



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월08일
(11) 등록번호 10-2360356
(24) 등록일자 2022년02월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/02 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
C07K 5/065 (2006.01) C07K 5/083 (2006.01)
C07K 5/097 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 5/0202 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7004070
- (22) 출원일자(국제) 2015년07월14일
심사청구일자 2019년07월26일
- (85) 번역문제출일자 2017년02월14일
- (65) 공개번호 10-2017-0041747
- (43) 공개일자 2017년04월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/040459
- (87) 국제공개번호 WO 2016/011088
국제공개일자 2016년01월21일
- (30) 우선권주장
62/024,024 2014년07월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02014018807 A1*
J. Zhang 등, Chem. Biol. Drug Des., vol.84,
p.497-504 (2014.06.03.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
센트렉스 인터내셔널, 아이엔씨.
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 스
위트 450 오이스터 포인트 블러바드 400
- (72) 발명자
양, 진푸
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 스
위트 450 오이스터 포인트 블러바드 400
판, 샤오칭 미셸
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 스
위트 450 오이스터 포인트 블러바드 400
천, 지엔 제임스
중국 저장 315300 츠시 창치 로드 넘버 555
- (74) 대리인
한양특허법인

전체 청구항 수 : 총 10 항

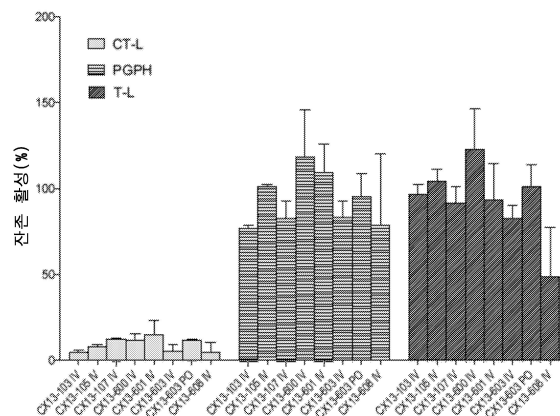
심사관 : 문명순

(54) 발명의 명칭 효소 억제제를 위한 에폭시케톤 화합물

(57) 요약

본 개시는 프로테아좀의 억제제로서 유용한 신규 화합물 및 그 약제학적 조성물 관한 것이다. 본 명세서에서 제
공되는 화합물은 프로테아좀 효능 및 선택성이 향상되었고, 수용성이 증가되었으며, 프로테아좀과 관련된 각종
질환 또는 질병을 치료하는데 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 5/06078 (2013.01)

C07K 5/0806 (2013.01)

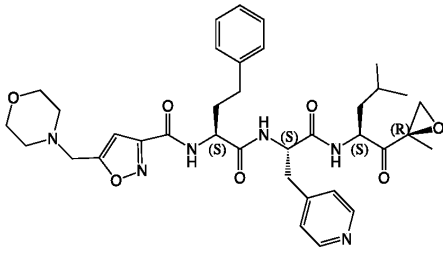
C07K 5/0821 (2013.01)

명세서

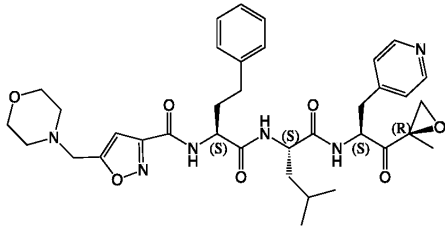
청구범위

청구항 1

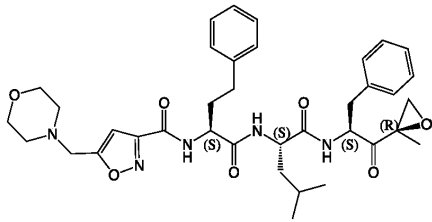
이하에 나타낸 구조를 갖는 화합물; 또는
 그 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.



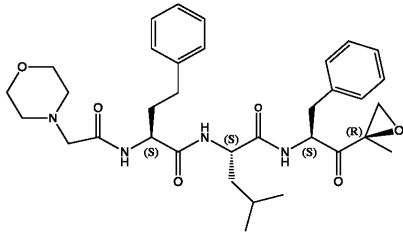
CX13-103,



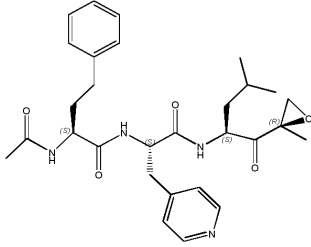
CX13-104,



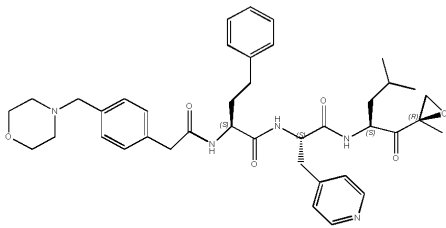
CX13-105,



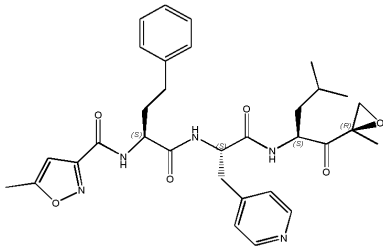
CX13-107,



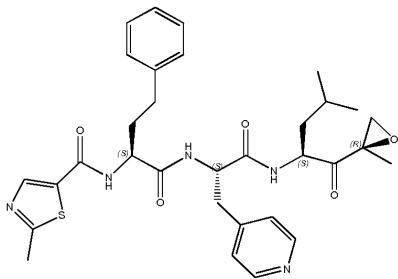
CX13-130,



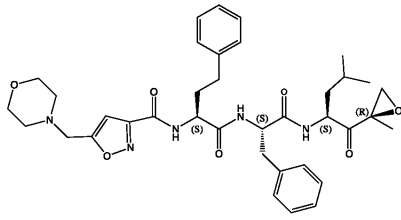
CX13-133,



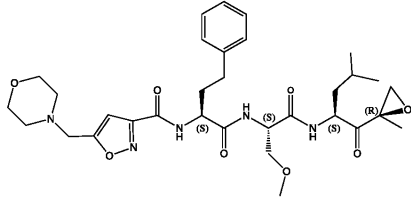
CX13-135



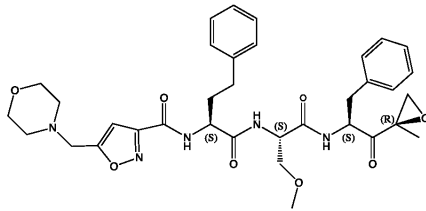
CX13-137,



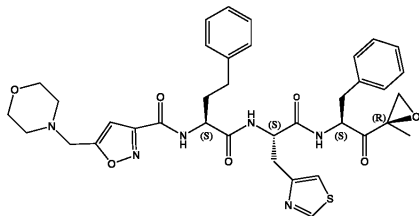
CX13-600,



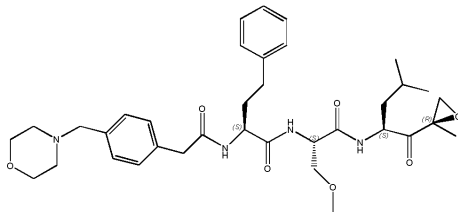
CX13-601,



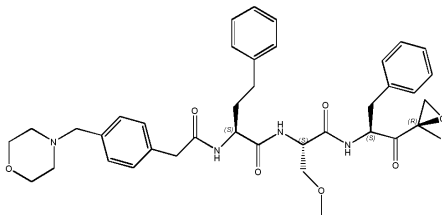
CX13-603,



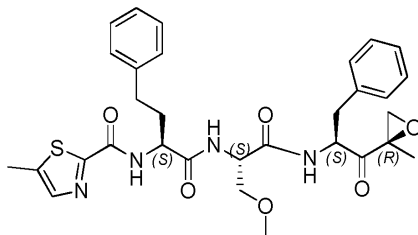
CX13-605,



CX13-606,



CX13-608, 또는



CX13-705.

청구항 2

20S 프로테아좀 관련 질병 또는 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 청구항 1에 기재된 화합물 및 약제학적으로

허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서,
 상기 20S 프로테아좀 관련 질병 또는 질환은 암인, 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서,
 상기 20S 프로테아좀의 CT-L 활성 및 T-L 활성을 억제하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 2에 있어서,
 상기 20S 프로테아좀의 CT-L 활성, PGPH 활성 및 T-L 활성을 억제하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

20S 프로테아좀 관련 질병 또는 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 청구항 1에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로서,
 상기 20S 프로테아좀 관련 질병 또는 질환은 암인, 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서,
 장관외 경로(parenteral route)를 통해 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서,
 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 기관지경, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 또는 흉골내를 통해 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 5에 있어서,
 비장관외 경로를 통해 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서,
 경구, 장관, 구강, 비측, 비강내, 점막경유, 상피, 경피, 진피, 안구, 폐, 설하, 직장 또는 질내로 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 10

암을 치료하는데 사용하기 위한, 청구항 1에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로서,
 상기 암은 선암(adenocarcinoma), 결직장암(colorectal cancer), 림프종(lymphoma), 골수종(myeloma), 대장암(colon cancer), 유방암(breast cancer), 백혈병(leukemia), 전립선암(prostate cancer), 폐암(lung cancer) 및 악성 흑색종(melanoma)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 7월 14일에 제출된 미국 임시 특허 출원 번호 62/024,024에 대해 우선권을 주장하며, 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 개시는 펩티드 에폭시케톤 구조의 골격을 갖는 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은, 예를 들어 프로테아좀을 억제하는데 유용하다.

배경 기술

[0003] 프로테아좀은 세포내 단백질의 규제된 분해를 조정하는데 중요한 역할을 하는 다촉매성(multicatalytic) 프로테아제 복합체이다. 체내에서, 프로테아좀 복합체는 분자량이 약 2000kDa이며, 하나의 20S 코어 입자(20S 프로테아좀) 및 2개의 19S 조절 입자로 이루어지는 26S 프로테아좀으로서 존재한다고 생각된다. 코어는 중공이며, 단백질이 분해되는 폐쇄 공동을 제공한다. 코어 입자의 각 말단은, 폴리우비퀴틴화 단백질을 인식하고, 그것들을 촉매 코어로 이동시키는 복수의 ATP아제 활성 부위 및 우비퀴틴 결합 부위를 포함하는 19S 조절 서브유닛과 결합한다. 11S 입자라 칭해지는 조절 서브유닛의 대체 형태는 19S 입자와 본질적으로 동일한 방법으로 코어와 결합하고; 11S는 외부 펩티드를 분해하는 역할을 할 수도 있다. 코어 입자 20S 프로테아좀은 분자량이 약 700kDa이며, 4개의 환으로 조직화된 28개의 서브유닛으로 구성된다. 효모 및 다른 진핵생물에서, 7 α 서브유닛은 2개의 외측 환을 각각 형성하고, 7 β 서브유닛은 2개의 내측 환을 각각 형성한다. α 환은 19S 또는 11S 조절 복합체의 결합 부위로서 뿐만 아니라, 2개의 내측 β 환의 물리적 장벽으로서 기능한다. 2개의 내측 β 환은 활성 단백질 분해 부위를 포함한다. 단백질의 분해는 2개의 β 환의 결합에 의해 형성되는 중앙 챔버 내에서 발생한다. 체내에서, 20S 프로테아좀의 억제는 26S 프로테아좀의 억제와 직접적으로 연관될 수 있다. 프로테아좀에는 두가지 형태: 체내의 대부분의 세포에 의해 보편적으로 발현되는 구성 프로테아좀, 및 주로 조혈 세포 및 염증성 시토키인에 노출된 세포에서 발현되는 면역 프로테아좀이 있다. 프로테아좀 매개 단백질 분해는 각종 세포내 프로세스에 필요한 고도로 조절된 프로세스이다. 상이한 펩티드 기질의 사용을 통해, 진핵생물 프로테아좀에 대해 3개의 주요 단백질 분해 활성이 정의되었다: 큰 소수성 잔사 후에 절단되는 키모트립신 유사 활성(CT-L); 염기성 잔사 후에 절단되는 트립신 유사 활성(T-L); 및 산성 잔사 후에 절단되는 펩티딜글루타미드 펩티드 가수분해 활성(PGPH). 프로테아좀은 약물 개발의 매력적인 타겟으로 오랫동안 인식되어 왔고, 종양학에서 치료 타겟으로서 최초로 임상적으로 입증되었다(Orlowski 및 Kuhn, *Clin. Cancer Res.*(2008), 14, 1649-1657).

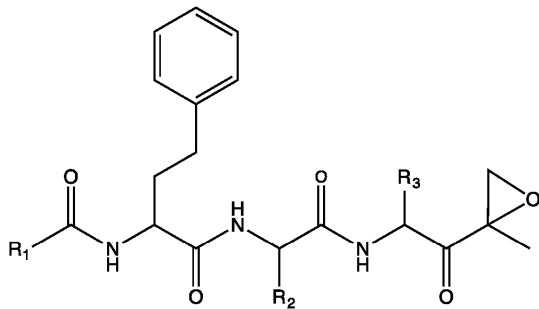
[0004] 몇몇 저분자는 펩티드 보론산, β -락톤 및 펩티드 에폭시케톤을 포함하는 프로테아좀 활성을 억제하는데 사용되고 있다(Bennett 및 Kirk, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*(2008), 11, 616-625;

Borissenko 및 Groll, *Chem. Rev.*(2007) 107, 687-717). 그러나, 이들 화합물은 일반적으로 분자, 세포 및 체내 레벨의 프로테아좀의 역학을 충분히 탐색 및 활용하는데 필요한 적절한 특이성 및/또는 효능이 부족하다. 예를 들어, 펩티드 보론산 및 β-락톤은 다른 프로테아제를 억제하는 것이 알려져 있기 때문에, 프로테아좀에 대해 비특이적이다(Borissenko 및 Groll, *Chem. Rev.*(2007) 107, 687-717; Myung 외, *Medicinal Research Reviews*(2001), 21, 245-273). 이는 이들 억제제가 비(非)프로테아좀 타겟의 억제와 관련된 체내의 오프타겟 활성을 나타낼 수 있는 가능성을 향상시킨다. 반면, US8088741B2, US6831099B1, W02005/105827, CN101044157A, US7687452B2 및 US2007/0105786A1에 개시된 펩티드 에폭시케톤은 프로테아좀의 억제제로서 매우 선택적이다. 그러나, 이들 펩티드 에폭시케톤은 낮은 수용성 및/또는 보다 덜 최적의 프로테아좀 억제 효능을 갖는다. 따라서, 개선된 약제학적 및/또는 생물학적 성질을 갖는 신규 프로테아좀 억제제를 개발하기 위한 기술이 요구되고 있다.

발명의 내용

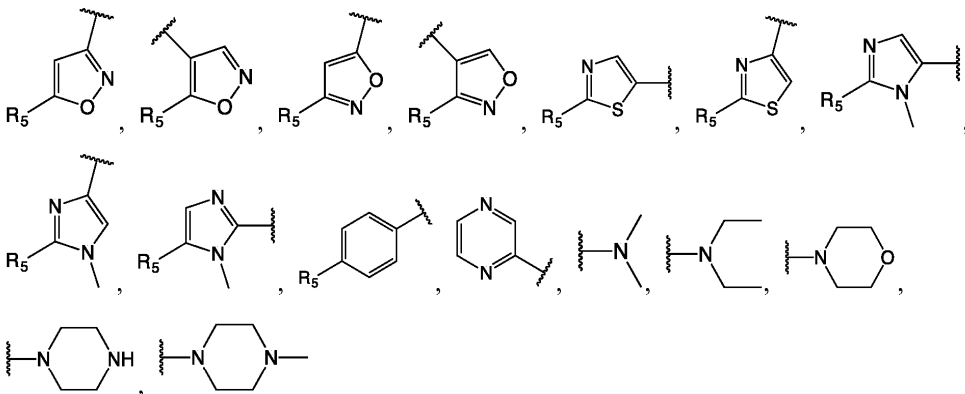
[0005] 본 명세서에서는 트리-펩티드 케톤 에폭시 골격을 갖는 화합물이 제공된다. 또한, 본 명세서에서는 증가된 수용성 및 개선된 프로테아좀 억제 성질의 화합물이 개시된다.

[0006] 특정 실시형태에서, 본 개시는 일반식 (I)로 나타낸 구조를 갖는 화합물, 및 그 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 프리드러그를 제공하며,

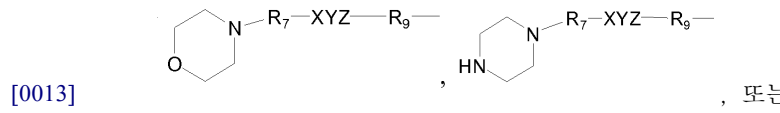


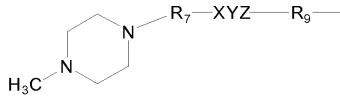
일반식 (I)

[0007] 식 중, R₁은 -(CH₂)_m-R₄이며, 식 중 m=0 또는 1이고, R₄는 C₁₋₁₀ 알킬,
 [0008]

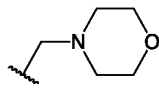


[0009] 로 이루어지는 군으로부터 선택되며,
 [0010] 식 중,
 [0011] R₅는 각각 독립적으로 H, 히드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕실, C₁₋₁₀ 히드록시알킬, C₁₋₁₀ 알킬옥시알킬, NH₂, NHR₆, -R₇-O(C=O)-R₈, -R₇-(C=O)X-R₈, -R₇-OPO₃M₁M₂,

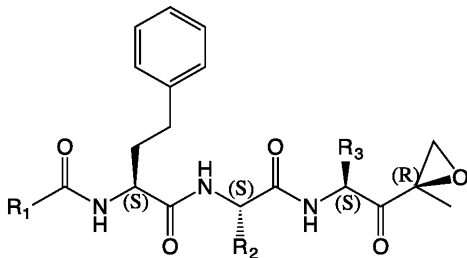




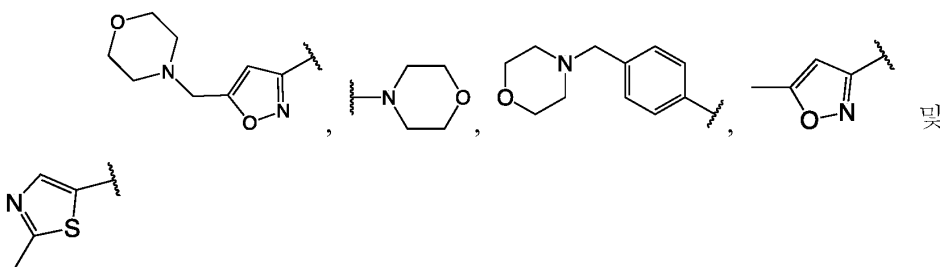
- [0014] 이며,
- [0015] 식 중,
- [0016] R₆은 C₁₋₁₀ 알킬, 페닐, -(C=O)-C₁₋₆ 알킬 또는 -(C=O)-페닐이고,
- [0017] R₇ 및 R₉는 각각 독립적으로 부재하거나 또는 C₁₋₁₀ 알킬렌이고,
- [0018] R₈은 각각 독립적으로 H, 히드록실, 금속 또는 C₁₋₁₀ 알킬, -C₁₋₁₀ 알킬렌, -NR₁₀R₁₁, 또는 -OPO₃M₁M₂이고,
- [0019] R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬) 또는 치환 C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬)이고,
- [0020] M₁ 및 M₂는 각각 독립적으로 H 또는 금속이고,
- [0021] X는 부재하거나 또는 O이고,
- [0022] Y는 부재하거나 또는 -(C=O)-이고,
- [0023] Z는 부재하거나 또는 O이며;
- [0024] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알케닐, C₁₋₁₀ 히드록시알킬, C₁₋₁₀ 알콕시알킬, 아릴, C₁₋₁₀ 아랄킬, 헤테로아릴, C₁₋₁₀ 헤테로아랄킬, 헤테로시클릴, C₁₋₁₀ 헤테로시클로알킬, 카르보시클릴, 및 C₁₋₁₀ 카르보시클로알킬로부터 선택되고,



- [0025] 식 중, R₁이 이고 R₂가 이소부틸인 경우에 R₃은 4-피리딜메틸이 아니다.
- [0026] 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 일반식 (I)의 화합물은 일반식 (II):



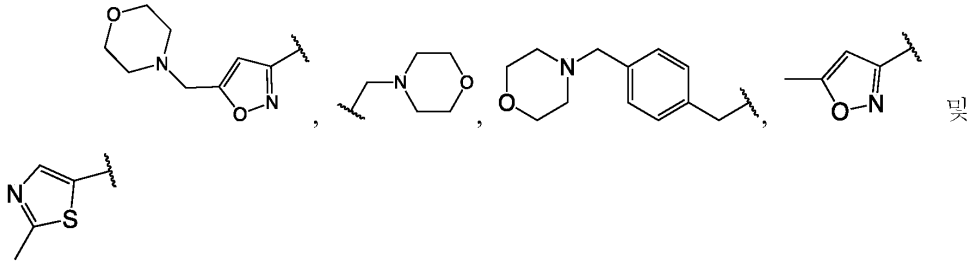
- [0027] 일반식(II)
- [0028] 로 나타내어지는 입체배치를 가지며,
- [0029] 식 중, R₁, R₂ 및 R₃은 각각 상기에 정의한 바와 같다.
- [0030] 특정 실시형태에서, R₄는 메틸,



- [0031]

[0032] 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0033] 특정 실시형태에서, R₁은 메틸,



[0034]

[0035] 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0036] 특정 실시형태에서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₁₀ 아랄킬 또는 C₁₋₁₀ 헤테로아랄킬이다.

