 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, -N(R¹¹)₂는



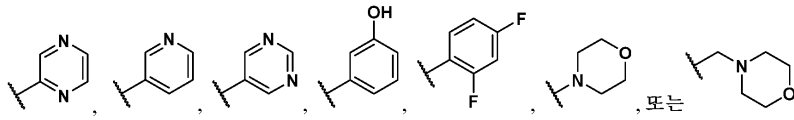
[0521] 이다.

[0522] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



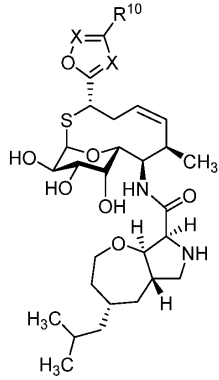
[0523]

[0524] 여기서 R²⁰은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, -CN, -OR^A, -N(R^A)₂ 또는 -SR^A이고; R¹⁰은 수소,



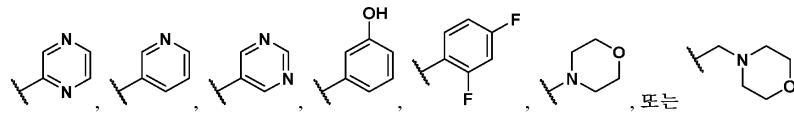
[0525] 이다.

[0526] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0527]

[0528] 여기서 X는 N 또는 CH이고; R¹⁰은 수소,

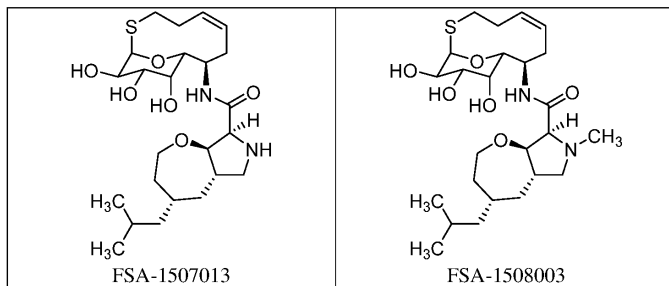


[0529] 이다.

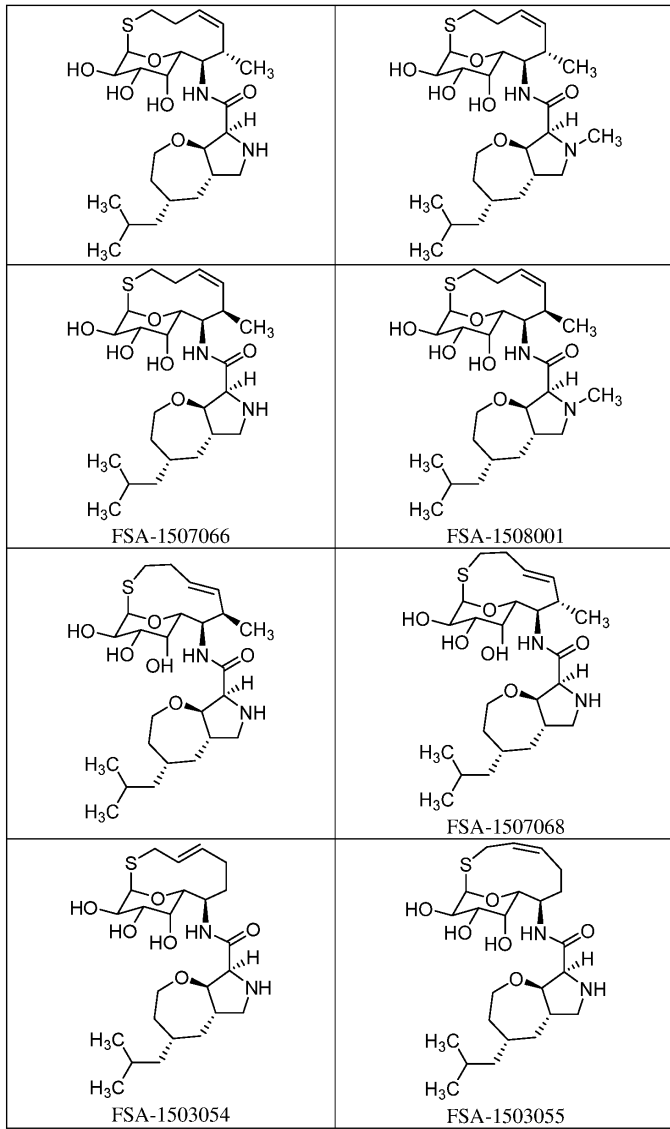
[0530] 예시적인 화합물

[0531] 화학식 (I)의 예시적인 화합물은 표 1에 열거된 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

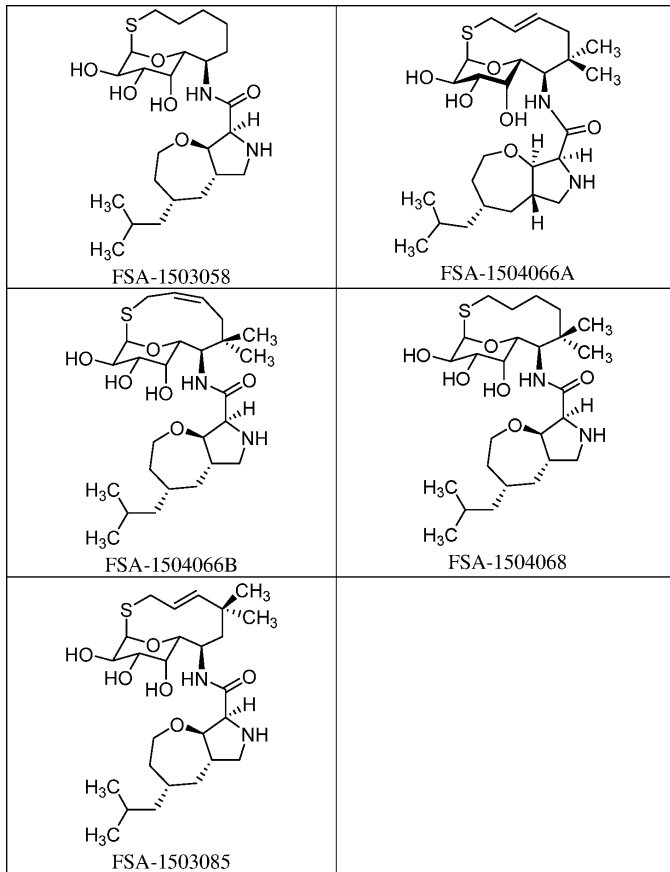
[0532] 표 1. 화학식 (I)의 예시적인 화합물



[0533]



[0534]



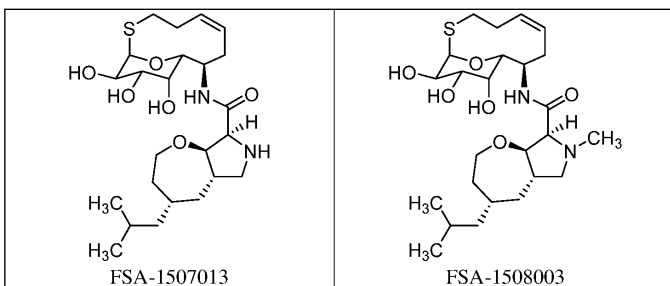
[0535]

[0536]

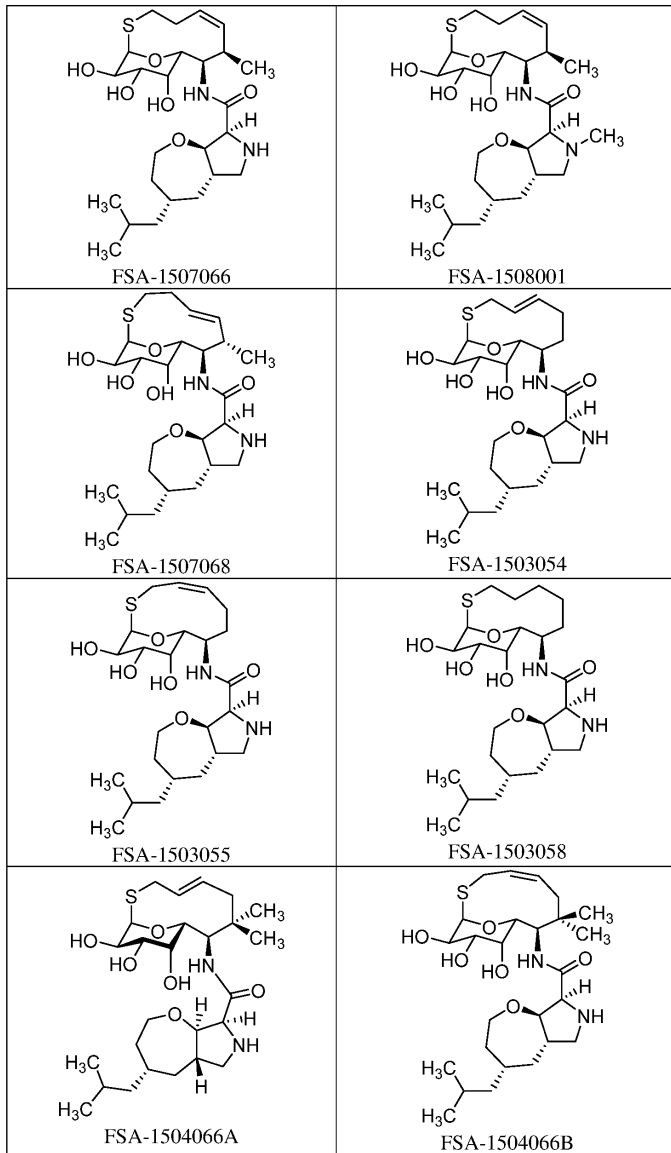
화학식 (I)의 예시적인 화합물은 표 2에 열거된 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0537]

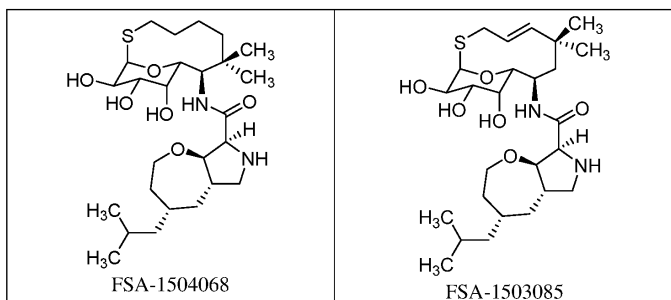
표 2. 화학식 (I)의 예시적인 화합물



[0538]



[0539]

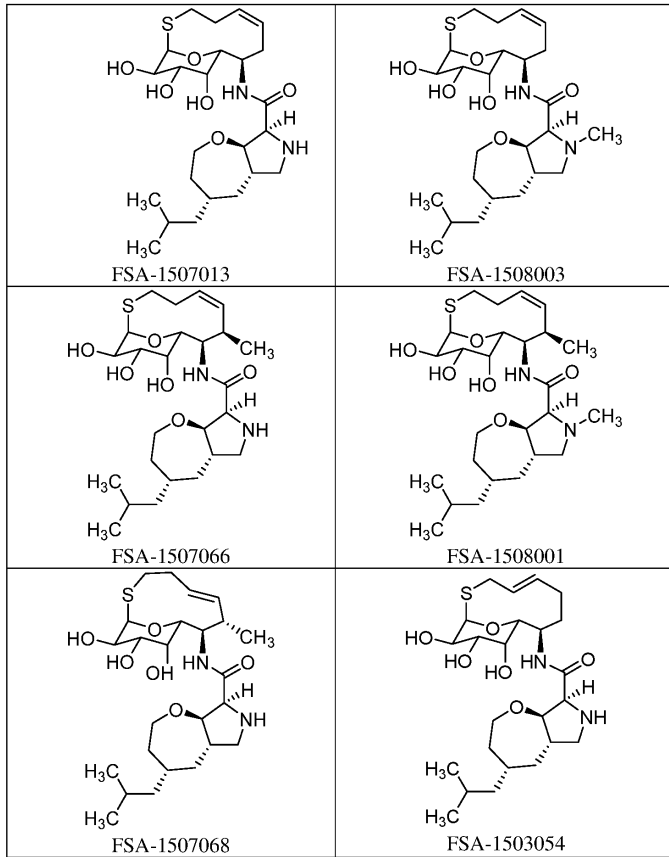


[0540]

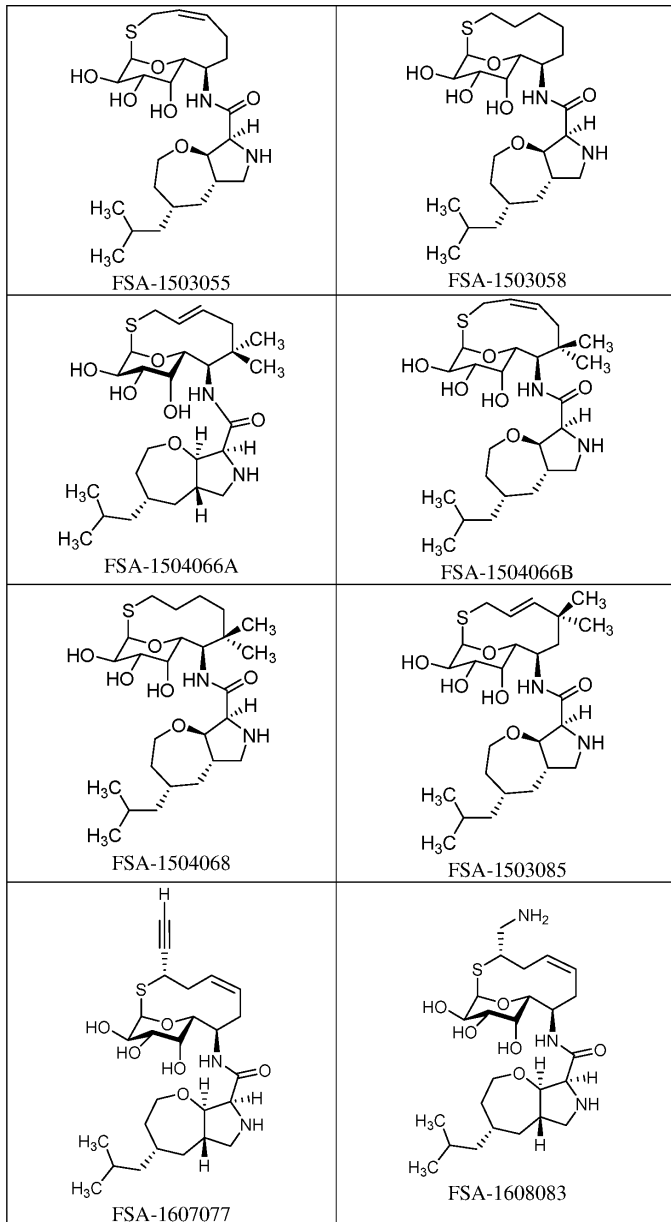
[0541]

화학식 (1)의 예시적인 화합물은 표 3에 열거된 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

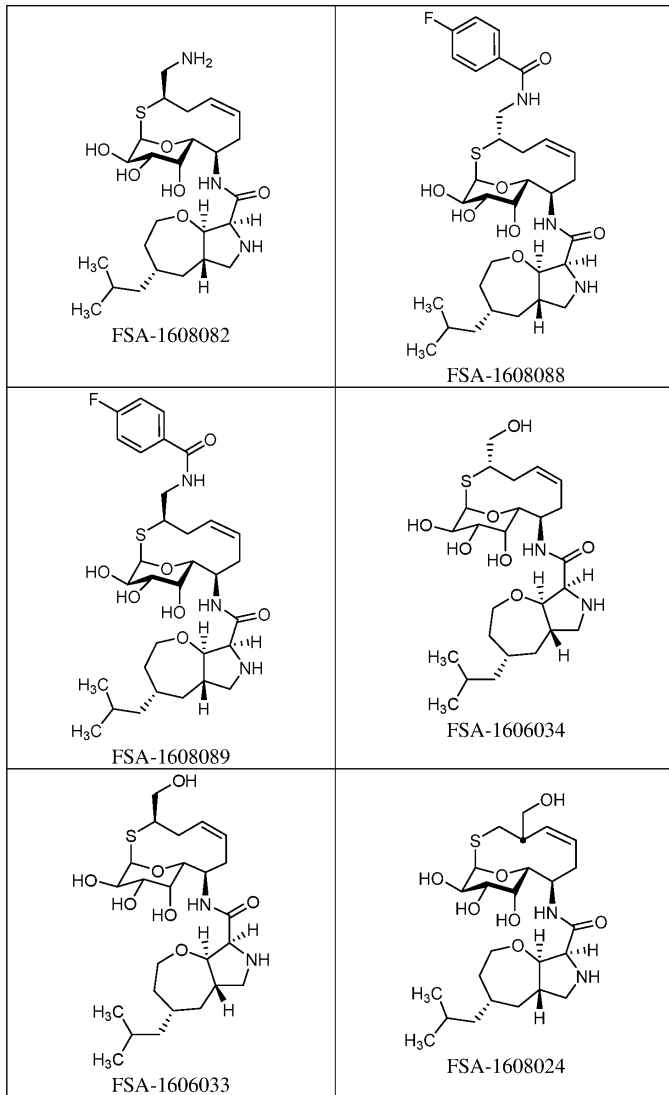
[0542] 표 3. 화학식 (I)의 예시적인 화합물



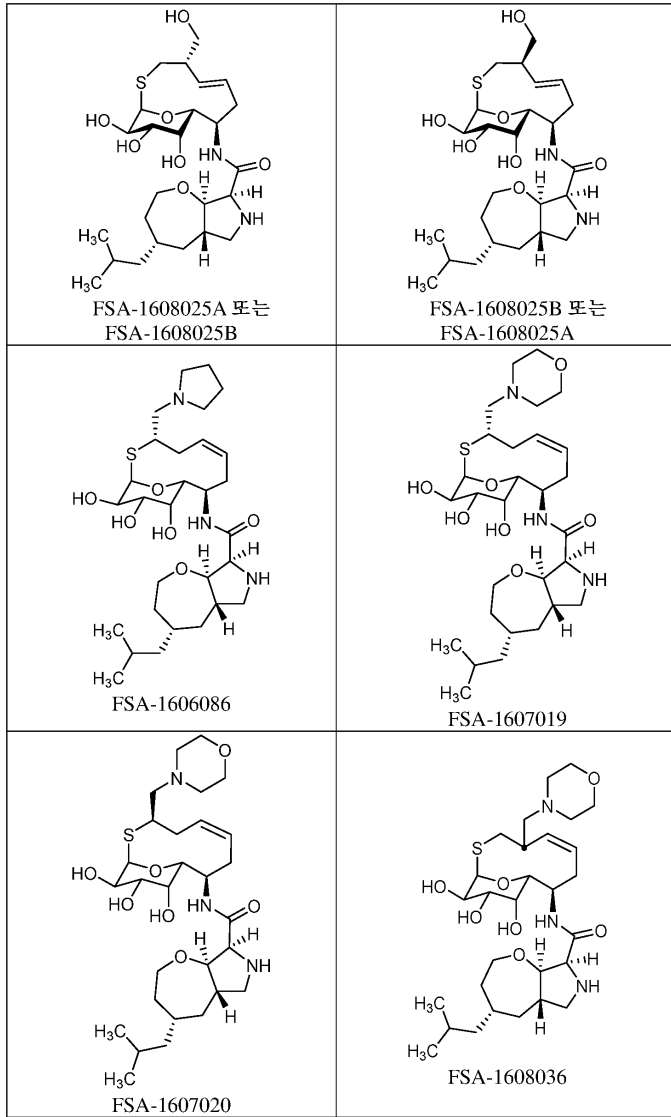
[0543]



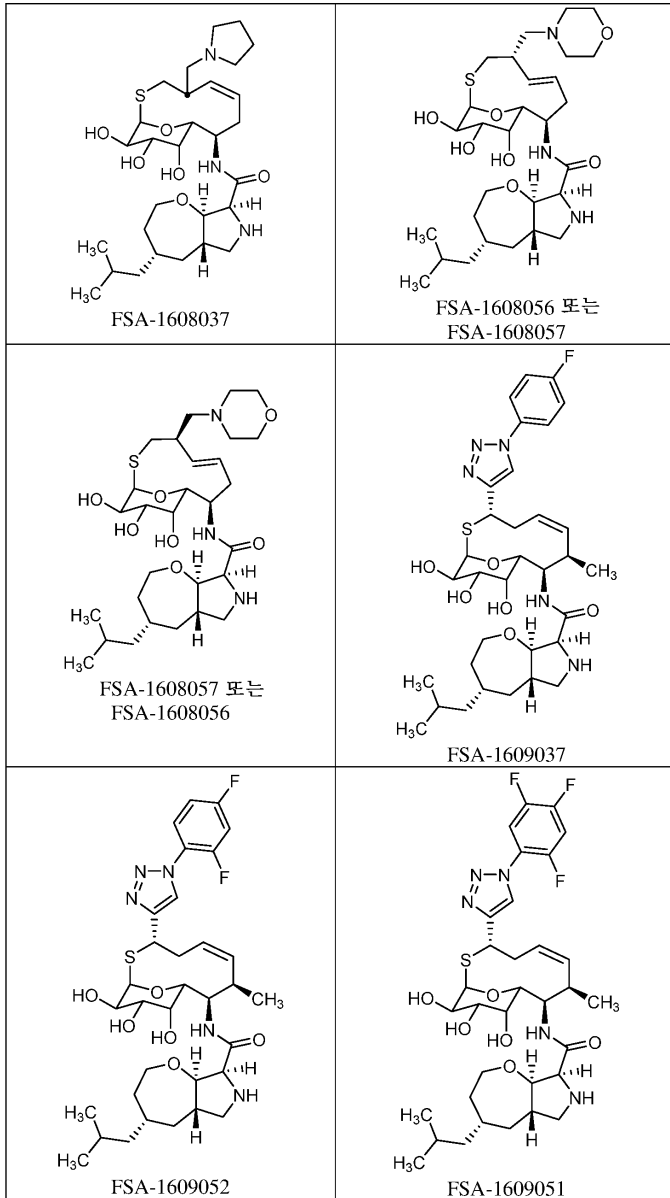
[0544]



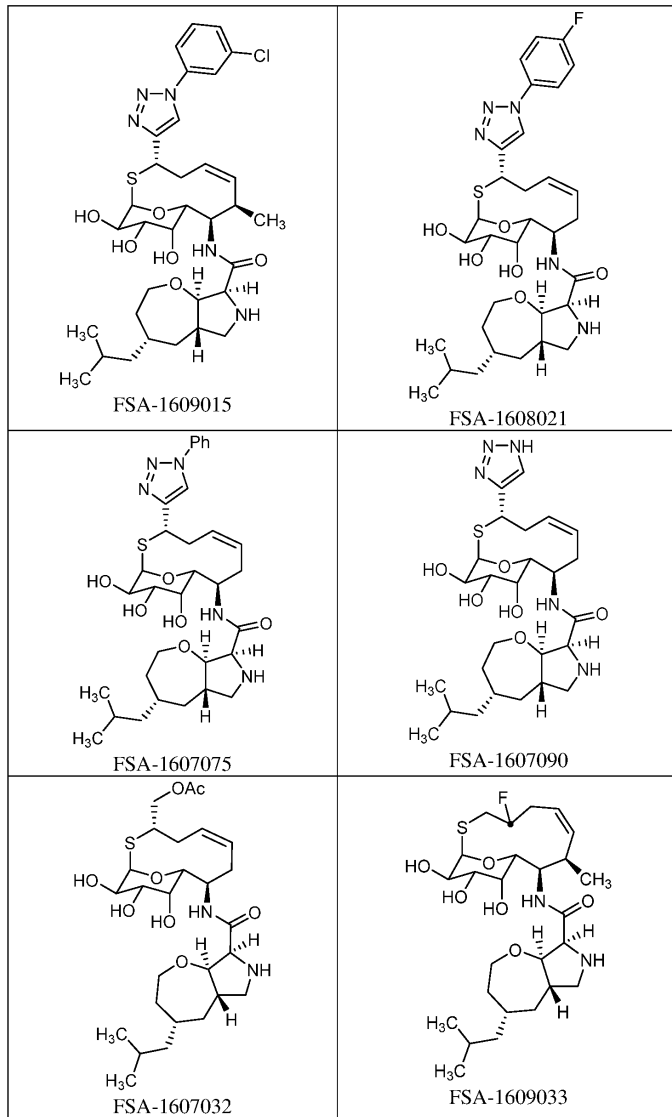
[0545]



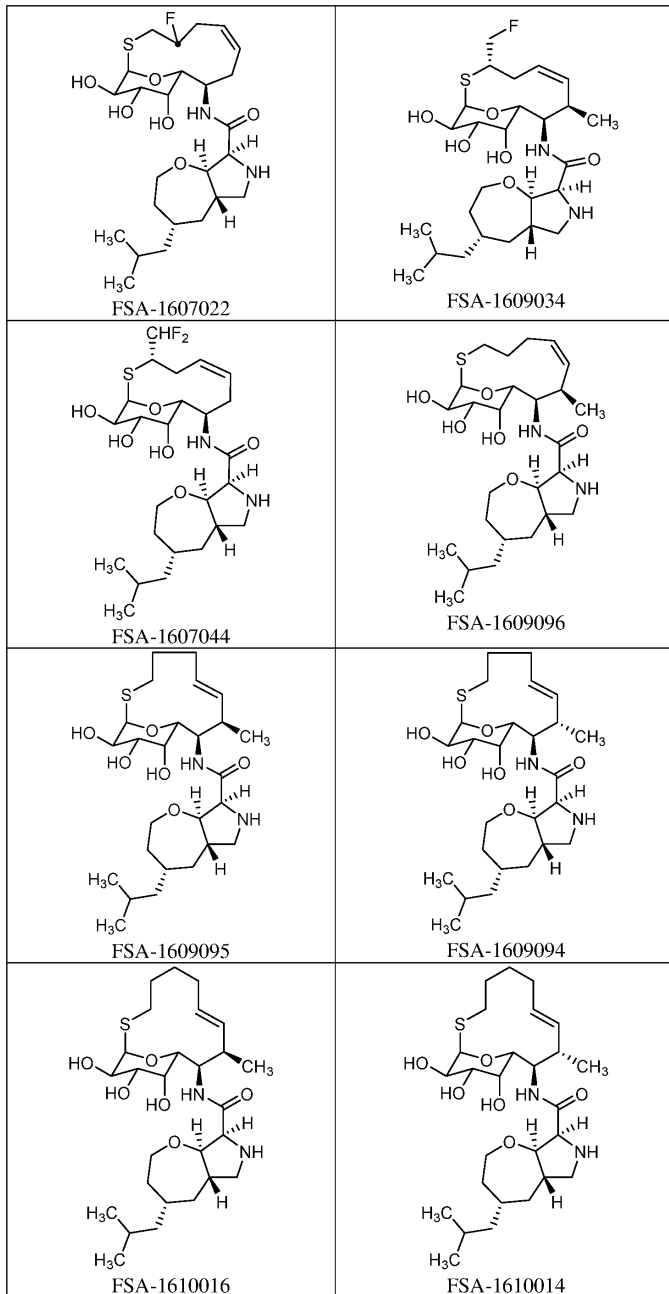
[0546]



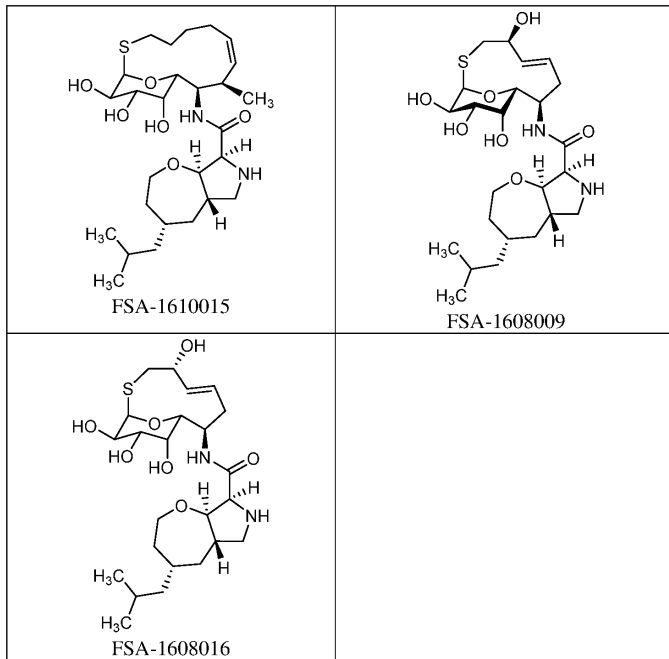
[0547]



[0548]



[0549]



[0550]

[0551]

화학식 (I)의 화합물의 제조

[0552]

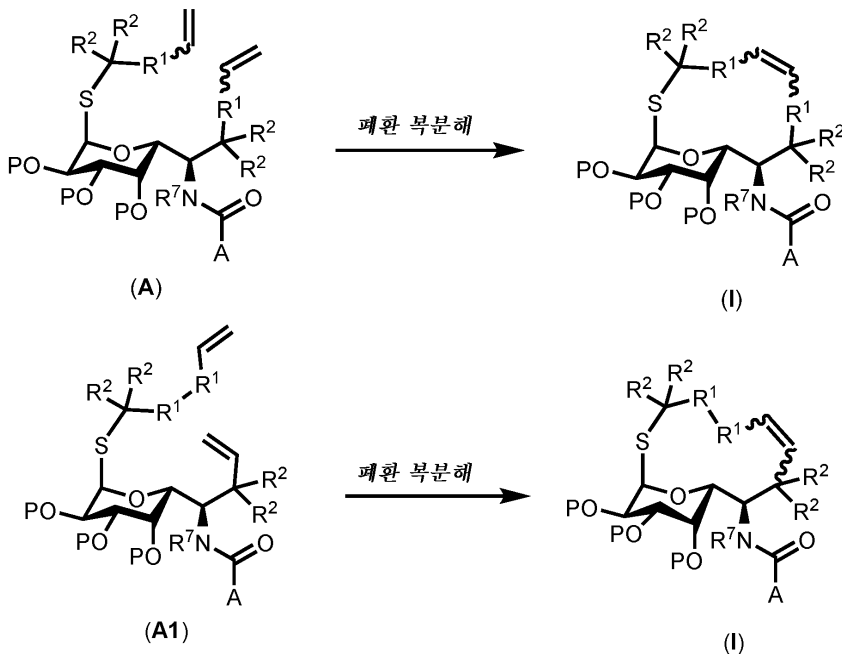
본 개시내용의 화합물의 제조에 사용될 수 있는 예시적인 방법은 하기 기재되어 있으며, 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 다른 합성 방법에 의해 제조될 수 있고, 본원에 기재된 절차는 다른 공지된 방법과 변형 또는 조합될 수 있다.

[0553]

또 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 (A) 또는 (A1)의 화합물의 폐환 복분해를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0554]

반응식 1.



[0555]

[0556]

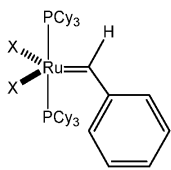
모든 중간체에 대해, A, P, R¹, R² 및 R⁷은 달리 언급되지 않는 한 화학식 (I)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0557]

특정 실시양태에서, 폐환 복분해는 전이 금속 촉매의 사용을 통해 달성된다. 특정 실시양태에서, 전이 금속 촉매는 텅스텐 (W), 몰리브데넘 (Mo) 또는 루테튬 (Ru) 촉매이다. 특정 실시양태에서, 촉매는 루테튬 촉매이다.

[0558] 본 발명의 방법에 유용한 올레핀 복분해 시약, 촉매 및 반응 조건의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Schrodi, Y.; Pederson, R. L. Aldrichimica Acta 2007, 40, 45; Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 1-268; Grubbs, R. H. Tetrahedron 2004, 60, 7117; Handbook of Metathesis; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vols. 1-3; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18; Fuerstner, A. Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39, 3012; Schuster, M.; Blechert, S. Angew. Chem., Int. Ed. 1997, 36, 2036; Ritter, T. et al. Organometallics 2006, 25, 5740; Chatterjee, A. K. et al. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 3783; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. Org. Lett. 1999, 1, 1751; Murelli, R. P.; Snapper, M. L. Org. Lett. 2007, 9, 1749; Stewart, I. C. et al. Org. Lett. 2007, 9, 1589; Ung, T. et al. Organometallics 2004, 23, 5399; Benitez, D.; Goddard, W. A., III. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 12218; Love, J. A. et al. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 4035; Sanford, M. S. et al. Organometallics 2001, 20, 5314; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. Angew. Chem. 2003, 115, 1785; Ritter, T. et al. Organometallics 2006, 25, 5740]; 및 그에 인용된 참고문헌을 참조하며; 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

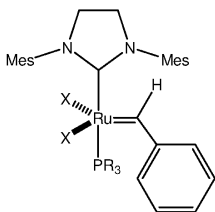
[0559] 특정 실시양태에서, 복분해 촉매는 그립스 촉매이다. 특정 실시양태에서, 그립스 촉매는 하기 화학식을 갖는다:



X = Cl; Br; I
Cy = 시클로헥실

[0560]

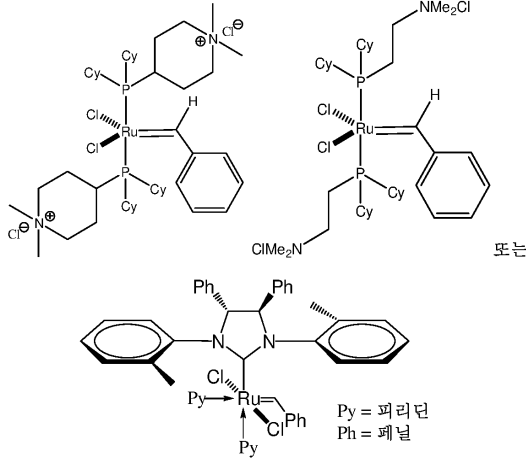
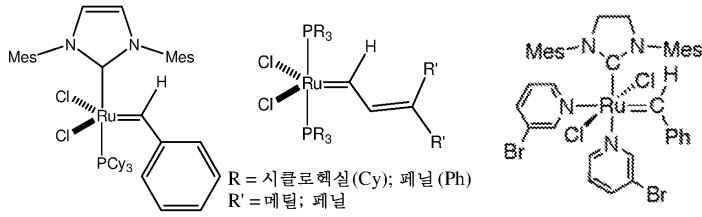
[0561] 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디클로로루테늄 (X = Cl); 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디브로모루테늄 (X = Br); 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디아यो도루테늄 (X = I);



X = Cl; Br; I
R = 시클로헥실(Cy); 페닐 (Ph); 벤질 (Bn)

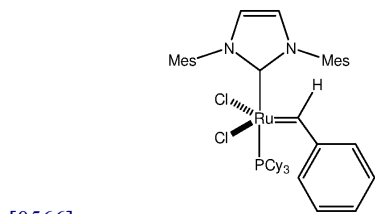
[0562]

[0563] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 시클로헥실); 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디브로모-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = Br; R = 시클로헥실); 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디아यो도-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = I; R = 시클로헥실); 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리페닐포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 페닐); 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리벤질포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 벤질);



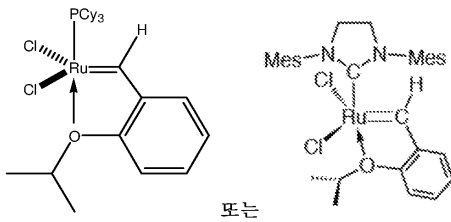
[0564]

[0565] 특정 실시양태에서, 복분해 촉매는 하기 화학식의 제2 세대 그룹스 촉매 (그룹스 II)이다:



[0566]

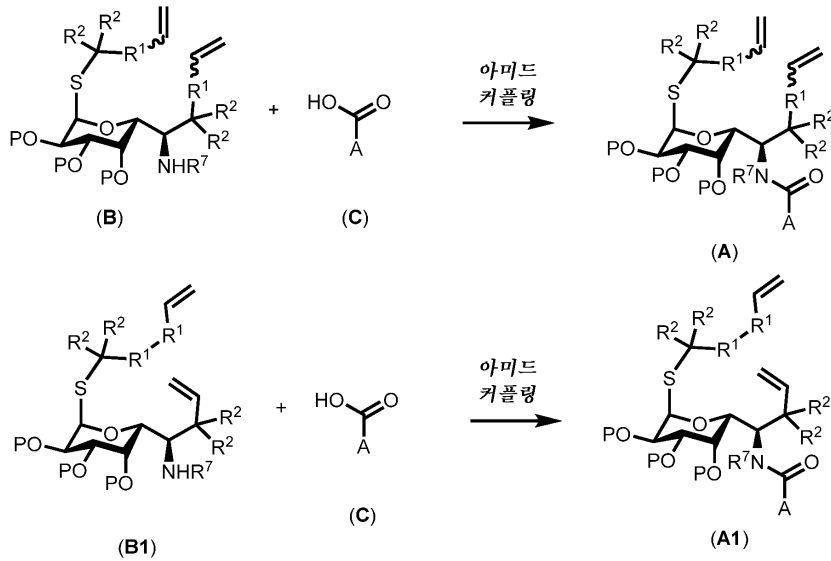
[0567] 특정 실시양태에서, 복분해 촉매는 그룹스-호베이다 촉매이다. 특정 실시양태에서, 그룹스-호베이다 촉매는 하기 화학식을 갖는다:



[0568]

[0569] 특정 실시양태에서, 방법은 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이 화학식 (B)의 화합물과 화학식 (C)의 화합물을 커플링시켜 화학식 (A)의 화합물을 형성하거나 또는 화학식 (B1)의 화합물과 화학식 (C)의 화합물을 커플링시켜 화학식 (A1)의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함한다.

