

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 10월 4일 (04.10.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/134184 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 501/34 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/002302
- (22) 국제출원일: 2012년 3월 29일 (29.03.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0028603 2011년 3월 30일 (30.03.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 주식회사 레고켈 바이오사이언스 (LEGOCHEM BIOSCIENCES, LTD.) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층, 305-390 Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 조영락 (CHO, Young Lag) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 윤정율 (YUN, Joung Yul) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 박철순 (PARK, Chul Soon) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 채상은 (CHAE, Sang Eun) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 이항숙 (LEE, Hyang Sook) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 오규만 (OH, Kyuman) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 허혜진 (HEO, Hye Jin) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 강대혁 (KANG, Dae Hyuck) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-

390 Daejeon (KR). 양영재 (YANG, Young Jae) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 권현진 (KWON, Hyun Jin) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 박태교 (PARK, Tae Kyo) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 우성호 (WOO, Sung Ho) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR). 김용주 (KIM, Yong Zu) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 번지 대전바이오벤처타운 3층 (주)레고켈 바이오사이언스, 305-390 Daejeon (KR).

(74) 대리인: 손창규 (SOHN, Chang Kyu); 서울특별시 강남구 역삼1동 642-16 번지 성지하이츠 2차빌딩 1403호, 135-910 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

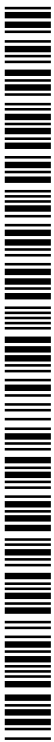
[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL CEPHALOSPORIN DERIVATIVE AND MEDICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 발명의 명칭 : 신규한 세파로스포린 유도체 및 이를 함유하는 의약 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel cephalosporin derivative indicated in chemical formula 1 of the description. In the chemical formula 1, X, Y, L, R₁, R₂ are identical as defined in the detailed explanation. In addition, the present invention relates an antibiotic medical composition containing the novel cephalosporin derivative of the chemical formula 1, a prodrug thereof, a hydrate thereof, a solvate thereof, an isomer thereof, and a pharmaceutically permitted salt thereof, as active ingredients. The novel cephalosporin derivative of the chemical formula 1, the prodrug thereof, the hydrate thereof, the solvate thereof, the isomer thereof, and the pharmaceutically permitted salt thereof have a wide antibacterial spectrum for resistant bacteria, have low toxicity, and in particular, show strong antibacterial effect on gram negative bacteria, and is thus useful as an antibiotic.

(57) 요약서: 본 발명은 명세서 상의 화학식 1로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체에 관한 것이다. 화학식 1에서, X, Y, L, R₁, R₂는 발명의 상세한 설명에 정의된 바와 동일하다. 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 항생제용 의약 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 내성균에 대한 항균 스펙트럼이 넓고, 독성이 낮으며, 특히 그람음성균에 강한 항균효과를 나타내므로, 항생제로 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2012/134184 A2



공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 신규한 세파로스포린 유도체 및 이를 함유하는 의약 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 세파로스포린 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 그러한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 항생제용 의약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 그람음성균의 치료제는 1960년대부터 1980년대에 이르기 까지 소위 항생제의 황금시기를 거치며 많은 개발이 이루어져 오다가, 1990년대 이후부터 MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)에 의한 감염이 점차 사회적인 문제로 떠오르면서 그람양성균에 대한 관심이 증폭되어 한동안 연구가 많이 이루어지지 않게 되었다. 그러나, 2000년 대 후반부터 다제내성 그람음성균의 치료제 부재에 의한 경고의 목소리가 높아지면서 최근 다시 많은 관심을 받고 있다.
- [3] 최근 미국감염협회(IDSA)와 유럽 질병예방 및 통제센터(ECDC), 유럽의약품기구(EMA)가 함께 발표한 보고서에 따르면 현재 세계적으로 개발되고 있는 항생제 중에 그람음성균에 효과적인 약물은 8개 밖에 없으며, 특히 다제-내성 그람-음성 박테리아에 대한 신약은 극히 부족한 것으로 지적되었다.
- [4] 특히 최근 발견된 NDM-1(New Delhi metallo-beta-lactamase)의 급속한 확산은 전세계를 위협하는 수준으로 발전하고 있다. 그람음성균에서 주로 나타나는 이 NDM-1에 대해 효과적인 약물은 현재 Colistin과 Tigecycline 밖에 없다. 그러나, 이 두 약물은 모두 독성 및 부작용이 커서 쉽게 사용할 수 없는 약물로 이에 대한 대책이 시급하다. 이러한 병원균의 급속한 확산은 일부 국가만의 문제가 아니라 전 세계가 모두 힘을 합쳐 대책을 세워야 한다는 공감대가 형성되고 있다.
- [5] 이미 지난 2004년 미국감염협회 (IDSA)는 "Bad Bugs, No Drugs" 라는 보고서에서 현재 전세계적인 내성율이 높아 발병율과 사망률이 높은 병원균과, 효과적인 치료약물이 없으며 개발중인 약물도 거의 없는 주요 병원균 (hit list)을 발표한 바 있다. 이 중 3개는 다제내성 그람음성균으로 특히 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* 의 내성균이 심각한 문제가 되고 있다고 보고하였으며 이에 대한 정부의 지원대책을 촉구하였다. 현재 이들에 대한 약물은 세파제, 카바페넴제, 아미노글리코시드, 타이거사이클린 등이 있으나 실제 내성균주에 효과적인 약물은 거의 없으며 특히 *Acinetobacter*에는 타이거사이클린(Tigecycline)만이 약효를 나타낸다.

- [6] 최근 미국 내의 다제내성 *K. pneumoniae*는 2006년까지 동부의 몇 개 주에서만 XDR-KP 환자가 보고되었으나 최근에는 미국 전역으로 확산되고 있으며, *Acinetobacter*의 경우는 주로 중동 지역에 파병한 군인들에 의해 감염되어 미국 전역으로 퍼지고 있는 상황이나 현재 치료제로 사용중인 카바페넴계에 내성을 보이는 비율이 최근 급격히 증가하고 있어 현재로서는 좋은 치료제가 없는 실정이다.
- [7] 그람음성균에 효과적인 약물의 수요가 증가함에 따라 많은 제약사에서 관심을 보이고 있으나 최근까지 개발 중인 항생제는 그리 많지 않으며 이중 베타락탐 계열로 주목할 만한 약물은 노벡셀의 CEF-104, CAZ-104와 큐비스트의 CAX-201이 있으며, 폴리믹신 계열, 테트라사이클린 계열, 아미노글리코사이드 계열에 한가지씩의 개발약물이 있는 정도이다.
- [8] 이중 *Acinetobacter*에도 효과적인 약물은 테트라사이클린 계열인 PTK-0796과 폴리믹신 유도체인 CB-182,804 뿐이다. 그러나, 이 두가지 약물은 모두 독성이 있는 약물이라 그 안전성에 많은 의문이 있어 광범위한 치료제로 사용하기가 어려울 것으로 예상된다.
- [9] 현재 그람음성균 치료에 가장 많이 사용되는 항생제는 세파계 항생제와 카바페넴계 항생제이다. 카바페넴계열은 Imipenem과 Meropenem 두 개의 약물매출이 대부분을 차지하고 있으나 세파계는 제네릭 약물의 매출이 가장 큰 비중을 차지한다. 한편, 세파계에서 향후 큰 매출을 올릴것으로 기대되었던 ceftobiprole의 개발이 중단됨에 따라 세파계는 당분간 제네릭이 주도하며 combi-therapy 가 주류를 이룰 것으로 예상된다.
- [10] 다제내성 그람음성균이 심각한 문제가 되는 이유는 현재 사용중인 거의 대부분의 항생제에 내성을 보이면서 치료가 불가능해진 내성균주가 많아졌다는 것이다. 이러한 내성의 원인은 여러가지가 있으나 그람음성균, 특히 *P. aeruginosa*의 경우에는 외부세포막(outer membrane)의 변형과 포린(porin)채널의 변형이 주된 원인으로 작용하고 있다. 이러한 변형으로 인해 베타락탐계 항생제가 그람음성균 안으로 들어가지 못하여 작용을 못하게 되는 것이다.
- [11] 이러한 외부세포막과 포린채널의 변형에 의한 내성극복의 한가지 방법으로 많은 연구가 되고 있는 부분이 사이드로포어(siderophore)를 이용한 항생제이다. 박테리아는 생장에 필수적인 철 이온을 외부로부터 받아들여야 하는데 이러한 철을 받아들이기 위해 박테리아는 철 이온과 결합을 잘하는 사이드로포어를 만들어 철을 binding하여 내부로 받아들인다. 이러한 메커니즘을 위해 박테리아는 사이드로포어를 인식하여 내부로 수송하는 리셉터(receptor)를 세포막에 가지고 있다. 도 1은 이러한 철의 사이드로포어와 이의 리셉터를 도시하고 있다.
- [12] 그러므로, 사이드로포어로 작용하는 유사구조를 항생제에 붙이면 사이드로포어 리셉터에 항생제가 결합하게 되며, 박테리아는 사이드로포어의 이동 채널로 항생제를 내부로 받아들리게 된다. 따라서, 일반적인 포린 채널로

이동하는 항생제와는 달리 이러한 항생제는 더욱 쉽게 사이드로포어의 이동 채널을 이용하여 박테리아 내부로 들어갈 수 있으므로 포린채널의 변형에 의한 내성문제를 해결할 수 있게 된다. 도 2는 사이드로포어가 사이드로포어 리셉터를 이용하여 세포막을 통과하여 철 이온을 수송하는 메카니즘을 나타내고 있다.

- [13] 이와 같이, 사이드로포어를 도입하여 항생제의 내성문제를 극복하기 위한 노력은 많이 있었으나, 아직 성공한 예는 많지 않다. 그 이유는 먼저, 사이드로포어로 사용된 구조가 대부분 카테콜(Catechol)과 같은 그룹을 사용하는데 이러한 카테콜은 카테콜-오-메틸 전이효소(COMT, catechol O-methyl transferase)에 의해 빨리 변형되어 사이드로포어로 작용하지 못하게 되어 결국 리셉터와 결합하지 못하게 된다. 또한, 이러한 문제를 해결하기 위해 카테콜의 변형된 구조를 사용하기도 하는데, 이 경우에는 활성이 급격히 떨어지거나 독성이 강하게 나타나게 되고, 항생제의 어느 위치에 사이드로포어 그룹을 붙이느냐에 따라 항균력은 많은 차이를 나타내며 독성도 달라지게 된다.
- [14] 따라서, 사이드로포어를 이용하여 기존의 세파계 항생제보다 그람음성균에 대한 항균력이 뛰어나며 특히 *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* 내성균에도 탁월한 효과를 보이는 새로운 세파계 항생제에 대한 요구가 절실한 상황이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

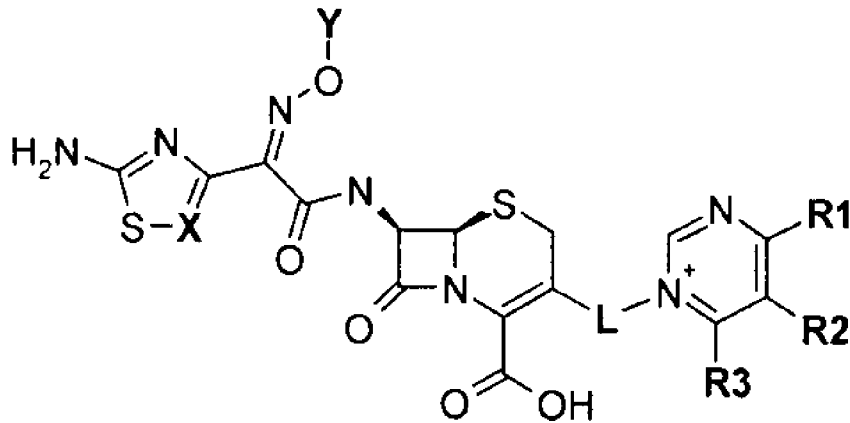
- [15] 본 발명자들은 심도있는 연구와 다양한 실험을 계속한 끝에, 이후 설명하는 바와 같이, 화학식 1로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체, 특히 사이드로포어(siderophore) 기를 가지는 신규한 세파로스포린 화합물이 기존의 세파계 항생제보다 그람음성균에 대한 항균력이 뛰어나고, 특히 주요 내성균주들에 대해 강한 항균력을 보임을 확인하고 본 발명을 완성하였다.
- [16] 구체적으로, 본 발명의 첫번째 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공하는 것이다.
- [17] 본 발명의 두번째 목적은 상기 화합물의 프로드럭, 용매화물, 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.
- [18] 본 발명의 세번째 목적은 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물과, 상기 화합물을 유효량으로 사용하여 항생 처리를 하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

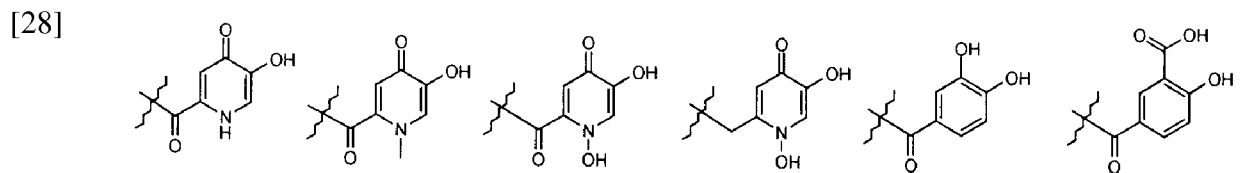
- [19] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체, 특히 사이드로포어(siderophore) 기를 가지는 신규한 세파로스포린 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 하기 화학식 1의 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[20]

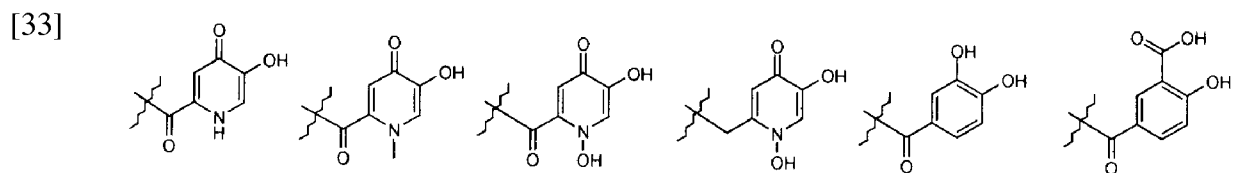
(1)



- [21] 상기 식에서,
 [22] X는 CR, N, 또는 Cl이 치환된 탄소(C-Cl)이고, 여기서 R은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며;
 [23] Y는 C₁-C₂ 알킬, CH(CH₃)CO₂H, 또는 C(CH₃)₂CO₂H이며;
 [24] L은 CH₂ 또는 CH=CHCH₂이며;
 [25] R₁은 NH₂, NHR₁₁ 또는 NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂이며;
 [26] R₂는 NHR₂₁, NH(CH₂)_nCOOH, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂, 또는 NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂이며;
 [27] 여기서, R₁₁ 및 R₂₁은 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 하기 구조들에서 선택되며;



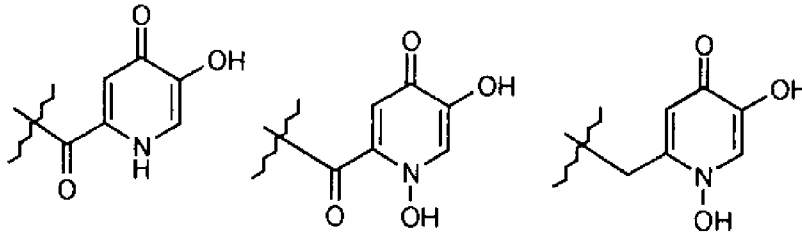
- [29] R₁₂ 및 R₂₂는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₂ 알킬이며;
 [30] m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 6의 정수이며;
 [31] R₃는 수소 또는 NH₂이다.
 [32] 본 발명의 세파로스포린 유도체는 현재 시판 중인 세파로스포린계 항생제에 비하여 훨씬 낮은 농도에서 기존 항생제에 내성을 갖는 그람 음성균에 대해 항균력을 나타내며, 특히 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*에 대해 기존의 세파계 항생제보다 탁월한 항균력을 보여준다. 특히 R₁₁ 및 R₂₁에 사이드포어로 작용할 수 있는 구조인



를 도입한 경우 활성이 전체적으로 우수하며 특히 하이드록시 피리돈 구조,

[34]

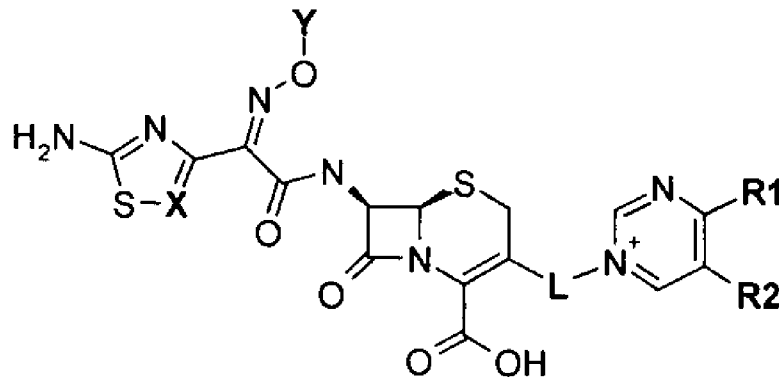
를 도입한 경우에는



탁월한 항균력을 보여준다.

[35] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 세파로스포린 유도체의 바람직한 예로는 하기 화학식 2로부터 선택되는 화합물을 들 수 있다.

[36] (2)



[37] 상기 식에서,

[38] X는 CR, N, 또는 Cl이 치환된 탄소(C-Cl)이고, 여기서 R은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며;

[39] Y는 C₁-C₂ 알킬, CH(CH₃)CO₂H, 또는 C(CH₃)₂CO₂H이며;

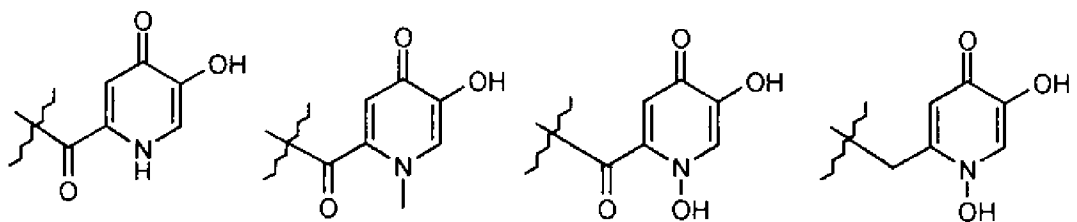
[40] L은 CH₂ 또는 CH=CHCH₂이며;

[41] R₁은 NH₂, NHR₁₁ 또는 NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂이며;

[42] R₂는 NHR₂₁, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ 또는 NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂이며;

[43] 여기서, R₁₁ 및 R₂₁는 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 하기 구조들에서 선택되며;

[44]



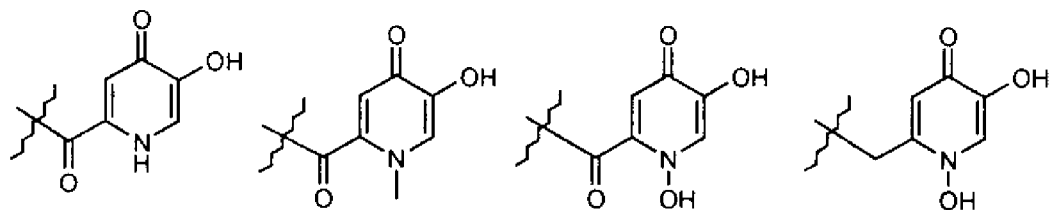
[45] R₁₂ 및 R₂₂는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₂ 알킬이며;

[46] m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 6의 정수이다.

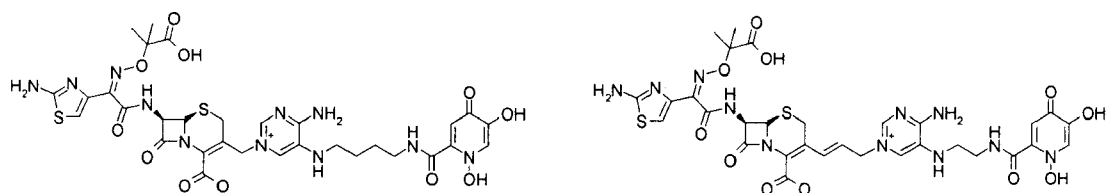
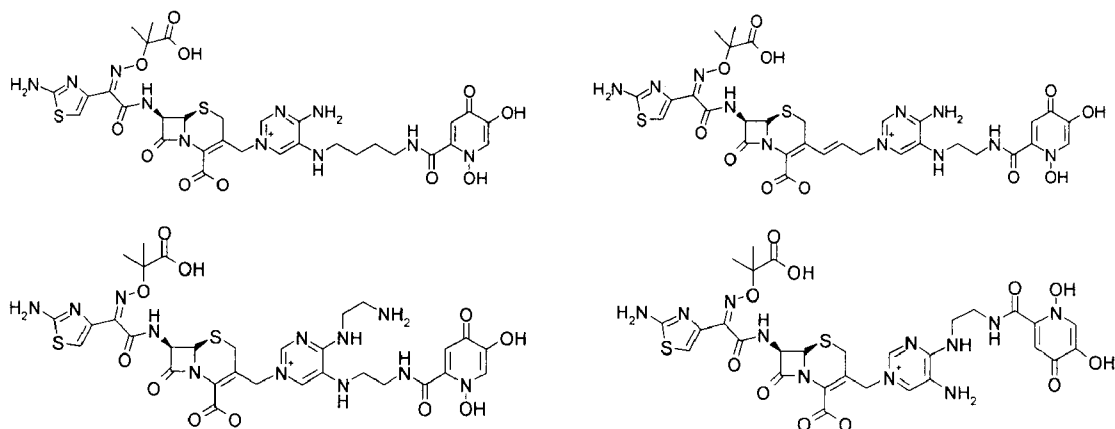
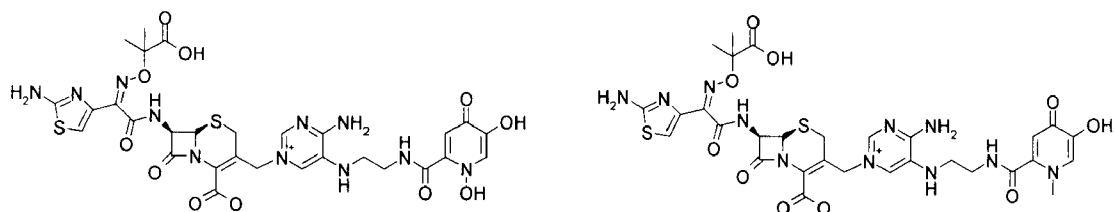
[47] 본 발명에 따른 세파로스포린 유도체의 더욱 바람직한 예로는, 상기 화학식 2에서,

[48] X는 CR, N, 또는 Cl이 치환된 탄소(C-Cl)이고, 여기서 R은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며;

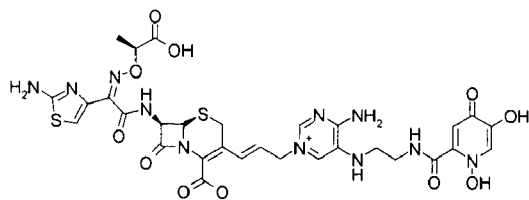
- [49] Y는 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이며;
 [50] L은 CH_2 또는 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 이며;
 [51] R_1 은 NH_2 또는 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 이며;
 [52] R_2 는 NHR_{21} , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NHR}_{21}$ 또는 $\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NHR}_{21}$ 이며;
 [53] R_{21} 은 하기 구조들에서 선택되며;



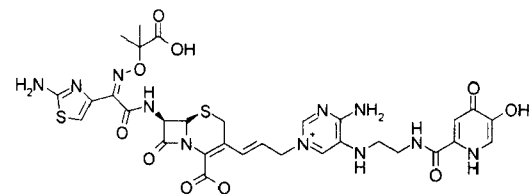
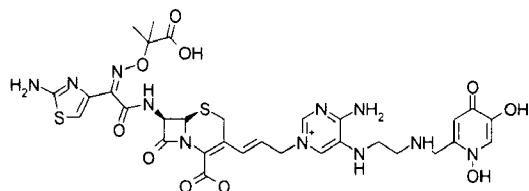
- [55] m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 6의 정수인 화합물을 들 수 있다.
- [56] 본 명세서에서 사용되는 용어 알킬은 직쇄 및 분지쇄형 구조를 포함한다. 예를 들어, (C₁-C₆)알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실 등 모든 가능한 위치 및 기하 이성질체를 포함한다.
- [57] 본 발명에 따른 신규한 세파로스포린 유도체는 하기의 화합물들로 예시될 수 있으나, 하기의 화합물들이 본 발명을 한정하는 것은 아니다.



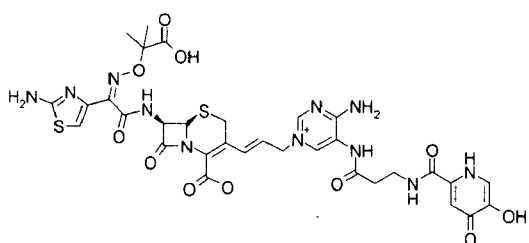
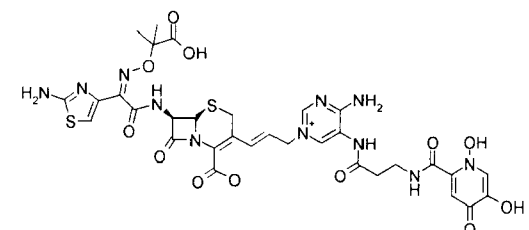
- [61]



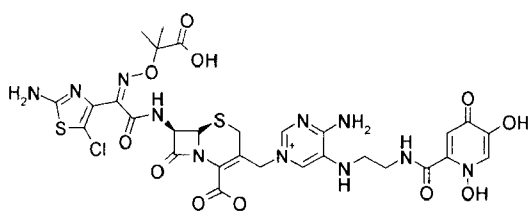
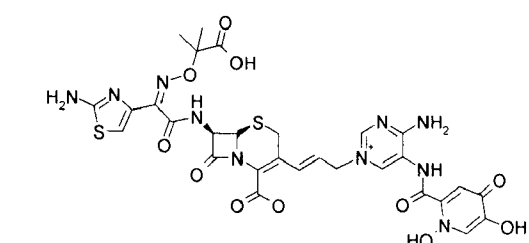
[62]



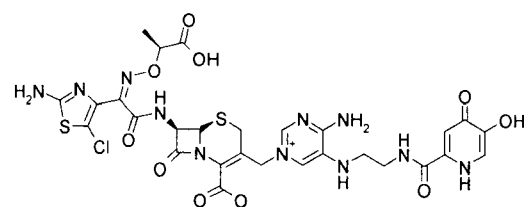
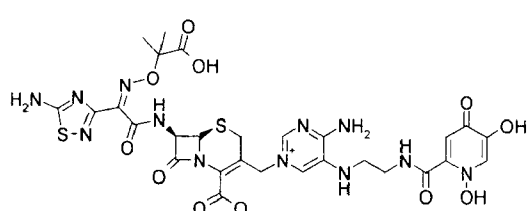
[63]



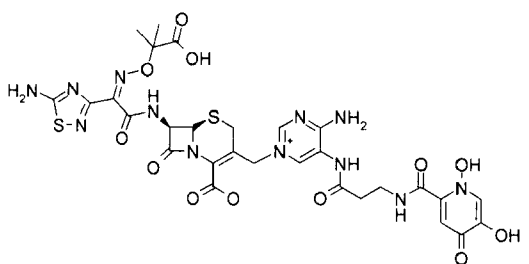
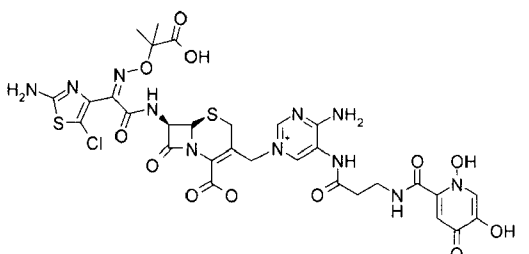
[64]



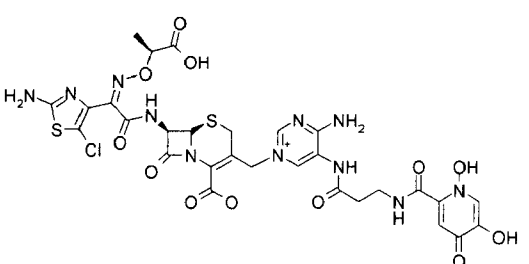
[65]

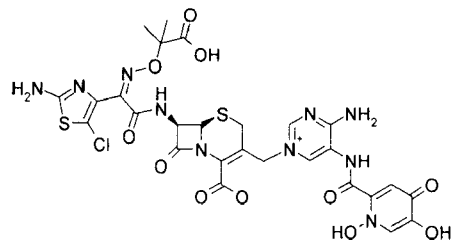
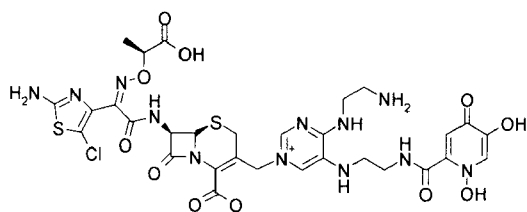


[66]

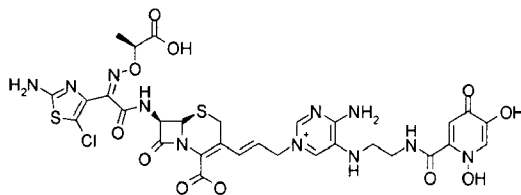
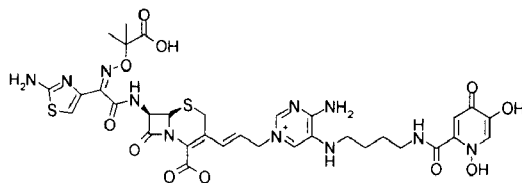


[67]

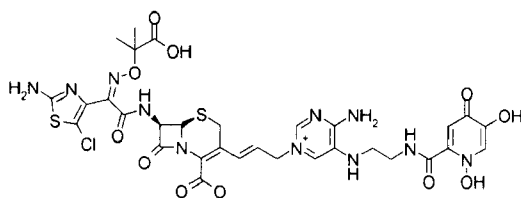
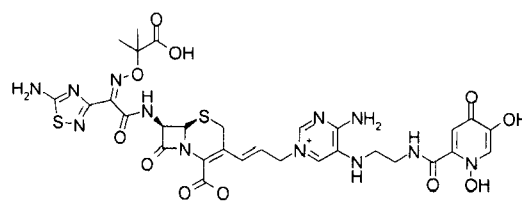




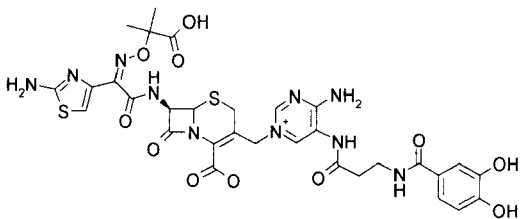
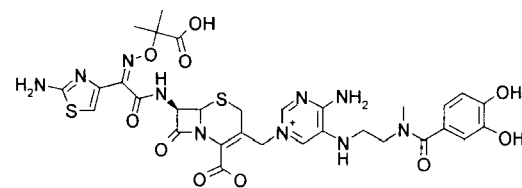
[68]



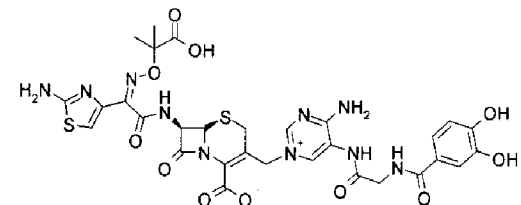
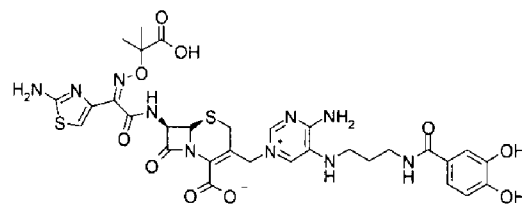
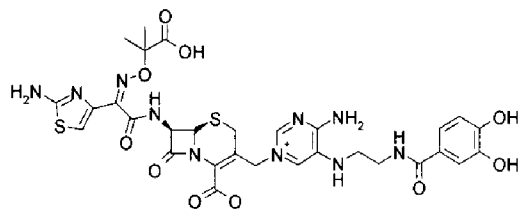
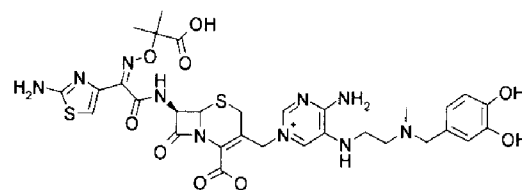
[69]



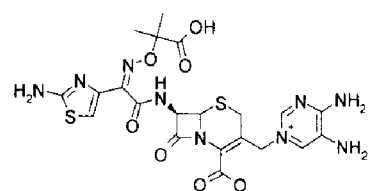
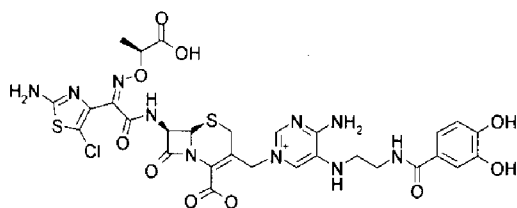
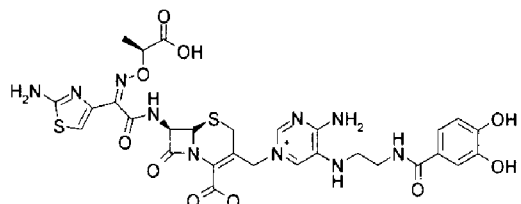
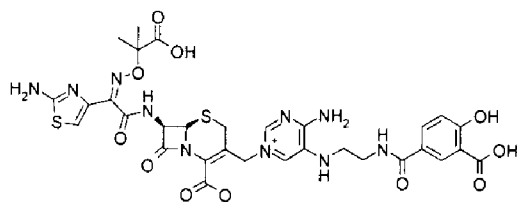
[70]



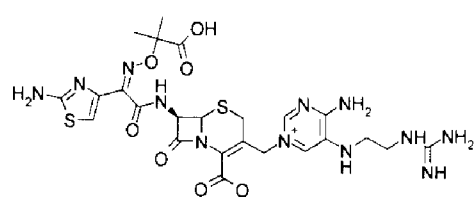
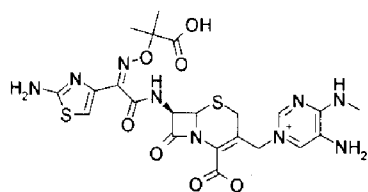
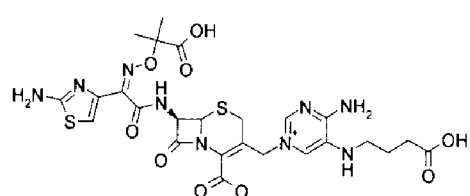
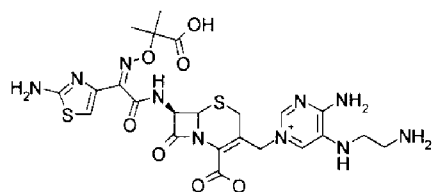
[71]



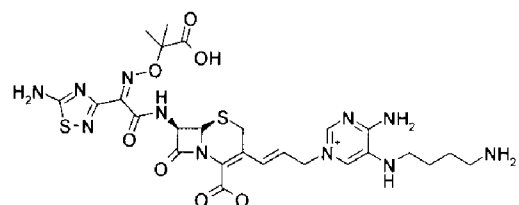
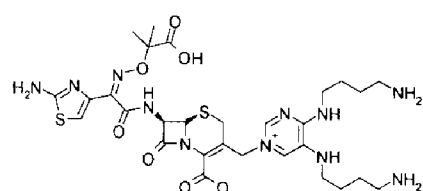
[72]



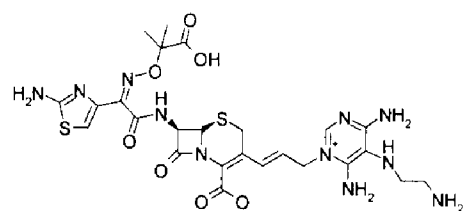
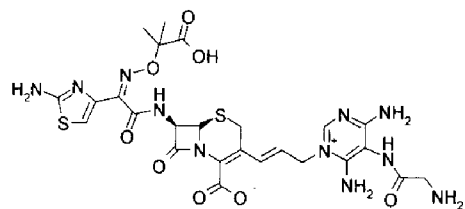
[73]



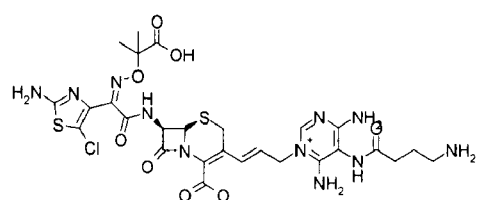
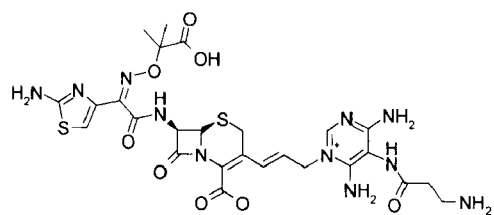
[74]



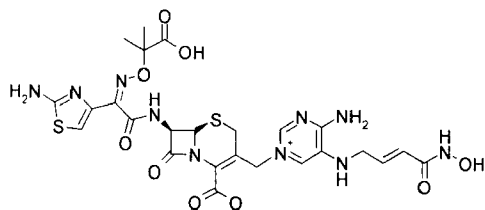
[75]



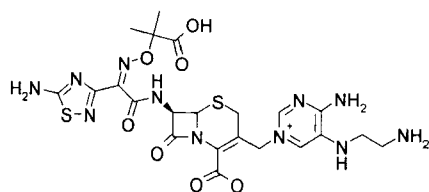
[76]



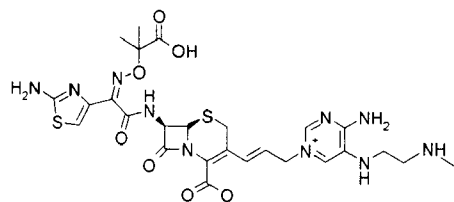
[77]



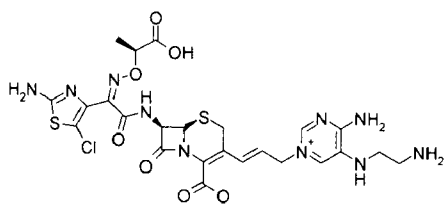
[78]



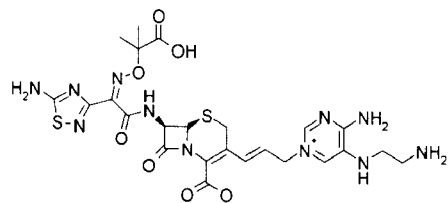
[79]



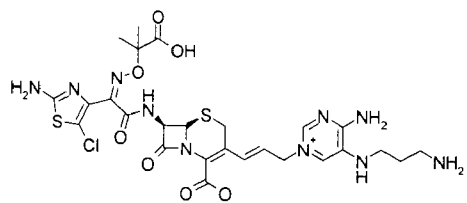
[80]



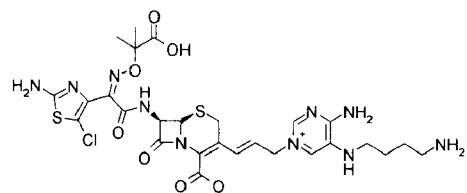
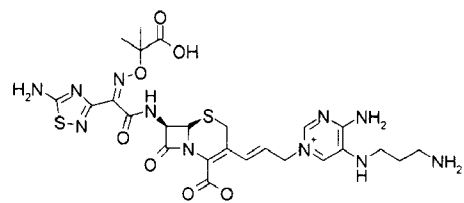
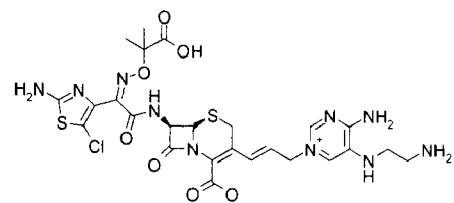
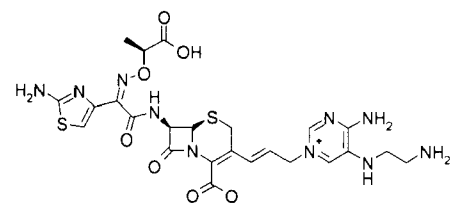
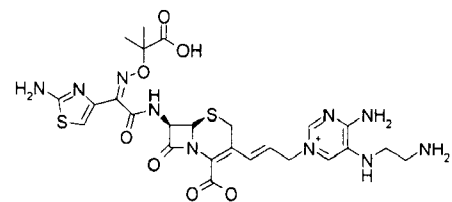
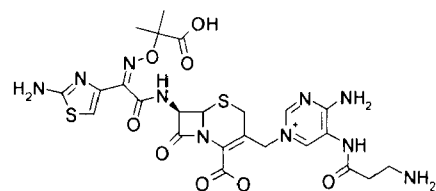
[81]