[0037] 특정 실시형태에서, R₂는 메틸-옥시-메틸, 4-피리딜메틸, 이소부틸, 벤질 또는 4-티아졸릴-메틸이다.

[0038] 특정 실시형태에서, R₃은 C₁₋₁₀ 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₁₀ 아랄킬 또는 C₁₋₁₀ 헤테로아랄킬이다.

[0039] 특정 실시형태에서, R₃은 이소부틸, 4-피리딜메틸 또는 벤질이다.

[0040] 일 양태에 있어서, 본 개시는 20S 프로테아좀의 촉매 활성을 억제할 수 있는 트리-펩티드 에폭시케톤을 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 트리-펩티드 에폭시케톤은 약 500nM, 250nM, 100nM, 50nM, 10nM, 또는 5nM 미만의 농도에서 20S 프로테아좀의 CT-L 촉매 활성의 억제 IC₅₀을 갖는다.

[0041] 다른 양태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 향상된 수용성을 갖는다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 트리-펩티드 에폭시케톤은 적어도 약 0.02, 0.05, 0.1, 0.5 또는 1mg/mL의 수용성을 갖는다.

[0042] 추가 양태에 있어서, 본 개시는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 치료적으로 유효한 양의 본 명세서에 개시된 20S 프로테아좀 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 예를 들어 인간의 질환의 치료에 유용하고, 특히 암, 염증, 신경퇴행성 질병(알츠하이머병 등), 근육 소모 질병, 만성 전염병, 발열, 근육 폐기(muscle disuse), 신경 제거, 신경 손상, 및 면역 관련 질환을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0043] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10⁻⁹g 내지 약 10g의 본 명세서에서 제공되는 화합물을 포함한다. 하루에 대상 당 적합한 복용량은 약 0.01mg 내지 약 5g일 수 있다.

[0044] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물은, 장관외 경로(parenteral route)(예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 낭내, 안와하, 심장내, 진피내, 복강내, 기관지경, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 흉골내, 및/또는 수액) 및 비장관의 경로(예를 들어, 경구, 장관, 구강, 비측, 비강내, 점막경유, 상피, 경피, 진피, 안구, 폐, 설하, 직장, 질내, 국부)를 통해, 그것을 필요로 하는 대상에게 전달하는데 적합한 제형으로 제형화된다.

[0045] 본 개시의 다른 양태는 치료적으로 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여를 포함하는, 20S 프로테아좀과 관련된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0046] 추가 양태에 있어서, 본 개시는 펩티드 에폭시케톤의 제조 방법을 제공한다.

[0047] 본 개시의 다른 특징 및 이점은 이하의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 본 명세서에 기재된 화합물이 투여된 Balb/c 마우스로부터 채취한 혈액 샘플 중의 프로테아좀 활성의 잔존율을 나타낸다. 비이클이 투여된 마우스로부터 채취된 혈액 샘플 중의 프로테아좀 활성은 100%로 간주했다(대조군). 잔존 활성은 10mg/kg의 정맥내 주사(IV) 또는 30mg/kg의 경구 위관 영양법(PO)을 통해 본 명세서에 기재

된 화합물이 투여된 마우스로부터 채취된 혈액 샘플 중의 프로테아좀 활성을 대조군과 비교함으로써 산출했다.

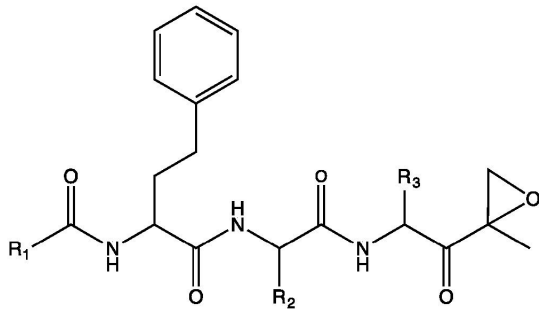
도 2a는 HT-29 인간 결직장 선암 이종 이식편을 갖는 마우스에서의 CX13-103의 항종양 효과를 나타낸다. 투웨이 ANOVA를 사용하여 통계 분석을 실시했다.

도 2b는 RL 인간 림프종 이종 이식편을 갖는 마우스에서의 CX13-103의 항종양 효과를 나타낸다. 투웨이 ANOVA를 사용하여 통계 분석을 실시했다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

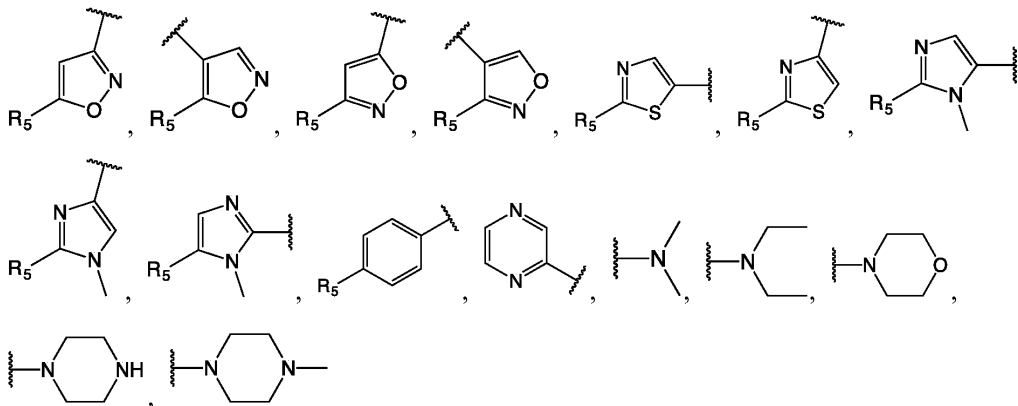
화합물 및 그 약제학적 염

일 양태에 있어서, 본 개시는 일반식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 및 그 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 프리드러그를 제공하며:



일반식 (I)

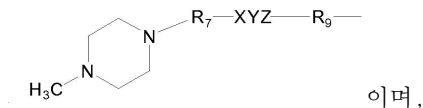
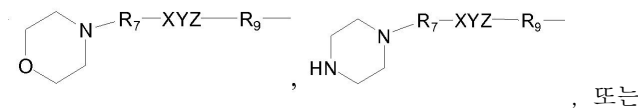
식 중, R₁은 -(CH₂)_m-R₄이며, 식 중 m=0 또는 1이고, R₄는 C₁₋₁₀ 알킬,



으로 이루어지는 군으로부터 선택되며,

식 중,

R₅는 각각 독립적으로 H, 히드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕실, C₁₋₁₀ 히드록시알킬, C₁₋₁₀ 알킬옥시알킬, NH₂, NHR₆, -R₇-O(C=O)-R₈, -R₇-(C=O)X-R₈, -R₇-OPO₃M₁M₂,



식 중,

[0060] R₆은 C₁₋₁₀ 알킬, 페닐, -(C=O)-C₁₋₆ 알킬 또는 -(C=O)-페닐이고,

[0061] R₇ 및 R₉는 각각 독립적으로 부재하거나 또는 C₁₋₁₀ 알킬렌이고,

[0062] R₈은 각각 독립적으로 H, 히드록실, 금속 또는 C₁₋₁₀ 알킬, -C₁₋₁₀ 알킬렌, -NR₁₀R₁₁, 또는 -OPO₃M₁M₂이고,

[0063] R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬) 또는 치환 C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬)이고,

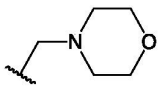
[0064] M₁ 및 M₂는 각각 독립적으로 H 또는 금속이고,

[0065] X는 부재하거나 또는 O이고,

[0066] Y는 부재하거나 또는 -(C=O)-이고,

[0067] Z는 부재하거나 또는 O이며;

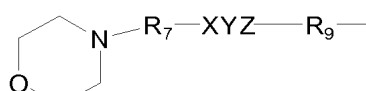
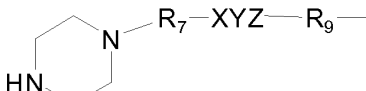
[0068] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알케닐, C₁₋₁₀ 히드록시알킬, C₁₋₁₀ 알콕시알킬, 아릴, C₁₋₁₀ 아랄킬, 헤테로아릴, C₁₋₁₀ 헤테로아랄킬, 헤테로시클릴, C₁₋₁₀ 헤테로시클로알킬, 카르보시클릴, 및 C₁₋₁₀ 카르보시클로알킬로부터 선택되고,

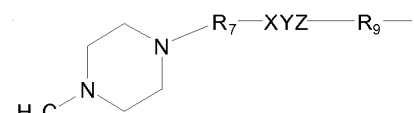
[0069] 식 중, R₁이  이고 R₂가 이소부틸인 경우에 R₃은 4-피리딜메틸이 아니다.

[0070] 특정 실시형태에서, R₅는 -R₇-O(C=O)-R₈이고, R₇ 및 R₈은 상기에 정의된 바와 같다. 특정 실시형태에서, R₇은 부재하고, R₈은 H, C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₆ 알킬), -C₁₋₁₀ 알킬렌, -NR₁₀R₁₁로부터 선택되며, 식 중 R₁₀ 및 R₁₁은 상기에 정의된 바와 같다. 특정 실시형태에서, R₇은 C₁₋₁₀ 알킬렌(예를 들어, -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₇- 등)이고, R₈은 H, C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), -C₁₋₁₀ 알킬렌, -NR₁₀R₁₁로부터 선택되며, 식 중 R₁₀ 및 R₁₁은 상기에 정의된 바와 같다.

[0071] 특정 실시형태에서, R₅는 -R₇-(C=O)X-R₈이고, R₇ 및 R₈은 상기에 정의된 바와 같다. 특정 실시형태에서, R₇은 부재하고, X는 O이고, R₈은 H, 금속(예를 들어, Na 및 K), NH₄, C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), -C₁₋₁₀ 알킬렌, 및 -NR₁₀R₁₁로부터 선택되며, 식 중 R₁₀ 및 R₁₁은 상기에 정의된 바와 같다. 특정 실시형태에서, R₇은 부재하고, X도 부재하고, R₈은 -NR₁₀R₁₁로부터 선택되며, 식 중 R₁₀ 및 R₁₁은 상기에 정의된 바와 같다.

[0072] 특정 실시형태에서, R₅는 NH₂, NHCOMe, NHCOEt, NHCOC₃H₇, 또는 NHBoc이다.

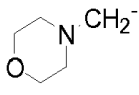
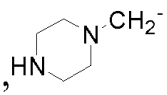
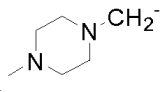
[0073] 특정 실시형태에서, R₅는  ,  , 또는

 이고, R₇, R₉, X, Y, 및 Z는 상기에 정의된 바와 같다. 특정 실시형태에서, R₇, R₉, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 존재한다. 특정 실시형태에서, X, Y, Z 및 R₇은 모두 부재하고, R₉는 C₁₋₁₀ 알킬렌(예를 들어, -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₇- 등)이다. 특정 실시형태에서, R₇, R₉ 및 X는 모두 부재하고, Y는 -(C=O)-이고, Z는 O이다. 특정 실시형태에서, R₇ 및 X는 모두 부재하고, R₉는 C₁₋₁₀ 알킬렌(예를 들어, -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₇- 등)이고, Y는 -(C=O)-이고, Z는 O이다. 특정 실시형태에서, R₉ 및 X는 모두 부재하고, R₇은 C₁₋₁₀ 알킬렌(예를 들어, -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₇- 등)이고, Y는 -(C=O)-이고, Z는 O이다.

[0074] 특정 실시형태에서, X는 부재하고, R₇ 및 R₉는 모두 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬렌(예를 들어, -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₇-

등)이고, Y는 -(C=O)-이고, Z는 O이다. 특정 실시형태에서, R₇, R₉, X 및 Z는 모두 부재하고, Y는 -(C=O)-이다.

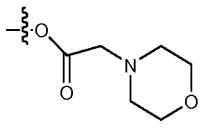
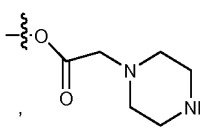
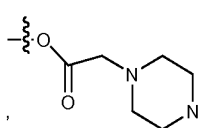
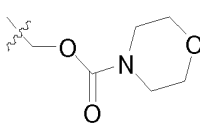
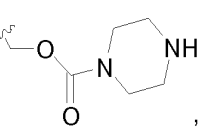
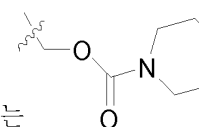
[0075]

특정 실시형태에서, R₅는 각각 독립적으로 H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, , , 또는  이다.

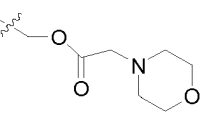
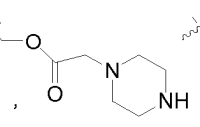
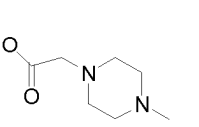
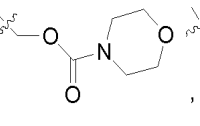
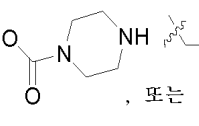
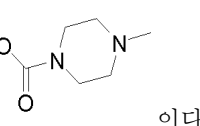
[0076]

특정 실시형태에서, R₅는 각각 독립적으로 -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OPO₃Na₂, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)C₂H₅, -OC(=O)C₃H₇, -OC(=O)C₄H₉, -OC(=O)CH₂NH₂, -OC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₂N(C₂H₅)₂, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)N(CH₃)₂, -OC(=O)N(C₂H₅)₂,

[0077]

, , , , , 또는  이다.

[0078]

특정 실시형태에서, R₅는 각각 독립적으로 -CH₂OH, -C₂H₅OH, -C₃H₇OH, -CH₂OC(=O)CH₃, -CH₂OC(=O)C₂H₅, -CH₂OC(=O)C₃H₇, -CH₂OC(=O)C₄H₉, -CH₂OPO₃Na₂, -CH₂OC(=O)CH₂NH₂, -CH₂OC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OC(=O)CH₂N(C₂H₅)₂, , , , -CH₂OC(=O)NH₂, -CH₂OC(=O)N(CH₃)₂, , , 또는  이다.

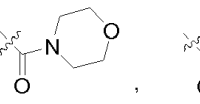
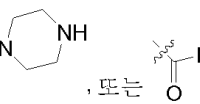
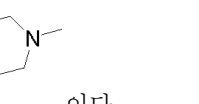
[0079]

특정 실시형태에서, R₅는 각각 독립적으로 -(C=O)OH, -(C=O)ONa, -(C=O)ONH₄, -(C=O)OCH₃, -(C=O)OC₂H₅, -(C=O)OC₃H₇, 또는 -(C=O)OC₄H₉이다.

[0080]

특정 실시형태에서, R₅는 각각 독립적으로 -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂,

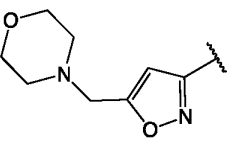
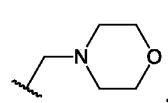
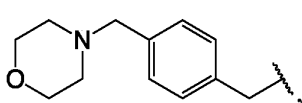
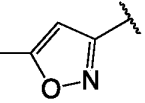
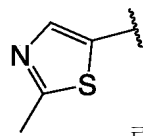
[0081]

, , 또는  이다.

[0082]

특정 실시형태에서, R₁은 메틸,

[0083]

, , ,  및  로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0084]

특정 실시형태에서, R₂ 및 R₃는 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₁₀ 아랄킬 또는 C₁₋

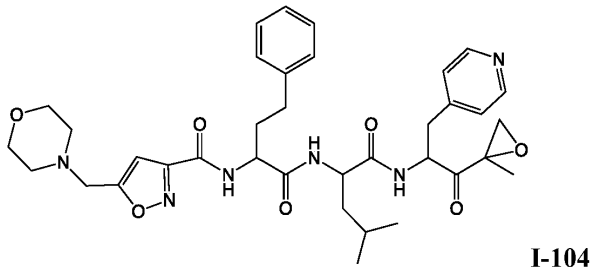
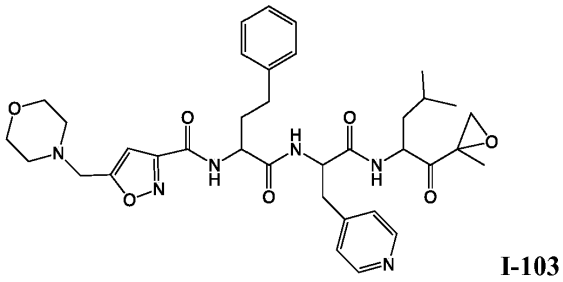
¹⁰ 헤테로아랄킬이다.

[0085] 특정 실시형태에서, R₂ 및 R₃은 독립적으로 -(CH₂)_nR₁₂이고, R₁₂는 C₁₋₆ 알킬, 페닐, 피리딜, -O-C₁₋₆ 알킬, 티아졸릴이며, 식 중 n=0, 1, 2, 3, 4, 5이다.

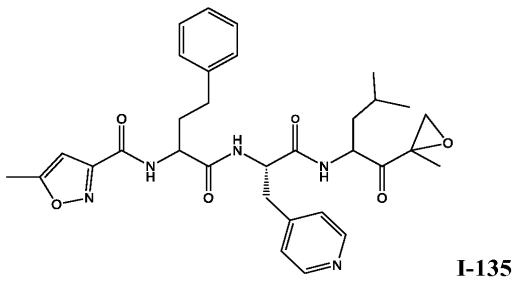
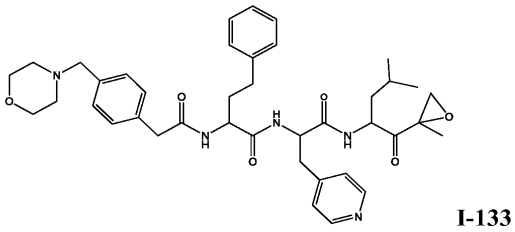
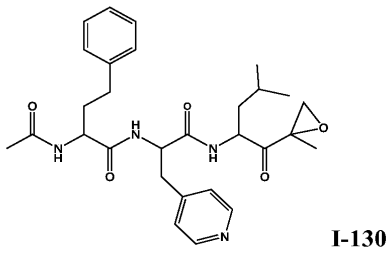
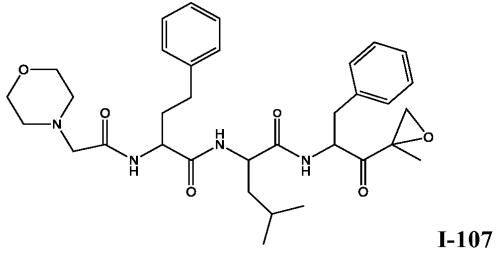
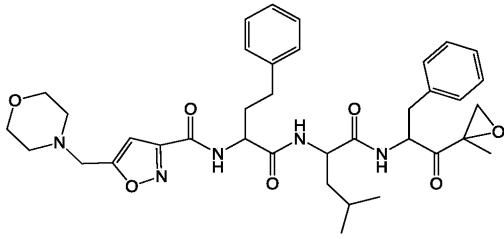
[0086] 특정 실시형태에서, R₂는 메틸-옥시-메틸, 4-피리딜메틸, 이소부틸, 벤질 또는 4-티아졸릴-메틸이다.