[0570] 반응식 2.



[0571]

[0572] 특정 실시양태에서, 아미드 결합 형성은 아미드 커플링 시약 (예를 들어, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘류 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트 (HATU), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (EDC), 히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 등 또는 그의 조합)에 의해 촉진된다. 특정 실시양태에서, 아미드 커플링 시약 (예를 들어, HATU, EDC, HOBt)을 화학식 (C)의 화합물과 반응시킨다. 특정 실시양태에서, 아미드 커플링 시약 (예를 들어, HATU, EDC, HOBt)을 화학식 (B) 또는 (B1)의 화합물과의 아미드 커플링 전에 화학식 (C)의 화합물과 반응시킨다. 특정 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 HATU이다.

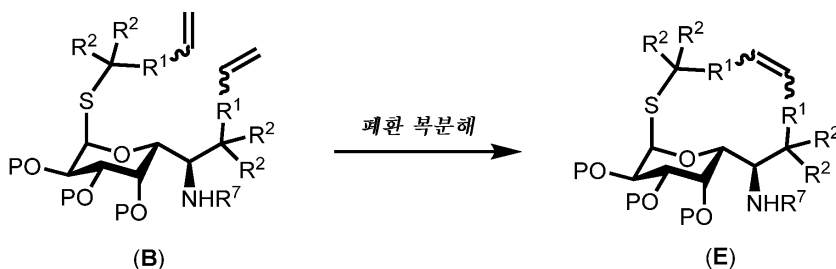
[0573] 특정 실시양태에서, 방법은 최대 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 또는 2.0 당량의 아미드 커플링 시약을 첨가하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 실온, 주위 온도 또는 승온에서 커플링 반응을 수행하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 20-60°C, 20-50°C, 20-40°C, 20-30°C, 20-25°C 또는 25-30°C에서 커플링 반응을 수행하는 것을 포함한다.

[0574] 특정 실시양태에서, 추가의 시약을 아미드 결합 형성 반응에 첨가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약은 화학식 (B) 또는 (B1)의 화합물의 유리 히드록실을 보호함으로써 아미드 커플링을 용이하게 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약은 실릴화 시약이다. 특정 실시양태에서, 실릴화 시약은 화학식 (B) 또는 (B1)의 화합물의 유리 히드록실기와 반응하여 반응 동안 계내에서 실릴 보호기를 형성한다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약을 아미드 커플링 전에 화학식 (B) 또는 (B1)의 화합물에 첨가한다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약은 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드이다. 특정 실시양태에서, 방법은 최대 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0 또는 그 초과량의 실릴화 시약을 첨가하는 것을 포함한다.

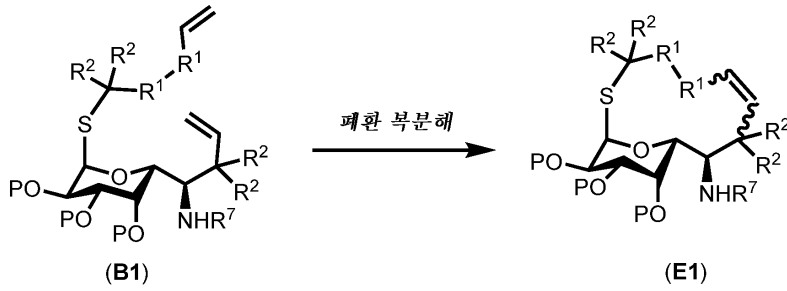
[0575] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 반응식 3에 도시된 바와 같이 화학식 (B)의 화합물의 폐환 복분해로 화학식 (E)의 화합물을 형성하거나 또는 화학식 (B1)의 화합물의 폐환 복분해로 화학식 (E1)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0576] 특정 실시양태에서, 폐환 복분해는 본원에 기재된 임의의 촉매 및 조건의 사용을 통해 달성된다.

[0577] 반응식 3.



[0578]

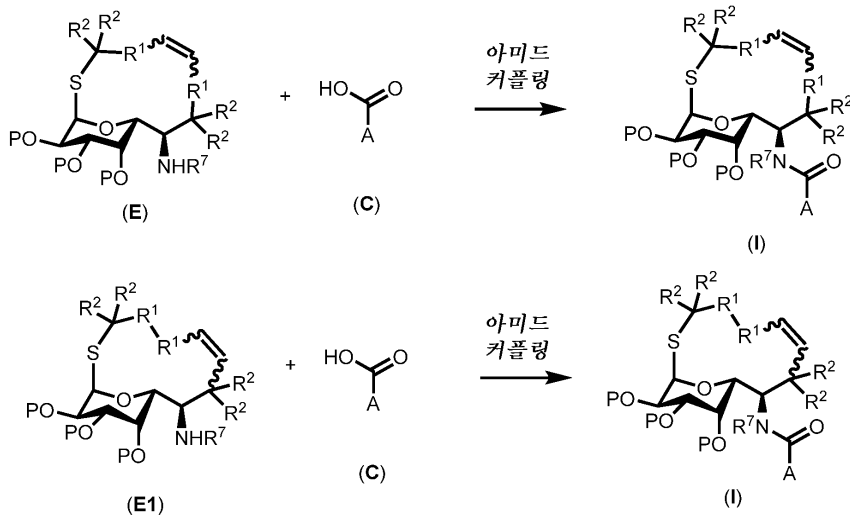


[0579]

[0580] 모든 중간체에 대해, A, P, R¹, R² 및 R⁷은 달리 언급되지 않는 한 화학식 (I)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R⁷은 치환 또는 비치환된 아세틸이다. 특정 실시양태에서, R⁷은 트리플루오로 아세틸이다.

[0581] 특정 실시양태에서, 방법은 하기 반응식 4에 도시된 바와 같이 화학식 (E)의 화합물과 화학식 (C)의 화합물을 커플링시켜 화학식 (I)의 화합물을 형성하거나 또는 화학식 (E1)의 화합물과 화학식 (C)의 화합물을 커플링시켜 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함한다.

[0582] 반응식 4.



[0583]

[0584] 특정 실시양태에서, 아미드 결합 형성은 아미드 커플링 시약 (예를 들어, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트 (HATU), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (EDC), 히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 등 또는 그의 조합)에 의해 촉진된다. 특정 실시양태에서, 아미드 커플링 시약 (예를 들어, HATU, EDC, HOBt)을 화학식 (C)의 화합물과 반응시킨다. 특정 실시양태에서, 아미드 커플링 시약 (예를 들어, HATU, EDC, HOBt)을 화학식 (E) 또는 (E1)의 화합물과의 아미드 커플링 전에 화학식 (C)의 화합물과 반응시킨다. 특정 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 HATU이다.

[0585] 특정 실시양태에서, 방법은 최대 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 또는 2.0 당량의 아미드 커플링 시약을 첨가하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 실온, 주위 온도 또는 승온에서 커플링 반응을 수행하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 20-60°C, 20-50°C, 20-40°C, 20-30°C, 20-25°C 또는 25-30°C에서 커플링 반응을 수행하는 것을 포함한다.

[0586] 특정 실시양태에서, 추가의 시약을 아미드 결합 형성 반응에 첨가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약은 화학식 (E) 또는 (E1)의 화합물의 유리 히드록실을 보호함으로써 아미드 커플링을 용이하게 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약은 실릴화 시약이다. 특정 실시양태에서, 실릴화 시약은 화학식 (E) 또는 (E1)의 화합물의 유리 히드록실 기와 반응하여 반응 동안 계내에서 실릴 보호기를 형성한다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약을 아미드 커플링 전에 화학식 (E) 또는 (E1)의 화합물에 첨가한다. 특정 실시양태에서, 추가의 시약은 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드이다. 특정 실시양태에서, 방법은 최대 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0 또는 그 초과인 당

량의 실릴화 시약을 첨가하는 것을 포함한다.

- [0587] 제약 조성물 및 투여
- [0588] 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0589] 제약상 허용되는 부형제는 목적하는 특정한 투여 형태에 적합한 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산액, 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 제약 조성물 작용제의 제제화 및/또는 제조에서의 일반적 고려사항은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0590] 본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본 발명의 화합물을 담체 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 혼합시킨 다음, 필요하고/거나 바람직한 경우에, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.
- [0591] 제약 조성물은 벌크로, 단일 단위 용량으로서 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 "단위 용량"은 미리 결정된 양의 본 개시내용의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 별개의 양이다. 화합물의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 화합물의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대, 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0592] 본 발명의 제약 조성물 중 화합물, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w) 화합물을 포함할 수 있다.
- [0593] 제공된 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼퍽제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0594] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 화합물에 추가로, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 퍼퍽제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 가용화제 및 그의 혼합물과 혼합된다.
- [0595] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.
- [0596] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화합물은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 함습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.
- [0597] 본 발명의 화합물의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 및/또는 요구될 수 있는 바와 같은 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다.

- [0598] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하는 것은 널리 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다.
- [0599] 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 화합물의 총 1일 양은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 치료 유효 용량 수준은 치료될 질환, 장애 또는 상태 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적 화합물의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 구체적 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [0600] 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 경장 (예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 점적제에 의해서와 같이), 점막, 비강, 협측, 설하를 포함한 임의의 경로에 의해; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 구강 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 성질, 치료 요법 및/또는 대상체의 상태를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다. 경구 투여가 바람직한 투여 방식이다. 그러나, 특정 실시양태에서, 대상체는 경구 투여를 견디는 상태에 있지 않을 수 있고, 따라서 정맥내, 근육내 및/또는 직장 투여가 또한 바람직한 대안적 투여 방식이다.
- [0601] 유효량은 단일 용량 (예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량 (예를 들어, 다중 경구 용량)에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량 중 임의의 2회 용량은 상이하거나 실질적으로 동일한 양의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일 1회 용량, 격일 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 2주마다 1회 용량, 3주마다 1회 용량 또는 4주마다 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량 (예를 들어, 단일 용량 또는 다중 용량 중 임의의 용량)은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 0.1 µg 내지 1 µg, 0.001 mg 내지 0.01 mg, 0.01 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 1 g 내지 10 g (경계값 포함)을 포함한다.
- [0602] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료 활성제와 조합되어 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 화합물 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료 활성제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 이러한 조합에 이용되는 추가의 치료 활성제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본 발명의 화합물과 추가의 치료 활성제의 상용성 및/또는 달성하고자 하는 목적하는 치료 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 조합되어 이용되는 추가의 치료 활성제는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 이용될 것으로 예상된다. 특정 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 수준보다 더 낮을 것이다.
- [0603] 예시적인 추가의 치료 활성제는 항생제, 항바이러스제, 마취제, 항응고제, 효소의 억제제, 스테로이드성 작용제, 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 항염증제, 항히스타민제, 면역억제제, 항원, 백신, 항체, 충혈제거제, 진정제, 오피오이드, 통증-완화제, 진통제, 해열제, 호르몬 및 프로스타글란딘을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 치료 활성제는 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제공된 바와 같은 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다.
- [0604] 특정 실시양태에서, 추가의 치료 활성제는 항생제이다. 예시적인 항생제는 페니실린 (예를 들어, 페니실린, 아목시실린), 세팔로스포린 (예를 들어, 세팔렉신), 화합물 (예를 들어, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 아지

트로마이신, 트롤레안도마이신), 플루오로퀴놀론 (예를 들어, 시프로플록사신, 레보플록사신, 오플록사신), 슐폰아미드 (예를 들어, 코-트리목사졸, 트리메토프림), 테트라시클린 (예를 들어, 테트라시클린, 클로르테트라시클린, 옥시테트라시클린, 데메클로시클린, 메타시클린, 산시클린, 독시클린, 오레오마이신, 테라마이신, 미노시클린, 6-데옥시테트라시클린, 리메시클린, 메클로시클린, 메타시클린, 폴리테트라시클린 및 글리실시클린 항생제 (예를 들어, 티게시클린)), 아미노글리코시드 (예를 들어, 겐타미신, 토브라마이신, 파로모마이신), 아미노시클리톨 (예를 들어, 스펙티노마이신), 클로람페니콜, 스파르소마이신 및 퀴누프리스틴/달포프리스틴 (신데르시드(Syndercid)TM)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0605] 또한, 키트 (예를 들어, 제약 팩)가 본 발명에 포함된다. 제공된 키트는 본 발명의 제약 조성물 또는 화합물 및 용기 (예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지 및/또는 분배기 패키지 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 본 발명의 제약 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 용기 및 제2 용기에 제공된 본 발명의 제약 조성물 또는 화합물은 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.
- [0606] 치료 방법 및 용도
- [0607] 본 개시내용은 감염성 질환, 예를 들어 진균, 박테리아, 바이러스 및/또는 기생충 감염의 치료를 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 것을 고려한다. 린코사미드는 일반적으로 항박테리아 활성을 나타내는 것으로 공지되어 있다.
- [0608] 따라서, 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 생체내에서 (즉, 대상체에게 투여함으로써) 수행될 수 있다. 본원에 사용된 치료는 치유적 치료 및 예방적 치료를 포함한다.
- [0609] 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에서 감염성 질환의 진행을 늦춘다. 특정 실시양태에서, 방법은 감염성 질환을 앓고 있는 대상체의 상태를 개선시킨다. 특정 실시양태에서, 대상체는 의심되거나 확인된 감염성 질환을 갖는다.
- [0610] 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 방법은 감염성 질환을 예방하거나 또는 그의 가능성을 감소시키며, 예를 들어 특정 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물을 감염성 질환을 예방하거나 또는 그의 가능성을 감소시키기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환의 위험이 있다 (예를 들어, 의심되거나 확인된 감염성 질환을 갖거나 또는 병원체에 노출되었거나 노출된 것으로 생각된 또 다른 대상체에 노출되었음).
- [0611] 한 측면에서, 미생물 (예를 들어, 진균, 박테리아, 바이러스, 기생충)을 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 미생물을 사멸시키는 방법이 제공된다. 화합물을 미생물과 생체내에서 (예를 들어, 그를 필요로 하는 대상체에서) 또는 시험관내에서 접촉시킬 수 있다.
- [0612] 또 다른 측면에서, 미생물 (예를 들어, 진균, 박테리아, 바이러스, 기생충)을 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 미생물의 성장을 억제하는 방법이 제공된다. 화합물을 미생물과 생체내에서 (예를 들어, 그를 필요로 하는 대상체에서) 또는 시험관내에서 접촉시킬 수 있다.
- [0613] 또 다른 측면에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 세포 배양물 중 병원체 (예를 들어, 박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충)와 접촉시키는 것을 포함하는, 병원성 성장을 억제하는 시험관내 방법이 제공된다.
- [0614] 또 다른 측면에서, 병원체 (예를 들어, 박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충)를 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 병원성 성장을 억제하는 시험관내 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 유효량의 본 개시내용의 화합물을 사용하여 (예를 들어, 박테리아 리보솜의 50S 서브유닛의 23s 부분에 결합하고 리보솜으로부터 펩티딜-tRNA의 조기 해리를 유발하여 단백질의 합성을 방해함으로써) 단백질 합성을 억제하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 단백질 합성을 억제하는 것은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 사용하여 박테리아의 리보솜을 억제하는 것을 포함한다. 단백질 합성은 생체내에서 또는 시험관내에서 억제될 수 있다.
- [0615] 본원에 사용된 "감염성 질환" 및 "미생물 감염"은 상호교환가능하게 사용되고, 병원체, 예컨대 진균, 박테리아, 바이러스 또는 기생충에 의한 감염을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 진균, 박테리아 또는 기생충에 의해 유발된다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 다른 치료에 대해 내성인 병원체에 의해 유발된다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 다중-약물 내성 또는 저항성을 갖는 병원체에 의해 유발되며, 예를 들어 감

염성 질환은 다른 치료의 존재 하에 또는 그의 결과로서 성장하지도 사멸하지도 않는 병원체에 의해 유발된다.

- [0616] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 박테리아 감염이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 박테리아 감염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0617] 특정 실시양태에서, 화합물은 특정한 박테리아에 대해 50 µg/mL 이하, 25 µg/mL 이하, 20 µg/mL 이하, 10 µg/mL 이하, 5 µg/mL 이하, 1 µg/mL 이하, 0.5 µg/mL 이하 또는 0.25 µg/mL 이하의 평균 억제 농도 (MIC)를 갖는다.
- [0618] 특정 실시양태에서, 박테리아는 공지된 상업용 화합물, 예컨대 아지트로마이신, 린코마이신, 클린다마이신, 텔리트로마이신, 에리트로마이신, 스피라마이신 등에 대해 감수성 (예를 들어, 그에 반응함) 또는 내성이다. 특정 실시양태에서, 박테리아는 공지된 화합물에 대해 내성이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 박테리아는 린코마이신 내성 또는 클린다마이신 내성이다.
- [0619] 특정 실시양태에서, 박테리아 감염은 다른 항생제 (예를 들어, 비-화합물) 요법에 대해 내성이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 병원체는 반코마이신 내성 (VR)이다. 특정 실시양태에서, 병원체는 메티실린-내성 (MR)이며, 예를 들어 특정 실시양태에서, 박테리아 감염은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 감염 (MRSA 감염)이다. 특정 실시양태에서, 병원체는 퀴놀론 내성 (QR)이다. 특정 실시양태에서, 병원체는 플루오로퀴놀론 내성 (FR)이다.
- [0620] 예시적인 박테리아 감염은 그람 양성 박테리아 (예를 들어, 악티노박테리아(*Actinobacteria*) 문, 피르미쿠테스(*Firmicutes*) 문 또는 테네리쿠테스(*Tenericutes*) 문); 그람 음성 박테리아 (예를 들어, 아퀴피카에(*Aquificae*) 문, 데이노코쿠스-써무스(*Deinococcus-Thermus*) 문, 피브로박테레스/클로로비/박테로이데테스(*Fibrobacteres/Chlorobi/Bacteroidetes*) (FCB) 문, 푸소박테리아(*Fusobacteria*) 문, 겐마티모나데스트(*Gemmatimonadest*) 문, 엔트로스피라에(*Nitrospirae*) 문, 플란크토미세테스(*Planctomycetes*)/베루코미크로비아(*Verrucomicrobia*)/클라미디아에(*Chlamydiae*) (PVC) 문, 프로테오박테리아(*Proteobacteria*) 문, 스피로카에테스(*Spirochaetes*) 문 또는 시네르기스테테스(*Synergistetes*) 문); 또는 다른 박테리아 (예를 들어, 아시도박테리아(*Acidobacteria*) 문, 클로로플렉시(*Chloroflexi*) 문, 크리스티오게네테스(*Chrystiogenetes*) 문, 시아노박테리아(*Cyanobacteria*) 문, 데페루박테레스(*Deferrubacteres*) 문, 디티오글로미(*Dictyoglomi*) 문, 써모데суль박테리아(*Thermodesulfobacteria*) 문 또는 써모토가에(*Thermotogae*) 문)에 의한 감염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0621] 특정 실시양태에서, 박테리아 감염은 그람 양성 박테리아에 의한 감염이다.
- [0622] 특정 실시양태에서, 그람 양성 박테리아는 피르미쿠테스 문의 박테리아이다.
- [0623] 특정 실시양태에서, 박테리아는 피르미쿠테스 문 및 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 속의 구성원이며, 즉 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 감염이다. 예시적인 엔테로코쿠스 박테리아는 이. 아비움(*E. avium*), 이. 두란스(*E. durans*), 이. 파에칼리스(*E. faecalis*), 이. 파에시움(*E. faecium*), 이. 갈리나룸(*E. gallinarum*), 이. 솔리타리우스(*E. solitarius*), 이. 카셀리플라부스(*E. casseliflavus*) 및 이. 라피노수스(*E. raffinosus*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0624] 특정 실시양태에서, 박테리아는 피르미쿠테스 문 및 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 속의 구성원이며, 즉 박테리아 감염은 스태필로코쿠스 감염이다. 예시적인 스태필로코쿠스 박테리아는 에스. 아를레타에(*S. arlettae*), 에스. 아우레우스(*S. aureus*), 에스. 아우리쿨라리스(*S. auricularis*), 에스. 카피티스(*S. capitis*), 에스. 카프라에(*S. caprae*), 에스. 카르노우스(*S. carnosus*), 에스. 크로모게네스(*S. chromogenes*), 에스. 코히이(*S. cohii*), 에스. 콘디멘티(*S. condimentii*), 에스. 크로세올리티쿠스(*S. croceolyticus*), 에스. 델피니(*S. delphini*), 에스. 데브리예세이(*S. devriesei*), 에스. 에피더미스(*S. epidermis*), 에스. 에쿠오룸(*S. equorum*), 에스. 펠리스(*S. felis*), 에스. 플루로에티이(*S. fluroettii*), 에스. 갈리나룸(*S. gallinarum*), 에스. 헤몰리티쿠스(*S. haemolyticus*), 에스. 호미니스(*S. hominis*), 에스. 히이쿠스(*S. hycus*), 에스. 인테르메디우스(*S. intermedius*), 에스. 클로시이(*S. kloosii*), 에스. 레에이(*S. leei*), 에스. 레누스(*S. lenus*), 에스. 루그두네시스(*S. lugdunesis*), 에스. 루트라에(*S. lutrae*), 에스. 리티칸스(*S. lyticans*), 에스. 마실리엔시스(*S. massiliensis*), 에스. 마이크로티(*S. microti*), 에스. 무스카에(*S. muscae*), 에스. 네팔렌시스(*S. nepalensis*), 에스. 파스테우리(*S. pasteurii*), 에스. 펜텐코페리(*S. penttenkoferi*), 에스. 피스시페르멘탄스(*S. piscifermentans*), 에스. 슈도인테르메디우스(*S. psuedointermedius*), 에스. 슈도루그덴시스(*S.*

psudolugdensis), 에스. 풀베레리(*S. pulvereri*), 에스. 로스트리(*S. rostri*), 에스. 사카롤리티쿠스(*S. saccharolyticus*), 에스. 사프로피티쿠스(*S. saprophyticus*), 에스. 슬레이페리(*S. schleiferi*), 에스. 시우리(*S. sciuri*), 에스. 시미아에(*S. simiae*), 에스. 시물란스(*S. simulans*), 에스. 스테파노비시이(*S. stepanovicii*), 에스. 숙시누스(*S. succinus*), 에스. 비툴리누스(*S. vitulinus*), 에스. 와르네리(*S. warneri*) 및 에스. 크실로수스(*S. xylosus*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 스타필로코쿠스 감염은 에스. 아우레우스 감염이다.

[0625] 특정 실시양태에서, 에스. 아우레우스는 유출 (예를 들어, *mef*, *msr*) 유전자형을 갖는다. 유출 유전자형의 박테리아는 약물을 유출 펌프를 통해 세포 밖으로 능동적으로 펌핑한다.

[0626] 특정 실시양태에서, 에스. 아우레우스는 메틸라제 (예를 들어, *erm*) 유전자형을 갖는다. 특정 실시양태에서, *erm*은 50S rRNA의 성분인 23S rRNA 그 자체 내의 단일 아데닌을 메틸화하는 에리트로마이신 리보솜 메틸라제를 코딩하는 박테리아 유전자 부류이다.

[0627] 특정 실시양태에서, 박테리아는 피르미쿠테스 문 및 바실루스(*Bacillus*) 속의 구성원이며, 즉 박테리아 감염은 바실루스 감염이다. 예시적인 바실루스 박테리아는 비. 알칼로필루스(*B. alcalophilus*), 비. 알베이(*B. alvei*), 비. 아미노보란스(*B. aminovorans*), 비. 아밀로리퀘파시엔스(*B. amyloliquefaciens*), 비. 아네우리노리티쿠스(*B. aneurinolyticus*), 비. 안트라시스(*B. anthracis*), 비. 아쿠아에마리스(*B. aquaemaris*), 비. 아트로파에우스(*B. atrophaeus*), 비. 보로니필루스(*B. boroniphilus*), 비. 브레비스(*B. brevis*), 비. 칼도리티쿠스(*B. caldolyticus*), 비. 센트로스포루스(*B. centrosporus*), 비. 세레우스(*B. cereus*), 비. 시르쿨란스(*B. circulans*), 비. 코아굴란스(*B. coagulans*), 비. 피르무스(*B. firmus*), 비. 플라보써무스(*B. flavothermus*), 비. 푸시포르미스(*B. fusiformis*), 비. 글로비기이(*B. globigii*), 비. 인페르누스(*B. infernus*), 비. 라르바에(*B. larvae*), 비. 라테로스포루스(*B. laterosporus*), 비. 렌투스(*B. lentus*), 비. 리케니포르미스(*B. licheniformis*), 비. 메가테리움(*B. megaterium*), 비. 메센테리쿠스(*B. mesentericus*), 비. 무실라기노수스(*B. mucilaginosus*), 비. 미코이데스(*B. mycoides*), 비. 나토(*B. natto*), 비. 판토텐티쿠스(*B. pantothenicus*), 비. 폴리믹사(*B. polymyxa*), 비. 슈도안트라시스(*B. pseudoanthracis*), 비. 푸밀루스(*B. pumilus*), 비. 슐레겔리이(*B. schlegelii*), 비. 스파에리쿠스(*B. sphaericus*), 비. 스포로써모두란스(*B. sporothermodurans*), 비. 스테아로써모필루스(*B. stearothermophilus*), 비. 서브틸리스(*B. subtilis*), 비. 써모글루코시다시우스(*B. thermoglucosidasius*), 비. 투링기엔시스(*B. thuringiensis*), 비. 불가티스(*B. vulgatis*) 및 비. 웨이헨스테파넨시스(*B. weihenstephanensis*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 바실루스 감염은 비. 서브틸리스 감염이다. 특정 실시양태에서, 비. 서브틸리스는 유출 (예를 들어, *mef*, *msr*) 유전자형을 갖는다. 특정 실시양태에서, 비. 서브틸리스는 메틸라제 (예를 들어, *erm*) 유전자형을 갖는다.

[0628] 특정 실시양태에서, 박테리아는 피르미쿠테스 문 및 스트렙토코쿠스 속의 구성원이며, 즉 박테리아 감염은 스트렙토코쿠스 감염이다. 예시적인 스트렙토코쿠스 박테리아는 에스. 아갈락티아에(*S. agalactiae*), 에스. 안지노수스(*S. anginosus*), 에스. 보비스(*S. bovis*), 에스. 카니스(*S. canis*), 에스. 콘스텔라투스(*S. constellatus*), 에스. 디스갈락티아에(*S. dysgalactiae*), 에스. 에퀴누스(*S. equinus*), 에스. 이니아에(*S. iniae*), 에스. 인테르메디우스(*S. intermedius*), 에스. 미티스(*S. mitis*), 에스. 뮤탄스(*S. mutans*), 에스. 오랄리스(*S. oralis*), 에스. 파라산구이니스(*S. parasanguinis*), 에스. 페로리스(*S. peroris*), 에스. 뉴모니아에(*S. pneumoniae*), 에스. 피오게네스(*S. pyogenes*), 에스. 라티(*S. rattii*), 에스. 살리바리우스(*S. salivarius*), 에스. 써모필루스(*S. thermophilus*), 에스. 산구이니스(*S. sanguinis*), 에스. 소브리누스(*S. sobrinus*), 에스. 수이스(*S. suis*), 에스. 우베리스(*S. uberis*), 에스. 베스티불라리스(*S. vestibulari*), 에스. 비리단스(*S. viridans*) 및 에스. 주에피데미쿠스(*S. zoepidemicus*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 스트렙토코쿠스 감염은 에스. 피오게네스 감염이다. 특정 실시양태에서, 스트렙토코쿠스 감염은 에스. 뉴모니아에 감염이다. 특정 실시양태에서, 에스. 뉴모니아에는 유출 (예를 들어, *mef*, *msr*) 유전자형을 갖는다. 특정 실시양태에서, 에스. 뉴모니아에는 메틸라제 (예를 들어, *erm*) 유전자형을 갖는다.

[0629] 특정 실시양태에서, 박테리아는 피르미쿠테스 문 및 클로스트리디움 속의 구성원이며, 즉 박테리아 감염은 클로스트리디움 감염이다. 예시적인 클로스트리디아 박테리아는 씨. 보틀리눔, 씨. 디피실레, 씨. 페르프린켄스, 씨. 테타니 및 씨. 소르텔리이를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0630] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 가막성 결장염의 발생률을 감소시키기 때문에 클린다마이신에 대한 보다 안전한 대안이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 클린다마이신과 비교하여 클로스트리디움 디피실레 (씨. 디피실레)에 대해 증가된 활성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물은 씨. 디피실레에 대해 50

μg/mL 이하, 25 μg/mL 이하, 20 μg/mL 이하, 10 μg/mL 이하, 5 μg/mL 이하, 1 μg/mL 이하, 0.5 μg/mL 이하 또는 0.25 μg/mL 이하의 평균 억제 농도 (MIC)를 갖는다.

- [0631] 특정 실시양태에서, 박테리아 감염은 그람 음성 박테리아에 의한 감염이다.
- [0632] 특정 실시양태에서, 그람 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 에스케리키아 속의 박테리아이며, 즉 박테리아 감염은 에스케리키아 감염이다. 예시적인 에스케리키아 박테리아는 이. 알베르티이(*E. albertii*), 이. 블라타에(*E. blattae*), 이. 콜라이(*E. coli*), 이. 페르구소니이(*E. fergusonii*), 이. 헤르만니이(*E. hermannii*) 및 이. 볼네리스(*E. vulneris*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 에스케리키아 감염은 이. 콜라이 감염이다.
- [0633] 특정 실시양태에서, 그람 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 헤모필루스 속의 박테리아이며, 즉 박테리아 감염은 헤모필루스 감염이다. 예시적인 헤모필루스 박테리아는 에이치. 아에깃티우스(*H. aegyptius*), 에이치. 아프로필루스(*H. aphrophilus*), 에이치. 아비움(*H. avium*), 에이치. 두크레이이(*H. ducreyi*), 에이치. 펠리스(*H. felis*), 에이치. 헤몰리티쿠스(*H. haemolyticus*), 에이치. 인플루엔자에(*H. influenzae*), 에이치. 파라인플루엔자에(*H. parainfluenzae*), 에이치. 파라쿠니쿨루스(*H. paracuniculus*), 에이치. 파라헤몰리티쿠스(*H. parahaemolyticus*), 에이치. 피트마니아에(*H. pittmaniae*), 헤모필루스 세그니스(*Haemophilus segnis*) 및 에이치. 쉴누스(*H. somnus*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 헤모필루스 감염은 에이치. 인플루엔자에 감염이다.
- [0634] 특정 실시양태에서, 그람 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 아시네토박터 속의 박테리아이며, 즉 박테리아 감염은 아시네토박터 감염이다. 예시적인 아시네토박터 박테리아는 에이. 바우만니이(*A. baumannii*), 에이. 헤몰리티쿠스(*A. haemolyticus*) 및 에이. 류오피이(*A. lwoffii*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 아시네토박터 감염은 에이. 바우만니이 감염이다.
- [0635] 특정 실시양태에서, 그람 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 클레브시엘라 속의 박테리아이며, 즉 박테리아 감염은 클레브시엘라 감염이다. 예시적인 클레브시엘라 박테리아는 케이. 그라놀로마티스(*K. granulomatis*), 케이. 옥시토카(*K. oxytoca*), 케이. 미키가넨시스(*K. michiganensis*), 케이. 뉴모니아에(*K. pneumoniae*), 케이. 쿠아시뉴모니아에(*K. quasipneumoniae*) 및 케이. 바리이콜라(*K. variicola*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 클레브시엘라 감염은 케이. 뉴모니아에 감염이다.
- [0636] 특정 실시양태에서, 그람 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 슈도모나스 속의 박테리아이며, 즉 박테리아 감염은 슈도모나스 감염이다. 예시적인 슈도모나스 박테리아는 피. 아에루기노사(*P. aeruginosa*), 피. 오리지하비탄스(*P. oryzihabitans*), 피. 플레코글리시시다(*P. plecoglossicida*), 피. 시린가에(*P. syringae*), 피. 푸티다(*P. putida*) 및 피. 플루오로센스(*P. fluorescens*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 슈도모나스 감염은 피. 아에루기노사 감염이다.
- [0637] 특정 실시양태에서, 그람 음성 박테리아는 박테로이데테스 문 및 박테로이데스 속의 박테리아이며, 즉 박테리아 감염은 박테로이데스 감염이다. 예시적인 박테로이데스 박테리아는 비. 프라길리스(*B. fragilis*), 비. 디스타소니스(*B. distasonis*), 비. 오바투스(*B. ovatus*), 비. 세타이오타오미크론(*B. thetaiotaomicron*) 및 비. 불가투스(*B. vulgatus*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 박테로이데스 감염은 비. 프라길리스 감염이다.
- [0638] 특정 실시양태에서, 치료되는 박테리아 감염은 스태필로코쿠스 감염, 스트렙토코쿠스 감염, 엔테로코쿠스 감염, 아세니토박터 감염, 클로스트리디움 감염, 박테리오테스 감염, 에스케리키아 감염, 슈도모나스 감염, 네이세리아 감염, 클레브시엘라 감염 또는 헤모필루스 감염이다. 특정 실시양태에서, 치료되는 박테리아 감염은 스태필로코쿠스 감염, 스트렙토코쿠스 감염, 엔테로코쿠스 감염, 아세니토박터 감염, 에스케리키아 감염, 슈도모나스 감염 또는 클레브시엘라 감염이다.
- [0639] 특정 실시양태에서, 박테리아 감염은 치과 감염, 복부 감염, 농양, 골반 염증성 질환 또는 혐기성 감염이다.
- [0640] 특정 실시양태에서, 화합물은 여드름, 독성 쇼크 증후군, 말라리아를 치료하고, 박테리아성 질증을 갖는 여성에서 조산 위험을 감소시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 화합물은 메티실린-내성 에스. 아우레우스를 치료하는 데 유용하다.
- [0641] 특정 실시양태에서, 박테리아는 비정형 박테리아이며, 즉 그람 양성도 아니고 그람 음성도 아니다.
- [0642] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 기생충 감염에 의한 감염이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 기생충 감염의

치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 기생충 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

- [0643] 특정 실시양태에서, 화합물은 특정한 기생충에 대해 50 μM 미만, 25 μM 미만, 20 μM 미만, 10 μM 미만, 5 μM 미만 또는 1 μM 미만의 IC_{50} (μM)을 갖는다.
- [0644] 예시적인 기생충은 트리파노소마(*Trypanosoma*) 종 (예를 들어, 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*)), 리슈마니아(*Leishmania*) 종, 지아르디아(*Giardia*) 종, 트리코모나스(*Trichomonas*) 종, 엔타모에바(*Entamoeba*) 종, 나에글레리아(*Naegleria*) 종, 아칸타모에바(*Acanthamoeba*) 종, 쉬스토소마(*Schistosoma*) 종, 플라스모디움(*Plasmodium*) 종 (예를 들어, 피. 플라시파룸(*P. falciparum*)), 크리토스포리디움(*Cryptosporidium*) 종, 이소스포라(*Isospora*) 종, 발란티디움(*Balantidium*) 종, 뉴모시스티스(*Pneumocystis*) 종, 바베시아(*Babesia*), 로아 로아(*Loa Loa*), 아스카리스 룬브리코이데스(*Ascaris lumbricoides*), 디로필라리아 임미티스(*Dirofilaria immitis*) 및 톡소플라스마(*Toxoplasma*) 종 (예를 들어, 티. 곤다이(*T. gondii*))을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0645] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 염증성 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 상태를 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 이러한 방법은 생체내에서 (즉, 대상체에게 투여함으로써) 또는 시험관내에서 (예를 들어, 병원체, 조직 또는 세포 배양물과 접촉 시) 수행될 수 있다. 본원에 사용된 치료는 치유적 치료 및 예방적 치료를 포괄한다.
- [0646] 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에서 염증성 상태의 진행을 늦춘다. 특정 실시양태에서, 방법은 염증성 상태를 앓고 있는 대상체의 상태를 개선시킨다. 특정 실시양태에서, 대상체는 의심되거나 확인된 염증성 상태를 갖는다.
- [0647] 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 방법은 염증성 상태를 예방하거나 또는 그의 가능성을 감소시키며, 예를 들어 특정 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 염증성 상태를 예방하거나 또는 그의 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 염증성 상태에 걸릴 위험이 있다.
- [0648] 용어 "염증성 상태"는 통증 (유해 물질의 생성 및 신경의 자극으로부터의 동통), 열 (혈관확장으로부터의 열), 발적 (혈관확장 및 증가된 혈류로부터의 조홍), 종창 (유체의 과도한 유입 또는 제한된 유출로부터의 종양) 및/또는 기능 상실 (부분적이거나 완전하거나 일시적이거나 영구적일 수 있는 기능 상실)의 징후를 특징으로 하는 질환, 장애 또는 상태를 지칭한다. 염증은 많은 형태를 취하며, 급성, 유착성, 위축성, 카타르성, 만성, 경변성, 미만성, 과종성, 삼출성, 섬유소성, 섬유화성, 초점성, 육아종성, 과형성성, 비대성, 간질성, 전이성, 괴사성, 폐쇄성, 실질성, 가소성, 생산성, 증식성, 가막성, 화농성, 경화성, 장액형성, 장액성, 단순성, 특이적, 아 급성, 화농성, 독성, 외상성 및/또는 궤양성 염증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0649] 특정 실시양태에서, 염증성 상태는 급성 염증성 상태 (예컨대, 예를 들어 감염으로 인한 염증)이다. 특정 실시양태에서, 염증성 상태는 만성 염증성 상태이다. 특정 실시양태에서, 염증성 상태는 암과 연관된 염증이다.
- [0650] 정의
- [0651] 화학적 용어
- [0652] 구체적 관능기 및 화학적 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] 표지 안쪽의 원소 주기율표 CAS 버전에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 그 안에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.
- [0653] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거

울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부화된 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가적으로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서의 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서의 화합물을 포괄한다.