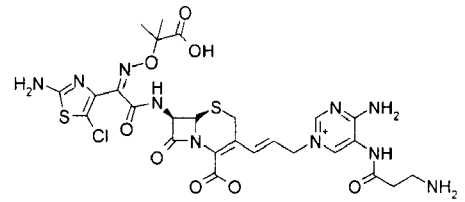
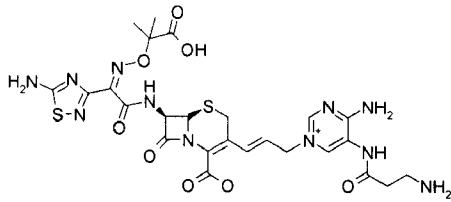
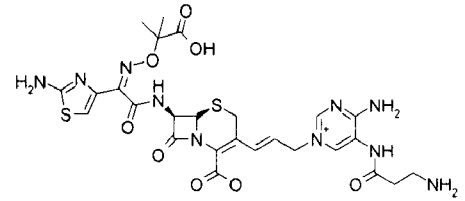
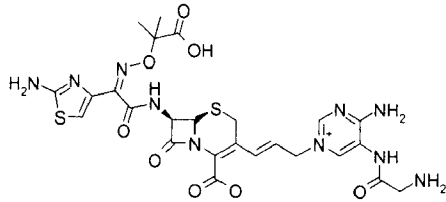


[82]

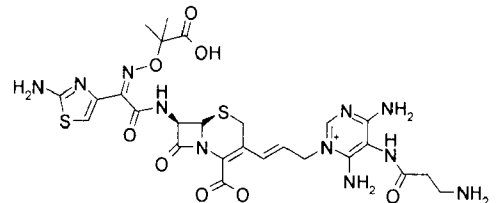
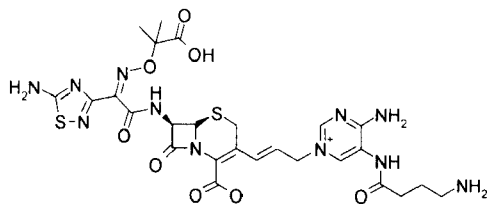
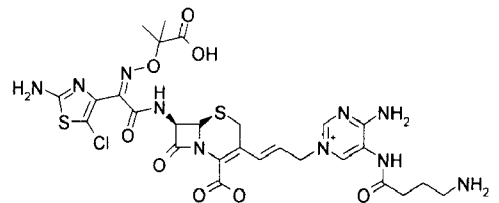
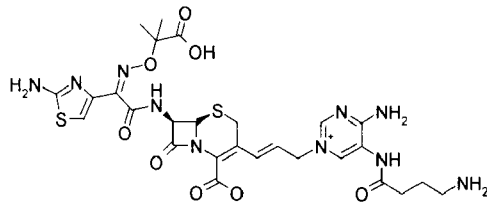


[83]

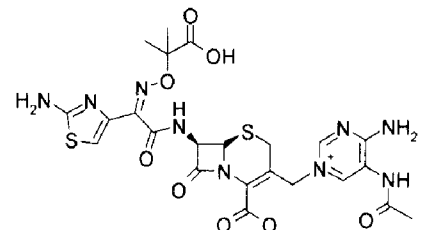
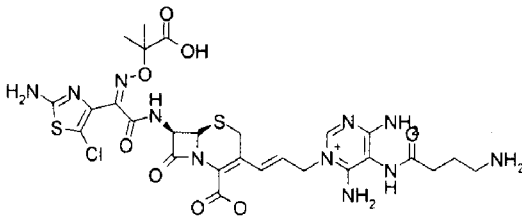




[84]

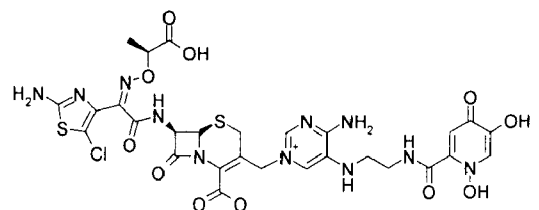
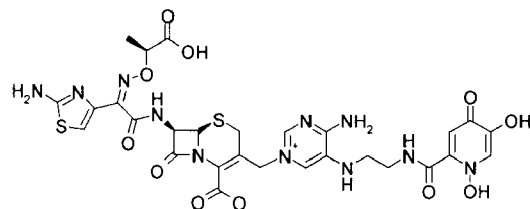
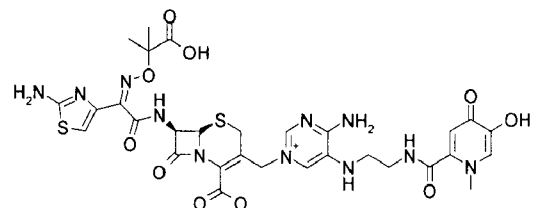
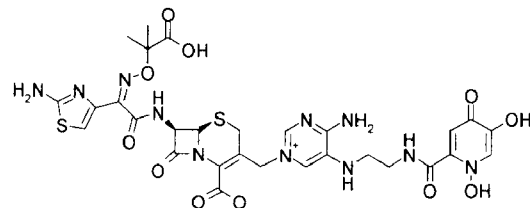


[85]

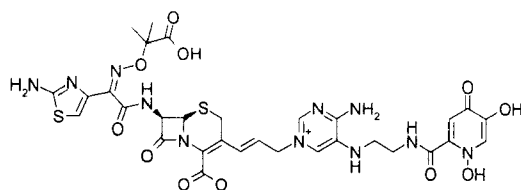
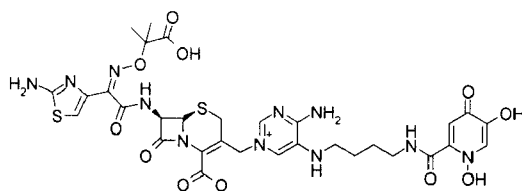
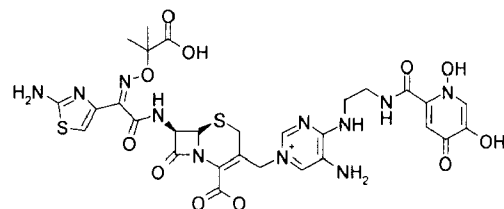
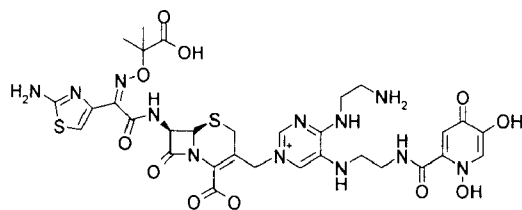


[86] 본 발명에 따른 신규한 세파로스포린 유도체의 더욱 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

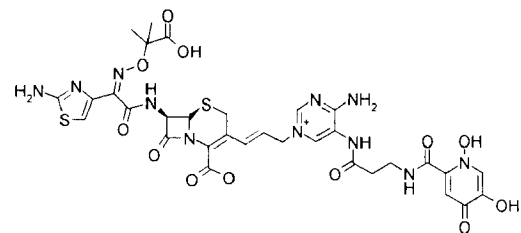
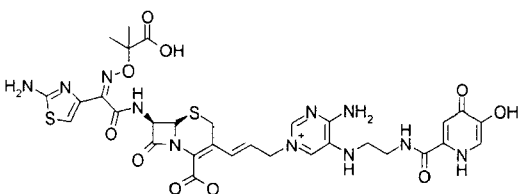
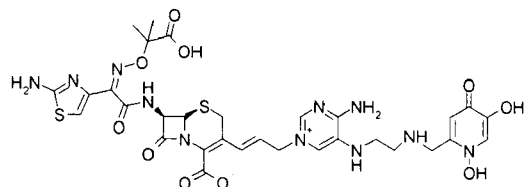
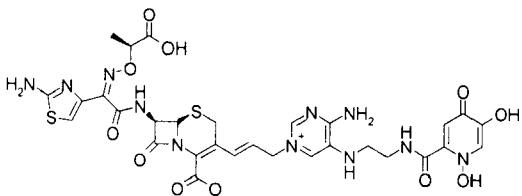
[87]



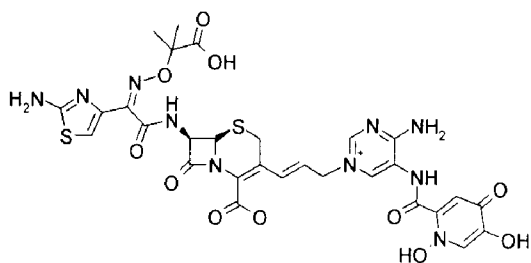
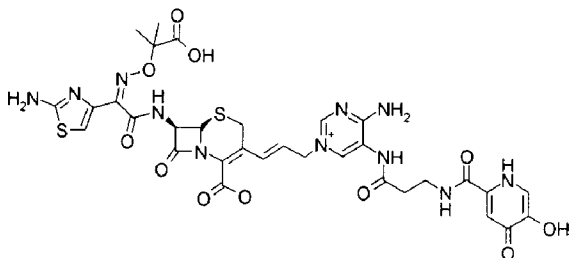
[88]



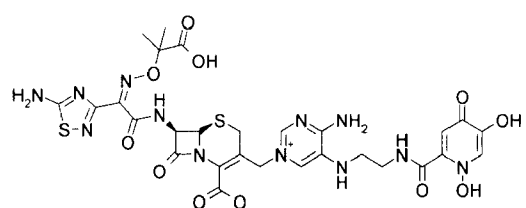
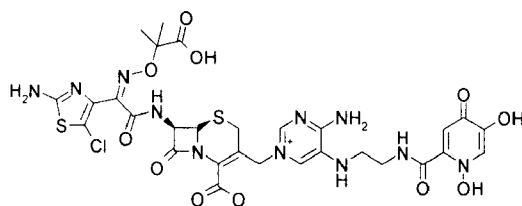
[89]



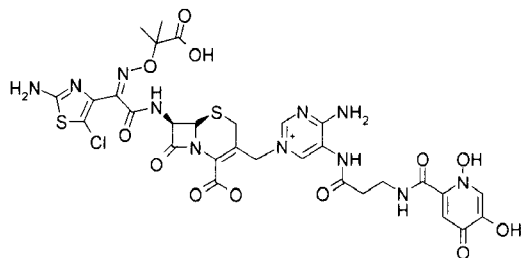
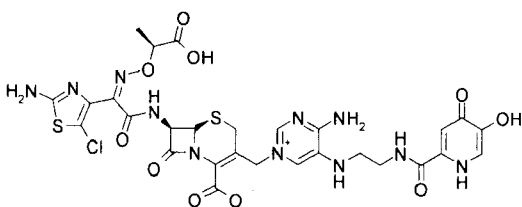
[90]



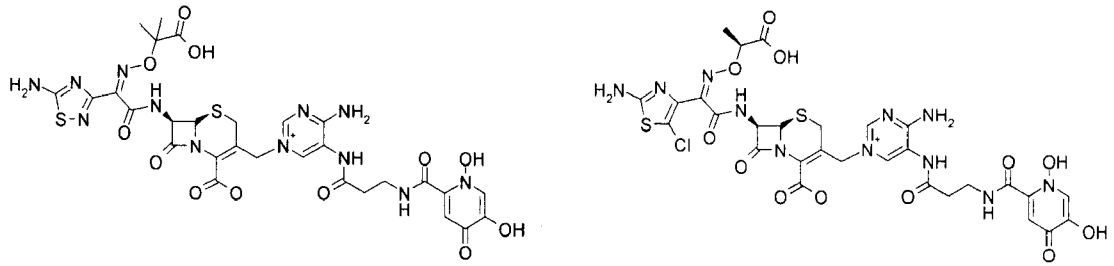
[91]



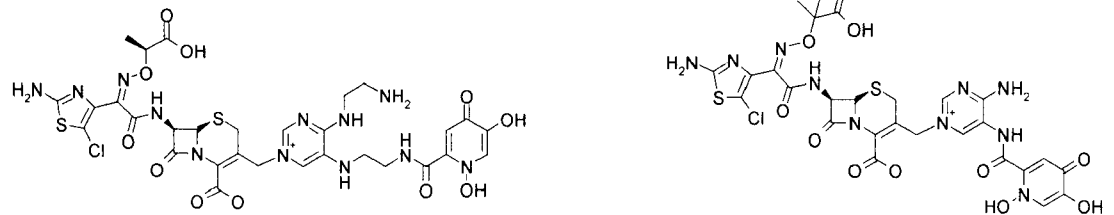
[92]



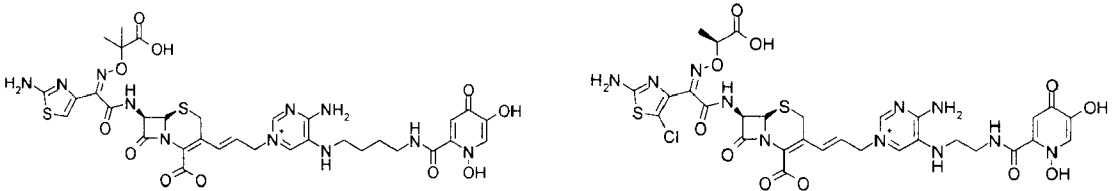
[93]



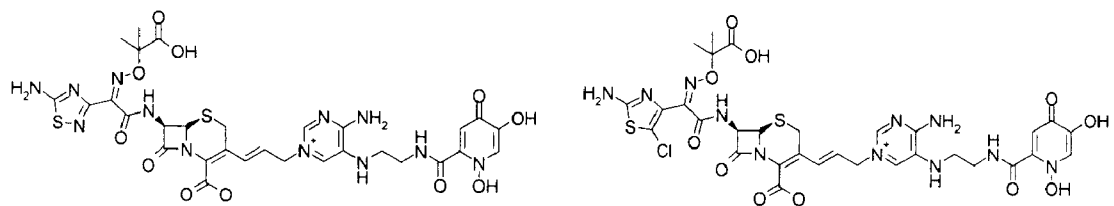
[94]



[95]



[96]



[97] 본 발명에 따른 신규한 세파로스포린 유도체는 생체내 흡수를 증진시키거나 용해도를 증가시키기 위하여 프로드럭, 수화물, 용매화물, 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 만들어 사용할 수 있으므로, 상기의 프로드럭, 수화물, 용매화물, 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염 역시 본 발명의 범위에 속한다.

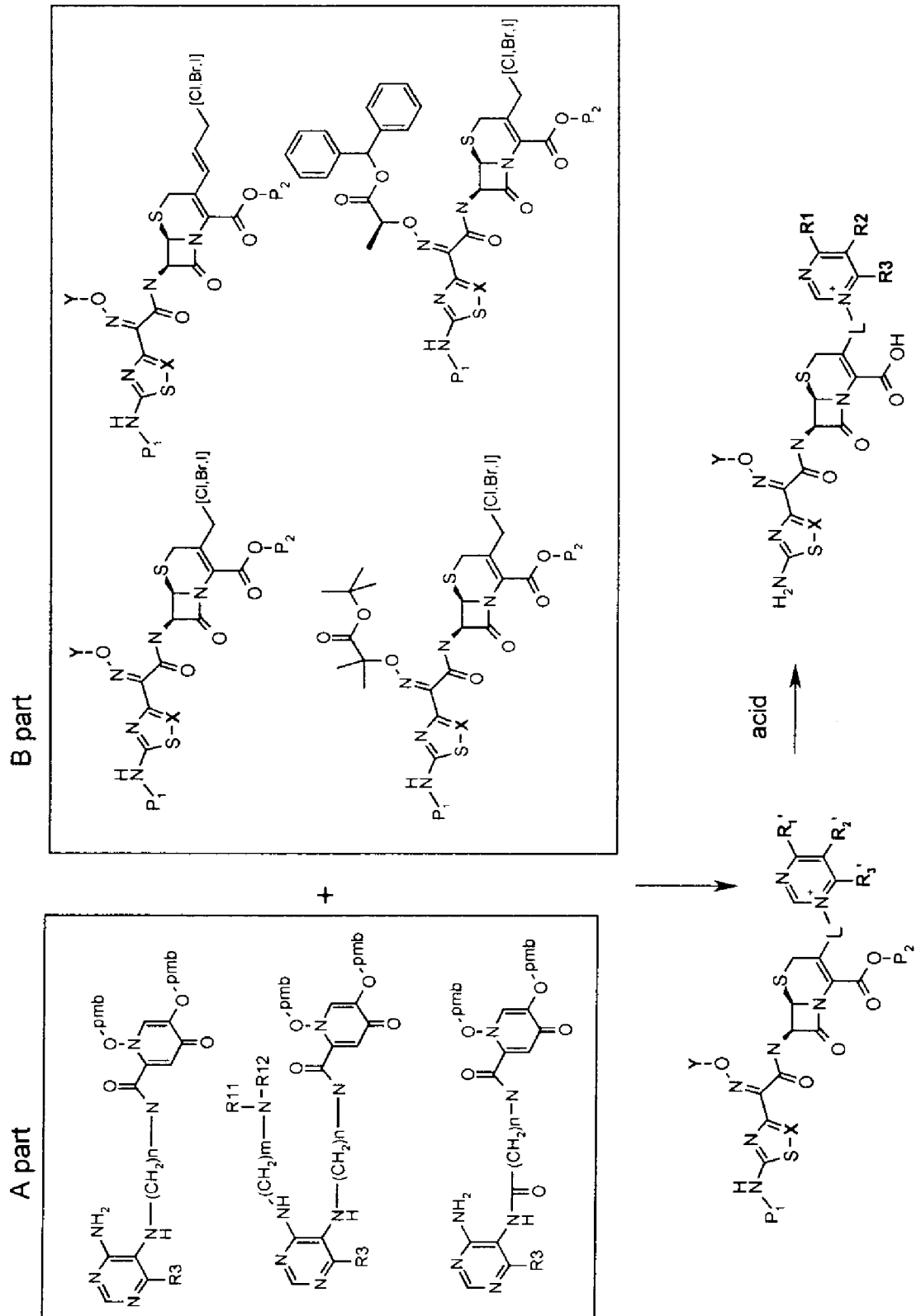
[98] 본 명세서에서 사용된 용어에 대해 간략히 설명한다.

[99] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 화합물의 제형을 의미한다. 용어 "수화물", "용매화물", "이성질체", "프로드럭" 역시 상기와 같은 의미를 가진다. 상기 약제학적 염은, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리신산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 예를 들어, 약제학적으로 허용되는

카르복실산 염에는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 금속염 또는 알칼리 토금속 염, 라이신, 아르지닌, 구아니딘 등의 아미노산 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 통상적인 방법에 의해 그것의 염으로 전환시킬 수도 있다.

- [100] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [101] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.
- [102] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [103] 용어 "프로드럭(prodrug)"은 생체내에서 모 약제(parent drug)로 변형되는 물질을 의미한다. 프로드럭은, 몇몇 경우에 있어서, 모 약제보다 투여하기 쉽기 때문에 종종 사용된다. 예를 들어, 이들은 구강 투여에 의해 생활성을 얻을 수 있음에 반하여, 모 약제는 그렇지 못할 수 있다. 프로드럭은 또한 모 약제보다 제약 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수도 있다. 예를 들어, 프로드럭은, 본 발명에 따른 화합물의 생체 내 가수분해 가능한 에스테르 및 이의 제약상 허용되는 염일 수 있다. 프로드럭의 또다른 예는 펩티드가 활성 부위를 드러내도록 물질대사에 의해 변환되는 산기에 결합되어 있는 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있다.
- [104] 기타 용어들은 본 발명이 속하는 분야에서 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.
- [105] 상기 프로드럭의 다양한 형태는 당업계에 공지되어 있는데, 예를 들어:
- [106] a) 문헌 [Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 및 Methods in Enzymology, Vol. 42, p.309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic press, 1985)];
- [107] b) 문헌 [A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)];

- [108] c) 문헌 [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)];
- [109] d) 문헌 [H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)];
및
- [110] e) 문헌 [N. Kakeya, et al., Chem Pharm BuLl, 32, 692 (1984)]
- [111] 등의 문헌을 참조할 수 있다.
- [112] 본 발명의 화합물은, 또한, 동질이상(polymorphism)을 나타낼 수 있으며, 항균 활성을 갖는 임의의 동질이상 화합물도 모두 본 발명에 포함된다.
- [113] 본 발명에 따른 신규한 세파로스포린 유도체 화합물은 그 치환체의 종류에 따라 알려진 다양한 방법으로 제조될 수 있는데, 예를 들어, 하기 반응식에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 하기 반응식에 제시된 제조방법은 예시일 뿐이며 특정의 치환체에 따라 당업자에 의해 용이하게 변형될 수 있음은 자명하므로 하기 반응식에 예시된 방법이 본 발명에 따른 세파로스포린 화합물을 제조하는 방법을 한정하는 것은 아니며, 달리 언급이 없는 한 하기 반응식의 치환체의 정의는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.
- [114] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 세파로스포린 유도체 화합물들의 반응식을 아래 반응식 1에 나타내었다.
- [115]
- [116] <반응식 1>
- [117]



[118] 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이 화학식 1의 화합물은 치환된 피리미딘 부분인 A part와 보호기 (P1, P2)로 치환된 설펜 화합물 부분인 B part의 반응 후 산으로 보호기를 제거하여 합성된다.

[119] 상기 반응식 1의 첫번째 반응에서, 보호기 P1 및 P2는 t-butyl, boc 또는 pmb와

같은 보호기가 사용될 수 있으며, 피리미딘과 반응을 하는 탄소에 치환된 이탈기로는 할로젠 원소(Cl, Br, I 등)가 바람직하나 이에 국한되지는 않는다. 상기 반응식 1의 B part에서 Y의 예로는 반응식에 표시한대로 t-butyl로 보호된 다이메틸 아세틸기 또는 다이페닐메틸로 보호된 메틸아세틸기 등이 가능하며 이는 단지 하나의 예일 뿐 이에 국한되지는 않는다. 이 반응의 반응용매는 극성이면서 aprotic한 용매가 사용될 수 있으며 DMF와 같은 용매가 바람직하다. 이 반응에 사용될 수 있는 염기는 TEA 또는 DIPEA와 같은 아민염기가 사용될 수 있으나, 염기를 사용하지 않고 반응시키는 것이 더욱 바람직하다.

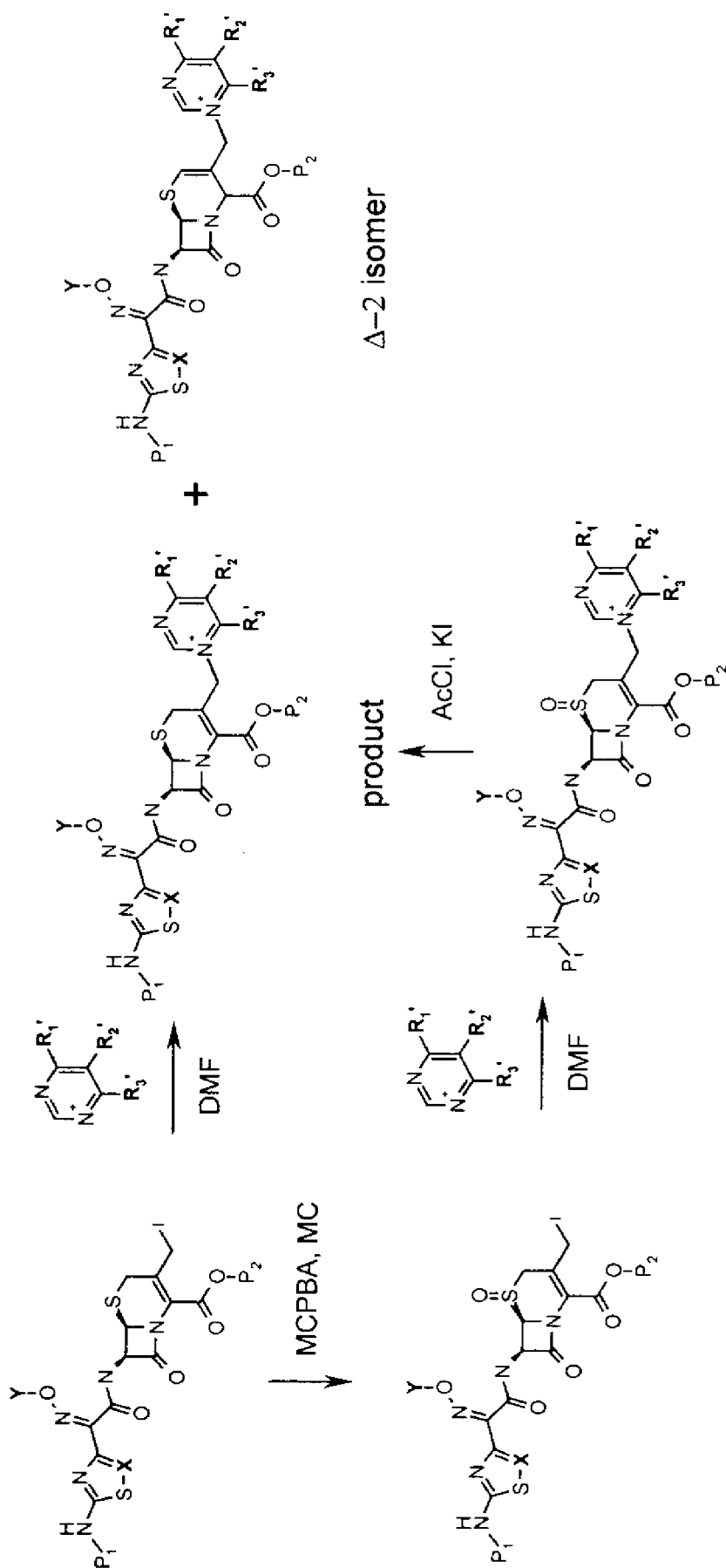
[120] 상기 반응식 1의 두번째 반응은 보호기를 제거하는 반응으로, TFA 또는 HCl과 같은 산이 사용될 수 있으며, 치환기의 종류와 보호기의 종류에 따라 부가적인 반응을 수반할 수도 있으며, 다른 종류의 산을 사용할 수도 있다.

[121] 상기 반응식 1의 첫번째 반응에서는 아래와 같은 이성질체(Δ -2 isomer)가 부산물로 만들어지며 이러한 부산물 이성질체의 생성을 줄이기 위해 다음의 반응식 2와 같이 반응시킬 수도 있다.

[122]

[123] <반응식 2>

[124]



- [125] 상기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 피리미딘 부분인 A part와 반응시키기 전에, B part의 세펄 화합물을 먼저 MCPBA로 산화 반응을 시켜 μ Lfoxide 화합물로 만든 뒤, A part와 반응시키고 이것을 다시 아세틸 클로라이드(AcCl) 및 KI를 이용하여 환원반응을 시켜, 원하는 product를 주요 생성물로 얻을 수 있다. 상기 반응식 2의 반응에 사용되는 용매는 반응식 2에 표시한 대로 MCPBA 반응에는 메틸렌클로라이드(MC)가 사용될 수 있으나 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 산화반응과 환원반응에 사용될 수 있는 시약도 MCPBA와 AcCl/KI에만 한정되는 것은 아니며 이와 유사한 작용을 할 수 있는 산화제 및 환원제의 사용이 가능하다.
- [126] 본 발명은 또한, (a) 약리학적 유효량의 화학식 1의 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 조합;을 포함하는 것으로 구성된 항생제용 의약 조성물을 제공한다.
- [127] 용어 "약제 조성물(pharmaceutical composition)"은 본 발명의 화합물과 희석제 또는 담체와 같은 다른 화학 성분들의 혼합물을 의미한다. 약제 조성물은 생물체내로 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다양한 기술들이 존재하며, 여기에는 경구, 주사, 에어로졸, 비경구, 및 국소 투여 등이 포함되지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 약제 조성물은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 산 화합물들을 반응시켜서 얻어질 수도 있다.
- [128] 용어 "약리학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 투여되는 화합물의 양이 치료하는 장애의 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 경감 또는 줄이거나, 예방을 요하는 질병의 임상학적 마커 또는 증상의 개시를 지연시키는데 유효한 활성성분의 양을 의미한다. 따라서, 약리학적 유효량은, (1) 질환의 진행 속도를 역전시키는 효과, (2) 질환의 그 이상의 진행을 어느 정도 금지시키는 효과, 및/또는(3) 질환과 관련된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 경감(바람직하게는, 제거)하는 효과를 가지는 양을 의미한다. 약리학적 유효량은 치료를 요하는 질병에 대한 공지된 생체내(in vivo) 및 생체외(in vitro) 모델 시스템에서 화합물을 실험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다.
- [129] 용어 "담체(carrier)"는 세포 또는 조직내로의 화합물의 부가를 용이하게 하는 화합물로 정의된다. 예를 들어, 디메틸 술폭사이드(DMSO)는 생물체의 세포 또는 조직내로의 많은 유기 화합물들의 투입을 용이하게 하는 통상 사용되는 담체이다.
- [130] 용어 "희석제(diluent)"는 대상 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 화합물을 용해시키게 되는 물에서 희석되는 화합물로 정의된다. 버퍼 용액에 용해되어 있는 염은 당해 분야에서 희석제로 사용된다. 통상 사용되는 버퍼 용액은 포스페이트 버퍼 식염수이며, 이는 인간 용액의 염 상태를 모방하고

있기 때문이다. 버퍼 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 버퍼 희석제가 화합물의 생물학적 활성을 변형하는 일은 드물다.

- [131] 여기에 사용된 화합물들은 인간 환자에게 그 자체로서, 또는 결합 요법에서와 같이 다른 활성 성분들과 함께 또는 적당한 담체나 부형제와 함께 혼합된 약제 조성물로서, 투여될 수 있다. 본 응용에서의 화합물의 제형 및 투여에 관한 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990에서 확인할 수 있다.
- [132] 본 발명의 약제 조성물은, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당제-제조, 분말화, 에멀션화, 캡슐화, 트래핑과 또는 동결건조 과정들의 수단에 의해, 공지 방식으로 제조될 수 있다.
- [133] 따라서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제 조성물은, 약제학적으로 사용될 수 있는 제형으로의 활성 화합물의 처리를 용이하게 하는 부형제들 또는 보조제들을 포함하는 것으로 구성되어 있는 하나 또는 그 이상의 약리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제조될 수도 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 루트에 따라 좌우된다. 공지 기술들, 담체 및 부형제들 중의 어느 것이라도 적합하게, 그리고 당해 분야, 예를 들어, 앞서 설명한 Remington's Pharmaceutical Sciences에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본 발명에서는 화학식 1의 화합물을 목적하는 바에 따라 주사용 제제 및 경구용 제제 등으로 제형화될 수 있다.
- [134] 주사를 위해서, 본 발명의 성분들은 액상 용액으로, 바람직하게는 Hank 용액, Ringer 용액, 또는 생리 식염수 버퍼와 같은 약리학적으로 맞는 버퍼로 제형될 수 있다. 점막 투과 투여를 위해서, 통과할 배리어에 적합한 비침투성제가 제형에 사용된다. 그러한 비침투성제들은 당업계에 일반적으로 공지되어 있다.
- [135] 경구 투여를 위해서, 화합물들은 당업계에 공지된 약리학적으로 허용되는 담체들을 활성 화합물들과 조합함으로써 용이하게 제형될 수 있다. 이러한 담체들은 본 발명의 화합물들이 정제, 알약, 산제, 입제, 당제, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있도록 하여 준다. 바람직하게는 캡셀제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 가능하고, 특히 캡셀제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다. 경구 사용을 위한 약제 준비는 본 발명의 하나 또는 둘 이상의 화합물들과 하나 또는 둘 이상의 부형제를 혼합하고, 경우에 따라서는 이러한 혼합물을 분쇄하고, 필요하다면 적절한 보조제를 투과한 이후 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당체 코어를 얻을 수 있다. 적절한 부형제들은 락토스, 수크로즈, 만니톨, 또는 소르비톨과 같은 필러; 옥수수 녹말, 밀 녹말, 쌀 녹말, 감자 녹말, 젤라틴, 검 트래거켄스, 메틸 셀룰로우즈, 히드록시프로필메틸-셀룰로우즈, 소듐 카르복시메틸 셀룰로우즈, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 셀룰루오스계 물질 등이다. 필요하다면, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 우뚝가사리, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그것의 염 등의 디스인터그레이팅 에이전트와 마그네슘

스테아레이트와 같은 윤활제, 결합제 등과 같은 담체가 첨가될 수도 있다.

- [136] 경구에 사용될 수 있는 제약 준비물은, 젤라틴 및 글리콜 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 부드러운 밀봉 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴으로 만들어진 밀어 고정하는 캡슐을 포함할 수도 있다. 밀어 고정하는 캡슐은 락토오스와 같은 필러, 녹말과 같은 바인더, 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 활제와의 혼합물로서, 활성 성분들을 포함할 수도 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물들은 지방산, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 용매에 용해 또는 분산될 수도 있다. 또한, 안정화제가 포함될 수도 있다. 경구 투여를 위한 모든 조제들은 그러한 투여에 적합한 함량으로 되어 있어야 한다.
- [137] 화합물들은, 주사에 의해, 예를 들어, 큰 환약 주사나 연속적인 주입에 의해, 비경구 투입용으로 제형화될 수도 있다. 주사용 제형은, 예를 들어, 방부제를 부가한 앰플 또는 멀티-도스 용기로서 단위 용량 형태로 제공될 수도 있다. 조성물은 유성 또는 액상 비히클상의 현탁액, 용액, 에멀션과 같은 형태를 취할 수도 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형용 성분들을 포함할 수도 있다.
- [138] 또한, 활성 성분은, 예를 들어, 발열물질이 제거되고 무균인 물로, 사용 전에 녹여 사용하는 건조 분말의 형태일 수도 있다.
- [139] 화합물들은, 예를 들어, 코코아 버터나 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 기제를 포함하고 있는 좌약 또는 정제관장과 같은 직장 투여 조성물로 제형될 수도 있다.
- [140] 본 발명에서 사용에 적합한 약제 조성물에는, 활성 성분들이 그것의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되어 있는 조성물이 포함된다. 더욱 구체적으로, 치료적 유효량은 치료될 객체의 생존을 연장하거나, 질환의 증상을 방지, 경감 또는 완화시키는데 유효한 화합물의 양을 의미한다. 치료적 유효량의 결정은, 특히, 여기에 제공된 상세한 개시 내용 측면에서, 당업자의 능력 범위내에 있다.
- [141] 단위 용량 형태로 제형화하는 경우, 활성성분으로서 화학식 1의 화합물은 약 1 내지 1,500 mg의 단위 용량으로 함유되는 것이 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 투여량은 환자의 체중, 나이 및 질병의 특수한 성질과 심각성과 같은 요인에 따라 의사의 처방에 따른다. 그러나, 성인 치료에 필요한 투여량은 투여의 빈도와 강도에 따라 하루에 1회 내지 3회 투여할 수 있으며 일회 투여량은 약 1 내지 1,500 mg 범위가 보통이다. 성인에게 근육내 또는 정맥내 투여시 일회 투여량으로 분리하여 하루에 1회 내지 3회 투여할 수 있으며 일회 투여량은 보통 약 1 내지 1,500 mg의 투여량이면 충분할 것이나, 일부 환자의 경우 더 높은 일일 투여량이 바람직할 수 있다.
- [142] 본 발명의 제약 조성물은 기타 임상적으로 유용한 항균제 (예를 들면, β -락탐, 매크롤리드, 퀴놀론 또는 아미노글리코사이드) 또는 기타 항감염제 (예를 들면, 항진균성 트리아졸 또는 암포테리신) 중에서 선택된 한 가지 이상의 공지된

약물과 함께 제형화 할 수 있으며, 또는 이들 한 가지 이상의 공지된 약물과 공동으로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 그람 음성 세균과 항미생물제에 대해 내성인 세균에 대해 활성을 증진시키기 위해, 살균성/투과-증가성 단백질 (BPI) 생성물 또는 유출 펌프 억제제와 함께 제형화하거나 이와 공동으로 투여할 수 있다.

[143] 본 발명의 화합물은 비타민, 예를 들면, 비타민 B2, 비타민 B6, 비타민 B12 및 엽산과 함께 제형화하거나 이와 공동으로 투여할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 사이클로옥시게나제(COX) 억제제, 특히 COX-2 억제제와 함께 제형화하거나 이와 공동으로 투여할 수도 있다.

[144] 본 발명은 또한 화학식 1로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효량으로 사용하여, 항생 처리를 하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[145] 도 1은 철(Fe)의 사이드로포어(siderophore)와 이의 리셉터에 관한 모식도이다;

[146] 도 2는 사이드로포어의 철 이온 수송 과정에 관한 모식도이다.

발명의 실시를 위한 형태

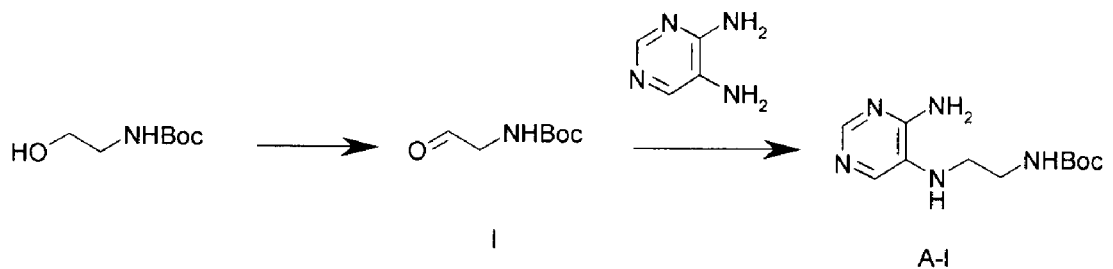
[147] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 제조예, 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[148] 먼저 화학식 1의 화합물을 합성하기 위해 A part와 B part의 합성을 아래 제조예에 나타내었다.

[149]

[150] <제조예 1> 화합물 A-I의 합성

[151]



[152] 1-1) 화합물 I의 합성:

[153] -78°C에서 메틸렌클로라이드(120 mL)가 들어있는 반응용기에 옥살릴클로라이드(1.3 mL, 15 mmol)을 넣고 메틸렌클로라이드(20 mL)에 다이메틸설폭사이드(2.45 mL, 30 mmol)가 들어있는 용액을 천천히 첨가하였다. -78°C에서 10분 교반 후 메틸렌클로라이드(20 mL)에 N-Boc에탄올아민(2 g, 12.4 mmol)이 들어있는 용액을 천천히 첨가하였다. 트리에틸아민(8.64 mL, 62

mmol)을 첨가 후 -78°C에서 30분 교반하고 반응 용기를 상온으로 옮긴 후 30분 교반하였다. 위 반응용액을 물 (100 mL)와 소금물 (100 mL)로 씻어주고 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 관크로마토그래피(n-hex:EA = 3:1 ~ 1:1)을 시행하여 **화합물 I** 270 mg(14%)을 수득하였다.

[154] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.83(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.88(d, J=5.4Hz, 1H), 6.36(br, 2H), 4.81(br, 1H), 3.13(m, 4H), 1.39(s, 9H)

[155]

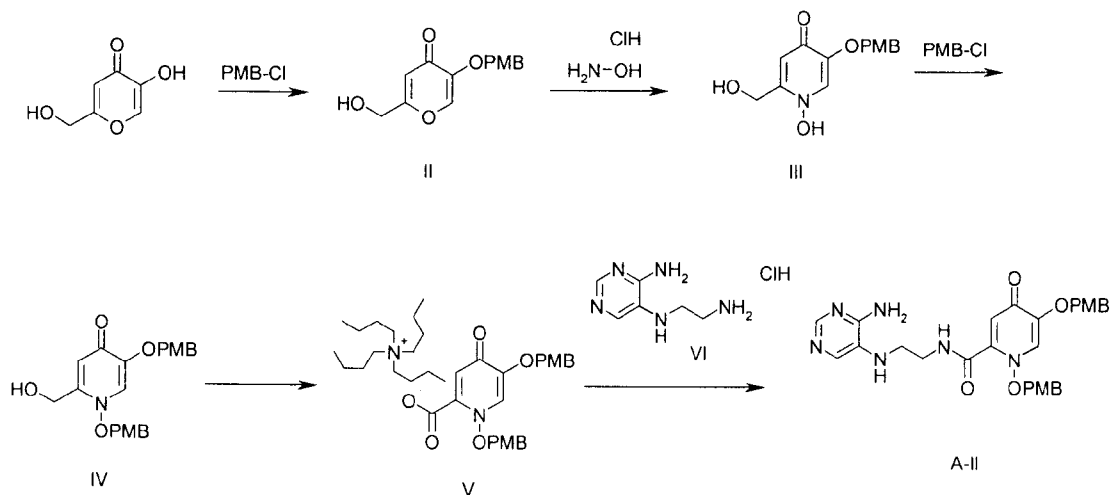
[156] 1-2) **화합물 A-I**의 합성:

[157] 4,5-다이아미노피리미딘 하이드로클로라이드(2.0 g, 18.1 mmol)과 **화합물 I** (3.0 g, 18.8 mmol)을 메탄올 (60 mL)에 녹이고 아세트산(1.0 g, 18.1 mmol)을 첨가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 위 결과물에 소듐시아노보로하이드라이드(2.2 g, 36.3 mmol)을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 관크로마토그래피(MC:MeOH = 50:1 ~ 20:1)을 시행하여 표제화합물 1.09 g (24%)을 수득하였다.

[158]

[159] <제조예 2> **화합물 A-II**의 합성

[160]



[161] 2-1) **화합물 II**의 합성:

[162] 코직 엑시드(50 g, 0.35 mol)를 N,N-다이메틸포름아마이드(900 mL)에 녹이고 포타슘카보네이트(58.4 g, 0.42 mol)와 4-메톡시벤질 클로라이드(61.7 g, 0.39 mol)을 차례로 첨가하였다. 80°C에서 3시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고, 반응용액을 물(800 mL)에 천천히 첨가하여 고체를 얻었다. 고체를 에테르:헥세인=1:1(800 mL) 혼합용매로 씻어주어 **화합물 II** 90 g(98%)을 수득하였다.