[0087] 특정 실시형태에서, R₃은 이소부틸, 4-피리딜메틸 또는 벤질이다.

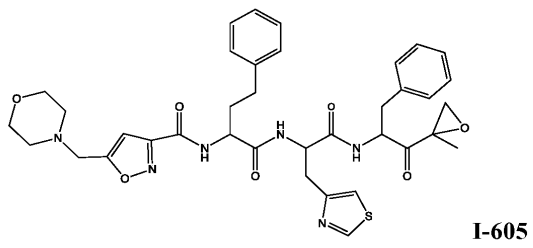
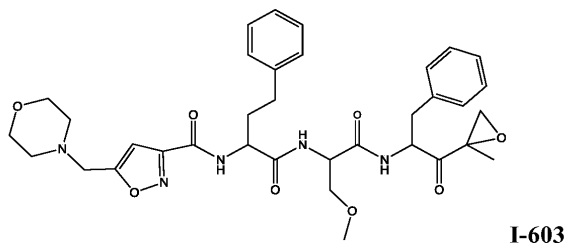
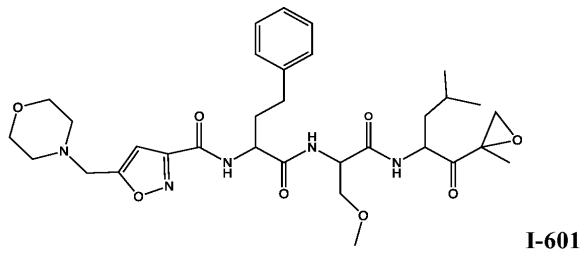
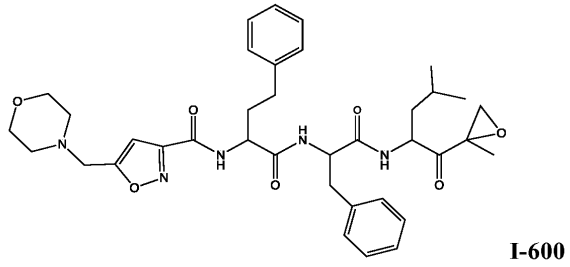
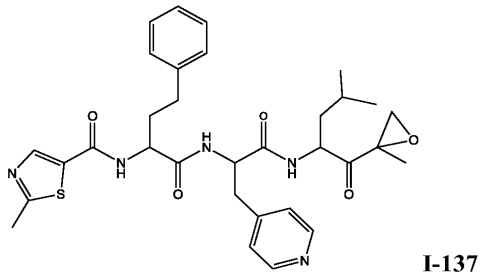
[0088] 일반식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 예로는 후술하는 화합물:



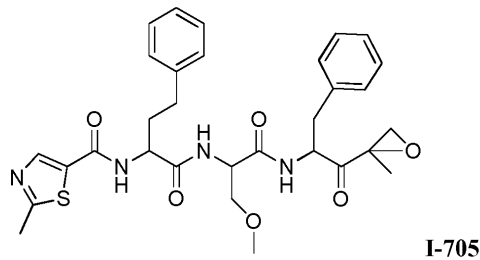
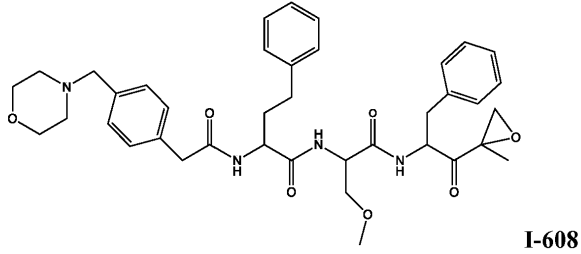
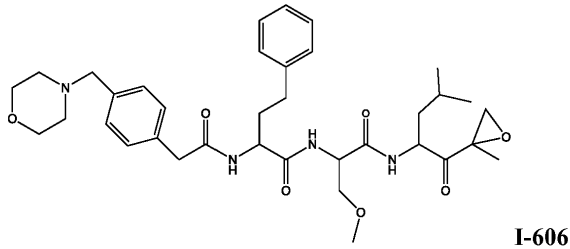
[0089]



[0090]



[0091]



[0092]

[0093]

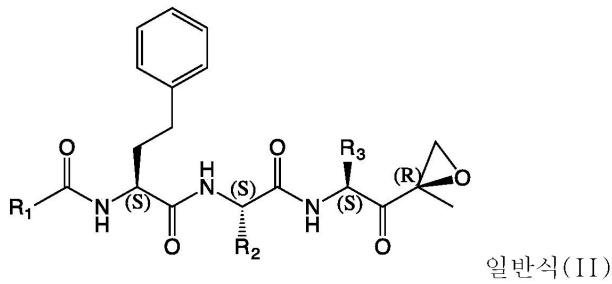
[0094]

[0095]

를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니며,

식 중, 일반식 (I) 중의 키랄 탄소는 각각 독립적으로 R 입체배치 또는 S 입체배치로 존재할 수 있다.

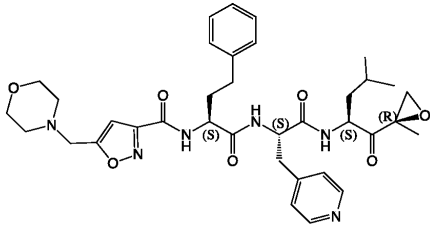
특정 실시형태에서, 일반식 (I)의 화합물은 일반식 (II)에 나타난 입체배치를 가지며, 식 중 R₁, R₂ 및 R₃은 상기에 제공된 바와 같은 정의를 갖는다:



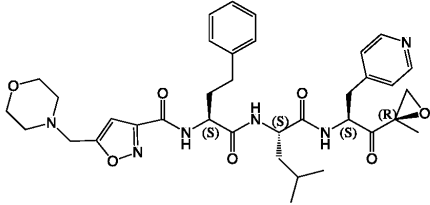
[0096]

[0097]

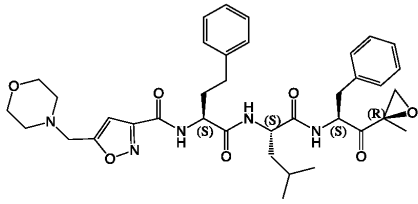
특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 후술하는 화합물, 및 그 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 프리드러그로부터 선택되는 구조를 포함한다:



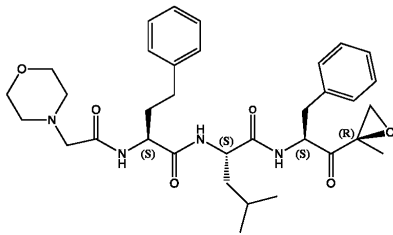
CX13-103,



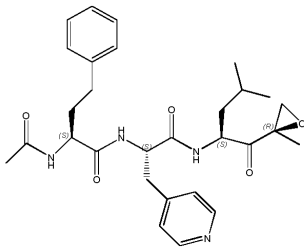
CX13-104,



CX13-105,

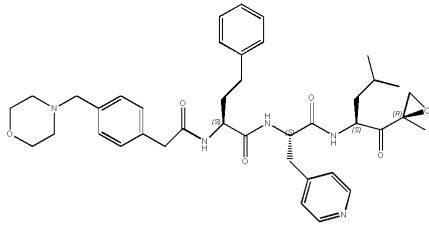


CX13-107,

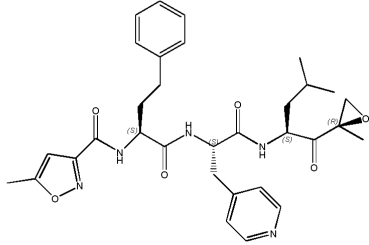


CX13-130,

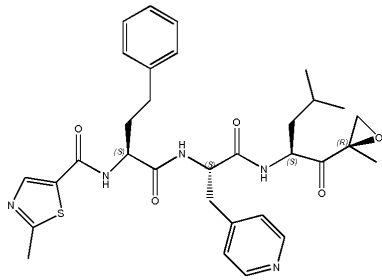
[0098]



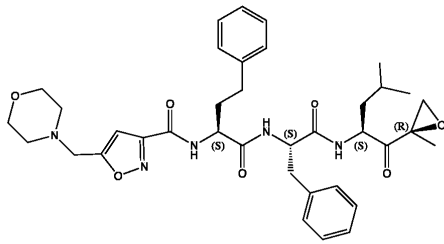
CX13-133,



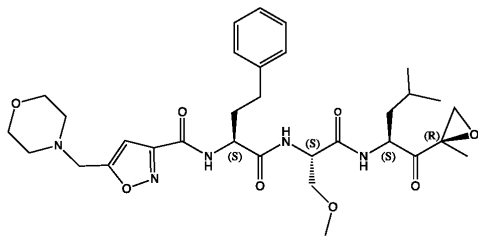
CX13-135



CX13-137,

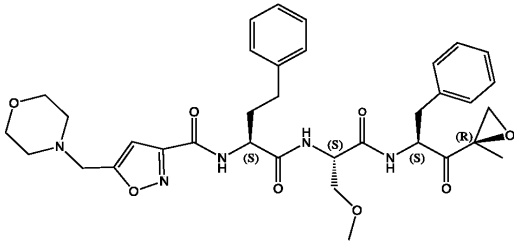


CX13-600,

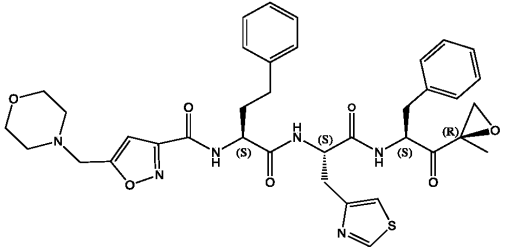


CX13-601,

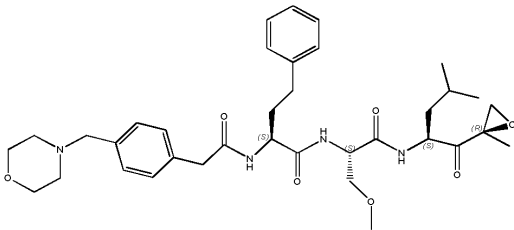
[0099]



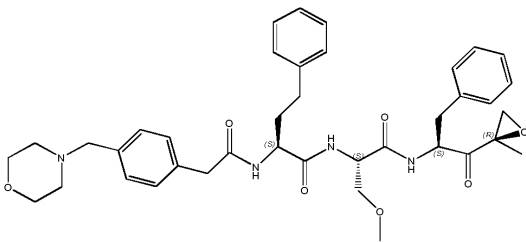
CX13-603,



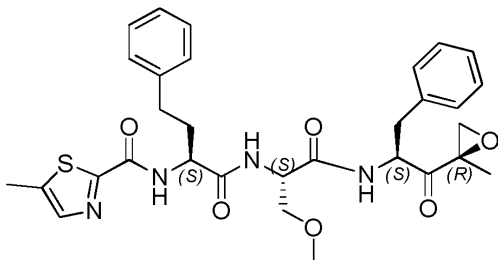
CX13-605,



CX13-606,



CX13-608,



CX13-705.

[0100]

[0101]

약제학적으로 허용 가능한 염은 생리학적으로 허용 가능하고, 대상으로 하는 수용체에게 적합한 염의 염 또는 에스테르일 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예로는 산 부가 염(예를 들어, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 락트산염, 살리실산염, 시트르산염, 타르타르산염, 판토텐산염, 산성 타르타르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말산염, 겐티신산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 파도산염), 및 염기성 염(예를 들어, 알루미늄염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 칼륨염, 나트륨염, 아연염, 및 디에탄올아민염)을 들 수 있다.

[0102]

정의

[0103]

"C_{x-y} 알킬"이란 용어는 치환 또는 미치환의 포화 탄화수소기를 나타내고, 쇠 중에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄상 알킬기 및 분기쇄상 알킬기를 들 수 있다.

[0104]

"C_{2-y} 알케닐" 및 "C_{2-y} 알키닐"이란 용어는 상술한 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만, 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 각각 포함하는, 치환 또는 미치환의 불포화 지방족 기를 나타낸다.

- [0105] "알콕시"란 용어는 그것에 결합된 산소를 갖는 알킬기를 나타낸다. 대표적인 알콕시기로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 등을 들 수 있다. "에테르"는 산소에 의해 공유 결합된 2개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬을 에테르로 만드는 알킬의 치환기는 알콕시이거나 또는 알콕시와 유사하다.
- [0106] "C₁₋₁₀ 알콕시알킬"이란 용어는 알콕시기로 치환됨으로써 에테르를 형성하는 C₁₋₁₀ 알킬기를 나타낸다.
- [0107] 본 명세서에서 사용되는 "C₁₋₁₀ 아랄킬"이란 용어는 아릴기로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬기를 나타낸다.
- [0108] 본 명세서에서 사용되는 "C₁₋₁₀ 헤테로아랄킬"이란 용어는 헤테로아릴기로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬기를 나타낸다.
- [0109] 본 명세서에서 사용되는 "아릴"이란 용어는 환의 각 원소가 탄소인, 5원, 6원, 및 7원 치환 또는 미치환의 단환 방향족 기를 포함한다.
- [0110] "헤테로아릴"이란 용어는 환 구조가 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는, 치환 또는 미치환의 방향족 5원 내지 7원환 구조, 보다 바람직하게는 5원 내지 6원환 구조를 포함한다.
- [0111] 본 명세서에서 사용되는 "카르보사이클" 및 "카르보시클릴"이란 용어는 환의 각 원자가 탄소인, 비방향족 치환 또는 미치환의 환을 나타낸다.
- [0112] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로환기"란 용어는 환 구조가 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는, 치환 또는 미치환의 비방향족 3원 내지 10원환 구조, 보다 바람직하게는 3원 내지 7원환을 나타낸다.
- [0113] "C₁₋₁₀ 히드록시알킬"이란 용어는 히드록시기로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬기를 나타낸다.
- [0114] "프로드러그"란 용어는 생리학적 조건 하에서, 치료적 활성제로 전환되는, 화합물을 포함한다. 프로드러그를 제조하기 위한 일반적인 방법은 생리학적 조건 하에서 가수분해되어 소량의 분자를 나타내는 선택된 부분을 포함하는 것이다. 다른 실시형태에서, 프로드러그는 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다.
- [0115] **생물학적 활성, 선택성 및 용해성**
- [0116] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 프로테아좀을 억제하는데 있어서 생물학적 활성을 갖는다. 20S 프로테아좀의 억제는, 예를 들어 Stein 외, *Biochemistry*(1996), 35, 3899-3908; Lightcap 외, *Clinical Chemistry*, 2000, 46, 673-683; Kisselev 외, *Journal of Biological Chemistry*.(2006), 281, 8582-8590 및 미국 출원 번호 09/569748에 개시된, 기술분야에서의 공지된 방법 및 어세이에 의해 구할 수 있다. 20S 프로테아좀의 키모트립신 유사(CT-L), 펩티딜글루타미드 펩티드 가수분해(PGPH) 및 트립신 유사(T-L) 활성은, 어세이 완충액 중의 기질로서 각각 숙시닐-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Glu-AMC 및 Boc-Leu-Arg-Arg-AMC를 사용하는 형광 기질 어세이법으로 측정된다. 기질로부터의 절단 후의 유리 형광단 7-아미노-4-메틸쿠마린(AMC)을 형광광도계를 사용하여 정량화하고, 20S 프로테아좀의 CT-L, PGPH 및 T-L의 활성을 구한다.
- [0117] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 프로테아좀의 촉매 활성을 억제하기 때문에 부분적으로 유용하다.
- [0118] 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은, 약 500nM, 250nM, 100nM(예를 들어, CX13-130), 50nM(예를 들어, CX13-104, CX13-137, CX13-601, CX13-603), 10nM(예를 들어, CX13-135, CX13-605, CX13-606, CX13-705) 또는 5nM(예를 들어, CX13-103, CX13-105, CX13-107, CX13-133, CX13-600, CX13-608) 미만의 농도에서 존재하는 경우의 20S 프로테아좀의 CT-L 활성의 억제(예를 들어, 적어도 50% 억제)를 나타낸다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 또한 약 500nM(예를 들어, CX13-133, CX13-606, CX13-608) 미만에서의 20S 프로테아좀의 T-L 활성의 억제를 나타낸다.
- [0119] 다른 양태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 수용성이 향상되었다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 트리-펩티드 에폭시케톤은 적어도 약 0.02, 0.05, 0.1, 0.5 또는 1mg/mL의 수용성을 갖는다.
- [0120] 다른 양태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 트리-펩티드 에폭시케톤은 수용성과 프로테아좀 억제가 모두 향상되었다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 적어도 약 0.1, 0.5 또는 1mg/mL의 수용성을 갖고, 약 100nM, 50nM, 10nM 또는 5nM 미만의 농도에서 존재하는 경우의 20S 프로테아좀의 CT-L 활성의 억제를 나타낸다.
- [0121] **화합물의 사용**
- [0122] 본 개시의 다른 양태는 치료적으로 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 프

로테아좀의 활성의 억제 방법에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용되는 "치료적으로 유효한 양"은 화합물을 수용하는 대상에 있어서 의도하는 치료 효능 또는 활성을 제공하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 상기 유효한 양은 연령, 성별, 대상의 건강 상태, 화합물의 제형, 대상의 질병의 심각성 등의 각종 요인에 따라 달라질 수도 있다. 치료적으로 유효한 양은 특히 상술한 요인을 고려하여, 화합물을 처방하는 내과 의사 또는 의사에 의해 결정할 수 있다.

[0123] 본 개시의 다른 양태는 프로테아좀과 관련된 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 후술하는 프로테아좀과 관련된 임의의 질환 또는 질병을 치료하는데 사용할 수 있지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0124] 각종 질환 또는 질병이 프로테아좀의 촉매 기능에 의해 매개되는 것이 알려져 있거나, 또는 그렇다고 생각되고 있다. 프로테아좀 억제제는 다수의 질병의 예방 및/또는 치료로서 제안되어 있고, 상기 질병으로는 암, 신경독성/퇴행성 질환, 알츠하이머병, 허혈 질환, 염증, 면역 관련 질환, HIV 감염, 이식편 거부 반응, 폐혈성 쇼크, 항원표출의 억제, 기생충 감염, 산성혈증과 관련된 질환, 황반변성, 폐질환, 근육 소모 질환, 섬유증, 뼈 및 모발 성장 질환을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 따라서, 본 명세서에 개시된 펩티드 에폭시케톤과 같은 프로테아좀 억제제 조성물은 이들 질환을 갖는 환자들의 치료 방법을 제공한다.

[0125] 프로테아좀 억제제는 항종양 치료법으로서 임상적으로 증명되어 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 화합물은 암을 치료하는데 유용하다. 치료될 수도 있는 암의 예로는 백혈병, 림프종, 골수종, 및 암종, 예를 들어 간세포암종 등을 들 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물로 치료될 수도 있는 다른 암으로는 부신피질암종, AIDS 관련 암종, 성상세포종, 글암종, 골육종, GBM, 악성 섬유성 조직구종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 갈색 세포종, 송과체아세포종 및 천막상 원시신경외배엽종양, 신경아세포종, 자궁육종, 담도암, 방광암, 유방암, 위장암, 자궁경부암, 대장암, 직장암, 식도암, 안구암, 난소암, 두경부암, 신장암, 구순암 및 구강암, 폐암, 비강암 및 부비동암, 음경암, 전립선암, 이행세포암, 침샘암, 연조직암, 피부암, 갑상선암, 부갑상선암, 및 질암을 들 수 있다.