[0654] 화학식에서, \sim 는 그에 바로 부착된 모이어티의 입체화학이 명시되지 않은 단일 결합 (예를 들어, 시스 또는 트랜스 알켄)이고, ---는 부재 또는 단일 결합이고, === 또는 ==는 단일 또는 이중 결합이다.

[0655] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한, 단지 1종 이상의 동위원소 농축 원자가 존재하는 것만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 대체, ^{19}F 의 ^{18}F 로의 대체 또는 ^{12}C 의 ^{13}C 또는 ^{14}C 로의 대체를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0656] 값의 범위가 열거되는 경우에, 이는 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ 및 C₅₋₆ 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0657] 용어 "지방족"은 알킬, 알케닐, 알키닐 및 카르보시클릭 기를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "헤테로지방족"은 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 및 헤테로시클릭 기를 지칭한다.

[0658] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), 프로필 (C₃) (예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸 (C₄) (예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소-부틸), 펜틸 (C₅) (예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3급 아밀) 및 헥실 (C₆) (예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기 (예를 들어, 할로겐, 예컨대 F)로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CH₃ (Me), 비치환된 에틸 (Et), 비치환된 프로필 (Pr, 예를 들어 비치환된 n-프로필 (n-Pr), 비치환된 이소프로필 (i-Pr)), 비치환된 부틸 (Bu, 예를 들어 비치환된 n-부틸 (n-Bu), 비치환된 tert-부틸 (tert-Bu 또는 t-Bu), 비치환된 sec-부틸 (sec-Bu), 비치환된 이소부틸 (i-Bu))이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CF₃, Bn)이다.

[0659] 용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 1개 이상이 독립적으로 할로겐, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해 대체된 것인 치환된 알킬 기이다. 특정 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 할로알킬"). 특정 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다


("C₁₋₆ 할로알킬"). 특정 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 할로알킬"). 특정 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 할로알킬"). 특정 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 할로알킬"). 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC1₂, -CF₂Cl 등을 포함한다.

[0660]

용어 "헤테로알킬"은 모 쇠 내에 (즉, 모 쇠의 인접한 탄소 원자들 사이에 삽입되어) 있고/거나 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치된 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₉ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₈ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₇ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₆ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₅ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₄ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₃ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₂ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0661]

용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 알케닐 기에서, 입체화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어,

-CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0662]

용어 "헤테로알케닐"은 모 쇠 내에 (즉, 모 쇠의 인접한 탄소 원자들 사이에 삽입되어) 있고/거나 모 쇠의 1개

이상의 말단 위치(들)에 배치된 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알케닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₁₀ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₉ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₈ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₇ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₅ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₄ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₃ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 비치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0663]

용어 "알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₁₀ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알키닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알키닐 기의 예는 에티닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 비제한적으로 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알키닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C₅), 헥시닐 (C₆) 등을 포함한다. 알키닐의 추가의 예는 헵티닐 (C₇), 옥티닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알키닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알키닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알키닐이다.

[0664]

용어 "헤테로알키닐"은 모 쇠 내에 (즉, 모 쇠의 인접한 탄소 원자들 사이에 삽입되어) 있고/거나 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치된 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알키닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₁₀ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₉ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₈ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₇ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테

로 C_{2-6} 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-5} 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-4} 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-3} 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 비치환된 헤테로 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 치환된 헤테로 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0665]

용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 14개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-14} 카르보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-10} 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-8} 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-7} 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-6} 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{4-6} 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-6} 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-10} 카르보시클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카르보시클릴 기는 시클로프로필 (C_3), 시클로프로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C_{3-6} 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C_7), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C_8) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C_{3-8} 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}), 옥타히드로-1H-인덴닐 (C_9), 데카히드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]데카닐 (C_{10}) 등을 비제한적으로 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 카르보시클릴")를 함유함)이고, 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C_{3-14} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C_{3-14} 카르보시클릴이다.

[0666]

특정 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 포화 카르보시클릴 기이다 (" C_{3-14} 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-10} 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-8} 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-6} 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{4-6} 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-6} 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-10} 시클로알킬"). C_{5-6} 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C_5) 및 시클로헥실 (C_6)을 포함한다. C_{3-6} 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C_{5-6} 시클로알킬 기뿐만 아니라

시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다.

[0667] "카르보시클릴알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 카르보시클릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다.

[0668] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 3- 내지 14-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-14원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 헤테로시클릴"))일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있음) 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-14원 헤테로시클릴이다.

[0669] 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0670] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는 아지리디닐, 옥시라닐 및 티이라닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 비제한적으로 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 디옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 디티올라닐을 비제한적으로 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 비제한적으로 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 비제한적으로 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 트리아지나닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클릴 기는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로이소크로메닐, 데카히드로나프티리디닐, 데카히드로-

1,8-나프티리디닐, 옥타히드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈리미딜, 나프탈이미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]디아제피닐, 1,4,5,7-테트라히드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-디히드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-디히드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리디닐 등을 비제한적으로 포함한다.

[0671] "헤테로시클릴알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 헤테로시클릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다.

[0672] 용어 "아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("C₆₋₁₄ 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₆ 아릴"; 예를 들어, 페닐). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₀ 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0673] "아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다.

[0674] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-14원 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-14원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0675] 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정

실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0676] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜릴을 비제한적으로 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 비제한적으로 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 비제한적으로 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 테트라졸릴을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 피리디닐을 비제한적으로 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 비제한적으로 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 이소벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 비제한적으로 포함한다.

[0677] "헤테로아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 헤테로아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다.

[0678] 접미어 "-엔"을 기에 붙이는 것은 기가 2가 모이어티임을 나타내며, 예를 들어 알킬렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 알케닐렌은 알케닐의 2가 모이어티이고, 알킬닐렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이고, 헤테로알케닐렌은 헤테로알케닐의 2가 모이어티이고, 헤테로알킬닐렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이고, 카르보시클릴렌은 카르보시클릴의 2가 모이어티이고, 헤테로시클릴렌은 헤테로시클릴의 2가 모이어티이고, 아릴렌은 아릴의 2가 모이어티이고, 헤테로아릴렌은 헤테로아릴의 2가 모이어티이다.

[0679] 기는 달리 명백하게 제공되지 않는 한 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다. "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환될 수 있는 기 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴, 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 기 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용되는 치환기, 예를 들어 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 치환되는 경우에, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려되고, 안정한 화합물의 형성을 유발하는 본원에 기재된 임의의 치환기를 포함한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자기를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 유발하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 예시적인 치환기에 의해 어떠한 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0680] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X⁺, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃

$-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되거나;

[0681] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0682] 각각의 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0683] 각각의 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0684] 각각의 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0685] 각각의 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알

킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0686] 각각의 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0687] 각각의 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0688] 각각의 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ 알킬, -ON(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₃X⁻, -NH(C₁₋₆ 알킬)₂X⁻, -NH₂(C₁₋₆ 알킬)X⁻, -NH₃X⁻, -N(OC₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬), -N(OH)(C₁₋₆ 알킬), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ 알킬, -SS(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ 알킬), -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -OCO₂(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)OC₁₋₆ 알킬, -C(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂OC₁₋₆ 알킬, -OSO₂C₁₋₆ 알킬, -SOC₁₋₆ 알킬, -Si(C₁₋₆ 알킬)₃, -OSi(C₁₋₆ 알킬)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ 알킬)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ 알킬), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ 알킬), -C(=S)SC₁₋₆ 알킬, -SC(=S)SC₁₋₆ 알킬, -P(=O)₂(C₁₋₆ 알킬), -P(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ 알킬)₂, C₁₋₆ 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X⁻는 반대이온이다.

[0689] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br) 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0690] 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 기 -OH를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 히드록실" 또는 "치환된 히드록실"은 모 분자에 직접 부착된 산소 원자가 수소 이외의 기로 치환된 히드록실 기를 지칭하고, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OSi(R^{aa})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -OP(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂ 및 -OP(=O)(NR^{bb})₂로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같다.

[0691] 용어 "아미노"는 기 -NH₂를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 아미노"는 일치환된 아미노, 이치환된 아미노 또는 삼치환된 아미노를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "치환된 아미노"는 일치환된 아미노 또는 이치환된 아

미노 기이다.

[0692] 용어 "일치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 1개의 수소 및 수소 이외의 1개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, $-NH(R^{bb})$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHCO_2R^{aa}$, $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NHSO_2R^{aa}$, $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같고, 여기서 기 $-NH(R^{bb})$ 의 R^{bb} 는 수소가 아니다.

[0693] 용어 "이치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 수소 이외의 2개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, $-N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같고, 단 모 분자에 직접 부착된 질소 원자는 수소로 치환되지 않는다.

[0694] 용어 "삼치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 3개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, $-N(R^{bb})_3$ 및 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 로부터 선택된 기를 포함하고, 여기서 R^{bb} 및 X^- 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0695] 용어 "술포닐"은 $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$ 및 $-SO_2OR^{aa}$ 로부터 선택된 기를 지칭하며, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0696] 용어 "술피닐"은 기 $-S(=O)R^{aa}$ 를 지칭하며, 여기서 R^{aa} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0697] 용어 "아실"은 화학식 $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)SR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)R^{X1}$, $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 및 $-C(=S)S(R^{X1})$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 및 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$ 를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R^{X1} 은 수소; 할로겐; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 치환 또는 비치환된 아실, 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알킬; 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알케닐; 치환 또는 비치환된 알킬닐; 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 디-지방족아미노, 모노- 또는 디-헤테로지방족아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-헤테로알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 또는 모노- 또는 디-헤테로아릴아미노이거나; 또는 2개의 R^{X1} 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 예시적인 아실 기는 알데히드 ($-CHO$), 카르복실산 ($-CO_2H$), 케톤, 아실 할라이드, 에스테르, 아마이드, 이민, 카르보네이트, 카르바메이트 및 우레아를 포함한다. 아실 치환기는 안정적인 모이어티의 형성을 유발하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가로 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있음))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0698] 용어 "실릴"은 기 $-Si(R^{aa})_3$ 을 지칭하며, 여기서 R^{aa} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0699] 용어 "옥소"는 기 $=O$ 를 지칭하고, 용어 "티오옥소"는 기 $=S$ 를 지칭한다.

[0700] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$,

$-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0701] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (본원에서 "아미노 보호기"로도 지칭됨)이다. 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0702] 예를 들어, 질소 보호기, 예컨대 아미드 기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사아미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0703] 질소 보호기, 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10-테트라히드로티오택산)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페닐 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복사아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나미 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나미 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술포닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르

바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로헥틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로필 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0704]

질소 보호기, 예컨대 술폰아미드 기 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β -트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 페나실술폰아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0705]

다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신아미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로헥탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-프롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베틸아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포라미데이트, 디벤질 포스포라미데이트, 디페닐 포스포라미데이트, 벤젠술펴아미드, o-니트로벤젠술펴아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펴아미드, 펜타클로로벤젠술펴아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펴아미드, 트리페닐메틸술펴아미드 및 3-니트로피리딘술펴아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0706]

특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (본원에서 "히드록실 보호기"로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0707]

예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡실메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡

시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이아콜 메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로 에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브 로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에 틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노 벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5- 디벤조수페릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리 (p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메 틸, 4,4',4"-트리스(레블리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스 (4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도, 트리메틸실릴 (TMS), 트리메틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸택실 실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMP), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아 세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메 톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레 불리네이트), 4,4-(에틸렌디옥)펜타노에이트 (레블리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로 토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 에틸 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보 네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트 리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 이소부틸 카르보네이트, 비닐 카르보네이트, 알릴 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), p-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, p-메톡시벤질 카르보네 이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, o-니트로벤질 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질 티오카 르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티 레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡 시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테 이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이 트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실) 벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르 바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술포네이트, 술포에이트, 메탄술포네이트 (메 실레이트), 벤질술포네이트 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0708] 특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 ("티올 보호기"로도 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 황 보호 기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0709] 본원에 사용된 "이탈기" (LG)는 불균일 결합 절단에서 한 쌍의 전자와 함께 이탈하는 분자 단편 (여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자임)을 지칭하는 관련 기술분야에서 이해되는 용어이다. 본원에 사용된 이탈기는 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)]을 참조한다. 예시적인 이탈기는 할로 (예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도),

-OR^{aa} (O 원자가 카르보닐 기에 부착된 경우에, 여기서 R^{aa}는 본원에 정의된 바와 같음), -O(C=O)R^{LG} 또는 -O(SO)₂R^{LG} (예를 들어, 토실, 메실, 베실) (여기서 R^{LG}는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴임)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 이탈기는 할로겐이다. 특정 실시양태에서, 이탈기는 I이다.

[0710] 본원에 사용된 어구 "적어도 1개의 경우"의 사용은 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과를 지칭하지만, 또한 소정 범위, 예컨대, 예를 들어 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 4, 2 내지 3 또는 3 내지 4개의 경우 (경계값 포함)를 포괄한다.

[0711] "비-수소 기"는 수소가 아닌 특정한 가변기에 대해 정의된 임의의 기를 지칭한다.

[0712] 용어 "탄수화물" 또는 "사카라이드"는 다가 알콜의 알데히드 또는 케톤 유도체를 지칭한다. 탄수화물은 비교적 작은 분자 (예를 들어, 당)뿐만 아니라 거대분자 또는 중합체 물질 (예를 들어, 전분, 글리코겐 및 셀룰로스 폴리사카라이드)을 갖는 화합물을 포함한다. 용어 "당"은 모노사카라이드, 디사카라이드 또는 폴리사카라이드를 지칭한다. 모노사카라이드는 이들이 더 작은 탄수화물로 가수분해될 수 없다는 점에서 가장 단순한 탄수화물이다. 대부분의 모노사카라이드는 화학식 C_yH_{2y}O_y (예를 들어, C₆H₁₂O₆ (헥소스, 예컨대 글루코스)) (여기서 y는 3 이상의 정수임)로 나타내어질 수 있다. 상기 기재된 화학식에 의해 나타내어지지 않는 특정 다가 알콜은 또한 모노사카라이드로 간주될 수 있다. 예를 들어, 테옥시리보스는 화학식 C₅H₁₀O₄이고, 모노사카라이드이다. 모노사카라이드는 통상적으로 5 또는 6개의 탄소 원자로 이루어지고, 각각 펜토스 및 헥소스로 지칭된다. 모노사카라이드가 알데히드를 함유하는 경우에, 이는 알도스로 지칭되고; 모노사카라이드가 케톤을 함유하는 경우에, 이는 케토스로 지칭된다. 모노사카라이드는 또한 알도스 또는 케토스 형태로 3, 4 또는 7개의 탄소 원자로 이루어질 수 있고, 각각 트리오스, 테트로스 및 헵토스로 지칭된다. 글리세르알데히드 및 디히드록시아세톤은 각각 알도 트리오스 및 케토트리오스 당으로 간주된다. 알도테트로스 당의 예는 에리트로스 및 트레오스를 포함하고; 케토테트로스 당은 에리트룰로스를 포함한다. 알도펜토스 당은 리보스, 아라비노스, 크실로스 및 릭소스를 포함하고; 케토펜토스 당은 리불로스, 아라불로스, 크실룰로스 및 릭술로스를 포함한다. 알도헥소스 당의 예는 글루코스 (예를 들어, 덱스트로스), 만노스, 갈락토스, 알로스, 알트로스, 탈로스, 굴로스 및 이도스를 포함하고; 케토헥소스 당은 프루토스, 프시코스, 소르보스 및 타가토스를 포함한다. 케토펜토스 당은 세도헵툴로스를 포함한다. 히드록실 기 (-OH)를 보유하는 모노사카라이드의 각각의 탄소 원자는, 첫 번째 및 마지막 탄소를 제외하고, 비대칭이며, 이는 탄소 원자를 2개의 가능한 배위 (R 또는 S)를 갖는 입체중심으로 만든다. 이러한 비대칭으로 인해, 임의의 주어진 모노사카라이드 화학식에 대해 다수의 이성질체가 존재할 수 있다. 예를 들어 알도헥소스 d-글루코스는 화학식 C₆H₁₂O₆을 갖고, 그의 6개의 탄소 원자 중 2개를 제외한 모두가 입체생성이며, 이는 d-글루코스를 16개 (즉, 2⁴개)의 가능한 입체이성질체 중 하나로 만든다. d 또는 l의 할당은 카르보닐 기로부터 가장 먼 비대칭 탄소의 배향에 따라 이루어진다: 표준 피셔 투영도에서, 히드록실 기가 우측에 있는 경우에, 분자는 d 당이고, 그렇지 않으면 l 당이다. 직쇄 모노사카라이드의 알데히드 또는 케톤 기는 상이한 탄소 원자 상의 히드록실 기와 가역적으로 반응하여 헤미아세탈 또는 헤미케탈을 형성함으로써, 2개의 탄소 원자 사이에 산소 가교를 갖는 헤테로시클릭 고리를 형성할 것이다. 5 및 6개의 원자를 갖는 고리는 각각 푸라노스 및 피라노스 형태로 불리고, 직쇄 형태와 평형으로 존재한다. 직쇄 형태에서 시클릭 형태로의 전환 동안, 아노머 탄소를 불리는, 카르보닐 산소를 함유하는 탄소 원자는 2개의 가능한 배위를 갖는 입체생성 중심이 된다: 산소 원자는 고리의 평면 위 또는 아래의 위치를 취할 수 있다. 생성된 가능한 입체이성질체 쌍은 아노머로 불린다. α 아노머에서, 아노머 탄소 상의 -OH 치환기는 -CH₂OH 측분지로부터 고리의 반대 측 (트랜스)에 위치한다. -CH₂OH 치환기 및 아노머 히드록실이 고리의 평면의 동일한 측 (시스)에 있는 대안적 형태는 β 아노머로 불린다. 2개 이상의 연결된 모노사카라이드 단위를 포함하는 탄수화물은 각각 디사카라이드 또는 폴리사카라이드 (예를 들어, 트리사카라이드)로 불린다. 2개 이상의 모노사카라이드 단위는 탈수 반응을 통해 형성된 글리코시드 연결로 공지된 공유 결합에 의해 함께 결합되어, 하나의 모노사카라이드로부터 수소 원자의 상실 및 또 다른 것으로부터 히드록실 기의 상실을 유발한다. 예시적인 디사카라이드는 수크로스, 락툴로스, 락토스, 말토스, 이소말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 크실로비오스, 라미나리비오스, 겐티오비오스, 만노비오스, 멜리비오스, 니게로스 또는 루티노스를 포함한다. 예시적인 트리사카라이드는 이소말토타리오스, 니게로트리오스, 말토타리오스, 멜레지토스, 말토타리올로스, 라피노스 및 케스토스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 탄수화물은 또한 본원에 기재된 탄수화물의 다른 천연 또는 합성 입체이성질체를 포함한다.

- [0713] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 상세한 설명, 실시예 및 청구범위에 보다 상세하게 기재되어 있다. 본 발명은 상기 예시적인 목록의 치환기에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다.
- [0714] 다른 정의
- [0715] 본원에 사용된 용어 "염"은 임의의 및 모든 염을 지칭하고, 제약상 허용되는 염을 포괄한다.
- [0716] 용어 "제약상 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 버지(Berge) 등은 본원에 참조로 포함된 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 함께 형성되거나, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술피에이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온이 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포에이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 것을 포함한다.
- [0717] 용어 "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물 또는 그의 염의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.
- [0718] 용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 중 화합물 분자의 수에 대해 명확한 비로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어 화학식 $R \cdot x H_2O$ (여기서 R은 화합물이고, x는 0 초과 수임)로 나타내어질 수 있다. 주어진 화합물은, 예를 들어 1수화물 (x는 1임), 저급 수화물 (x는 0 초과 1 미만의 수임, 예를 들어 반수화물 ($R \cdot 0.5 H_2O$)) 및 다수화물 (x는 1 초과 수임, 예를 들어 2수화물 ($R \cdot 2 H_2O$) 및 6수화물 ($R \cdot 6 H_2O$))을 포함한 1종 초과 유형의 수화물을 형성할 수 있다.
- [0719] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체성"은 수소 원자의 적어도 1회의 형식적 이동 및 원자의 적어도 1회의 변화 (예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 단일 결합 또는 그 반대의 경우)로부터 생성된 2종 이상의 상호전환가능한 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 좌우된다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화는 케토-대-엔올, 아미드-대-이미드, 락탐-대-락탐, 엔아민-대-이민 및 엔아민-대-(상이한 엔아민) 호변이성질체화를 포함한다.
- [0720] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서가 상이하거나 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 칭해지는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이

한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다.

- [0721] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 칭해지고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 칭해진다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우에, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순서 규칙에 의해 또는 분자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 기재되며, 우선성 또는 좌선성으로 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.
- [0722] 용어 "다형체"는 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 인자는 하나의 결정 형태가 우세하도록 할 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건하의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0723] 용어 "전구약물"은 절단가능한 기를 갖고 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에 생체내에서 제약상 활성인 본원에 기재된 화합물이 되는 화합물을 지칭한다. 이러한 예는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 둘 다에서 활성을 갖지만, 산 감수성 형태일 때 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985] 참조). 전구약물은 관련 기술분야의 진료의에게 널리 공지된 산 유도체, 예컨대, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물 또는 혼합 무수물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 상에 달린 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물은 특정한 전구약물이다. 일부 경우에 이중 에스테르 유형 전구약물, 예컨대 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 기재된 화합물의 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 아릴, C₇₋₁₂ 치환된 아릴 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르가 바람직할 수 있다.
- [0724] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.
- [0725] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영유아, 소아 또는 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이 또는 레서스 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는 개) 또는 조류 (예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 또는 칠면조))이다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 어류, 파충류 또는 양서류이다. 비-인간 동물은 임의의 발달 단계의 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다. "질환", "장애" 및 "상태"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0726] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 대상체 상에 이식하거나, 흡수시키거나, 섭취시키거나, 주사하거나, 흡입시키거나 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.
- [0727] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체가 명시된 감염성 질환 또는 염증성 상태를 앓고 있는 동안 이루어지는, 감염성 질환 또는 염증성 상태의 중증도를 감소시키거나 또는 감염성 질환 또는 염증성 상태의 진행을 지연시키거나 늦추는 조치 ("치유적 치료")를 고려하고, 또한 대상체가 명시된 감염성 질환 또는 염증성 상태를 앓기 시작하기 전에 이루어지는 조치 ("예방적 치료")를 고려한다.
- [0728] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 질환, 투여 방식 및 대상체의 연령, 건강 및 상태와 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치유적 및 예방적 치료를 포괄한다.
- [0729] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 화합물의 "치료 유효량"은 감염성 질환 또는 염증성 상태의 치료에서 치

료 이익을 제공하거나 또는 감염성 질환 또는 염증성 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 감염성 질환 또는 염증성 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 감염성 질환 또는 염증성 상태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0730] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 화합물의 "예방 유효량"은 감염성 질환 또는 염증성 상태 또는 감염성 질환 또는 염증성 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 감염성 질환 또는 염증성 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또 다른 예방제의 예방적 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0731] 실시예

[0732] 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되고, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

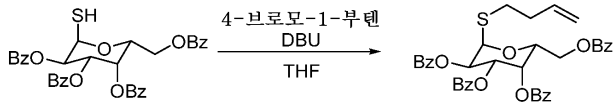
[0733] 링크사מיד 유사체의 합성

[0734] 일반적 실험 절차: 모든 반응을 달리 나타내지 않는 한 질소 양압 하에 고무 격막이 장착된 화염-건조 둥근 바닥 플라스크에서 수행하였다. 공기- 및 수분-민감성 액체를 시린지 또는 스테인레스-스틸 캐놀라를 통해 옮겼다. 달리 나타내지 않는 한, 유기 용액을 주위 온도에서 회전 증발 (하우스 진공, 약 25-40 Torr)에 의해 농축시켰다. 분석용 박층 크로마토그래피 (TLC)를 형광 지시약 (254 nm)이 함침된 실리카 겔 (0.25 mm, 60 Å 세공-크기, 230-400 메쉬, 머크 카게아(Merck KGA))로 사전코팅된 유리 플레이트를 사용하여 수행하였다. TLC 플레이트를 자외선에의 노출에 의해 가시화한 다음, 몰리브데넘산세륨암모늄 (CAM)의 수성 황산 용액, 2,4-디니트로페닐히드라진 (DNP)의 에탄올-수성 황산 용액, 또는 과망가니즈산칼륨 (KMnO₄)의 수성 수산화나트륨-탄산칼륨 용액으로 염색한 다음, 열선총을 사용하여 잠시 가열하였다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피를 스틸(Still) 등의 문헌 [Still, W. C.; Khan, M.; Mitra A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925]에 의해 기재된 바와 같이 실리카 겔 (60 Å, 15-40 μM, EMD 밀리포어 코포레이션(EMD Millipore Corp.))을 사용하여 수행하였다.

[0735] 물질: 상업용 시약 및 용매를 제공받은 대로 사용하였다.

[0736] 기기: 양성자 자기 공명 (¹H NMR) 스펙트럼을 23°C에서 브루커(Bruker) 400 (400 MHz) NMR 분광계 상에서 기록하였다. 양성자 화학적 이동은 백만분율 (ppm, δ 스케일)로 표현되고, NMR 용매 중 잔류 경수소를 참조로 한다 (CHCl₃, δ 7.26; CD₃OD, δ 3.31). 데이터는 하기와 같이 나타내어진다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, pent = 오중선, m = 다중선 및/또는 다중 공명, br = 넓음, app = 겹보기), 적분 및 헤르츠 (Hz) 단위의 커플링 상수 (J). 탄소 핵 자기 공명 스펙트럼 (¹³C NMR)을 23°C에서 브루커 400 (101 MHz) NMR 분광계 상에서 기록하였다. 탄소 화학적 이동은 백만분율 (ppm, δ 스케일)로 표현되고, NMR 용매의 탄소 공명을 참조로 한다 (CDCl₃, δ 77.16; CD₃OD, δ 49.00). 다중도는 ¹³C 신호가 자기 활성 핵 (예를 들어, ¹⁹F)에 커플링된 경우에만 보고된다. 플루오린 핵 자기 공명 스펙트럼 (¹⁹F NMR)을 23°C에서 브루커 400 (376 MHz) NMR 분광계 상에서 기록하였다. 적외선 (IR) 스펙트럼을 브루커 ALPHA FT-IR 분광계를 사용하여 취득하였다. 데이터는 하기와 같이 나타내어진다: 흡수 빈도 (cm⁻¹), 흡수 강도 (s = 강함, m = 중간, w = 약함, br = 넓음). 고해상도 질량 스펙트럼을 써모 Q 이그잭티브 플러스 오비트랩(Thermo Q Exactive Plus Orbitrap) 질량 분광계를 사용하여 하버드 유니버시티(Harvard University) 질량 분광측정 시설에서 취득하거나 또는 전기분무 이온화 (ESI)를 통해 브루커 컴팩트(Bruker Compact) qTOF 질량 분광계를 사용하여 하버드 로키엔-퍼셀 인스트루멘테이션 센터(Harvard Laukien-Purcell Instrumentation Center)에서 취득하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 정제를 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies) 1200 시리즈 정제용 HPLC 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0737] FSA1507013, FSA1507066, FSA1507068, FSA1508001, FSA1508003의 합성



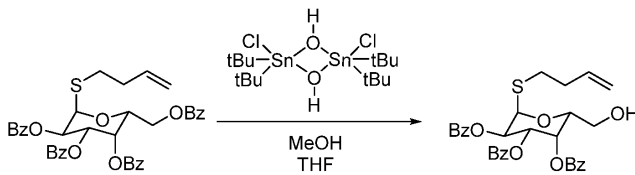
[0738]

[0739]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-(부트-3-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트:4-브로모-1-부텐 (2.48 mL, 24.5 mmol, 1.5 당량)을 증류된 THF (60mL) 중에 용해시킨 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-메르캅토테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (문헌 [Doyle, et al., Org. Lett. 2017, 19, 5802-5805]에 따라 제조됨) (10.0 g, 16.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, DBU (3.65 mL, 24.5 mmol, 1.5 당량)를 첨가하여, 백색 침전물이 즉시 형성되도록 하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (3.0 g, 4.50 mmol, 28% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.00 (ddd, J = 17.3, 8.3, 1.4 Hz, 4H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 6.09 - 5.97 (m, 2H), 5.90 - 5.84 (m, 2H), 5.69 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 3H), 4.61 (dd, J = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.19 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.16, 165.84, 165.66, 165.53, 136.19, 133.75, 133.61, 133.36, 133.35, 130.10, 130.07, 129.87, 129.85, 129.61, 129.24, 129.17, 129.14, 128.80, 128.60, 128.57, 128.40, 116.47, 82.78, 69.25, 69.08, 69.06, 67.54, 62.87, 33.78, 29.37. HRMS (ESI+, m/z): [M+Na]⁺ C₃₈H₃₄O₉S에 대한 계산치 689.1816; 실측치 689.1814.

[0740]

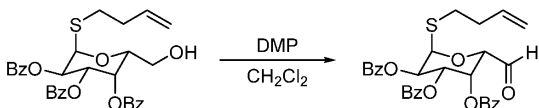
[0741]



(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: 디클로로테트라키스(1,1-디메틸에틸) 디-μ-히드록시이주석 (0.43 g, 0.752 mmol, 0.17 당량) (문헌 [Ni, M. et al., Carb. Res. 2020, 498, 108172.]에 따라 제조됨)을 무수 MeOH (30 mL) 및 무수 THF (9 mL)의 혼합물 중에 용해시킨 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-(부트-3-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (2.95 g, 4.42 mmol, 1.0 당량)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 (16시간) 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (2.0 g, 3.25 mmol, 74% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 9.4, 7.5 Hz, 3H), 7.41 (dt, J = 15.6, 7.5 Hz, 3H), 7.23 (m, 2H), 5.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.93 - 5.72 (m, 4H), 5.17 - 4.98 (m, 2H), 4.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.37 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.73, 165.81, 165.36, 136.18, 133.83, 133.51, 133.28, 130.05, 129.95, 129.70, 129.05, 128.90, 128.71, 128.50, 128.33, 116.46, 82.86, 69.85, 69.55, 69.18, 69.00, 60.78, 33.70, 29.46. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₁H₃₀O₈S에 대한 계산치 563.1734; 실측치 563.1728.

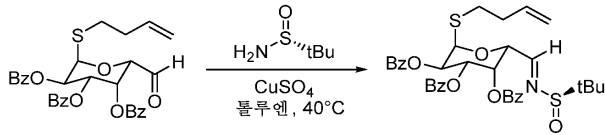
[0742]

[0743]



(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: 디클로

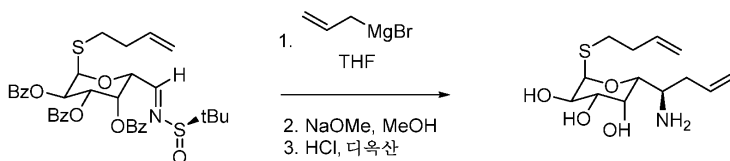
로메탄 (25 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (2.30 g, 4.09 mmol, 1.00 당량)의 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (2.61 g, 6.14 mmol, 1.50 당량)을 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (100 mL)로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (37.5 mL)에 이어서 수성 티오황산나트륨 용액 (50 wt%, 37.5 mL)으로 처리하였다. 생성된 이중층 혼합물을 23°C에서 1시간 동안 격렬히 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (3 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (37.5 mL) 및 염수 (37.5 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물 (2.27 g, 4.05 mmol, 99% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 스텝에 추가 정제 없이 사용하였다.



[0744]

[0745]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (2.27 g, 4.05 mmol, 1.00 당량), (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 (983 mg, 8.10 mmol, 2.00 당량) 및 무수 황산구리 (II) (970 mg, 6.08 mmol, 1.50 당량)의 혼합물에 무수 톨루엔 (13.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 40°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각되도록 하고, 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다 (3 x 30 mL의 CH₂Cl₂). 합한 유기 추출물을 농축시키고, 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (1.88 g, 2.83 mmol, 70% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 3H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.39 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 6.30 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.89 - 5.71 (m, 3H), 5.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 0.99 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.68, 165.45, 165.30, 164.66, 135.93, 133.59, 133.54, 133.25, 129.95, 129.89, 129.75, 129.14, 129.00, 128.96, 128.61, 128.50, 128.28, 116.72, 83.46, 71.38, 69.45, 69.05, 68.59, 57.11, 33.69, 29.76, 22.08. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₅H₃₇NO₈S₂에 대한 계산치 664.2033; 실측치 664.2023.

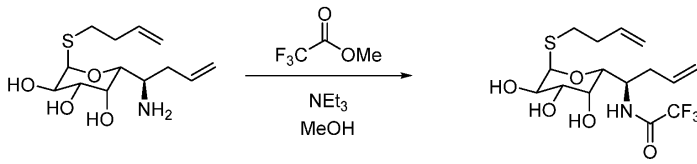


[0746]

[0747]

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-1-아미노부트-3-엔-1-일)-6-(부트-3-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올: -78°C에서 THF (4 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (0.689 g, 1.04 mmol, 1.00 당량)의 용액에 알릴 마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.92M, 3.39 mL, 3.12 mmol, 3.00 당량)를 첨가하고, -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, MeOH 중 0.5 M NaOMe (10 mL, 5.00 mmol, 4.81 당량)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 1,4-디옥산 중 4 M HCl (2.5 mL, 10.0 mmol, 9.60 당량)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (0.5% 포화 수성 NH₄OH를 함유한 DCM 중 10 - 20% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 (3 단계에 걸쳐 0.20 g, 0.691 mmol, 67% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.92 - 5.81 (m, 2H), 5.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 2H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.72 - 2.48 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 136.69, 133.93, 117.70, 114.91, 86.67, 70.97, 70.52, 68.91,

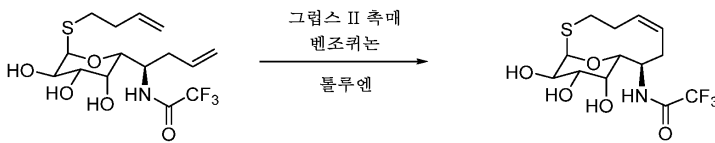
67.98, 50.81, 36.18, 33.69, 29.34. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₃H₂₃NO₄S에 대한 계산치 290.1421; 실측치 290.1423.



[0748]

[0749]

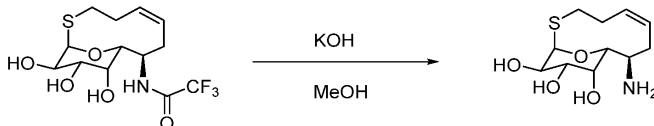
N-((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(부트-3-엔-1-일티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)부트-3-엔-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드: MeOH (15 mL) 중 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-1-아미노부트-3-엔-1-일)-6-(부트-3-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올 (0.20 g, 0.691 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸 트리플루오로아세트레이트 (90 μ L, 0.898 mmol, 1.30 당량) 및 트리에틸아민 (289 μ L, 2.07 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 (16시간) 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 에틸 아세트레이트 (20 mL)로 추출하고, 염수 (3 x 10 mL)로 세척하여 생성물 (0.21 g, 0.545 mmol, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.94 - 5.70 (m, 2H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 4H), 4.29 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 3.3, 1.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 3H), 2.39 (tddt, J = 8.1, 6.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 157.53, 157.16, 136.68, 133.89, 116.91, 114.93, 86.66, 70.71, 70.13, 68.76, 67.95, 49.73, 35.35, 33.64, 29.20. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₅H₂₂F₃NO₅S에 대한 계산치 386.1244; 실측치 386.1244.