[163] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₃) δ 7.51(s, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 2H), 6.90(d, J=8.0Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 5.00(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.81(s, 3H)

[164]

[165] 2-2) **화합물 III**의 합성:

- [166] **화합물 II** (50 g, 0.19 mol)과 하이드록실아민 하이드로클로라이드(66.2 g, 0.95 mol)을 피리딘(620 mL)에 녹이고 70°C~75°C에서 2시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 물(350 mL)에 녹이고 0°C에서 교반하면서 6N 염산(pH 1~2)을 첨가하여 고체를 얻었다. 고체를 에테르(300 mL)로 씻어주어 **화합물 III** 15g(30%)을 수득하였다.
- [167] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.96(s, 1H), 7.38(d, *J*=8.0Hz, 2H), 6.96(d, *J*=8.0Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 5.54(br, 1H), 5.03(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.74(s, 3H)
- [168]
- [169] 2-3) **화합물 IV**의 합성:
- [170] **화합물 III** (31 g, 0.11 mol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(350 mL)에 녹이고 포타슘카보네이트(31 g, 0.22 mol)와 4-메톡시벤질 클로라이드(19.3 g, 0.12mol)을 차례로 첨가하였다. 상온에서 15시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 에틸아세테이트(400 mL)로 희석하였다. 결과물을 감압여과하고 여액을 물(300 mL), 소금물(300 mL)로 씻어주고 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하였다. 결과물을 에테르:헥세인=1:1(400mL) 혼합용매로 씻어주어 **화합물 IV** 42 g(95%)을 수득하였다.
- [171] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 7.27~7.21(m, 5H), 6.99(s, 1H), 6.90(d, *J*=8.0Hz, 2H), 6.86(d, *J*=8.0Hz, 2H), 6.49(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.93(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78(s, 3H)
- [172]
- [173] 2-4) **화합물 V**의 합성:
- [174] **화합물 IV** (20 g, 50.3 mmol)을 메틸렌클로라이드(580 mL)에 녹이고 증류수(50 mL)을 첨가하고 0°C에서 교반하였다. 1M 소듐브로마이드(30 mL), 1M 테트라부틸암모늄브로마이드(55 mL), TEMPO(2.36 g, 15.1 mmol), 소듐하이드로카보네이트 포화수용액(110 mL), 소듐하이포아염소산용액(120 mL, 2.01 mol)을 순차적으로 첨가하였다. 0°C에서 상온으로 1시간 30분 교반한 후 1N 염산(pH6~7)을 첨가하고 t-부탄올(380 mL)과 테트라하이드로퓨란에 녹아있는 2M 2-메틸-2-부텐(607 mL)을 첨가하였다. 소듐클로라이드(45.5 g, 503 mmol)과 소듐다이하이드로젠포스페이트 모노하이드레이트(52 g, 377 mmol)을 증류수(170 mL)에 녹이고, 위 반응용액에 첨가하였다. 상온에서 1시간 교반하였다. 반응용액을 분액깔때기에 넣어 유기층과 수용액층을 분리하고 유기층을 소듐다이하이드로젠포스페이트 포화수용액(800 mL)로 씻어주고 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수 시켜 감압농축하였다. 결과물을 관크로마토그래피(MC : MeOH = 50 : 1 ~ 8 : 1)를 시행하여 **화합물 V** 40 g(61%)을 수득하였다.
- [175] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 7.35(d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.25(d, 8.4Hz, 2H), 6.86(m, 4H), 6.72(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.30(s, 2H), 4.85(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.28(m, 8H), 1.65(m, 8H), 1.42(m, 8H), 0.99(t, *J*=6.6Hz, 12H)

[176]

[177] 2-5) 화합물 A-II의 합성:

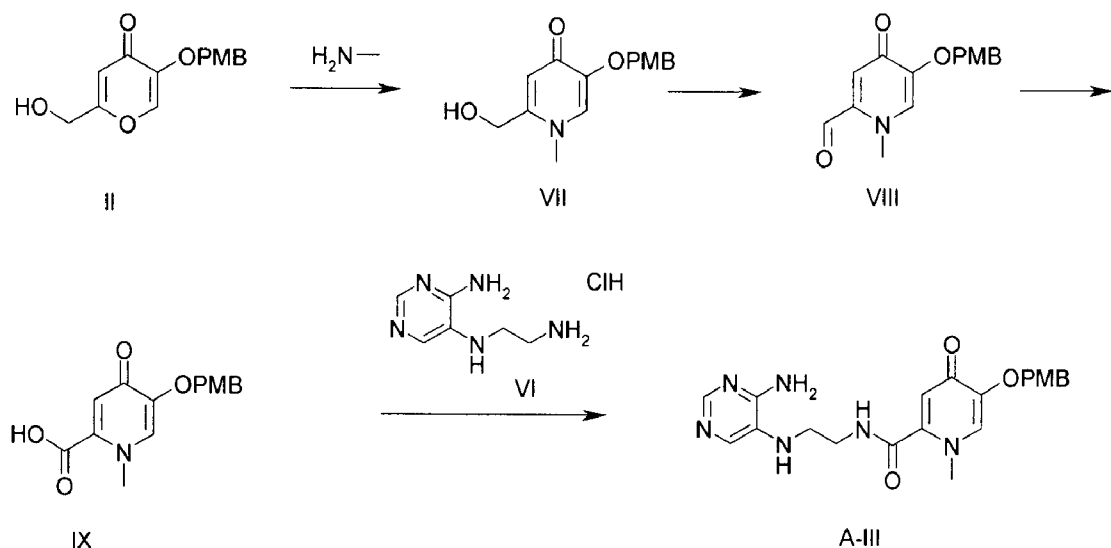
[178] 화합물 VI(1.89 g, 10 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(50 mL)에 녹이고 다이아이소프로필에틸아민 (7.2 mL, 40 mmol), 화합물 V(6.52 g, 10 mmol)을 차례로 첨가한 후 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포노늄 헥사플로로포스페이트(6.24 g, 12 mmol)을 첨가하고 상온에서 30분 교반하였다. 에틸아세테이트(300 mL)로 희석한 후 물(200 mL)과 소금물(150 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 관크로마토그래피 (MC : MeOH = 40 : 1 ~ 10 : 1)를 시행하여 화합물 A-II 2.2 g(40%)을 수득하였다.

[179] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.35(s, 1H), 7.02(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.66(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 6.41(s, 1H), 5.33(s, 2H), 4.77(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.56(t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.10(t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)

[180]

[181] <제조예 3> 화합물 A-III의 제조

[182]



[183] 3-1) 화합물 VII의 제조:

[184] 화합물 II (1.0 g, 3.81 mmol)과 에탄올에 녹아있는 33% 메틸아민(19 mL)을 첨가한 후 상온에서 20시간 교반하였다. 흰색 고체를 감압여과하고 에탄올(50 mL)과 에테르(20 mL)로 씻어주어 화합물 VII 778 mg(75%)을 수득하였다.

[185] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53(s, 1H), 7.34(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.94(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.21(s, 1H), 5.55(brs, 1H), 4.91(s, 2H), 4.36(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.58(s, 3H)

[186]

[187] 3-2) 화합물 VIII의 제조:

[188] 화합물 VII (778 mg, 2.83 mmol)을 다이메틸설폭사이드(7 mL)에 녹이고 트리에틸아민(1.3 g, 12.7 mmol), 메틸렌클로라이드(7 mL), 설퍼 트리옥사이드

컴플렉스(1.35 g, 8.48 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반하였다. 반응용액을 클로로포름(150 mL)으로 희석한 후 물(30 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 관크로마토그래피(MC : MeOH = 30 : 1 ~ 10 : 1)를 시행하여 **화합물 VIII** 718 mg(93%)을 수득하였다.

[189] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 9.61(s, 1H), 7.34(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.99(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.88(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.18(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.80(s, 3H)

[190]

[191] 3-3) **화합물 IX**의 제조:

[192] **화합물 VIII**(718 mg, 2.63 mmol)을 t-부탄올(8.5mL)와 테트라하이드로퓨란(8.5 mL) 혼합용매에 녹이고 테트라하이드로퓨란에 녹아있는 2M 2-메틸-2-부텐(3.3 mL)을 첨가한 후 상온에서 교반하였다. 위 반응용액에 소듐클로라이드(1.9 g, 21.0 mmol)과 소듐다이하이드로젠포스페이트 모노하이드레이트(2.1 g, 15.2 mmol)을 물(8.5mL)에 녹이고, 위 반응용액에 첨가하였다. 상온에서 1시간 교반하였다. 반응용액의 흰색고체를 감압여과하고 물(4 mL)에 녹이고 1N 염산(pH1~2)을 첨가하여 흰색고체를 생성시켜 감압 여과하였다. 에틸아세테이트(50 mL)와 에테르(50 mL)로 씻어주어 **화합물 IX** 510 mg(67%)을 수득하였다.

[193] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.79(s, 1H), 7.37(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.71(s, 1H), 4.97(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.76(s, 3H)

[194]

[195] 3-4) **화합물 A-III**의 제조:

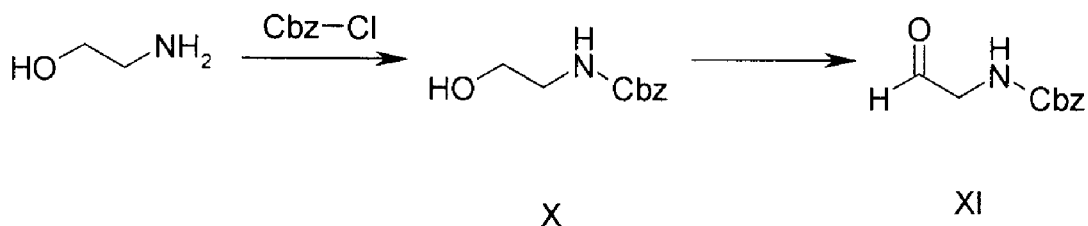
[196] **화합물 VI**(34.5 mg, 0.18 mmol)와 **화합물 IX**(52.6 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 **화합물 A-III** 19.4 mg(25%)을 수득하였다.

[197] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.96(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.56(s, 1H), 5.02(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.61(t, $J=6.0\text{Hz}$, 3.39(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)

[198]

[199] <제조예 4> **화합물 XI**의 합성

[200]



[201] 4-1) **화합물 X**의 제조:

[202] 2-아미노에탄올(2.0 g, 32.7 mmol)을 메틸렌클로라이드(110 mL)에 녹이고 벤질옥시카보닐클로라이드(5.07 g, 29.8 mmol)과 트리에틸아민(4.44 g, 44.6 mmol)을 순차적으로 첨가한 후 상온에서 1시간 교반하였다. 반응용액에 물(40

mL) 첨가하여 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하여 **화합물 X** 4.05 g(70%)을 수득하였다.

[203] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.40(m, 5H), 5.19(brs, 1H), 5.11(s, 2H), 3.73(t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 3.37(q, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.23(brs, 1H)

[204]

[205] 4-2) **화합물 XI**의 제조:

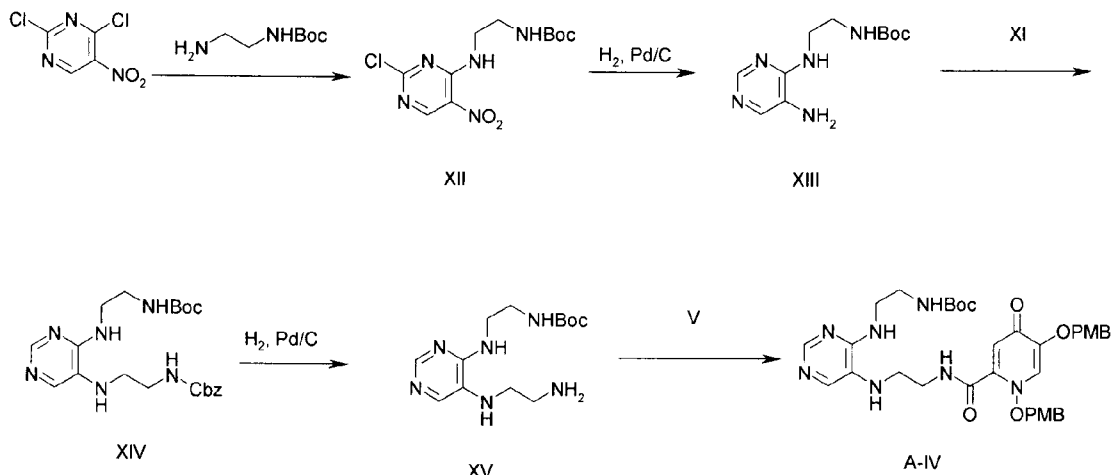
[206] **화합물 X**(3 g, 15.3 mmol)을 이용하여 제조예 3-2와 동일한 방법으로 **화합물 XI** 2.72 g(91%)을 수득하였다.

[207] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 9.66(s, 1H), 7.39(m, 5H), 5.44(brs, 1H), 5.13(s, 2H), 4.16(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

[208]

[209] <제조예 5> **화합물 A-IV**의 제조

[210]



[211] 5-1) **화합물 XII**의 제조:

[212] 2,4-다이클로로-5-나이트로피리미딘 (3 g, 15.4 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (50 mL)에 녹이고 아이소프로필에틸아민(2.0 g, 15.4 mmol)을 첨가하였다. -78°C 에서 N-Boc-에틸렌디아민(2.48 g, 15.4 mmol)을 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 녹여서 천천히 첨가하고 50분 교반 한 후 상온에서 10분 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 판크로마토그래피(EA : Hex = 1:4 ~ 1:3)를 시행하여 **화합물 XII** 3.16 g(64%)을 수득하였다.

[213] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 9.05(s, 1H), 8.80(br, 1H), 4.84(br, 1H), 3.78(q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.48(q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.43(s, 9H)

[214]

[215] 5-2) **화합물 XIII**의 제조:

[216] **화합물 XII**(3.1 g, 9.75 mmol)을 사용하여 메탄올(50 mL)에 녹이고 10% 팔라듐차콜(1 g, 0.98 mmol)을 첨가한 후 수소 가스를 퍼지하고 상온에서 40분 교반하였다. 반응용액을 셀라이트 여과한 후 감압 농축하여 **화합물 XIII** 2.8g (99%)을 수득하였다.

[217] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.62(br, 1H), 8.33(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 5.88(brs, 2H), 3.45(br, 2H), 3.19(br, 2H), 1.35(s, 9H)

[218]

[219] 5-3) 화합물 **XIV**의 제조:

[220] 화합물 **XIII**(1.02 g, 3.52 mmol)에 1,2-다이클로로에테인(34 mL), 다이아이소프로필에틸아민(455 mg, 3.52 mmol), 화합물 **XI**(796 mg, 4.12 mmol), 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(1.12 g, 5.28 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 상온에서 3시간 교반하였다. 반응용액에 메틸렌클로라이드(180 mL)로 희석한 후 물(100 mL), 소금물(100 mL)로 순차적으로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 관크로마토그래피(MC:MeOH = 60:1 ~ 20:1)를 시행하여 화합물 **XIV** 218 mg(14%)을 수득하였다.

[221] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.22(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.34~7.30(m, 5H), 5.77(br, 1H), 5.46(br, 1H), 5.18(br, 1H), 5.11(s, 2H), 3.58(br, 2H), 3.54(br, 2H), 3.38(br, 2H), 3.20(br, 2H), 1.39(s, 9H)

[222]

[223] 5-4) 화합물 **XV**의 제조:

[224] 화합물 **XIV**(218 mg, 0.51 mmol)을 사용하여 제조에 5-2와 동일한 방법으로 화합물 **XV** 150 mg(100%)을 수득하였다. 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[225]

[226] 5-5) 화합물 **A-IV**의 제조:

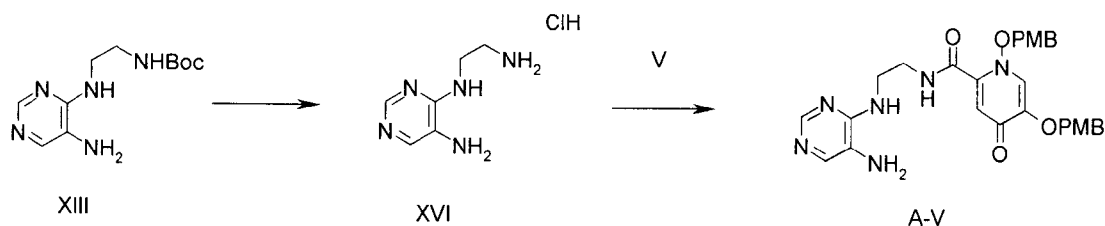
[227] 화합물 **XV**(150 mg, 0.51 mmol)과 화합물 **V** (330 mg, 0.51 mmol)를 사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-IV** 198 mg (57%)을 수득하였다.

[228] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.22(s, 1H), 8.44(br, 1H), 8.09(s, 1H), 7.55(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.29(s, 1H), 7.03(s, 2H), 6.94(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.67(d, J = 7.2Hz, 2H), 6.44(m, 3H), 5.49(br, 2H), 4.48(s, 2H), 4.32(br, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.60(br, 2H), 3.42(br, 2H), 3.09(br, 2H), 2.79(br, 2H), 1.39(9H)

[229]

[230] <제조예 6> 화합물 **A-V**의 제조

[231]



[232] 6-1) 화합물 **XVI**의 제조:

[233] 화합물 **XIII**(90 mg, 0.35 mmol)에 1,4-다이옥세인에 녹아있는 4M 염산을 첨가한 후 상온에서 1시간 교반하였다. 반응용액을 감압증류하고 건조하여 화합물 **XVI** 70mg(100%)을 수득하였다. 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[234]

[235] 6-2) 화합물 A-V의 제조:

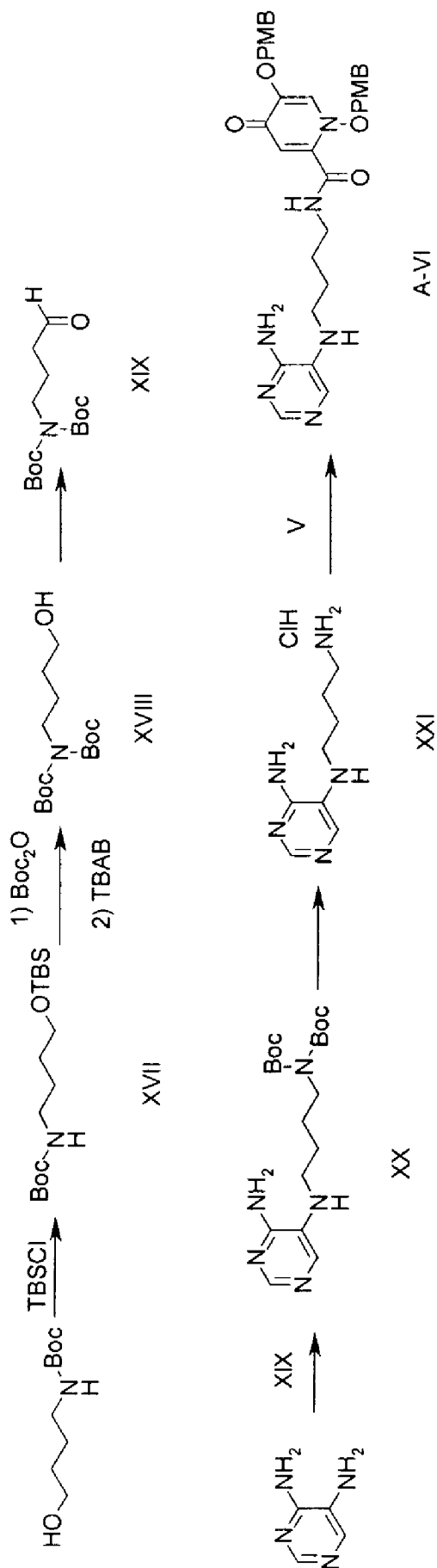
[236] 화합물 XVI (60 mg, 0.31 mmol)과 화합물 V (206 mg, 0.31 mmol)를 사용하여 제조예 2-5과 동일한 방법으로 화합물 A-V 103 mg(59%)을 수득하였다.

[237] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.55(br, 1H), 8.05(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 6.92(m, 4H), 6.69(br, 1H), 6.60(d, *J* = 7.8Hz, 2H), 6.33(s, 1H), 5.35(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.44(br, 2H), 3.34(br, 2H)

[238]

[239] <제조예 7> 화합물 A-VI의 제조

[240]



[241] 7-1) 화합물 XVII의 제조:

[242] 터트-부틸 4-하이드록시부틸카바메이트(1.5 g, 7.93 mmol)을 메틸렌클로라이드(36 mL)에 녹이고 이미다졸(1.35 g, 19.8 mmol)과 터트-부틸 다이메틸실릴클로라이드(1.43 g, 9.51 mmol)를 0°C에서 순차적으로 첨가하였다. 반응용액을 에테르(250 mL)로 희석한 후 물(40 mL x 2), 소금물(40 mL x 2)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축하여 화합물 XVII 2.4 g(100%)을 수득하였다.

[243] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 4.68(s, 1H), 3.63(m, 2H), 3.13(br, 2H), 1.54(m, 4H), 1.43(s, 9H), 0.88(s, 9H), 0.04(s, 6H)

[244]

[245] 7-2) 화합물 XVIII의 제조:

[246] 화합물 XVII(2.5 g, 8.23 mmol)을 테트라하이드로퓨란(50 mL)으로 녹이고 헥세인에 녹아있는 1.6 M n-부틸리튬을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 다이-터트-부틸 다이카보네이트(2.15 g, 9.88 mmol)를 첨가한 후 상온에서 2시간 교반하였다. 반응용액을 에테르(300 mL)로 희석한 후 물(30 mL), 소금물(30 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하였다. 위 결과물을 테트라하이드로퓨란(18 mL)에 녹이고 테트라하이드로퓨란에 녹아있는 1.0 M 테트라부틸암모니움브로마이드(14.8 mL, 14.8 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 4시간 30분 교반하였다. 반응용액을 에테르(150 mL)로 희석한 후 물(30 mL x 2), 소금물(40 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 판크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 4)를 시행하여 화합물 XVIII 1.33 g(56%)을 수득하였다.

[247] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 3.68(m, 2H), 3.61(t, J=7.2Hz, 2H), 1.68(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.50(s, 18H)

[248]

[249] 7-3) 화합물 XIX의 제조:

[250] 화합물 XVIII(330 mg, 1.14 mmol)을 다이메틸설폭사이드(2.5 mL)에 녹이고 다이아이소프로필에틸아민(300 mg, 2.30 mmol), 메틸렌클로라이드(2.5 mL), 설퍼 트리옥사이드 콤플렉스(370 mg, 2.28 mmol)를 -20°C에서 첨가한 후 상온에서 30분 교반하였다. 반응용액을 에틸아세테이트(150 mL)로 희석한 후 물(40 mL), 소금물(40 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압농축하여 화합물 XIX 333 mg(100%)을 수득하였다.

[251] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 9.78(s, 1H), 3.63(t, J=7.2Hz, 2H), 2.48(t, J=7.2Hz, 2H), 1.91(m, 2H), 1.50(s, 18H)

[252]

[253] 7-4) 화합물 XX의 제조:

[254] 4,5-다이아미노피리미딘(182 mg, 1.65 mmol)와 화합물 XIX(948 mg, 3.30 mmol)을 이용하여 제조에 5-3과 동일한 방법으로 화합물 XX 220 mg(35%)을

수득하였다.

[255] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.09(s, 1H), 7.63(s, 1H), 5.84(br, 2H), 3.65(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.15(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.74(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.50(s, 18H)

[256]

[257] 7-5) 화합물 **XXI**의 제조:

[258] 화합물 **XX**(220 mg, 0.58 mmol)를 사용하여 제조에 6-1과 동일한 방법으로 화합물 **XXI** 111 mg(89%)을 수득하였다.

[259]

[260] 7-6) 화합물 **A-VI**의 제조:

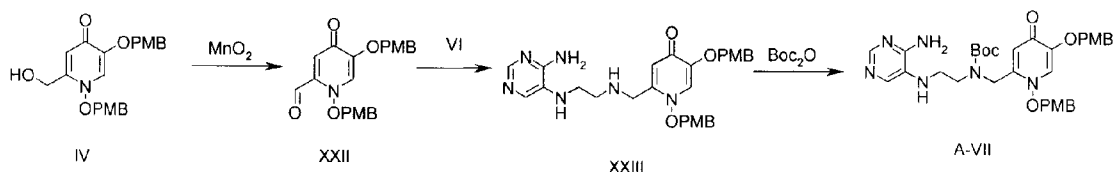
[261] 화합물 **XXI**(110 mg, 0.50 mmol)과 화합물 **V**(330 mg, 0.50 mmol)를 사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-VI** 153 mg(53%)을 수득하였다.

[262] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.36(br, 1H), 7.98(s, 1H), 7.44(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 7.33(s, 1H), 7.11(br, 1H), 6.94(m, 4H), 6.65(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.25(s, 1H), 5.85(br, 2H), 5.34(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.26(br, 2H), 2.78(br, 2H), 1.63(br, 2H), 1.44(br, 2H)

[263]

[264] <제조예 8> 화합물 **A-VII**의 제조

[265]



[266] 8-1) 화합물 **XXII**의 제조:

[267] 화합물 **IV**(1.0 g, 2.51 mmol)을 아세트나이트릴(13 mL)에 녹이고 50°C에서 망가니즈(IV)옥사이드(5.5 g, 63.5 mmol)를 첨가하여 7시간 교반하였다. 반응용액을 셀라이트 여과 및 감압농축한 후 판크로마토그래피(MC : MeOH = 40 : 1)를 시행하여 혼합물 **XXII**로 0.73 g(24%)을 수득하였다.

[268]

[269] 8-2) 화합물 **XXIII**의 제조:

[270] 화합물 **VI**(60 mg, 0.39 mmol), 화합물 **XXII**(232 mg, 0.59 mmol)을 메탄올 (13 ml)에 녹이고 아세트산 10방울을 첨가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 위 결과물에 소듐시아노보로하이드라이드(370 mg, 587 mmol)을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 판크로마토그래피(MC : MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1)을 시행하여 화합물 **XXIII** 40 mg(20%)을 수득하였다.

[271] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.05(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.20(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.05(s, 1H), 6.88(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.81(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.42(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.76(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.12(br, 2H), 2.90(br, 2H)

[272]

[273] 8-3) 화합물 A-VII의 제조:

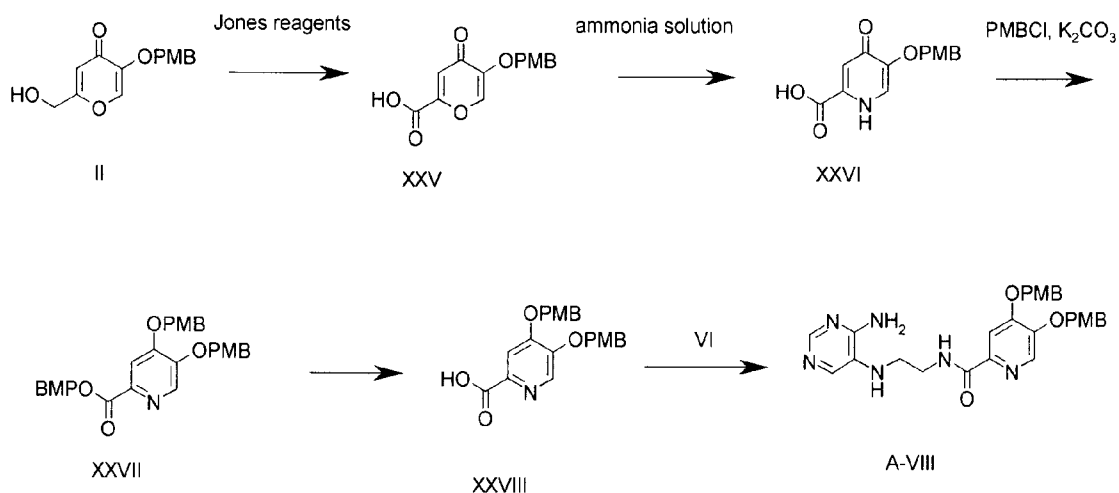
[274] 화합물 XXIII(40 mg, 0.07 mmol)을 테트라하이드로퓨란(1 mL)와 메탄올(0.5 mL)에 녹이고 다이-tert-부틸 다이카보네이트(18 mg, 0.08 mmol)를 첨가한 후 1시간 30분 환류 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 관크로마토그래피(MC : MeOH = 50 : 1 ~ 8 : 1)를 시행하여 화합물 A-VII 16 mg(34%)을 수득하였다.

[275] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.08(s, 1H), 7.49~7.43(br, 1H), 7.22(br, 2H), 7.14(br, 2H), 7.09~7.02(br, 1H), 6.91~6.87(br, 2H), 6.79(br, 2H), 6.12~6.02(s, 1H), 5.03(s, 1H), 4.97(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.72(s, 1H), 4.45(s, 1H), 4.22(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.36(br, 2H), 3.1~3.02(2H), 1.44~1.35(br, 9H)

[276]

[277] <제조예 9> 화합물 A-VIII의 제조

[278]



[279] 9-1) 화합물 A-VIII의 제조:

[280] 화합물 II(2 g, 7.63 mmol)을 아세톤(100 mL)에 열을 가하여 녹이고 존스 시약(황산 1.88 mL, 증류수 6 mL, CrO_3 2.14 g)을 천천히 0°C 에서 첨가하였다. 0°C 에서 1시간 교반 후 상온에서 1시간 추가 교반하였다. 메탄올(20 mL)을 첨가 후 상온에서 5분 교반하였다. 생성된 고체를 감압여과하여 제거하고 여액을 감압농축하였다. 생성된 고체를 메탄올로 씻어주어 화합물 XXV 560 mg(27%)을 수득하였다.

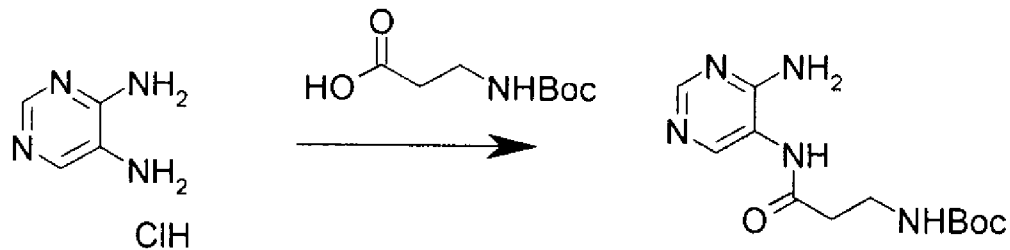
[281] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34(s, 1H), 7.37(d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 6.92(s, 1H), 4.90(s, 2H), 3.76(s, 3H)

[282]

[283] 9-2) 화합물 XXVI의 제조:

[284] 화합물 XXV(550 mg, 2 mmol)을 암모니아수(15 mL)에 넣고 2시간 동안 환류교반하였다. 추가로 암모니아수(7 mL)을 더 넣어주고 1시간 환류교반 후 상온으로 냉각 후 감압농축하여 과량의 암모니아를 제거하였다. 5N 염산용액으로 산성화시키고 생성된 고체를 감압여과하여 화합물 XXVI 500 mg(91%)을 수득하였다.

- [285] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.88(br, 1H), 7.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.19(br, 1H), 6.91(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.15(s, 2H), 3.72(s, 3H)
- [286]
- [287] 9-3) 화합물 **XXVII**의 제조:
- [288] 화합물 **XXVI**(200 mg, 0.73 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(9 mL)에 녹이고 포타슘카보네이트(1 g, 7.3 mmol), 4-메톡시벤질 클로라이드(570 mg, 3.64 mmol)을 차례로 첨가하였다. 60°C에서 18시간 교반 후 에틸아세테이트 (60 mL)로 희석하였다. 결과물을 감압여과하고 여액을 물(30 mL x 3), 소금물(30 mL)로 씻어주고 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압 농축하였다. 결과물을 판크로마토그래피(SiO_2 , n-hex : EA = 3 : 1 ~ 1 : 1)을 이용하여 화합물 **XXVII** 220 mg(59%)을 수득하였다.
- [289] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.22(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.39~7.23(m, 6H), 6.88~6.84(m, 6H), 5.31(s, 2H), 5.15(s, 2H), 5.12(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H)
- [290]
- [291] 9-4) 화합물 **XXVIII**의 제조:
- [292] 화합물 **XXVII**(220 mg, 427 μmol)을 테트라하이드로퓨란(11 mL)에 녹이고 2N 포타슘하이드록사이드 수용액 (4.4 mL)을 첨가 후 1.5시간동안 환류교반하였다. 상온으로 냉각 후 감압농축하여 유기용매를 제거 하고 1N 염산 수용액으로 산성화하였다. 생성된 고체를 감압여과하여 화합물 **XXVIII** 160 mg(95%)을 수득하였다.
- [293] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.31(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.35(m, 4H), 6.93(m, 4H), 5.21(s, 2H), 5.18(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.70(s, 3H)
- [294]
- [295] 9-5) 화합물 **A-VIII**의 제조:
- [296] 화합물 **VI** (86 mg, 455 μmol)과 화합물 **XXVIII** (150 mg, 380 μmol)을 이용하여 제조에 2-5과 동일한 방법으로 화합물 **A-VIII** 110 mg(55%)을 수득하였다.
- [297] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.79(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.25(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.39(m, 4H), 6.97(m, 4H), 6.40(br, 2H), 5.22(s, 2H), 5.20(s, 2H), 4.97(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.51(q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.21(q, $J=6\text{Hz}$, 2H)
- [298]
- [299] <제조예 10> 화합물 **A-IX**의 제조
- [300]

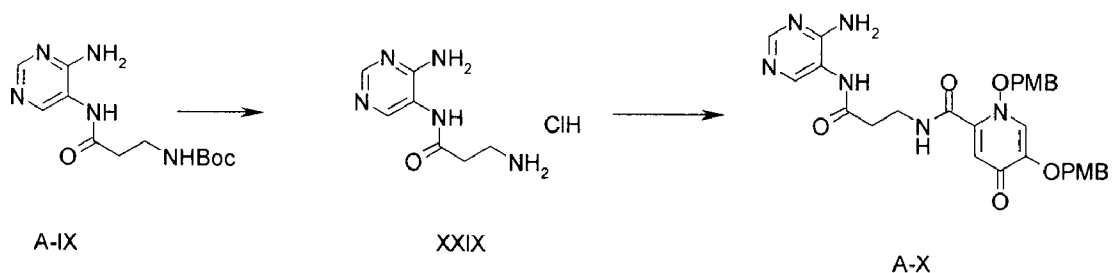
**A-IX**

- [301] 4,5-다이아미노피리미딘 하이드로클로라이드(100 mg, 0.91 mmol)과 4-다이메틸아미노피리딘(22 mg, 0.18 mmol)을 메틸렌클로라이드(3 mL)에 녹이고 3-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판오닉 엑시드를 첨가하였다. 0°C에서 다이아이소프로필 카보다이이미드(138 mg, 1.1 mmol)를 천천히 첨가한 후 상온에서 교반하였다. 반응 용액을 감압농축하고 판크로마토그래피(MC : MeOH = 40 : 1 ~ 10 : 1)를 시행하여 **화합물 A-IX** 133 mg(52%)을 수득하였다.
- [302] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 8.44(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.17(br, 1H), 5.67(br, 1H), 5.16(br, 1H), 3.56(q, J=9.0Hz, 2H), 2.69(t, J=9.0Hz, 2H), 1.45(s, 9H)

[303]

[304] <제조예 11> **화합물 A-X**의 제조

[305]

[306] 11-1) **화합물 XXIX**의 제조:

[307] **화합물 A-IX**(146 mg, 0.52 mmol)를 사용하여 제조예 6-1과 동일한 방법으로 **화합물 XXIX** 112 mg (100%)을 수득하였다.

[308]

[309] 11-2) **화합물 A-X**의 제조:

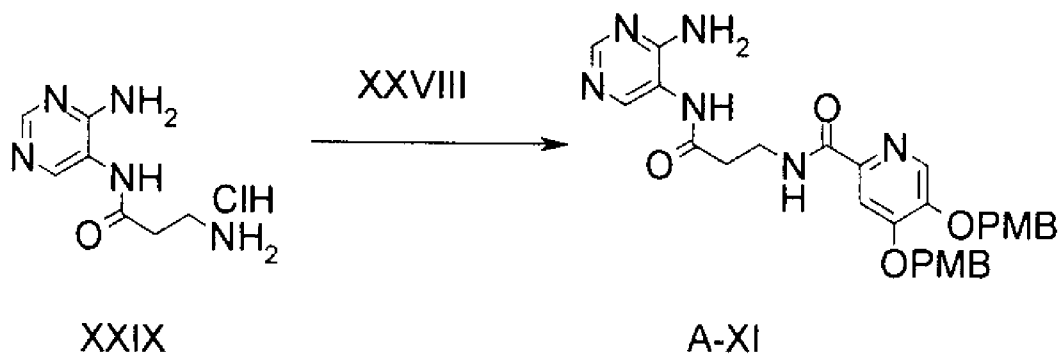
[310] **화합물 XXIX**(63 mg, 0.29 mmol)과 **화합물 V**(189 mg, 0.29 mmol)를 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 **화합물 A-X** 102 mg(61%)을 수득하였다.

[311] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.29(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.27(br, 2H), 7.09(br, 2H), 6.97(s, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 2H), 6.77(d, J=7.8Hz, 2H), 6.38(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.51(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.53(br, 2H), 2.47(br, 2H)

[312]

[313] <제조예 12> **화합물 A-XI**의 제조

[314]



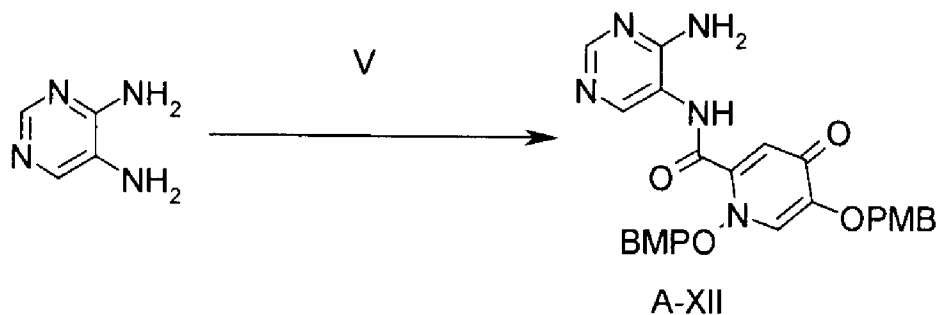
[315] 화합물 XXIX (66.3 mg, 0.30 mmol)와 화합물 XXVIII (120 mg, 0.30 mmol)을 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XI 147 mg(86%)을 수득하였다.

[316] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.36(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.16(s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.75(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.72(t, $J=6\text{Hz}$, 2H)

[317]

[318] <제조예 13> 화합물 A-XII의 제조

[319]



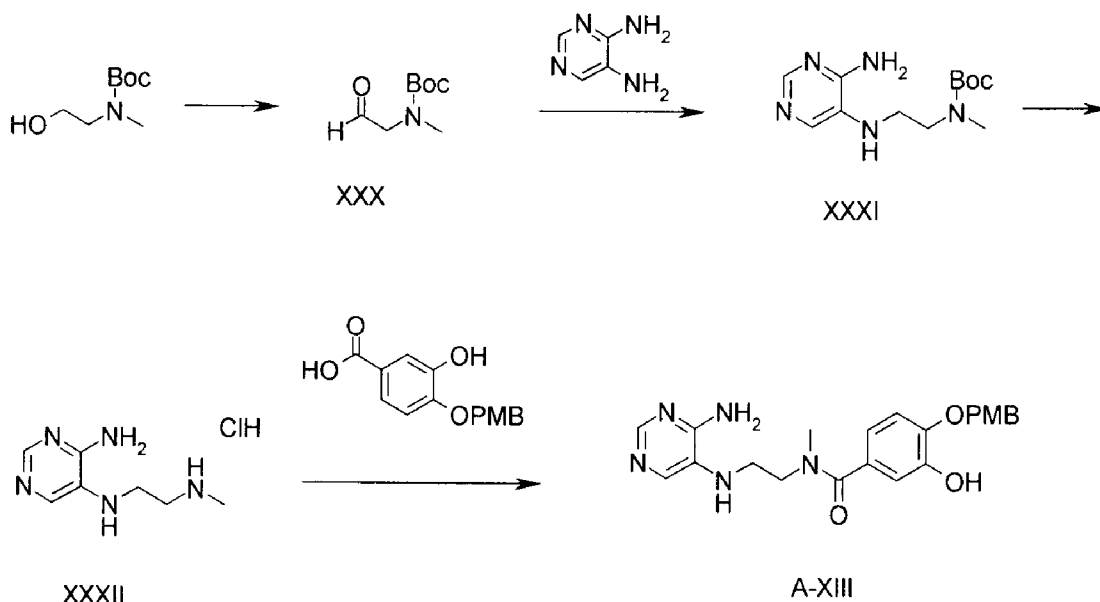
[320] 4,5-다이아미노피리미딘(200 mg, 1.81 mmol)과 화합물 V (1.18g, 1.81 mmol)를 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XII 146 mg(16%)을 수득하였다.

[321] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.38(m, 4H), 6.98(m, 4H), 5.28(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)

[322]

[323] <제조예 14> 화합물 A-XIII의 제조

[324]



[325] 14-1) 화합물 **XXX**의 제조:

[326] 티트-부틸 2-하이드록시에틸(메틸)카바메이트(17 g, 97 mmol)을 이용하여 제조에 3-2와 동일한 방법으로 화합물 **XXX** 12 g(71%)을 수득하였다.