[0126] 프로테아좀 억제제는 NF-κB 억제와 관련되어 있다. NF-κB는 TNF, IL-1, 시클로옥시게나아제, ICAM 등과 같은 염증성 분자를 포함하는 유전자의 전사를 매개하는 강력한 전사 인자이다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물을 염증성 장애 또는 질환에 유용할 수도 있는 면역억제제로서 사용할 수 있고, 상기 염증성 장애 또는 질환으로는 알레르기, 천식, 이식된 기관 및 조직의 거부 반응, 자가면역 질환, 루푸스, 류마티스 관절염, 건선, 다발성 경화증, 및 염증성 장 질환을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 유효한 양으로, 선택적으로는 약제학적 조성물로, 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하여 이들 질환을 치료할 수도 있다.

[0127] 프로테아좀 억제제는 근육 단백질의 분해를 감소시키고, 따라서 근육 손실 및 섬유 위축을 억제하는데 유용한 것이 알려져 있다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물을 사용하여 만성 전염병, 발열, 근육 폐기 및 신경 제거, 신경손상, 산성혈증과 관련된 신부전, 및 간부전과 같은 악액질 및 근육 소모 질환을 치료할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물을 유효한 양으로, 선택적으로는 약제학적 조성물로, 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하여 세포 중의 근육 단백질 분해, 세포내 단백질 분해 또는 p53 단백질 분해를 천천히 하거나 또는 감소시킨다.

[0128] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 또한 신경변성 질환 및 질환을 치료하는데 사용할 수 있으며, 상기 신경변성 질환 및 질환으로는 뇌졸중, 신경계의 허혈성 손상, 신경 외상(예를 들어, 충격에 의한 뇌 손상, 척수손상, 및 신경계의 외상성 손상), 다발성 경화증 및 기타 면역 매개 신경장애(예를 들어, 갈랭-바레 증후군 및 그 변종, 급성 운동 축색 신경병증, 급성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 및 피셔 증후군), HIV/AIDS 치매 증후군, 축색 절제(axonomy), 당뇨병성 말초신경병증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 세균성, 기생충성, 진균성 및 바이러스성 뇌수막염, 뇌염, 혈관성 치매, 다경색 치매, 루이소체 치매, 전두엽 치매, 예를 들어 피크병, 피질하성 치매(예를 들어, 헌팅턴 또는 진행성 핵상마비), 소상 피질위축 증후군(예를 들어, 원발성 실어증), 대사독성 치매, 및 감염에 의한 치매(예를 들어, 매독 또는 만성 뇌막염)를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0129] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 알츠하이머병의 주원인인 β-아밀로이드 단백질(β-AP)의 세포외 침전과 관련된, 단백질을 조절하는 프로세싱에서 더 유용할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은, 예를 들어 β-AP 프로세싱의 속도를 감소시키고, β-AP 플라크 형성의 속도를 감소시키고, β-AP 생성의 속도를 감소시키고, 알츠하이머병의 임상 증상을 감소시킴으로써 알츠하이머병을 치료하는데 유용하다.

- [0130] 프로테아좀 억제제는 또한 섬유증의 감소와 더 연관되어 있다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물을 당뇨병성 신장 질환, 사구체 경화증, IgA 신장병증, 간경변증, 담도폐쇄증, 울혈성 심부전, 피부경화증, 방사선 유발 섬유증, 폐섬유증, 및 심장 섬유증과 같은 섬유증 관련 질환의 치료에 사용할 수 있다.
- [0131] **약제학적 조성물 및 투여**
- [0132] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0133] 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"란 용어는 약제학적으로 허용 가능한 재료, 조성물 또는 비이클, 예를 들어 본 명세서에서 제공되는 화합물을 하나의 위치, 체액, 조직, 기관(내부 또는 외부) 또는 신체의 일부로부터 다른 위치, 체액, 조직, 기관 또는 신체의 일부로 담지 또는 이송하는 것과 관련된, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용제 또는 캡슐화 재료를 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비이클, 희석제, 부형제, 또는 과도한 독성 또는 부작용 없이 동물의 조직과 접촉하는데 사용할 수 있는 다른 재료일 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체의 예로는 당, 녹말, 셀룰로오스, 맥아, 트래거캔스, 젤라틴, 링거액, 알긴산, 등장 식염수, 완충제 등을 들 수 있다.
- [0134] 각 담체는 다른 성분, 예를 들어 제제의 본 명세서에서 제공되는 화합물과 양립될 수 있고, 타당한 이점/위험성 비율과 비례하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 생물학적 대상의 조직 또는 기관과 접촉시키는데 사용하기에 적합하다는 의미에서 "약제학적으로 허용 가능"하다.
- [0135] 약제학적으로 허용 가능한 담체의 역할을 하는 재료의 몇몇 예로는 다음을 들 수 있다: (1) 당, 예를 들어 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 녹말, 예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 그 유도체, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 아세트산 셀룰로오스; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예를 들어 코코아 버터 및 좌제 왁스(suppository wax); (9) 유분, 예를 들어 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들어 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들어 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들어 올레산 에틸 및 라우르산 에틸; (13) 한천; (14) 완충제, 예를 들어 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장 식염수; (18) 링거액; (19) 알코올, 예를 들어 에틸알코올 및 프로판알코올; (20) 인산 완충액; 및 (21) 아세톤 등의 약제학적 제제에 채용되는 기타 비독성 양립 가능 물질.
- [0136] 약제학적 조성물은 pH 조정 및 완충제, 독성 조정제, 예를 들어 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산 나트륨 등의 생리학적 조건에 근사하기 위해 요구되는 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질을 함유할 수도 있다.
- [0137] 약제학적 조성물은 임의의 적합한 제형, 예를 들어 고체 제형(예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 과립 등) 및 액체 제형(예를 들어, 수용액, 에멀션, 엘릭시르제, 시럽 등)으로 제조될 수 있다. 약제학적 조성물의 제조 방법은 기술분야에서 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro 편, 20 판, Williams & Wilkins PA, USA)(2000)에 기재된 통상적인 절차에 따라 실시할 수 있다.
- [0138] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 제공되는 화합물을 약 10^{-9} g 내지 약 10g(예를 들어, 약 0.01mg 내지 약 10g, 약 0.1mg 내지 약 10g, 약 1mg 내지 약 10g, 약 5mg 내지 약 10g, 약 10mg 내지 약 10g, 약 20mg 내지 약 10g, 약 30mg 내지 약 10g, 약 40mg 내지 약 10g, 약 50mg 내지 약 10g, 약 80mg 내지 약 10g, 약 100mg 내지 약 10g, 약 150mg 내지 약 10g, 약 200mg 내지 약 10g, 약 300mg 내지 약 10g, 약 400mg 내지 약 10g, 약 500mg 내지 약 10g, 약 600mg 내지 약 10g, 약 700mg 내지 약 10g, 약 800mg 내지 약 10g, 약 900mg 내지 약 10g, 약 1g 내지 약 10g, 약 10mg 내지 약 5g, 약 10mg 내지 약 3g, 약 10mg 내지 약 1g, 약 10mg 내지 약 900mg, 약 10mg 내지 약 700mg, 약 10mg 내지 약 500mg, 또는 약 10mg 내지 약 300mg) 포함한다. 하루 대상당 적합한 투여량은 약 0.01mg 내지 약 5g일 수 있다.
- [0139] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물은 이것을 필요로 하는 대상에게 장관외 경로(예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 낭내, 안와하, 심장내, 진피내, 복강내, 기관지경, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 흉골내, 및/또는 점적) 및 비장관외 경로(예를 들어, 경구, 장관, 구강, 비측, 비강내, 점막경유, 상피, 경피, 진피, 안구, 폐, 설하, 직장, 질내 또는 국부적으로)를 통해 전달하는데 적합한 제형으로 제형화된다. 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물은 이것

을 필요로 하는 대상에게 경구 또는 경장(enterally)으로 전달하는데 적합한 제형으로 제형화된다.

[0140] 적합 제형으로는 주사 가능한 에멀션, 용액 및 현탁액 등의 장관외 용도의 제제, 정제, 캡슐, 알약, 드라제, 분말 및 과립 등의 경구 용도의 제제, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제 등의 국부적으로 또는 경피 용도의 제제, 및 좌제 등의 질내 또는 직장내 용도의 제제를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 이들 제제는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro 편, 20판, Williams & Wilkins PA, USA)(2000)에 기재된 것과 같이 기술분야에서 공지된 방법에 따라 적합한 조건에서 적합한 부형제와 화합물을 결합시킴으로써 제조할 수 있다.

[0141] 약제학적 조성물은 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들어 경구, 정맥내, 비강내, 국부적으로, 근육내, 진피내, 경피, 또는 피하 경로로 대상에게 투여할 수 있다.

[0142] 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 약제학적 조성물은 제 2 활성제를 수반하여 투여해, 필요로 하는 대상에서의 결합 또는 합성의 약제학적 효과를 달성할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 제 2 활성제는 약제학적 조성물 단독으로, 또는 독립된 조성물을 동시에, 또는 독립된 조성물을 순차적으로 투여할 수도 있다. 암 치료를 위한 본 개시의 화합물을 수반하여 투여할 수도 있는 제 2 활성제로는 하기를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다: 5-플루오로우라실, 독소루비신, 다우노루비신, 타목시펜, 류프롤라이드, 고세렐린, 플루타미드, 닐루타미드, 피나스테리드, 텍사메타손, 레날리도마이드, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나아제, bcg, 비칼루타마이드, 블레오마이신, 부세레린, 부술편, 캄포테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜히친, 시클로포스파미드, 테모졸로마이드, 시프로테론, 시타라빈, 디카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에네스트롤, 디에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 아드리아마이신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑세메스테인, 필그라스티م, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 쟈시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 타목시펜, 테니포시드, 테스트스테론, 이염화티타노센, 토포테칸, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 히드록시우레아, 아이다루비신, 포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이리노테칸, 레트로졸, 류코보린, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 리톡시맙, 스트렙토조신, 수라민, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메드록시프로제스테론, 메제스트롤, 멜팔란, 메르캄토포린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔미드로네이트, 티오구아닌, 티오테파, 이염화티타노센, 토포테칸, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈.

[0143] 특정 실시형태에서, 본 개시의 화합물은 암 치료의 비화학적 방법과 병용하여 투여할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시의 화합물은 방사선 치료와 병용하여 투여할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시의 화합물은 수술, 열 제거술, 집중 초음파 치료, 냉동요법, 또는 이들의 임의의 조합과 결합하여 투여할 수도 있다.

[0144] 특정 실시형태에서, 본 개시의 화합물은 스테로이드와 병용하여 투여되며, 상기 스테로이드의 예로는 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로메타솔, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 소르티아졸, 데소나이드, 데속시메타손, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디푸프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코르트, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루클로로나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코린부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할로베타솔 프로피오네이트, 할시노나이드, 할로메타손, 히드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니솔론, 텍사메타손, 및 25-디에틸아미노아세테이트를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0145] 특정 실시형태에서, 본 개시의 화합물은 면역억제제와 병용하여 투여되며, MDR 조절인자, 예를 들어 베라파밀, 라파마이신, 마이코페닐레이트 모페틸, 탈리도마이드, 시클로포소마이드, 시클로스포린, 및 단일 클론 항체를 들 수 있다.

[0146] **실시예**

[0147] 다음은 본 명세서에 개시된 트리-펩티드 에폭시케톤, 그 합성, 프로테아좀 활성 억제성, 항암 활성 및 그 수용성의 예이다.

[0148] 본 명세서에서 제공되는 화합물의 합성은 하기 실시예의 합성 스킴에 도시된다. 이들 스킴은 예시일 뿐이며, 본

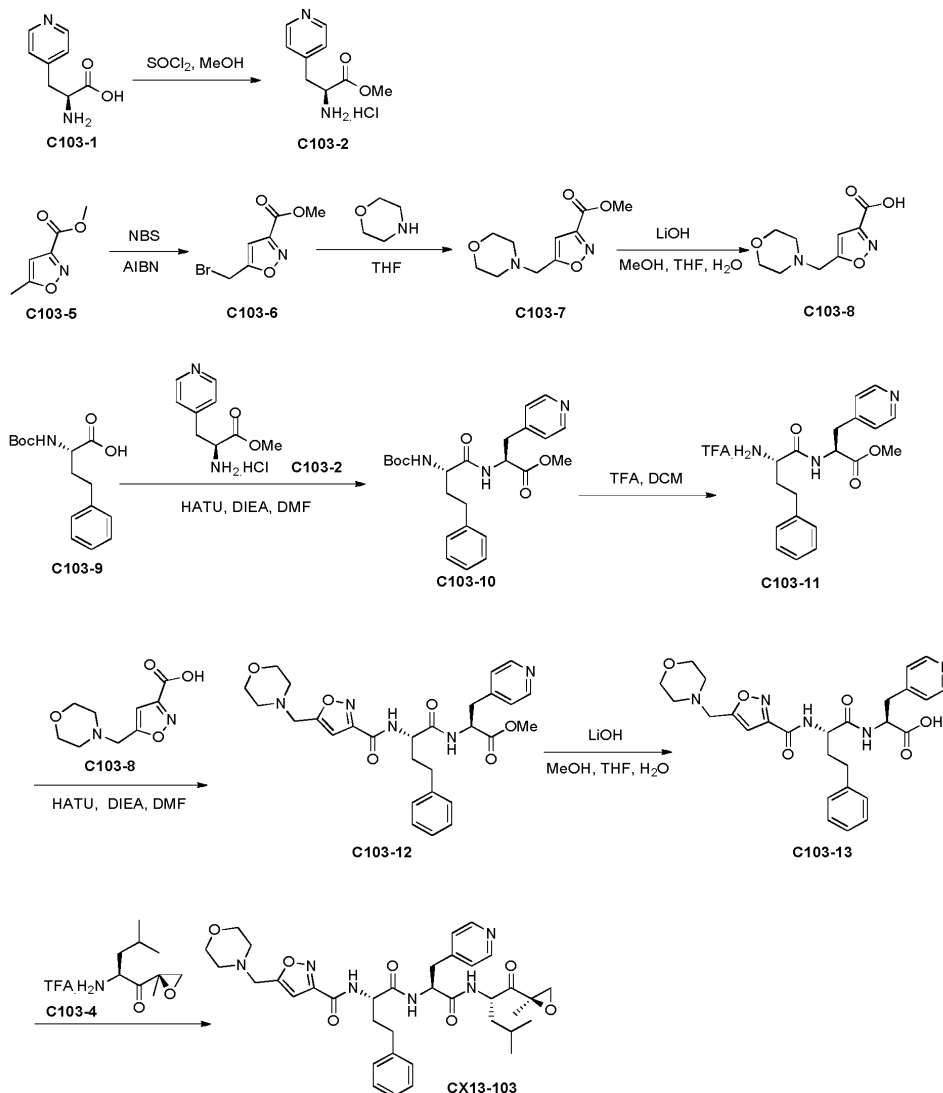
명세서에서 제공되는 화합물을 제조하기 위해 사용할 수 있는 다른 가능한 방법을 제한하는 것을 의미하는 것은 아니다. 또한, 스킴 중의 단계는 보다 양호한 도해를 위한 것이며, 필요에 따라 변경할 수 있다. 실시예 중의 화합물의 실시형태는 해외 연구 및 관리 기관으로의 잠재적 제출의 목적으로 합성되었다.

[0149] 일반적인 실험 방법에 대해서, ¹H-NMR 스펙트럼을 사용하여 화합물의 구조의 정보를 얻었다. 액체 크로마토그래피 질량 분석(LC-MS)은 양성 전자 분무 이온화법(ESI)으로 작동하는 4중극자 질량 분석계를 사용하여 실시했다. 순도는 UV 검출에 의한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 확인했다. 필요에 따라 정제 시에 조제용 고성능 액체 크로마토그래피(Prep-HPLC) 분리를 이용했다.

[0150] **실시예 1**

[0151] 화합물 **CX13-103**의 합성

[0152] 스킴 1. **CX13-103**의 합성



[0153]

[0154] **C103-2**의 합성

[0155] 0℃에서 SOCl₂(5mL)를 MeOH(150mL)에 적하 첨가했다. 그 후에 **C103-1**(10g, 42mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 하룻밤 동안 가열했다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜 순수한 생성물 **C103-2**(11g)를 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 181 [M+H]⁺.

[0156] **C103-6**의 합성

[0157] CCl₄(250mL) 중의 **C103-5**(7.05g, 50mmol) 용액에, NBS(11.5g, 65mmol) 및 AIBN(820mg, 5mmol)을 첨가했다. 반

응 혼합물을 환류 하에서 하룻밤 동안 가열했다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물에 붓고; 수분층을 DCM으로 2회 추출했다. 결합층을 포화 NaHCO₃로 세정하고, Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C103-6**을 얻었다(5.56g, 수율: 51%). MS (ESI) *m/z*: 221 [M+H]⁺.

[0158] **C103-7**의 합성

[0159] 냉각시킨(0°C) THF(20mL) 중의 모르핀(4.8g, 55mmol)의 용액에, THF(20mL) 중의 **C103-6**(5.56g, 25.5mmol)의 용액을 적하 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 수분층을 EtOAc로 2회 추출했다. 결합층을 브라인으로 세정하고, Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C103-7**을 얻었다(4.03g, 수율: 70%). MS (ESI) *m/z*: 227 [M+H]⁺.

[0160] **C103-8**의 합성

[0161] 냉각시킨(0°C) THF(30mL) 및 MeOH(30mL) 중의 C103-7(4g, 17.7mmol)의 용액에 2N LiOH(13mL, 26mmol)를 첨가했다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 염산염 수용액의 첨가에 의해 pH를 5로 조정하고, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C103-8**을 얻었다(2.65g, 수율: 71%). MS (ESI) *m/z*: 213 [M+H]⁺.

[0162] **C103-10**의 합성

[0163] 냉각시킨(0°C) DMF(80mL) 중의 **C103-9**(5.81g, 20.8mmol)의 용액에, HATU(8.3g, 21.8mmol) 및 DIEA(14.3mL, 85mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반했다. 그 후에 **C103-2**(5.22g, 20.8mmol)를 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 prep-HPLC에 의해 정제하여 **C103-10**을 얻었다(7.9g, 수율: 86%). MS (ESI) *m/z*: 442 [M+H]⁺.

[0164] **C103-11**의 합성

[0165] DCM(40mL) 중의 **C103-10**(7.9g, 17.9mmol)의 용액에, TFA(10mL)를 0°C에서 서서히 첨가했다. 그 후에 반응 혼합물을 방치하여 실온에서 1시간 동안 교반했다. 진공 하에서 농축시켜 조생성물(crude product)을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. MS (ESI) *m/z*: 342 [M+H]⁺.

[0166] **C103-12**의 합성

[0167] 냉각시킨(0°C) DMF(50mL) 중의 **C103-8**(2.65g, 12.5mmol)의 용액에, HATU(6.18g, 16.25mmol) 및 DIEA(10mL, 60mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반했다. **C103-11**을 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C103-12**를 얻었다(5.3g, 수율: 79%). MS (ESI) *m/z*: 536 [M+H]⁺.

[0168] **C103-13**의 합성

[0169] 냉각시킨(0°C) THF(30mL) 및 MeOH(30mL) 중의 **C103-12**(5.3g, 9.88mmol)의 용액에 2N LiOH(7.5mL, 16mmol)를 첨가했다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 염산염 수용액의 첨가에 의해 pH를 5로 조정하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C103-13**을 얻었다(3.4g, 수율: 66%). MS (ESI) *m/z*: 522 [M+H]⁺.