[0750]

[0751]

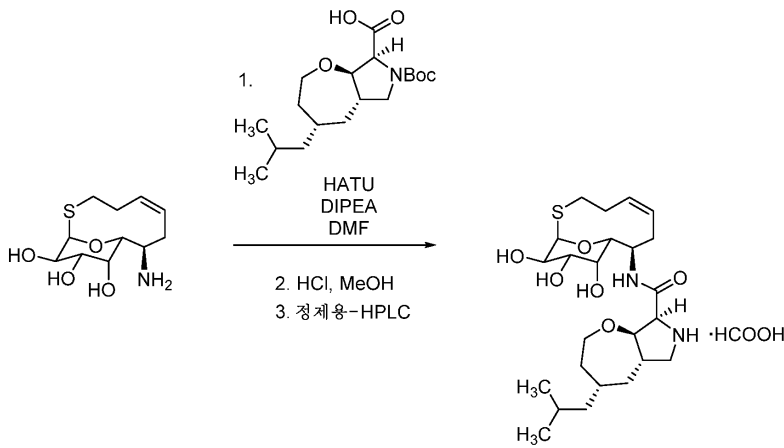
2,2,2-트리플루오로-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리테스-5-엔-8-일)아세트아미드: N-((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(부트-3-엔-1-일티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)부트-3-엔-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (0.21 g, 0.545 mmol, 1.00 당량)를 톨루엔 (1360 mL) 중에 용해시키고, 용액을 환류 하에 가열하였다. 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시킨 새로 승화된 벤조퀴논 (23.6 mg, 0.218 mmol, 0.40 당량) 및 그룹스 II 촉매 (92.6 mg, 0.109 mmol, 0.20 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 환류 하에 20분 교반한 후, 반응 혼합물을 DMSO (0.77 mL, 10.9 mmol, 20.0 당량)로 켄칭하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세트레이트 (15 mL) 및 염수 (15 mL) 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세트레이트 (3 x 15 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 감압 하에 농축시킨 후, 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5 - 10% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 (75 mg, 0.21 mmol, 39% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.67 - 5.51 (m, 2H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 11.1, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 13.9, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.99 (tdd, J = 13.5, 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 157.49, 157.12, 133.39, 124.10, 117.53, 114.67, 88.97, 71.64, 68.61, 68.51, 67.75, 47.96, 32.88, 27.13, 27.09. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₃H₁₈F₃NO₅S에 대한 계산치 358.0931; 실측치 358.0932.



[0752]

[0753]

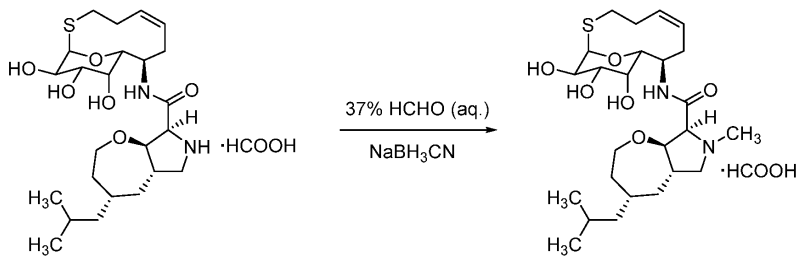
(1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올: MeOH (5 mL) 중에 용해시킨 2,2,2-트리플루오로-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)아세트아미드 (40 mg, 0.112 mmol, 1.00 당량)의 용액에 20% w/v 수성 KOH (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (0.5% 수성 NH₃을 함유한 DCM 중 10 - 15% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 (29 mg, 0.112 mmol, 99% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.69 (td, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 5.64 - 5.56 (m, 1H), 5.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (td, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 136.08, 123.68, 90.32, 72.74, 70.95, 69.68, 68.87, 49.81, 34.13, 28.56, 28.41. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₁H₁₉NO₄S에 대한 계산치 262.1108; 실측치 262.1107.



[0754]

[0755]

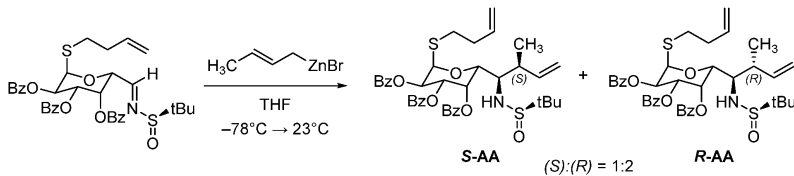
(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-8-(((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-움 포르메이트 (FSA1507013 · HCOOH): DMF (0.5 mL) 중에 용해시킨 (1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 (8.4 mg, 0.032 mmol, 1.00 당량)의 용액에 (4S,5aS,8S,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (13.2 mg, 0.039 mmol, 1.20 당량), HATU (14.7 mg, 0.039 mmol, 1.20 당량) 및 DIPEA (33.6 μL, 0.193 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후, MeOH 중 1 M HCl (3 mL, 3.00 mmol, 93.8 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1507013 · HCOOH (2 단계에 걸쳐 5.0 mg, 0.0094 mmol, 29% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (s, 2H), 5.74 - 5.53 (m, 2H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 4.01 (td, J = 10.3, 4.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.1, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.32 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 5H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.6 Hz, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 166.62, 166.15, 133.07, 124.72, 88.93, 79.62, 71.62, 69.26, 68.54, 67.92, 67.81, 60.43, 46.68, 42.09, 35.66, 35.17, 34.74, 32.92, 27.14, 24.89, 21.77, 21.53. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₄H₄₀N₂O₆S에 대한 계산치 485.2680; 실측치 485.2687.



[0756]

[0757]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-7-메틸-8-(((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리테스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-움 포르메이트 (FSA1508003 · HCOOH): 소듐 시아노보로하이드라이드 (2.4 mg, 0.038 mmol, 10 당량)를 37% w/w 수성 포름알데히드 (15.4 mg, 0.114 mmol, 50 당량) 중 FSA1507013 · HCOOH (2.0 mg, 0.0038 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 주위 온도에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 탄산나트륨 (10 mL)으로 켄칭하고, CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30 분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1508003 · HCOOH (2.0 mg, 0.0037 mmol, 97% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (br s, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 2H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 14.1, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.99 (qd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 6H), 2.30 (qdd, J = 11.7, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 0.94 (q, J = 11.7, 11.0 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 134.78, 125.79, 90.32, 81.52, 72.95, 72.73, 71.00, 70.03, 69.23, 69.02, 59.60, 49.05, 48.09, 45.04, 41.27, 37.71, 37.12, 35.47, 34.27, 28.62, 28.55, 26.30, 23.21, 22.91. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₅H₄₂N₂O₆S에 대한 계산치 499.2836; 실측치 499.2834.



[0758]

[0759]

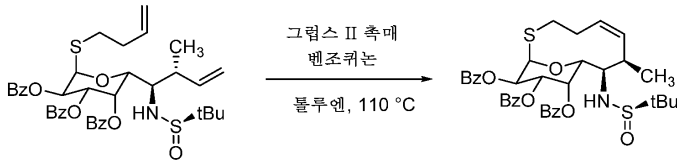
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-(((1R,2S)-1-(((R)-tert-부틸술퍼닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (S-AA) 및 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-(((1R,2R)-1-(((R)-tert-부틸술퍼닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (R-AA): -78°C에서 THF (5 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-((E)-(((R)-tert-부틸술퍼닐)아미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (0.320 g, 0.483 mmol, 1.00 당량)의 용액에 크로틸아연 브로마이드 (문헌 [Krasovskiy, A.; KnocheI, P. Synthesis 2006, 890-891]에 따라 제조됨) (THF 중 0.20M, 7.2 mL, 1.44 mmol, 3.00 당량)를 첨가하고, 밤새 실온까지 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 염화암모늄 (20 mL)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 40% 에틸 아세테이트)을 통해 정제하여 생성물 R-AA (129.3 mg, 0.180 mmol, 37% 수율)를 주요 제1-용리 생성물로서 및 S-AA (64.7 mg, 0.090 mmol, 19% 수율)를 부차 제2-용리 생성물로서, 둘 다 백색 발포체로서 수득하였다.

[0760]

R-AA: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.25 - 6.20 (m, 1H), 6.08 - 5.92 (m, 2H), 5.83 - 5.67 (m, 3H), 5.17 (dt, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.90 (pent, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78

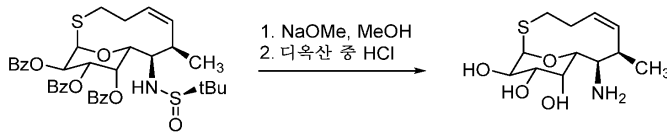
- 2.62 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.12 (d, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.96, 165.44, 165.22, 138.72, 136.14, 133.56, 133.53, 133.16, 130.10, 130.07, 129.93, 129.72, 129.36, 129.24, 128.78, 128.56, 128.26, 116.68, 116.62, 83.97, 70.49, 69.70, 69.36, 69.10, 60.01, 57.12, 37.80, 33.88, 30.57, 23.03, 16.64. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₉H₄₅NO₈S₂에 대한 계산치 720.2659; 실측치 720.2655.

[0761] S-AA: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.89 - 5.71 (m, 3H), 5.67 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 5.10 - 4.94 (m, 2H), 4.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.85, 165.44, 165.28, 140.70, 136.22, 133.73, 133.54, 133.22, 130.11, 130.07, 129.87, 129.51, 129.27, 129.24, 128.85, 128.57, 128.32, 116.70, 116.14, 83.91, 69.71, 69.13, 68.96, 68.92, 60.07, 56.82, 39.98, 33.90, 30.39, 22.94, 16.05. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₉H₄₅NO₈S₂에 대한 계산치 720.2659; 실측치 720.2653.



[0762]

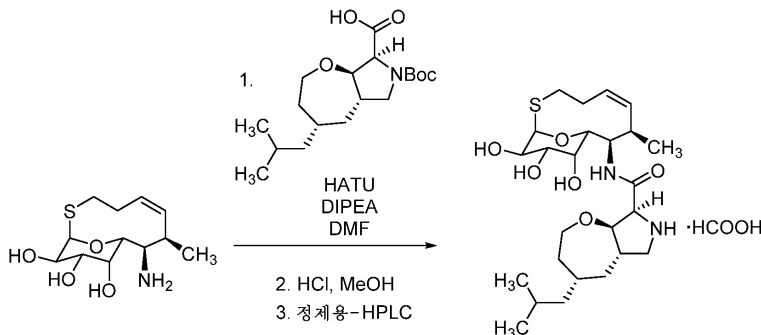
[0763] (1R,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-(((1R,2R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (129.3 mg, 0.180 mmol, 1.00 당량)를 톨루엔 (895 mL) 중에 용해시키고, 용액을 환류 하에 가열하였다. 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시킨 새로 승화된 벤조퀴논 (7.8 mg, 0.072 mmol, 0.40 당량) 및 그룹스 II 촉매 (30.6 mg, 0.036 mmol, 0.20 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 환류 하에 20분 교반한 후, 반응 혼합물을 DMSO (0.25 mL, 3.6 mmol, 20.0 당량)로 켄칭하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 염수 (10 mL) 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15 - 45% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (24 mg, 0.0347 mmol, 19% 수율)을 담황색 필름 으로서 수득하였으며, 이는 NMR에 의해 회전장애이성질체의 74:26 혼합물로서 존재하는 것으로 밝혀졌다. 명확성을 위해, 주요 회전장애이성질체에 상응하는 피크만이 제시된다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.75 - 5.61 (m, 3H), 5.52 (td, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 10.4, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.96 (qd, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.01, 165.54, 165.06, 133.55, 133.36, 133.06, 131.93, 130.86, 130.11, 130.08, 129.97, 129.87, 129.57, 129.29, 128.70, 128.60, 128.22, 85.39, 70.43, 70.33, 69.31, 68.67, 59.54, 57.49, 33.84, 32.28, 28.10, 23.12, 17.60. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₇H₄₁NO₈S₂에 대한 계산치 692.2346; 실측치 692.2337.



[0764]

[0765]

(1R,7S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올: MeOH 중 NaOMe (0.5 M, 1.0 mL, 0.5 mmol, 14.4 당량)를 (1R,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (24 mg, 0.0347 mmol, 1.00 당량)에 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 디옥산 중 HCl (4.0 M, 0.25 mL, 1.0 mmol, 28.8 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 (2 단계에 걸쳐 7.3 mg, 0.0265 mmol, 76% 수율)을 담황색 필름으로서 수득하였다. NMR은 생성물이 그의 포르메이트 염보다는 그의 유리 염기로서 단리되었다는 것을 나타냈다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.64 (td, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (td, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 11.1, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 14.0, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.93 (qd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 134.66, 129.25, 90.23, 72.51, 70.68, 69.52, 68.78, 55.20, 33.88, 30.84, 29.06, 16.94. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₂H₂₁NO₄S에 대한 계산치 276.1264; 실측치 276.1263.



[0766]

[0767]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-8-(((1R,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-음 포르메이트 (FSA1507066 · HCOOH): DMF (0.5 mL) 중 용해시킨 (1R,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 (7.3 mg, 0.0265 mmol, 1.00 당량)에 (4S,5aS,8S,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (10.8 mg, 0.032 mmol, 1.20 당량), HATU (12.0 mg, 0.032 mmol, 1.20 당량) 및 DIPEA (27.7 μL, 0.159 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후, MeOH 중 1M HCl (1 mL, 1.00 mmol, 37.7 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1507066 · HCOOH (2 단계에 걸쳐 5.0 mg, 0.0092 mmol, 35% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (br s, 1H), 5.50 (td, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (td, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 4H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.81 (td, J = 11.6, 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 13.9, 4.0, 2.2 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 10.7, 7.1, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.69 (td, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.58 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.5 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 169.22, 168.65, 132.52, 132.20, 90.19, 80.95, 72.91, 72.14, 70.01, 69.50, 69.11, 62.27, 53.96, 49.50, 48.13, 43.67, 37.31, 36.43,

36.06, 34.11, 32.54, 29.03, 26.29, 23.17, 22.93, 17.45. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₅H₄₂N₂O₆S에 대한 계산치 499.2836; 실측치 499.2834.

[0768] FSA1507066 · HCOOH를 제조하고, 단일 부분입체이성질체로서 단리하였다. C-7 메틸 기를 R-입체중심으로서 할당하였다. 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 C-7 메틸 기에 R 또는 S-입체중심을 갖는 화합물이 본원에 기재된 합성 경로에 의해 수득가능하다는 것을 인식할 것이다.



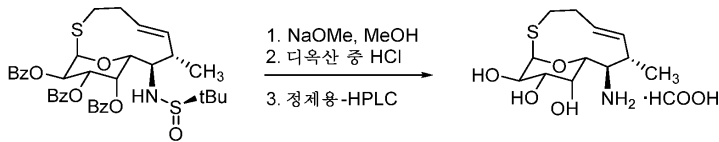
[0770] (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-7-메틸-8-(((1R,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리테스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-움 포르메이트 (FSA1508001 · HCOOH): 소듐 시아노보로하이드라이드 (2.4 mg, 0.038 mmol, 10 당량)를 37% w/w 수성 포름알데히드 (15.4 mg, 0.114 mmol, 50 당량) 중 FSA1507066 · HCOOH (2.1 mg, 0.0038 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 주위 온도에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 탄산나트륨 (10 mL)으로 켄칭하고, CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1508001 · HCOOH (1.9 mg, 0.0034 mmol, 89% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (br s, 1H), 5.52 (td, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.34 (td, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.0, 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.1, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.97 (qd, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.54 (m, f4H), 2.30 (dt, J = 11.9, 5.9, 2.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (hept, J = 6.7 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 1H), 0.894 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.887 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 170.31, 166.89, 132.54, 132.22, 90.18, 81.54, 73.25, 72.88, 72.37, 70.06, 69.39, 68.85, 59.71, 53.49, 48.11, 45.13, 41.51, 37.73, 37.22, 35.36, 34.07, 32.26, 29.07, 26.29, 23.22, 22.91, 17.54. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₄N₂O₆S에 대한 계산치 513.2993; 실측치 513.2992.

[0771] FSA1508001 · HCOOH를 제조하고, 단일 부분입체이성질체로서 단리하였다. C-7 메틸 기를 R-입체중심으로서 할당하였다. 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 C-7 메틸 기에 R 또는 S-입체중심을 갖는 화합물이 본원에 기재된 합성 경로에 의해 수득가능하다는 것을 인식할 것이다.



[0773] (1R,7S,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리테스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(부트-3-엔-1-일티오)-6-(((1R,2S)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (64.7 mg, 0.090 mmol, 1.00 당량)를 톨루엔 (445 mL) 중에 용해시키고, 용액을 환류 하에 가열하였다. 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시킨 새로 승화된 벤조퀴논 (3.9 mg, 0.036 mmol, 0.40 당량) 및 그룹 II 촉매 (15.3 mg, 0.018 mmol, 0.20 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 환류 하에 20분 교반한 후, 반응 혼합물을 DMSO (0.25 mL, 3.6 mmol, 40.0 당량)로 켄칭하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸

아세테이트 (5 mL) 및 염수 (5 mL) 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15 - 45% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (4 mg, 0.0058 mmol, 6% 수율)을 담황색 필름으로서 수득하였다. 생성물은 NMR에 의해 회전장애이성질체의 66:34 혼합물로서 존재하는 것으로 밝혀졌다. 명확성을 위해, 주요 회전장애이성질체에 상응하는 피크만이 제시된다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.09 - 5.96 (m, 2H), 5.78 - 5.56 (m, 3H), 5.31 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.68 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 2.10 (q, J = 13.5, 12.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.26 (d, J = 9.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.19, 165.94, 165.53, 133.71, 133.55, 133.28, 133.07, 131.90, 130.14, 130.11, 130.06, 129.97, 129.82, 129.26, 128.79, 128.60, 128.36, 88.29, 70.34, 69.82, 69.50, 69.45, 57.38, 56.61, 38.20, 37.95, 35.69, 22.89, 18.94. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₇H₄₁NO₈S₂에 대한 계산치 692.2346; 실측치 692.2338.



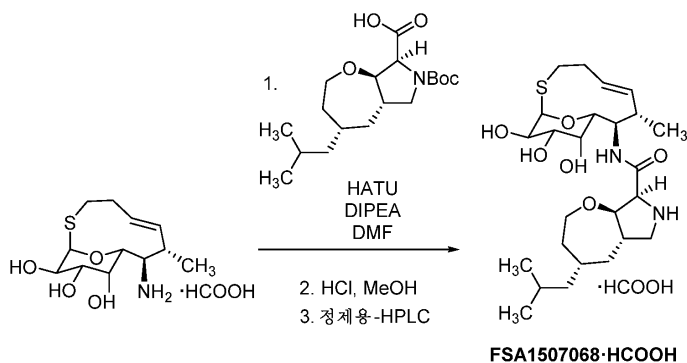
[0774]

[0775]

(1R,7S,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-아미늄 포르메이트: MeOH 중 NaOMe (0.5 M, 1.0 mL, 0.5 mmol, 86.2 당량)를 (1R,7S,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-((R)-tert-부틸술폰닐)아미노-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (4 mg, 0.0058 mmol, 1.00 당량)에 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 디옥산 중 HCl (4.0 M, 0.25 mL, 1.0 mmol, 172.4 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 (2 단계에 걸쳐 1.5 mg, 0.0047 mmol, 80% 수율)을 담황색 필름으로서 수득하였다.

[0776]

생성물은 문헌 [Hu et al. (Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. J. Org. Chem. 2012, 77, 5198-5202)]에 의해 보고된 방법에 의해 검증된 바와 같이, NMR에 의해 회전장애이성질체의 54:46 혼합물로서 존재하는 것으로 밝혀졌다. 명확성을 위해, 주요 회전장애이성질체에 상응하는 피크만이 제시된다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 15.8, 9.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.57 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 167.92, 135.36, 131.44, 89.91, 71.68, 70.38, 70.23, 69.63, 57.26, 43.88, 36.06, 29.03, 18.09. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₂H₂₁NO₄S에 대한 계산치 276.1264; 실측치 276.1264.



[0777]

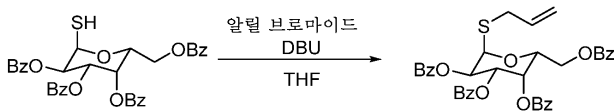
[0778]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,7S,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아

비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1507068·HCOOH): DMF (0.1 mL) 중에 용해시킨 ((1R,7S,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-아미늄 포르메이트 (1.5 mg, 0.0047 mmol, 1.00 당량)에 (4S,5aS,8S,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (1.9 mg, 0.0056 mmol, 1.20 당량), HATU (2.1 mg, 0.0056 mmol, 1.20 당량) 및 DIPEA (5.9 uL, 0.0336 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후, MeOH 중 1M HCl (0.5 mL, 0.50 mmol, 106 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1507068·HCOOH (2 단계에 걸쳐 0.737 mg, 0.00135 mmol, 29% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.38 (s, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 2H), 5.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 3H), 4.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.21 (dt, J = 14.6, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.71 - 2.47 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 4H), 1.31 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 168.17, 168.09, 136.37, 131.08, 93.81, 80.95, 72.81, 71.80, 70.59, 69.95, 69.05, 62.51, 52.01, 49.59, 48.11, 43.57, 40.93, 37.86, 37.28, 36.49, 36.20, 36.02, 26.29, 23.16, 22.93, 16.73. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₅H₄₂N₂O₆S에 대한 계산치 499.2836; 실측치 499.2836.

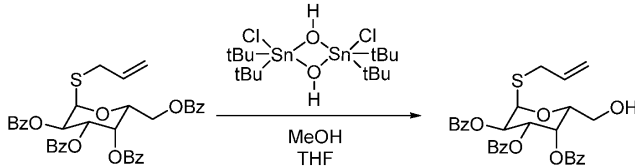
[0779] FSA1507068·HCOOH를 제조하고, 단일 부분입체이성질체로서 단리하였다. C-7 메틸 기를 S-입체중심으로서 할당하였다. 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 C-7 메틸 기에 R 또는 S-입체중심을 갖는 화합물이 본원에 기재된 합성 경로에 의해 수득가능하다는 것을 인식할 것이다.

[0780] FSA1503054, FSA1503055, FSA1503058의 합성



[0781]

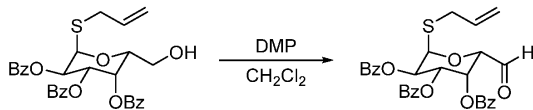
[0782] (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: 알릴 브로마이드 (2.12 mL, 24.5 mmol, 1.5 당량)를 증류된 THF (60mL) 중에 용해시킨 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-메르캅토테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (10.0 g, 16.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, DBU (3.65 mL, 24.5 mmol, 1.5 당량)를 첨가하여, 백색 침전물이 즉시 형성되도록 하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (6.38 g, 9.78 mmol, 60% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.06 - 6.03 (m, 1H), 5.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.96 - 5.84 (m, 2H), 5.72 (dddd, J = 16.9, 9.9, 8.6, 5.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 13.6, 8.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.14, 165.71, 165.68, 165.55, 133.75, 133.61, 133.40, 133.36, 132.73, 130.11, 130.06, 129.86, 129.85, 129.63, 129.24, 129.17, 129.14, 128.79, 128.61, 128.60, 128.41, 118.45, 81.21, 69.32, 69.18, 68.81, 67.54, 62.76, 32.15. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₇H₃₂O₉S에 대한 계산치 653.1840; 실측치 653.1832.



[0783]

[0784]

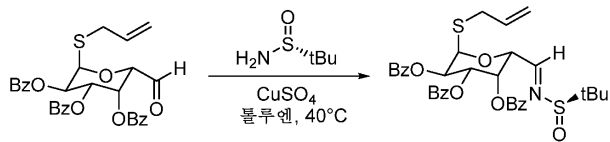
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: 디클로로 테트라키스(1,1-디메틸에틸) 디- μ -히드록시이주석 (0.30 g, 0.521 mmol, 0.17 당량)을 무수 MeOH (20 mL) 및 무수 THF (6 mL)의 혼합물 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (2.00 g, 3.06 mmol, 1.0 당량)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 (16시간) 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (1.37 g, 2.50 mmol, 82% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 6H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.99 - 5.84 (m, 4H), 5.77 (dddd, $J = 16.9, 9.9, 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.75 (td, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.29 (ddt, $J = 13.8, 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.19 (ddt, $J = 13.8, 5.9, 1.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.81, 165.79, 165.49, 133.93, 133.62, 133.40, 133.12, 130.17, 130.06, 129.82, 129.16, 129.15, 129.02, 128.82, 128.62, 128.44, 118.27, 81.53, 69.91, 69.79, 69.39, 69.03, 60.93, 32.46. HRMS (ESI+, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 계산치 549.1578; 실측치 549.1570.



[0785]

[0786]

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(알릴티오)-6-포르말테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: 디클로로메탄 (15 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (1.37 g, 2.50 mmol, 1.00 당량)의 용액에 테스-마르틴 피아이오디난 (1.59 g, 3.75 mmol, 1.50 당량)을 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (60 mL)로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (22.5 mL)에 이어서 수성 티오황산나트륨 용액 (50 wt%, 22.5 mL)으로 처리하였다. 생성된 이중층 혼합물을 23°C에서 1시간 동안 격렬히 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (22.5 mL) 및 염수 (22.5 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물 (1.37 g, 2.49 mmol, 100% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 술핀이민 축합에 추가 정제 없이 사용하였다.

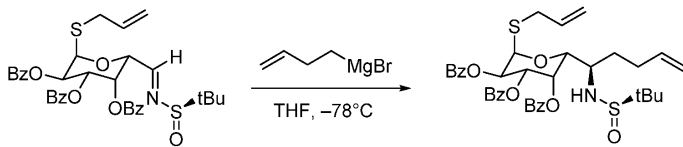


[0787]

[0788]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((E)-(((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(알릴티오)-6-포르말테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (1.37 g, 2.49 mmol, 1.00 당량), (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 (604 mg, 4.98 mmol, 2.00 당량) 및 무수 황산구리 (II) (596 mg, 3.74 mmol, 1.50 당량)의 혼합물에 무수 톨루엔 (8 mL)을 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 40°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였으며, 그 동안 현탁액은 비취색으로 변하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각되도록 하고, 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다 (3 x 15 mL의 CH_2Cl_2). 합한 유기 추출물을 농축시키고, 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 (1.05 g, 1.62 mmol, 65% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, J

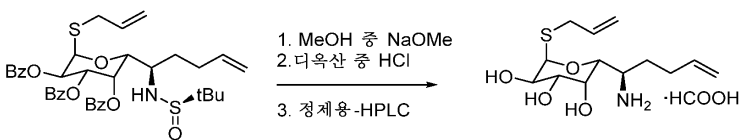
= 2.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 4H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 5.74 (dddd, J = 16.8, 9.8, 8.5, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 13.8, 5.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.58, 165.51, 165.37, 133.66, 133.61, 133.32, 132.45, 129.99, 129.95, 129.80, 129.19, 129.03, 128.99, 128.66, 128.57, 128.34, 118.83, 81.81, 71.47, 69.49, 69.40, 68.34, 57.15, 32.46, 22.14. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₄H₃₅NO₈S₂에 대한 계산치 650.1877; 실측치 650.1867.



[0789]

[0790]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트: -78°C에서 THF (3 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)메틸테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (0.200 g, 0.309 mmol, 1.00 당량)의 용액에 부테닐 마그네슘 브로마이드 (문헌 [Wolleb, H.; Ogawa, S.; Schneider, M.; Shemet, A.; Muri, J.; Kopf, M.; Carreira, E. M. Org. Lett. 2018, 20, 10, 3014-3016]에 따라 제조됨) (THF 중 0.22M, 1.68 mL, 0.370 mmol, 1.20 당량)를 첨가하고, -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 염화암모늄 (15 mL)으로 킨칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬-칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 40% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 생성물 (0.188 g, 0.266 mmol, 86% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 3H), 5.20 (dd, J = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 13.7, 8.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.35 (ddt, J = 14.6, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 2H), 1.19 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.78, 165.74, 165.49, 137.73, 133.81, 133.59, 133.31, 132.67, 130.11, 130.04, 129.80, 129.27, 129.17, 129.17, 128.83, 128.60, 128.38, 118.69, 115.54, 81.68, 70.47, 69.88, 68.91, 68.72, 56.33, 54.75, 32.58, 30.51, 29.76, 22.74. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₈H₄₃NO₈S₂에 대한 계산치 706.2503; 실측치 706.2500.

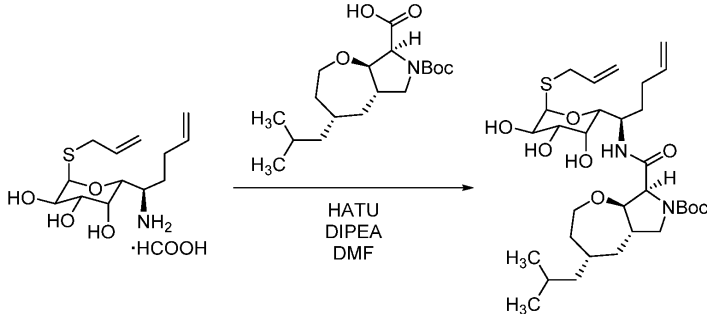


[0791]

[0792]

(R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)펜트-4-엔-1-아미늄 포르메이트: MeOH 중 NaOMe (0.5 M, 4.0 mL, 2.0 mmol, 14.1 당량)를 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (100 mg, 0.142 mmol, 1.00 당량)에 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 디옥산 중 HCl (4.0 M, 1.00 mL, 4.0 mmol, 28.2 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 (2 단계에 걸쳐 35 mg, 0.104 mmol, 73% 수율)을 담황색 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (br s, 1H), 5.93 - 5.78 (m, 2H), 5.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.03 (m, 4H),

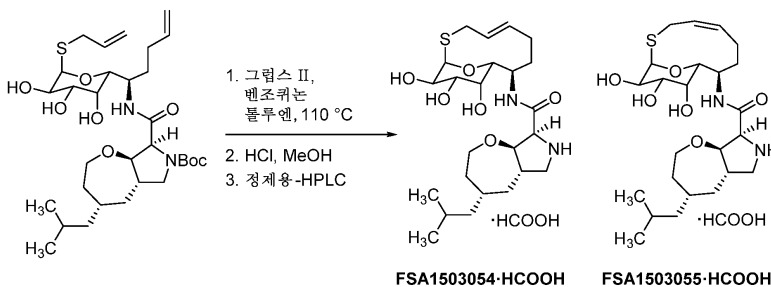
4.30 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.16 (m, J = 6.8, 6.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 169.28, 137.74, 135.32, 117.73, 116.76, 86.74, 71.55, 70.47, 68.91, 68.70, 54.16, 33.36, 30.63, 29.50. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₃H₂₃N₄O₄S에 대한 계산치 290.1421; 실측치 290.1423.



[0793]

[0794]

tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)펜트-4-엔-1-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트: DMF (2.5 mL) 중에 용해시킨 (R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)펜트-4-엔-1-아미늄 포르메이트 (35 mg, 0.104 mmol, 1.00 당량)에 (4S,5aS,8S,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (42.1 mg, 0.125 mmol, 1.20 당량), HATU (46.8 mg, 0.125 mmol, 1.20 당량) 및 DIPEA (108 μL, 0.624 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL) 중에 재용해시키고, 1:1 염수 : 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 생성물 (41 mg, 0.0669 mmol, 64% 수율)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 올레핀 복분해에 추가 정제 없이 사용하였다.



[0795]

[0796]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-4-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1503054 · HCOOH) 및 (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-4-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1503055 · HCOOH): tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)펜트-4-엔-1-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (41 mg, 0.0669 mmol, 1.00 당량)를 톨루엔 (330 mL) 중에 용해시키고, 용액을 환류 하에 가열하였다. 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시킨 새로 승화된 벤조퀴논 (2.9 mg, 0.026 mmol, 0.40 당량) 및 그룹스 II 촉매 (11.3 mg, 0.013 mmol, 0.20 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 환류 하에 20분 교반한 후, 반응 혼합물을 DMSO (0.236 mL, 3.35 mmol, 50 당량)로 켄칭하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 염수 (10 mL) 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다.

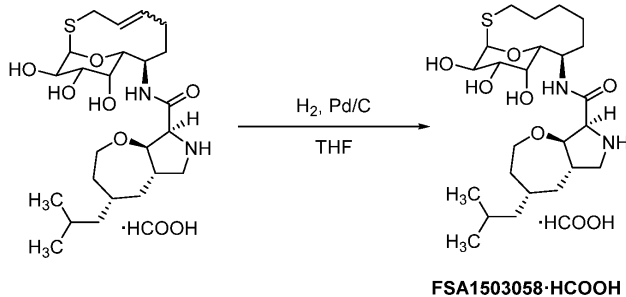
[0797]

감압 하에 농축시킨 후, MeOH 중 1M HCl (1 mL, 1.00 mmol, 25.6 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1503054 · HCOOH를 부차 생성물 (3 단계에 걸쳐 0.731 mg, 0.00138 mmol,

1.3% 수율)로서 및 FSA1503055·HCOOH (3 단계에 걸쳐 0.932 mg, 0.00176 mmol, 1.7% 수율)를 주요 생성물로서, 둘 다 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. 추가로, 혼합된 분획 (3 단계에 걸쳐 0.666 mg, 0.00126 mmol, 1.2% 수율)을 또한 수득하고, 후속 올레핀 환원에 사용하였다.

[0798] FSA1503054·HCOOH: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (br s, 1H), δ 5.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 6H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 485.2680; 실측치 485.2682.

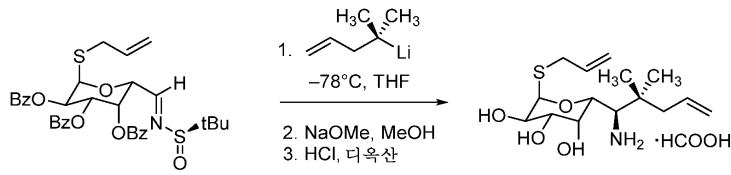
[0799] FSA1503055·HCOOH: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (br s, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.46 (q, $J = 9.8, 9.3$ Hz, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 4H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.81 - 1.57 (m, 5H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 485.2680; 실측치 485.2684.



[0800]

[0801] (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데칸-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1503058·HCOOH): FSA1503054·HCOOH 및 FSA1503055·HCOOH의 혼합물 (0.666 mg, 1.26 μmol , 1.00 당량)에 THF (1 mL)를 첨가하고, 교반하면서 아르곤으로 폭기하였다. 폭기하면서, 10 wt% Pd/C (1 mg, 0.94 μmol , 0.75 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 폭기 바늘을 제거하고, 수소 풍선에 연결된 바늘로 대체하였다. 용액을 수소 기체로 5분 동안 폭기한 다음, 바늘을 용액 위로 들어올리고, 용액을 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 시린지 필터를 사용하여 여과해내고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H_2O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 FSA1503058·HCOOH (0.577 mg, 1.08 μmol , 86% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (br s, 1H), 5.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 2H), 4.28 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.97 (dt, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.46 (td, $J = 13.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.24 (dtd, $J = 11.7, 9.8, 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 6H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 487.2836; 실측치 487.2841.