[327] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 9.61(s, 1H), 3.92(s, 2H), 2.92(s, 3H), 1.46(s, 9H)

[328]

[329] 14-2) 화합물 **XXXI**의 제조:

[330] 4,5-디아미노피리미딘(200 mg, 1.82 mmol)과 화합물 **XXX** (536 mg, 3.09 mmol)을 이용하여 제조에 8-2와 동일한 방법으로 화합물 **XXXI** 180mg(38%)을 수득하였다.

[331] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 8.09(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.74(br, 2H), 3.48~3.32(m, 4H), 2.97(s, 3H), 1.46(s, 9H)

[332]

[333] 14-3) 화합물 **XXXII**의 제조:

[334] 화합물 **XXXI** (180 mg, 0.67 mmol)에 제조에 6-1과 동일한 방법으로 화합물 **XXXII**을 수득하였다. 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[335]

[336] 14-4) 화합물 **A-XIII**의 제조:

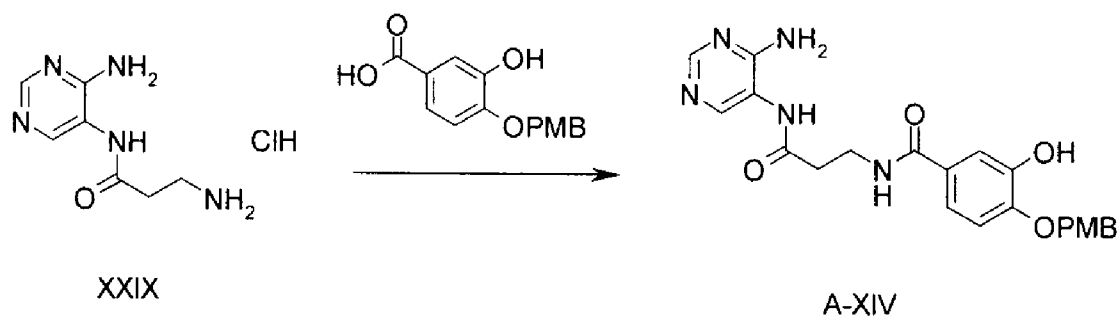
[337] 화합물 **XXXII** (70 mg, 0.34 mmol)과 3-하이드록시-4-(4-메톡시벤질옥시)벤조익 엑시드(103 mg, 0.38 mmol)을 이용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-XIII** 30 mg(22%)을 수득하였다.

[338] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 8.11(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.37(d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.03(br, 1H), 6.93(d, *J*=8.4Hz, 2H), 6.81(br, 1H), 5.21(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.42(br, 5H), 3.07(br, 2H)

[339]

[340] <제조예 15> 화합물 A-XIV 의 제조

[341]



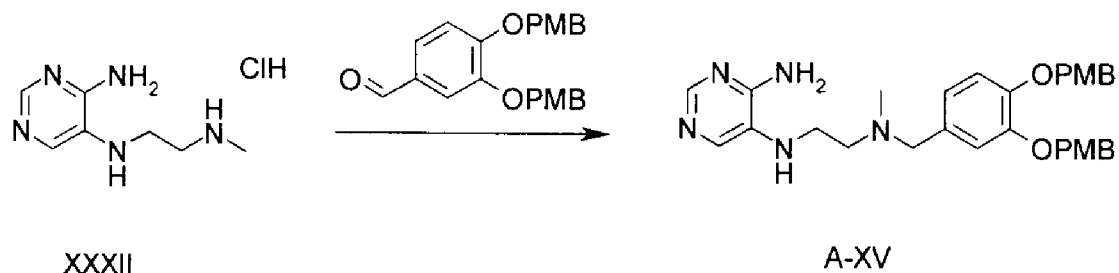
[342] 화합물 XXIX(35 mg, 0.16 mmol)과 3-하이드록시-4-(4-메톡시벤질옥시)벤조익 엑시드(49 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XIV 35 mg(49%)을 수득하였다.

[343] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.41(d, J =8.4Hz, 2H), 7.29(d, J =1.8Hz, 1H), 7.26(dd, J =1.8Hz, 9.4Hz, 1H), 7.04(d, J =8.4Hz, 2H), 6.95(d, J =8.4Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.54(t, J =7.2Hz, 2H), 2.61(t, J =7.2Hz, 2H)

[344]

[345] <제조예 16> 화합물 A-XV 의 제조

[346]



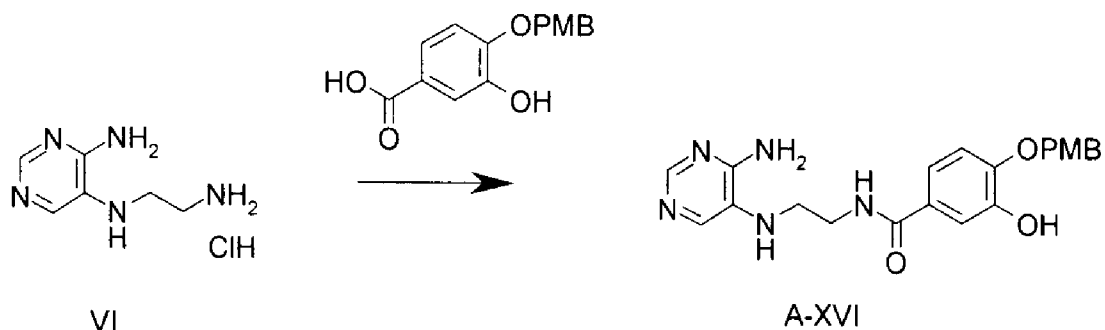
[347] 화합물 XXXII(200 mg, 0.98 mmol)와 3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)벤즈알데하이드 (408 mg, 1.08 mmol)를 사용하여 제조예 8-2와 동일한 방법으로 화합물 A-XV 221 mg(43%)을 수득하였다.

[348] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.94(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(m, 4H), 7.08(br, 1H), 6.99(br d, 1H), 6.90(m, 5H), 5.94(br, 2H), 4.97(s, 2H), 4.94(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.30(br, 5H), 2.85(br, 2H), 2.41(m, 2H), 3.02(d, J =4.2Hz, 3H)

[349]

[350] <제조예 17> 화합물 A-XVI 의 제조

[351]

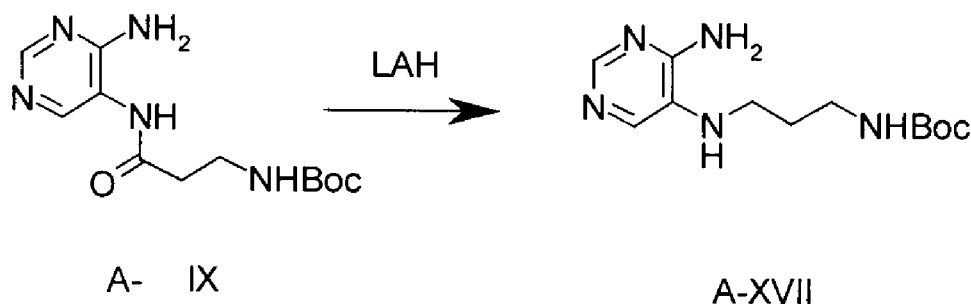


- [352] 화합물 **VI**(95 mg, 500 μ mol)과 3-하이드록시-4-(4-메톡시벤질옥시)벤조익 엑시드(165 mg, 600 μ mol)을 이용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-XVI** 40 mg(20%)을 수득하였다.
- [353] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.17(s, 1H) 8.30 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.8 (s, 1H) 7.52(s, 1H), 7.36(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.28(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4H, 1H), 7.00(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.34(br, 2H) 5.04(s, 2H), 4.93(br, 1H) 3.71(s, 3H), 3.38(q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.17(q, $J=6\text{Hz}$, 2H)

[354]

[355] <제조예 18> 화합물 **A-XVII** 의 제조

[356]



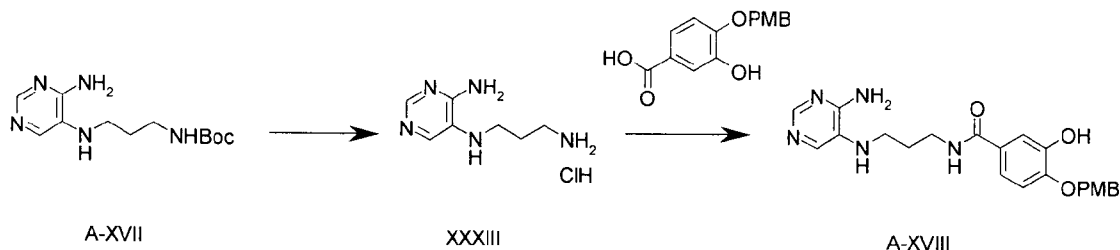
- [357] 화합물 **A-IX** (450 mg, 1.6 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(12 mL)에 녹이고 0°C에서 리튬알루미늄하이드라이드 (152 mg, 3.2 mmol)을 나누어서 천천히 첨가하였다. 상온에서 3시간 교반 후 15% 소듐하이드록사이드 수용액 (200 μ L) 첨가 후 상온에서 1시간 교반하고 생성된 고체를 감압여과였다. 받아진 여액을 감압농축하고 결과물을 관크로마토그래피를 수행하여 (SiO_2 , MC : MeOH = 30 : 1 ~ 10 : 1) 화합물 **A-XVII** 140 mg (33%)을 수득하였다.

- [358] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1 + CD_3OD) δ 8.01(s, 1H), 7.44(s, 1H), 3.23~3.12(m, 4H), 1.85(m, 2H), 1.48(s, 9H)

[359]

[360] <제조예 19> 화합물 **A-XVIII** 의 제조

[361]



[362] 19-1) 화합물 XXXIII의 제조:

[363] 화합물 **A-XVII**(150 mg, 560 μ mol)을 이용하여 제조예 6-1과 동일한 방법으로 화합물 **XXXIII** 110 mg (100%)을 수득하였다.

[364]

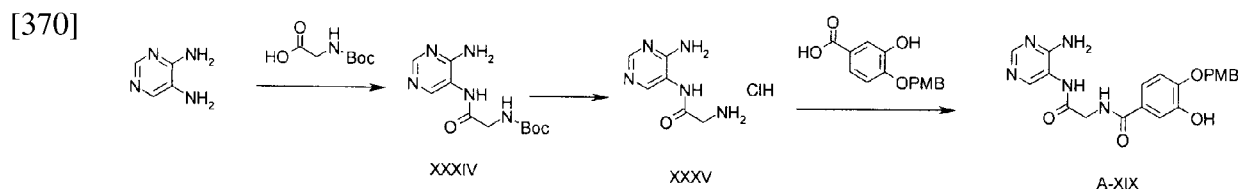
[365] 19-2) 화합물 A-XVIII의 제조:

[366] 화합물 **XXXIII**(50 mg, 245 μ mol)과 3-하이드록시-4-(4-메톡시벤질옥시)벤조익엑시드(92 mg, 335 μ mol)을 이용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-XVIII** 35 mg (41%)을 수득하였다.

[367] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.15(s, 1H), 8.24(t, *J*=6Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.37(d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.26(d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.22(dd, *J*=8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.99(d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.90(d, *J*=8.4Hz), 6.37(br, 2H), 5.03(s, 2H), 4.73(t, *J* =5.4Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.30(m, 2H), 3.04(q, *J*=6.6Hz, 2H), 1.80(m, 2H)

[368]

[369] <제조예 20> 화합물 A-XIX 의 제조



[371] 20-1) 화합물 XXXIV의 제조:

[372] 4,5-다이아미노피리미딘(500 mg, 4.54 mmol)과 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트 엑시드(876 mg, 4.99 mmol)를 사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **XXXIV** 854 mg (70%)을 수득하였다.

[373] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 8.46(s, 1H), 8.25(br, 1H), 8.11(br, 1H), 5.45(br d, 3H), 3.91(s, 2H), 1.48(s, 9H)

[374]

[375] 20-2) 화합물 XXXV의 제조:

[376] 화합물 XXXIV(854 mg, 3.19 mmol)을 사용하여 제조에 6-1과 동일한 방법으로 화합물 XXXV 650 mg(100%)을 수득하였다.

[377]

[378] 20-3) 화합물 A-XIX의 제조:

[379] 화합물 XXXV(250 mg, 1.23 mmol)과 3-하이드록시-4-(4-메톡시벤질옥시)벤조익 엑시드(337 mg, 1.23 mmol)을

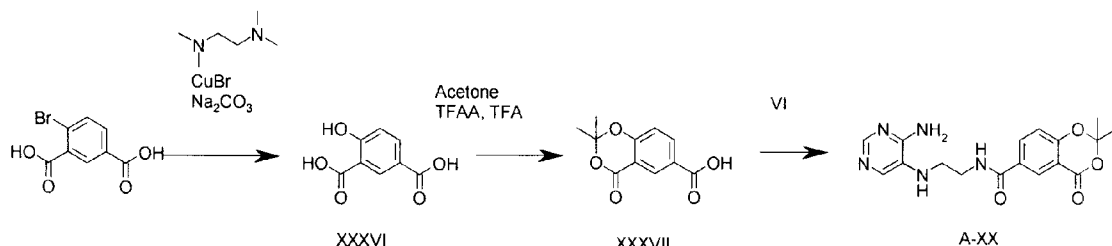
사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XIX 357 mg(68%)을 수득하였다.

[380] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.24(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.41(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.35~7.31(m, 2H), 7.07(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.79(br, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.02(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H)

[381]

[382] <제조예 21> 화합물 A-XX의 제조

[383]



[384] 21-1) 화합물 XXXVI의 제조:

[385] 4-브로모아소프탈릭 엑시드(1 g, 4.1 mmol)을 증류수 (4 mL)에 넣고 소듐바이카보네이트(1.2 g, 11 mmol)을 첨가하였다. 85°C에서 1.5시간 교반하여 시작물질을 녹이고 다른 용기에 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -테트라메틸에탄-1,2-다이아민(31 mg, 270 μmol)과 쿠퍼브로마이드 (18 mg, 126 μmol)을 증류수 (0.5 mL)에 녹이고 1시간 교반하였다. 두 반응 용액을 섞고 85°C에서 18시간 교반하였다. 상온으로 냉각 후 1N 염산 수용액으로 산성화시키고 생성된 고체를 감압여과한 후 물로 씻어주고 감압 건조하여 화합물 XXXVI 720 mg(97%)을 수득하였다.

[386] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.34(t, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.04(dt, $J=1.2\text{Hz}$, 13.2Hz, 1H), 7.05(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 12.6Hz, 1H)

[387]

[388] 21-2) 화합물 XXXVII의 제조:

[389] 화합물 XXXVI(720 mg, 3.95 mmol)을 트리플로로아세트산 (4.32 mL)에 녹이고 아세톤(2 mL) 트리플로로아세트산하이드라이드(TFAA) (1.45 mL)을 순차적으로 첨가 후 100°C에서 8시간 교반하였다. 상온으로 냉각 후 감압농축하였다. 결과물을 에틸아세테이트 (100 mL)에 녹이고 1N 염산 수용액(50 mL)으로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하면서 생성된 고체를 감압여과하여 화합물 XXXVII 500 mg(57%)을 수득하였다.

[390] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.76(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.30(dd, $J=9.0\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 7.08(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 1.78(s, 6H)

[391]

[392] 21-3) 화합물 A-XX의 제조:

[393] 화합물 VI(80 mg, 416 μmol)과 화합물 XXXVII (78 mg, 350 μmol)을 이용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XX 90 mg(72%)을 수득하였다.

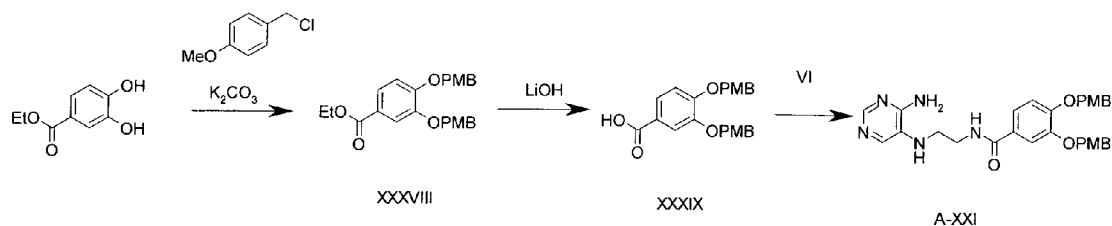
[394] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.42(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.13(m, 1H), 7.94(s, 1H),

7.61(s, 1H), 7.14(d, 12.6Hz, 1H) 3.66(t, 9.6Hz, 2H) 3.40(t, 9.6Hz, 2H), 1.74(s, 6H)

[395]

[396] <제조예 22> 화합물 A-XXI 의 제조

[397]



[398] 22-1) 화합물 XXXVIII의 제조:

[399] 에틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트(5g, 28 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(50 mL)에 녹이고 포타슘카보네이트(15 g, 110 mmol)을 첨가 후 상온에서 2일 교반하였다. 에틸아세테이트(400 mL)로 희석후 감압필터하여 여과액을 물(300 mL x 3), 소금물(300 mL)로 씻어주었다. 유기층을 감압농축하고 결과물에 헥산을 첨가하여 생성된 고체를 감압여과하여 **화합물 XXXVIII** 11 g(97%)을 수득하였다.

[400] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 7.64(d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.63(dd, *J*=7.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.38(m, 4H), 6.93(m, 5H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.35(q, *J*=7.2Hz, 2H), 3.81(s, 6H), 1.38(t, *J*=7.2Hz, 3H)

[401]

[402] 22-2) 화합물 XXXIX의 제조:

[403] 화합물 **XXXVIII**(11 g, 27 mmol)을 테트라하이드로푸란 (120 mL)와 에탄올 (130 mL)에 녹이고 2N 리튬하이드록사이드 수용액 (52 mL)을 첨가 후 상온에서 12시간 교반하였다. 감압농축 후 증류수 (200 mL)을 첨가 희석 후 에틸아세테이트 (200 mL)로 씻어주었다. 수용액층을 1N 염산 수용액으로 산성화 시킨 후 생성된 고체를 감압여과하고 진공건조하여 화합물 **XXXIX** 8.6 g(81%)을 수득하였다.

[404] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.50(m, 2H), 7.34(m, 4H), 7.11(d, *J*=9.6Hz, 1H), 6.91(m, 4H), 5.07(s, 2H), 5.02(s, 2H), 3.71(s, 6H)

[405]

[406] 22-3) 화합물 A-XXI의 제조:

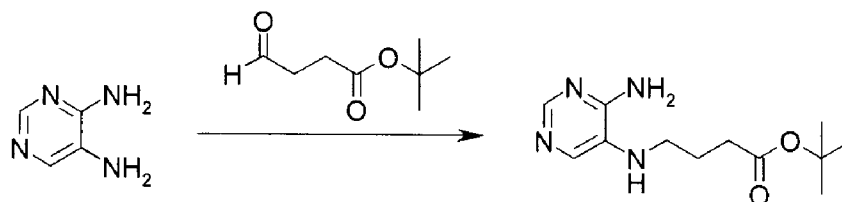
[407] 화합물 VI(190 mg, 1 mmol)과 화합물 XXXIX(410 mg, 1.1 mmol)을 이용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XXI 300 mg(57%)을 수득하였다.

[408] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(t, *J*=5.4Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.56(d, 11.4Hz, 2H), 7.46(dd, *J*=9.0Hz, 2.4Hz, 1H), 7.37(d, *J*=9Hz, 4H), 7.132(d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.94(d, *J*=9hz, 4H), 6.37(br, 2H) 5.09 (s, 2H), 5.06(s, 2H), 4.99(t, *J*=5.4Hz, 1H), 3.75(s, 6H), 3.45(q, *J*= 6Hz, 2H), 3.26(q, *J*=6Hz, 2H)

[409]

[410] <제조예 23> 화합물 A-XXII의 제조

[411]



A-XXII

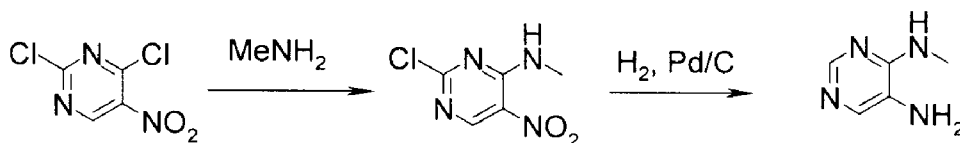
[412] 4,5-다이아미노피리미딘 하이드로클로라이드(100 mg, 0.91 mmol)과 tert-부틸 4-옥소부타노에이트 (158 mg, 0.99 mmol)을 이용하여 제조예 8-2와 동일한 방법으로 화합물 A-XXII 135 mg(59%)을 수득하였다.

[413] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.11(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.43(br, 2H), 5.06(br, 1H), 3.16(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.48(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.02(m, 2H), 1.47(s, 9H)

[414]

[415] <제조예 24> 제조예 A-XXIII의 제조

[416]



XL

A-XXIII

[417] 24-1) 화합물 XL의 제조:

[418] 2,4-다이클로로-5-나이트로피리미딘(3g, 15.4 mmol)을 테트라하이드로퓨란(52 mL)에 녹이고, -78°C 에서 테트라하이드로퓨란에 녹아있는 2N 메틸아민(15.4 mL)를 천천히 첨가하고 10분 교반 한 후 상온에서 50분 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 에틸아세테이트(50 mL)를 첨가하여 회석한 후 물(30 mL)과 소금물(30 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 관크로마토그래피(EA : Hex = 20 : 1 ~ 5 : 1)를 시행하여 화합물 XL 925 mg(32%)을 수득하였다.

[419] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 9.05(s, 1H), 8.41(br, 1H), 3.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H)

[420]

[421] 24-2) 화합물 A-XXIII의 제조:

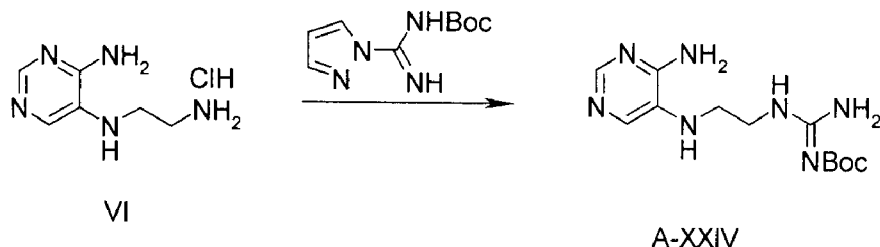
[422] 화합물 XL(506 mg, 2.68 mmol)을 메탄올(5 mL)에 녹이고 10%팔라듐차콜(285 mg, 0.27 mmol)을 첨가한 후 수소 가스를 퍼지하고 상온에서 2시간 교반하였다. 반응용액을 셀라이트 여과 및 감압농축을 시행하여 화합물 A-XXIII 411 mg(98%)을 수득하였다.

[423] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.87(br, 1H), 8.37(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.94(br, 2H), 3.02(d, $J=4.2\text{Hz}$, 3H)

[424]

[425] <제조예 25> 화합물 A-XXIV의 제조

[426]



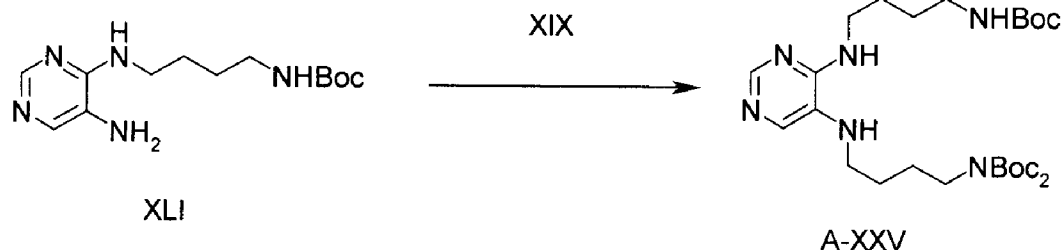
[427] 화합물 **VI**(50 mg, 0.32 mmol)을 메탈올(1 mL)에 녹이고 트리에틸아민(40 mg, 0.40 mmol)과 터트-부틸 이미노(1H-피라졸-1-일)메틸카바메이트(69 mg, 0.32 mmol)을 첨가한 후 상온에서 15시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 관크로마토그래피(MC : MeOH = 10 : 1 ~ 7 : 1)를 시행하여 화합물 **A-XXIV** 24 mg(25%)을 수득하였다.

[428] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.02(br, 1H), 7.60(br, 1H), 3.64(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.44(br, 2H), 1.55sm, 9H)

[429]

[430] <제조예 26> 화합물 **A-XXV** 의 제조

[431]



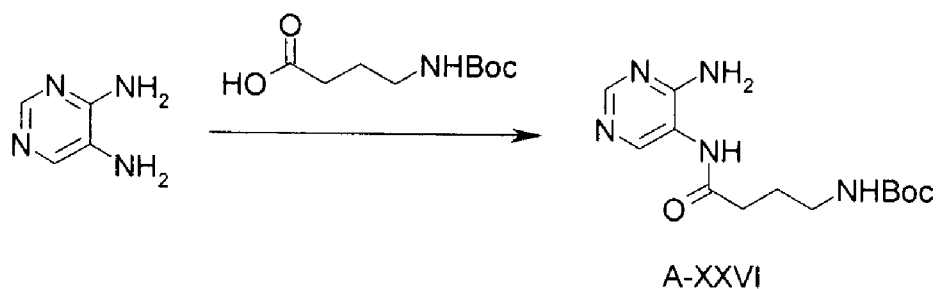
[432] 화합물 **XLI**(192 mg, 0.68 mmol)과 화합물 **XIX**(333 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 제조예 8-2과 동일한 방법으로 화합물 **A-XXV** 189 mg(50%)을 수득하였다.

[433] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.19(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.07(br, 1H), 4.92(br, 1H), 3.64(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.53(br, 2H), 3.20(br, 2H), 3.11(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.72(m, 6H), 1.60(m, 2H), 1.50~1.44(m, 27H)

[434]

[435] <제조예 27> 화합물 **A-XXVI** 의 제조

[436]



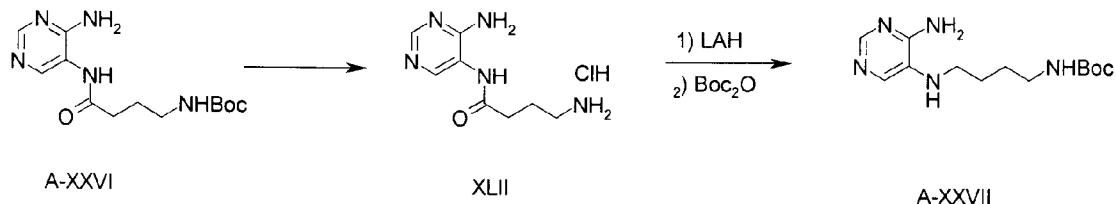
[437] 4,5-다이아미노피리미딘(144 mg, 1.31 mmol)과 4-(터트-부톡시카보닐아미노)부타노익 엑시드(266 mg, 1.31 mmol)을 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-XXVI** 228 mg(59%)을 수득하였다.

[438] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.30(s, 1H), 8.24(s, 1H), 3.18(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.51(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.89(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.47(s, 9H)

[439]

[440] <제조예 28> 화합물 A-XXVII의 제조

[441]



[442] 28-1) 화합물 XLII의 제조:

[443] 화합물 A-XXVI(232 mg, 0.78 mmol) 사용하여 제조예 6-1과 동일한 방법으로 화합물 XLII 180 mg(100%)을 수득하였다.

[444]

[445] 28-2) 화합물 A-XXVII의 제조:

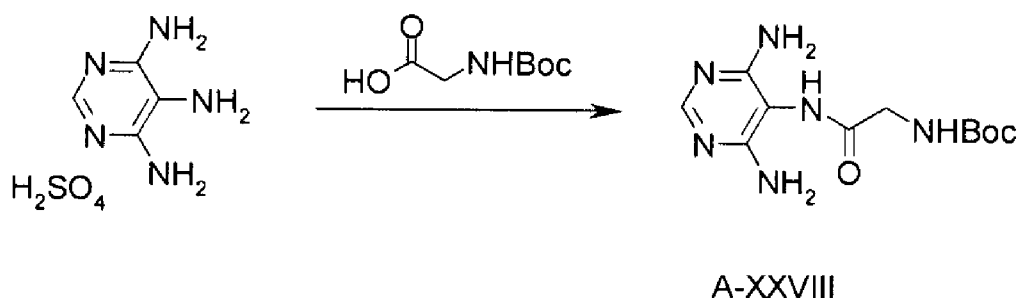
[446] 리튬알루미늄하이드라이드(87 mg, 2.3 mmol)에 테트라하이드로퓨란(5 mL)를 첨가하고 상온에서 교반하였다. 화합물 XLII(180 mg, 0.78 mmol)을 첨가한 후 20분 환류 교반하였다. 15% 소듐하이드록사이드 수용액(0.1 mL)을 첨가하고 생성된 고체를 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 후 메탄올(4 mL)에 다시 녹이고 다이-tert-부틸 다이카보네이트(171 mg, 0.78 mmol)를 첨가한 후 30분 환류 교반하였다. 위 결과물을 감압농축하고 관크로마토그래피(MC : MeOH = 45 : 1 ~ 15 : 1)를 시행하여 화합물 A-XXVII 25.6 mg(11%)을 수득하였다.

[447] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.14(s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.28(br, 2H), 3.15(br, 2H), 1.71(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.45(s, 9H)

[448]

[449] <제조예 30> 화합물 A-XXVIII의 제조

[450]

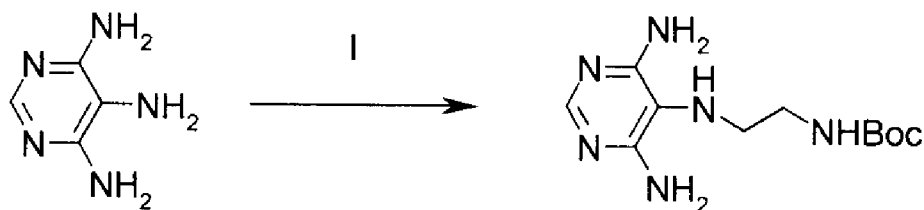


[451] 4,5,6-트리아미노피리미딘 설페이트(200 mg, 0.86 mmol)와 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트 엑시드(166 mg, 0.95 mmol)을 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XXVIII 135 mg(55%)을 수득하였다.

[452] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.83(s, 1H), 3.82(s, 2H), 1.46(s, 9H)

[453] <제조예 31> 화합물 A-XXIX의 제조

[454]



A-XXIX

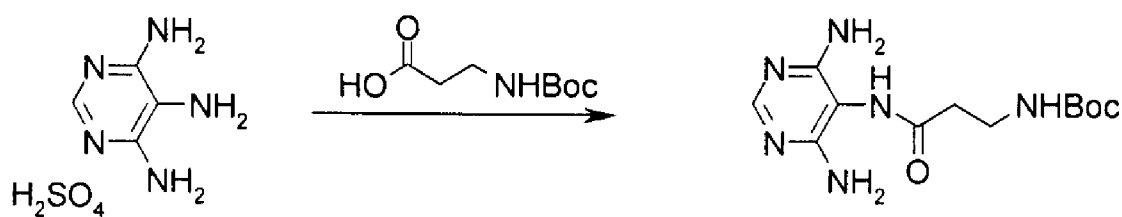
[455] 4,5,6-트리아미노피리미딘(193 mg, 1.54 mmol)와 화합물 I(370 mg, 2.31 mmol)을 사용하여 제조에 8-2과 동일한 방법으로 화합물 A-XXIX 257 mg(62%)을 수득하였다.

[456] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 3.19(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.90(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.42(s, 9H)

[457]

[458] <제조예 32> 화합물 A-XXX의 제조

[459]



A-XXX

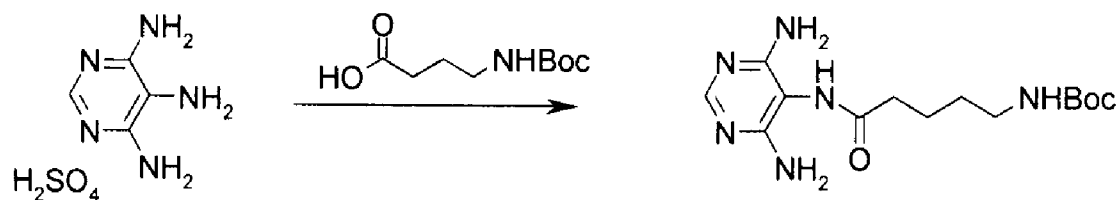
[460] 4,5,6-트리아미노피리미딘 설페이트(200 mg, 0.86 mmol)와 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트 엑시드(179 mg, 0.95 mmol)을 사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XXX 112 mg(44%)을 수득하였다.

[461] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.81(s, 1H), 3.42(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.60(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.43(s, 9H)

[462]

[463] <제조예 33> 화합물 A-XXXI의 제조

[464]



A-XXXI

[465] 4,5,6-트리아미노피리미딘 설페이트(500 mg, 2.24 mmol)와 3-(tert-부톡시카보닐아미노)부타노익 엑시드(500 mg, 2.46 mmol)을 사용하여 제조에 2-5와 동일한 방법으로 화합물 A-XXXI 420 mg(60%)을 흰색 고체로

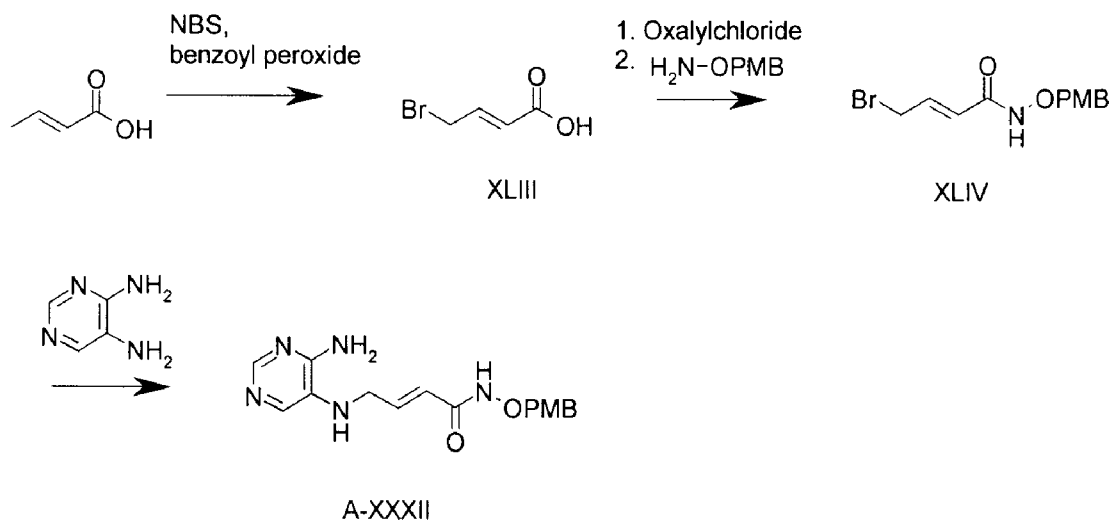
수득하였다.

[466] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47(s, 1H), 7.72(s, 1H), 6.85(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.87(brs, 4H), 2.94(m, 2H), 2.30(t, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.64(m, 2H), 1.39(s, 9H)

[467]

[468] <제조예 34> 화합물 A-XXXII 의 제조

[469]



[470] 34-1) 화합물 XLIII의 제조:

[471] 크로토닉엑시드(4 g, 47 mmol)을 사염화탄소(30 mL)에 녹이고 NBS(9 g, 51 mmol)와 벤조일퍼옥사이드(75 mg, 0.3 mmol)을 환류교반하면서 3시간에 걸쳐 첨가하였다.(시작 4 g, 25 mg, 1시간 후 3 g, 25 mg, 2시간 후 2 g, 25 mg) 상온으로 냉각한 후 메틸렌클로라이드(20 mL)로 희석하고 0.2 N 염산수용액으로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하여 화합물 XLIII 2.2 g (27%)을 수득하였다.

[472] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.10(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.01(dt, $J=15\text{Hz}$, 1.2Hz 1H), 4.00(dd, $J=7.2\text{Hz}$, 0.6Hz, 2H)

[473]

[474] 34-2) 화합물 XLIV 의 제조:

[475] 화합물 XLIII(1 g, 6.06 mmol) 무수 메틸렌클로라이드(20 mL)에 녹이고 상온에서 옥살릴클로라이드(1.03 mL, 12 mmol)을 첨가한 후 N,N-다이메틸포르아미드 3방울을 첨가 하였다. 상온에서 1시간 교반 후 감압증류하여 용매를 제거하였다. 위 결과물을 테트라하이드로퓨란(12 mL)에 녹이고 얼음물을 이용하여 0°C로 냉각시킨 후 O-(4-메톡시벤질)하이드록시아민(928 mg, 6 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (20 mL)에 녹인 용액으로 천천히 첨가하였다. 결과반응용액에 다이아이소프로필에틸아민(4.1 mL, 21 mmol)을 첨가 후 0°C에서 30분 상온에서 20분 교반하였다. 결과물을 감압농축하고 에틸아세테이트 30 mL로 희석한 후 물 30 mL, 소금물 30 mL로 씻어주고 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜

감압농축하였다. 결과물을 관크로마토그래피(n-Hex : EA = 3 : 1)을 이용하여 화합물 **XLIV** 515 mg(28%)을 수득하였다.

[476] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.30(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.00(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.86(br, 2H), 4.00(d, $J=11.42\text{Hz}$, 2H), 3.79(s, 2H)

[477]

[478] 34-3) 화합물 **A-XXXII**의 제조:

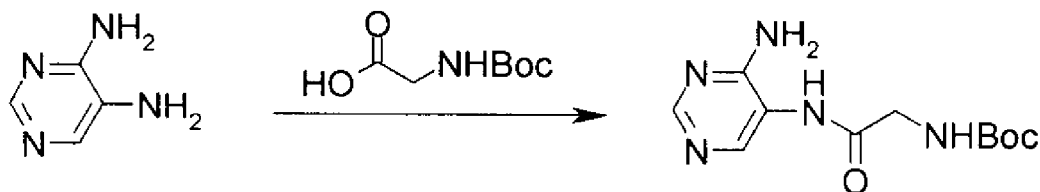
[479] 화합물 **XLIV**(150 mg, 0.5 mmol)과 4,5-다이아미노피리미딘을 N,N-다이메틸포름아미드 (1 mL)에 녹이고 상온에서 12시간 교반하였다. 에틸아세테이트(10 mL)로 희석 후 물 (10 mL)로 씻어준 후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수 시켜 감압농축하였다. 결과물을 관크로마토그래피를 이용하여 화합물 **A-XXXII** 5 mg (3%)을 수득하였다.

[480] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1 + CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.30(m 3H), 6.84(m, 3H), 5.87(br, 1H), 4.86(br, 2H), 3.83~3.75(m, 5H)

[481]

[482] <제조예 35> 화합물 **A-XXXIII**의 제조

[483]



A-XXXIII

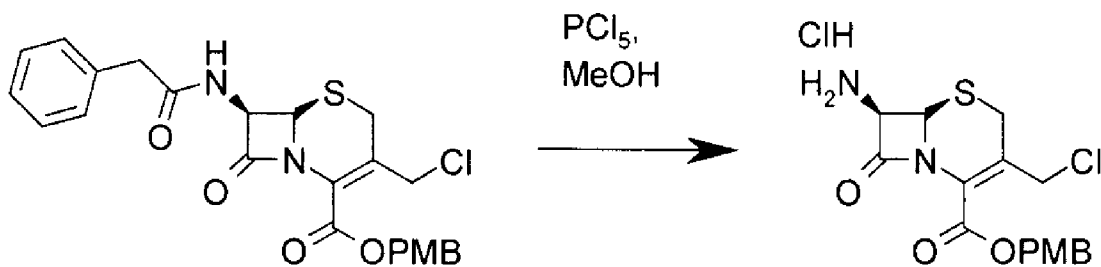
[484] 4,5-다이아미노피리미딘(500 mg, 4.54 mmol)와 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트 엑시드(876 mg, 4.99 mmol)을 사용하여 제조예 2-5와 동일한 방법으로 화합물 **A-XXXIII** 854 mg(71%)을 수득하였다.

[485] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.46(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.11(s, 1H) 5.49(br, 2H), 5.41(s, 1H), 3.91(s, 2H), 1.47(s, 9H)

[486]

[487] <제조예 36> 화합물 **XLV**의 제조

[488]



XLV

[489] GCLE ((6S,7R)-4-methoxybenzyl

3-(chloromethyl)-8-oxo-7-(2-phenylacetamido)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate) (49 g, 0.1 mol)을 메틸렌클로라이드 (700 mL)에 녹이고 0°C에서 피리딘 (15.8 g, 0.2 mol)과 포스포러스펜타클로라이드(33.3 g, 0.16 mol)을 메틸렌클로라이드(350 mL)에 녹인 용액을 첨가 하고 0°C에서 2시간 교반하였다. 결과용액을 -40°C로 냉각하고 메탄올(80 mL)을 첨가한 후 동일 온도에서 10분 0°C에서 2시간 교반 후 메틸렌클로라이드(400 mL)을 첨가하여 회석 후 5% 소듐바이카보네이트 수용액(800 mL x 2)과 1N 염산 수용액(1 L)로 씻어주었다.