[0170] **CX13-103**의 합성

[0171] 냉각시킨(0°C) DMF(20mL) 중의 **C103-13**(3.4g, 6.53mmol)의 용액에, HATU(3.23g, 8.5mmol) 및 DIEA(5mL, 30mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반했다. 그 후에 **C103-4**(**C103-4**의 합성을 위해 PCT 특허 출원 PCT/US2013/052143을 참조)를 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시

켰다. 잔유를 prep-HPLC에 의해 정제하여 **CX13-103**을 얻었다(1.12 g, 수율: 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.37 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 3.25 (d, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.70 -2.50 (m, 6H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.52-1.20 (m, 5H), 0.91 (d, 3H), 0.89 (d, 3H); MS (ESI) m/z : 675 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 순도 >95%.

[0172]

실시예 2

[0173]

화합물 **CX13-104**의 합성

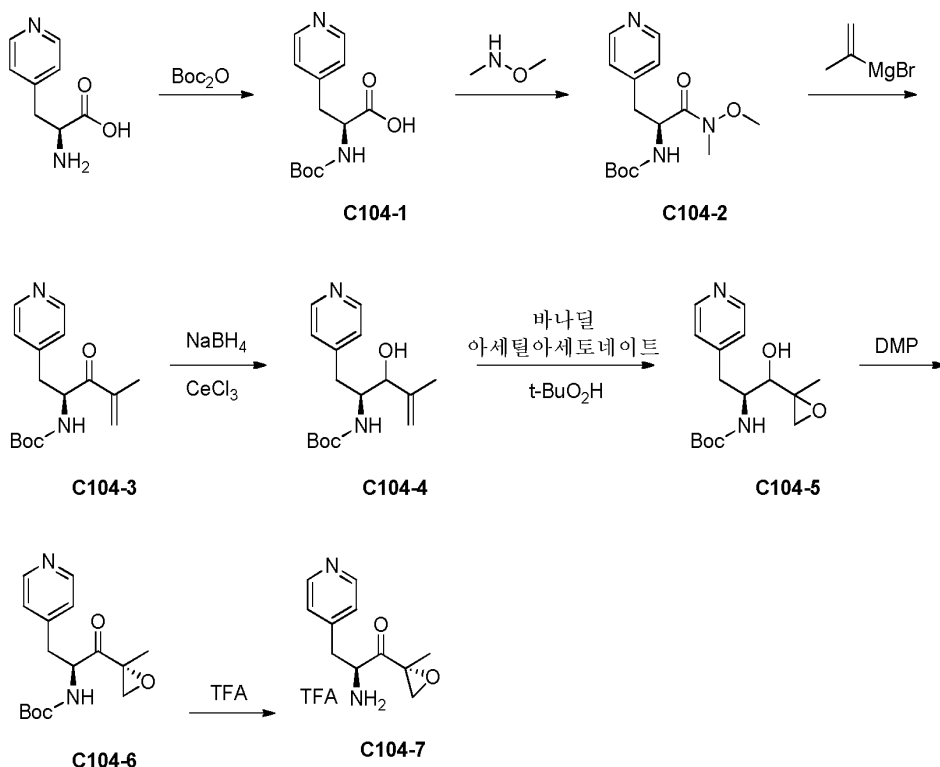
[0174]

중간체 **C104-7**의 합성

[0175]

[0176]

스킴 2: 중간체 **C104-7**의 제조



[0177]

C104-1의 합성

[0178]

[0179]

9.6g(40mmol)의 L-3-(4-피리딜)알라닌.2HCl에 200ml의 1N 수산화나트륨 수용액 및 200ml의 THF를 첨가했다. 교반하면서, 20ml의 디-*t*-부틸디카르보네이트를 적하 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물에 300ml의 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 아세트산에틸(2x200ml)로 세정했다. 수분층에 5% 황산수소칼륨 수용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 약 4로 조정한 후에, 혼합물을 *n*-부탄올(4x200ml)로 추출했다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 여과에 의해 고체를 수집하고 건조시켜 8.0g의 **C104-1**을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 267.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0180]

C104-02의 합성

[0181]

8.0g(30mmol)의 **C104-1**을 실온에서 DMF(100ml) 중에 용해시키고, 4°C로 냉각시켰다. HBTU(17g, 45mmol), HOBt(6.1g, 45mmol) 및 DIEA(12ml, 90mmol)에 이어 N,O-디메틸히드록실아민 염산염(4.4g, 45mmol)을 첨가했다. 반응물을 방치하여 서서히 실온까지 데우고, 하룻밤 동안 교반한 후, EtOAc(300ml)로 희석하고, 포화 염화나트륨(2x100ml)으로 연속적으로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM(1% TEA))에 의한 정제로 화합물 **C104-2**를 황색 유분으로서 얻었다(6.2g, 66%). MS (ESI)

m/z : 310.3 $[M+H]^+$.

[0182] **C104-3의 합성**

[0183] 화합물 **C104-2**(6.2g, 20mmol)을 THF(200ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다(얼음을 첨가한 브라인). 이소프로페닐마그네슘브로마이드(THF 중 0.5M; 200ml; 100mmol)를 20분 동안 서서히 첨가했다. 반응물을 0°C에서 4시간 동안 교반한 후, 0°C에서 포화 염화암모늄 수용액에 서서히 부었다. THF를 감압 하에서 제거하고, 혼합물을 EtOAc(3x100ml)로 추출했다. 그 후에 결합 유기층을 포화 중탄산나트륨, 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM(1% TEA))에 의한 정제로 화합물 **3**을 황색 유분으로서 얻었다(5.0g, 86%). MS (ESI) m/z : 291.4 $[M+H]^+$.

[0184] **C104-4의 합성**

[0185] 화합물 **C104-3**(5.0g, 17mmol)을 메탄올(100ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨(0.85g, 22mmol)의 첨가에 이어 세륨(III)클로라이드헵타하이드레이트(8.2g, 22mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 0°C에서 포화 염화암모늄 수용액(200ml)에 서서히 붓고, EtOAc(4x100ml)로 추출했다. 그 후에 결합 유기층을 포화 중탄산나트륨, 물 및 해수(marine)로 세정했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM(1% TEA))에 의한 정제로 **C104-4**를 황색 고체로서 얻었다(4.5g, 90%). MS (ESI) m/z : 293.4 $[M+H]^+$.

[0186] **C104-5의 합성**

[0187] 화합물 **C104-4**(4.5g, 15mmol)를 DCM(100ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 바나딜아세틸아세토네이트(0.12g, 0.45mmol) 및 그 후에 tert-부틸히드록시페록시드(테칸 중 5.0 내지 6.0M; 12ml, 60mmol)를 첨가했다. 반응물을 방치하여 하룻밤 동안 실온까지 서서히 데웠다. 그 후에 혼합물을 포화 중탄산나트륨, 물 및 해수로 세정했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 별도의 정제 없이 다음 단계에서 사용한 **C104-5**를 얻었다. MS (ESI) m/z : 309.4 $[M+H]^+$.

[0188] **C104-6의 합성**

[0189] 화합물 **C104-5**(4.5g, 15mmol)을 DCM(100ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 데스-마틴 피요오디난(13g, 30mmol)을 첨가했다. 반응물을 방치하여 24시간 후에 실온까지 서서히 데웠다. 그 후에 혼합물을 4°C로 냉각시키고, 데스-마틴 피요오디난(6.4g, 15mmol)을 더 첨가했다. 용액을 방치하여 실온까지 서서히 데웠다. 3시간 후, 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 그 후에 여과액을 포화 하이포아황산나트륨, 포화 중탄산나트륨, 물 및 해수로 세정했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM(2% MeOH))에 의한 정제로 화합물 **C104-6**을 갈색 유분으로서 얻었다(0.35g, 7.5%):

¹H-NMR (클로로포름-d) δ (ppm): 8.37 - 8.61 (m, 2H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.13 (br. s., 1H),

4.61 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.68 - 2.90 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). MS (ESI) m/z :

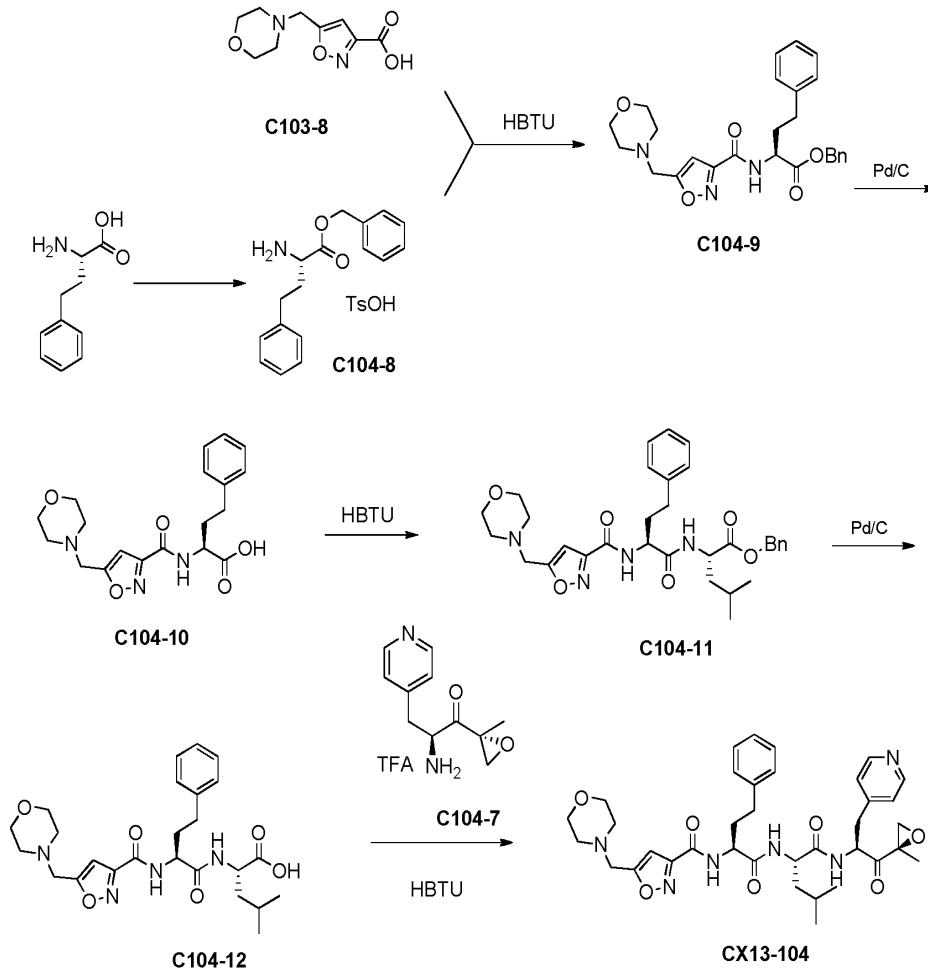
307.4 $[M+H]^+$.

[0190]

[0191] **C104-7의 합성**

[0192] 화합물 **C104-6**(1.3g, 4.2mmol)을 DCM(50ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. TFA(50ml)를 첨가했다. 반응물을 방치하여 실온까지 서서히 데웠다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 **C104-7**을 TFA염으로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 207.4 $[M+H]^+$.

[0193] 스킴 3: CX13-104의 제조



[0194]

[0195] C104-8의 합성

[0196] (S)-2-아미노-4-페닐부탄산(5.0g, 28mmol), 벤질알코올(6.0g, 55mmol), p-톨루엔술폰산 일수화물(9.5g, 55mmol), 및 톨루엔(200mL)의 혼합물을 환류 하에서 16시간 동안 딘-스타크 트랩으로 가열했다. 벤젠 용액을 5% NaHCO₃ 수용액, 브라인으로 세정하고, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 헥산 중에서 결정화하여 C104-8을 무색 침상 결정으로서 얻었다(9.0g, 80%). MS (ESI) m/z: 270.5 (M+H)⁺.

[0197] C104-9의 합성

[0198] DMF(20mL) 중의 C103-8(1.8g, 8.5mmol), C104-8(3.7g, 8.5mmol), HBTU(4.8g, 13mmol)의 혼합물에 DIEA(3mL)를 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에, EtOAc(20mL) 및 브라인(20mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x30mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하고, 감압 하에서 휘발 성분을 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 C104-9를 백색 고체로서 얻었다(2.4g, 61% 수율). MS (ESI) m/z: 463.5 (M+H)⁺.

[0200] C104-10의 합성

[0201] THF 중의 C104-9(2.4g)에 Pd/C(0.24g)를 첨가하고, H₂ 분위기에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 정제 없이 다음 단계에서 사용한 생성물 104-5를 얻었다. MS (ESI) m/z: 374.5 (M+H)⁺.

[0202] C104-11의 합성

[0203] DMF(20mL) 중의 C104-10(1.8g, 8.5mmol), (S)-벤질 2-아미노-4-메틸펜타노에이트(1.9g, 8.5mmol), HBTU(4.8g,

13mmol)의 혼합물에 DIEA(3mL)를 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(20mL) 및 브라인(20mL)으로 희석했다. 수용성 층을 EtOAc(2x30mL)로 추출했다. 유기층을 결합하여 Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하고, 감압 하에서 휘발 성분을 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 **104-11**을 백색 고체로서 얻었다(2.4g, 61% 수율). MS (ESI) m/z: 577.5 (M+H)⁺.

[0203] **C104-12**의 합성

[0204] THF 중의 **C104-11**(2.4g)에 Pd/C(0.24g)를 첨가했다. 혼합물을 H₂ 분위기에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축시켜 정제 없이 다음 단계에서 사용한 생성물 **C104-12**를 얻었다. MS (ESI) m/z: 487.5 (M+H)⁺

[0205] **CX13-104**의 합성

[0206] THF(5mL) 중의 **C104-12**(0.40g, 0.82mmol), **C104-7**(0.17g, 0.82mmol), HOBt(0.20g, 1.5mmol), 및 HBTU(0.56g, 1.5mmol)의 혼합물을 -5℃에서 유지하고, DIEA를 첨가했다(1mL). 반응물을 -5℃에서 0.5시간 동안 유지한 후에 EtOAc(10mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x5mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하고, 감압 하에서 휘발 성분을 제거했다. 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1) 및 Prep-HPLC에 의해 조생성물을 정제하여 화합물 **CX13-104**를 얻었다(50mg, 6.2%).

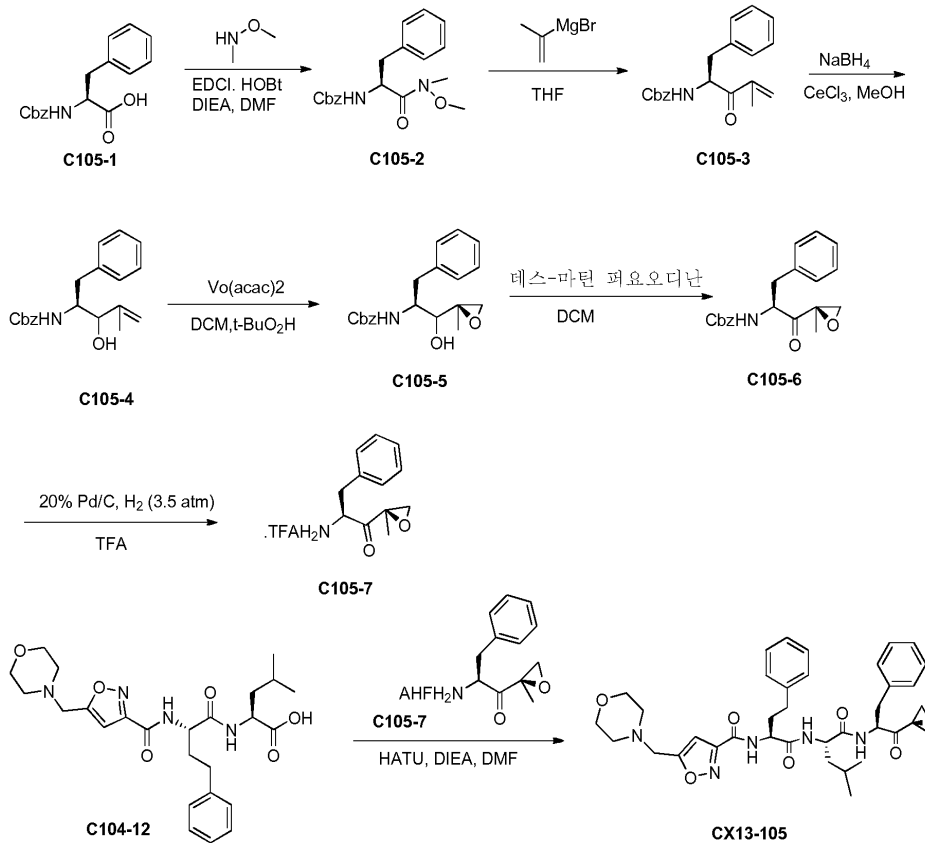
¹H-NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ (ppm): 0.88 - 0.99 (m, 7 H) 1.26 - 1.35 (m, 2 H) 1.40 - 1.47 (m, 1 H) 1.49 - 1.55 (m, 4 H) 1.64 (d, J=6.45 Hz, 1 H) 1.98 - 2.18 (m, 2 H) 2.53 - 2.67 (m, 6 H) 2.79 (dd, J=13.97, 9.94 Hz, 1 H) 2.99 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 3.18 (dd, J=14.10, 3.63 Hz, 1 H) 3.30 (s, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 4 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 4.42 (dd, J=8.73, 6.31 Hz, 1 H) 4.53 (dd, J=8.33, 5.64 Hz, 1 H) 4.79 (dd, J=9.81, 3.63 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 3 H) 7.22 - 7.32 (m, 3 H) 7.37 (d, J=5.91 Hz, 2 H) 8.40 (d, J=5.37 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z: 675.5 (M+H)⁺.

[0207]

[0208] 실시예 3

[0209] 화합물 **CX13-105**의 합성

[0210] 스킴 4: CX13-105의 제조



[0211]

[0212] **C105-2의 합성**

[0213] 냉각시킨(0°C) DMF(40mL) 중의 **C105-1**(10g, 33.2mmol), EDCI(8.3g, 43.2mmol), HOBT(7g, 51.1mmol)의 용액에 DIEA(14.3mL, 85.2mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후에, N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(3.2g, 33.2mmol)을 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 표제 화합물 **C105-2**를 얻었다(8.0g, 수율: 72.7%). MS (ESI) *m/z*: 343 [M+H]⁺.

[0214] **C105-3의 합성**

[0215] 냉각시킨(0°C) THF(50mL) 중의 **C105-2**(8g, 23.2mmol)의 용액에 이소프로페닐마그네슘브로마이드(THF 중 0.5M, 200mL, 100mmol)를 0°C에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액에 서서히 부었다. 농축 HCl를 사용하여 용액의 pH를 1.5로 조정했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 표제 화합물 **C105-3**를 얻었다(5.8g, 수율: 77%).

[0216] **C105-4의 합성**

[0217] 냉각시킨(0°C) MeOH 및 THF(20mL) 중의 **C105-3**(5.8g, 18mmol)의 용액에 NaBH₄(1.21g, 31.8mmol) 및 CeCl₃·7H₂O(11.8g, 31.8mmol)를 0°C에서 첨가했다. 얻어진 용액을 0°C에서 3시간 동안 질소 하에서 교반했다. 물(5mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭했다. 진공에서 모든 휘발 성분을 제거한 후, 잔사를 EtOAc로 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 표제 화합물 **C105-4**를 얻었다(4.37g, 수율 72%). MS (ESI) *m/z*: 326 [M+H]⁺.

[0218] **C105-5의 합성**

[0219] 냉각시킨(0℃) DCM(20mL) 중의 **C105-4**(4.37g, 13.4mmol)의 용액에 Vo(acac)₂(344mg, 1.3mmol) 및 t-BuO₂H(테칸 중 5.5M 용액, 2.6mL, 14.3mmol)를 첨가했다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 물(5mL)을 첨가하여 반응물을 키텡했다. 얻어진 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 수용성 층을 DCM으로 추출했다. 결합 유기층을 아황산수소나트륨 수용액 및 브라인으로 세정하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켜 진공에서 농축시켰다. 잔유를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. MS (ESI) *m/z*: 342 [M+H]⁺.