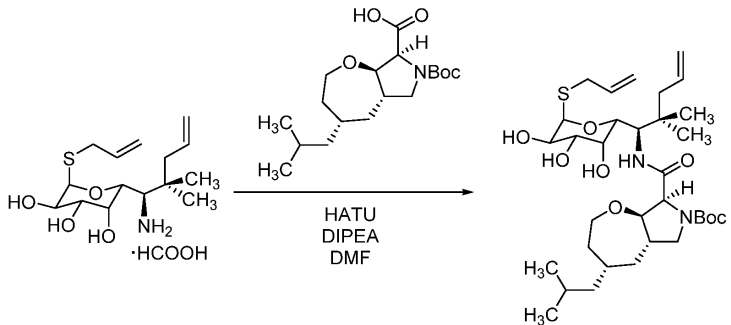
[0802] FSA1504066A, FSA1504066B 및 FSA1504068의 합성



[0803]

[0804]

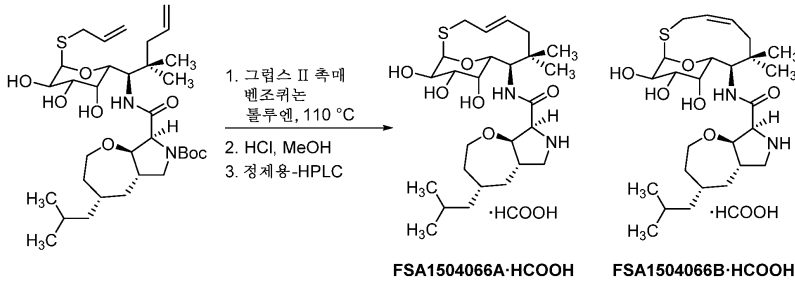
(R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-2,2-디메틸펜트-4-엔-1-아미늄 포르메이트: -78°C에서 THF (1 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술폰)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (0.100 g, 0.154 mmol, 1.00 당량)의 용액을 -78°C에서 (2-메틸펜트-4-엔-2-일)리튬 (문헌 [Mudryk, B.; Cohen, T. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3855-3865.]에 따라 제조됨) (THF 중 0.15M, 3.08 mL, 0.462 mmol, 3.00 당량)에 첨가하였다. 반응물을 0°C로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, MeOH 중 0.5 M NaOMe (2 mL, 1.00 mmol, 6.49 당량)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 1,4-디옥산 중 4 M HCl (0.5 mL, 2.0 mmol, 12.99 당량)을 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 (3 단계에 걸쳐 16 mg, 0.044 mmol, 29% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (br s, 1H), 5.97 - 5.77 (m, 2H), 5.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 - 5.09 (m, 4H), 4.47 (dd, J = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 169.95, 135.35, 134.28, 119.90, 117.78, 87.04, 72.17, 71.52, 68.74, 67.87, 62.77, 45.39, 36.51, 33.63, 24.85, 23.44. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₅H₂₇NO₄S에 대한 계산치 318.1734; 실측치 318.1738.



[0805]

[0806]

tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-2,2-디메틸펜트-4-엔-1-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트: DMF (1.0 mL) 중에 용해시킨 (R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-2,2-디메틸펜트-4-엔-1-아미늄 포르메이트 (16 mg, 0.044 mmol, 1.00 당량)에 (4S,5aS,8S,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (17.8 mg, 0.053 mmol, 1.20 당량), HATU (19.8 mg, 0.053 mmol, 1.20 당량) 및 DIPEA (45.7 μL, 0.264 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 재용해시키고, 1:1 염수:포화 수성 NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 생성물 (25 mg, 0.039 mmol, 89% 수율)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 올레핀 부분해에 추가 정제 없이 사용하였다.



[0807]

[0808]

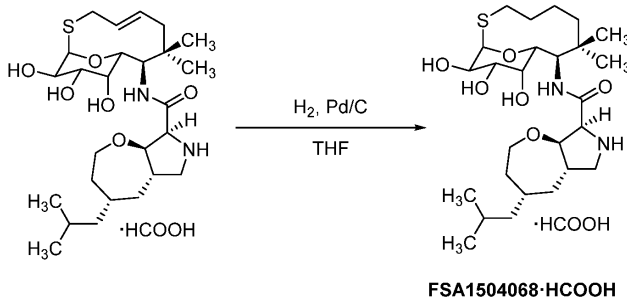
(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-7,7-디메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-4-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복시아미드 포르메이트 염 (FSA1504066A·HCOOH) 및 (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-7,7-디메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-4-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복시아미드 포르메이트 염 (FSA1504066B·HCOOH): tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-2,2-디메틸펜트-4-엔-1-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (25 mg, 0.039 mmol, 1.00 당량)를 톨루엔 (190 mL) 중에 용해시키고, 용액을 환류 하에 가열하였다. 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시킨 새로 승화된 벤조퀴논 (1.7 mg, 0.015 mmol, 0.40 당량) 및 그룹스 II 촉매 (6.6 mg, 0.0078 mmol, 0.20 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 환류 하에 20분 교반한 후, 반응 혼합물을 DMSO (0.275 mL, 3.9 mmol, 100 당량)로 쉐킷하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 염수 (5 mL) 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 감압 하에 농축시킨 후, MeOH 중 1 M HCl (1 mL, 1.00 mmol, 25.6 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1504066A·HCOOH를 주요 제1-용리 생성물 (3 단계에 걸쳐 1.911 mg, 0.00342 mmol, 8% 수율)로서 및 FSA1504066B·HCOOH (3 단계에 걸쳐 1.492 mg, 0.00267 mmol, 6% 수율)를 부차 제2-용리 생성물로서, 둘 다 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. 추가로, 혼합된 분획 (3 단계에 걸쳐 1.262 mg, 0.00226 mmol, 5% 수율)을 또한 수득하고, 후속 올레핀 환원에 사용하였다.

[0809]

FSA1504066A·HCOOH: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (br s, 1H), 5.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 3H), 4.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.78 (td, J = 11.2, 10.7, 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 11.3, 7.6 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 1H) 0.97 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 168.77, 167.97, 132.57, 126.77, 89.91, 81.31, 72.96, 72.20, 71.16, 70.15, 69.01, 62.47, 57.66, 49.28, 48.10, 43.63, 40.31, 37.33, 36.51, 35.99, 35.72, 32.58, 26.51, 26.29, 23.17, 22.92. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₄N₂O₆S에 대한 계산치 513.2993; 실측치 513.2992.

[0810]

FSA1504066B·HCOOH는 NMR에 의해 2종의 평형을 이룬 회전장애이성질체의 혼합물로서 존재하는 것으로 밝혀졌으며, 합체 온도는 주위 온도에 근접하였다. 이로 인해 ¹H 및 ¹³C 스펙트럼 둘 다에서 아미노당 모이어티에 속하는 피크가 상당히 넓어지고/거나 가시성이 불량해졌으며, 이는 -60°C에서 VT-NMR에 의해 해상될 수 있습니다. 용이한 비교를 위해, 23°C에서 수득된 스펙트럼에 상응하는 피크가 제시된다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 5.53 (pent, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 3H), 4.15 (br s, 1H), 4.00 (dt, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.64 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.29 - 1.16 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 167.42, 81.18, 71.03, 69.19, 62.00, 49.54, 48.11, 43.45, 38.82, 37.41, 36.16, 36.02, 26.29, 25.67, 23.15, 22.93. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₄N₂O₆S에 대한 계산치 513.2993; 실측치 513.2991.



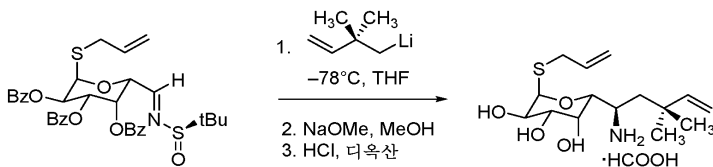
[0811]

[0812]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R)-10,11,12-트리히드록시-7,7-디메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데칸-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염: FSA1504066A · HCOOH 및 FSA1504066B · HCOOH의 혼합물 (1.262 mg, 2.26 μmol, 1.00 당량)에 THF (1 mL)를 첨가하고, 교반하면서 아르곤으로 폭기하였다. 폭기하면서, 10 wt% Pd/C (1 mg, 0.94 μmol, 0.42 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 폭기 바늘을 제거하고, 수소 풍선에 연결된 바늘로 대체하였다. 용액을 수소 기체로 5분 동안 폭기한 다음, 바늘을 용액 위로 들어올리고, 용액을 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 시린지 필터를 사용하여 여과해내고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 FSA1504068 · HCOOH (0.894 mg, 1.59 μmol, 71% 수율)를 맑은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (br s, 1H), 5.39 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.62 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 6H), 1.54 (s, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₆N₂O₆S에 대한 계산치 515.3149; 실측치 515.3156.

[0813]

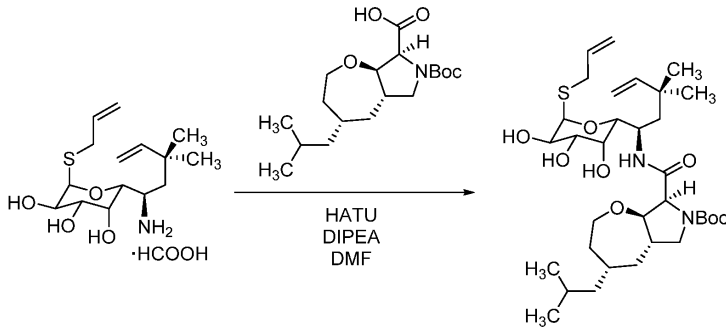
FSA1503085의 합성



[0814]

[0815]

(R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-아미늄 포르메이트: -78°C에서 THF (1 mL) 중에 용해시킨 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(알릴티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술폰일)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (0.100 g, 0.154 mmol, 1.00 당량)의 용액을 -78°C에서 (2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)리튬⁷ (THF 중 0.15 M, 3.08 mL, 0.462 mmol, 3.00 당량)에 첨가하였다. 반응물을 0°C로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, MeOH 중 0.5 M NaOMe (2 mL, 1.00 mmol, 6.49 당량)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 1,4-디옥산 중 4 M HCl (0.5 mL, 2.0 mmol, 12.99 당량)을 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 (3 단계에 걸쳐 12 mg, 0.033 mmol, 22% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.39 (s, 1H), 5.93 - 5.77 (m, 2H), 5.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 3H), 4.27 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 168.35, 147.67, 135.50, 117.66, 113.40, 86.97, 71.51, 70.36, 69.27, 68.92, 52.73, 42.21, 37.25, 33.49, 28.18, 26.41. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₁₅H₂₇NO₃S에 대한 계산치 318.1734; 실측치 318.1735.



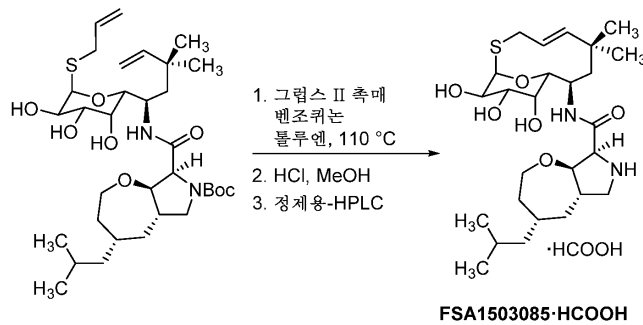
[0816]

[0817]

tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트: DMF (1.0 mL) 중에 용해시킨 (R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-아미늄 포르메이트 (12 mg, 0.033 mmol, 1.00 당량)에 (4S,5aS,8S,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (13.4 mg, 0.040 mmol, 1.20 당량), HATU (14.9 mg, 0.040 mmol, 1.20 당량) 및 DIPEA (34.3 μ L, 0.198 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 재용해시키고, 1:1 염수 : 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 생성물 (12 mg, 0.019 mmol, 57% 수율)을 얇은 담황색 필름으로서 수득하였으며, 이를 후속 올레핀 복분해에 추가 정제 없이 사용하였다. HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ C₃₃H₅₆N₂O₈S에 대한 계산치 641.3830; 실측치 641.3829.

[0818]

[0819]



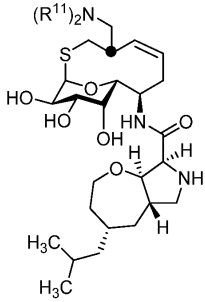
(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-(((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-6,6-디메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-4-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1503085 · HCOOH): tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(알릴티오)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-2,2-디메틸펜트-4-엔-1-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (12 mg, 0.019 mmol, 1.00 당량)를 톨루엔 (90 mL) 중에 용해시키고, 용액을 환류 하에 가열하였다. 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시킨 새로 승화된 벤조퀴논 (0.83 mg, 0.0076 mmol, 0.40 당량) 및 그룹스 II 촉매 (3.2 mg, 0.0038 mmol, 0.20 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 환류 하에 20분 교반한 후, 반응 혼합물을 DMSO (0.134 mL, 1.9 mmol, 100 당량)로 켄칭하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (2.5 mL) 및 염수 (2.5 mL) 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 2.5 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다.

[0820]

감압 하에 농축시킨 후, MeOH 중 1M HCl (1 mL, 1.00 mmol, 52.6 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 이어서 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)를 통해 정제하여 생성물 FSA1503085 · HCOOH (3 단계에 걸쳐 0.633 mg, 0.00119 mmol, 6% 수율)를 얇은 투명 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.58 - 5.33 (m, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.76 (m, 5H), 3.70 (s, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 19.2, 10.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 6H), 1.31 -

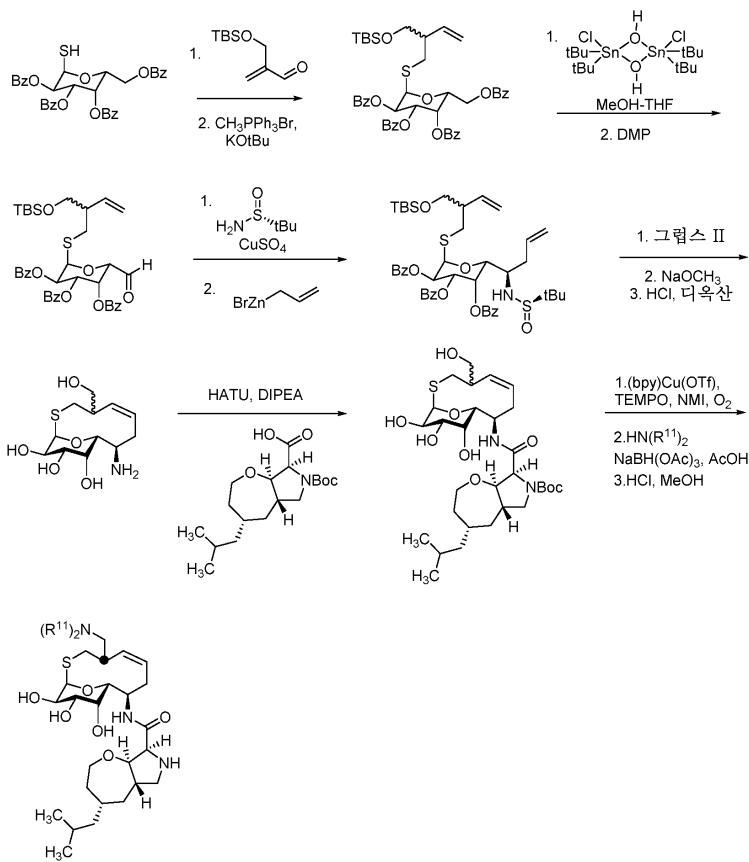
1.11 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 7H). HRMS (ESI+, m/z): $[M+H]^+$ C₂₆H₄₄N₂O₆S에 대한 계산치 513.2993; 실측치 513.2995.

[0821] 하기 화학식의 화합물의 제조는:



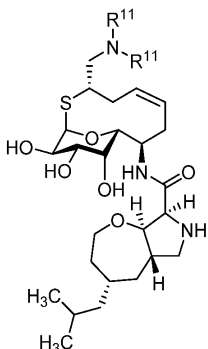
[0822]

[0823] 하기 반응식에 의해 제조될 수 있다:



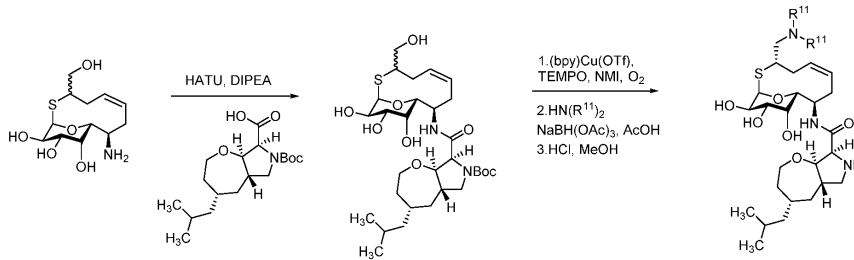
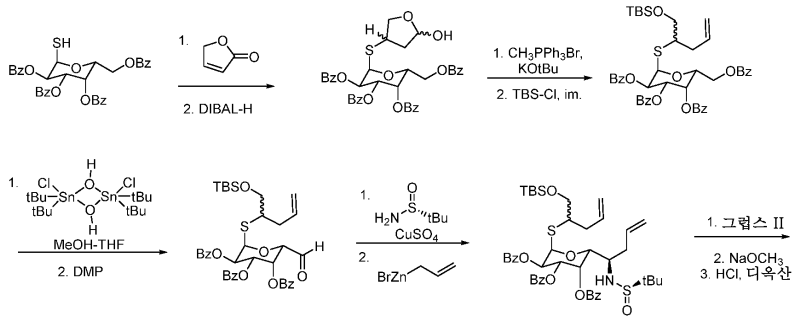
[0824]

[0825] 하기 화학식의 화합물의 제조는:



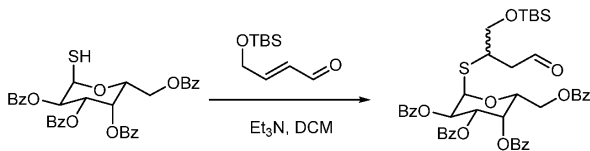
[0826]

[0827] 하기 반응식에 의해 제조될 수 있다:



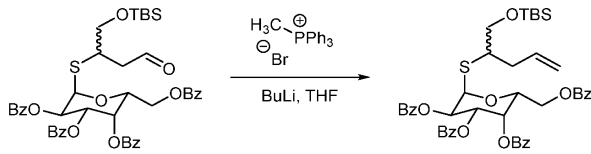
[0828]

[0829] 추가의 예시적인 화합물을 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.



[0830]

[0831] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-옥소부탄-2-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (부분입체이성질체의 1:1 혼합물) (A1): 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 CH₂Cl₂ (200 mL) 중 Et₃N (0.626 mL, 4.49 mmol)의 용액을 채우고, 2개의 첨가 깔때기를 장착하였다. CH₂Cl₂ (200 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-메르캅토테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (문헌 [Doyle, L. M. et al.; Org. Lett. 2017, 19, 5802-5805]) (2.5 g, 4.08 mmol) 및 CH₂Cl₂ (200 mL) 중 (Z)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-2-엔알 (문헌 [Ding, P. et al.; Org. Lett. 2004, 6, 11, 1805-1808]) (0.818 g, 4.08 mmol)의 용액을 23°C에서 45분에 걸쳐 반응 혼합물에 동시에 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 23°C에서 추가로 60분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 40% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A1 (2.35 g, 4.08 mmol, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 4H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.19 (d, J = 5.4 Hz, 0.5H), 6.14 (d, J = 4.6 Hz, 0.5H), 6.05 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 2H), 5.04 (t, J = 6.2 Hz, 0.5H), 4.98 (t, J = 6.4 Hz, 0.5H), 4.67 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 0.5H), 4.60 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 4.46 (td, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 0.5H), 3.75 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 0.5H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 17.6, 6.5, 1.6 Hz, 0.5H), 2.62 (ddd, J = 17.5, 7.3, 1.8 Hz, 0.5H), 0.85 (s, 4.5H), 0.80 (s, 4.5H), 0.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), -0.05 (d, J = 3.4 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₄H₄₈O₁₁SSi +NH₄]⁺에 대한 계산치: 830.3025; 실측치: 830.3019.



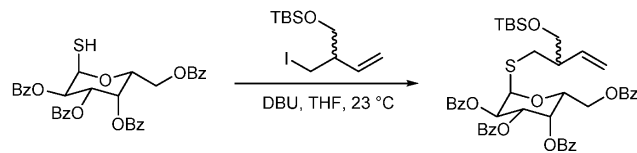
[0832]

[0833]

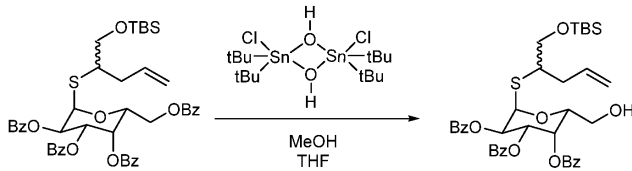
(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A2, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 0°C에서 THF (18.45 mL) 중 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드 (0.395 g, 1.107 mmol)의 현탁액에 BuLi (0.410 ml, 헥산 중 2.7 M, 1.107 mmol)를 적가하였다. 생성된 현탁액을 반응물이 카나리아-황색 용액이 될 때까지 30분 동안 교반하였으며, 이는 메틸렌 트리페닐포스포늄의 형성을 나타낸다. 이 용액을 캐놀라를 통해 THF (10 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-옥소부탄-2-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (0.75 g, 0.923 mmol)의 용액에 적가하고, 이를 -78°C로 냉각시켰다. 반응물이 이 온도에서 추가로 5분 동안 유지한 다음, 반응물을 에틸 에테르 (40 mL)로 희석하고, -78°C에서 추가로 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 40% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A2 (0.59 g, 0.74 mmol, 80% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (ddd, J = 8.5, 3.5, 1.3 Hz, 2H), 7.79 (ddd, J = 8.4, 2.5, 1.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.25 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 6.11 (t, J = 2.6 Hz, 0.5H), 6.08 (t, J = 2.6 Hz, 0.5H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 5.90 - 5.87 (m, 1H), 5.87 - 5.83 (m, 1H), 5.83 - 5.72 (m, 0.5H), 5.72 - 5.61 (m, 0.5H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.99 - 4.87 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 0.5H), 4.58 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 0.5H), 4.43 (td, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 0.5H), 3.66 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 0.5H), 3.59 (app ddd, J = 12.9, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 10.9, 6.4, 4.4 Hz, 0.5H), 2.97 - 2.91 (m, 0.5H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 0.87 (s, 4.5H), 0.81 (s, 4.5H), 0.03 (d, J = 2.2 Hz, 3H), -0.04 (d, J = 1.8 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₅H₅₀O₁₀SSi +NH₄]⁺에 대한 계산치: 829.3232; 실측치: 828.3222.

[0834]

[0835]



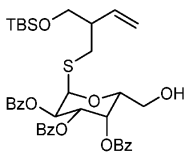
(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 A3 (부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 23°C에서 THF (3.4 mL) 중 tert-부틸((2-(아이오도메틸)부트-3-엔-1-일)옥시)디메틸실란 (1.57 g, 1.75 당량, 4.80 mmol)의 용액에 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-메르캅토테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (2.80 g, 60% Wt, 1 당량, 2.74 mmol)에 이어서 DBU (417 mg, 0.41 mL, 1 당량, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A3 (1.1 g, 1.4 mmol, 49%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.98 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 5H), 7.45 - 7.35 (m, 6H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 6.06 - 5.98 (m, 2H), 5.91 - 5.82 (m, 2H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 3H), 4.60 (ddd, J = 11.5, 7.2, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 13.3, 9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 13.2, 9.9, 5.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 0.5H), 2.73 (qd, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 12.6, 7.8 Hz, 0.5H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 0.84 (d, J = 4.8 Hz, 9H), -0.05 (s, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₅H₅₀O₁₀SSi +NH₄]⁺에 대한 계산치: 828.3238; 실측치: 828.3238.



[0836]

[0837]

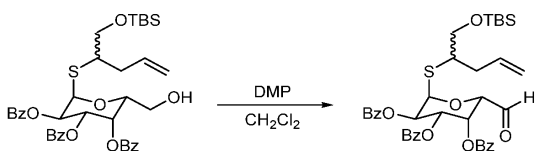
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (부분입체이성질체의 3:2 혼합물) (A4): (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (940 mg, 1.159 mmol)를 MeOH (8.6 mL) 및 THF (2.9 mL) 중에 용해시켰다. 디클로로테트라키스(1,1-디메틸에틸)디- μ -히드록시이주석 (112 mg, 0.197 mmol)을 첨가하고, 반응물을 66°C에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 23°C로 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 60% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A4 (0.55 g, 0.78 mmol, 67% 수율)를 수득하고, 출발 물질 (120 mg, 12%)을 회수하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (ddd, $J = 8.5, 2.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.4H), 6.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.6H), 5.93 - 5.67 (m, 4H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.76 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 2.92 (app dddd, $J = 12.7, 10.3, 7.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.27 (app dtd, $J = 14.8, 7.4, 4.5$ Hz, 1H), 0.89 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), -0.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{SSi} + \text{Na}]^+$ 에 대한 계산치: 729.2524; 실측치: 729.2512.



[0838]

[0839]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A5) (부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A5를 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A4와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.92 - 5.81 (m, 3H), 5.69 (dddd, $J = 17.1, 15.1, 10.5, 8.1$ Hz, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.64 (ddd, $J = 11.2, 10.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.56 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 0.5H), 3.49 (dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz, 0.5H), 2.85 (ddd, $J = 15.0, 12.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 13.0, 7.4$ Hz, 0.5H), 2.58 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 0.5H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 9H), 0.07 - -0.06 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{SSi} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 707.2705; 실측치: 707.2699.

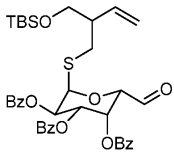


[0840]

[0841]

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A6, 부분입체이성질체의 3:2 혼합물): CH_2Cl_2 (7.78 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (550 mg, 1 당량, 778 μmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (363 mg, 1.1 당량, 856 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성

NaHCO₃ (10 mL) 및 포화 수성 Na₂S₂O₃ (10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 생성된 2상 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반하고, 이 후 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 A6 (0.55 g, 0.78 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 4H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 4.6, 3.0, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.3 Hz, 0.4H), 6.19 (d, J = 5.0 Hz, 0.6H), 5.89 - 5.66 (m, 3H), 5.21 (d, J = 1.7 Hz, 0.4H), 5.18 (d, J = 1.7 Hz, 0.6H), 5.11 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 0.4H), 5.06 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 0.4H), 5.00 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 0.6H), 4.97 - 4.93 (m, 0.6H), 3.76 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 0.6H), 3.70 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 0.4H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 2.97 (tt, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 0.89 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.05 (d, J = 1.5 Hz, 4H), -0.02 (d, J = 4.9 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₈H₄₄O₉SSi +Na]⁺에 대한 계산치: 705.2548; 실측치: 705.2539.



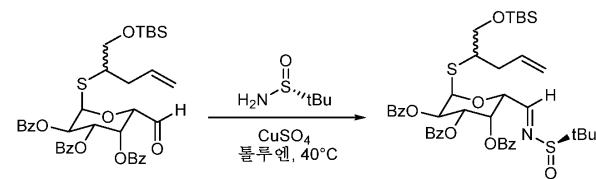
[0842]

[0843]

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A7, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A7을 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A6과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 7.98 (ddt, J = 8.5, 6.9, 1.7 Hz, 3H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.83 - 5.76 (m, 2H), 5.77 - 5.56 (m, 1H), 5.13 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 3H), 3.62 (ddd, J = 9.9, 6.2, 4.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 0.5H), 2.86 (dd, J = 13.0, 6.1 Hz, 0.5H), 2.70 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 0.5H), 2.61 (dd, J = 12.8, 8.1 Hz, 0.5H), 2.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 9H), 0.02 - -0.05 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₈H₄₄O₉SSi+H]⁺에 대한 계산치: 705.2548; 실측치: 705.2558.

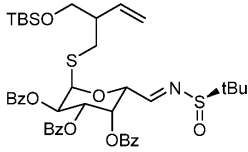
[0844]

[0845]



(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술폰닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A8, 부분입체이성질체의 9:1 혼합물로서 특징화됨): PhCH₃ (0.6 mL) 중 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-((1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (540 mg, 1 당량, 0.76 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (186 mg, 2 당량, 1.53 mmol) 및 CuSO₄ (183 mg, 1.5 당량, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 23°C로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 CH₂Cl₂ (2 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 60% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A8 (511 mg, 0.63 mmol, 82.5%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (app ddd, J = 8.4, 2.8, 1.3 Hz, 4H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.2 Hz, 0.1H), 6.18 (d, J = 5.1 Hz, 0.9H), 5.89 - 5.67 (m, 3H), 5.58 (t, J = 1.9 Hz, 0.1H), 5.57 (t, J = 1.9 Hz, 0.9H), 5.11 (dd, J = 17.1, 1.7

Hz, 0.1H), 5.08 - 5.04 (m, 0.1H), 5.00 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 0.9H), 4.98 - 4.92 (m, 0.9H), 3.76 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 0.9H), 3.70 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 0.1H), 3.64 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 2.96 (app tt, J = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 0.99 (s, 0.9H) 0.98 (s, 8.1H), 0.89 (s, 8.1H), 0.83 (s, 0.9H), 0.05 (s, 5.4H), -0.02 (d, J = 5.0 Hz, 0.6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₂H₅₃NO₉S₂Si+H]⁺에 대한 계산치: 808.3004; 실측치: 808.2986.



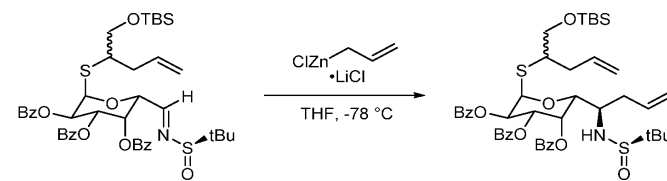
[0846]

[0847]

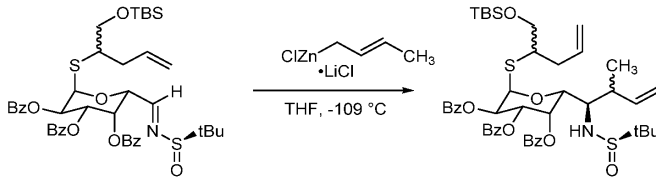
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((E)-(((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A9, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A9를 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A8과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 4H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.30 (dt, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.14 - 6.05 (m, 1H), 5.89 - 5.78 (m, 2H), 5.77 - 5.59 (m, 1H), 5.52 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 2H), 3.64 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 14.7, 10.0, 6.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 12.8, 5.7 Hz, 0.5H), 2.84 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 0.5H), 2.70 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 0.5H), 2.61 (dd, J = 12.8, 8.0 Hz, 0.5H), 2.45 (dh, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (d, J = 7.6 Hz, 9H), 0.10 - -0.35 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₂H₅₃NO₉S₂Si+H]⁺에 대한 계산치: 808.3004; 실측치: 808.3069.

[0848]

[0849]



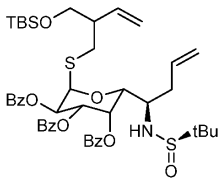
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A10, 부분입체이성질체의 3:2 혼합물): -78 °C에서 THF (6.3 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((E)-(((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (511 mg, 1 당량, 632 μmol)의 용액에 알릴아연 리튬 클로라이드 (256 mg, 6.62 mL, THF 중 0.21 M 용액, 2.2 당량, 1.39 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 알릴아연의 완전한 첨가 시, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 23 °C로 가온하고, EtOAc (30 mL) 및 H₂O (10 mL)로 희석하였다. 생성된 2상 혼합물의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 70% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A10 (472 mg, 555 μmol, 87.8%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.13 - 6.08 (m, 1.4H), 6.07 (d, J = 5.7 Hz, 0.6H), 5.95 - 5.62 (m, 4H), 5.27 - 5.07 (m, 2.8H), 4.97 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 0.6H), 4.92 - 4.86 (m, 0.6H), 4.75 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H), 4.69 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 3.83 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 0.6H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 0.4H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.07 (d, J = 4.1 Hz, 4H), -0.03 (d, J = 10.2 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₅H₅₉NO₉S₂Si+H]⁺에 대한 계산치: 850.3473; 실측치: 850.3465.



[0850]

[0851]

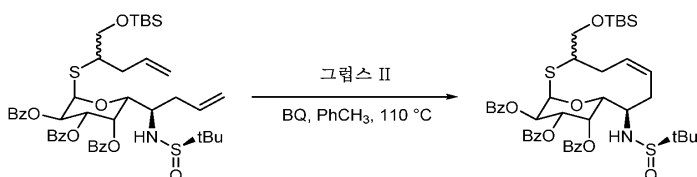
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((1R)-1-((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A11, 부분입체이성질체의 6:3:4:2 혼합물): -109°C에서 THF (8.04 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (650 mg, 1 당량, 804 μmol)의 용액에 크로틸아연 리튬 클로라이드 (191 mg, 3.22 mL, 0.30 몰, 1.2 당량, 965 μmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 알릴아연의 완전한 첨가 시, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 23°C로 가온하고, EtOAc (30 mL) 및 H_2O (10 mL)로 희석하였다. 생성된 2상 혼합물의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물 A11 (650 mg, 0.75 mmol, 94%)을 함유하는 조 잔류물을 바로 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 6.14 - 5.93 (m, 1.6H), 5.89 - 5.59 (m, 3.4H), 5.25 - 5.04 (m, 2.6H), 5.02 - 4.81 (m, 1.4H), 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 0.2H), 4.69 - 4.61 (m, 0.4H), 4.58 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H), 3.83 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 0.6H), 3.73 - 3.43 (m, 3.4H), 3.04 - 2.84 (m, 1.6H), 2.70 - 2.47 (m, 1.4H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 6H), 1.08 (s, 1.8H), 1.07 (s, 1.2H), 0.90 (s, 2H), 0.89 (s, 4H), 0.81 (s, 3H), 0.10 - 0.03 (m, 4H), -0.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), -0.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H).



[0852]

[0853]

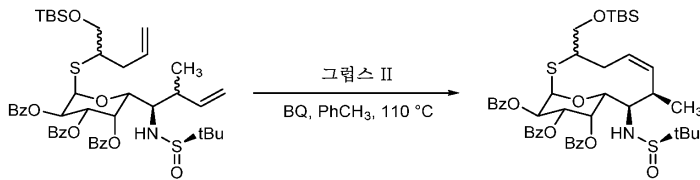
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((R)-1-((R)-tert-부틸술피닐)아미노)부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A12, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A12를 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 및 알릴아연 리튬 클로라이드로부터 생성물 A11과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.97 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.94 - 5.78 (m, 2H), 5.77 - 5.58 (m, 2H), 5.26 - 5.12 (m, 2H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (ddd, J = 9.9, 7.6, 6.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 12.8, 5.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.43 (dh, J = 12.8, 6.1 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 0.87 (s, 5H), 0.85 (s, 4H), 0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 850.3473 실측치: 850.3496.



[0854]

[0855]

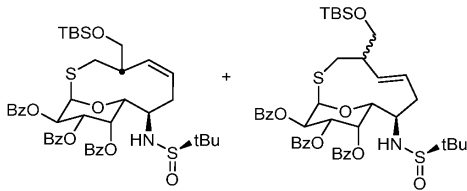
(1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A13, 부분입체이성질체의 7:3 혼합물): PhCH₃ (529 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (450 mg, 1 당량, 529 μmol)의 탈기된 용액을 환류 하에 가열하였다. PhCH₃ (1 mL) 중 그룹스 II (89.9 mg, 0.2 당량, 106 μmol) 및 벤조퀴논 (22.9 mg, 0.4 당량, 212 μmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 환류하였다. 반응물을 DMSO (0.75 mL, 20 당량, 10.6 mmol)의 첨가로 켄칭하고, 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc (100 mL) 중에 용해시켰다. EtOAc를 포화 수성 NaCl (1 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 70% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A13 (370 mg, 0.45 mmol, 85.0%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 4.7 Hz, 0.7H), 6.07 (d, J = 5.8 Hz, 0.3H), 5.86 - 5.60 (m, 5H), 4.66 (d, J = 9.8 Hz, 0.7H), 4.63 (d, J = 10.0 Hz, 0.3H), 4.22 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.87 (app qd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1.4H), 3.79 - 3.65 (m, 0.6H), 3.61 - 3.51 (m, 0.7H), 3.45 (q, J = 6.7 Hz, 0.3H), 3.05 - 2.74 (m, 3H), 2.62 (app d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 1.31 (br. s, 9H), 0.84 (s, 6.3H), 0.83 (s, 2.7H), 0.03 (s, 1H), 0.02 (s, 2H), 0.02 (s, 1H), -0.01 (s, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₃H₅₅NO₉S₂Si+H]⁺에 대한 계산치: 823.3160; 실측치: 822.3146



[0856]

[0857]

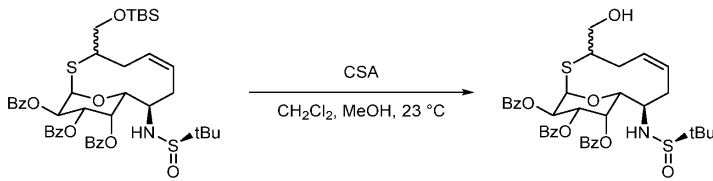
(1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A14, 다른 부분입체이성질체로부터 분리할 수 없음, 부차 성분은 보고되지 않음): PhCH₃ (375 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)티오)-6-((1R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (650 mg, 1 당량, 752 μmol)의 탈기된 용액을 환류 하에 가열하였다. PhCH₃ (1 mL) 중 그룹스 II (128 mg, 0.2 당량, 150 μmol) 및 벤조퀴논 (32.5 mg, 0.4 당량, 301 μmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 환류하였다. 반응물을 DMSO (1.0 mL, 20 당량, 15 mmol)의 첨가로 켄칭하고, 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc (100 mL) 중에 용해시켰다. EtOAc를 포화 수성 NaCl (1 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 70% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A14 (370 mg, 0.45 mmol, 85.0%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.46 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.13 - 5.51 (m, 4H), 4.75 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 2H), 3.48 (ddd, J = 10.5, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 10.4, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.67 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₄₄H₅₈NO₉S₂Si+H]⁺에 대한 계산치: 836.3317 실측치: 836.3365.