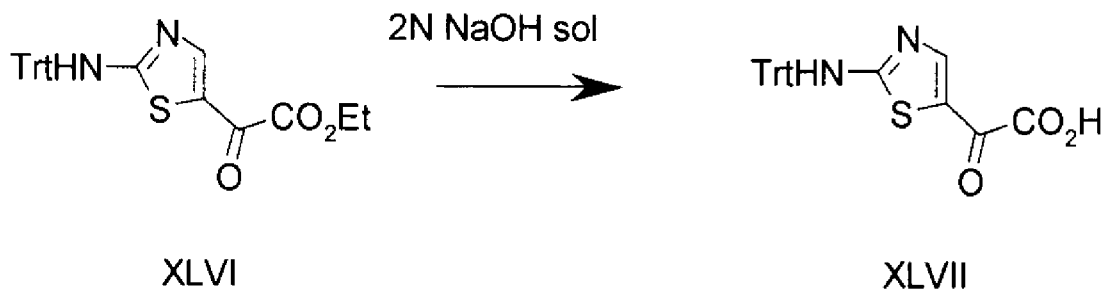
[490] 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시켜 약 200 mL까지 감압농축하였다. 결과물을 에테르(3 L)에 첨가하여 생성된 고체를 감압여과하여 **화합물 XLV** 30 g(74%)을 수득하였다.

[491] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.8(br, 2H), 7.33(d, J=12.6Hz, 2H), 6.91(d, J=12.6Hz, 2H), 5.23(m, 4H), 4.55(dd, J=17.4Hz, 57Hz, 2H), 3.78(dd, J=26.4Hz, 70.8Hz, 2H), 3.71(s, 3H)

[492]

[493] <제조예 37> **화합물 XLVII**의 제조

[494]



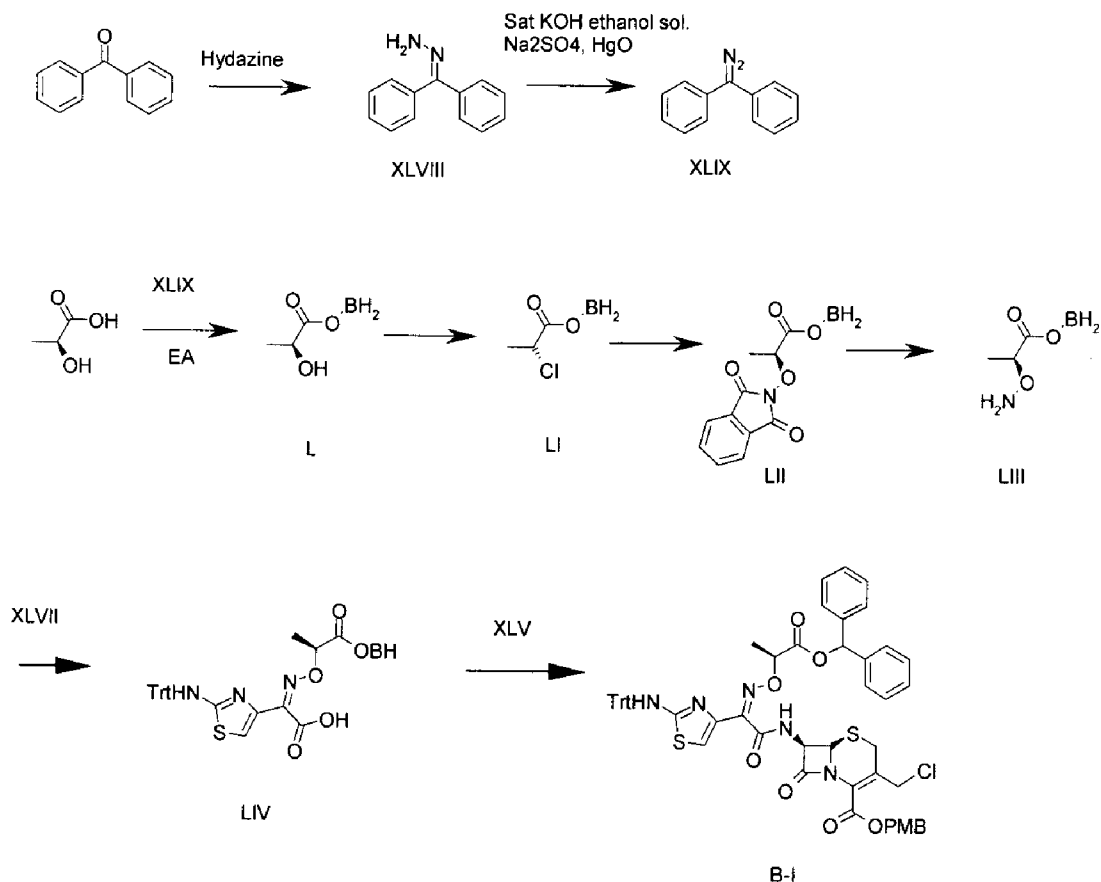
[495] 에틸 2-옥소-2-(2-(트리틸아미노)티아졸-5-일)아세테이트 (100 g, 230 mmol)을 메탄올 (95 mL)에 녹이고 소듐하이드록사이드(9.4 g, 235 mmol)이 녹아있는 메탄올 (235 mL)용액을 첨가 후 10분 동안 환류교반하였다. 생성된 고체를 감압여과하고 메탄올로 씻어주었다. 고체를 물(200 mL)에 녹인 다음 2N 염산 수용액으로 산성화하였다. 생성된 고체를 감압여과하여 **화합물 XLVII** 84 g (84%)을 수득하였다.

[496] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.34~7.21(m, 15)

[497]

[498] <제조예 38> **화합물 B-1**의 제조

[499]



[500] 38-1) 화합물 **XLVIII**의 제조:

[501] 벤조페논(25 g, 137 mmol)을 에탄올(250 mL)에 녹이고 하이드라진 모노하이드라이트(13.7 g, 274 mmol)을 첨가 후 하루 동안 환류교반하였다. 추가로 하이드라진 모노하이드라이트(13 g)을 첨가 후 하루 추가로 환류교반하였다. 시작물질이 사라짐을 확인 후 감압농축하여 에탄올을 제거하였다. 에틸아세테이트(500 mL)로 희석후 물(300 mL x 2), 소금물(200 mL)로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수 후 감압농축하는 동안 생성된 고체를 감압여과하여 화합물 **XLVIII** 20 g(75%)을 수득하였다. 여액을 에틸아세테이트와 헥산 용액에서 재결정하여 화합물 **XLVIII** 4 g(15%)을 수득하였다.

[502] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55~7.17(m, 10H), 6.20(s, 2H)

[503]

[504] 38-2) 화합물 **XLIX**의 제조:

[505] 화합물 **XLVIII**(20 g, 102 mmol)을 에테르(320 mL)에 녹이고 소듐설페이트(Na₂SO₄, 22 g, 153 mmol), 포화된 포타슘하이드록사이드 에탄올 용액(8 mL, 40 g/100 mL EtOH) 그리고 머큐리옥사이드(HgO, 55 g, 255 mmol)을 순차적으로 첨가 후 빠르게 1시간 동안 교반하였다.

[506] 고체를 Celite을 통하여 감압여과하여 제거하고 여액을 감압농축하여 화합물 **XLIX** 19 g(100%)을 수득하였다. 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[507] ^1H NMR (400MHz, chloroform- d_1) δ 7.39~7.15(m, 10H)

[508]

[509] 38-3) 화합물 **L**의 제조:

[510] (+) 라텍엑시드(85%, 9.6 g, 90 mmol)을 에틸아세테이트(400 mL)에 녹이고 화합물 **XLIX** (19 g, 100 mmol)을 에틸아세테이트(200 mL)에 녹인 용액을 0°C에서 약 20분에 걸쳐 첨가후 상온에서 12시간 교반하였다. 결과물을 감압농축하고 판크로마토그래피(SiO_2 , EA : n-hex = 1 : 6)을 이용하여 화합물 **L** 17 g(76%)을 수득하였다.

[511] $[\alpha]_D = -9.41$ (C = 5.00, CHCl_3)

[512] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.35~7.24(m, 10H), 6.92(s, 1H), 4.39(m, 1H), 2.76(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.47(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

[513]

[514] 38-4) 화합물 **LI**의 제조:

[515] 화합물 **L**(10 g, 39 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(40 mL)에 녹이고 0°C로 냉각 후 설퍼릴클로라이드(Sulfonyl chloride, 5.79 g, 42.9 mmol)을 천천히 약 15분 동안 첨가하였다. 0°C에서 20분, 상온에서 1.5시간 교반하였다. 결과물을 에틸아세테이트 (200 mL)로 희석하고 차가운 소듐바이카보네이트용액 100 mL을 첨가하여 반응을 종료시킨 후 포화된 소듐바이카보네이트용액(100 mL), 소금물(100 mL)로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수하고 여액을 감압농축하였다. 결과물을 판크로마토그래피(SiO_2 , EA : n-hex = 1 : 9)을 이용하여 화합물 **LI** 5.3g(49%)을 수득하였다.

[516] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.36~7.26(m, 10H), 6.90(s, 1H), 4.51(q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.72(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[517]

[518] 38-5) 화합물 **LII**의 제조:

[519] 화합물 **LI**(4 g, 14.6 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(30 mL)에 녹이고 N-하이드록시 프탈이미드(2.45 g, 15 mmol)와 포타슘카보네이트(2.07g, 15 mmol)을 첨가 후 상온에서 12시간 교반하였다. 결과물에 에틸아세테이트 (400 mL)를 첨가하여 희석 후 물(200 mL), 소금물(200 mL x 2)로 씻어주고 헥산으로 결정화하여 화합물 **LII** 6 g(99%)을 수득하였다.

[520] $[\alpha]_D = -63.26$ (C = 5.00, CHCl_3)

[521] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.76(m, 4H), 7.32~7.19(m, 10H), 6.91(s, 1H), 5.05(q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.65(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

[522]

[523] 38-6) 화합물 **LIII**의 제조:

[524] 화합물 **LII**(2.5 g, 6.23 mmol)을 메틸렌클로라이드(10 mL)에 녹이고 0°C에서 메틸하이드라진(287 mg, 6.23 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 2시간 교반 후 생성된 고체를 감압여과하여 제거하고 여액을 감압농축하여 화합물 **LIII**을

수득하였다. 정제없이 다음반응에 이용하였다.

[525]

[526] 38-7) 화합물 **LIV**의 제조:

[527] 화합물 **LIII**을 메틸렌클로라이드(5 mL)와 메탄올 (20 mL)에 녹이고 0°C에서 화합물 **XLVII**(2.6 g, 6.2 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 30분 교반 후 상온에서 3시간 교반하였다. 감압농축하여 용매를 제거하고 에틸아세테이트 (150 mL)로 희석 후 0.1N 염산 수용액 (100 mL)와 소금물(100 mL)로 씻어주었다. 유기층을 무수탄산나트륨으로 탈수하고 감압농축하여 용매를 제거하고 에틸아세테이트와 헥산을 이용하여 결정화시켜 화합물 **LIV** 2.5g(60%)을 수득하였다.

[528] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.87(s, 1H), 7.44(m, 25H), 6.82(s, 2H), 4.89(q, J =7.2Hz, 1H), 1.41(d, J =6.6Hz, 3H)

[529]

[530] 38-8) 화합물 **B-1**의 제조

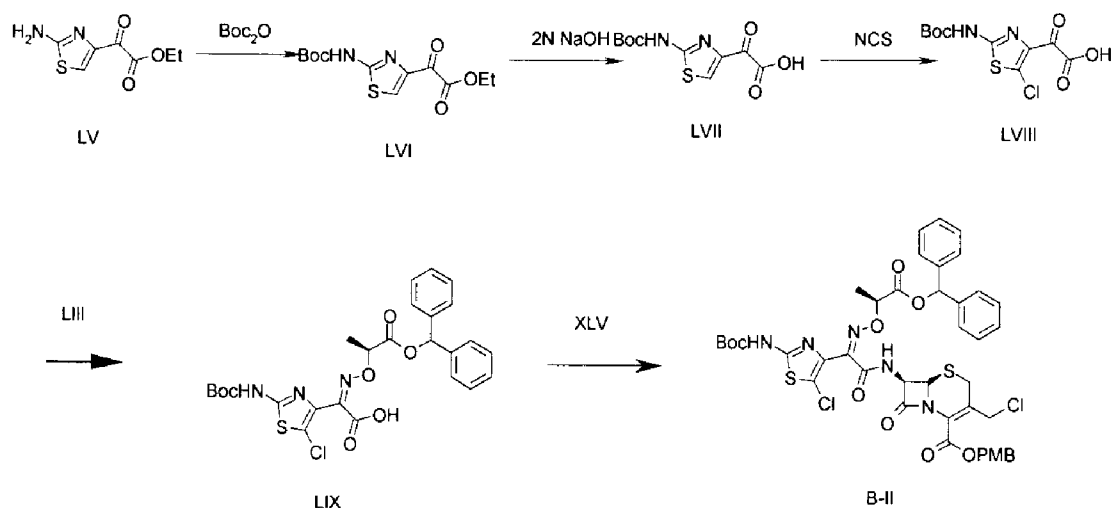
[531] 화합물 **LIV**(2.07 g, 4.03 mmol)과 화합물 **XLV**(1.8 g, 4.44 mmol)을 메틸렌클로라이드(45 mL)에 녹이고 0°C에서 피리딘(1.47 mL, 18 mmol)을 첨가하고 포스포릴클로라이드(POCl_3 , 376 μL , 4.03 mmol)을 첨가하였다. 동일 온도에서 20분 교반하고 에틸아세테이트(150 mL)로 희석 후 물(50 mL), 소금물 (30 mL x 2)로 씻어주었다. 유기층을 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압농축하고 판크로마토그래피(SiO_2 , n-hex : EA = 6 : 1 ~ 2 : 1)을 이용하여 화합물 **B-1** 1.9 g(47%)을 수득하였다.

[532] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.10(d, J =8.4Hz, 1H), 7.34~7.22(m, 27H), 6.98(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.89(d, J =7.8Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 5.91(dd, J =4.8Hz, 8.4Hz, 1H), 5.26(m, 4H), 4.94(d, J =5.4Hz, 1H), 4.58(dd, J =11.4Hz, 94.8Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.546(dd, 18Hz, 105.6Hz, 2H), 1.61(d, J =6.6Hz, 3H)

[533]

[534] <제조예 39> 화합물 **B-II**의 제조

[535]



[536] 39-1) 화합물 **LVI**의 제조:

[537] 화합물 **LV**(30 g, 149 mmol)을 테트라하이드로퓨란(500 mL)에 녹이고 다이-tert-부틸 다이카보네이트(33 g, 152 mmol)와 4-다이메틸아미노피리딘(388 mg, 3.17 mmol)을 순차적으로 첨가한 후 상온에서 20시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 관크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 7 ~ 1 : 5)를 시행하여 화합물 **LVI** 17.7 g (39%)을 수득하였다.

[538] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.58(br, 1H), 8.27(s, 1H), 4.44(q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.54(s, 9H), 1.42(t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[539]

[540] 39-2) 화합물 **LVII**의 제조:

[541] 화합물 **LVI**(17.7 g, 58.9 mmol)을 메탄올(118 mL)에 녹이고 상온에서 교반하였다. 소듐 하이드록사이드(4.24 g, 106 mmol)을 증류수(40 mL)에 녹여서 위 반응용액에 천천히 첨가한 후 상온에서 1시간 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 물(200 mL)에 녹인 후 1N 염산(pH 1~2)으로 고체화 시킨다. 고체를 감압여과하고 물(200 mL)로 씻어주어 화합물 **LVII** 16 g (100%)을 수득하였다.

[542] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.92(s, 1H), 8.35(s, 1H), 1.47(s, 9H)

[543]

[544] 39-3) 화합물 **LVIII**의 제조:

[545] 화합물 **LVII**(16 g, 58.7 mmol)을 1,4-다이옥세인(118 mL)에 녹이고 N-클로로석신이마이드(NCS, 8.1 g, 60.7 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 30분 교반한 후 40°C에서 15시간 교반하였다. 반응용액의 고체를 감압여과한 후 여액을 감압농축하였다. 결과물을 에테르/n-헥세인=2/1 혼합용매(150 mL)로 생성된 고체를 감압여과하여 버리고 여액을 감압농축하여 화합물 **LVIII** 12.3 g (68%)을 수득하였다.

[546] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 12.19(s, 1H), 1.43(s, 9H)

[547]

[548] 39-4) 화합물 **LIX**의 제조:

[549] 화합물 **LVIII**(12.3 g, 40.1 mmol)과 화합물 **LIII**(12.8 g, 47.2 mmol)을 이용하여 제조에 38-7과 동일한 방법으로 화합물 **LIX** 14.2 g (63%)을 수득하였다.

[550] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.34~7.27(m, 10H), 6.92(s, 1H), 5.09(q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.60(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.51(s, 9H)

[551]

[552] 39-5) 화합물 **B-II**의 제조:

[553] 화합물 **LIX**(3.0 g, 5.35 mmol)과 화합물 **XLV**(2.82g, 6.96 mmol)을 이용하여 제조에 38-8과 동일한 방법으로 화합물 **B-II** 2.62 g (54%)을 수득하였다.

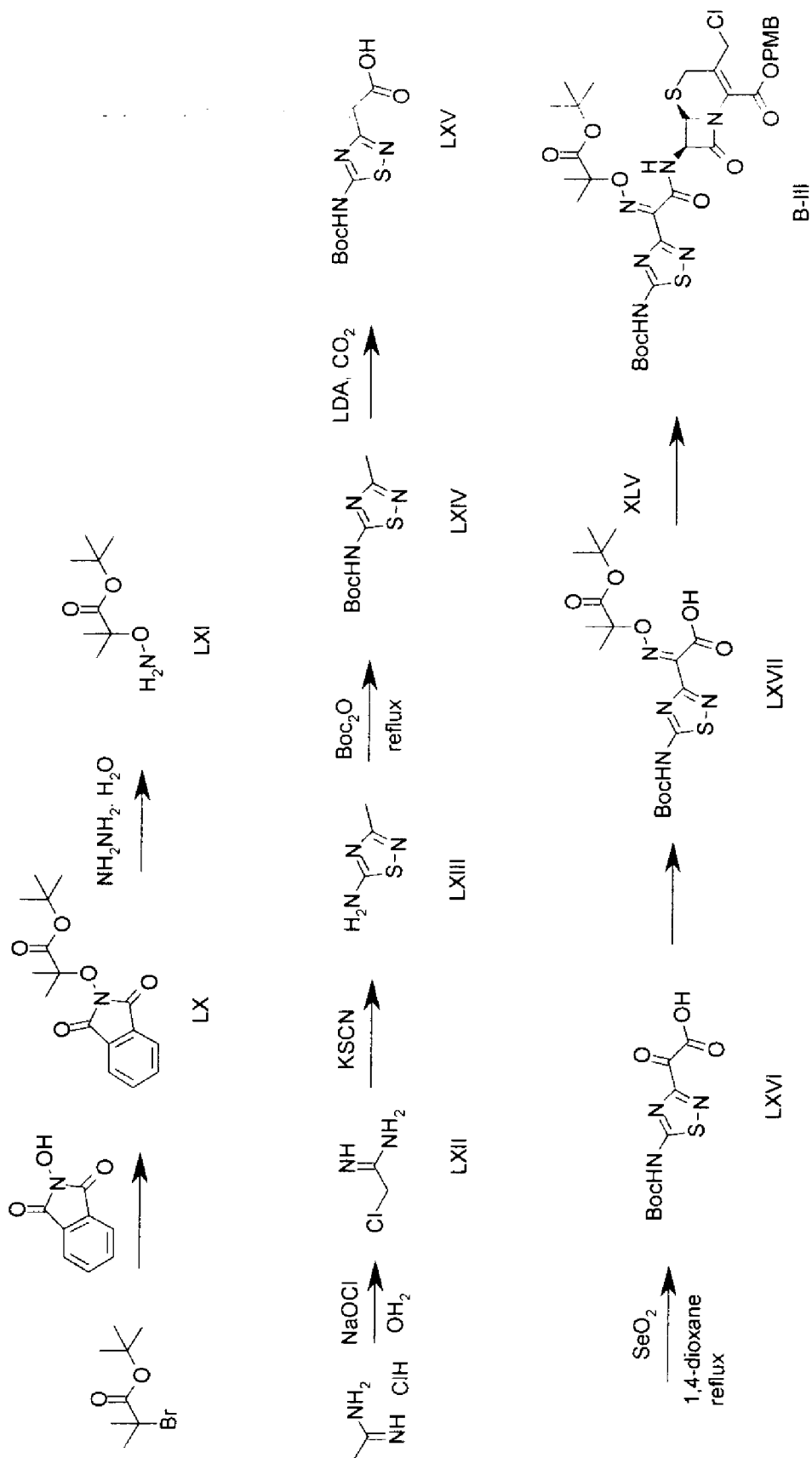
[554] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.96(br, 1H), 7.86(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.29~7.25(m, 10H), 6.92~6.87(m, 3H), 6.03(q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.27(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.10(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.98(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H),

4.60(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.44(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 3H), 3.59(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H),
3.41(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.64(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 9H)

[555]

[556] <제조예 40> 화합물 B-III 의 제조

[557]



[558] 40-1) 화합물 LX의 제조:

- [559] 터트-부틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(100 g, 0.6 mol), N-하이드록시프탈리마이드(136 g, 0.6 mol) 그리고 트리에틸아민(93 g, 0.9 mol)을 80°C에서 24시간 교반하였다. 반응용액에 에틸아세테이트(1L x 2)로 희석한 후 물(1L), 1N 염산(800 mL) 그리고 0.5N 소듐 하이드록사이드(500 mL)로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하였다. 흰색 고체를 n-헥세인(800 mL)으로 씻어준 후 감압여과하여 표제화합물 91g(49%)을 수득하였다.
- [560] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ 7.85(q, J=3Hz, 2H), 7.76(q, J=3Hz, 2H), 1.59(s, 6H), 1.52(s, 9H)
- [561]
- [562] 40-2) 화합물 LXI의 제조:
- [563] 화합물 LX(2.63 g, 8.6 mmol)을 메틸렌클로라이드(11 mL)과 메탄올(2 mL)에 녹인 후 하이드라진 모노하이드레이트 (1.7 mL)을 첨가 후 상온에서 1.5시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압여과하여 제거하고 여액을 에틸아세테이트(20 mL)로 묶히고 증류수(20 mL x 2), 소금물(20 mL)로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압농축하여 화합물 LXI을 수득하였다. 정제없이 다음반응에 이용하였다.
- [564]
- [565] 40-3) 화합물 LXII의 제조:
- [566] 아세트아미딘 하이드로클로라이드(6 g, 64 mmol)을 증류수(75 mL)에 녹이고 0°C로 냉각 후 소듐하이퍼클로라이드(4% chlorine available sol, 95 mL)을 1.5시간 동안 첨가하고 동일온도에서 1시간 추가 교반하였다. 과량의 소듐클로라이드를 첨가하고 결과물을 에틸아세테이트(150 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압농축하여 화합물 LXII 5.1 g(87%)을 수득하였다. 정제없이 다음반응에 이용하였다.
- [567]
- [568] 40-4) 화합물 LXIII의 제조:
- [569] 화합물 LXII(5.1 g, 55 mmol)을 메탄올(250 mL)에 녹이고 0°C로 냉각 후포타슘티아시아네이트(5.3 g, 55 mmol)을 첨가 후 상온에서 12시간 교반하였다. 결과물을 감압농축하고 에틸아세테이트(200 mL)로 희석 후 감압여과하여 고체를 제거하였다. 여액을 감압농축하는 동안 생성된 고체를 감압여과하여 화합물LXIII 2 g(32%)을 수득하였다. 여액을 농축하고 관크로마토그래피 (SiO₂, n-hex : EA = 4 : 1)을 이용하여 화합물 LXIII 2 g(32%)을 수득하였다.
- [570] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 3.27(s, 3H)
- [571] 40-5) 화합물 LXIV의 제조:
- [572] 화합물LXIII(2 g, 17.4 mmol)에 Boc₂O (6 mL)을 첨가 후 12시간 환류교반하였다. 감압농축후 관크로마토그래피(SiO₂, n-hex : EA = 4 : 1)을

이용하여 화합물 **LXIV** 2 g (53%)을 수득하였다.

[573] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 10.97(br, 1H), 2.55(s, 3H), 1.55(s, 9H)

[574] 40-6) 화합물 **LXV**의 제조:

[575] 다이아이소프로필아민(11.37 mL, 82 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란 (50 mL)에 녹이고 -78°C로 냉각 후 부틸리튬(1.6 M n-hex sol., 56.1 mL, 90 mmol)을 첨가한 후 동일온도에서 10분간 교반하여 LDA 용액을 제조하였다.

[576] 위에서 제조된 LDA용액에 화합물 **LXIV**(4.39 g, 20.4 mmol)이 녹아있는 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 용액을 -78°C에서 천천히 첨가하였다. 위 결과 용액을 -40°C로 옮기고 탄산가스를 용액 속으로 흘려주었다. 동일온도에서 1시간 교반 후 0°C에서 30분 교반 후 상온에서 4시간 교반하였다. 증류수(5 mL)을 첨가하여 반응을 종로시키고 감압농축하였다. 증류수(200 mL)로 녹이고 에테르(150 mL x 3) 추출하여 남아있는 시작물질을 회수(2 g)하고 수용액을 1N 염산 수용액으로 산성화시켜 에틸아세테이트(250 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압농축하여 화합물 **LXV** 2.2 g(40%)을 수득하였다.

[577] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 12.34(s, 1H), 3.74(s, 2H), 1.50(s, 9H)

[578]

[579] 40-7) 화합물 **LXVI**의 제조:

[580] 화합물 **LXV**(2.2 g, 8.5 mmol)을 1,4-다이옥산(33 mL)에 녹이고 셀레늄다이옥사이드(SeO_2 , 1.87 g, 17 mmol)을 첨가 후 100°C에서 교반하였다. 상온으로 냉각 후 감압여과 후 1,4-다이옥산으로 씻어주었다. 여액을 감압농축하여 화합물 **LXVI**을 수득하였다. 정제없이 다음반응에 이용하였다.

[581]

[582] 40-8) 화합물 **LXVII**의 제조:

[583] 화합물 **LXVI**(12.8 g, 47.1 mmol)과 화합물 **LXI**(10.2 g, 58.2 mmol)을 이용하여 제조에 38-7과 동일한 방법으로 화합물 **LXVII** 12.9g (64%)을 수득하였다.

[584] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.49(s, 9H), 1.44(s, 6H), 1.36(s, 9H)

[585]

[586] 40-9) 화합물 **B-III**의 제조:

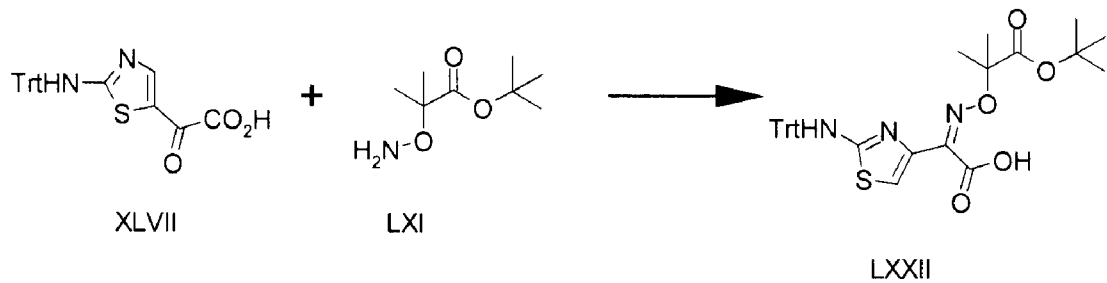
[587] 화합물 **LXVII**(5.85 g, 13.6 mmol)과 화합물 **XLV**(7.16 g, 17.6 mmol)을 이용하여 제조에 38-8과 동일한 방법으로 화합물 **B-III** 4.12g (39%)을 수득하였다.

[588] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.75(br, 1H), 8.05(br, 1H), 7.35(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.09(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.53(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.47(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 3.65(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.66(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.40(s, 9H)

[589]

[590] <제조예 41> 화합물 **LXXII**의 제조

[591]

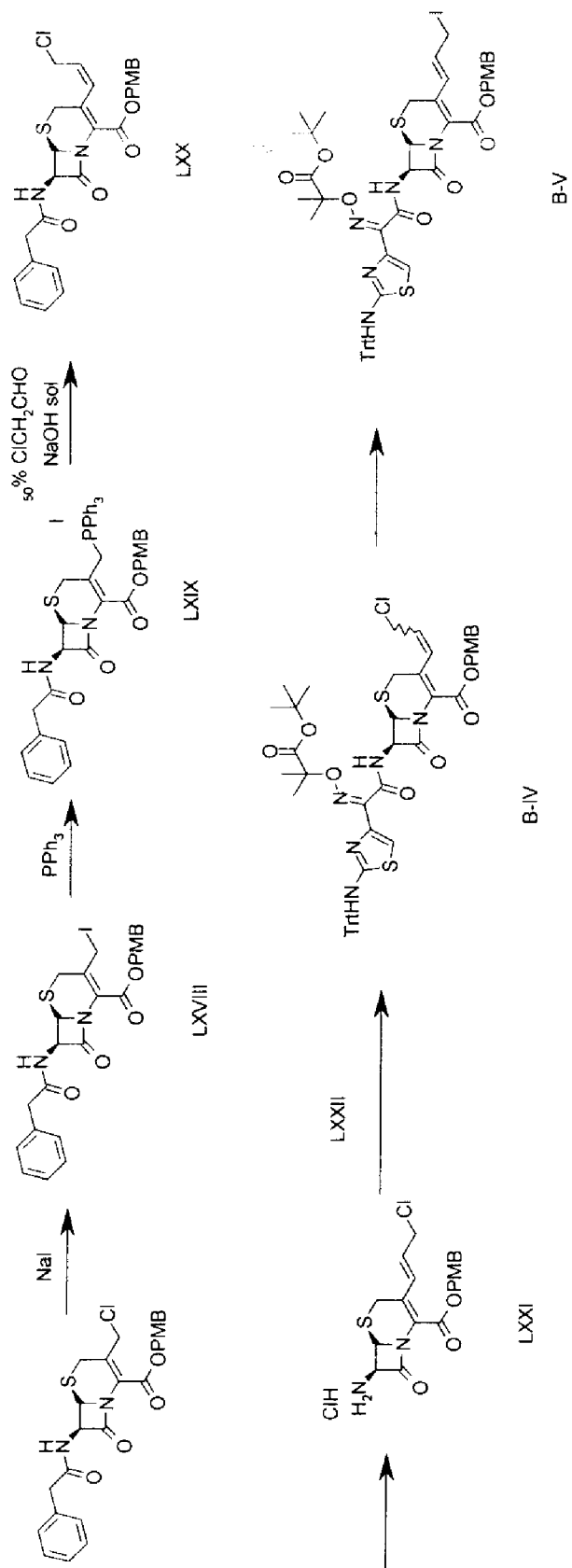


[592] 화합물 XLVII와 화합물 LXI을 이용하여 제조예 38-7과 동일한 방법으로 화합물 LXXII를 수득하였다.

[593]

[594] <제조예 42> 화합물 B-IV 및 B-V의 제조

[595]



[596] 42-1) 화합물 LXVIII의 제조:

[597] GCLE(49 g, 0.1 mol)을 아세톤(1 L)에 녹이고 소듐아이오다이드(45 g, 0.3

mol)을 첨가 후 상온에서 2시간 교반하였다. 감압농축 후 에틸아세테이트 (1.2 L)로 희석하고 물(500 ml), 10% 소듐티오설페이트($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 수용액(1 L) 그리고 소금물(500 mL x 2)로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 씻어주고 감압농축하여 **화합물 LXVIII** 57 g (99%)을 수득하였다. 정제없이 다음반응에 이용하였다.

[598]

[599] 42-2) **화합물 LXIX**의 제조:[600] **화합물 LXVIII**(57 g, 0.1 mol)을 에틸아세테이트(1 L)에 녹이고 트리페닐포스핀 (52 g, 0.2 mol)을 상온에서 첨가 후 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압여과하고 에틸아세테이트로 씻어주고 건조하여 **화합물 LXIX** 80 g(95%)을 수득하였다.[601] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.80~7.64(m, 15H), 7.35~7.26(m, 5H), 7.16(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.65(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.46(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.66(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 9Hz, 1H), 5.62(t, $J=15\text{Hz}$, 1H) 5.16(t, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.58(m, 3H), 4.05(dd, 4.8Hz, 18.6Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66(s, 2H), 3.37(d, 18.6Hz, 1H)

[602]

[603] 42-3) **화합물 LXX**의 제조:[604] **화합물 LXIX**(40 g, 48 mmol)을 메틸렌클로라이드(450 ml)와 증류수(150 mL)에 녹이고 0°C로 냉각 후 클로로아세타알데하이드(50% aq sol, 30 mL, 238 mmol)을 첨가하였다. 결과용액에 2N 소듐하이드록사이드 수용액 (29 mL) 을 첨가하고 동일 온도에서 30분 교반하였다. 유기층을 물 (200 mL)과 소금물(250 mL)로 씻어주었다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압농축하고 관크로마토그래피(SiO_2 , n-hex : EA : MC = 2 : 1 : 1)을 이용하여 **화합물 LXX** 9.1 g(37%)을 수득하였다.[605] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.63(m, 7H), 6.86(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.20(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.01(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.82(dd, 4.8Hz, 9Hz, 1H), 5.72(m, 1H), 5.14(m, 2H), 4.98(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.91(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 12.6Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.72(dd, $J=7.2\text{Hz}$, 12Hz, 1H), 3.67(q, $J=16.2\text{Hz}$, 2H), 3.47(dd, $J=18.6\text{Hz}$, 124.8Hz, 2H)

[606]

[607] 42-4) **화합물 LXXI**의 제조:[608] **화합물 LXX**(36 g, 70.2 mmol)을 이용하여 제조예 36과 동일한 방법으로 **화합물 LXXI** 15 g(50%)을 수득하였다.[609] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.31(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.23(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.70(m, 1H), 5.16(m, 1H), 4.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.74(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.93(dd, $J=9.6\text{Hz}$, 11.4Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.72(dd, $J=7.2\text{Hz}$, 12Hz, 1H), 3.51(dd, $J=18.6\text{Hz}$, 124.8Hz, 2H)

[610]

[611] 42-5) **화합물 B-IV**의 제조:

[612] 화합물 **LXXII**(19.7g, 34.5 mmol)과 화합물 **LXXI** (14.9g, 34.5 mmol)을 이용하여 제조에 38-8과 동일한 방법으로 화합물 **B-IV** 17g (47%)을 수득하였다. (E/Z mixture 2 : 8)

[613] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.18(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.33~7.24(m, 17H), 6.89(m, 3H), 6.71(s, 1H), 6.27(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.98(m, 1H), 5.74(m, 1H), 5.73(m, 3H), 3.94(dd, $J=7.8\text{Hz}$, 9Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(dd, $J=7.8\text{Hz}$, 9Hz, 1H), 3.47(dd, $J=18\text{Hz}$, 124.8Hz, 2H), 1.62(d, $J=27\text{Hz}$, 6H), 1.39(s, 9H)

[614]

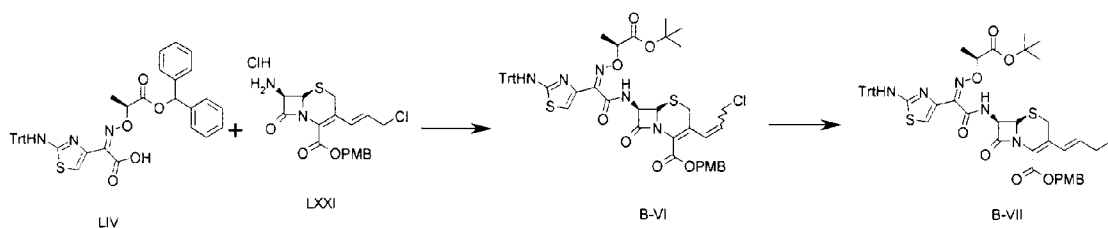
[615] 42-6) 화합물 **B-V**의 제조:

[616] 화합물 **B-IV**(17g, 17.9 mmol)을 이용하여 제조에 42-1과 동일한 방법으로 화합물 **B-V** 18 g(95%)을 수득하였다. 정제없이 다음반응에 이용하였다.

[617]

[618] <제조예 43> 화합물 **B-VI** 및 **B-VII**의 제조

[619]



[620] 43-1) 화합물 **B-VI**의 제조:

[621] 화합물 **LIV**(2.5 g, 3.7 mmol)과 화합물 **LXXI**(1.73 g, 3.7 mmol)을 이용하여 제조에 38-8과 동일한 방법으로 화합물 **B-VI** 2 g (52%)을 수득하였다. (E/Z mixture 2 : 8)

[622] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35~7.26(m, 27H), 6.98(s, 1H), 6.91(m, 3H), 6.75(s, 1H), 6.33(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.92(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.78(m, 1H), 5.20(m, 3H), 5.78(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.93(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 12Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.75(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 12Hz, 1H), 3.47(dd, $J=18\text{Hz}$, 89.4Hz, 2H), 1.69(d, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)

[623]

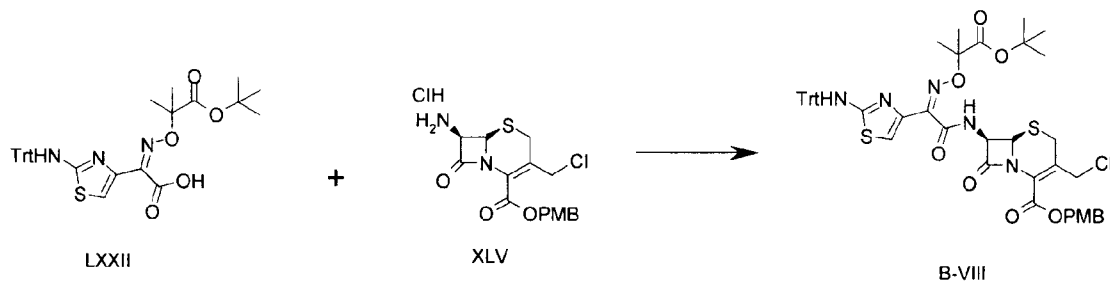
[624] 43-2) 화합물 **B-VII**의 제조:

[625] 화합물 **B-VI**(1 g, 0.96 mmol)을 이용하여 제조에 42-1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VII** 1.1 g(99%)을 수득하였다. 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[626]

[627] <제조예 44> 화합물 **B-VIII**의 제조

[628]



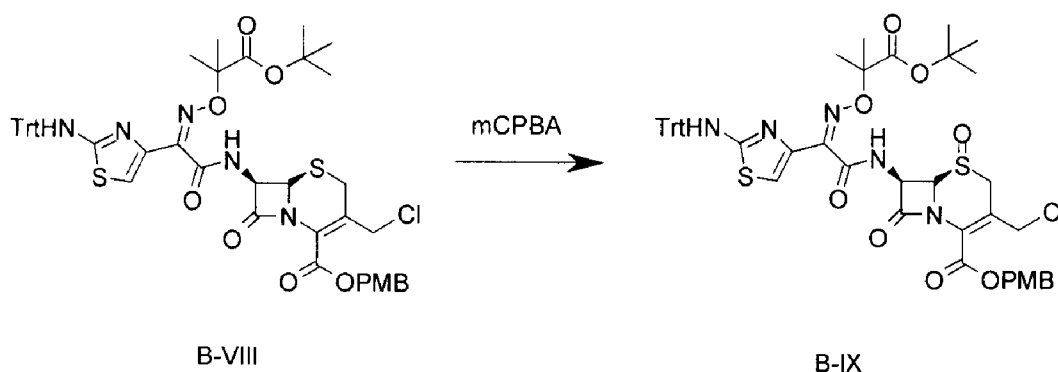
[629] 화합물 **LXXII**(6.8 g, 10 mmol)과 화합물 **XLV**(4.86 g, 12 mmol)을 이용하여 제조에 38-8과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII** 5.3 g (52%)을 수득하였다.

[630] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.23(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.33(m, 17H), 7.00(s, 1H), 6.90(m, 3H), 6.70(s, 1H), 5.96(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.24(dd, $J=11.4\text{Hz}$, 34.8Hz, 2H), 5.00(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.51(dd, $J=12\text{Hz}$, 50.4Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.60(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.44(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.61(s, 3H), 1.59(s, 3H), 1.39(s, 9H)

[631]

[632] <제조예 45> 화합물 **B-IX**의 제조

[633]



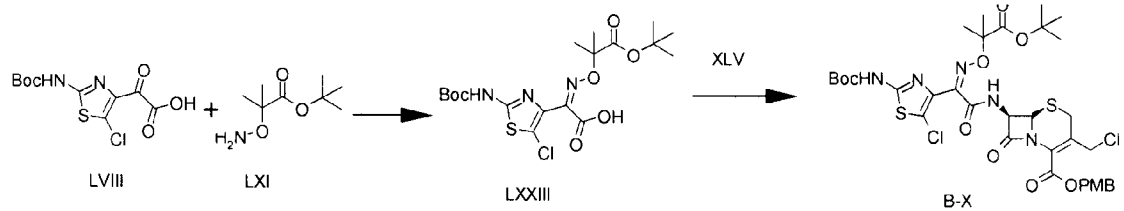
[634] 화합물 **B-VIII**(5.0 g, 5.42 mmol)을 메틸렌클로라이드(50 mL)에 녹이고 -20°C에서 m-클로로퍼벤조익 엑시드(0.84 g, 4.88 mmol)을 첨가한 후 10°C에서 1시간 교반하였다. 위 반응용액에 소듐티오설파이트 포화수용액(30 mL)를 첨가하고 반응용액을 1/3 감압농축하였다. 에틸아세테이트(100 mL x 2)로 추출하고 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 판크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 3 ~ 1 : 2)를 시행하여 화합물 **B-IX** 3.73 g(73%)을 수득하였다.