[0220] **C105-6의 합성**

[0221] 냉각시킨(0℃) DCM(20mL) 중의 **C105-5**의 용액에 데스-마틴 피요오디난(13g, 32.5mmol)을 첨가했다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 얻어진 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 DCM으로 2회 세정했다. 결합 유기층을 아황산수소나트륨 수용액, 포화 중탄산나트륨 브라인으로 세정하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켜 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 표제 화합물 **C105-6**을 얻었다(2g, 수율 29%). MS (ESI) *m/z*: 340 [M+H]⁺.

[0222] **C105-7의 합성**

[0223] 냉각시킨(0℃) MeOH(10mL) 및 TFA(1mL) 중의 **C105-6**(2g, 5.88mmol)의 용액에 Pd/C(400mg, 40%wt)를 첨가했다. 현탁액을 0℃에서 6시간 동안 수소 분위기(3.5atm) 하에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여과액을 진공에서 농축시켜 소량의 조생성물을 제공하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. MS (ESI) *m/z*: 206 [M+H]⁺.

[0224] **CX13-105의 합성**

[0225] 냉각시킨(0℃) DMF(5mL) 중의 **C104-7**(311mg, 0.74mmol), HATU(422mg, 1.11mmol)의 용액에 DIEA(0.62mL, 3.7mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반했다. DCM(2mL) 중의 **C105-7**의 용액을 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 prep-HPLC에 의해 정제하여 **CX13-105**를 얻었다(70mg, 수율: 16%).

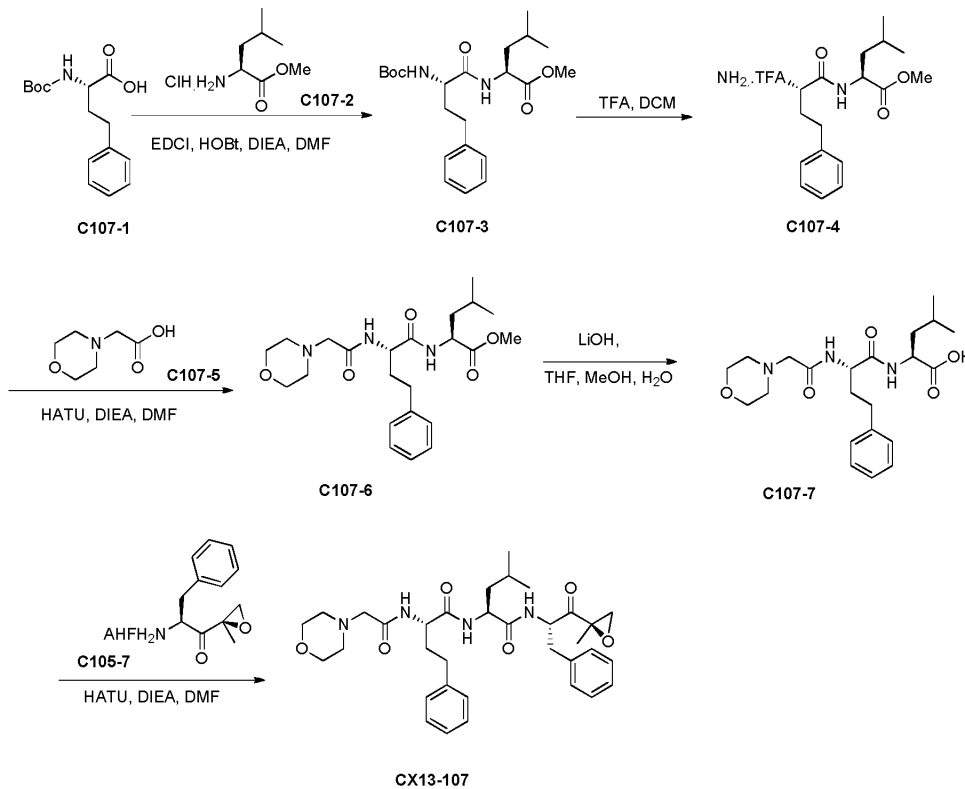
¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.32-7.09 (m, 10H), 6.72 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 4H), 3.28 (d, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.90 (d, 3H); MS (ESI) *m/z*: 674 [M+H]⁺. 순도는 >95% 이다.

[0226]

[0227] **실시예 4**

[0228] **CX13-107의 합성**

[0229] 스킴 5: CX13-107의 제조



[0230]

[0231] **C107-3의 합성**

[0232] 냉각시킨 (0°C) DMF(40mL) 중의 **C107-1**(10g, 35.8mmol)의 용액에 EDCI(8.5g, 44.3mmol), HOBT(7g, 51.1mmol), DIEA(14.3mL, 85.2mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후에, **C107-2**를 첨가했다(6.2g, 34.1mmol). 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C107-3**을 얻었다(13.5g, 수율 97.8%). MS (ESI) *m/z*: 351 [M+H]⁺.

[0233] **C107-4의 합성**

[0234] 냉각시킨(0°C) DCM(50mL) 중의 **C107-3**(13.5g, 33.3mmol)의 용액에 TFA(20mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. MS (ESI) *m/z*: 307 [M+H]⁺.

[0235] **C107-6의 합성**

[0236] 냉각시킨(0°C) DMF(20mL) 중의 **C107-5**(1.8g, 12.4mmol)의 용액에 HATU(5.8g, 15.3mmol), DIEA(10mL, 60mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반했다. 그 후에 **C107-4**를 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C107-6**을 얻었다(4.5g, 수율: 88%). MS (ESI) *m/z*: 434 [M+H]⁺.

[0237] **C107-7의 합성**

[0238] 냉각시킨(0°C) THF(10mL) 및 MeOH(10mL) 중의 **C107-6**(4.5g, 10.1mmol)의 용액에 2N LiOH(10mL, 20mmol)를 첨가했다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 수용성 염산염의 첨가에 의해 pH를 5로 조정했다. 얻어진 고체를 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다(3.8g, 수율: 90%).

[0239] **CX13-107의 합성**

[0240] 0°C에서 30분 동안 교반된 DMF(5mL) 중의 **C107-7**(311mg, 0.74mmol), HATU(445mg, 1.17mmol), DIEA(0.5mL,

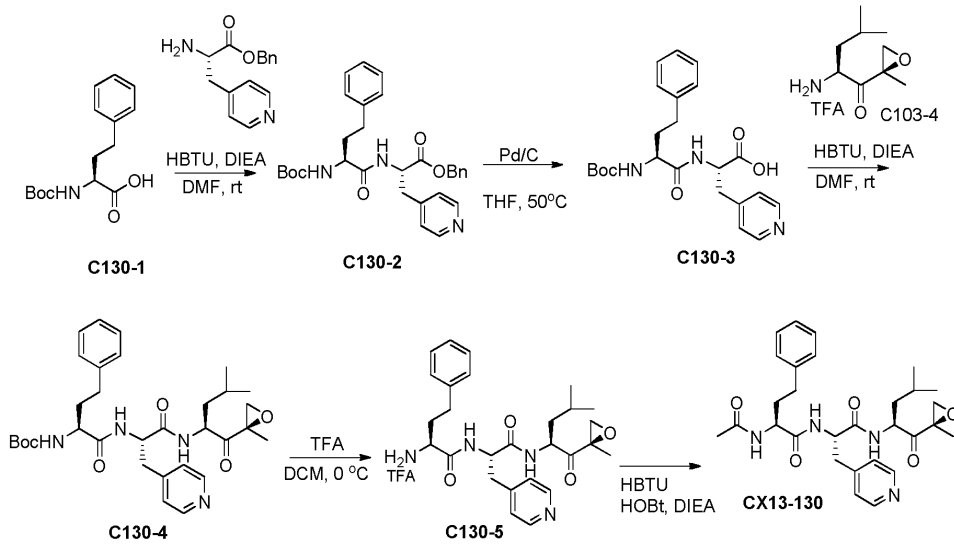
2.2mmol)의 용액에 **C105-7**을 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출했다. 결합 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔유를 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(70mg, 수율: 16%).

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄), δ 7.20-6.98 (m, 10H), 4.67 (dd, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.21 (d, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.96 (dd, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.50-2.40 (m, 6H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.85 (d, 3H), 0.81 (d, 3H); MS (ESI) *m/z*: 607 [M+H]⁺. 순도는 >95% 이다.

실시예 5

화합물 **CX13-130**의 합성

스킴 6: **CX13-130**의 제조



C130-2의 합성

DMF(30mL) 중의 화합물 **C130-1**(1.5g, 5.4mmol)의 혼합물에 (S)-벤질 2-아미노-3-(피리딘-4-일)프로파노에이트 (1.38g, 5.4mmol), HBTU(3.1g, 8.1mmol) 및 DIEA(4mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 동일한 온도로 16시간 동안 유지한 후에, EtOAc(80mL) 및 브라인(40mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x40mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA=10:1)에 의해 정제하여 화합물 **130-2**를 백색 고체로서 얻었다 (2.0g, 72% 수율). MS (ESI) *m/z*: 518.3 (M+H)⁺.

C130-3의 합성

THF(25mL) 중의 화합물 **C130-2**(1.5g, 2.9mmol)에 Pd/C(0.15g, 탄소 중 10%) 를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 분위기 하에서 16시간 동안 50°C에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 화합물 **C130-3**을 얻고(1100mg, 90% 수율), 정제 없이 다음 단계에 사용했다. MS (ESI) *m/z*: 428.3 (M+H)⁺.

C130-4의 합성

DMF(15mL) 중의 화합물 **C130-3**(1.1g, 2.6mmol)의 혼합물에 (S)-2-아미노-4-메틸-1-((R)-2-메틸옥시란-2-일)펜탄-1-온(0.69g, 2.6mmol), HBTU(1.5g, 3.9mmol), HOBt(0.53g, 3.9mmol) 및 DIEA(2mL)를 첨가했다. 반응물을 실 온에서 16시간 동안 교반한 후에 EtOAc(60mL) 및 브라인(20mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x30mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA=1:1)에 의해 정제하여 화합물 **C130-4**를 백색 고

체로서 얻었다(510mg, 34% 수율). MS (ESI) m/z : 581.4 (M+H)⁺.

[0252] **C130-5의 합성**

[0253] DCM(10mL) 중의 화합물 **C130-4**(510mg, 0.88mmol)의 혼합물에 TFA(4mL)를 0℃에서 첨가했다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 유지하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하여 화합물 **130-5**를 백색 고체로서 얻었다(500mg, 100% 수율). MS (ESI) m/z : 481.4 (M+H)⁺.

[0254] **CX13-130의 합성**

[0255] DMF(2mL) 중의 화합물 **C130-5**(110mg, 0.19mmol)의 혼합물에 아세트산(14mg, 0.23mmol), HBTU(108mg, 0.29mmol), HOBT(39mg, 0.29mmol) 및 DIEA(0.2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(40mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 40:1) 및 Prep-HPLC에 의해 정제하여 **CX13-130**을 백색 고체로서 얻었다(25mg, 21%).

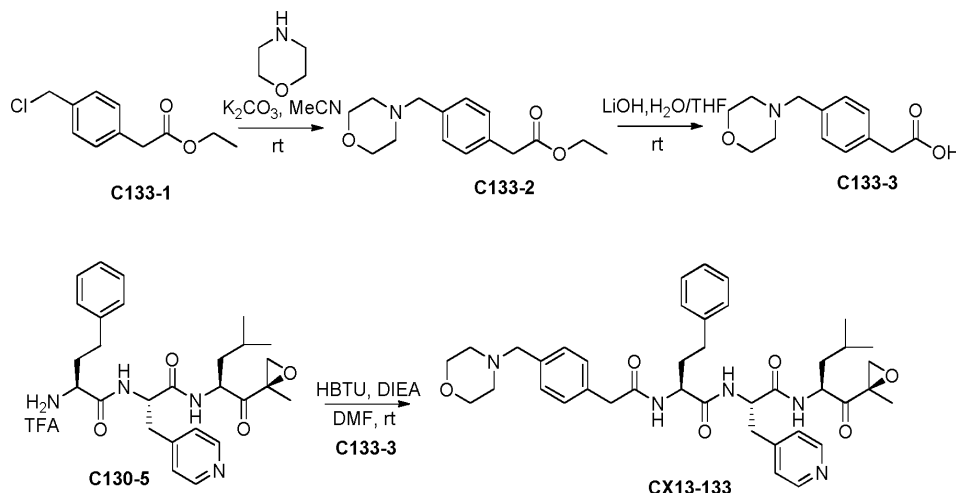
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 13.9, 7.7 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 16.9, 5.1 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.7, 6.3 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 4H), 1.67 – 1.47 (m, 5H), 1.30 (dd, J = 16.6, 6.8 Hz, 2H), 0.92 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 523.7 (M+H)⁺.

[0256]

[0257] **실시예 6**

[0258] 화합물 **CX13-133**의 합성

[0259] 스킴 7: **CX13-133**의 제조



[0260]

[0261] **C133-2의 합성**

[0262] MeCN(20mL) 중의 모르폴린(456mg, 5.6mmol)의 용액에 K₂CO₃(841mg, 6.1mmol) 및 **C133-1**(1g, 4.7mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반했다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA=4:1)에 의해 정제하여 화합물 **C133-2**를 무색 유분으로서 얻었다(1.0g, 81% 수율). MS (ESI) m/z : 264.2 (M+H)⁺.

[0263] **C133-3의 합성**

[0264] THF(16mL) 및 물(8mL) 중의 화합물 **C133-2**(1000mg, 3.8mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(477mg, 11.4mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 그 후에 혼합물을 pH=5로 산성화하고, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C133-3**을 백색 고체로서 얻었다(750mg, 84% 수율). MS (ESI) *m/z*: 236.2 (M+H)⁺.

[0265] **CX13-133**의 합성

[0266] DMF(2mL) 중의 **C130-5**(110mg, 0.19mmol)의 혼합물에 **133-3**(54mg, 0.23mmol), HBTU(108mg, 0.29mmol), HOBT(39mg, 0.29mmol) 및 DIEA(0.2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(40mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 40:1) 및 Prep-HPLC에 의해 정제하여 **CX13-133**을 백색 고체로서 얻었다(55mg, 41%).

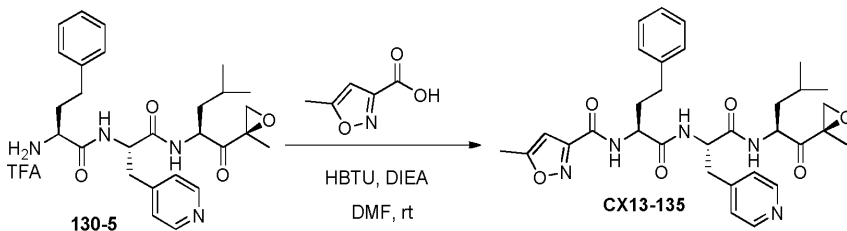
¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ ppm 0.86 - 1.01 (dd, 6 H) 1.43 (t, J=6.98 Hz, 4 H) 1.47 - 1.64 (m, 1 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 2.56 (m, 6H) 2.96 (m, 9.94 Hz, 2 H) 3.18 (dd, J=9.94 Hz, 1 H) 3.22 (d, J=5.2Hz, 1 H) 3.4-3.6 (m, 4 H) 3.6-3.66 (m, 4 H) 4.26-4.28 (m, 1 H) 4.46 (d, J=4.84 1 H) 4.71-4.75 (m, 1 H) 7.06 (d, J=5.2Hz 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2H) 7.26 - 7.32 (m, 2H) 7.34 (s, 4H) 8.36 - 8.38 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z*: 698.4 (M+H)⁺.

[0267]

[0268] 실시예 7

[0269] 화합물 **CX13-135**의 합성

[0270] 스킴 8: **CX13-135**의 제조



[0271]

[0272] DMF(2mL) 중의 화합물 **C130-5**(110mg, 0.19mmol)의 혼합물에 5-메틸이소자졸-3-카르복실산(40mg, 0.23mmol), HBTU(108mg, 0.29mmol), HOBT(39mg, 0.29mmol) 및 DIEA(0.2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(40mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 40:1) 및 Prep-HPLC에 의해 정제하여 **CX13-135**를 백색 고체로서 얻었다(18mg, 16%).

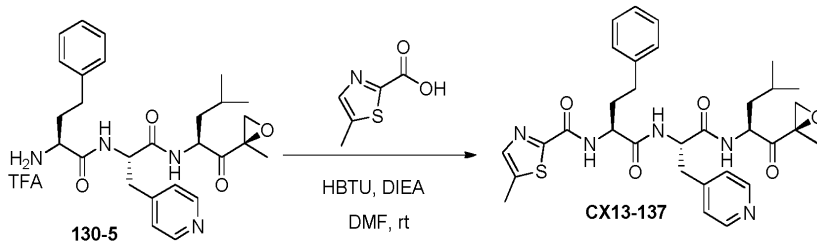
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 3.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 3H), 2.21 (dt, J = 14.0, 7.7 Hz, 2H), 2.04 (td, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 5H), 1.37 - 1.16 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z*: 590.4 (M+H)⁺.

[0273]

[0274] 실시예 8

[0275] 화합물 CX13-137의 합성

[0276] 스킴 9: CX13-137의 제조



[0277]

[0278] DMF(2mL) 중의 C130-5(110mg, 0.19mmol)의 혼합물에 5-메틸티아졸-2-카르복실산(41mg, 0.23mmol), HBTU(108mg, 0.29mmol), HOBt(39mg, 0.29mmol) 및 DIEA(0.2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(40mL) 및 브라인(10mL)으로 회석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고 Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고 크로마토그래피에 의해 정제하여 CX13-137을 백색 고체로서 얻었다(36mg, 31%).

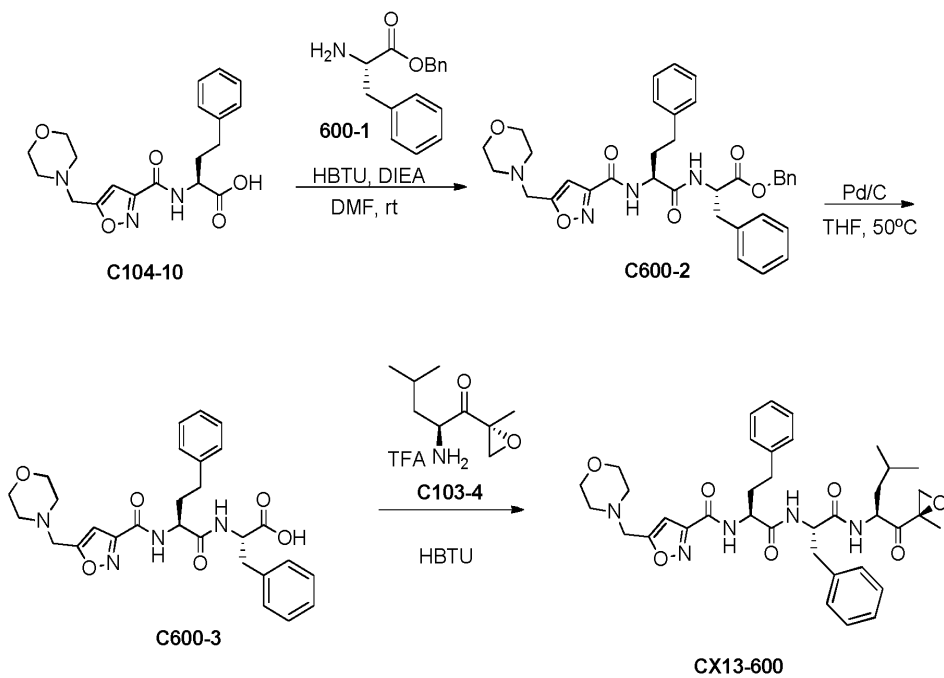
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 29.1, 17.6 Hz, 3H), 7.20 (dt, J = 24.4, 7.1 Hz, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 3H), 4.79 (dd, J = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 4.71 – 4.49 (m, 2H), 3.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.23 – 1.93 (m, 2H), 1.76 – 1.41 (m, 5H), 1.30 (ddd, J = 14.3, 8.6, 4.5 Hz, 2H), 0.87 (dd, J = 17.5, 6.4 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z*: 606.3 (M+H)⁺.