[0858]

[0859]

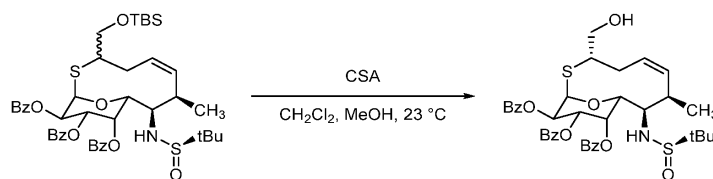
(1R,4S,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A15, 이성질체의 분리할 수 없는 혼합물로서): 생성물 A15를 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A12와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.11 - 5.93 (m, 1H), 5.89 - 5.06 (m, 5H), 4.83 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 3.10 (m, 5H), 2.95 - 2.09 (m, 4H), 1.36 - 1.26 (m, 9H), 1.00 - 0.79 (m, 9H), 0.17 - -0.06 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 822.3160 실측치: 822.3169.



[0860]

[0861]

(1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A16, 부분입체이성질체의 7:3 혼합물): 23°C에서 MeOH (0.64 mL) 및 CH_2Cl_2 (0.65 mL) 중 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (106 mg, 1 당량, 129 μmol)의 용액에 캄포르술폰산 (15.0 mg, 0.5 당량, 64.5 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)으로 희석하고, CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 70% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A16 (72 mg, 0.10 mmol, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 - 8.06 (m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.44 (d, J = 6.0 Hz, 0.7H), 6.09 (d, J = 5.8 Hz, 0.3H), 5.87 - 5.56 (m, 5H), 4.63 (t, J = 9.5 Hz, 0.3H), 4.61 (t, J = 9.7 Hz, 0.7H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 0.3H), 4.23 (d, J = 4.4 Hz, 0.7H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 (q, J = 5.8 Hz, 0.3H), 3.19 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1.7H), 2.71 - 2.52 (m, 1H), 2.34 (d, J = 14.3 Hz, 0.3H), 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 0.7H), 1.31 (d, J = 1.6 Hz, 9H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{S}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 708.2295 실측치: 708.318.

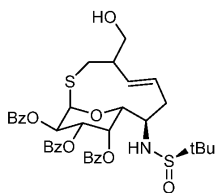


[0862]

[0863]

(1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 A17: 23°C에서 MeOH (2.0 mL) 및 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1R,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-

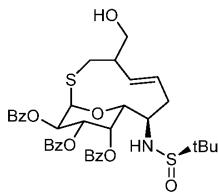
7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (350 mg, 1 당량, 0.41 mmol)의 용액에 캄포르술폰산 (48.6.0 mg, 0.5 당량, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 23℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)으로 희석하고, CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 70% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 A17 (117 mg, 0.16 mmol, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.77 - 5.62 (m, 2H), 5.62 - 5.45 (m, 2H), 4.71 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 10.6, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.09 (ddt, J = 11.7, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₈H₄₃NO₉S₂+H]⁺에 대한 계산치: 722.2452 실측치: 722.2465.



[0864]

[0865]

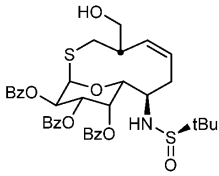
(1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A18 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음): 생성물 A18을 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A17과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.90 (td, J = 14.9, 3.3 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 14.9, 10.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.61 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 14.6, 11.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₇H₄₂NO₉S₂+H]⁺에 대한 계산치: 708.2995 실측치: 708.2302.



[0866]

[0867]

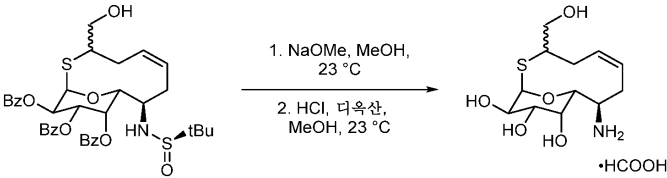
(1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A19 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음, 회전이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 A19를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A17과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.02 - 5.40 (m, 5H), 4.73 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 0.8H), 3.84 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 0.8H), 3.64 - 3.08 (m, 2.6H), 3.02 - 2.43 (m, 3.8H), 1.33 - 1.28 (m, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₇H₄₂NO₉S₂+H]⁺에 대한 계산치: 708.2995 실측치: 708.2302



[0868]

[0869]

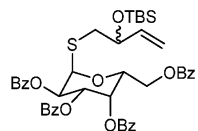
(1R,4S,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A20): 생성물 A20을 (1R,4S,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A17과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.90 (td, $J = 11.4$, 4.9 Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.8$, 5.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.8$, 3.5 Hz, 2H), 5.45 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.5$, 5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.6$, 7.1 Hz, 1H), 3.33 (dt, $J = 11.4$, 5.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.1$, 4.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.2$, 12.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{S}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 708.2995 실측치: 708.2308.



[0870]

[0871]

(1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 포르메이트 염 (A21, 부분입체이성질체의 7:3 혼합물): MeOH 중 NaOMe (0.5 M, 0.65 mL, 0.35 mmol, 10 당량)를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (29 mg, 0.035 mmol, 1.00 당량)에 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 디옥산 중 HCl (4.0 M, 0.25 mL, 1.0 mmol, 28.8 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H_2O 중 1 - 30% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 A21 (2 단계에 걸쳐 9.5 mg, 0.033 mmol, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 5.92 - 5.73 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 1H), 5.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 10.5$, 1.2 Hz, 0.7H), 4.43 (dd, $J = 10.5$, 1.1 Hz, 0.3H), 4.05 (app dt, $J = 10.1$, 6.1 Hz, 2H), 3.90 (dd, $J = 11.6$, 6.7 Hz, 0.7H), 3.85 (dd, $J = 3.4$, 1.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.5$, 6.3 Hz, 0.7H), 3.76 - 3.69 (m, 0.6H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.2$, 3.4 Hz, 0.7H), 3.47 (dd, $J = 10.2$, 3.4 Hz, 0.3H), 3.08 - 2.77 (m, 3H), 2.39 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.3H), 2.31 - 2.24 (m, 0.7H), 2.23 - 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 292.1213 실측치: 292.1210.

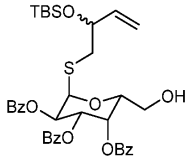


[0872]

[0873]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A22; 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A22를 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-메르캅토테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 및 ((1-브로모부트-3-엔-2-일)옥시)(tert-부틸)디메틸실란으로부터 생성물 A3과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR

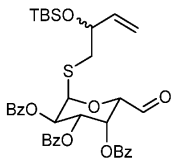
(400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 4H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.06 - 5.99 (m, 1H), 5.95 - 5.85 (m, 2H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 5.13 (app tt, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 2H), 4.60 (app ddd, $J = 11.5, 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.45 (app ddd, $J = 11.5, 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 2.78 (app ddd, $J = 13.4, 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.64 (dt, $J = 12.9, 6.6$ Hz, 1H), 0.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 9H), 0.00 (app d, $J = 4.6$ Hz, 3H), -0.03 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{SSi} + \text{NH}_4]^+$ 에 대한 계산치: 814.3070; 실측치: 814.3094



[0874]

[0875]

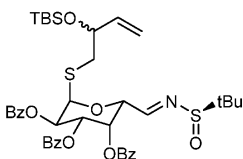
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A23, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A23을 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)부트-3-엔-1-일)티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A4와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 3H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.06 - 5.64 (m, 5H), 5.26 - 4.99 (m, 2H), 4.72 (app td, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 1H), 4.25 (app dq, $J = 7.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.77 (app ddd, $J = 11.2, 6.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.84 - 2.58 (m, 2H), 0.85 (app d, $J = 5.4$ Hz, 9H), 0.06 (app d, $J = 4.9$ Hz, 3H), -0.00 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{SSi} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 710.2803; 실측치: 710.2811.



[0876]

[0877]

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-포르밀테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A25, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A25를 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A6과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 4H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.28 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 5.92 - 5.72 (m, 3H), 5.24 - 4.97 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 2.83 (app ddd, $J = 14.4, 13.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.69 (app ddd, $J = 16.3, 13.1, 6.1$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 9H), 0.03 (app d, $J = 6.5$ Hz, 3H), -0.00 (app d, $J = 1.8$ Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_9\text{SSi} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 691.2391; 실측치: 691.2402

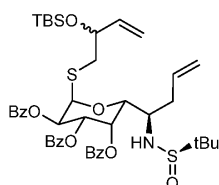


[0878]

[0879]

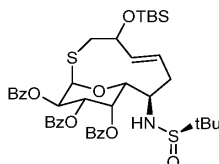
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A26, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A26을 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드

로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A8과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 3.4, 2.3$ Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 4H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.30 (td, $J = 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 5.92 - 5.75 (m, 3H), 5.51 (dt, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.18 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.08 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.25 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 14.9, 13.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 14.2, 13.1, 6.1$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 9H), 0.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), -0.01 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 794.2842; 실측치: 794.2852.



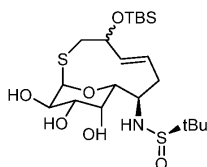
[0880]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((R)-1-((R)-tert-부틸술폰)아미노)부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (A27, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 A27을 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((E)-((R)-tert-부틸술폰)아미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 및 알릴아연 리튬 클로라이드로부터 생성물 A10과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.02 (app dd, $J = 15.7, 5.7$ Hz, 1H), 5.94 - 5.69 (m, 4H), 5.26 - 5.14 (m, 2H), 5.14 - 5.00 (m, 2H), 4.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.24 (dq, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 9H), 0.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 10H), 0.03 (app d, $J = 10.1$ Hz, 3H), -0.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 836.3317 실측치: 836.3362.



[0882]

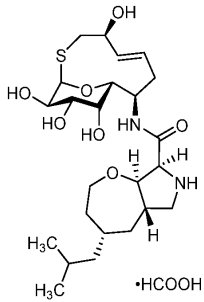
(1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-((R)-tert-부틸술폰)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (A28, 보고된 단일 이성질체): 생성물 A28을 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)티오)-6-((R)-1-((R)-tert-부틸술폰)아미노)부트-3-엔-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 A12와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.01 - 5.85 (m, 2H), 5.83 - 5.64 (m, 3H), 5.42 - 5.27 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 4.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 14.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 14.8, 1.6$ Hz, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).



[0884]

[0885]

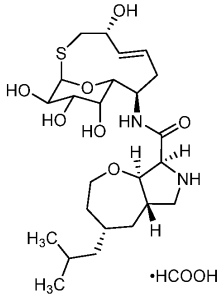
N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (A29, 부분입체이성질체의 3:2 혼합물): (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (110 mg, 1 당량, 136 μmol)를 함유하는 조잔류물을 MeOH 중 소듐 메톡사이드 (1.36 mL, 0.5 몰, 5 당량, 681 μmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 23°C에서 1시간 동안 유지하고, 포름산 (77 μL, 15 당량, 2.0 mmol)의 첨가로 중화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 A29 (45 mg, 67%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (dddd, J = 15.0, 11.5, 3.6, 1.9 Hz, 0.6H), 5.57 (dd, J = 16.3, 4.9 Hz, 0.4H), 5.37 (dd, J = 14.9, 2.3 Hz, 0.6H), 5.33 - 5.27 (m, 0.4H), 5.17 (app dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 0.4H), 4.65 (hept, J = 1.8 Hz, 0.6H), 4.32 (dd, J = 10.7, 1.0 Hz, 0.6H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 0.4H), 4.06 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 0.4H), 4.00 (dd, J = 10.3, 5.7 Hz, 0.6H), 3.75 (ddd, J = 10.7, 5.8, 1.5 Hz, 0.6H), 3.50 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 0.4H), 3.43 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 0.6H), 3.30 - 3.28 (m, 0.4H), 3.28 - 3.22 (m, 0.4H), 3.15 (dd, J = 14.9, 3.7 Hz, 0.6H), 2.75 (dd, J = 14.8, 1.8 Hz, 0.6H), 2.69 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 0.4H), 2.55 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 0.4H), 2.47 (ddd, J = 13.3, 11.5, 5.8 Hz, 0.6H), 2.42 - 2.34 (m, 0.6H), 1.98 (q, J = 11.0 Hz, 0.4H), 1.26 (s, 9H), 0.91 (d, J = 15.2 Hz, 9H), 0.12 - -0.01 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₁H₄₁NO₆S₂Si+H]⁺에 대한 계산치: 496.2217 실측치: 496.2222.



[0886]

[0887]

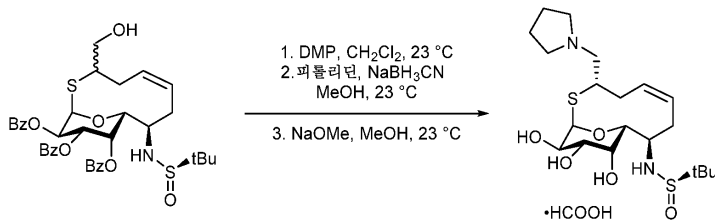
(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,E)-4,10,11,12-테트라히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2.3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608009, 회전이성질체의 4:1 혼합물). 생성물 FSA1608009를 (R)-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 2H), 5.73 (dddd, J = 12.7, 10.5, 4.6, 1.9 Hz, 0.8H), 5.59 (dd, J = 16.2, 5.1 Hz, 0.2H), 5.42 (dd, J = 15.3, 2.2 Hz, 0.8H), 5.0 - 5.32 (m, 0.2H), 5.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (br. s, 0.2H), 4.58 (dt, J = 4.0, 2.0 Hz, 0.8H), 4.40 - 4.29 (m, 2.8H), 4.26 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 8.5 Hz, 0.2H), 4.10 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 0.2H), 3.23 (dd, J = 15.0, 3.8 Hz, 0.8H), 2.87 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 0.8H), 2.58 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 0.4H), 2.48 - 2.32 (m, 1.6H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 0.2H), 1.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.60 (m, H), 1.18 (td, J = 6.8, 4.2 Hz, 2H), 1.03 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (appt. d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [C₂₄H₄₀N₂O₇S+H]⁺에 대한 계산치: 501.2629 실측치: 501.2717.



[0888]

[0889]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,4R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-4,10,11,12-테트라히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608016): 생성물 FSA1608016을 (R)-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 5.71 (td, J = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 14.8, 9.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 3H), 3.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 14.3, 10.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.99 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.18 (h, J = 6.9 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.89 (appt. d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 501.2629
실측치: 501.2635

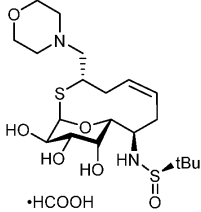


[0890]

[0891]

(R)-2-메틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B1): 23°C에서 CH_2Cl_2 (0.1 mL) 중 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (6 mg, 1 당량, 8 μmol)의 용액에 데스-마르틴 피라이오디난 (4 mg, 1.1 당량, 9 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 (0.5 mL), 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5 mL) 및 CH_2Cl_2 (0.5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 2상 반응 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 x 0.5 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-포르미-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (6 mg, 1 당량, 9 μmol)를 수득하였다. 23°C에서 MeOH (0.2 mL) 중 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-포르미-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (6 mg, 1 당량, 9 μmol)의 용액에 피롤리딘 (0.6 mg, 0.7 μL , 1 당량, 9 μmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.5 mg, 1 당량, 9 μmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 23°C에서 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트를 함유하는 조 잔류물을 MeOH 중 소듐 메톡시드 (95 μL , 0.5 몰, 6 당량, 47 μmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 23°C에서 1시간 동안 유지하고, 포름산 (1.1 mg, 0.89 μL , 3 당량, 24 μmol)의 첨가로 중화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H_2O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 B1 (3 단계에 걸쳐

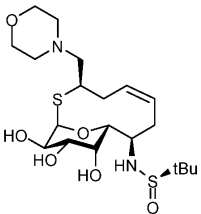
2.0 mg, 4.5 μ mol, 57%)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.65 (app tdd, $J = 14.1, 11.3, 6.5$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 14.2, 12.9$ Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.32 (m, 5H), 3.47 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.94 (dt, $J = 13.5, 11.2$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 14.6, 11.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.14 (br. s, 4H), 2.09 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 449.2 실측치: 449.2.



[0892]

[0893]

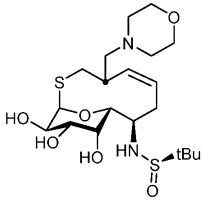
(R)-2-메틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B2): 생성물 B2를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 모르폴린으로부터 생성물 B1과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.00 (dt, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 4H), 2.88 (dt, $J = 13.7, 11.1$ Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 14.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 464.2 실측치: 464.2



[0894]

[0895]

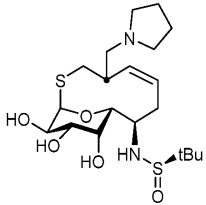
(S)-2-메틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B3): 생성물 B3을 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 모르폴린으로부터 A1과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 5.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 6H), 2.28 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 464.2 실측치: 464.2.



[0896]

[0897]

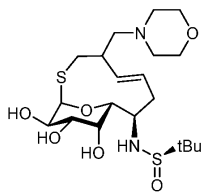
(R)-2-메틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B4): 생성물 B4를 (1R,4S,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 모르폴린으로부터 생성물 B1과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 2H), 5.72 (td, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 5H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 5H), 2.58 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 12.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.0, 11.9$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 465.2088 실측치: 465.2103.



[0898]

[0899]

((R)-2-메틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B5): 생성물 B5를 (1R,4S,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 피롤리딘으로부터 생성물 B1과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 5.92 (td, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.37 - 3.02 (m, 7H), 2.74 (td, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 13.7, 11.9$ Hz, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 5H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 449.2138 실측치: 449.2138

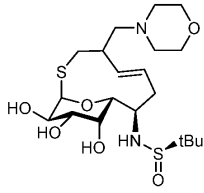


[0900]

[0901]

(R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B6, 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음): 생성물 B6을 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 모르폴린으로부터 생성물 B1과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 5.75 (td, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 14.9, 10.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 5H), 3.39 (dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J =$

14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.82 (br. s, 4H), 2.70 (br. s, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.25 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₀H₃₇N₂O₆S₂ + H]⁺에 대한 계산치: 465.2088 실측치: 465.2094.



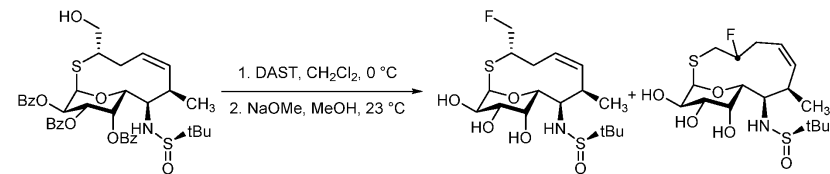
[0902]

[0903]

(R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염 (B6, 단일 부분입체이성질체, 회전이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 B7을 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 모르폴린으로부터 생성물 B1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (s, 1H), 5.60 - 5.35 (m, 2H), 5.20 (app t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.7 Hz, 0.5H), 4.17 (d, J = 2.2, 0.5H), 4.13 - 4.06 (m, 1.5H), 4.01 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 0.5H), 3.72 (s, 5H), 3.51 - 3.37 (m, 1.5H), 2.95 (s, 0.5H), 2.83 (s, 1H), 2.79 - 2.39 (m, 8H), 2.33 (d, J = 14.0 Hz, 0.5H), 2.08 - 1.95 (m, 0.5H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₀H₃₇N₂O₆S₂ + H]⁺에 대한 계산치: 465.2088 실측치: 465.2106.

[0904]

[0905]



(R)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(플루오로메틸)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (C1); (R)-N-((1R,4R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (C2): (1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (50 mg, 1 당량, 69 μmol)를 0°C에서 CH₂Cl₂ (0.35 mL) 중에 용해시키고, DAST (13 mg, 11 μL, 1.2 당량, 83 μmol)를 첨가하였다. 생성된 반응물을 23°C로 천천히 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂ (5 mL)로 희석하고 H₂O (2 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 2상 혼합물의 층을 분리하고, 이후에 유기 층을 포화 수성 NaCl (1 x 3 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0906]

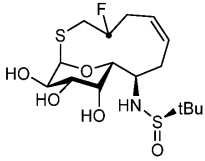
(1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(플루오로메틸)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 및 (1R,4R,8R,9R,10R,11S,12S,13R,Z)-9-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-4-플루오로-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리일 트리벤조에이트를 함유하는 조 잔류물을 첨가하고, 23°C에서 MeOH 중 소듐 메톡시드 (15 mg, 0.55 mL, 0.5 몰, 10 당량, 0.28 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하고, 포름산 (19 mg, 16 μL, 15 당량, 0.41 mmol)의 첨가로 중화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μm 시린지 필터), 정제용 HPLC (30 분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 C1 (2 단계에 걸쳐 4.0 mg, 9.7 μmol, 20%) 및 생성물 C2 (2 단계에 걸쳐 9.0 mg, 21 μmol, 40%)를 무색 필름으로서 개별적으로 수득하였다.

[0907]

생성물 C1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.50 (td, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 5.30 (td, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (ddd, J = 47.8, 9.3, 4.6 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 47.9, 9.3, 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.14 - 2.91 (m, 3H), 2.30 (dq, J = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.8

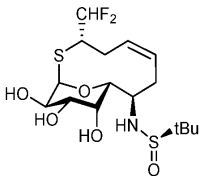
Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -215.29. HRMS (ESI+, m/z): [C₁₇H₃₁FN₂O₅S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 412.1622 실측치: 412.1644.

[0908] 생성물 C2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.59 (td, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.19 (tt, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (dddd, J = 46.4, 11.1, 8.0, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.14 - 2.88 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 13.7, 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (app ddhept, J = 31.7, 15.4, 1.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -150.69. HRMS (ESI+, m/z): [C₁₇H₃₁FN₂O₅S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 412.1622 실측치: 412.1621



[0909]

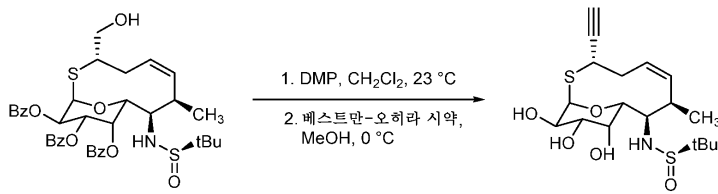
[0910] (R)-N-((1R,4R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (C3): 생성물 C3을 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 C2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.62 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.36 (m, 1H), 4.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 (br. s, 1H), 3.42 (app t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 2.71 (br. s, 1H), 2.63 (ddd, J = 13.4, 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.52 (br. s, 1H), 2.12 (br. s, 1H), 1.25 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z): [C₁₆H₂₈FN₂O₅S₂+H]⁺에 대한 계산치: 398.1 실측치: 398.1



[0911]

[0912] (R)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(디플루오로메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (C4, 부분입체이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 C4를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노-3-포르밀-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 C1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.20 (td, J = 56.4, 1.8 Hz, 0.8H), 6.06 (td, J = 56.2, 3.6 Hz, 0.2H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 0.8H), 5.67 (tdd, J = 11.3, 5.2, 2.0 Hz, 1.2H), 5.58 (td, J = 11.2, 2.9 Hz, 0.8H), 5.52 (d, J = 5.9 Hz, 0.2H), 5.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.6 Hz, 0.8H), 4.25 (d, J = 10.4 Hz, 0.2H), 4.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 0.2H), 4.03 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 0.8H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 0.8H), 3.43 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 0.2H), 3.21 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (ddd, J = 13.2, 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.7 Hz, 0.2H), 2.32 (d, J = 11.4 Hz, 0.8H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.26 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD, *는 분해되는 경우에 부차 부분입체이성질체를 나타냄) δ -110.83 (d, J = 277.9 Hz), *-118.17 (d, J = 281.0 Hz), *-119.55 (d, J = 281.0 Hz), -123.82 (d, J = 277.9 Hz).

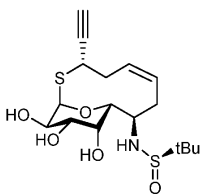
[0913] LRMS (ESI+, m/z): [C₁₆H₂₇F₂N₂OS+H]⁺에 대한 계산치: 416.1 실측치: 416.1.



[0914]

[0915] (R)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (D1, 부분입체이성질체의 4:1 혼합물, 주요가 제시됨): 23°C에서 CH₂Cl₂ (0.35 mL) 중 (1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (50 mg, 1 당량, 69 μmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (32 mg, 1.1 당량, 76 μmol)을 첨가하였다. 생성된 반응물을 23°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (0.2 mL) 및 포화 수성 Na₂S₂O₃ (0.2 mL)의 첨가로 켄칭하고, 생성된 2상 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 1 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 (1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-포르밀-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트를 수득하였다. 조 잔류물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

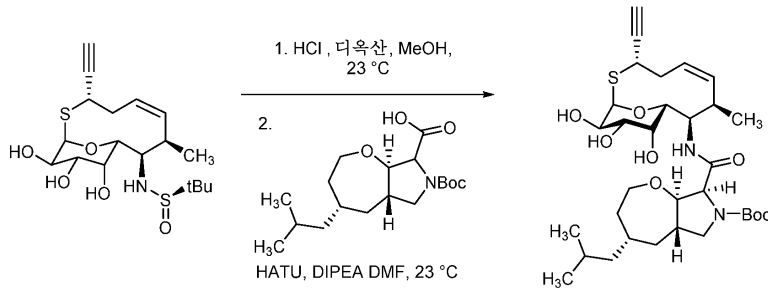
[0916] 0°C에서 MeOH (1.4 mL) 중 조 (1R,3S,7R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-포르밀-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (50 mg, 1 당량, 69 μmol)의 용액에 베스트만-오히라 시약 (17 μL, 1.2 당량, 83 μmol) 및 K₂CO₃ (29 mg, 3 당량, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 23°C로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 30 - 70% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 D1 (2 단계에 걸쳐 17.6 mg, 44 μmol, 63%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (d, J = 5.9 Hz, 0.8H), 5.78 (td, J = 11.8, 3.3 Hz, 0.2H), 5.48 (d, J = 5.9 Hz, 0.2H), 5.49 - 5.33 (m, 1.1H), 5.31 (td, J = 11.0, 1.9 Hz, 0.8H), 4.32 (dd, J = 10.5, 1.1 Hz, 0.2H), 4.27 (dd, J = 10.5, 1.0 Hz, 0.8H), 4.21 (app td, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (0.8 J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 0.2H), 3.79 (ddd, J = 12.4, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (dp, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 2.77 (d, J = 2.5 Hz, 0.2H), 2.47 - 2.37 (m, 0.8H), 2.33 - 2.23 (m, 0.2H), 1.30 (d, J = 1.8 Hz, 9H), 1.02 (app dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₈H₂₉NO₅S₂+H]⁺에 대한 계산치: 404.1560 실측치: 404.1562.



[0917]

[0918] (R)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (D2, 부분입체이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 D2를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 생성물 D1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.93 - 5.89 (m, 0.2H), 5.88 (d, J = 6.0 Hz, 0.8H), 5.74 - 5.67 (m, 0.2H), 5.64 (tdd, J = 11.4, 5.0, 1.9 Hz, 0.8H), 5.54 (td, J = 11.5, 3.2 Hz, 0.8H), 5.47 (d, J = 6.0 Hz, 0.2H), 4.27 (d, J = 10.6 Hz, 0.2H), 4.22 (d, J = 10.4 Hz, 0.8H), 4.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 0.8H), 4.04 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 0.2H), 3.80 (ddd, J = 12.4, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 3.74

(dt, $J = 10.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 0.2H), 3.08 (dt, $J = 13.8, 12.2$ Hz, 0.8H), 2.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 2.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 0.8H), 2.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.2H), 1.95 (dt, $J = 13.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.26 (s, , 9H).
 HRMS (ESI+, m/z): $[C_{17}H_{28}NO_5S_2+H]^+$ 에 대한 계산치: 390.1403 실측치: 390.1305.



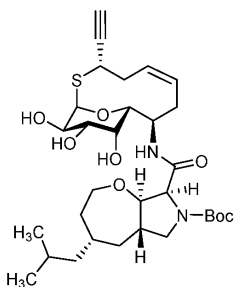
[0919]

[0920]

tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (D3, 부분입체이성질체의 4:1 혼합물, 회전이성질체의 1:1 혼합물): (R)-N-(((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (17.6 mg, 1 당량, 43.6 μ mol)를 MeOH (0.3 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 염화수소의 용액 (200 μ L, 4.0 M, 18.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 유지하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 (1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-에티닐-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 히드로클로라이드를 무색 필름으로서 수득하였다.

[0921]

DMF (0.6 mL) 중 (4S,5aS,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (20.1 mg, 1.4 당량, 58.8 μ mol) 및 HATU (22 mg, 1.4 당량, 59 μ mol)의 용액에 DIPEA (19.0 mg, 25.6 μ L, 3.5 당량, 147 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하고, (1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-에티닐-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 히드로클로라이드 (14.6 mg, 1 당량, 43 μ mol)에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μ M 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 30 - 70% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 D3 (2 단계에 걸쳐 22 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 - 7.47 (m, 1H), 5.89 (app dd, $J = 6.0, 1.9$ Hz, 0.8H), 5.81 (tt, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 0.2H), 5.63 - 5.39 (m, 2H), 4.50 (app dd, $J = 7.0, 6.5$ Hz, 0.5H), 4.39 (app dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 0.5H), 4.25 - 3.98 (m, 4.2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 2.8H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.23 - 2.95 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.83 (app t, $J = 2.5$ Hz, 0.8H), 2.79 (app t, $J = 2.5$ Hz, 0.2H), 2.59 - 2.35 (m, 1.8H), 2.34 - 2.25 (m, 0.2H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.54 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 9H), 1.15 (hept, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.04 (app q, $J = 4.6$ Hz, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.88 (app d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+) m/z : $[C_{32}H_{50}N_2O_8S + H]^+$ 에 대한 계산치: 623.3361 실측치: 623.3363

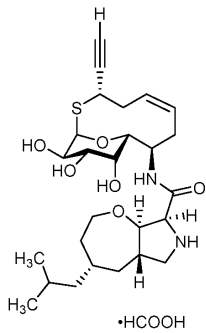


[0922]

[0923]

tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (D4, 부분입체이성질체의 4:1 혼합물, 회전이성질체의 1:1 혼합물): 생성물 D4를 (R)-N-

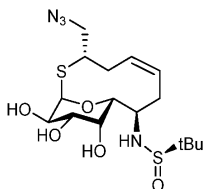
((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로부터 생성물 D3과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (app dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 0.8H), 5.89 - 5.65 (m, 1H), 5.59 - 5.45 (m, 1H), 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 0.2H), 4.50 - 3.98 (m, 5H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.38 (app ddd, J = 13.0, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 0.2H), 3.10 (q, J = 12.8 Hz, 0.8H), 2.89 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 2.2 Hz, 0.8H), 2.78 (t, J = 2.5 Hz, 0.2H), 2.71 - 2.53 (m, 1H), 2.50 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 13.9 Hz, 0.8H), 2.26 (d, J = 13.9 Hz, 0.2H), 2.08 (t, J = 15.8 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.64 (td, J = 13.7, 8.1 Hz, 3H), 1.44 (app d, J = 9.9 Hz, 9H), 1.15 (h, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.88 (app d, J = 6.5 Hz, 6H). LRMS (ESI+) m/z: [C₃₁H₄₂N₂O₆S + H]⁺에 대한 계산치: 609.3 실측치: 609.3



[0924]

[0925]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1607077; 부분입체이성질체의 4:1 혼합물, 주요가 제시됨): tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (1.0 mg, 1.6 μmol)를 23 °C에서 MeOH 중 1N HCl (1 mL) 중에 용해시키고, 이 온도에서 2시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 40% MeCN)에 의해 정제하여 FSA1607077을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 0.2H), 5.91 (d, J = 6.1 Hz, 0.8 H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 5.57 (td, J = 11.5, 3.2 Hz, 0.8H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 0.2H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.26 - 4.19 (m, 0.2H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 0.8H), 4.10 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 0.8H), 4.04 (dd, J = 10.9, 6.5 Hz, 0.2H), 3.99 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 3H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 0.2H), 3.10 (q, J = 12.4 Hz, 0.8H), 2.89 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 2.80 (d, J = 2.6 Hz, 0.2H), 2.65 (td, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.9, 3.8 Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₆H₄₀N₂O₆S+H]⁺에 대한 계산치: 509.2680. 실측치: 509.2700.



[0926]

[0927]

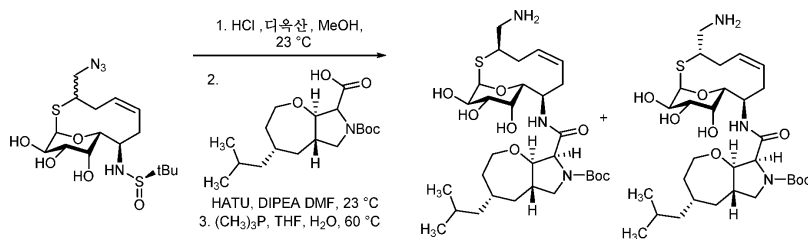
(R)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아지도메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (E1, 부분입체이성질체의 3:2 혼합물): 23°C에서 CH₂Cl₂ (0.65 mL) 중 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (45 mg, 1 당량, 0.06 mmol)의 용액에 Et₃N (11 μL, 1.2 당량, 0.07 mmol)에 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (5.9 μL, 1.2 당량, 0.07 mmol)를 첨가하였다.

생성된 반응물을 23°C에서 1시간 동안 교반한 다음, CH₂Cl₂ (2 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaCl (2 mL)로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(((메틸술폰닐)옥시)메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트를 수득하였다. 조 잔류물을 바로 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0928]

(1R,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-3-(((메틸술폰닐)옥시)메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트 (50 mg, 1 당량, 64 μmol)를 DMF (0.32 mL) 중에 용해시키고, 아지드화나트륨 (21 mg, 5 당량, 0.32 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 50°C로 가열하였다. 반응물을 23°C로 냉각시키고, 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 0.5 N, 0.64 mL)로 처리하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 30 - 70% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 E1 (2 단계에 걸쳐 19 mg, 50 μmol, 78% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.76 (d, J = 6.0 Hz, 0.6H), 5.71 - 5.55 (m, 2H), 5.52 (d, J = 5.9 Hz, 0.4H), 5.33 (app dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.5 Hz, 0.6H), 4.25 (d, J = 10.7 Hz, 0.4H), 4.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.05 (app ddd, J = 10.3, 7.1, 5.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 0.6H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 0.6H), 3.60 - 3.39 (m, 1.8H), 3.14 (td, J = 13.2, 6.7 Hz, 0.4H), 3.06 - 2.84 (m, 1.6H), 2.76 (app ddt, J = 14.0, 10.6, 7.9 Hz, 1H), 2.22 (app dt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 1.95 (app dt, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₆H₂₈N₄O₅S₂+H]⁺에 대한 계산치: 421.1574 실측치: 421.1580.

[0929]



[0930]

tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 포르메이트 염 (E2, 회전이성질체의 1:1 혼합물); tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 포르메이트 염 (E3, 회전이성질체의 1:1 혼합물): (R)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아지도메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (24 mg, 1 당량, 63 μmol)를 MeOH (0.3 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 염화수소의 용액 (200 μL, 4.0 M, 18.3)을 23°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 유지하였으며, 이 시점에 LCMS는 반응이 완결되었다는 것을 확인하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 (1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(아지도메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 히드로클로라이드를 무색 필름으로서 수득하였다.

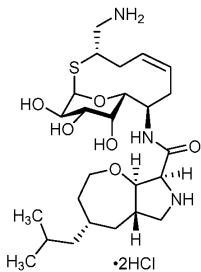
[0931]

23°C에서 DMF (0.63 mL) 중 (4S,5aS,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (22 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 HATU (24 mg, 1.0 당량, 63 μmol)의 용액에 DIPEA (28 μL, 2.5 당량, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 15분 동안 교반한 다음, (1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(아지도메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 히드로클로라이드 (20 mg, 1 당량, 63 μmol)에 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. DMF를 아르곤 스트림 하에 제거하고, 조 잔류물을 CH₂Cl₂ (1 mL) 중에 용해시키고, H₂O (1 mL)로 세척하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (1 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아지도메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트를 수득하였다. 이 조 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0932] THF (0.70 mL) 및 H₂O (0.23 mL) 중 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아지도메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (30 mg, 1 당량, 47 μmol)의 용액에 트리메틸포스핀 (59 μL, THF 중 1M, 1.25 당량, 59 μmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 66°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 30 - 70% MeCN)에 의해 정제하여 개별적으로 생성물인 생성물 E2 및 생성물 E3을 수득하였다.