[635] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.87(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.31~7.27(m, 15H), 7.03(s, 1H), 6.92(d, $J=9\text{Hz}$, d), 6.69(s, 1H), 6.21(q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.29(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.07(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.55(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.22(d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 3.74(d, $J=19.2\text{Hz}$, 1H), 3.39(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 1.58(d, $J=15\text{Hz}$, 6H), 1.41(s, 9H)

[636]

[637] <제조예 46> 화합물 **B-X**의 제조

[638]



[639] 46-1) 화합물 LXXIII의 제조:

[640] 화합물 LVIII와 화합물 LXI을 이용하여 제조예 38-7과 동일한 방법으로 화합물 LXXIII을 수득하였다.

[641]

[642] 46-2) 화합물 B-X의 제조:

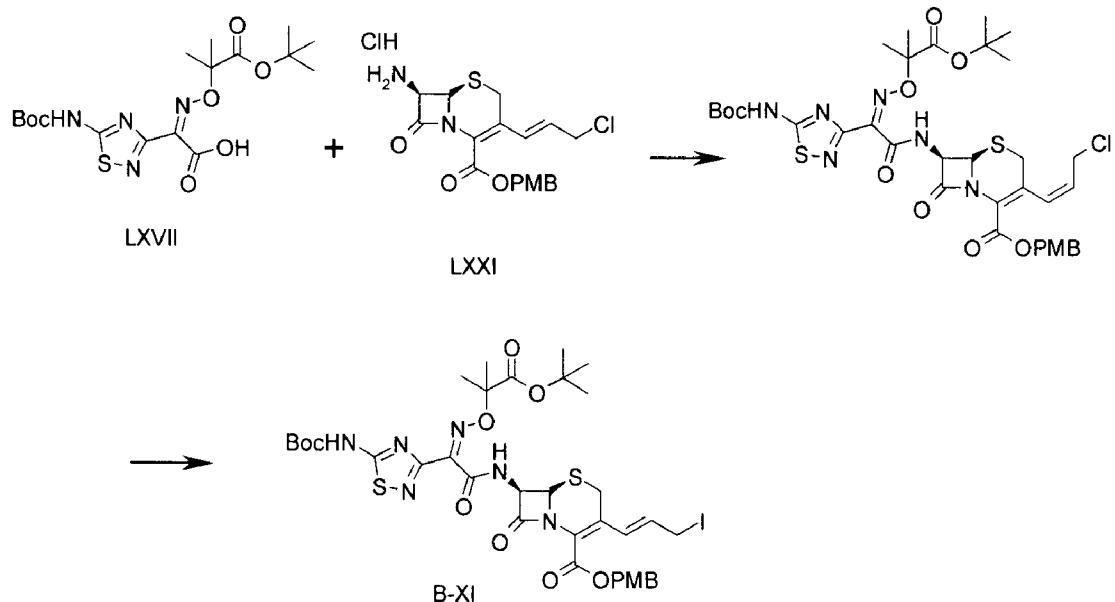
[643] 화합물 LXXIII(9.2 g, 19.8 mmol)와 화합물 XLV(10.45 g, 25.8 mmol)을 이용하여 제조예 38-8과 동일한 방법으로 화합물 B-X 4 g (25%)을 수득하였다.

[644] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.92(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.87(brs, 1H), 7.36(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 6.92(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 6.05 (dd, $J=5.4\text{Hz}$, 9.6Hz, 1H), 5.28(dd, $J=11.4\text{Hz}$, 36.6Hz, 2H), 5.04(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J=12\text{Hz}$, 56.4Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.66(dd, $J=18\text{Hz}$, 97.8Hz, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.42(s, 9H)

[645]

[646] <제조예 47> 화합물 B-XI의 제조

[647]



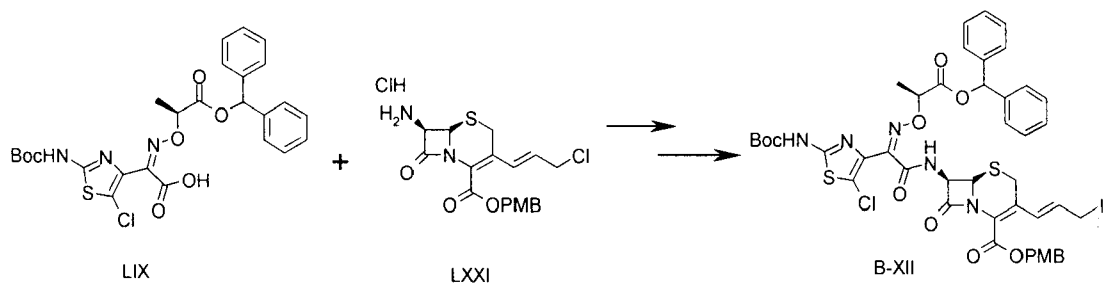
[648] 화합물 LXVII와 화합물 LXXI을 이용하여 제조예 43과 동일한 방법으로 화합물 B-XI을 수득하였다.

[649] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 8.98(brs, 1H), 8.06(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.27(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.07(m, 1H), 5.74(m, 1H), 5.14(m, 3H), 3.93~3.71(m, 2H), 3.52(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.52(s, 9H) : 알릴클로라이드의 NMR

[650]

[651] <제조예 48> 화합물 B-XII의 제조

[652]



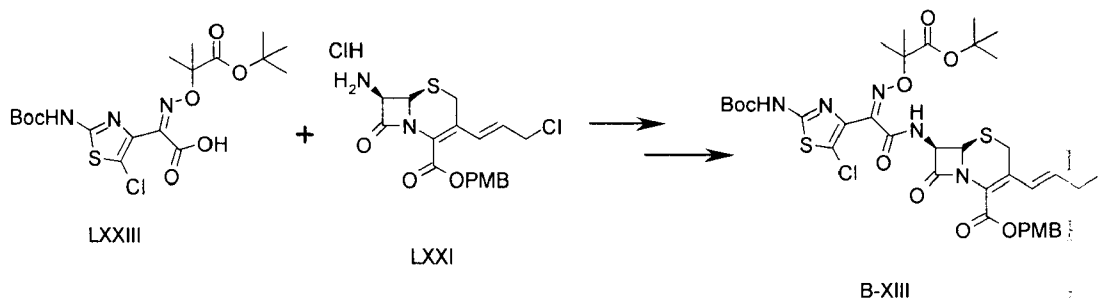
[653] 화합물 LIX와 화합물 LXXI을 이용하여 제조예 43와 동일한 방법으로 화합물 B-XII을 수득하였다.

[654] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.99(brs, 1H), 7.85(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.36~7.12(m, 12H), 6.92(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.31(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.04(m, 1H), 5.78(m, 1H), 5.15~4.99(m, 3H), 3.94~3.72(m, 2H), 3.45(m, 2H), 1.66(t, $J=3\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 9H) : 알릴클로라이드의 NMR

[655]

[656] <제조예 49> 화합물 B-XIII의 제조

[657]



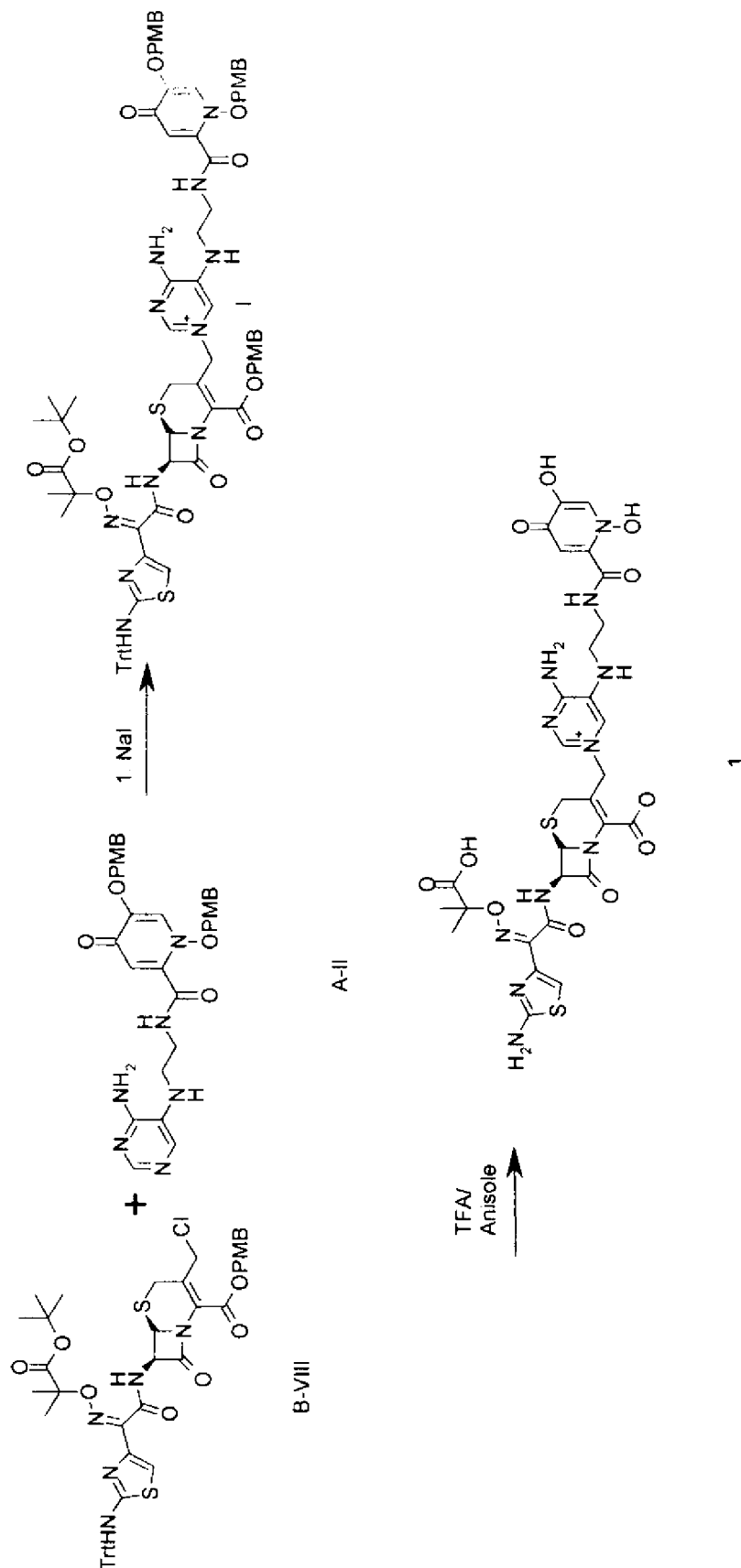
[658] 화합물 LXXIII와 화합물 LXXI을 이용하여 제조예 43와 동일한 방법으로 화합물 B-XIII을 수득하였다.

[659] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ 7.91(m, 2H), 7.36(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.30(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.06(m, 1H), 5.77(m, 1H), 5.20(dd, $J=12\text{Hz}$, 22.8Hz, 2H), 5.10(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.96~3.74(m, 2H), 3.55(dd, $J=18\text{Hz}$, 99.6Hz, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.42(s, 9H) : 알릴클로라이드의 NMR

[660]

[661] <실시예 1> 화합물 1의 제조

[662]



[663] 화합물 **B-VIII**(193 mg, 0.21 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(0.5mL)에

녹이고 소듐아이오다이드(31 mg, 0.21 mmol)을 첨가한 후 상온에서 30분 교반하였다. 위 용액에 **화합물 A-II**(86 mg, 0.21 mmol)을 첨가한 후 상온에서 4시간 교반하였다. 반응 용액을 에틸아세테이트(5 mL)을 첨가하여 희석한 후 물(3 mL)과 소금물(3 mL)로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 판크로마토그래피(MC : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1)를 시행하여 사차염 **화합물 67 mg**(22%)을 수득하였다.

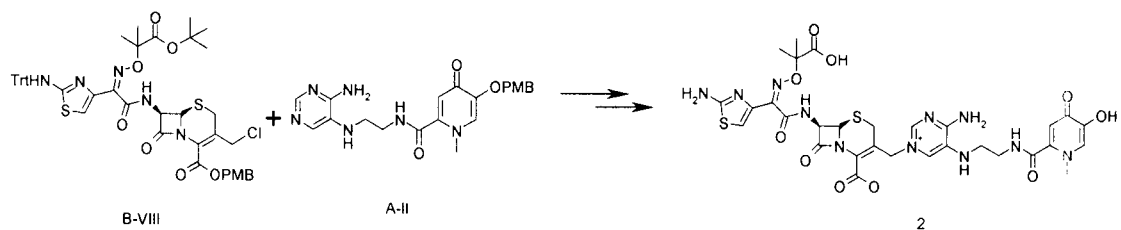
[664] 위에서 합성한 사차염 **화합물** (67 mg, 40 μ mol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 녹이고 아니솔(0.2 mL)과 트리프로로아세트산(0.5 mL)을 순차적으로 첨가한 후 상온에서 4시간 교반하였다. 반응용액에 아이소프로필에테르 (5 mL)을 첨가한 후 생성된 고체를 감압 여과하여 **화합물 1 34 mg** (94%)을 수득하였다.

[665] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.36(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.90(d, J =4.8Hz, 1H), 5.21 (d, J =4.8Hz, 1H), 5.09(dd, J =15Hz, 33.6Hz, 2H), 3.60(m, 4H), 3.28(m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.42(s, 3H)

[666]

[667] <실시예 2> 화합물 2의 제조

[668]



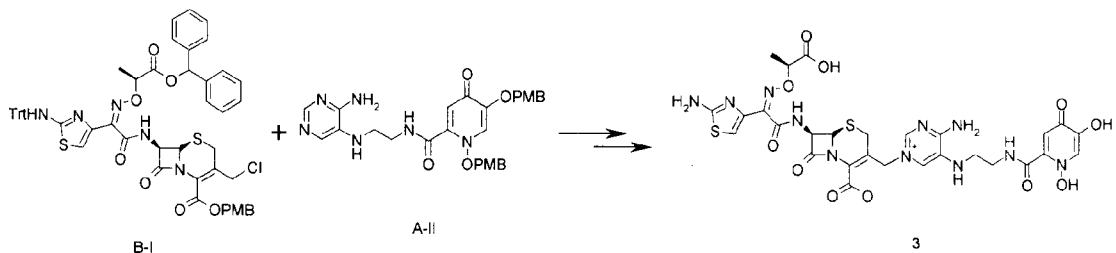
[669] 실시예 1과 동일한 방법으로 **화합물 B-VIII**과 **화합물 A-II**으로부터 **화합물 2** (2.6 mg, 8%)를 수득하였다.

[670] ^1H NMR (600 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.40(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.03(s, 1H), 5.95(d, J =4.8Hz, 1H), 5.29 (m, 3H), 3.93(s, 3H), 3.66~3.37(m, 6H), 1.61(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[671]

[672] <실시예 3> 화합물 3의 제조

[673]



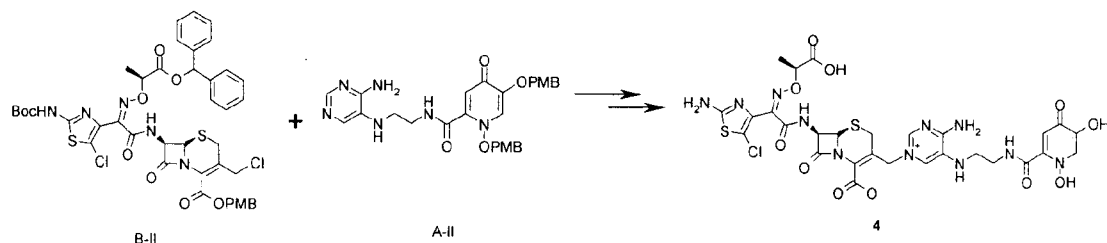
[674] 실시예 1과 동일한 방법으로 **화합물 B-I**과 **화합물 A-II**으로부터 **화합물 3** (25mg, 41%)을 수득하였다.

[675] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.33(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.72(s, 1H), 5.87(d, J =4.8Hz, 1H), 5.14 (d, J =4.8Hz, 1H), 5.05(m, 2H), 4.54(q, J =7.2Hz, 1H), 3.54~3.22(m, 6H), 1.35(s, 3H), 1.32(s, 3H)

[676]

[677] <실시예 4> 화합물 4의 제조

[678]



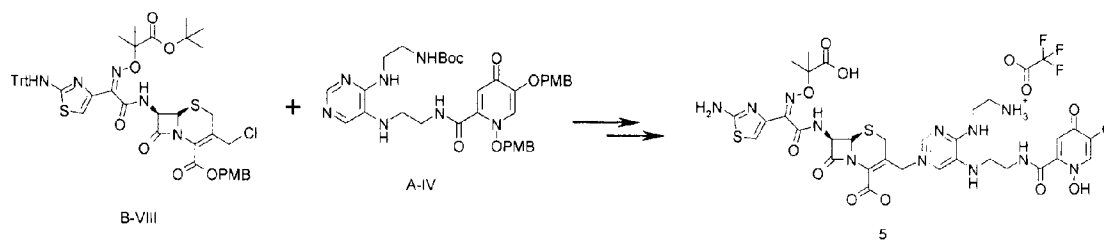
[679] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-II과 화합물 A-II으로부터 화합물 4 (10 mg, 28%)을 수득하였다.

[680] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.41(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.60(s, 1H), 5.87(d, J =5.4Hz, 1H), 5.16 (d, J =4.8Hz, 1H), 5.08(m, 2H), 4.58(q, J =7.2Hz, 1H), 3.59~3.26(m, 6H), 1.41(d, J =7.2Hz, 3H)

[681]

[682] <실시예 5> 화합물 5의 제조

[683]



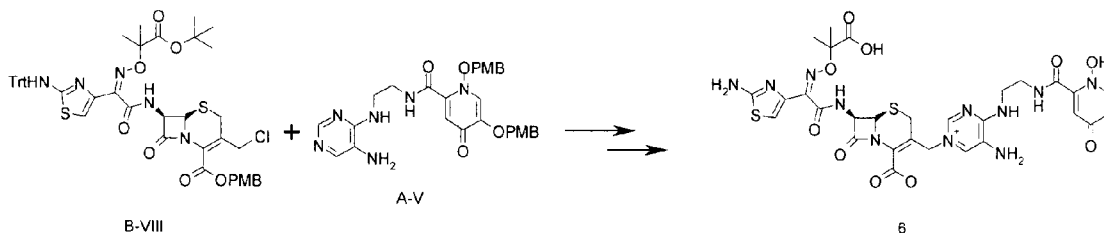
[684] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-IV으로부터 화합물 5 (7.6 mg, 24%)을 수득하였다.

[685] ^1H NMR (600MHz, CD $_3$ OD) δ 8.52(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.06(s, 1H), 5.97(d, J =5.4Hz, 1H), 5.32(d, J =14.4Hz, 1H), 5.26(d, J =5.4Hz, 1H), 5.17(d, J =14.4Hz, 1H), 3.98(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.44(m, 2H), 3.36~3.28(m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.56(s, 3H)

[686]

[687] <실시예 6> 화합물 6의 제조

[688]



[689] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-V으로부터 화합물 6 (12 mg, 17%)을 수득하였다.

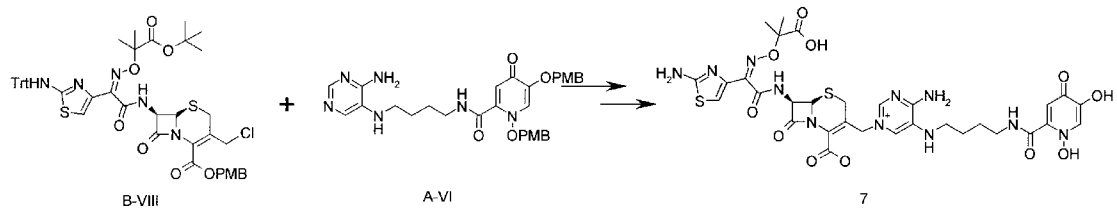
[690] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.72(s, 1H), 11.05(s, 1H), 10.88(s, 1H), 9.48(d, J =8.4Hz, 1H), 8.67(br, 1H), 8.48(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.31(br, 2H), 6.70(s,

1H), 5.98(br, 1H), 5.93(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.94(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.75(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.42(m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.40(s, 3H)

[691]

[692] <실시예 7> 화합물 7의 제조

[693]



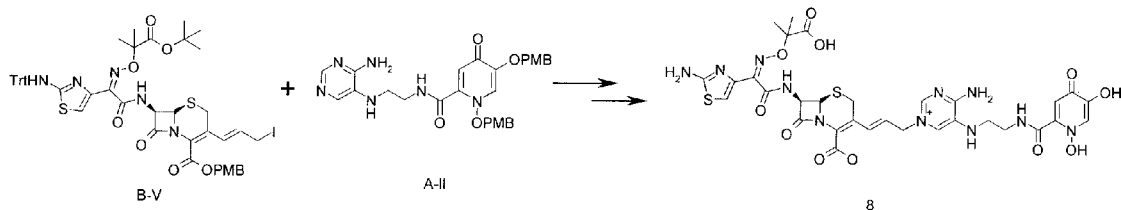
[694] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII**과 화합물 **A-VI**으로부터 화합물 **7** (38 mg, 39%)을 수득하였다.

[695] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.36(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.73(s, 1H), 5.91(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.08(q, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 3.54~3.41(m, 2H), 3.37(br, 2H), 3.05(br, 2H), 1.64(br, 4H), 1.43(s, 3H), 1.41(s, 3H)

[696]

[697] <실시예 8> 화합물 8의 제조

[698]



[699] 화합물 **B-V**(371 mg, 0.39 mmol)과 화합물 **A-II**(200 mg, 0.36 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(2 mL)에 녹이고 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응 용액을 에틸아세테이트(15 mL)을 첨가하여 회석한 후 물(20 mL)과 소금물(10 mL)로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 탈수시켜 감압농축하고 관크로마토그래피 (MC:MeOH=50:1~10:1)를 시행하여 사차염 화합물 323 mg(60%)을 수득하였다.

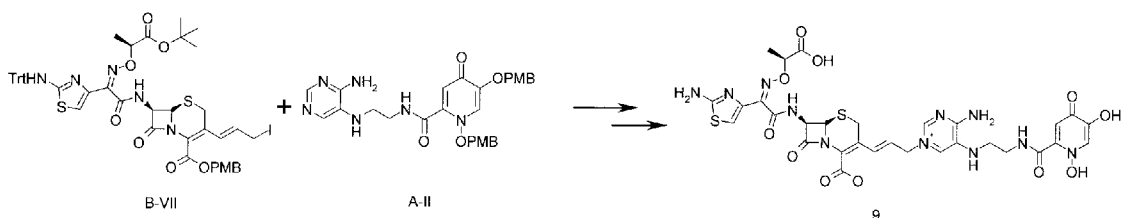
[700] 위에서 합성한 사차염 화합물(323 mg, 0.22 mmol)을 메틸렌클로라이드(4 mL)에 녹이고 아니솔(0.5 mL)과 트리프로로아세트산(4 mL)을 순차적으로 첨가한 후 상온에서 3시간 교반 하였다. 반응용액에 아이소프로필에테르 (20 mL)을 첨가한 후 생성된 고체를 감압 여과하여 화합물 **8** (176 mg, 100%)을 수득하였다.

[701] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.40(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.31(m, 1H), 5.84(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(m, 2H), 3.85(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.74(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.57(m, 2H), 3.30(br, 2H), 1.45(s, 3H), 1.43(s, 3H)

[702]

[703] <실시예 9> 화합물 9의 제조

[704]



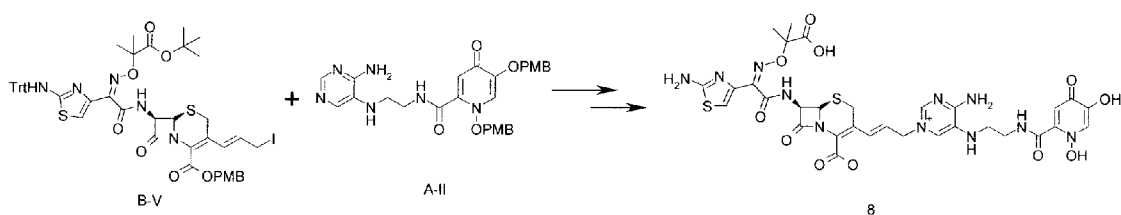
[705] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-VII과 화합물 A-II으로부터 화합물 9 (35 mg, 28%)을 수득하였다.

[706] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.78(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 11.03(br d, 2H), 9.54(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.00(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(br, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(s, 1H) 7.57(s, 1H) 7.34(br, 2H) 6.93(d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.78(s, 1H), 6.31(m, 1H), 6.04(br, 1H), 5.87(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.22(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 1H), 4.62(q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.83~3.29(m, 6H), 1.4(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

[707]

[708] <실시예 10> 화합물 10의 제조

[709]



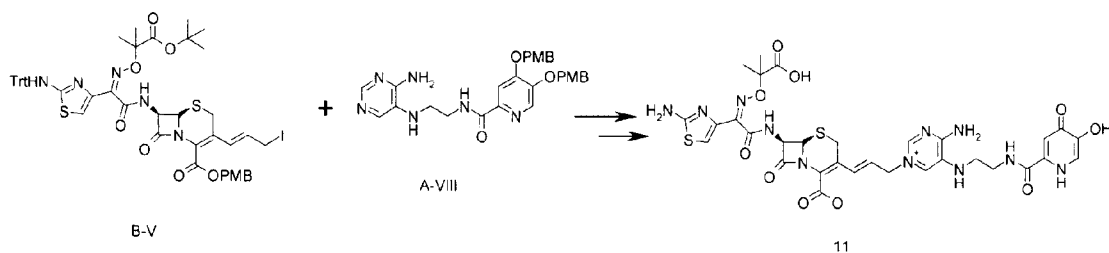
[710] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-II으로부터 화합물 10 (8 mg, 3.2%)을 수득하였다.

[711] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.34(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.97(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.23(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.96(m, 2H), 4.42(s, 2H), 3.83(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66~3.61(m, 3H), 3.41(t, $J=5.4\text{Hz}$), 1.62(s, 3H), 1.59(s, 3H)

[712]

[713] <실시예 11> 화합물 11의 제조

[714]



[715] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-VIII으로부터 화합물 11 (51mg, 30%)을 수득하였다.

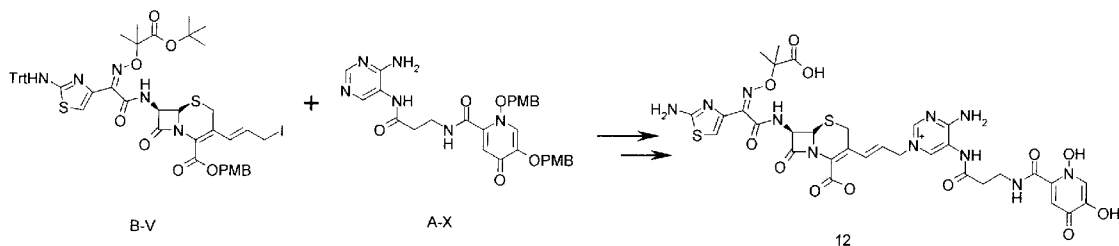
[716] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.44(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.97(br, 1H), 8.67(br, 1H), 8.39(s, 1H), 8.01(br, 1H), 7.90(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.34(br, 2H), 6.89(d, J

=15.6Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.27(m, 1H), 5.93(br, 1H), 5.81(dd, $J=4.8$ Hz, 8.4Hz, 1H), 5.18(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.89(m, 2H), 3.81(d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.55~3.21(m, 5H), 1.40(s, 3H), 1.39(s, 3H)

[717]

[718] <실시예 12> 화합물 12의 제조

[719]



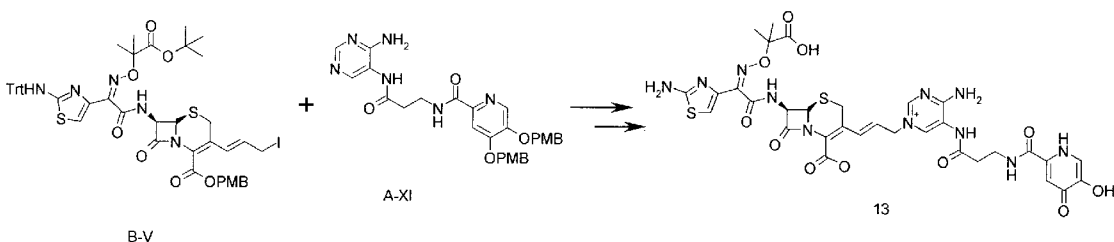
[720] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-X으로부터 화합물 12 (40 mg, 39%)을 수득하였다.

[721] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.66(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.19(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.22(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.93(m, 2H), 3.82~3.77(m, 3H), 3.68(d, $J=18$ Hz, 1H), 2.80(t, $J=6$ Hz, 2H), 1.61(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[722]

[723] <실시예 13> 화합물 13의 제조

[724]



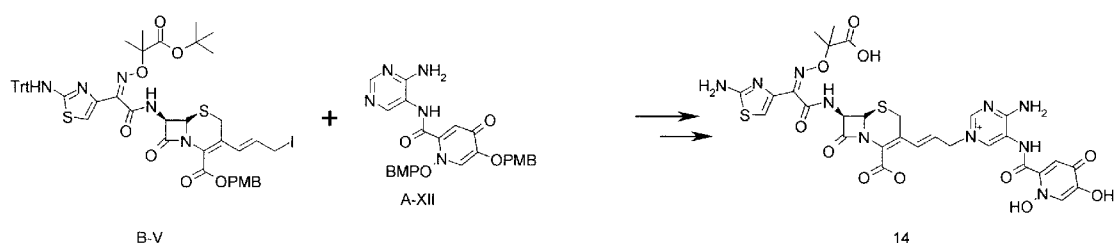
[725] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XI으로부터 화합물 13 (70 mg, 69%)을 수득하였다.

[726] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.62(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.21(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.22(m, 1H), 5.94(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.90 (m, 2H) 3.83~3.65(m, 4H), 2.80(m, 2H), 1.63(s, 3H), 1.61(s, 3H)

[727]

[728] <실시예 14> 화합물 14의 제조

[729]



[730] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XII으로부터 화합물 14 (

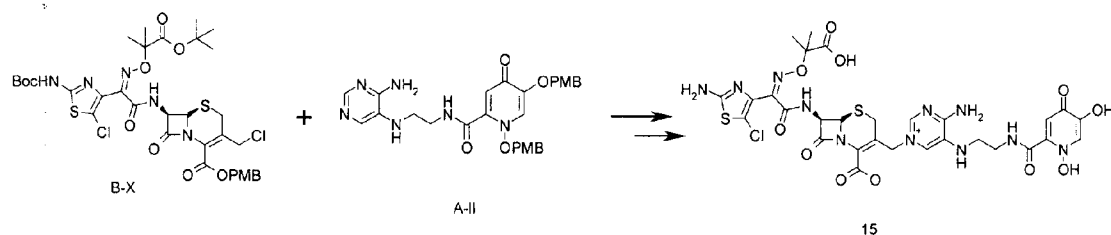
88 mg, 42%)을 수득하였다.

[731] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.23(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.03(s, 1H), 6.25(m, 1H), 5.94(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(m, 2H), 3.85(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.69(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1.62(s, 3H), 1.61(s, 3H)

[732]

[733] <실시예 15> 화합물 15의 제조

[734]



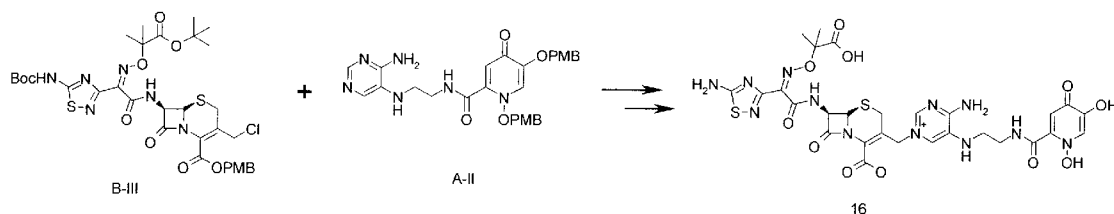
[735] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-X과 화합물 A-II으로부터 화합물 15 (65 mg, 12%)을 수득하였다.

[736] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.37(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.65(s, 1H), 5.95(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.28(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.69(m, 3H), 3.43~3.33(m, 3H), 1.56(s, 3H), 1.55(s, 3H)

[737]

[738] <실시예 16> 화합물 16의 제조

[739]



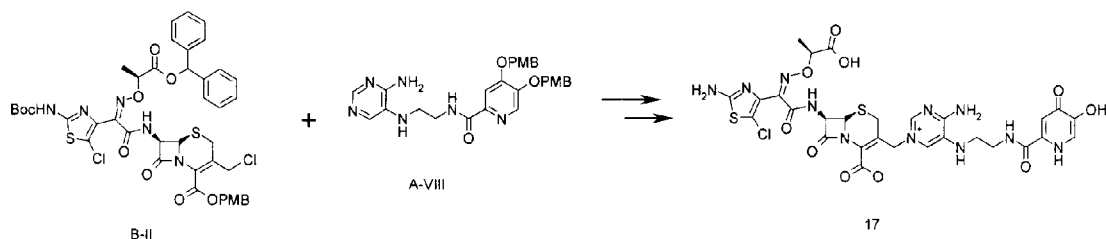
[740] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-III과 화합물 A-II으로부터 화합물 16 (25 mg, 9%)을 수득하였다.

[741] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.31(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.52(s, 1H), 5.84(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.05(m, 2H), 3.55~3.20(m, 6H), 1.37(s, 6H)

[742]

[743] <실시예 17> 화합물 17의 제조

[744]



[745] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-II과 화합물 A-VIII으로부터 화합물 17

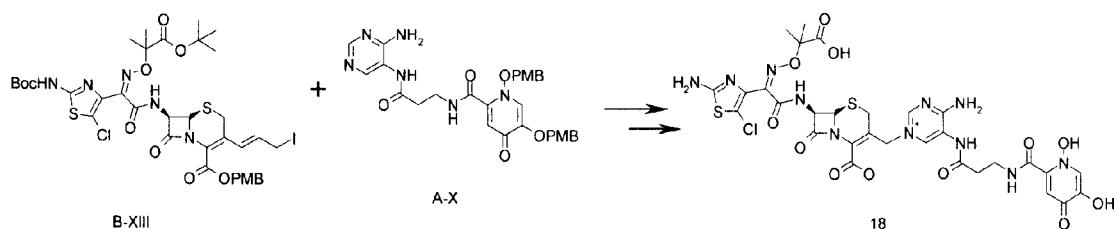
(30 mg, 16%)을 수득하였다.

[746] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.39(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.00(s, 1H), 7.89(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 5.96 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.34(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.81(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.65~3.33(m, 6H), 1.51(d, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)

[747]

[748] <실시예 18> 화합물 18의 제조

[749]



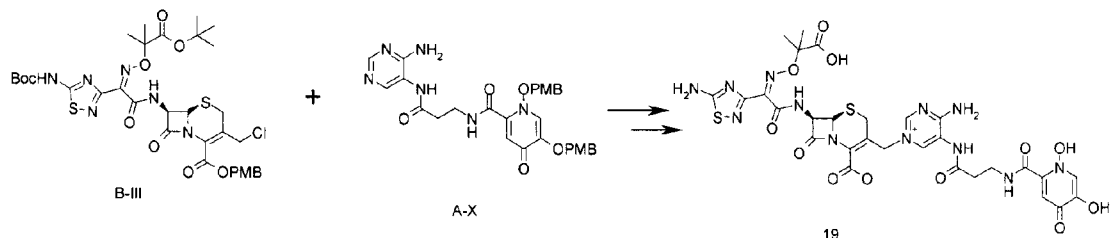
[750] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-X과 화합물 A-X으로부터 화합물 18 (69 mg, 20%)을 수득하였다.

[751] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.78(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.65(s, 1H), 5.95(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.31(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.14(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.80(m, 2H), 3.70(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.14(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 2.78(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.57(s, 3H)

[752]

[753] <실시예 19> 화합물 19의 제조

[754]



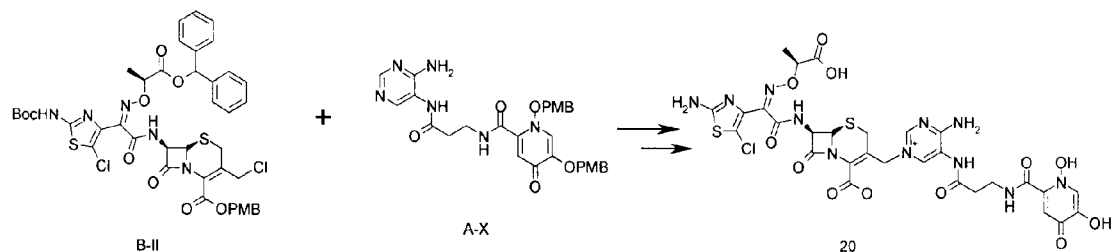
[755] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-III과 화합물 A-X으로부터 화합물 19 (134 mg, 48%)을 수득하였다.

[756] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.77(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.56(s, 1H), 5.91(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.20~4.97(m, 3H), 3.56(m, 4H), 2.69(m, 2H), 1.43(s, 6H)

[757]

[758] <실시예 20> 화합물 20의 제조

[759]



[760] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-II과 화합물 A-X으로부터 화합물 20 (

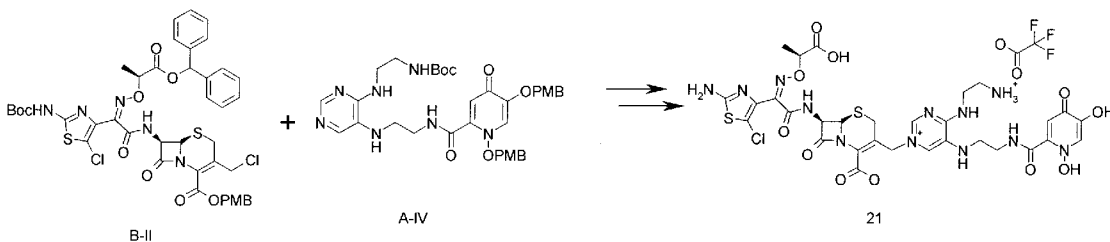
120 mg, 20%)을 수득하였다.

[761] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.76(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.53(s, 1H), 5.65(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.09(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.58(q, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 3.56(m, 2H), 3.41(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.20(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 1.36(s, 3H), 1.35(s, 3H)

[762]

[763] <실시예 21> 화합물 21의 제조

[764]



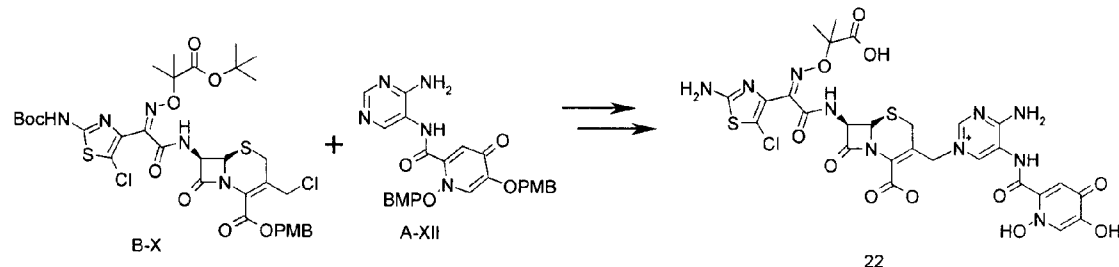
[765] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-II과 화합물 A-IV으로부터 화합물 21 (145 mg, 53%)을 수득하였다.

[766] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61(s, 1H), 5.98 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.18(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.81 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.12~3.33(m, 10H), 1.53(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H)

[767]

[768] <실시예 22> 화합물 22의 제조

[769]



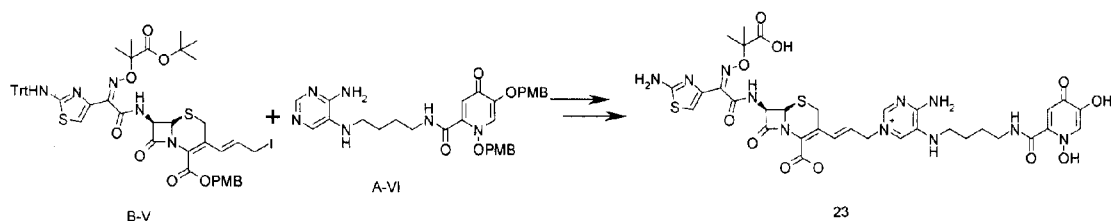
[770] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-X과 화합물 A-XII으로부터 화합물 22 (33 mg, 8%)을 수득하였다.

[771] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.81(s, 1H), 8.75(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.70(s, 1H), 5.97(d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.35(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.01(m, 1H), 3.49~3.43(m, 2H), 1.60(br, 6H)

[772]

[773] <실시예 23> 화합물 23의 제조

[774]



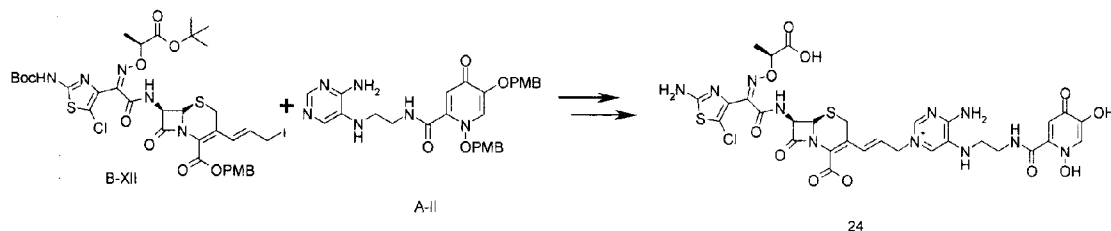
[775] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-V**과 화합물 **A-VI**으로부터 화합물 **23** (11 mg, 28%)을 수득하였다.