[0279]

[0280] 실시예 9

[0281] 화합물 CX13-600의 합성

[0282] 스킴 10: CX13-600의 제조



[0283]

[0284] C600-2의 합성

[0285] DMF(30mL) 중의 **C104-10**(2.0g, 5.4mmol)의 혼합물에 **C600-1**(1.38g, 5.4mmol), HBTU(3.1g, 8.1mmol) 및 DIEA(4mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(80mL) 및 브라인(40mL)으로 회석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x40mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA=10:1)에 의해 정제하여 화합물 **C600-2**를 백색 고체로서 얻었다(1.8g, 69% 수율). MS (ESI) *m/z*: 611.7 (M+H)⁺.

[0286] **C600-3**의 합성

[0287] THF(20mL) 중의 화합물 **C600-2**(1.77g, 2.9mmol)에 Pd/C(0.15g, 탄소 중 10%)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 분위기 하에서 16시간 동안 50°C에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 화합물 **C600-3**을 얻고(1.35g, 90% 수율), 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. MS (ESI) *m/z*: 521.3 (M+H)⁺.

[0288] **CX13-600**의 합성

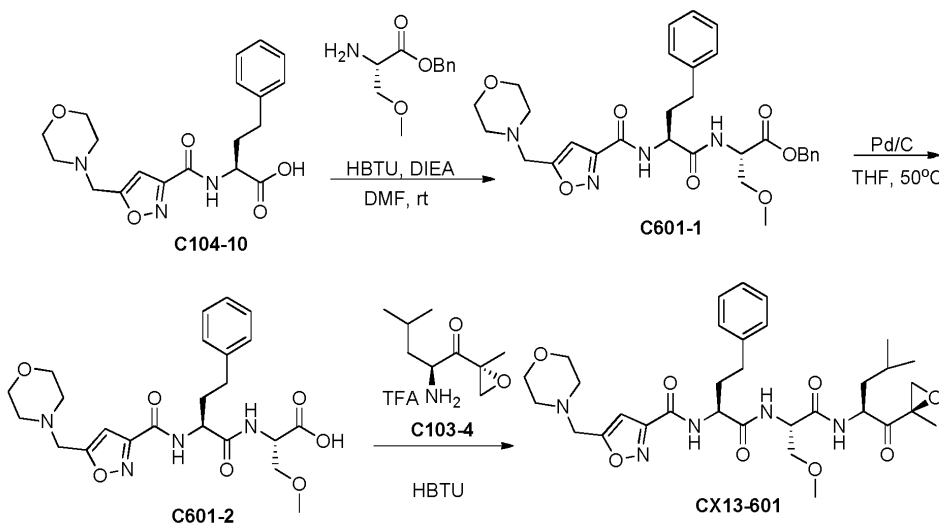
[0289] 차가운(-5°C) DMF(4mL) 중의 **C600-3**(150mg, 0.29mmol), **C103-4**(78mg, 0.29mmol), HOBt(60g, 0.51mmol) 및 HBTU(165g, 0.51mmol)의 혼합물에 DIEA(0.2mL)를 첨가했다. 반응물을 -5°C에서 1시간 동안 유지한 후에 EtOAc(10mL) 및 브라인(10mL)으로 회석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x10mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거했다. 크로마토그래피에 의해 조생성물을 정제하여 화합물 **CX13-600**을 얻었다(98mg, 51.0%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (br. s, 1 H), 7.13 - 7.28 (m, 10 H), 6.57 - 6.73 (m, 2 H), 6.16 (br. s., 1 H), 4.66 (d, J=7.25 Hz, 1 H), 4.47 - 4.59 (m, 2 H), 3.59 - 3.89 (br, 6 H), 3.25 (d, J=5.10 Hz, 1 H), 3.05 (dd, J=6.72, 3.49 Hz, 2 H), 2.90 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 2.48 - 2.74 (m, 6 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 1.96 - 2.11 (m, 1 H), 1.55(s,3H), 1.41 - 1.54 (m, 2 H), 1.20 (t, J=9.94 Hz, 1 H), 0.88 (dd, J=13.30, 5.78 Hz, 6 H). MS (ESI) *m/z*: 674.3 (M+H)⁺.

[0290] 실시예 10

[0292] **CX13-601**의 합성

[0293] 스킴 11: **CX13-601**의 제조



[0294] **C601-1**의 합성

[0296] DMF(50mL) 중의 **C104-10**(500mg, 1.3mmol), (S)-벤질 2-아미노-4-메틸펜타노에이트(335mg, 1.6mmol), TBTU(516mg, 13mmol)의 혼합물에 DIEA(0.3mL)를 첨가 갈때기를 통해 실온에서 서서히 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(10mL) 및 브라인(10mL)으로 회석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x10mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발

성분을 감압 하에서 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 **601-1**을 백색 고체로서 얻었다(660g, 87% 수율). MS (ESI) m/z : 565.2 (M+H)⁺.

[0297] **C601-2의 합성**

[0298] THF 중의 **C601-1**(660mg)에 Pd/C(66mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 분위기에서 12시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 생성물 **C601-2**를 얻고, 정제 없이 다음 단계에 사용했다. MS (ESI) m/z : 475.2 (M+H)⁺.

[0299] **CX13-601의 합성**

[0300] 차가운(-5℃) DMF(5mL) 중의 **C601-2**(150mg, 0.32mmol), **C103-4**(102mg, 0.38mmol), HOBt(51g, 0.51mmol), 및 HBTU(144g, 0.51mmol)의 혼합물에 DIEA(0.2mL)를 첨가했다. 반응물을 -5℃에서 1시간 동안 유지한 후에 EtOAc(15mL) 및 브라인(15mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x10mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거했다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **CX13-601**을 얻었다(70mg, 35.3%).

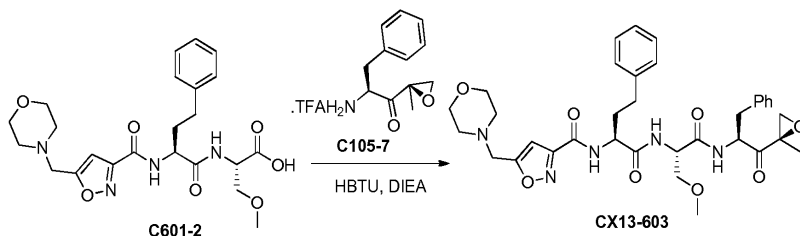
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J=9.94 Hz, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H), 6.89 (d, J=8.33 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=6.72 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.58 - 4.67 (m, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 7 H), 3.35 - 3.47 (m, 4 H), 3.30 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 2.92 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 2.76 (t, J=7.92 Hz, 2 H), 2.49 - 2.60 (m, 4 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 2 H), 1.49-1.58 (m, 4 H) 0.89 - 0.98 (m, 6H) MS (ESI) m/z : 628.3 (M+H)⁺.

[0301]

[0302] **실시예 11**

[0303] 화합물 **CX13-603**의 합성

[0304] 스킴 12: **CX13-603**의 제조



[0305]

[0306] 차가운(-5℃) DMF(5mL) 중의 **C601-2**(200mg, 0.42mmol), **C105-7**(0.17g, 0.82mmol), HOBt(69mg, 0.51mmol), 및 HBTU(191mg, 0.51mmol)의 혼합물에 DIEA(0.5mL)를 첨가했다. 반응물을 -5℃에서 1시간 동안 유지한 후에 EtOAc(10mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x10mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거했다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **CX13-603**을 얻었다(60mg, 21.6%).

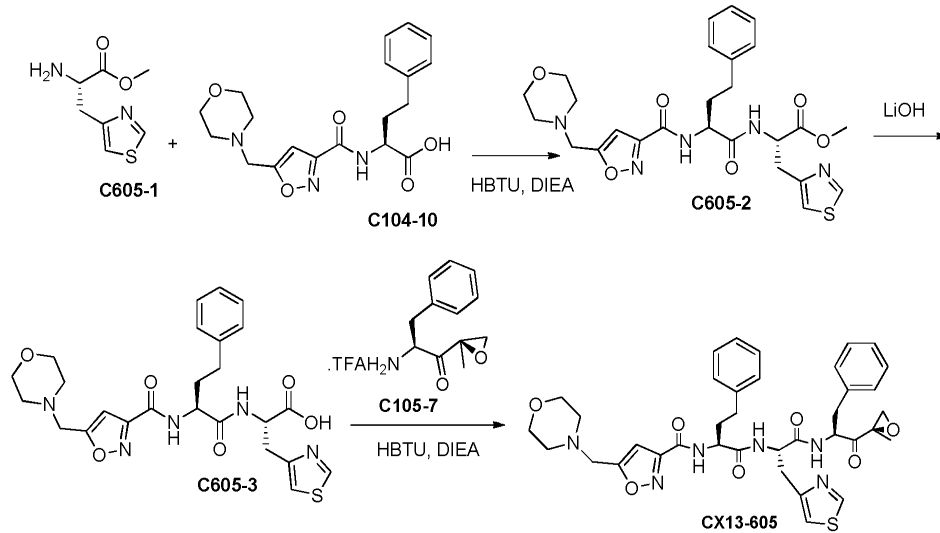
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.23 (m, 7H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (b, 1H), 6.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.85 (b, 5H), 3.74 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.63(b, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.54 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 662.3 (M+H)⁺.

[0307]

[0308] **실시예 12**

[0309] 화합물 **CX13-605**의 합성

[0310] 스킴 13: CX13-605의 제조



[0311]

[0312] **C605-2의 합성**

[0313] DMF(10mL) 중의 **C104-10**(240mg, 0.64mmol), **C605-1**(143mg, 0.77mmol), HBTU(245mg, 0.77mmol)의 혼합물에 DIEA(0.5mL)를 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(10mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x10mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C605-2**를 백색 고체로서 얻었다(310g, 89% 수율). MS (ESI) *m/z*: 542.0 (M+H)⁺.

[0314] **C605-3의 합성**

[0315] THF 중의 **C605-2**(270mg, 2.3mmol)의 용액에 LiOH(97.4mg, 3.5mmol)를 첨가했다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, pH=5로 산성화하고, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 **C605-3**을 백색 고체로서 얻었다(150mg, 61%). LC-MS: *m/z* 528.1 (M+H)⁺.

[0316] **CX13-605의 제조**

[0317] 차가운(-5℃) DMF(5mL) 중의 **C605-3**(150mg, 0.28mmol), **C105-7**(87mg, 0.28mmol), HOBT(58g, 0.42mmol), 및 HBTU(160g, 0.42mmol)의 혼합물에 DIEA(0.3mL)를 첨가했다. 반응물을 -5℃에서 1시간 동안 유지하고, EtOAc(10mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x10mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거했다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **CX13-605**를 얻었다(50mg, 25.1%).

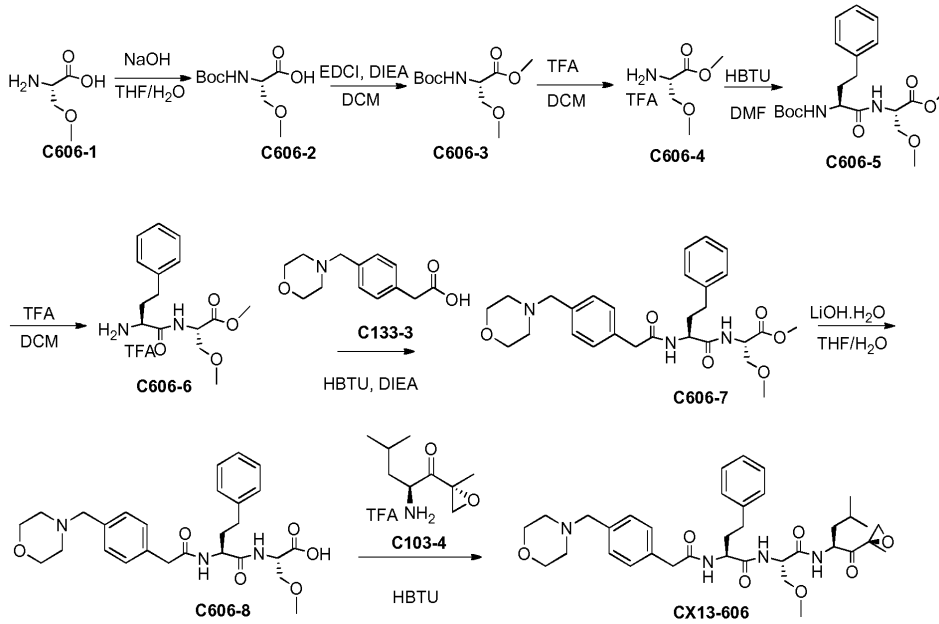
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1 H), 7.15 - 7.41 (m, 10 H), 7.11 (d, J = 4.30 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.67 - 4.78 (m, 2 H), 4.49 (d, J=3.49 Hz, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.67 - 3.79 (m, 4 H), 3.21 - 3.29 (d, J=5.10 Hz, 2 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 2.94 (d, J=5.10 Hz, 1 H), 2.51 - 2.80 (m, 7 H), 1.91-2.09(m, 2H), 1.44(s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 715.3 (M+H)⁺.

[0318]

[0319] **실시예 13**

[0320] 화합물 **CX13-606**의 합성

[0321] 스킴 14: CX13-606의 제조



[0322]

[0323] C606-2의 합성

[0324] 2.0g(17mmol)의 C606-1에 35ml의 1N 수산화나트륨 수용액 및 35ml의 THF를 첨가했다. 그 후에 THF(15mL) 중의 di-tert-부틸디카르보네이트(4.03g, 18.5mmol)의 용액을 0℃에서 교반하면서 첨가했다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에서 증발에 의해 농축시켰다. 수상을 10% 수용성 시트르산에 의해 pH 4 내지 5로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출했다. 추출물을 브라인으로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 증발시켜 3.6g의 화합물 606-2를 얻었다(98% 수율). MS (ESI) *m/z*: 220.1 (M+H)⁺.

[0325] C606-3의 합성

[0326] DCM(40mL) 중의 C606-2(3.6g, 16mmol)의 용액에 MeOH(2mL), DIEA(8mL) 및 EDCI(4.8g, 25mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에 DCM(200mL) 및 브라인(50mL)으로 희석했다. 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 C606-3을 백색 고체로서 얻었다(0.8g, 20%). MS (ESI) *m/z*: 234.1 (M+H)⁺.

[0327] C606-4의 합성

[0328] DCM(8mL) 중의 C606-3(800mg, 3.4mmol)의 혼합물에 TFA(2mL)를 0℃에서 첨가했다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 유지하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하여 화합물 C606-4를 백색 고체로서 얻었다(790mg, 100% 수율). MS (ESI) *m/z*: 134.1 (M+H)⁺.

[0329] C606-5의 합성

[0330] DMF(10mL) 중의 화합물 C606-4(790mg, 3.4mmol)의 혼합물에 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-페닐부탄산(950mg, 3.4mmol), HBTU(1950mg, 5.15mmol), HOBT(695mg, 5.15mmol) 및 DIEA(2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(40mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 C606-5를 백색 고체로서 얻었다(1.2g, 89%). MS (ESI) *m/z*: 395.2 (M+H)⁺.

[0331] C606-6의 합성

[0332] DCM(6mL) 중의 화합물 C606-5(600mg, 1.5mmol)의 혼합물에 TFA(2mL)를 0℃에서 첨가했다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 유지하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하여 606-6을 백색 고체로서 얻었다(595mg, 100% 수율). MS

(ESI) m/z : 295.2 (M+H)⁺.

[0333] **C606-7의 합성**

[0334] DMF(5mL) 중의 화합물 **C606-6**(595mg, 1.5mmol)의 혼합물에 **C133-3**(360mg, 1.5mmol), HBTU(870mg, 2.3mmol), HOBt(311mg, 2.3mmol) 및 DIEA(1mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(30mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 **608-7**을 백색 고체로서 얻었다(490mg, 63%). MS (ESI) m/z : 512.3 (M+H)⁺.

[0335] **C606-8의 합성**

[0336] THF(6mL) 및 물(2mL) 중의 화합물 **C606-7**(490mg, 0.96mmol)의 용액에 LiOH.H₂O(101mg, 2.4mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 그, 후에 pH=5로 산성화하고, EtOAc(100mL)로 추출하여, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 제거하여 **606-8**을 백색 고체로서 얻었다(440mg, 92% 수율). MS (ESI) m/z : 498.3 (M+H)⁺.

[0337] **CX13-606의 합성**

[0338] DMF(3mL) 중의 화합물 **C606-8**(200mg, 0.4mmol)의 혼합물에 **C103-4**(107mg, 0.4mmol), HBTU(227mg, 0.6mmol), HOBt(82mg, 0.6mmol) 및 DIEA(0.2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지한 후에 EtOAc(30mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 **CX13-606**을 백색 고체로서 얻었다(100mg, 38%).

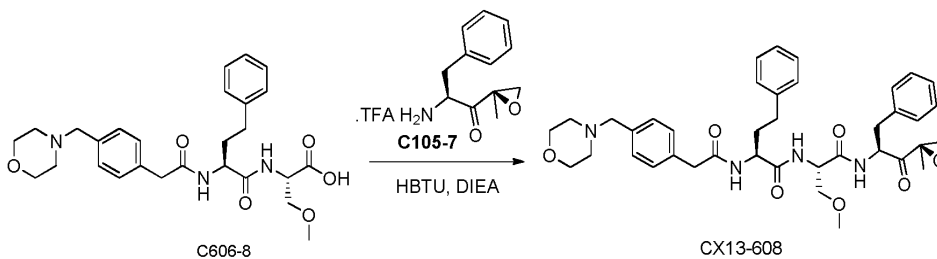
¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (s, 4H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 20.9, 7.1 Hz, 3H), 4.63 – 4.48 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 4H), 3.60 (dd, J = 6.1, 3.7 Hz, 3H), 3.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 4H), 1.35 (ddd, J = 13.9, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 652.0 (M+H)⁺.

[0339]

[0340] **실시예 14**

[0341] 화합물 **CX13-608**의 합성

[0342] 스킴 15: **CX13-608**의 제조



[0343]

[0344] DMF(3mL) 중의 **C606-8**(200mg, 0.4mmol)에 **C105-7**(107mg, 0.4mmol), HBTU(227mg, 0.6mmol), HOBt(82mg, 0.6mmol) 및 DIEA(0.2mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지했다. 그 후에 EtOAc(30mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 **CX13-608**을 백색 고체로서 얻었다(100mg, 36%).

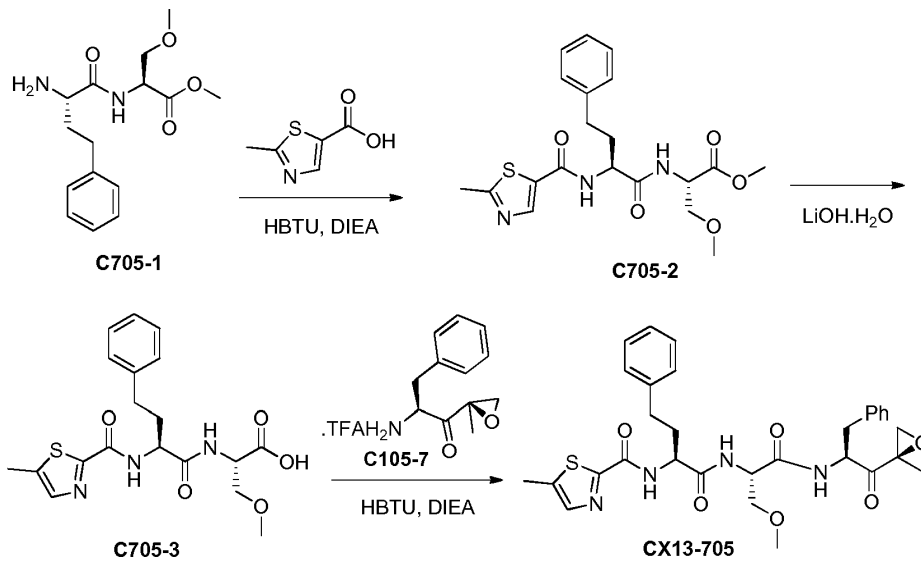
¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (s, 4H), 7.27 – 7.12 (m, 8H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 4.79 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.9, 4.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.9, 8.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 685.3 (M+H)⁺.