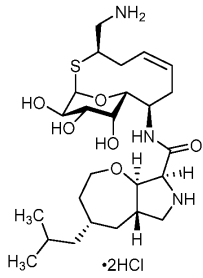
[0933] 생성물 E2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.74 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 5.71 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 5.69 - 5.52 (m, 3H), 5.48 (td, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.25 (m, 2H), 5.20 - 5.09 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.80 (ddd, J = 10.6, 7.5, 3.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.34 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 3.21 - 2.96 (m, 4H), 2.85 (d, J = 10.3 Hz, 10H), 2.55 (hept, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 2.29 (app dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₀H₅₁N₃O₈S+ H]⁺에 대한 계산치: 614.3470 실측치: 614.3482.

[0934] 생성물 E3: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 5.84 - 5.66 (m, 2H), 5.59 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 4.30 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 4.28 - 4.03 (m, 4H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.75 (ddt, J = 12.3, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 3.45 (dt, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 3.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.97 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 10.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.50 (p, J = 10.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (app d, J = 9.5 Hz, 9H), 1.15 (h, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₀H₅₁N₃O₈S+ H]⁺에 대한 계산치: 614.3470 실측치: 614.3474.



[0935]

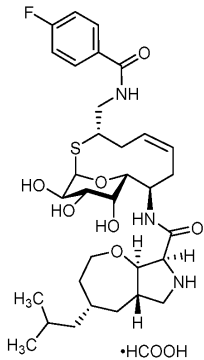
[0936] (4S,5aS,8S,8aR)-N-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (FSA1608083): tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (1.4 mg, 1 당량, 2.3 μmol) 포르메이트 염을 23°C에서 MeOH 중 1N HCl (1 mL) 중에 용해시키고, 이 온도에서 2시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 FSA1608083을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 5.62 (td, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 11.0, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.91 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.7, 4.2 Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₅H₄₃N₃O₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 514.2945 실측치: 514.2953.



[0937]

[0938]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-(((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (FSA1608082): tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (1.4 mg, 1 당량, 2.3 μmol) 포르메이트 염을 23°C에서 MeOH 중 1N HCl (1 mL) 중에 용해시키고, 이 온도에서 2시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 FSA1608082를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.77 (td, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 5.63 (td, J = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 4.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 13.5, 10.4 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.68 (td, J = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.02 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.57 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 514.2945 실측치: 514.2950

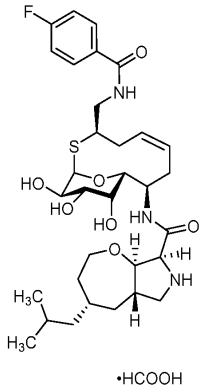


[0939]

[0940]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-((4-플루오로벤즈아미도)메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1608088): 23°C에서 4-플루오로벤조산 (0.41 mg, 1.2 당량, 2.9 μmol) 및 HATU (1.1 mg, 1.2 당량, 2.9 μmol)의 용액에 DIPEA (0.79 mg, 1.1 μL , 2.5 당량, 6.1 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 고체 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (1.5 mg, 1 당량, 2.4 μmol)에 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 2시간 동안 유지한 다음, EtOAc (1 mL)로 희석하고, 유기 층을 포화 수성 NaCl (2 x 1 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-((4-플루오로벤즈아미도)메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트를 조 잔류물로 수득하였다. 이 잔류물을 MeOH 중 1N HCl (1 mL) 중에 용해시키고, 23°C에서 2시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H_2O 중 5 - 40% MeCN)에 의해 정제하여 FSA1608088을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.99 - 7.77 (m, 2H), 7.31 - 7.05 (m, 2H), 5.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 4H),

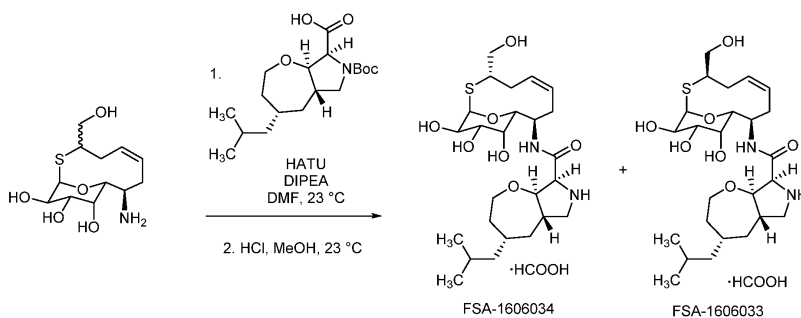
4.09 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 3H), 3.66 (dd, J = 13.8, 9.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.67 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.19 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 4H), 1.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (app d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -110.64. HRMS (ESI+, m/z): [C₃₂H₄₄FN₃O₇S+ H]⁺에 대한 계산치: 636.3113 실측치: 636.3112



[0941]

[0942]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-((4-플루오로벤즈아미도)메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608089): 생성물 FSA1608089를 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(아미노메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트로부터 FSA1608088과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.81 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 4H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.70 (td, J = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (h, J = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -110.57. HRMS (ESI+, m/z): [C₃₂H₄₄FN₃O₇S+ H]⁺에 대한 계산치: 636.3113 실측치: 636.3114



[0943]

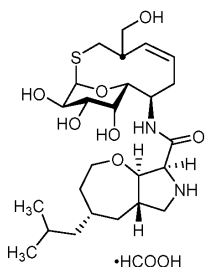
[0944]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 히드로클로라이드 염 (FSA1606033); (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 히드로클로라이드 염 (FSA1606034): 23°C에서 DMF (0.44 mL) 중 (1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 포르메이트 (15 mg, 1 당량, 44 μmol) 및 HATU (17 mg, 1.0 당량, 44 μmol)의 용액에 DIPEA (14 mg, 19 μL, 2.5 당량, 0.11

mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하고, 생성된 용액을 고체 (1R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 (15 mg, 1.2 당량, 51 μ mol)에 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 16시간 동안 교반하고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 30 - 70% MeCN)에 의해 직접 정제하여 tert-부틸 ((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-8-(((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트를 수득하였다. 이들 생성물을 개별적으로 23°C에서 MeOH 중 HCl (1N) 중에 용해시켰다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 FSA1606033 및 FSA1606034를 수득하였다.

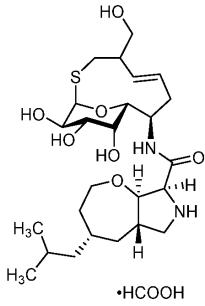
[0945] FSA1606033: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.77 - 5.60 (m, 2H), 5.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 2.9 Hz, 3H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 3H), 3.43 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.38 (qd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.91 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 5H), 1.19 (td, J = 6.9, 3.4 Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₅H₄₂N₂O₇S+H]⁺에 대한 계산치: 515.2785 실측치: 515.2789.

[0946] FSA1606034: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 - 8.25 (m, 1H), 5.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 3H), 4.40 - 4.29 (m, 5H), 4.02 (td, J = 10.3, 5.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 11.6, 6.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.62 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 3H), 2.65 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.7, 3.5 Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₅H₄₂N₂O₇S+H]⁺에 대한 계산치: 515.2785 실측치: 515.2789.



[0947]

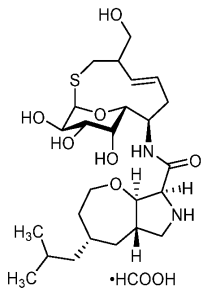
[0948] (4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608024): FSA1608024를 (1R,4S,8R,9R,10S,11S,12R,Z)-8-(((R)-tert-부틸술폰)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 트리벤조에이트로부터 FSA1606033과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 5.73 (td, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 14.0, 4.1 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 13.8, 12.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.9, 3.5 Hz, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (app d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₅H₄₂N₂O₇S + H]⁺에 대한 계산치: 515.2785 실측치: 515.2792.



[0949]

[0950]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1608025A, 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음): FSA1608025A를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 FSA1606033과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 5.67 - 5.53 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 14.9, 9.7$ Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 4H), 4.08 - 3.92 (m, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 11.3, 7.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.89 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 2.00 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 4H), 1.18 (td, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 515.2785 실측치: 515.2790.



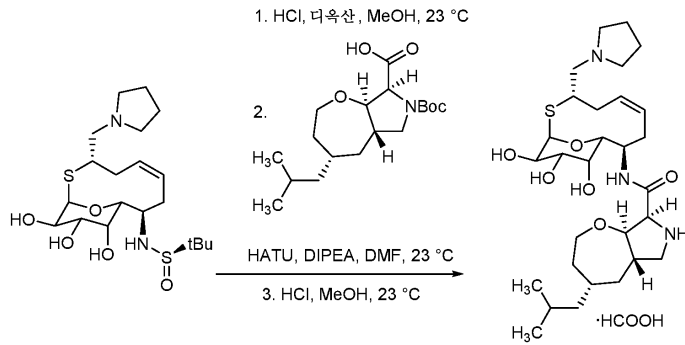
[0951]

[0952]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1608025B, 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음): FSA1608025B를 (1R,8R,9R,10S,11S,12R,E)-8-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-4-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리일 트리벤조에이트로부터 FSA1606033과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 5.47 (dd, $J = 15.7, 3.4$ Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 3H), 4.21 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.59 (dd, $J = 11.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.86 - 1.57 (m, 4H), 1.19 (td, $J = 6.9, 3.7$ Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 515.2785 실측치: 515.2792.

[0953]

FSA1608025A 및 FSA1608025B를 각각 단일 부분입체이성질체로서 제조하였다. C-4 히드록시메틸 기의 입체중심은 할당되지 않았다. 그러나, FSA1608025A 및 FSA1608025B 중 하나는 C-4 부위에 S-입체중심을 갖고, 다른 하나는 C-4 부위에 R-입체중심을 갖는다.



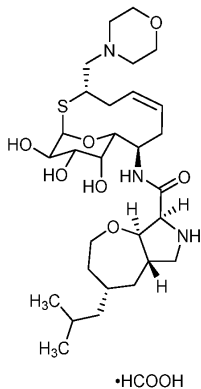
[0954]

[0955]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1606086): (R)-2-메틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 (2.0 mg, 1 당량, 4.5 μ mol)를 MeOH (300 μ L) 중에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4M HCl (75.0 μ L)을 23°C에서 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 2시간 동안 유지하고, 진공 하에 농축시켜 조 (1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 디히드로클로라이드를 수득하였다.

[0956]

23°C에서 DMF (60 μ L) 중 (4S,5aS,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (2.0 mg, 1.3 당량, 6.0 μ mol) 및 HATU (2.3 mg, 1.3 당량, 6.0 μ mol)의 용액에 DIPEA (2.7 mg, 3.7 μ L, 4.5 당량, 21 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하고, 고체 (1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-8-아미노-3-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-10,11,12-트리올 디히드로클로라이드 (2.0 mg, 1 당량, 4.5 μ mol)에 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. DMF를 아르곤 스트림 하에 제거하고, 조 잔류물을 CH_2Cl_2 (1 mL) 중에 용해시키고, H_2O (1 mL)로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄 (1 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 23°C에서 MeOH 중 HCl (1N) 중에 용해시켰다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H_2O 중 1 - 40% MeCN)에 의해 정제하여 FSA1606086을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (app d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.77 - 5.57 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.01 (dt, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 01), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.94 (q, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 2.01 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (td, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (app d, $J = 6.6$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 568.3415 실측치: 568.3415.

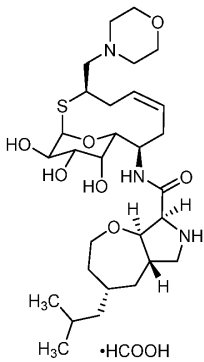


[0957]

[0958]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르

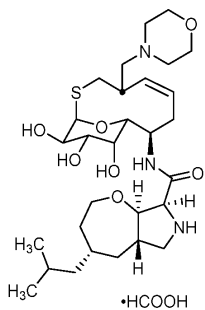
메이트 염 (FSA1607019): FSA1607019를 (R)-2-메틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염으로부터 FSA1606086과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 2H), 5.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.71 - 5.56 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 4.05 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.57 (dd, J = 11.2, 7.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.11 (dtt, J = 11.2, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.75 (dt, J = 9.8, 4.5 Hz, 2H), 2.64 (dt, J = 12.5, 4.7 Hz, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.9 Hz, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d, J = 0.9 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 584.3364 실측치: 584.3364.



[0959]

[0960]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1607020): FSA1607020을 (S)-2-메틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염으로부터 FSA1606086과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 5.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (s, 1H), 3.41 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 2H), 2.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.16 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 7H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 584.3364 실측치: 584.3364

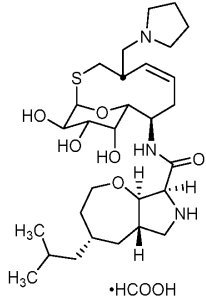


[0961]

[0962]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608036): FSA1608036을 (R)-2-메틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염으로부터 FSA1606086과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 2H), 5.71 (td, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.38 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.03 (dd, J =

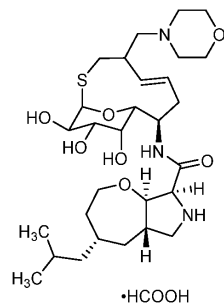
10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 3.58 (dd, J = 11.2, 7.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.25 (m, 9H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.7 Hz, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (app d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₉H₄₉N₃O₇S + H]⁺에 대한 계산치: 584.3364 실측치: 584.3390



[0963]

[0964]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608037): FSA1608037을 ((R)-2-메틸-N-((1R,4S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염으로부터 FSA1606086과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 2H), 5.90 (td, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 3.38 (dd, J = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.96 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 13.9, 11.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.06 (s, 4H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.18 (h, J = 7.0 Hz, 2H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app dd, J = 6.5, 1.4 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₉H₄₉N₃O₆S + H]⁺에 대한 계산치: 568.3415 실측치: 568.3418.

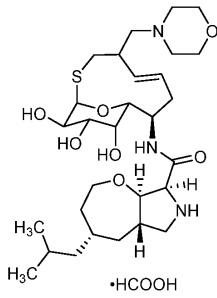


[0965]

[0966]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1608056, 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음): FSA1608056을 (R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염으로부터 FSA1606086과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 2H), 5.64 (td, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 3.60 (dd, J = 11.2, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 14.5, 2.7 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 4H), 2.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.18 (td, J = 6.8, 3.9 Hz, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d, J = 6.4, Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z):

[C₂₉H₄₉N₃O₇S + H]⁺에 대한 계산치: 584.3364 실측치: 584.3364.



[0967]

[0968]

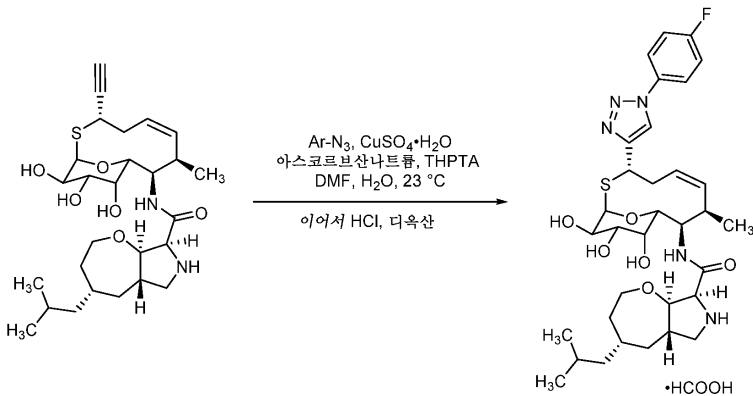
(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1608057, 단일 부분입체이성질체, 할당되지 않음): FSA1608057을 (R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11S,12R,E)-10,11,12-트리히드록시-4-(모르폴리노메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)프로판-2-술폰아미드 포르메이트 염으로부터 FSA1606086과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 2H), 5.60 - 5.33 (m, 2H), 5.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.79 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.19 (m, 9H), 2.02 (s, 1H), 1.86 - 1.55 (m, 4H), 1.19 (s, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₉H₄₉N₃O₇S + H]⁺에 대한 계산치: 584.3364 실측치: 584.3364.

[0969]

FSA1608056 및 FSA1608057을 각각 단일 부분입체이성질체로서 제조하였다. C-4 모르폴리노메틸 기의 입체중심은 할당되지 않았다. 그러나, FSA1608025A 및 FSA1608025B 중 하나는 C-4 부위에 S-입체중심을 갖고, 다른 하나는 C-4 부위에 R-입체중심을 갖는다.

[0970]

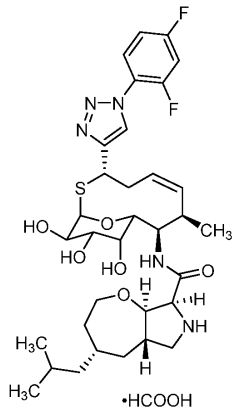
[0971]



(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1609037): 23°C에서 아스코르브산나트륨의 탈기된 용액 (96 μL, H₂O 중 0.1 M 1.5 당량, 9.6 μmol)에 황산구리 (II)의 탈기된 용액 (0.21 mg, 13 μL, H₂O 중 0.1 M, 0.2 당량, 1.3 μmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 23°C에서 5분 동안 유지하였다. 이어서, 트리스-히드록시프로필트리아졸릴메틸아민 (32 μL, H₂O 중 0.1 M, 0.5 당량, 3.2 μmol)의 탈기된 용액을 현탁액에 첨가하였다. 생성된 용액을 DMF (0.13 mL) 중 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (4.0 mg, 1 당량, 6.4 μmol) 및 1-아지도-4-플루오로벤젠 (0.97 mg, 1.1 당량, 7.1 μmol)의 탈기된 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 디옥산 중 4N HCl (0.2 mL)의 첨가로 켄칭하고, 23°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (0.5 mL)로 희석하고, 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정

제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 FSA1609037을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 - 7.82 (m, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 5.67 (td, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (td, J = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 3H), 3.99 (dq, J = 9.9, 4.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.54 (p, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J = 10.7, 6.9, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.99 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (h, J = 6.9 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -114.69. HRMS (ESI+, m/z): [C₃₃H₄₆FN₅O₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 660.3226 실측치: 660.3221.

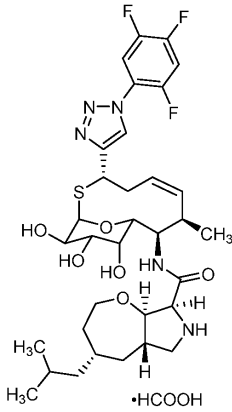


[0972]

[0973]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사아미드 포르메이트 염 FSA1609052 (부분입체이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 FSA1609052를 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 1-아지도-2,4-디플루오로벤젠으로부터 FSA1609037과 유사한 방식으로 제조하였다.

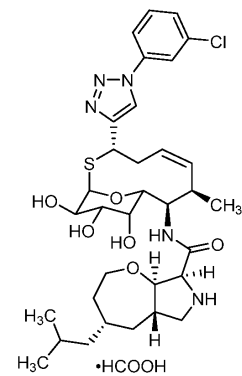
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 0.8 H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 0.2H), 7.89 (tt, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.36 (ddt, J = 11.8, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dddd, J = 9.1, 7.8, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 1.2H), 5.53 (d, J = 6.0 Hz, 0.8H), 5.47 (td, J = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 0.2H), 4.43 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 0.8H), 4.35 - 4.16 (m, 4H), 4.11 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 0.2H), 4.05 - 3.92 (m, 1.8H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.54 (q, J = 12.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 10.8, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.3 Hz, 0.2H), 2.63 - 2.54 (m, 0.8H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 1.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.54 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD, *는 분해되는 경우에 부차 부분입체이성질체를 나타냄) δ *-108.97 (d, J = 7.6 Hz), -109.13 (d, J = 7.7 Hz), -120.58 (d, J = 7.7 Hz), *-120.91 (d, J = 8.2 Hz). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₃H₄₅F₂N₅O₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 678.3131 실측치: 678.3134.



[0974]

[0975]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-3-(1-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1609051; 부분입체이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 FSA1609051을 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 1-아지도-2,4,5-트리플루오로벤젠으로부터 FSA1609037과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 0.8H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 0.8H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 5.74 - 5.62 (m, 1.2H), 5.52 (d, J = 6.0 Hz, 0.8H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 0.2H), 4.42 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 0.8H), 4.34 - 4.20 (m, 3H), 4.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 0.2H), 4.05 - 3.93 (m, 1.8H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.55 (q, J = 12.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.71 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 0.2H), 2.62 - 2.50 (m, 0.8H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (dt, J = 11.4, 7.1 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (app d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD, *는 분해되는 경우에 부차 부분입체이성질체를 나타냄) δ -125.58 (dd, J = 14.3, 4.4 Hz), *-125.92 (dd, J = 14.5, 4.2 Hz), *-133.51 (dd, J = 21.1, 4.4 Hz), -133.64 (dd, J = 21.2, 4.3 Hz), *-141.90 (d, J = 20.9 Hz), -141.96 (dd, J = 21.4, 14.6 Hz). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}^+ \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 696.3037 실측치: 696.3047

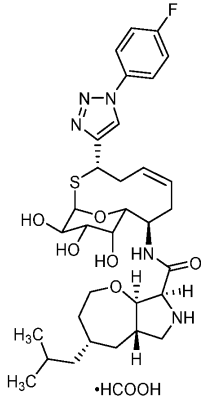


[0976]

[0977]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(1-(3-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1609015; 이성질체의 7:2:1 혼합물): 생성물 FSA1609015를 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-8-(((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 1-아지도-3-클로로벤젠으로부터 FSA1609037과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 0.7H), 8.58 (s, 0.2H), 8.53 (s, 0.1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (t, J = 2.1 Hz, 0.7H), 7.97 (t, J = 2.0 Hz, 0.1H), 7.95 (t, J = 2.0 Hz, 0.2H), 7.86 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz,

0.7H), 7.84 - 7.81 (m, 0.3H), 7.58 (td, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 5.89 - 5.61 (m, 1H), 5.59 - 5.38 (m, 2H), 4.85- 4.77 (m, 0.2H), 4.41 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 0.7H), 4.35 - 3.91 (m, 6.1H), 3.87 - 3.75 (m, 1.8H), 3.65 (t, J = 9.1 Hz, 0.2H), 3.52 (q, J = 13.3 Hz, 0.7H), 3.49 - 3.35 (m, 2.3H), 3.19 (ddd, J = 10.8, 6.9, 3.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 0.2H), 2.71 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 0.8H), 2.49 - 2.38 (m, 0.2H) 2.35 - 2.15 (m, 1H), 1.98 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 0.6H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 2.1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 0.2H), 0.99 - 0.83 (m, 7H). HRMS (ESI+, m/z): [C₃₃H₄₆C1N₅O₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 676.2930 실측치: 676.2936



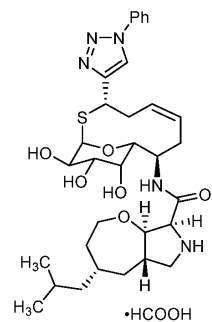
[0978]

[0979]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1608021; 부분입체이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 FSA1608021을 tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 1-아지도-4-플루오로벤젠으로부터 FSA1609037과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (tdd, J = 9.1, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 7.34 (ddd, J = 10.0, 8.2, 3.1 Hz, 2H), 5.87 - 5.72 (m, 2H), 5.70 (d, J = 5.8 Hz, 0.2H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 0.8H), 4.50 - 4.23 (m, 5H), 4.12 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 0.2H), 4.08 - 3.93 (m, 1.8H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 2H), 2.64 (d, J = 14.0 Hz, 0.2H), 2.57 (dd, J = 13.6, 3.9 Hz, 0.2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 4H), 1.19 (tt, J = 10.6, 5.1 Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD, *는 분해되는 경우에 부차 부분입체이성질체를 나타냄) δ *-114.55, -114.66. HRMS (ESI+, m/z): [C₃₂H₄₄FN₅O₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 646.3069 실측치: 646.3070.

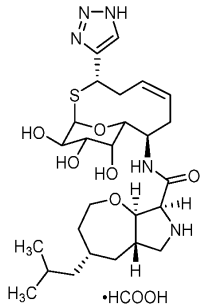
[0980]

[0981]



(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1607075): 생성물 FSA1607075를 tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔

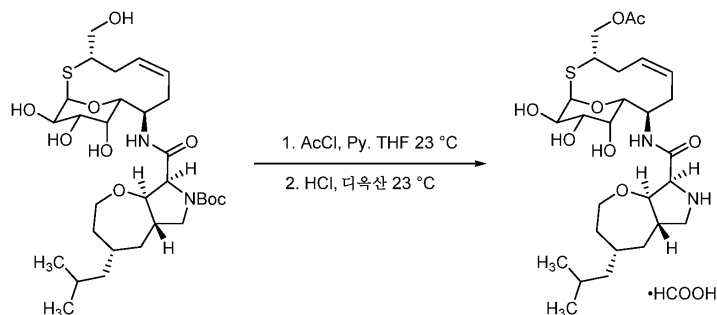
-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 아지도벤젠으로부터 FSA1609037과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 5.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (td, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 628.3163 실측치: 628.3103.



[0982]

[0983]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1607090): 생성물 FSA1607090을 tert-부틸 (4S,5aS,8S,8aR)-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-에티닐-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)-4-이소부틸옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 및 트리메틸실릴아지드로부터 FSA1609037과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 - 8.34 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (dd, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.01 (dt, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (td, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 552.2850 실측치: 552.2846

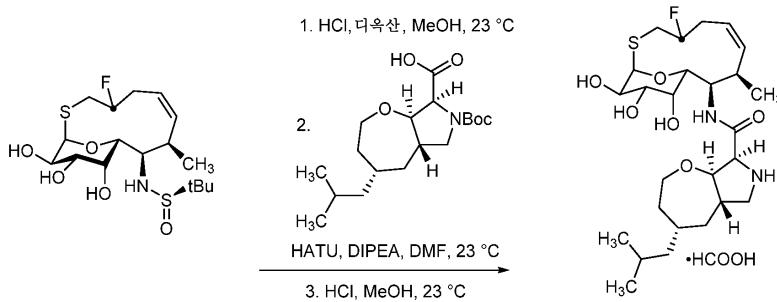


[0984]

[0985]

((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-8-((4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미도)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-3-일)메틸 아세테이트 포르메이트 염 (FSA1607032): 23°C에서 THF (0.05 mL) 중 tert-부틸 (4S,5aS,8aR)-4-이소부틸-8-(((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-10,11,12-트리히드록시-3-(히드록시메틸)-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)카르바모일)옥타히드로-7H-옥세피노[2,3-c]피롤-7-카르복실레이트 (2.2 mg, 1 당량, 3.6 μmol)의 용액에 피리딘 (0.29 μL , 1 당량, 3.6 μmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.25 μL , 1 당량, 3.6 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 3시간 동안 유지하고, 진공 하에 농축시켜 아실화 생성물의 조 혼합물을 수득하였다. 조 잔류물을 디옥산 중 HCl (4 N, 1 mL) 중에 용해시키고, 23°C에서 2시간 동안 유지하였다. 반

응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 40% MeCN)에 의해 정제하여 FSA1607032를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 5.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.73 - 5.55 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.19 (m, 4H), 4.03 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.9, 7.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.93 (q, J = 12.5 Hz, 1H), 2.65 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.56 (m, 4H), 1.17 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 0.89 (app d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₇H₄₄N₂O₆S+H]⁺에 대한 계산치: 557.2891 실측치: 557.2908.



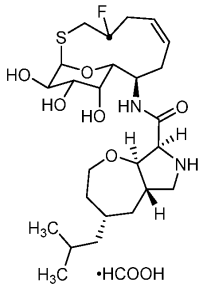
[0986]

[0987]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,4R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1609033): 23 °C에서 MeOH (0.3 mL) 중 (R)-N-((1R,4R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (9 mg, 1 당량, 0.02 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4 N, 200 μL)을 첨가하였다. 반응물을 23 °C에서 45 분 동안 유지한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 (1R,4R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-9-아미노-4-플루오로-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리올 히드로클로라이드 (8 mg, 0.02 mmol)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[0988]

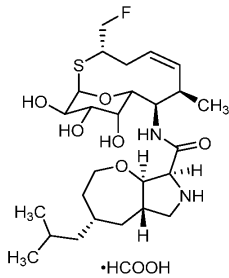
23 °C에서 DMF (0.23 mL) 중 (4S,5aS,8aR)-7-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복실산 (7.9 mg, 1 당량, 23 μmol) 및 HATU (8.8 mg, 1.0 당량, 23 μmol)의 용액에 DIPEA (7.5 mg, 10 μL, 2.5 당량, 58 μmol)를 첨가하였다. 생성된 반응물을 15분 동안 교반하고, 고체 (1R,4R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-9-아미노-4-플루오로-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리올 히드로클로라이드 (8 mg, 1 당량, 23 μmol)에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 23 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (0.4 mL) 및 디옥산 중 4N HCl (0.2 mL)의 첨가로 쉐킷하였다. 반응물을 23 °C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (0.5 mL)로 희석하고, 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 FSA1609033을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 5.64 (td, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (tt, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 4.04 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 3.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 13.8, 9.8, 3.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.87 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 13.7, 11.1, 4.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 0.89 (app d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -150.99. HRMS (ESI+, m/z): [C₂₆H₄₃FNO₆S+H]⁺에 대한 계산치: 531.2899 실측치: 531.2904



[0989]

[0990]

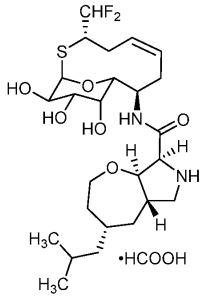
(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,4R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1607022): 생성물 FSA1607022를 (R)-N-((1R,4R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 5.72 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 5.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.30 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 13.6, 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 2.97 (br. s, 1H), 2.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 11.2, 5.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 1.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.18 (td, J = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (app d, J = 5.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 517.2742 실측치: 517.2744



[0991]

[0992]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(플루오로메틸)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1609034): 생성물 FSA1609034를 (R)-N-((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(플루오로메틸)-10,11,12-트리히드록시-7-메틸-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 5.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.55 (td, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 5.39 (td, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J = 47.8, 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.70 (ddd, J = 47.9, 9.3, 6.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.82 (ddd, J = 11.5, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.3, 7.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.89 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.00 (dt, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (app d, J = 6.6 Hz, 7H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -215.48 (d, J = 6.2 Hz). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 531.2899 실측치: 531.2894



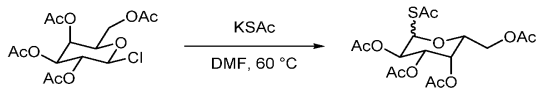
[0993]

[0994]

(4S,5aS,8S,8aR)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(디플루오로메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-4-이소부틸옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1607044, 부분입체이성질체의 4:1 혼합물): 생성물 FSA1607044를 (R)-N-((1R,3S,8R,9R,10R,11S,12R,Z)-3-(디플루오로메틸)-10,11,12-트리히드록시-13-옥사-2-티아비시클로[7.3.1]트리데스-5-엔-8-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.19 (td, $J = 56.7, 1.4$ Hz, 0.8H) 6.07 (td, $J = 55.7, 3.6$ Hz, 0.2H), 5.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.8H), 5.72 (tdd, $J = 11.4, 5.3, 1.9$ Hz, 1.2H), 5.61 (td, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 0.8H), 5.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 0.2H), 4.40 - 4.21 (m, 4H), 4.08 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 0.2H), 4.03 (dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz, 0.8H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 0.8H), 3.43 (dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 0.2H), 3.24 - 3.01 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.2H), 2.34 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.8H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 4H), 1.19 (td, $J = 6.8, 3.8$ Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (app d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD , *는 분해되는 경우에 부차 부분입체이성질체를 나타냄) δ -110.97 (d, $J = 278.0$ Hz), *-118.16 (d, $J = 281.2$ Hz), *-119.45 (d, $J = 281.4$ Hz), -123.69 (d, $J = 278.1$ Hz). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 535.2648 실측치: 535.2637.

[0995]

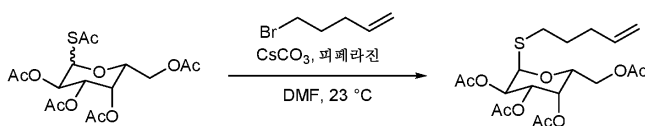
[0996]



(R)-N-((1R,4R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-4-플루오로-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (F1): DMF (24.3 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-클로로테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (4.45 g, 1 당량, 12.1 mmol)의 용액을 탈기하고, 60°C로 가열하였다. 티오아세트산칼륨 (4.16 g, 3.0 당량, 36.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 30분 동안 유지하였다. 반응물을 23°C로 냉각시키고, EtOAc (125 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl (3 x 100 mL)로 세척하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 20% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 F1 (4 g, ~60% 순도, ~50% 수율, 베타 아노머와의 분리할 수 없는 혼합물)을 담오렌지색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 3.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.15 (td, $J = 6.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{S}+\text{NH}_4]^+$ 에 대한 계산치: 424.1272 실측치: 424.1272

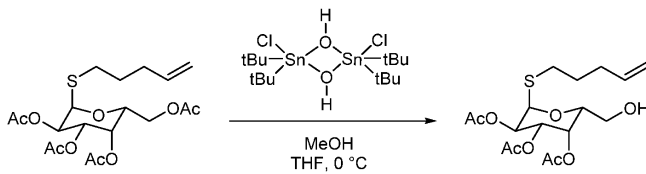
[0997]

[0998]

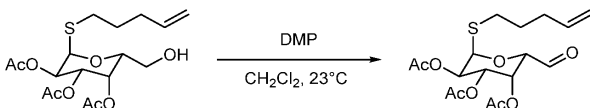


(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (F2): 23°C에서 DMF (9.8 mL) 중 (2R,3S,4S,5R)-2-(아세톡시메틸)-6-(아세틸티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-

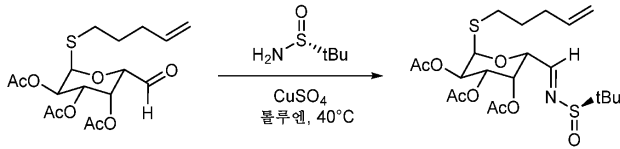
트리일 트리아세테이트 (1.2 g, 1 당량, 3.0 mmol) 및 5-브로모펜트-1-엔 (1.3 g, 3 당량, 8.9 mmol)의 탈기된 용액에 피페라진 (0.31 g, 1.2 당량, 3.5 mmol) 및 탄산세슘 (1.9 g, 2 당량, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응물을 23°C에서 10분 동안 교반한 다음, H₂O (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 2M HCl (100 mL), H₂O (100 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 포화 수성 NaCl (100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 20% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 F2 (365 mg, 0.84 mmol, 28% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 - 5.73 (m, 1H), 5.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 5.23 (qd, J = 10.9, 4.2 Hz, 2H), 5.08 - 4.89 (m, 2H), 4.58 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.5, 1.9 Hz, 2H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₉H₂₈O₉S+ NH₄]⁺에 대한 계산치: 450.1792 실측치: 450.1797.



[0999]
 [1000] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(히드록시메틸)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (F3): 0°C에서 MeOH (6.75 mL) 및 THF (1.69 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (365 mg, 1 당량, 844 μmol)의 용액에 디클로로테트라키스(1,1-디메틸에틸) 디-μ-히드록시이주석 (43.4 mg, 0.09 당량, 76.0 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 6시간 동안 유지하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 60% EtOAc)에 의해 정제하여 F3 (127 mg, 325 μmol, 38.5%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 - 5.72 (m, 1H), 5.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 2H), 5.07 - 4.92 (m, 2H), 4.42 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.40 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.67 (ddp, J = 10.8, 7.1, 3.6 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₇H₂₆O₈S+ NH₄]⁺에 대한 계산치: 408.1687 실측치: 408.1686



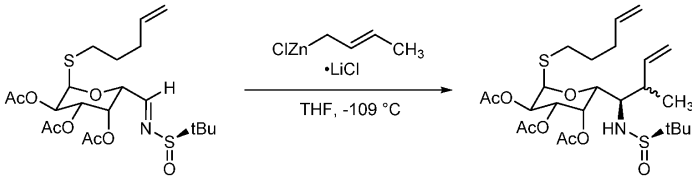
[1001]
 [1002] (2S,3R,4S,5R,6R)-2-포르밀-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (F4): CH₂Cl₂ (3.25 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(히드록시메틸)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (127 mg, 1 당량, 0.325 mmol)의 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (221 mg, 1.6 당량, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (7.5 mL), 포화 수성 Na₂S₂O₃ (7.5 mL) 및 CH₂Cl₂ (10 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반한 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 F4 (104 mg, 0.27 mmol, 82% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 2H), 4.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.72 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (ddq, J = 14.2, 7.2, 3.1 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₇H₂₄O₈S+ H]⁺에 대한 계산치: 389.1265 실측치: 389.1275



[1003]

[1004]

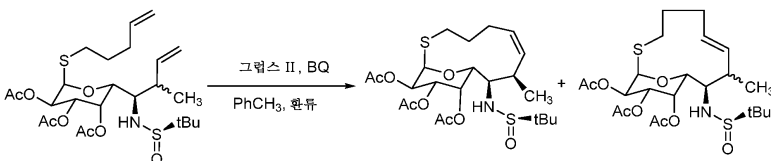
(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((E)-((R)-tert-부틸술폰닐)아미노)메틸)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (F5): PhCH₃ (660 μl) 중 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-포르밀-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트 (104 mg, 1 당량, 0.18 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (43.9 mg, 2 당량, 0.36 mmol) 및 황산구리 (43.3 mg, 1.5 당량, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 16시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트를 CH₂Cl₂ (2 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기부를 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 60% EtOAc)에 의해 정제하여 F5 (78 mg, 0.12 mmol, 64%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 2H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 2.68 - 2.46 (m, 2H), 2.15 (qd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.18 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₁H₃₃NO₈S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 492.1720 실측치: 492.1719.