[776] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.72(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 11.03(br, 1H), 10.83(br, 1H), 9.48(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.98(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.15(br, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56(s, 1H) 7.51(s, 1H) 7.33(br, 2H) 6.85(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.74(s, 1H), 6.28(m, 1H), 5.87(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.79(br, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 3.84(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.62(d, $J=7.8\text{Hz}$ 1H), 3.5~3.09(m, 4H), 1.66(m, 4H), 1.44(s, 3H) 1.43(s, 3H)

[777]

[778] <실시예 24> 화합물 **24**의 제조

[779]



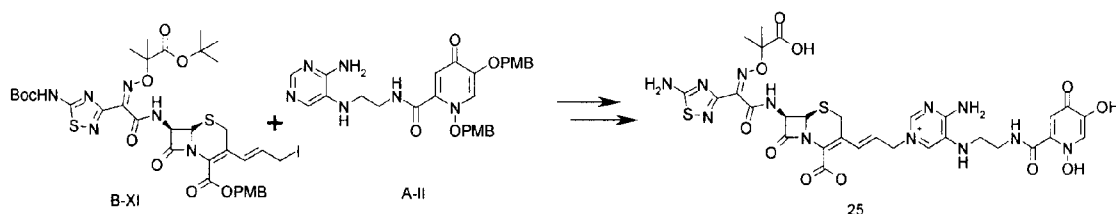
[780] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XII**과 화합물 **A-II**으로부터 화합물 **24** (49 mg, 38%)을 수득하였다.

[781] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.76(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1), 11.05(s, 1H), 10.90(s, 1H), 9.53(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.00(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(br, 2H), 7.12(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.30(m, 1H), 6.05(br, 1H), 5.84(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 4.63(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.82(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.58(m, 3H), 3.30(m, 2H), 1.42(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[782]

[783] <실시예 25> 화합물 **25**의 제조

[784]



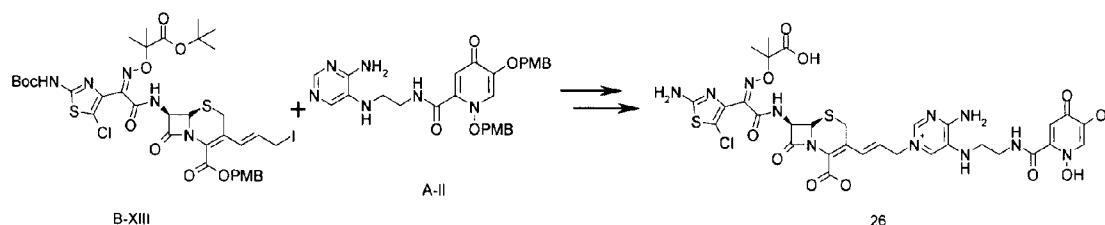
[785] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XI**과 화합물 **A-II**으로부터 화합물 **25** (26 mg, 36%)을 수득하였다.

[786] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.52(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.97(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.20(bs, 2H), 8.06(bs, 2H), 7.81(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.11(m, 1H), 6.15(bs, 2H), 5.75(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.94(m, 1H), 4.80(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.55(m, 4H), 1.46(s, 3H), 1.45(s, 3H)

[787]

[788] <실시예 26> 화합물 26의 제조

[789]



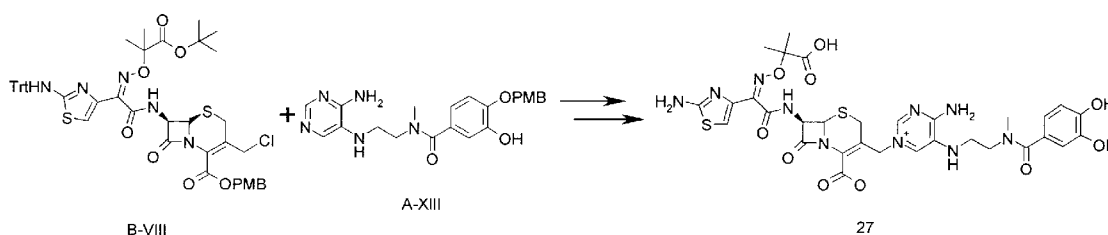
[790] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XIII과 화합물 A-II으로부터 화합물 26 (22 mg, 29%)을 수득하였다.

[791] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 11.04(bs, 1H), 10.91(bs, 1H), 9.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.90(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.29(m, 1H), 6.05(t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.82(dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.20(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.88(m, 2H), 3.83(d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 3.58(m, 3H), 3.29(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.45(s, 3H)

[792]

[793] <실시예 27> 화합물 27의 제조

[794]



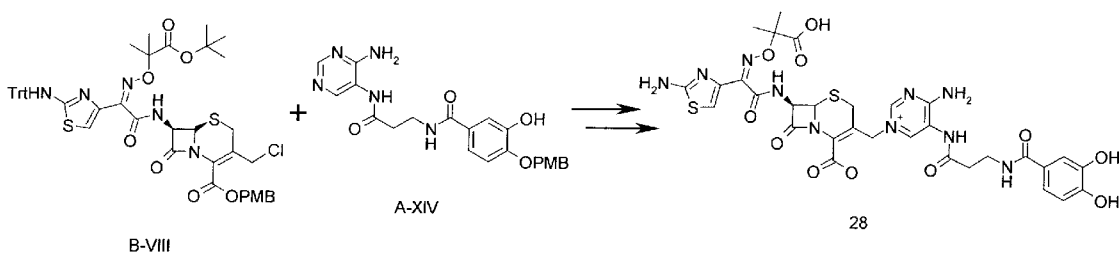
[795] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-XIII으로부터 화합물 27 (6 mg, 8%)을 수득하였다.

[796] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.37(br, 1H), 7.91(br, 1H), 7.34(br, 1H), 6.79(br, 1H), 6.60(br, 1H), 5.95(d, 1.8Hz, 1H), 5.25(m, 2H), 4.94(br, 1H), 3.73~3.23(m, 6H), 3.10(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.66(d, $J=3.6\text{Hz}$, 6H)

[797]

[798] <실시예 28> 화합물 28의 제조

[799]



[800] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-XIV으로부터 화합물 28 (17mg, 33%)을 수득하였다.

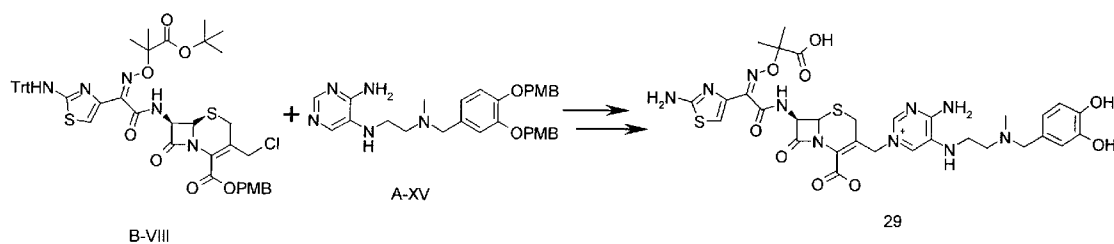
[801] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.76(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.25(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.18(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.77(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.95(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.29(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.94(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.69(m,

3H), 3.41(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 2.72(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.61(s, 6H)

[802]

[803] <실시예 29> 화합물 29의 제조

[804]



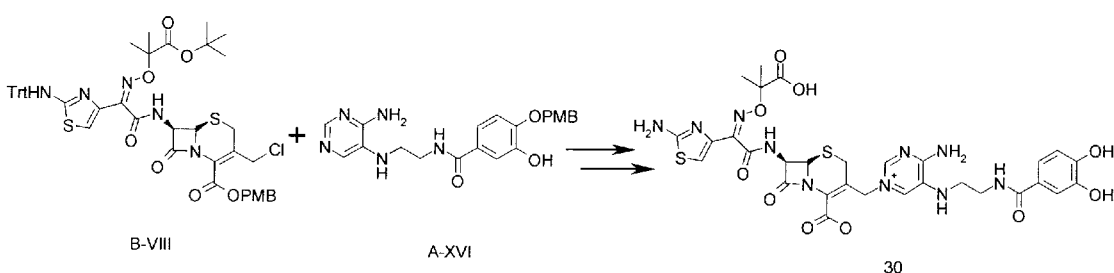
[805] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-XV으로부터 화합물 29 (42mg30%)을 수득하였다

[806] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.62(br, 1H), 9.48(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 9.23(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23(br, 1H), 7.61(s, 1H), 7.37(br, 1H), 6.87(s, 1H), 6.79~6.74(m, 3H), 6.70(s, 1H), 6.17(br, 1H), 5.91(m, 1H), 5.18(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.06(br, 2H), 4.25(br, 2H), 4.10(br, 2H), 3.48(br, 2H), 3.34(br, 1H), 3.23(br, 1H), 2.71(s, 3H), 1.42(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

[807]

[808] <실시예 30> 화합물 30의 제조

[809]



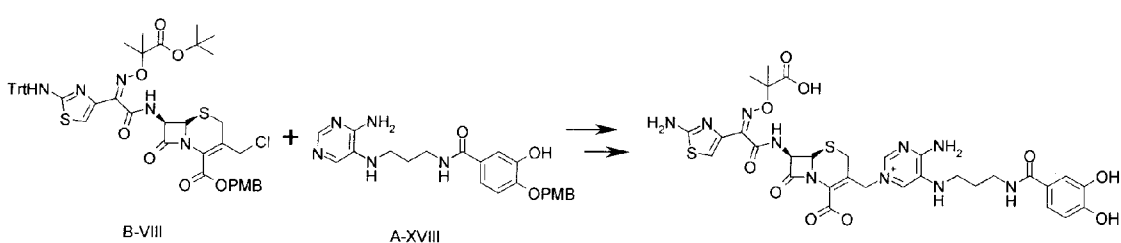
[810] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-XVI으로부터 화합물 30 (12 mg, 14%)을 수득하였다.

[811] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.51(br, 1H), 9.46(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(t, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.13(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.35(br, 2H), 7.26(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 6.73(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.675(s, 1H), 5.94(br, 1H), 5.86(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 5.15(d, $J=5.4\text{Hz}$, 5.07(m, 2H), 3.5~3.34 (m, 4H), 3.18(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H)

[812]

[813] <실시예 31> 화합물 31의 제조

[814]



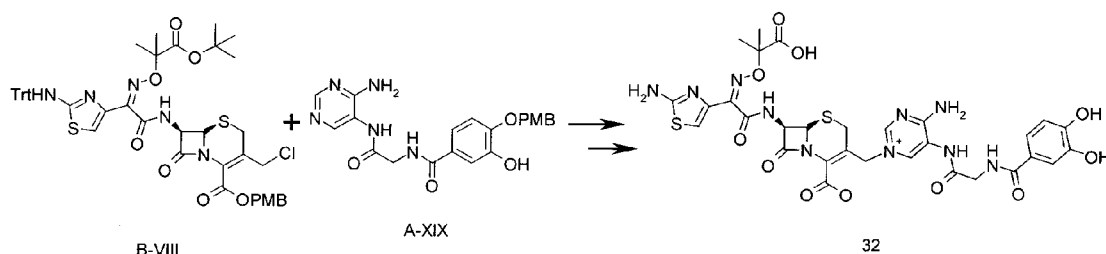
[815] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII**과 화합물 **A-XVIII**으로부터 화합물 **31** (10 mg, 16%) 수득하였다.

[816] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.49(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.09(br, 1H) 8.38(s, 1H), 8.25(br, s) 8.25(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 7.34(br, 2H), 7.27(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=1.8\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H), 6.76(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(s, 1H), 5.92(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.84(br, 1H), 5.19(d, $J=4.8\text{Hz}$, 5.05(m, 2H), 3.5~3.32 (m, 4H), 3.07(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.41(s, 3H)

[817]

[818] <실시예 32> 화합물 32의 제조

[819]



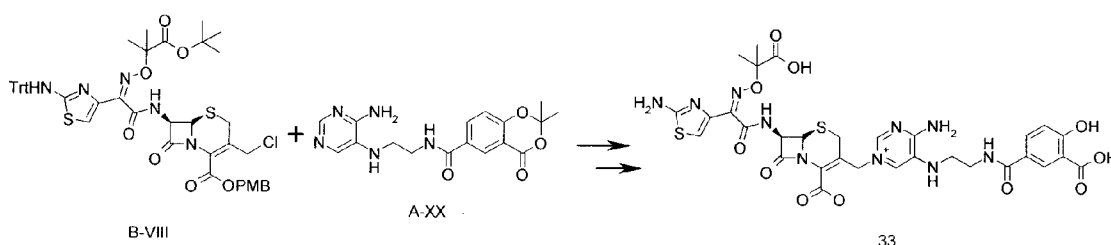
[820] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII**과 화합물 **A-XIX**으로부터 화합물 **32** (65 mg, 24%)을 수득하였다.

[821] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.76(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.30(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 6.83(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 7.8Hz, 6.76(s, 1H), 5.90(4.2Hz, 1H), 5.20 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.14(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.99(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.08(s, 2H), 3.60(dd, $J=18\text{Hz}$, 59.4Hz, 2H), 1.46(s, 3H), 1.44(s, 3H)

[822]

[823] <실시예 33> 화합물 33의 제조

[824]



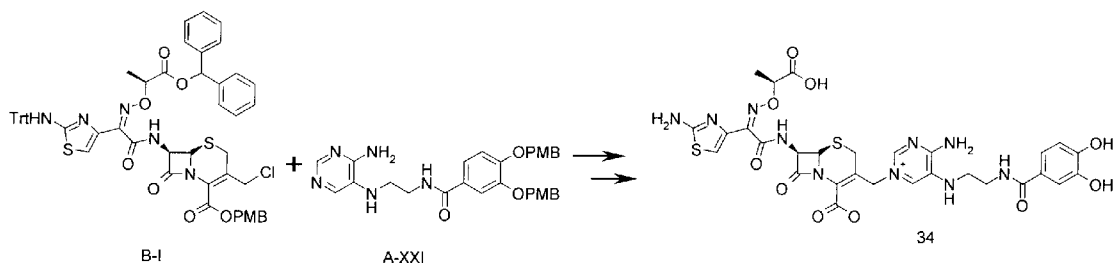
[825] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII**과 화합물 **A-XX**으로부터 화합물 **33** (15 mg, 12%)을 수득하였다.

[826] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.34(s, 1H), 8.21(br, s, 1H) 7.77(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.73(s, 1H), 6.81(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.77(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.04~4.86(m, 2H), 3.55~3.20 (m, 6H), 1.39(s, 3H), 1.37(s, 3H)

[827]

[828] <실시예 34> 화합물 34의 제조

[829]



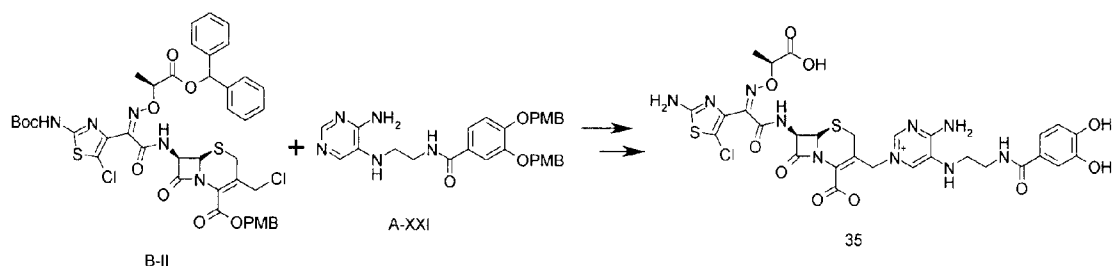
[830] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-I과 화합물 A-XXI으로부터 화합물 34 (10mg, 9%) 수득하였다.

[831] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.33(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.20(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.97(s, 1H), 6.79(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21~(m, 2H), 4.92(m, 2H), 3.72~3.67(m, 6H), 1.51(2, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

[832]

[833] <실시예 35> 화합물 35의 제조

[834]



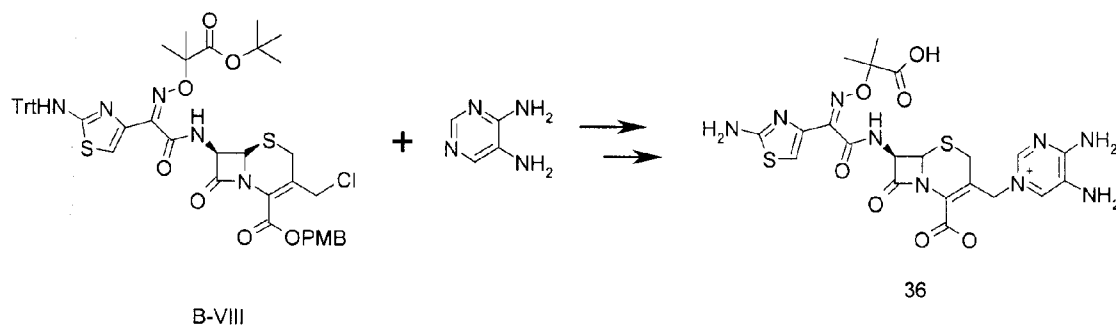
[835] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-II과 화합물 A-XXI으로부터 화합물 35 (49 mg, 31%) 수득하였다.

[836] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54(m, 2H) 9.14(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.30 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.15(s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.19(dd, $J=1.8\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 6.76(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.98(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.87(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 5.15(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.08(m, 2H), 4.60(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.52~3.20(m, 6H), 1.40(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[837]

[838] <실시예 36> 화합물 36의 제조

[839]



[840] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 4,5-다이아미노피리미딘으로부터 화합물 36 (12mg, 52%)을 수득하였다.

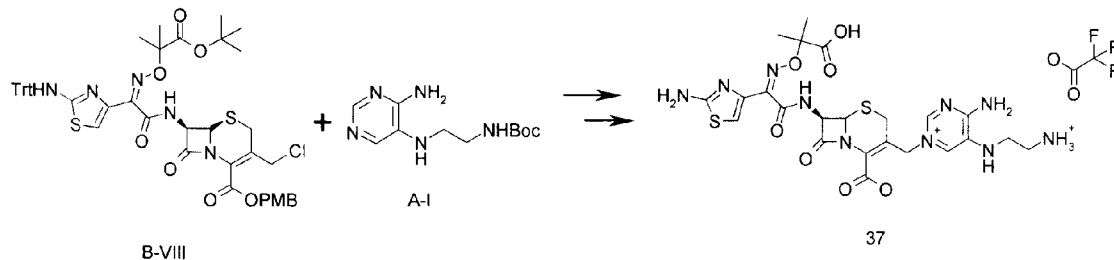
[841] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.34(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.78(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.02(s,

1H), 5.99(d, $J=4.8$ Hz, 1H) 5.30~4.90 (m, 3H), 3.65(d, $J=18$ Hz, 1H), 3.34(d, $J=18$ Hz, 1H), 1.60(s, 6H)

[842]

[843] <실시예 37> 화합물 37의 제조

[844]



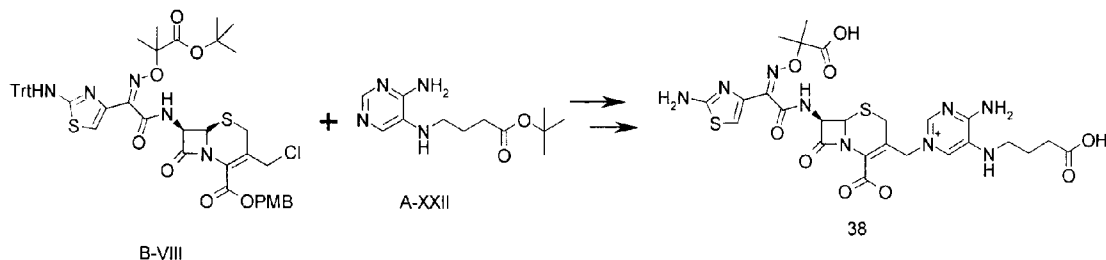
[845] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-II과 화합물 A-I으로부터 화합물 37 (19 mg, 31%)을 수득하였다.

[846] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.43(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.90(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.25~4.8(m, 3H), 3.70(d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.49(t, $J=6$ Hz, 1H), 3.30~3.25(m, 3H), 1.62(s, 6H)

[847]

[848] <실시예 38> 화합물 38의 제조

[849]



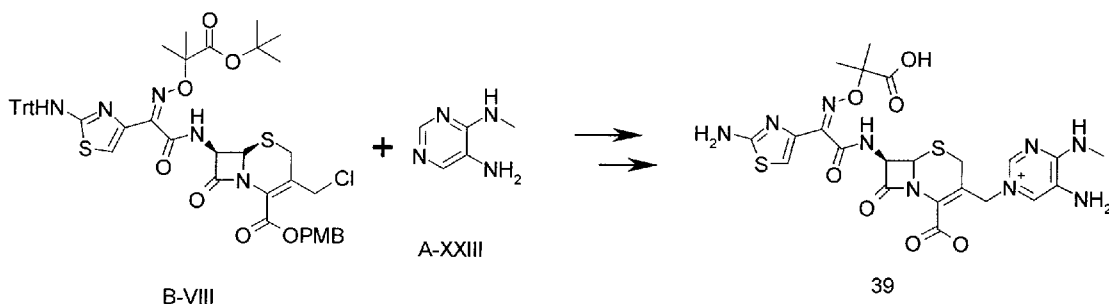
[850] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-XXII으로부터 화합물 38 (7 mg, 9%)을 수득하였다.

[851] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.36(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.98(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.27~4.8(m, 3H), 3.70~3.50(m, 2H), 3.49(m, 2H), 2.45(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.62(s, 6H)

[852]

[853] <실시예 39> 화합물 39의 제조

[854]



[855] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-XXIII으로부터 화합물

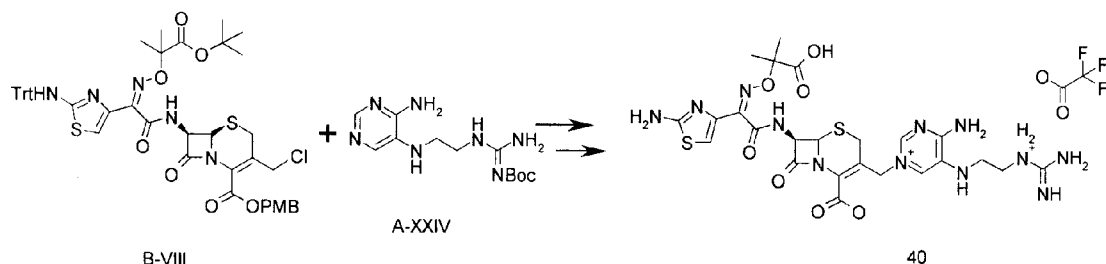
39 (2 mg, 2%)을 수득하였다.

[856] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.42(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.99(s, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 5.27~4.90 (m, 3H), 3.63(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.34(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.15(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 1.62(s, 6H)

[857]

[858] <실시예 40> 화합물 40의 제조

[859]



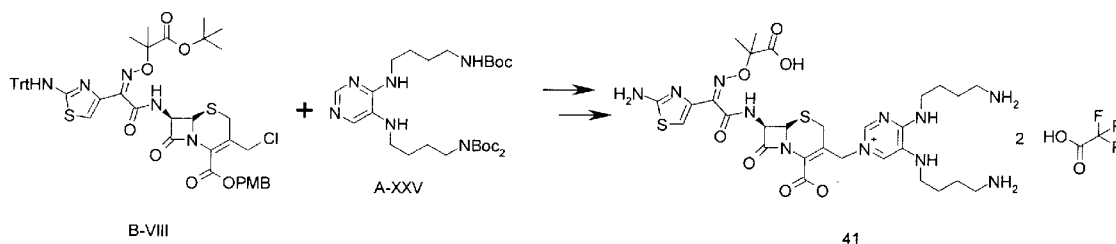
[860] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII**과 화합물 **A-XXIV**으로부터 화합물 **40**(12 mg, 18%)을 수득하였다.

[861] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.41(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.03(s, 1H), 5.91(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.23~4.90 (m, 3H), 3.68~3.37(m, 6H), 1.60(s, 6H)

[862]

[863] <실시예 41> 화합물 41의 제조

[864]



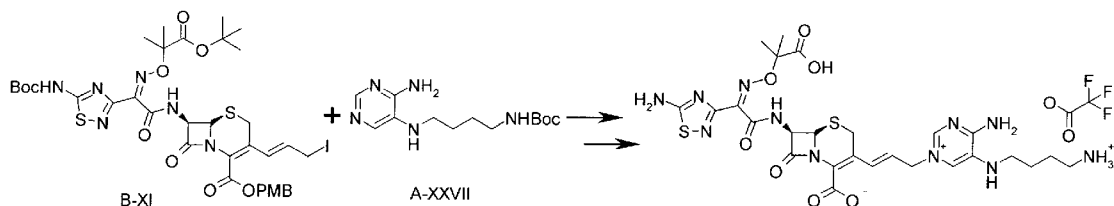
[865] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 **B-VIII**과 화합물 **A-XXVI**으로부터 화합물 **41** (70 mg, 40%)을 수득하였다.

[866] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.46(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.90(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.10(q, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 3.62~3.40(m, 6H), 3.03(br, 2H), 2.83(br, 4H), 1.66~1.59(m, 8H), 1.44(s, 3H), 1.43(s, 3H)

[867]

[868] <실시예 42> 화합물 42의 제조

[869]



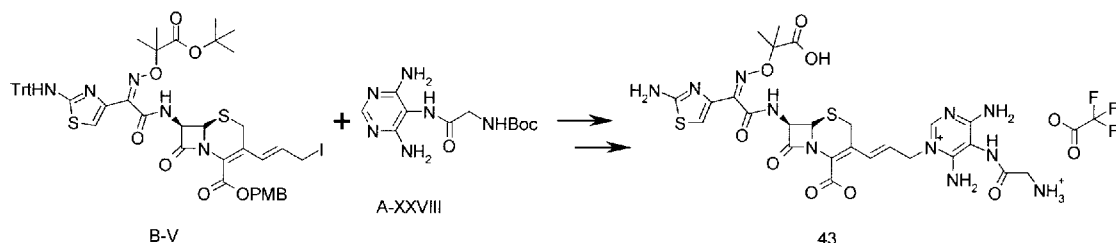
[870] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XII**과 화합물 **A-XXVII**으로부터 화합물 **42** (6.2 mg, 28%)을 수득하였다.

[871] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.26(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.09(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.25(m, 1H), 5.91(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.82(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.21(br, 2H), 2.99(br, 2H), 1.80(br, 4H), 1.62(s, 3H), 1.61(s, 3H)

[872]

[873] <실시예 43> 화합물 43의 제조

[874]



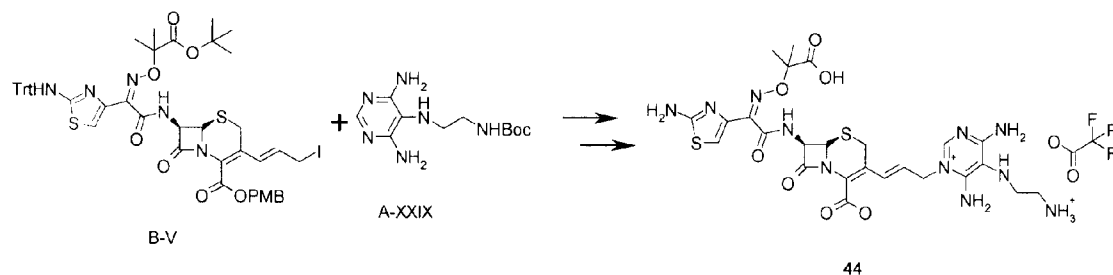
[875] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXVIII로부터 화합물 43 (38.7 mg, 38%)을 수득하였다.

[876] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.16(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.87(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.83(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.68(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.63(s, 3H), 1.61(s, 3H)

[877]

[878] <실시예 44> 화합물 44의 제조

[879]



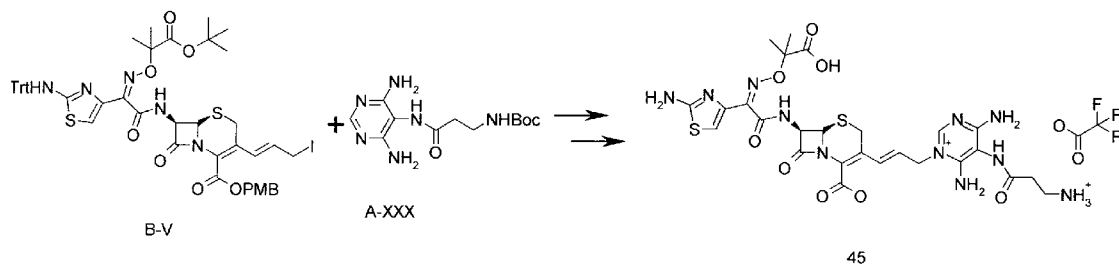
[880] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXIX로부터 화합물 44 (11.4 mg, 13%)을 수득하였다.

[881] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.11(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.76(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.10(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.87(br, 1H), 5.20(br, 1H), 4.88(m, 2H), 3.78(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 3.11(m, 4H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[882]

[883] <실시예 45> 화합물 45의 제조

[884]



[885] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXX로부터 화합물 45

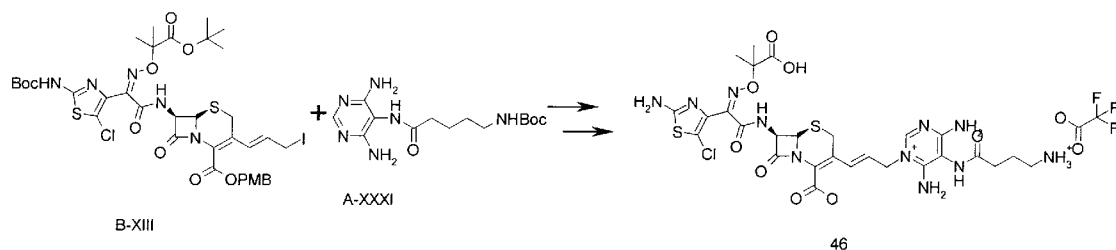
(30 mg, 30%)을 수득하였다.

[886] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.03(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, 1H), 6.13(m, 1H), 5.91(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.90(m, 2H), 3.81(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.29(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.93(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[887]

[888] <실시예 46> 화합물 46의 제조

[889]



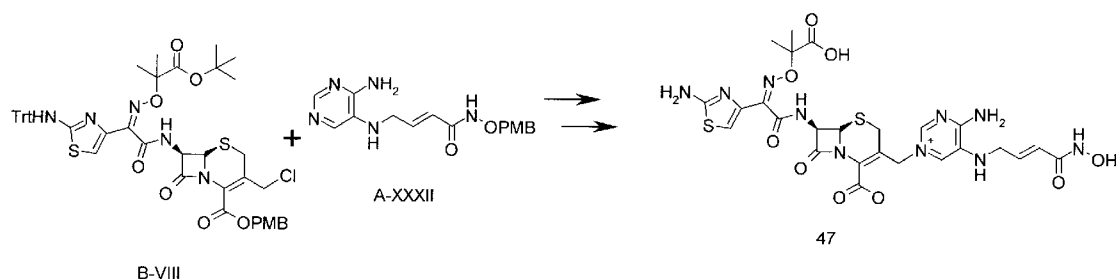
[890] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XIII과 화합물 A-XXXI으로부터 화합물 46 (20 mg, 18%)을 수득하였다.

[891] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48(m, 1H), 8.93(bs, 1H), 8.36(s, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.75(bs, 2H), 7.47(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 6.92(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.08(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.19(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.82(m, 2H), 3.80(d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 3.55(d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 2.83(m, 2H), 2.44(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[892]

[893] <실시예 47> 화합물 47의 제조

[894]



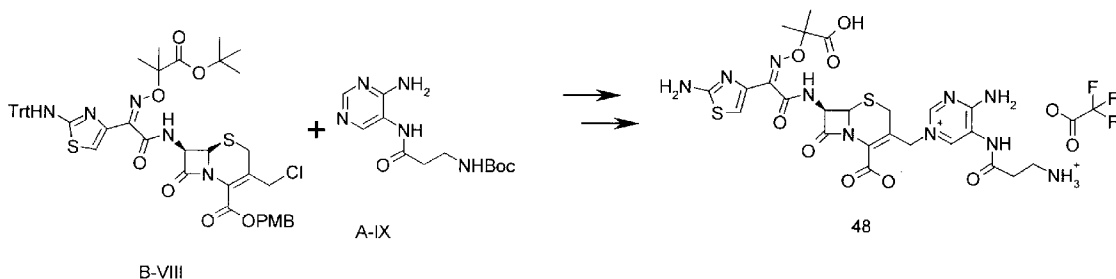
[895] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXXII으로부터 화합물 47 (1mg, 5%)을 수득하였다.

[896] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.37(s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.73(m, 1H), 6.01(m, 2H), 5.21~4.90(m, 3H), 3.98(m, 2H), 3.81(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.56(s, 3H)

[897]

[898] <실시예 48> 화합물 48의 제조

[899]



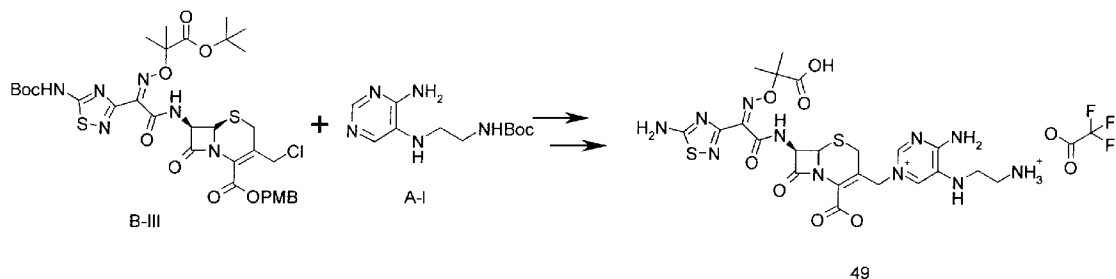
[900] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-VIII과 화합물 A-IX으로부터 화합물 48 (52 mg, 58%)을 수득하였다.

[901] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.89(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.72(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.07(s, 1H), 5.97(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.33~4.8(m, 3H), 3.71(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 3.41(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 3.26~2.91(m, 4H), 1.62(s, 6H)

[902]

[903] <실시예 49> 화합물 49의 제조

[904]



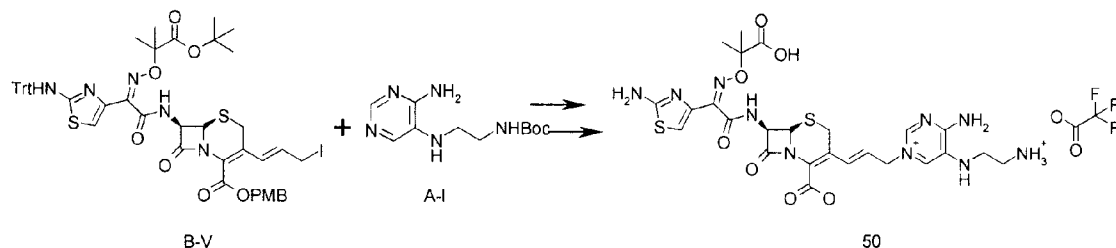
[905] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-III과 화합물 A-I으로부터 화합물 49 (8 mg, 9%)을 수득하였다.

[906] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54(bs, 1H), 9.06(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(bs, 3H), 7.56(s, 1H), 6.86(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.29(bs, 1H), 6.05(m, 1H), 5.76(m, 1H), 5.13(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.85(m, 2H), 3.66(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.02(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[907]

[908] <실시예 50> 화합물 50의 제조

[909]



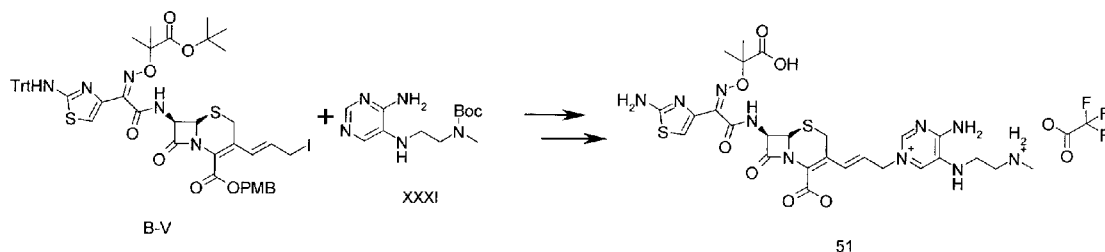
[910] 실시예 1과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-I으로부터 화합물 50 (3.5 mg, 7%)을 수득하였다.

[911] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.31(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.05(m, 2H), 6.22(m, 1H), 5.90(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.19(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.80(d, 17.4Hz 1H), 3.64(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.52 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.24(t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 1.61(s, 3H), 1.59(s, 3H)

[912]

[913] <실시예 51> 화합물 51의 제조

[914]



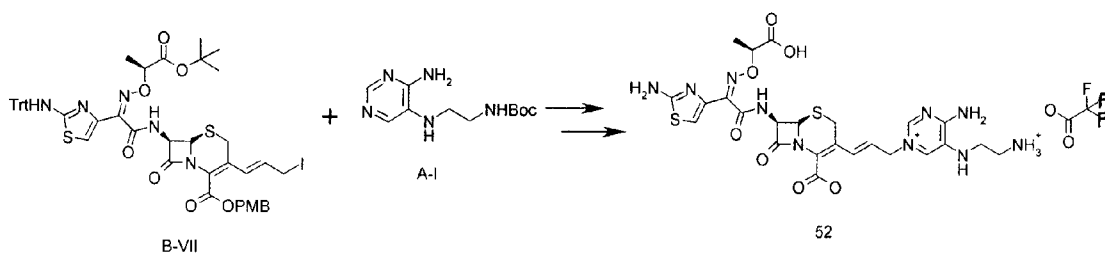
[915] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 XXXI으로부터 화합물 51 (48 mg, 60%)을 수득하였다.

[916] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.33(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.11~7.06(m, 2H), 6.27(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 3.84(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.68(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.57(br, 2H), 3.31(m, 2H), 2.76(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.63(s, 3H)

[917]

[918] <실시예 52> 화합물 52의 제조

[919]



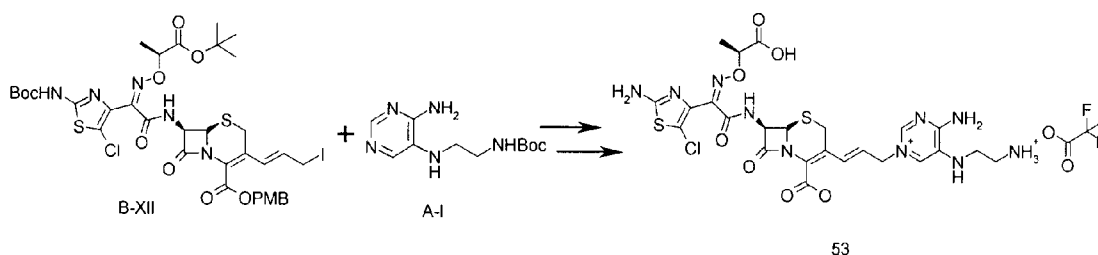
[920] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-VII과 화합물 A-I으로부터 화합물 52 (18 mg, 30%)을 수득하였다.

[921] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.31(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.06(m, 2H), 6.22(m, 1H), 5.91(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.19(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.80(m, 1H), 3.80(d, 17.4Hz 1H), 3.65(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.50(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.24(t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 1.55(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[922]

[923] <실시예 53> 화합물 53의 제조

[924]



[925] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XII과 화합물 A-I으로부터 화합물 53 (30 mg, 33%)을 수득하였다.

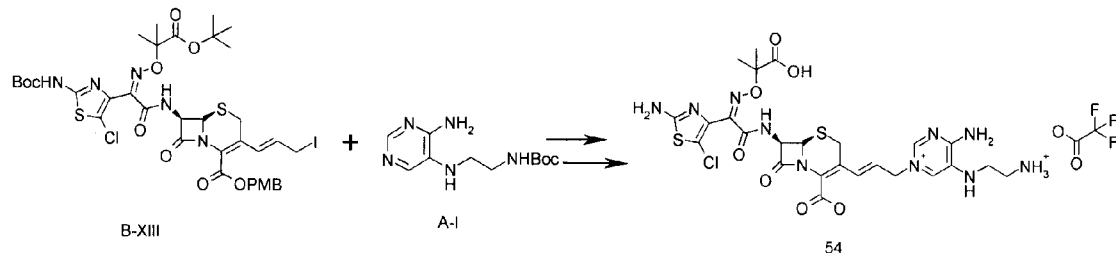
[926] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 9.11(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.87(s, 2H), 7.60(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.26(m, 1H), 6.02(br, 1H), 5.84(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H),

4.63(q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.81(d, $J=18$ Hz, 1H), 3.58(d, $J=18$ Hz, 1H), 3.32(m, 2H), 3.06(br, 2H), 1.43(d, $J=7.2$ Hz, 3H)

[927]

[928] <실시예 54> 화합물 54의 제조

[929]



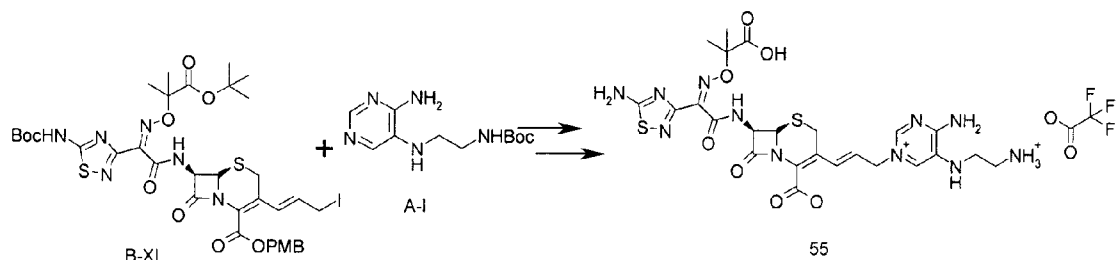
[930] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XIII과 화합물 A-I으로부터 화합물 54 (29 mg, 30%)을 수득하였다.