[0345]

[0346] 실시예 15

[0347] 화합물 CX13-705의 합성

[0348] 스킴 16: CX13-705의 제조



[0349]

[0350] C705-2의 합성

[0351] DMF(5mL) 중의 C705-1(239mg, 0.81mmol)의 혼합물에 5-메틸티아졸-2-카르복실산(116mg, 0.81mmol), HBTU(370mg, 0.97mmol), HOBt(131mg, 0.97mmol) 및 DIEA(0.73mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 12 시간 동안 유지했다. 그 후에 EtOAc(20mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x150mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 705-2를 백색 고체로서 얻었다(300mg, 88%). LC-MS: *m/z* 420.1(M+H)⁺.

[0352] C705-3의 합성

[0353] THF(6mL) 및 물(2mL) 중의 C705-2(340mg, 0.81mmol)의 용액에 LiOH.H₂O(68mg, 1.62mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 후에 혼합물을 pH=5로 산성화하고, EA(20mL)로 추출하여, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하여 705-3을 백색 고체로서 얻었다(265mg, 78% 수율). MS (ESI) *m/z*: 406.1 (M+H)⁺.

[0354] CX13-705의 제조

[0355] DMF(3mL) 중의 C705-3(265mg, 0.65mmol)의 혼합물에 C105-7(130mg, 0.72mmol), HBTU(300mg, 0.79mmol), HOBt(106mg, 0.79mmol) 및 DIEA(0.6mL)를 실온에서 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 유지했다. 그 후에 EtOAc(20mL) 및 브라인(10mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수용성 층을 EtOAc(2x20mL)로 추출했다. 유기층을 결합하고, Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 휘발 성분을 감압 하에서 제거하고, 크

로마토그래피에 의해 정제하여 CX13-705를 백색 고체로서 얻었다(90mg, 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 1H), 7.31-7.13 (m, 10H), 4.80 (dd, J = 8.8, 4.8Hz, 1H), 4.57- 4.48 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.25 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J=13.97, 4.57 Hz, 1 H), 2.94 (d, J=5.10 Hz, 1 H) , 2.66 - 2.82 (m, 6 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H);
MS (ESI) m/z : 593.0 (M+H)⁺.

[0356]

[0357]

실시예 16

[0358]

화합물의 프로테아좀 활성 억제성

[0359]

효소 어세이에서의 20S 프로테아좀의 키모트립신 유사(CT-L), 펩티딜글루타미드 펩티드 가수분해 활성(PGPH), 및 트립신 유사(T-L) 활성의 억제는, 25mM HEPES(pH 7.5), 0.5mM EDTA, 0.002% 도데실황산나트륨(SDS) 및 0.05% NP-40을 함유하는 어세이 완충액에서 각각 2, 4 및 8nmol/L에서, 정제된 인간 20S 프로테아좀을 갖는 기질로서, 각각 숙시닐-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC(10 $\mu\text{mol/L}$), Z-Leu-Leu-Glu-AMC(10 $\mu\text{mol/L}$) 및 Boc-Leu-Arg-Arg-AMC(50 $\mu\text{mol/L}$)를 사용하여 구했다. 본 명세서에 개시된 20S 프로테아좀 억제제의 저장 용액(stock solution)을 디메틸 술폭시드(DMSO) 중에서 제조했고, 어세이 혼합물 중의 최종 DMSO 농도는 1%였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 실시했다. 프로테아좀 활성은, 플레이트 기반 분광형광계에 의해 기질로부터 절단한 후, 형광단 7-아미노-4-메틸쿠마린(AMC)의 검출에 의거하여 측정했다. IC₅₀은 20S 프로테아좀의 촉매 활성이 50%까지 억제되는 억제제의 농도를 나타내는 정량적인 측정이다. 특정 실시형태에서, 화합물의 프로테아좀 억제 효능을 본 명세서의 표 1에 기재한다.

[0360]

실시예 17

[0361]

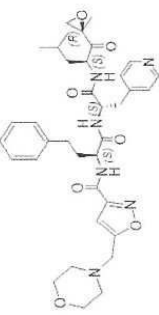
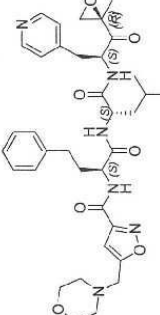
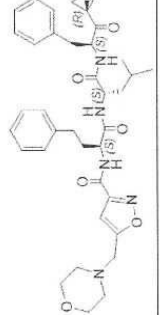
화합물의 수용성

[0362]

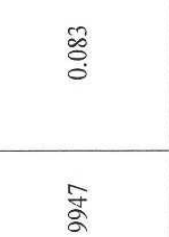
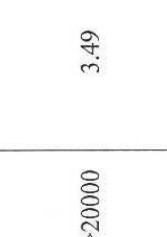

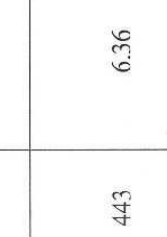
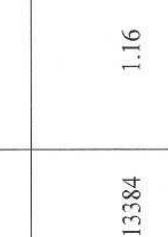
화합물의 용해도를 구하기 위해, 1 내지 5mg의 화합물을 바이알에 칭량했다. 1mL의 수용성 완충액(pH 4.0의 50mM 시트르산)을 첨가했다. 바이알을 25°C에서 24시간 동안 흔든 후에 10분 동안 10000rpm에서 원심분리했다. 상청을 0.45 μm 멤브레인 필터를 통해 여과하고, 화합물의 농도에 대해 분석했다. 특정 실시형태에서, 화합물의 수용성을 본 명세서의 표 1에 기재한다.

표 1

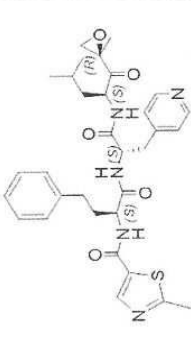
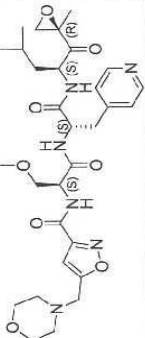
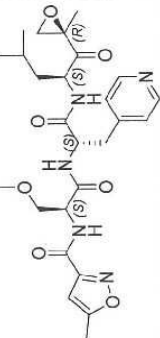
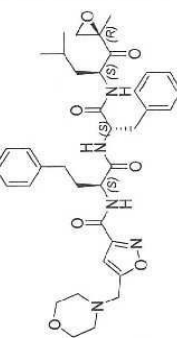
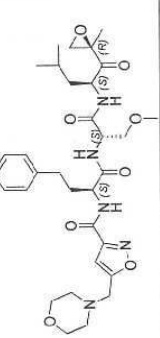
프로테아좀 활성 억제 효능(IC₅₀) 및 수용성

화합물		프로테아좀 억제 IC ₅₀ (nM)						pH 4.0(50mM 시트르산)에서의 수용성 (mg/mL)
구조	식별 번호	20S 면역 프로테아좀		구성 20S 프로테아좀		T-L		
		CT-L	PGPH	CT-L	PGPH			
	CX13-103	0.92	>20000	14405	1.09	>20000	15334	2.88
	CX13-104	33.6	>20000	>20000	33.3	>20000	>20000	1.44
	CX13-105	1.34	>20000	>20000	0.97	>20000	>20000	0.021

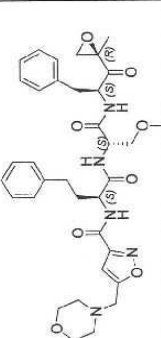
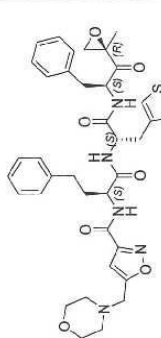
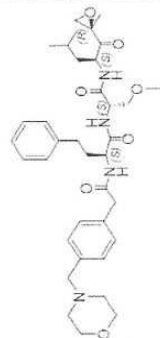
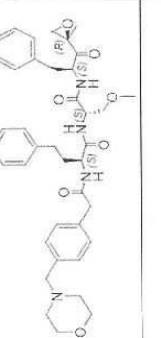
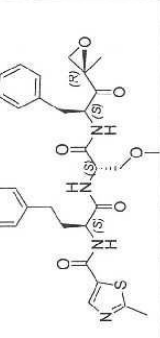
[0363]

	CX13-107	5.1	>20000	6225	4.74	>20000	9947	0.083
	CX13-109	>500	>20000	>20000	>500	>20000	>20000	3.49
	CX13-130	248	>20000	1648	62.4	>20000	3601	1.36
	CX13-133	4.65	>20000	455	3.58	>20000	443	6.36
	CX13-135	28.1	>20000	6450	6.56	>20000	13384	1.16

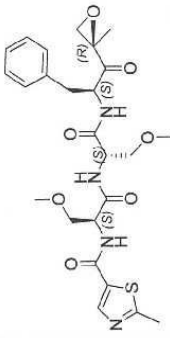
[0364]

	CX13-137	60.4	>20000	5859	13.5	>20000	11857	0.91
	CX13-500	170	>20000	>20000	121	>20000	>20000	>2.35
	CX13-501	392	>20000	>20000	113	>20000	>20000	4.48
	CX13-600	7.41	>20000	19921	4.28	>20000	>20000	0.02
	CX13-601	31.7	>20000	>20000	16	>20000	>20000	0.48

[0365]

	CX13-603	11.1	>20000	>20000	14.2	>20000	>20000	>20000	0.52
	CX13-605	6.81	>20000	>20000	12.2	>20000	>20000	>20000	0.12
	CX13-606	59.3	>20000	186	6.1	>20000	297	3.73	
	CX13-608	4.26	>20000	542	3.73	>20000	490	1.43	
	CX13-705	15.3	>20000	>20000	9.75	>20000	15778	0.02	

[0366]

0.57
>20000
>20000
124
>20000
>20000
256
CX13-709


[0367]

[0368]

실시예 18

[0369]

내량(tolerated dose)의 본 명세서에 기재된 화합물이 투여된 마우스로부터 채취한 혈액 샘플 중의 프로테아좀 활성의 억제.

[0370]

Balb/c 마우스에게 비이클(pH 3.5의 10mM 시트르산 나트륨 중의 20%(w/v) 히드록시프로필-β-시클로덱스트린), 또는 내량의 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나를 정맥내 주사를 통해 10mg/kg 또는 위관 영양법을 통해 30mg/kg 투여했다. 투여 1시간 후, 심장천자에 의해 헤파린나트륨을 포함하는 관에 전체 혈액 샘플을 채취하고, 150xg로 5분 동안 4℃에서 원심분리했다. 얻어진 펠릿을 매우 차가운 인산 완충 식염수(PBS)를 사용해 3회 세정했다. 매회, 펠릿을 1mL의 차가운 PBS 중에서 재현탁하고, 6000xg로 10분 동안 4℃에서 원심분리했다. 마지막 세정 후, 펠릿 세포를 100 μL의 용해 완충액(5mM EDTA를 함유하는 PBS, pH 7.4)의 첨가에 의해 1시간 동안 용해시킨 후에 6000xg로 10분 동안 4℃에서 원심분리했다. 상청을 새로운 관으로 이동시키고, 세포 펠릿을 폐기했다. 혈액 용해물의 농도를 BCA법에 의해 측정했다. CT-L의 측정에는 10 μg의 단백질을 사용하고, PGPH 및

T-L 활성의 측정에는 30 µg의 단백질을 사용했다. 그 후에 숙시닐-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC(25 µmol/L), Z-Leu-Leu-Glu-AMC(10 µmol/L) 또는 Boc-Leu-Arg-Arg-AMC(10 µmol/L)를 각각 CT-L, PGPH 또는 T-L에 대한 기질로서 첨가했다. 혼합물을 60분 동안 37°C에서 배양했다. 유리 AMC 형광성을 형광광도계에 설치된 360/460nm 필터를 사용하여 정량화하여 20S 프로테아좀의 CT-L, PGPH 또는 T-L 활성을 측정했다. 프로테아좀 활성의 억제율은 본 명세서에 기재된 화합물이 투여된 마우스로부터 채취한 샘플을, 비이클이 투여된 마우스로부터 채취한 샘플과 비교함으로써 산출했다. 프로테아좀 활성의 억제율을 본 명세서의 도 1에 기재한다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 시험 화합물은 혈액 샘플 중의 CT-L 활성을 억제했다. 특히, 위관 영양법을 통해 투여된 CX 13-603이 혈액 중의 CT-L 활성을 억제했다. CX13-608은 혈액 샘플 중의 프로테아좀의 CT-L 및 T-L 활성 모두를 동시에 억제했다.

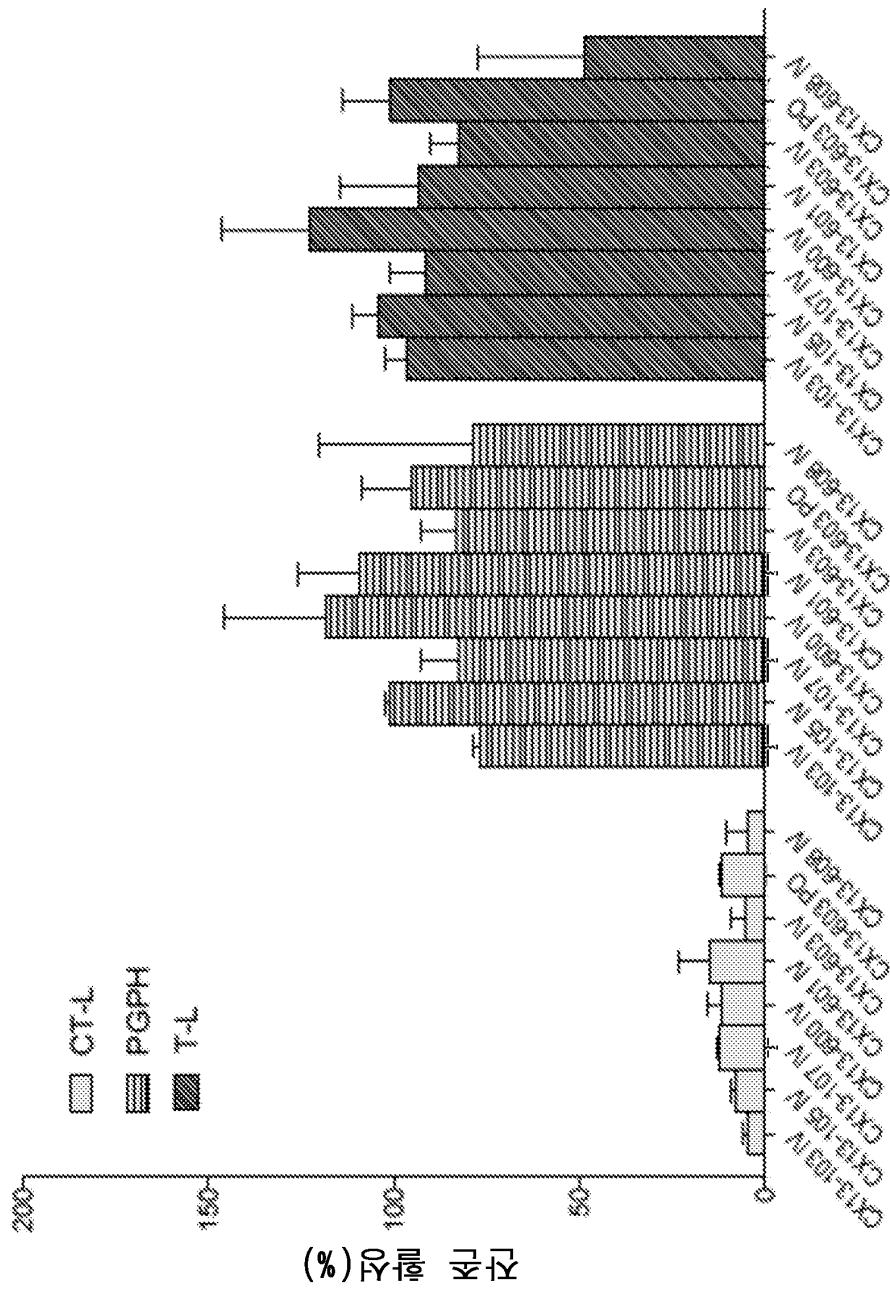
[0371] **실시예 19**

[0372] 인간 항종양 이중 이식편을 갖는 마우스에서의 본 명세서에 기재된 화합물의 항종양 효과.

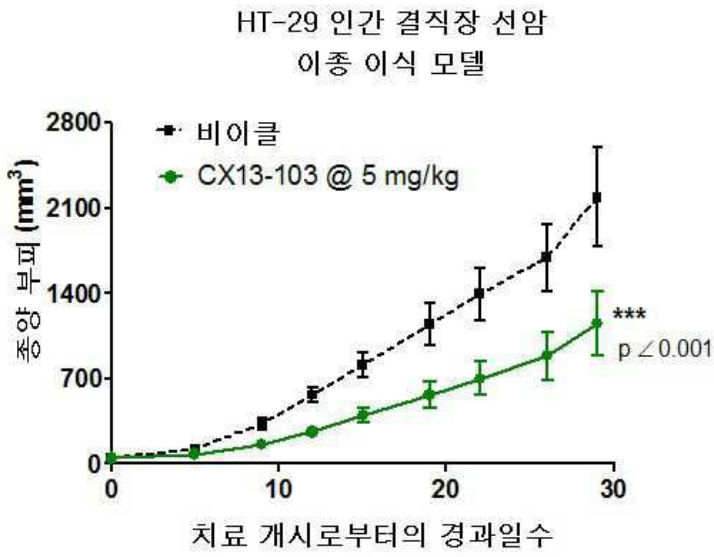
[0373] 암컷 마우스(Charles River Laboratories로부터 구입한 NIH III HO 누드 마우스(약 20g, 5 내지 6주령))를 실험 기간 동안 케이지 안에 유지했다. 100 µL 인산 완충 식염수 중에 ATCC®(HTB-38™)로부터의 3x10⁶개의 인간 대장암 세포(HT-29) 또는 ATCC®(CRL38™)로부터의 1x10⁷개의 인간 B 세포 림프종 세포(RL)를 마우스의 우측 옆 구리에 피하 주사했다. 평균 종양 크기가 HT29에 대해 약 20 내지 30mm³ 또는 RL에 대해 약 60 내지 90mm³에 도달한 경우, 모든 군이 동일한 종양 크기 분포를 갖도록, 종양을 갖는 동물들을 상이한 군(각 군당 7 내지 10마리의 마우스)으로 랜덤화했다. 동물들에게 비이클(10%(w/v) 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 10mM 시트르산, pH 4.0), 또는 비이클에서 제조된 CX13-103을 함유하는 용액을 정맥내 주사를 통해 투여했다. 동물들에게 4 내지 5주 동안 일주일에 3회, 1, 2 및 5일째에 투여했다. 캘리퍼에 의해 일주일에 2회 또는 3회 종양 크기를 측정했다. 종양 부피는 하기 식에 의해 산출했다: 길이 x 폭²/2. 투웨이 ANOVA를 사용하여 통계 분석을 실시했다. 도 2a 및 도 2b에 나타낸 바와 같이, CX13-103의 투여는 종양의 성장을 현저하게 억제했다.

도면

도면1



도면2a



도면2b