[1005]

[1006]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(((R)-tert-부틸술폰닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (F6, 부분입체이성질체의 7:3 혼합물): -109°C에서 THF (1.6 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((E)-((R)-tert-부틸술폰닐)아미노)메틸)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (78 mg, 1 당량, 0.16 mmol)의 용액에 크로틸아연 리튬 클로라이드의 용액 (0.71 mL, THF 중 0.27 M, 1.2 당량, 0.19 mmol)을 첨가하고, 이를 -109°C로 냉각시켰다. 반응물을 -109°C에서 5분 동안 유지하고, 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 23°C로 가온하고, EtOAc (30 mL) 및 H₂O (10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 F6 (83 mg, 0.15 mmol, 96%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 - 5.69 (m, 3H), 5.63 (ddd, J = 4.4, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (app ddd, J = 11.1, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 10.6, 1.5 Hz, 0.7H), 5.12 - 4.95 (m, 4.3H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 4.29 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 3.49 (ddd, J = 8.1, 6.0, 4.4 Hz, 0.3H), 3.41 (ddd, J = 8.5, 7.4, 2.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.4 Hz, 0.7H), 2.74 (ddd, J = 9.7, 4.8, 2.0 Hz, 0.7H), 2.64 - 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₅H₄₁NO₈S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 548.2346 실측치: 548.2351.

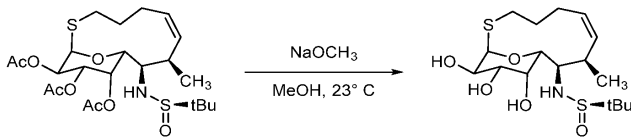


[1007]

[1008]

(1R,8R,9R,10R,11S,12S,13R,Z)-9-(((R)-tert-부틸술폰닐)아미노)-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리일 트리아세테이트 및 (1R,9R,10R,11S,12S,13R,E)-9-(((R)-tert-부틸술폰닐)아미노)-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리일 트리아세테이트 (F7, 이성질체의

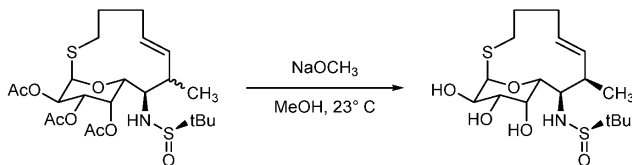
분리할 수 없는 3:6:1 혼합물): PhCH₃ (76 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((1R,2R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)-6-(펜트-4-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (83 mg, 1 당량, 0.15 mmol)의 탈기된 용액을 환류 하에 가열하였다. PhCH₃ (1 mL) 중 그립스 II (26 mg, 0.2 당량, 30 μmol) 및 벤조퀴논 (6.6 mg, 0.4 당량, 61 μmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 15분 동안 환류하였다. 반응물을 DMSO (0.24 g, 0.22 mL, 20 당량, 3.0 mmol)의 첨가로 켄칭하고, 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 진공 압력 하에 농축시키고, 조 잔류물을 EtOAc (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 수성 NaCl (15 mL)로 세척하고, 층을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 20% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 F7 (67 mg, 0.13 mmol, 85%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 - 5.35 (m, 4H), 5.15 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 4.97 (ddd, J = 12.8, 11.1, 3.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.0 Hz, 0.3H), 4.39 (d, J = 7.1 Hz, 0.6H), 4.04 (d, J = 9.8 Hz, 0.1H), 3.57 - 3.48 (m, 0.6H), 3.42 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 3.37 (ddd, J = 14.0, 4.8, 2.5 Hz, 0.1H), 3.28 (d, J = 4.9 Hz, 0.6H), 3.22 - 3.00 (m, 1.4H), 2.77 - 2.64 (m, 0.9H), 2.45 - 2.21 (m, 2.4H), 2.18 (s, 1.8H), 2.17 (s, 0.9H), 2.16 (s, 0.3H), 2.18 - 2.06 (m, 0.6H), 2.07 (s, 0.9H), 2.06 (s, 1.8H), 2.04 (s, 0.3H), 1.98 (s, 1.2H), 1.97 (s, 1.8H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 9H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 0.9H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 1.8H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 0.3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₃H₃₇NO₈S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 520.2033 실측치: 520.2042.



[1009]

[1010]

(R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)프로판-2-술피아미드 (F8): (1R,8R,9R,10R,11S,12S,13R,Z)-9-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리일 트리아세테이트 (59 mg, 1 당량, 0.11 mmol)를 함유하는 혼합물을 23℃에서 소듐 메톡시드 (1.1 mL, MeOH 중 0.5 M, 5 당량, 0.57 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 23℃에서 1시간 동안 유지하고, 포름산 (64 μL, 15 당량, 1.7 mmol)의 첨가로 중화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 40 - 100% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 F8 (6 mg, 20 μM, 10% 수율)을 무색 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.47 (td, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.12 (td, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.11 (dq, J = 9.8, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₇H₃₁NO₈S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 394.1716 실측치: 394.1725.

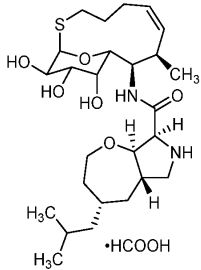


[1011]

[1012]

(R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,E)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)프로판-2-술피아미드 (F9, 이성질체의 >10:1 혼합물로서 단리됨, 주위가 보고됨): (1R,8R,9R,10R,11S,12S,13R,Z)-9-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-11,12,13-트리일 트리아세테이트 (59 mg, 1 당량, 0.11 mmol)를 함유하는 혼합물을 23℃에서 소듐 메톡시드 (1.1 mL, MeOH 중 0.5 M, 5 당량, 0.57 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 23℃에서 1시간 동안 유지하고, 포름산 (64 μL, 15 당량, 1.7 mmol)의 첨가로 중화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 40 - 100% MeCN)에 의해 정제하여 생성물 F9 (20

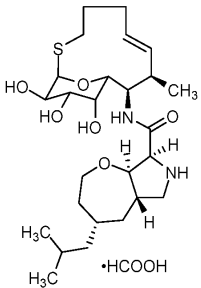
mg, 51 μ M, 44% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.54 - 5.50 (m, 2H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 12.3, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (ddt, J = 12.2, 8.2, 2.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 394.1716 실측치: 394.1729



[1013]

[1014]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1609096): 생성물 FSA1609096을 (R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,Z)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 5.50 (td, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.19 (td, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.6, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.38 (dt, J = 14.4, 3.5 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 10.6, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 3H), 1.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 4H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 - 0.88 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 513.2993 실측치: 513.2993

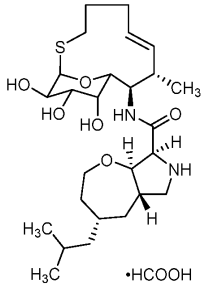


[1015]

[1016]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,E)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 포르메이트 염 (FSA1609095): 생성물 FSA1609095를 (R)-2-메틸-N-((1R,8R,9R,10R,11R,12S,13R,E)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.60 - 5.45 (m, 2H), 5.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.17 (dt, J = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (td, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 5H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.5 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H),

1.01 - 0.93 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₆H₄₄NO₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 513.2993 실측치: 513.2996.



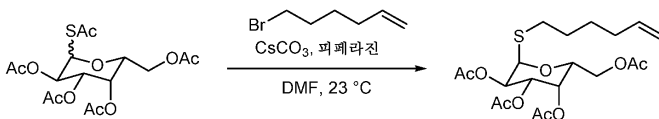
[1017]

[1018]

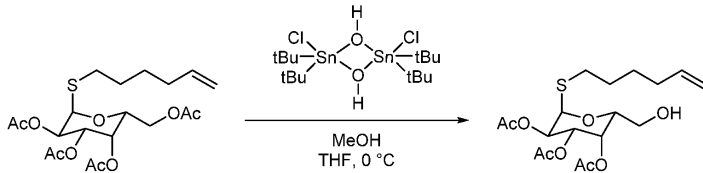
(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,8S,9R,10R,11R,12S,13R,E)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 포르메이트 염 (FSA1609094): 생성물 FSA1609094를 (R)-2-메틸-N-((1R,8S,9R,10R,11R,12S,13R,E)-11,12,13-트리히드록시-8-메틸-14-옥사-2-티아비시클로[8.3.1]테트라데스-6-엔-9-일)프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 5.54 (ddd, J = 14.6, 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.71 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.16 (ddd, J = 12.7, 8.0, 1.4 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 12.9, 8.8, 1.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.11 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 4H), 1.52 (q, J = 11.2 Hz, 1H), 1.18 (td, J = 6.8, 4.5 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₆H₄₄NO₆S+ H]⁺에 대한 계산치: 513.2993 실측치: 513.2996

[1019]

[1020]



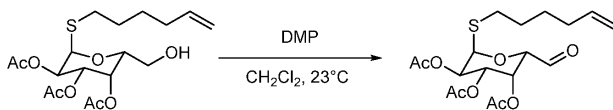
(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (G1): 23°C에서 DMF (9.6 mL) 중 (2R,3S,4S,5R)-2-(아세톡시메틸)-6-(아세틸티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (F1, 0.90 g, 1 당량, 2.2 mmol) 및 6-브로모헥스-1-엔 (720 mg, 2 당량, 4.4 mmol)의 탈기된 용액에 피페라진 (0.23 g, 1.2 당량, 2.7 mmol) 및 탄산세슘 (1.44 g, 2 당량, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응물을 23°C에서 10분 동안 교반한 다음, H₂O (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 2M HCl (100 mL), H₂O (100 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 포화 수성 NaCl (100 mL)로 세척하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 20% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 G1 (350 mg, 0.78 mmol, 35% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 2H), 4.57 (td, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 2.68 - 2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₀H₃₀O₉S+ NH₄]⁺에 대한 계산치: 464.1949 실측치: 464.1966.



[1021]

[1022]

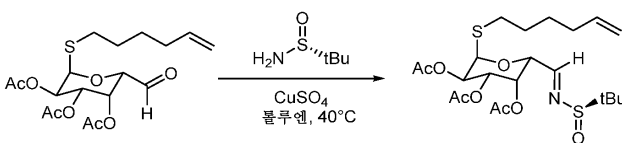
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(헥스-5-엔-1-일티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (G2): 0°C에서 MeOH (1.49 mL) 및 THF (0.75 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (250 mg, 1 당량, 560 μmol)의 용액에 디클로로테트라키스(1,1-디메틸에틸) 디-μ-히드록시이주석 (38.4 mg, 0.12 당량, 67.2 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 7시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 60% EtOAc)에 의해 정제하여 G2 (200 mg, 0.49 mmol, 88%)를 담오렌지색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 4.98 (dq, J = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.42 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.6, 6.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₈H₁₈O₈S+ NH₄]⁺에 대한 계산치: 422.1834, 실측치: 422.1841.



[1023]

[1024]

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-포르밀-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (G3): CH₂Cl₂ (6.0 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(헥스-5-엔-1-일티오)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (240 mg, 1 당량, 0.59 mmol)의 용액에 테스-마르틴 피아이오딘산 (277 mg, 1.1 당량, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (7.5 mL), 포화 수성 Na₂S₂O₃ (7.5 mL) 및 CH₂Cl₂ (10 mL)의 첨가로 쉐킷하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반한 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 G3 (230 mg, 0.57 mmol, 96% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 5.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (pd, J = 7.4, 2.7 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₈H₂₆O₈S+ H]⁺에 대한 계산치: 403.1421 실측치: 403.1421

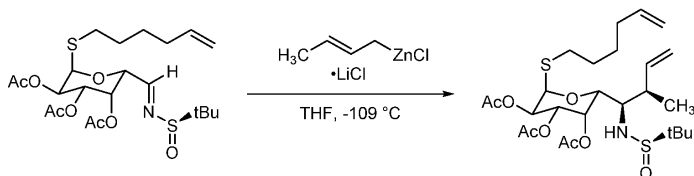


[1025]

[1026]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((E)-(((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)메틸)-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (G4): PhCH₃ (1.25 mL) 중 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-포르밀-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (220 mg, 1 당량, 0.37 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (90.6 mg, 2 당량, 0.75 mmol) 및 CuSO₄ (89.5 mg, 1.5 당량, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 12시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트를 CH₂Cl₂ (2 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기부를 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 100%

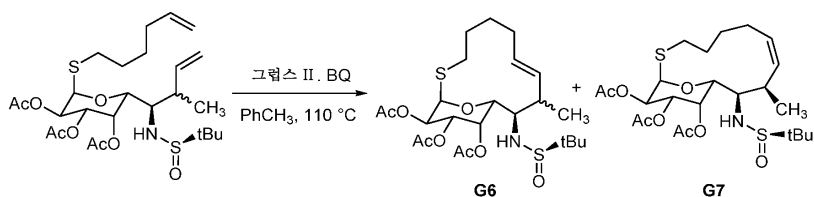
EtOAc)에 의해 정제하여 G4 (230 mg, 0.33 mmol, 89% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 2H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 2.63 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (dtd, J = 15.1, 7.5, 2.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₂H₃₆NO₈S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 506.1877 실측치: 506.1879.



[1027]

[1028]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (G5, 부분입체이성질체의 7:3 혼합물로서): -109°C에서 THF (4.55 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((E)-((R)-tert-부틸술폰피닐)이미노)메틸)-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (230 mg, 1 당량, 455 μmol)의 용액에 (E)-부트-2-엔-1-일아연(II) 리튬 클로라이드 (180 mg, 3.37 mL, 0.27 몰, 2 당량, 910 μmol)를 첨가하고, 이를 또한 -109°C로 냉각시켰다. 반응물을 이 온도에서 10분 동안 유지하고, 포화 수성 NH₄Cl (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 23°C로 가온하고, 30 mL EtOAc 및 15 mL 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 G5 (250 mg, 0.45 mmol, 97% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.95 - 5.67 (m, 3H), 5.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.21 (app ddd, J = 11.1, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 10.7, 1.4 Hz, 0.7H), 5.11 - 5.04 (m, 2.3H), 5.03 - 4.92 (m, 2H), 4.37 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 4.29 (d, J = 8.7 Hz, 0.7H), 3.48 (ddd, J = 7.9, 5.9, 4.4 Hz, 0.3H), 3.40 (app ddd, J = 8.6, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 7.4 Hz, 0.7H), 2.80 - 2.69 (m, 0.7H), 2.64 - 2.48 (m, 2.3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.19 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 2.1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 0.9H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₆H₄₃NO₈S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 562.2503 실측치: 562.2502



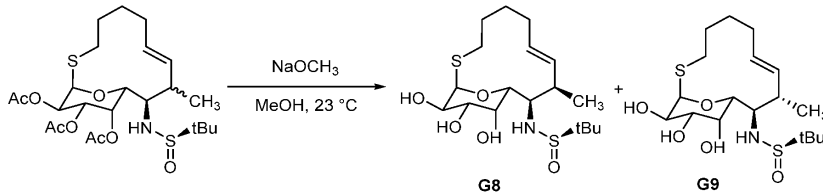
[1029]

[1030]

(1R,10R,11R,12S,13S,14R,E)-10-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-12,13,14-트리일 트리아세테이트 (G6, 부분입체이성질체의 3:1 혼합물); (1R,10R,11R,12S,13S,14R,Z)-10-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-12,13,14-트리일 트리아세테이트 (G7): PhCH₃ (223 mL) 중 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-1-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-메틸부트-3-엔-1-일)-6-(헥스-5-엔-1-일티오)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (250 mg, 1 당량, 445 μmol)의 탈기된 용액을 환류 하에 가열하였다. PhCH₃ (1 mL) 중 그룹 II (77.7 mg, 0.2 당량, 89.0 μmol) 및 벤조퀴논 (19.2 mg, 0.4 당량, 178 μmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 추가로 15분 동안 환류하였다. 반응물을 DMSO (632 μL, 20 당량, 8.90 mmol)의 첨가로 켄칭하고, 반응물을 0°C로 냉각시켰다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 수성 NaCl (1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0% - 80% EtOAc)에 의해 정제하여 G6 (154 mg, 289 μmol, 64.8%) 및 G7 (15 mg, 28 μmol, 6.3%)을 수득하였다.

[1031] 생성물 G6: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 - 5.46 (m, 4H), 5.30 - 5.18 (m, 1.25H), 5.14 (dd, $J = 11.0$, 2.9 Hz, 0.75H), 4.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.25H), 4.31 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.75H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.5$, 4.1 Hz, 0.25H), 3.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 0.75H), 2.83 (s, 0.25H), 2.76 - 2.63 (m, 2.75H), 2.18 (s, 0.75H), 2.16 (s, 2.25H), 2.10 (app dq, $J = 7.4$, 3.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.39 (app. dp, $J = 10.3$, 6.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 6.75H), 1.21 (s, 2.25H), 1.21 - 1.18 (m, 0.75H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2.25H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 534.2190 실측치: 534.2186

[1032] 생성물 G7: HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 534.2190 실측치: 534.2213.

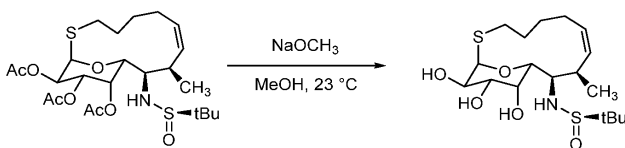


[1033]

[1034] (R)-2-메틸-N-((1R,9R,10R,11R,12R,13S,14R,E)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)프로판-2-술폰아미드 (G8); (R)-2-메틸-N-((1R,9S,10R,11R,12R,13S,14R,E)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)프로판-2-술폰아미드 (G9): (1R,10R,11R,12S,13S,14R,E)-10-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-12,13,14-트리일 트리아세테이트 (150 mg, 1 당량, 281 μmol)를 23°C에서 MeOH 중 소듐 메톡사이드 (60.7 mg, 2.25 mL, 0.5 몰, 4 당량, 1.12 mmol)의 용액 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 23°C에서 30분 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 MeOH (0.5 mL)로 희석하고, 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30 분에 걸쳐 0.1% HCOOH 를 함유한 H_2O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 개별적으로 생성물 G8 (65 mg, 0.16 mmol, 57% 수율) 및 G9 (8.5 mg, 21 μmol , 7.2% 수율)를 수득하였다.

[1035] G8: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.61 (ddd, $J = 15.0$, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 15.1$, 9.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.3$, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.2$, 5.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.2$, 3.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 2.84 (ddd, $J = 11.1$, 9.5, 6.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

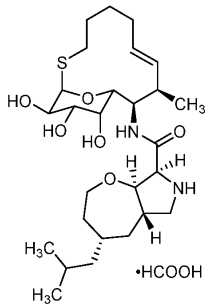
[1036] G9: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.68 (dd, $J = 15.5$, 5.8 Hz, 1H), 5.46 (dtd, $J = 15.1$, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.2$, 5.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.2$, 3.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.3$, 6.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.34 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.79 (dtd, $J = 17.1$, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 408.1873 실측치: 408.1873. HRMS (ESI+, m/z): $[\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 408.1873 실측치: 408.1873.



[1037]

[1038] (R)-2-메틸-N-((1R,9R,10R,11R,12R,13S,14R,Z)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)프로판-2-술폰아미드 (G10): (1R,9R,10R,11R,12S,13S,14R,Z)-10-((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-12,13,14-트리일 트리아세테이트 (7.5 mg, 1 당량, 14 μmol)를 23°C에서 MeOH 중 소듐 메탄올레이트 (0.76 mg, 1 당량, 14 μmol)의 용액 중에

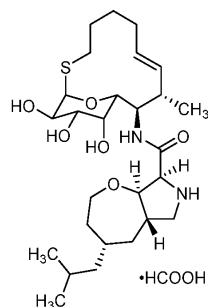
용해시켰다. 반응 혼합물을 23°C에서 30분 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 MeOH (0.5 mL)로 희석하고, 여과하고 (0.2 μM 시린지 필터), 정제용 HPLC (30분에 걸쳐 0.1% HCOOH를 함유한 H₂O 중 5 - 50% MeCN)에 의해 정제하여 G10 (2.5 mg, 6.1 μmol, 44%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.47 - 5.37 (m, 2H), 5.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.09 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 1.89 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C₁₈H₃₃NO₅S₂+ H]⁺에 대한 계산치: 408.1873 실측치: 408.1885



[1039]

[1040]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,9R,10R,11R,12R,13S,14R,E)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 (FSA1610016): 생성물 FSA1610016을 (R)-2-메틸-N-((1R,9R,10R,11R,12R,13S,14R,E)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 5.67 (ddd, J = 14.9, 10.4, 4.5 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.2, 9.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.94 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.72 (ddd, J = 9.9, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (td, J = 9.7, 3.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 4H), 1.41 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 1.17 (h, J = 6.8 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C₂₇H₄₆N₂O₅S+ H]⁺에 대한 계산치: 527.3149 실측치: 527.3161.



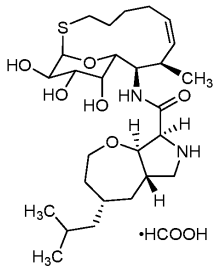
[1041]

[1042]

(4S,5aS,8S,8aR)-4-이소부틸-N-((1R,9S,10R,11R,12R,13S,14R,E)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복스아미드 (FSA1610014): 생성물 FSA1610014를 (R)-2-메틸-N-((1R,9S,10R,11R,12R,13S,14R,E)-12,13,14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]펜타데스-7-엔-10-일)프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 5.63 (dd, J = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.90 (m, 3H), 3.87 (dd, J = 3.3, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 11.9, 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.42 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 5H), 1.61 - 1.50 (m, 3H), 1.17

(td, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

HRMS (ESI+, m/z): [C₂₇H₄₆N₂O₅S+ H]⁺에 대한 계산치: 527.3149 실측치: 527.3154



[1043]

[1044]

(4S, 5aS, 8S, 8aR)-4-이소부틸-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, Z)-12, 13, 14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]헵타데스-7-엔-10-일)옥타히드로-2H-옥세피노[2,3-c]피롤-8-카르복사미드 (FSA1610015): 생성물 FSA1610015를 (R)-2-메틸-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, Z)-12, 13, 14-트리히드록시-9-메틸-15-옥사-2-티아비시클로[9.3.1]헵타데스-7-엔-10-일)프로판-2-술폰아미드로부터 FSA1609033과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.51 - 5.39 (m, 2H), 5.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.73 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.24 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.46 (m, 8H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

HRMS (ESI+, m/z): [C₂₇H₄₆N₂O₅S+ H]⁺에 대한 계산치: 527.3149 실측치: 527.3156.

[1045]

생물학적 검정

[1046]

최소 억제 농도 (MIC)를 임상 및 실험실 표준 연구소 (CLSI) 가이드라인에 따라 브로쓰 미세희석 방법에 의해 결정하였다. 시험 유기체는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection) (ATCC; 미국 버지니아주 마나사스)으로부터의 표준 참조 균주 및 JMI 레보라토리즈 인크.(JMI Laboratories Inc.) (미국 아이오와주 노스 리버티), 마이크로믹스(Micromyx) 저장소 (MMX; 미국 미시간주 칼라마주) 및 매사추세츠 아이 앤드 이어 호스피탈(Massachusetts Eye and Ear Hospital) (미국 보스턴)로부터 획득된 임상 분리주로 이루어졌다. MIC 실험의 시작 전에, 표준 및 시험 화합물 원액을 디메틸 술폰(DMSO, 알드리치 D2650) 중에서 2,560 μg/mL의 원액 농도로 제조하였다. 각각의 실험에 전형적으로 사용된 화합물 농도 범위는 64-0.06 μg/mL (2.5% 최종 DMSO 농도)였다. 이복사마이신을 모든 실험에서 비교자로서 사용하였다. 모든 박테리아 균주를 혈액 한천 플레이트 (5% 양 혈액을 함유하는 트립신 대두 한천, 하디 다이아그노스틱스(Hardy Diagnostics)) 상에서 계대배양하고, 35°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 유기체를 양이온-조정된 킬러-힌톤 브로쓰 (CaMHB, BD 212322) 중에 현탁시키고, 광학 밀도를 0.5 맥파랜드 표준으로 조정하였다. 현탁액을 추가로 희석하여 브로쓰 미세희석 실험을 위한 5 x 10⁵ CFU/mL의 최종 접종물을 획득하였다. 24시간의 인큐베이션 후에 가시적 박테리아 성장을 억제하는 데 요구되는 화합물의 최소 농도를 MIC (μg/mL)로서 기록하였다. 피. 아에루기노사에 대한 MIC를 문헌 [Ito et al. Antimicrob Agents Chemother (2016) 60(12), 7396-7401]에 보고된 절차에 따라 켈렉스 100 이온 교환 수지로 전처리된 양이온-조정된 킬러-힌톤 브로쓰에서 기록하였다. 하기 표는 본 개시내용의 화합물이 그람-양성 및 그람-음성 균주 둘 다에 대해 강력한 항박테리아 활성을 보유했다는 것을 보여준다.

[1047] 그람-양성 및 그람-음성 균주에 대한 화합물의 MIC (µg/mL)

종	균주 설명	FSA1503054	FSA1503055	FSA1503058
그람+	에스 아우레우스 HAV#001, ATCC 29213	0.125	0.5	0.125
	에스 아우레우스 HAV#031, <i>c-ermA</i>	NT	NT	NT
	에스 아우레우스 HAV#016, MRSA	0.125	0.5	0.125
	에스 아우레우스 HAV#202, ATCC 700699	8	32	4
	에스 뉴모니아에 HAV#003, ATCC 49619	≤0.03	0.25	≤0.03
	에스 피오게네스 HAV#004, ATCC 19615	≤0.03	0.125	≤0.03
그람-	이. 파에시움 HAV#318, VRE; 임상	16	4	2
	이. 콜라이 HAV#006, ATCC 25922	16	>64	16
	이. 콜라이 HAV#038, ΔTolC	1	16	1
	이. 콜라이 HAV#040, LptD	4	64	4
	케이. 옥시토카 HAV#450; 임상	32	>64	32
	에이. 바우만나이 HAV#010, ATCC 19606	2	2	4

[1048]

종	균주 설명	FSA1507013	FSA1508003	FSA1507066	FSA1508001	FSA1507068
그람+	에스 아우레우스 HAV#001, ATCC 29213	0.125	0.125	≤0.06	0.25	≤0.06
	에스 아우레우스 HAV#031, <i>c-ermA</i>	4	2	0.5	0.5	0.5
	에스 아우레우스 HAV#216, <i>cfr</i>	NT	8	0.5	1	2
	에스 피오게네스 HAV#033, <i>c-ermB</i>	0.5	2	0.125	0.25	0.25
	이. 파에칼리스 HAV#005, ATCC 29212	0.125	0.125	≤0.06	0.125	0.125
	이. 파에시움 HAV#318, VRE; 임상	NT	1	0.25	0.25	0.5
그람-	이. 콜라이 HAV#006, ATCC 25922	2	4	4	8	4
	이. 콜라이 HAV#038, ΔTolC	0.125	0.25	0.125	0.25	0.5
	이. 콜라이 HAV#040, LptD	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5
	케이. 뉴모니아에 HAV#402, FQ-R	8	16	16	64	8
	케이. 옥시토카 HAV#450; 임상	2	8	4	16	8
	에이. 바우만나이 HAV#010, ATCC 19606	2	2	2	2	4
피. 아에루기노사 HAV#009, ATCC 27853	64	NT	NT	NT	NT	

[1049]

종	균주 설명	FSA1504066A	FSA1504066B	FSA1504068	FSA1503085
그람+	에스 아우레우스 HAV#001, ATCC 29213	≤0.06	0.5	0.5	0.25
	에스 아우레우스 HAV#031, <i>c-ermA</i>	4	32	>64	32
	에스 아우레우스 HAV#216, <i>cfr</i>	>64	>64	>64	8
	에스 피오게네스 HAV#033, <i>c-ermB</i>	NT	NT	NT	NT
	이. 파에칼리스 HAV#005, ATCC 29212	NT	NT	2	0.25
	이. 파에시움 HAV#318, VRE; 임상	1	4	NT	NT
그람-	이. 콜라이 HAV#006, ATCC 25922	32	64	64	64
	이. 콜라이 HAV#038, ΔTolC	1	32	32	4
	이. 콜라이 HAV#040, LptD	2	64	64	8
	케이. 뉴모니아에 HAV#402, FQ-R	32	64	>64	>64
	케이. 옥시토카 HAV#450; 임상	NT	NT	NT	NT
	에이. 바우만나이 HAV#010, ATCC 19606	8	64	>64	64
피. 아에루기노사 HAV#009, ATCC 27853	NT	NT	NT	NT	

[1050]

종	균주 설명	FSA16 07077	FSA16 07090	FSA16 07075	FSA16 08021	FSA16 09015	FSA16 09037
에스 아우레우스	ATCC 29213	≤0.125	8	2	0.5	1	0.5
에스 아우레우스	MMX 3035	4	32	4	2	2	0.5
에스 아우레우스	임상 (<i>cfr</i>)	16	>64	8	4	2	1
에스 뉴모니아에	<i>c-ermB</i>	ND	ND	ND	ND	0.25	ND
이. 파에칼리스	ATCC 29212	≤0.125	32	2	0.5	2	0.25
이. 파에시움	JMI-990536	2	16	2	0.5	0.5	ND
이. 콜라이	ATCC 25922	4	>64	4	1	8	1
이. 콜라이	ΔtolC	1	4	2	1	2	0.5
이. 콜라이	lptD 돌연변이체	1	8	2	0.25	2	0.5
케이. 뉴모니아에	JMI-991193	16	>64	32	4	32	16
피. 아에루기노사	ATCC 27853	ND	ND	ND	ND	16	ND
에이. 바우만나이	ATCC 19606	8	>64	8	4	8	ND

[1051]

종	균주 설명	FSA16 09052	FSA16 09051	FSA16 06033	FSA16 06034	FSA16 08082	FSA16 08083
에스 아우레우스	ATCC 29213	0.25	0.25	1	1	1	1
에스 아우레우스	MMX 3035	0.5	0.5	16	64	16	16
에스 아우레우스	임상 (<i>cfr</i>)	0.5	0.5	32	>64	16	32
에스 뉴모니아에	<i>c-ermB</i>	ND	ND	4	16	ND	ND
이. 파에칼리스	ATCC 29212	0.25	0.25	1	2	2	1
이. 파에시움	JMI-990536	0.5	0.5	16	>64	ND	ND
이. 콜라이	ATCC 25922	2	4	16	64	32	16
이. 콜라이	임상 (부분A)	ND	ND	ND	ND	64	64
이. 콜라이	ΔtolC	0.125	0.25	1	2	2	2
이. 콜라이	ΔlptD 돌연변이체	0.125	0.5	4	8	1	1
케이. 뉴모니아에	JMI-991193	4	8	>64	>64	>64	>64
피. 아에루기노사	ATCC 27853	ND	ND	ND	ND	16	8
에이. 바우만나이	ATCC 19606	1	2	64	>64	ND	ND

[1052]

[1053]

종	균주 설명	FSA16 08088	FSA16 08089	FSA16 07032	FSA16 07044	FSA16 09034	FSA16 06086
에스 아우레우스	ATCC 29213	1	2	0.5	0.125	≤0.06	16
에스 아우레우스	MMX 3035	8	8	4	2	0.25	64
에스 아우레우스	임상 (cfr)	8	8	16	16	0.25	>64
이. 파에칼리스	ATCC 29212	1	1	0.5	0.125	≤0.06	16
이. 파에시움	JMI-990536	ND	ND	2	1	ND	16
이. 콜라이	ATCC 25922	8	16	8	8	1	64
이. 콜라이	임상 (부분A)	16	64	ND	ND	2	ND
이. 콜라이	ΔtolC	2	2	0.25	0.5	≤0.06	2
이. 콜라이	ΔptD 돌연변이체	0.5	1	2	2	0.25	4
케이. 뉴모니아에	JMI-991193	32	>64	64	16	2	>64
피. 아에루기노사	ATCC 27853	32	32	ND	ND	2	2
에이. 바우만나이	ATCC 19606	ND	ND	32	8	ND	>64

[1054]

종	균주 설명	FSA16 07019	FSA16 07020	FSA16 08009	FSA16 08016	FSA16 08024	FSA16 08025A
에스 아우레우스	ATCC 29213	4	4	32	8	4	4
에스 아우레우스	MMX 3035	8	16	>64	>64	64	64
에스 아우레우스	임상 (cfr)	16	16	>64	>64	64	64
이. 파에칼리스	ATCC 29212	2	4	>64	8	2	4
이. 파에시움	JMI-990536	4	16	>64	8	2	8
이. 콜라이	ATCC 25922	4	8	>64	64	16	32
이. 콜라이	ΔtolC	0.25	0.25	>64	ND	ND	ND
이. 콜라이	ΔptD 돌연변이체	0.5	1	>64	8	4	8
케이. 뉴모니아에	JMI-991193	>64	>64	>64	>64	>64	>64
에이. 바우만나이	ATCC 19606	32	32	>64	>64	>64	>64

[1055]

종	균주 설명	FSA16 08025B	FSA16 08057	FSA16 08056	FSA16 08037	FSA16 08036	FSA16 09094
에스 아우레우스	ATCC 29213	32	4	4	32	0.5	0.25
에스 아우레우스	MMX 3035	>64	>64	>64	>64	16	>32
에스 아우레우스	임상 (cfr)	>64	>64	>64	>64	8	>32
이. 파에칼리스	ATCC 29212	32	2	4	16	1	2
이. 파에시움	JMI-990536	32	ND	ND	16	1	>32
이. 콜라이	ATCC 25922	>64	>64	64	>64	1	>32
이. 콜라이	임상 (부분A)	ND	>64	64	ND	ND	ND
이. 콜라이	ΔtolC	>64	16	16	ND	0.25	32
이. 콜라이	ΔptD 돌연변이체	>64	32	4	4	ND	32
케이. 뉴모니아에	JMI-991193	>64	>64	>64	>64	8	>32
피. 아에루기노사	ATCC 27853	ND	32	32	ND	ND	ND
에이. 바우만나이	ATCC 19606	>64	ND	ND	>64	16	>32

[1056]

종	균주 설명	FSA16 09033	FSA16 07022	FSA16 09096	FSA16 09095	FSA16 10015	FSA16 10016	FSA16 10014
에스 아우레우스	ATCC 29213	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125	0.125	0.5
에스 아우레우스	MMX 3035	0.25	4	0.25	2	8	16	32
에스 아우레우스	임상 (cfr)	0.25	4	0.25	8	2	16	32
에스 뉴모니아에	c-ermB	≤0.03	ND	ND	ND	4	8	16
이. 파에칼리스	ATCC 29212	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125	0.25	0.25	2
이. 파에시움	JMI-990536	≤0.06	1	0.125	2	1	4	32
이. 콜라이	ATCC 25922	1	2	2	8	8	16	>32
이. 콜라이	임상 (부분A)	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
이. 콜라이	ΔtolC	≤0.06	0.25	0.25	4	ND	ND	ND
이. 콜라이	ΔptD 돌연변이체	0.125	0.25	0.125	0.5	1	2	16
케이. 뉴모니아에	JMI-991193	2	8	8	16	32	32	>32
피. 아에루기노사	ATCC 27853	1	ND	ND	ND	4	4	32
에이. 바우만나이	ATCC 19606	1	2	1	4	ND	ND	ND
에이치. 인플루엔자	ATCC 49247	≤0.06	ND	ND	ND	≤0.06	≤0.06	0.25
엘. 카터칼리스	ATCC 25238	ND	ND	ND	ND	1	2	16

[1057] 등가물 및 범주

[1058] 청구범위에서, 단수형은 달리 나타내지 않거나 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 균의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않거나 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 균 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 그와 관련되는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 균의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 그와 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 균 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 그와 관련되는 실시양태를 포함한다.

[1059] 추가로, 본 발명은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변동, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형

될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷으로 제시되는 경우에, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급되는 경우에, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순화의 목적으로, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적인 것으로 의도되고 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 것을 주목한다. 범위가 주어지는 경우에, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않거나 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 그 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[1060] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 공개 문헌을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 상충이 존재하는 경우, 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구범위 중 어느 하나 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 이들은 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련되든 관련되지 않든 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[1061] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 본 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.