[931] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77(t, $J=5.4$ Hz, 1H), 11.04(bs, 1H), 10.91(bs, 1H), 9.45(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.90(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.29(m, 1H), 6.05(t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.82(dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 5.20(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.88(m, 2H), 3.83(d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.58(m, 3H), 3.29(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.45(s, 3H)

[932]

[933] <실시예 55> 화합물 55의 제조

[934]



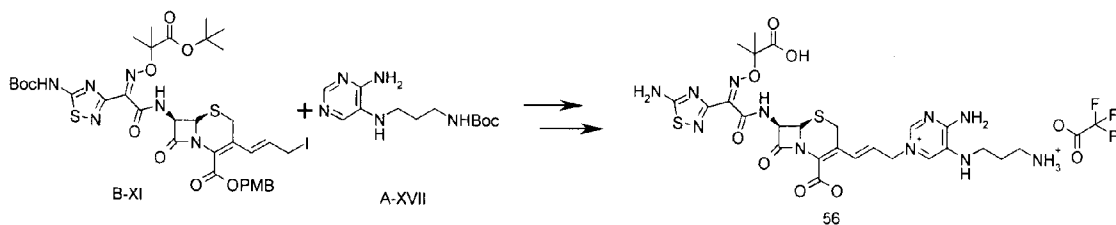
[935] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XI과 화합물 A-I으로부터 화합물 55 (26 mg, 29%)을 수득하였다.

[936] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54(bs, 1H), 9.06(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(bs, 3H), 7.56(s, 1H), 6.86(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.29(bs, 1H), 6.05(m, 1H), 5.76(m, 1H), 5.13(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.85(m, 2H), 3.66(d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.49(d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.02(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[937]

[938] <실시예 56> 화합물 56의 제조

[939]



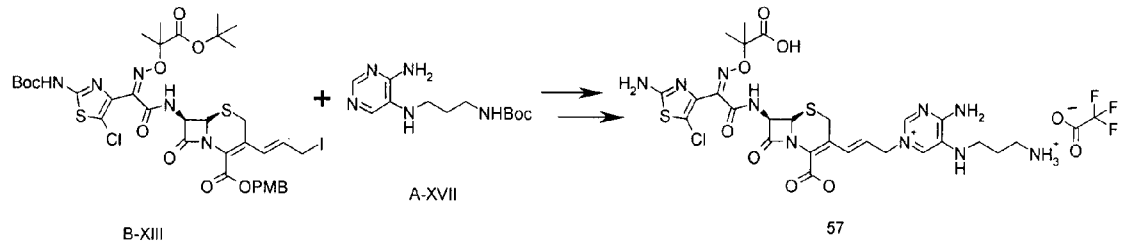
[940] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XI**과 화합물 **A-XVII**으로부터 화합물 **56** (38 mg, 32%)을 수득하였다.

[941] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 9.04(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.21(bs, 3H), 7.57(s, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.14(m, 2H), 5.76(bs, 1H), 5.14(m, 1H), 4.84(bs, 1H), 3.53(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.90(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.46(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[942]

[943] <실시예 57> 화합물 57의 제조

[944]



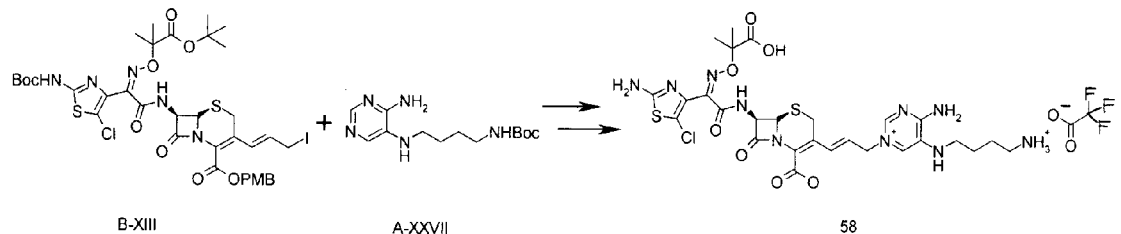
[945] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XIII**과 화합물 **A-XVI**으로부터 화합물 **57** (30 mg, 25%)을 수득하였다.

[946] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41(m, 1H), 9.04(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.22(bs, 2H), 7.58(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 6.91(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.13(m, 2H), 5.73(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.85(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.22(bs, 2H), 2.89(bs, 2H), 1.87(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[947]

[948] <실시예 58> 화합물 58의 제조

[949]



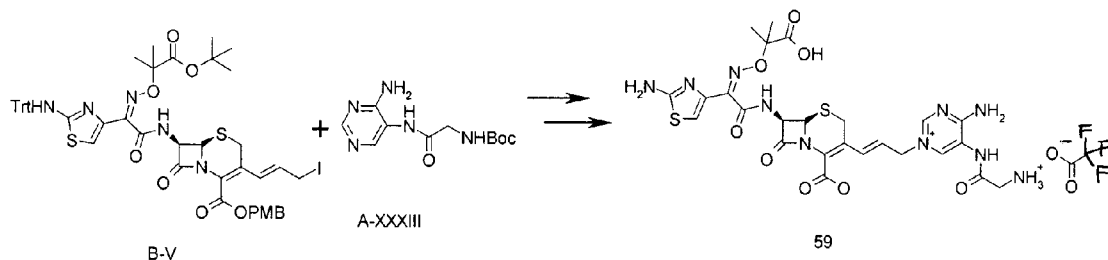
[950] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XIII**과 화합물 **A-XXVII**으로부터 화합물 **58** (9 mg, 24%)을 수득하였다.

[951] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.27(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.10(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.27(m, 1H), 5.90(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 3.85(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.21(br, 2H), 3.00(br, 2H), 1.80(br, 4H), 1.60(s, 3H), 1.59(s, 3H)

[952]

[953] <실시예 59> 화합물 59의 제조

[954]



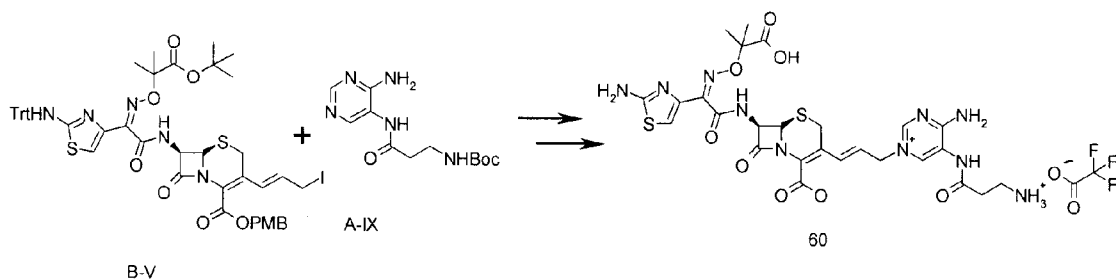
[955] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXXIII으로부터 화합물 59 (47 mg, 49%)을 수득하였다.

[956] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.65(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.19(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.97(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93~4.83(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.80(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.62(s, 3H), 1.6(s, 3H)

[957]

[958] <실시예 60> 화합물 60의 제조

[959]



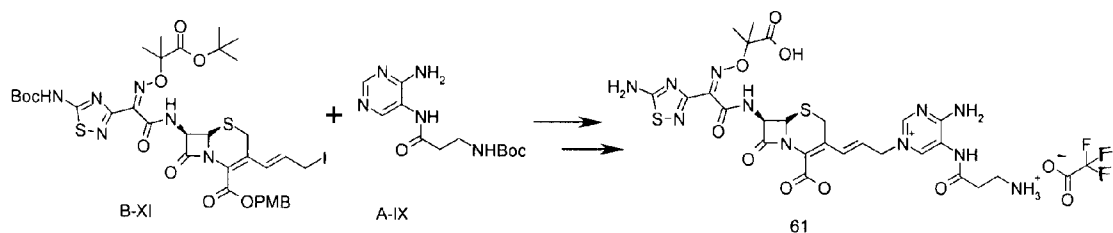
[960] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-IX으로부터 화합물 60 (49 mg, 53%)을 수득하였다.

[961] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.63(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.17(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.97(s, 1H), 6.19(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.92~4.8(m, 2H), 3.80(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.28(m, 2H), 2.91(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[962]

[963] <실시예 61> 화합물 61의 제조

[964]



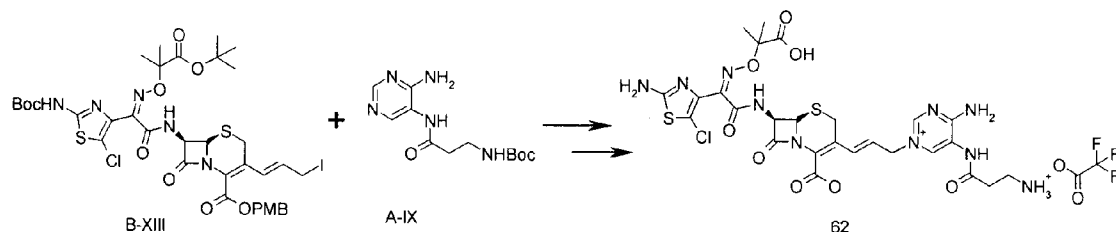
실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XI과 화합물 A-IX으로부터 화합물 61 (6.8 mg, 10%)을 수득하였다.

[965] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.62(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.23(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.22(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.19(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 3.80(d, 17.4Hz, 1H), 3.64(d, $J=17.4$, 1H), 3.28(m, 2H), 2.90(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.60(s, 3H), 1.58(s, 3H)

[966]

[967] <실시예 62> 화합물 62의 제조

[968]



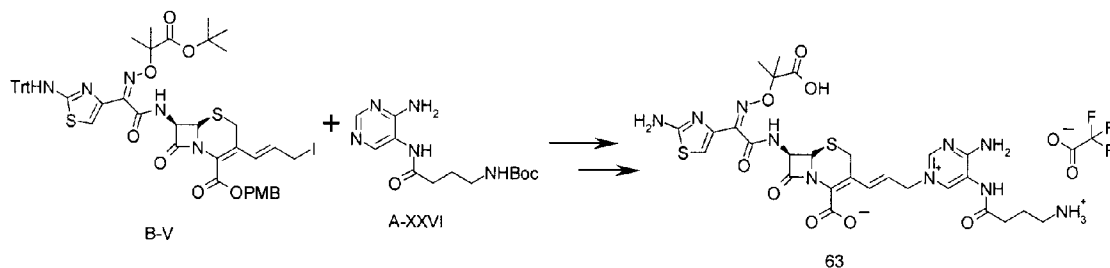
[969] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XIII과 화합물 A-IX으로부터 화합물 62 (11 mg, 13%)을 수득하였다.

[970] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.09(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.12(m, 1H), 5.87(d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 5.17(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.89(m, 2H), 3.74(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.61(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.30(m, 2H), 2.90(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.57(s, 3H)

[971]

[972] <실시예 63> 화합물 63의 제조

[973]



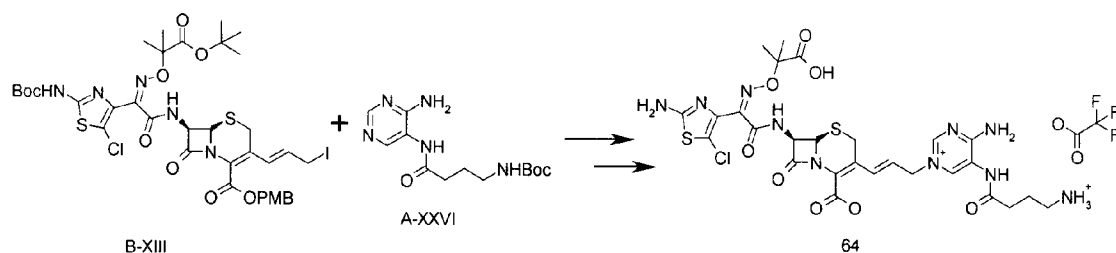
[974] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXVI으로부터 화합물 63 (46 mg, 57%)을 수득하였다.

[975] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.61(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.96(s, 1H), 6.19(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 3.81(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.66(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.04(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[976]

[977] <실시예 64> 화합물 64의 제조

[978]



[979] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XIII과 화합물 A-XXVI으로부터 화합물 64 (12 mg, 14%)을 수득하였다.

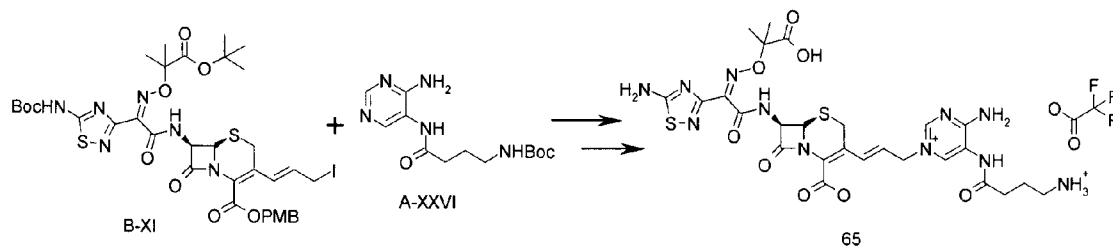
[980] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.69(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.20(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H),

6.24(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 3.84(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.03(br, 2H), 2.66(br, 2H), 2.03(br, 2H), 1.60(s, 3H), 1.59(s, 3H)

[981]

[982] <실시예 65> 화합물 65의 제조

[983]



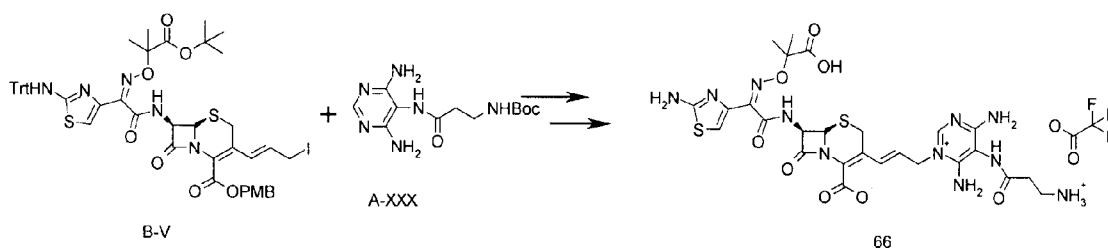
[984] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-XI과 화합물 A-XXVI으로부터 화합물 65 (39 mg, 48%)을 수득하였다.

[985] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.65(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.19(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.22(m, 1H), 5.93(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(m, 2H), 3.82(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.66(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.04(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[986]

[987] <실시예 66> 화합물 66의 제조

[988]



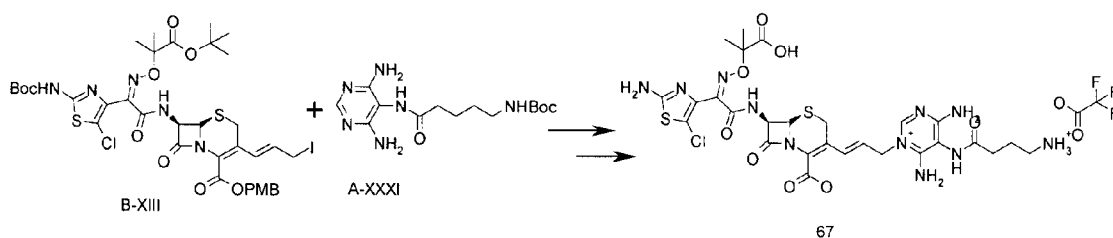
[989] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 B-V과 화합물 A-XXX으로부터 화합물 66 (30 mg, 32%)을 수득하였다.

[990] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.03(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, 1H), 6.13(m, 1H), 5.91(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.90(m, 2H), 3.81(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.29(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.93(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

[991]

[992] <실시예 67> 화합물 67의 제조

[993]



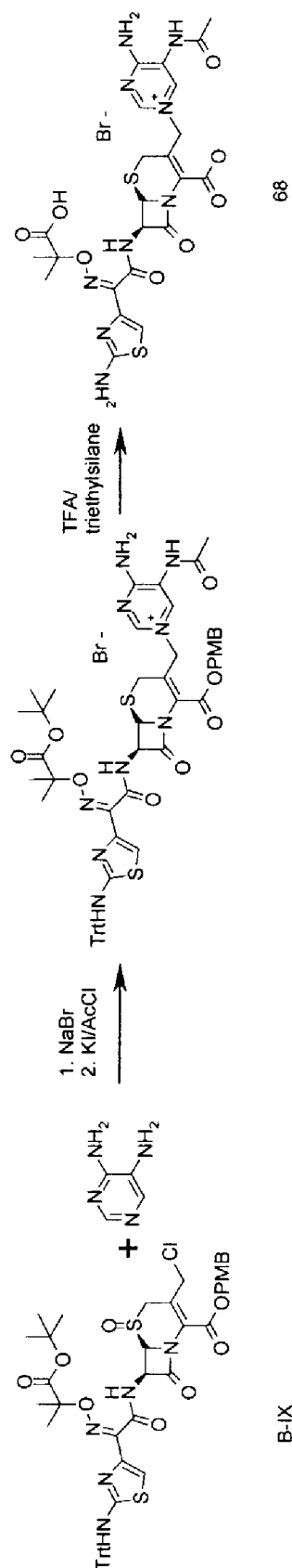
[994] 실시예 8과 동일한 방법으로 화합물 **B-XIII**과 화합물 **A-XXXI**으로부터 화합물 **67** (20 mg, 18%)을 수득하였다.

[995] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48(m, 1H), 8.93(bs, 1H), 8.36(s, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.75(bs, 2H), 7.47(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 6.92(d, *J*=16.2Hz, 1H), 6.08(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.19(d, *J*=4.8Hz, 1H), 4.82(m, 2H), 3.80(d, *J*=18.0Hz, 1H), 3.55(d, *J*=18.0Hz, 1H), 2.83(m, 2H), 2.44(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[996]

[997] <실시예 68> 화합물 **68**의 제조

[998]



- [999] **B-IX** 화합물(170 mg, 0.182 mmol), 4,5-다이아미노피리미딘(20 mg, 0.182 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(1.5 mL)에 녹이고, 소듐 브로마이드(37.5

mg, 0.364 mmol)를 첨가하고 상온에서 9시간 교반했다. 포타슘 아이오다이드(211 mg, 1.27 mmol), N,N-다이메틸포름아마이드(1 mL)를 첨가하고 -40°C에서 교반하면서 아세틸 클로라이드(71mg, 0.91 mmol)을 첨가 한 후 5분 교반하고, 0°C에서 1시간 교반했다. 반응용액을 소금물(5 mL)에 소듐 티아 설페이트 5수화물을 녹인 수용액에 0°C에서 첨가하여 얻은 고체를 메틸렌클로라이드(15 mL)에 녹이고 관크로마토그래피(MC : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1)를 시행하여 사차염 화합물 78 mg(42%) 수득하였다.

[1000] 사차염 화합물(78 mg, 0.075 mmol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 녹이고 트리에틸실레인(0.5 mL)과 트리프로로아세트산(1.5 mL)을 순차적으로 첨가한 후 상온에서 4시간 교반 하였다. 반응용액에 아이소프로필에테르(25 mL)을 첨가한 후 생성된 고체를 감압 여과하여 **화합물 68**(50 mg, 99%)을 수득하였다(반응 중간에 아세틸클로라이드로 인하여 4,5-다이아미노피리미딘의 5번 아민위치에 아세틸레이션 된 **화합물 68**이 생성되었다).

[1001] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.79(d, J=1.8Hz, 1H), 8.70(d, J=1.8Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.00(d, J=4.8Hz, 1H) 5.32(d, J=14.4Hz, 1H), 5.27(d, J=4.8Hz, 1H), 4.8(d, J =14.4Hz, 1H), 3.71(d, J=18.6Hz, 1H), 3.44(d, J=18Hz, 1H), 1.60(d, J=1.2Hz, 6H)

[1002]

[1003] <실험예 1> 시험관 내 항균활성 측정

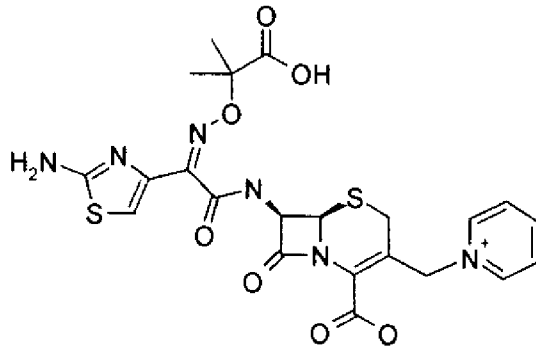
[1004] 상기 실시예 1 내지 68에서 합성한 세파로스포린 유도체의 항균력을 알아보기 위하여 시험관 내 활성 검사를 하기과 같은 방법으로 수행하였다.

[1005] 본 발명의 실시예 1 내지 68의 세파로스포린 유도체들의 시험관 내 항균 활성은 분광 측정에 의한 약물 비처리 대조군 성장과 비교하여 균의 성장을 90%까지 억제할 수 있는 항생제의 최소 농도인 90% 억제 농도(MIC90, ug/mL)를 측정하는 것으로 평가하였다. MIC90는 CLSI 표준[참고: Clinical and Laboratory Standards Institute Document.(2000) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically-Fifth Edition:M7-A5. CLSI, Villanova, PA]에 기초한 브로스 마이크로 희석법(Broth microdilution method)로 측정하였다.

[1006] 대조물질로는 화학식 B에 나타낸 세프트아지딴 (ceftazidime)과 화학식 C에 나타낸 CXA-101 및 화학식 D에 나타낸 도리페넴(Doripenem)을 사용하여 항균활성을 비교하였으며 그 결과를 하기 표 1 및 표 2에 나타내었다.

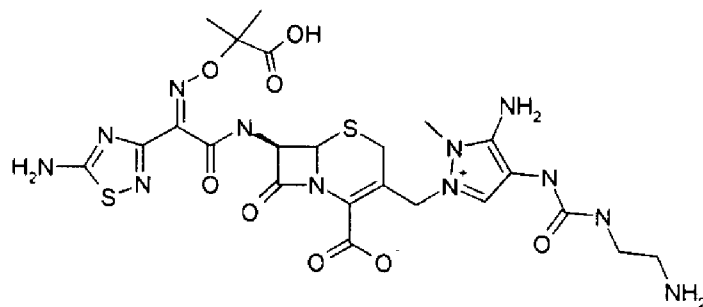
[1007] [화학식 B]

[1008]

**Ceftazidime**

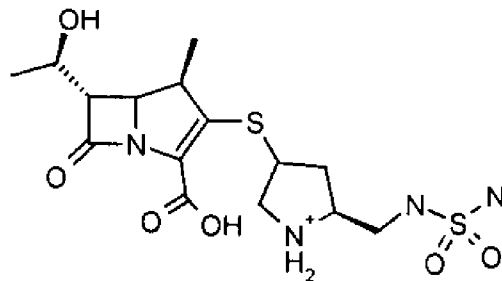
[1009] [화학식 C]

[1010]

**CXA-101**

[1011] [화학식 D]

[1012]

**Doripenem**

[1013]

[1014] 상기 화학식 B에 나타난 세프트아지덤은 3세대 세파계 항생제로서 현재 *P.aeruginosa*에 의한 감염치료에 많이 사용되고 있는 약물이며, 화학식 C에 나타난 CXA-101은 현재 Cubist에서 그람음성균에 의한 감염치료제로 임상 2상을 진행중인 세파계 항생제이다. 또한, 화학식 D에 나타난 도리페넴은 다제내성 그람음성균 감염에 가장 많이 사용되고 있는 항생제인 카바페넴 계열의 항생제로 다제내성 그람음성균 감염에 가장 효과적인 치료제 중의 하나이다.

[1015]

[1016] 1) 시험 균주

[1017] 모락셀라 카타랄리스 (*M. catarrhalis*), 슈도모나스 아리지노사(*P. aeruginosa* : 5개 균주), 크립셀라 뉴모니아 (*K. pneumoniae* : 6개 균주), 아시네토박터 바우마니 (*A. baumannii* : 3개 균주), 이콜라이(*E. coli* : 2개 균주), 아시네토박터 칼코아세티쿠스 (*A. calcoaceticus*), 엔트로박터 클로아세 (*E. cloacae*) 등 총 19개 균주에 대해 활성도를 측정하였으며 그 결과를 표 1에 나타내었다.

[1018]

[1019] 2) 시험물질 제조법

[1020] 시험물질(실시예 1 내지 68에서 합성한 본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물 1 내지 68)을 10240 ug/mL의 농도로 DMSO에 녹인 후 2배(fold)씩 희석하여 멸균된 3차 증류수로 20배(fold) 희석하였다. 항균 실험 시 최종농도는 최고 128ug/mL에서 최저 0.0625ug/mL이었으며, 부형제로 사용된 DMSO의 농도는 최종적으로 2.5%(V/V)였다.

[1021]

[1022] <표 1> 화학식 1의 화합물들의 항균력 (MIC₉₀, ug/mL)

[1023]

	사용균주	본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물								
		1	2	3	4	5	6	7	8	CAZ
1	<i>M.catarrhalis</i>	1	1	2	0.25	0.25	2	2	0.5	<0.0625
2	<i>Paeruginosa</i>	0.25	2	32	0.5	1	0.5	0.5	1	1
3	<i>Paeruginosa</i>	1	16	0.5	0.5	4	2	1	4	32
4	<i>Paeruginosa</i>	0.5	4	1	0.5	1	0.5	0.125	1	64
5	<i>Paeruginosa</i>	0.25	4	0.125	1	1	0.5	0.125	0.5	4
6	<i>Paeruginosa</i>	0.25	8	0.25	1	0.25	0.5	0.25	1	16
7	<i>K.pneumoniae</i>	2	4	1	2	2	4	2	1	1
8	<i>K.pneumoniae</i>	4			0.5	<0.0625	2	<0.0625	0.5	16
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.125			0.5	1	0.5	4	<0.0625	32
10	<i>K.pneumoniae</i>	128			4	2	8	16	32	64
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.5			1	0.5	0.125	<0.0625	0.25	32
12	<i>K.pneumoniae</i>	128	64	64	32	8	16	32	8	64
13	<i>A.baumannii</i>	4	4	2	64	16	32	4	8	4
14	<i>A.baumannii</i>	16	>128	>128	8	>128	>128	8	>128	>64
15	<i>A.baumannii</i>	32	>128	128	4	>128	>128	16	>128	>64
16	<i>A.calcoaceticus</i>	0.5	2	0.25	2	2	2	1	2	1
17	<i>E.coli</i>	<0.0625	0.25	<0.0625	0.125	<0.0625	0.25	<0.0625	0.0625	0.5
18	<i>E.coli</i>	2	4	1	0.5	0.5	4	0.125	0.5	8~16
19	<i>E.cloacae</i>	2	>128	2	1	0.5	2	1	32	32

[1024]

	사용균주	본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물								
		9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	<i>M.catarrhalis</i>	0.5	0.5	0.25	1	2	0.25	0.25	1	0.125
2	<i>Paeruginosa</i>	0.25	4	1	1	2	1	0.5	1	2
3	<i>Paeruginosa</i>	0.25	4	4	2	8	2	1	2	2
4	<i>Paeruginosa</i>	0.25	2	1	8	8	16	0.125	0.5	8
5	<i>Paeruginosa</i>	<0.0625	1	0.5	1	2	0.25	0.5	0.25	8
6	<i>Paeruginosa</i>	0.25	1	1	1	4	0.25	0.25	2	2
7	<i>K.pneumoniae</i>	0.125	2	0.5	2	2	2	8	8	4
8	<i>K.pneumoniae</i>	1	0.25	<0.0625	0.25	1	2	4	128	1
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.125	<0.0625	<0.0625	0.25	1	0.5	0.25	2	4
10	<i>K.pneumoniae</i>	>128	32	>128	64	64	64	64	>128	32
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.25	2	<0.0625	<0.0625	1	0.5	2	32	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	64	8	8	8	8	8	128	128	32
13	<i>A.baumannii</i>	0.5	8	4	4	8	2	128	2	16
14	<i>A.baumannii</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128	8	>128	4
15	<i>A.baumannii</i>	>128	>128	>128	>128	128	8	2	32	2
16	<i>A.calcoacetius</i>	0.5	2	1	1	2	0.25	0.5	0.25	0.5
17	<i>E.coli</i>	<0.0625	0.125	0.125	0.25	1	0.25	2	1	1
18	<i>E.coli</i>	1	0.5	0.125	0.25	2	1	16	4	4
19	<i>E.cloacae</i>	2	0.5	64	4	8	64	32	16	2

[1025]

	사용균주	본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물								
		18	19	20	21	22	23	24	25	26
1	<i>M.catarrhalis</i>	0.5	1	0.5	0.125	0.5	0.25	<0.0625	<0.0625	<0.0625
2	<i>P.aeruginosa</i>	1	2	4	4	2	1	0.25	0.25	0.25
3	<i>P.aeruginosa</i>	2	2	1	4	2	2	0.5	0.5	0.5
4	<i>P.aeruginosa</i>	0.25	0.5	2	32	1	0.25	<0.0625	<0.0625	<0.0625
5	<i>P.aeruginosa</i>	2	0.5	4	8	2	0.5	0.25	<0.0625	<0.0625
6	<i>P.aeruginosa</i>	0.25	2	1	2	0.5	1	0.25	0.25	0.25
7	<i>K.pneumoniae</i>	16	16	8	4	16	1	0.5	0.25	0.5
8	<i>K.pneumoniae</i>	8	64	2	2	8	<0.0625	<0.0625	<0.0625	0.125
9	<i>K.pneumoniae</i>	4	1	0.5	2	1	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
10	<i>K.pneumoniae</i>	64	>128	16	8	64	64	2	>128	0.5
11	<i>K.pneumoniae</i>	4	16	1	2	2	<0.0625	0.125	<0.0625	<0.0625
12	<i>K.pneumoniae</i>	128	128	64	16	128	4	4	16	4
13	<i>A.baumannii</i>	128	4	16	16	128	4	2	0.5	2
14	<i>A.baumannii</i>	8	16	32	8	16	>128	32	128	16
15	<i>A.baumannii</i>	2	8	2	2	2	>128	16	8	2
16	<i>A.calcoaceticus</i>	1	0.5	1	1	0.5	1	0.5	0.25	0.5
17	<i>E.coli</i>	2	1	0.25	0.5	2	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
18	<i>E.coli</i>	16	16	8	4	32	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
19	<i>E.cloacae</i>	64	128	8	16	32	2	0.5	1	0.125

[1026]

	사용균주	본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물									
		27	28	29	30	31	32	33	34	35	47
1	<i>M.catarrhalis</i>	0.25	8			1	0.25	2	1	<0.0625	0.25
2	<i>P.aeruginosa</i>	1	32	2	1	1	2	64	32	2	8
3	<i>P.aeruginosa</i>	4	16	8	0.5	4	4	128	1	2	128
4	<i>P.aeruginosa</i>	2	8	2	2	1	4	>128	2	0.25	64
5	<i>P.aeruginosa</i>	2	16	4	0.5	2	4	128	0.5	1	32
6	<i>P.aeruginosa</i>	1	4	4	0.5	1	0.5	>128	0.5	1	128
7	<i>K.pneumoniae</i>	2	8	8	0.5	8	1	16	0.25	2	4
8	<i>K.pneumoniae</i>										
9	<i>K.pneumoniae</i>										
10	<i>K.pneumoniae</i>										
11	<i>K.pneumoniae</i>										
12	<i>K.pneumoniae</i>	32	64	16	16	32	64	128	128	16	32
13	<i>A.baumannii</i>	16	8	8	1	4	1	128	2	4	16
14	<i>A.baumannii</i>	>128	>128	32	>128	32	32	>128	128	4	>128
15	<i>A.baumannii</i>	>128	16	32	128	64	16	>128	128	2	128
16	<i>A.calcoaceticus</i>	4	1	4	1	1	0.5	128	0.5	0.5	8
17	<i>E.coli</i>	1	>128	2	0.125	0.25	<0.0625	16	<0.0625	<0.0625	>128
18	<i>E.coli</i>	2	8	2	2	8	8	64	1	1	16
19	<i>E.cloacae</i>	16	128	8	4	16	128	>128	16	0.5	128

[1027]

	사용균주	본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물								
		36	37	38	39	40	41	42	43	44
1	<i>M.catarrhalis</i>						0.125	<0.0625	<0.0625	<0.0625
2	<i>Paeruginosa</i>	8	4	32	8	4	4	2	4	8
3	<i>Paeruginosa</i>	64	8	128	128	16	16	32	16	32
4	<i>Paeruginosa</i>	>128	16	>128	128	8	8	16	32	16
5	<i>Paeruginosa</i>	16	4	64	32	8	4	8	16	16
6	<i>Paeruginosa</i>				4	32	128	>128	>128	128
7	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	8	4	1	16	4	0.5	0.5	0.5
8	<i>K.pneumoniae</i>						2	8	1	1
9	<i>K.pneumoniae</i>						2	0.5	0.5	0.5
10	<i>K.pneumoniae</i>						8	>128	32	32
11	<i>K.pneumoniae</i>						2	1	0.5	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	16	16	64	8	8	2	2	1	1
13	<i>A.baumannii</i>	64	4	128	8	2	32	2	32	16
14	<i>A.baumannii</i>	>128	128	>128	>128	128	32	64	>128	>128
15	<i>A.baumannii</i>	>128	64	>128	>128	128	32	64	>128	>128
16	<i>A.calcoacetius</i>	2	1	16	8	0.25	1	0.5	4	1
17	<i>E.coli</i>	0.5	4	8	1	4	1	0.125	0.25	0.25
18	<i>E.coli</i>	16	4	16	16	8	1	0.5	0.5	0.5
19	<i>E.cloacae</i>	>128	16	>128	128	32	4	16	0.5	0.5

[1028]

	사용균주	본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물								
		45	46	48	49	50	51	52	53	54
1	<i>M.catarrhalis</i>	<0.0625	<0.0625			<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
2	<i>Paeruginosa</i>	4	4	8	2	2	2	0.5	1	2
3	<i>Paeruginosa</i>	16	32	16	16	8	32	4	8	16
4	<i>Paeruginosa</i>	16	16	64	8	8	32	16	8	4
5	<i>Paeruginosa</i>	8	16	8	4	4	4	2	8	4
6	<i>Paeruginosa</i>	>128	>128		>128	64	64	32	32	64
7	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	2	4	8	0.25	0.5	<0.0625	1	1
8	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	8			0.5	0.5	4	1	1
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	4			0.25	0.25	1	1	0.5
10	<i>K.pneumoniae</i>	16	8			16	32	128	2	2
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	2			0.125	0.5	4	2	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	1	4	16	32	0.25	0.5	8	2	1
13	<i>A.baumannii</i>	16	64	8	8	4	8	1	8	4
14	<i>A.baumannii</i>	>128	64	128	64	64	>128	>128	64	128
15	<i>A.baumannii</i>	>128	64	128	64	128	128	>128	64	32
16	<i>A.calcoacetius</i>	2	4	0.5	2	0.5	0.5	1	2	1
17	<i>E.coli</i>	0.25	0.5	2	4	0.125	0.125	<0.0625	0.25	0.25
18	<i>E.coli</i>	0.25	2	2	8	<0.0625	0.125	<0.0625	1	0.5
19	<i>E.cloacae</i>	0.25	32	128	32	8	32	8	4	4

[1029]

		본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물								
		55	56	57	58	59	60	61	62	63
1	<i>M.catarrhalis</i>	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
2	<i>P.aeruginosa</i>	1	2	0.5	8	4	2	2	4	2
3	<i>P.aeruginosa</i>	8	16	16	32	32	16	32	16	16
4	<i>P.aeruginosa</i>	4	8	8	32	64	32	32	8	32
5	<i>P.aeruginosa</i>	1	8	4	16	16	8	2	8	4
6	<i>P.aeruginosa</i>	>128	64	>128	>128	128	64	>128	64	128
7	<i>K.pneumoniae</i>	<0.0625	2	0.25	2	0.25	0.25	0.25	1	0.25
8	<i>K.pneumoniae</i>	2	1	1	8	2	1	16	1	1
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.125	1	0.25	2	1	0.5	1	0.5	0.5
10	<i>K.pneumoniae</i>	128	2	128	8	128	64	>128	1	32
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.25	1	0.5	4	1	0.5	2	1	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	2	1	4	2	0.5	4	1	1
13	<i>A.baumannii</i>	0.5	4	1	32	16	8	128	16	8
14	<i>A.baumannii</i>	64	32	64	32	>128	>128	128	32	128
15	<i>A.baumannii</i>	64	16	64	64	>128	128	128	32	128
16	<i>A.calcoaceticus</i>	0.125	1	0.5	4	2	1	1	1	1
17	<i>E.coli</i>	<0.0625	0.5	0.125	0.5	0.25	0.125	0.125	0.5	0.125
18	<i>E.coli</i>	<0.0625	1	0.125	2	0.5	0.25	0.125	0.5	0.25
19	<i>E.cloacae</i>	8	4	8	8	0.5	0.5	16	4	16

[1030]

[1031]

		본 발명에 따른 세파로스포린 유도체 화합물				
		64	65	66	67	68
1	<i>M.catarrhalis</i>	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	
2	<i>Paeruginosa</i>	4	2	4	4	4
3	<i>Paeruginosa</i>	32	32	16	32	16
4	<i>Paeruginosa</i>	16	32	16	16	128
5	<i>Paeruginosa</i>	8	4	8	16	4
6	<i>Paeruginosa</i>	128	>128	>128	>128	
7	<i>K.pneumoniae</i>	2	0.25	0.5	2	1
8	<i>K.pneumoniae</i>	2	16	0.5	8	
9	<i>K.pneumoniae</i>	1	1	0.5	4	
10	<i>K.pneumoniae</i>	8	>128	16	8	
11	<i>K.pneumoniae</i>	2	2	0.5	2	
12	<i>K.pneumoniae</i>	2	2	1	4	32
13	<i>A.baumannii</i>	16	64	16	64	8
14	<i>A.baumannii</i>	32	64	>128	64	128
15	<i>A.baumannii</i>	32	64	>128	64	128
16	<i>A.calcoacetius</i>	1	0.5	2	4	1
17	<i>E.coli</i>	0.5	<0.0625	0.25	0.5	0.5
18	<i>E.coli</i>	1	0.125	0.25	2	8
19	<i>E.cloacae</i>	8	32	0.25	32	128

[1032] 1: 모락셀라 카타하리스 (*M. catarrhalis*)

[1033] 2 ~ 6: 슈도모나스 아리지노사 (*P.aeruginosa*)

[1034] 7 ~ 12: 크립셀라 뉴모니아 (*K.pneumoniae*)

[1035] 13 ~ 15: 아시네토박터 바우마니 (*A.baumannii*)

[1036] 16: 아시네토박터 칼코아세티쿠스 (*A. calcoaceticus*)

[1037] 17 ~ 18: 이콜라이 (*E.coli*)

[1038] 19: 엔트로박터 클로아세 (*E.cloacae*)

[1039]

[1040] 상기 표1에 나타낸 바와 같이 본 발명의 화합물들 중 사이드로포어를 도입한 화합물들은 사이드로포어를 도입하지 않은 화합물들보다 훨씬 뛰어난 항균력을 보여주고 있다. 또한 사이드로포어의 종류와 도입 위치에 따라서도 활성의 차이가 있으며 적절한 위치에 사이드로포어를 도입하는 것이 활성에 큰 영향을

미치고 있음을 알 수 있다.

[1041] 화학식 1의 화합물 중에서 사이드로포어의 도입으로 항균력이 많이 증가한 4종의 화합물에 대해서 주요 내성 그람음성균에 대한 활성을 알아보기 위해, 주요 내성 그람음성균의 임상균주 슈도모나스 아리지노사 (*P.aeruginosa* : 16개 균주), 크립셀라 뉴모니아 (*K.pneumoniae* : 38개 균주), 아시네토박터 바우마니 (*A.baumannii* : 6개 균주)에 대해 활성도를 측정하였으며 대조약물과 비교하여 그 결과를 표 2에 나타내었다.

[1042] 표 2에 나타낸 수치는 전체 균주에서 각각의 MIC 값을 가지는 균주의 수를 나타낸다.

[1043]

[1044] <표 2> 주요 임상균주에 대한 항균력 시험결과 (MIC₉₀, ug/mL)

[1045] *Paeruginosa* (N=16)

MIC(ug/mL)	>16	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	<0.0625
Ceftazidime	11	1	1	2	1						
CXA-101	7		1	4	4						
Doripenem	9	5	1	1							
화합물 4	3		1	1	2	1	2	5		1	
화합물 8	3		1	3	2	2	2	1	2		
화합물 11	2	1	2	3	2	2	3		1		
화합물 26	3		1	3	2	1	3	2		1	

[1046] *A.baumannii* (N=6)

MIC(ug/mL)	>16	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	<0.0625
Ceftazidime	6										
CXA-101	6										
Doripenem	5	1									
화합물 4	3				2				1		
화합물 8	5						1				
화합물 11	5				1						
화합물 26	3		2				1				

[1047] *K.pneumoniae* (N=38)

MIC(ug/mL)	>16	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	<0.0625
Ceftazidime	32	3		1			2				
CXA-101	35	1			1	1					
Doripenem		2	4		5	6	5	3	6	1	6
화합물 4	26	2	3	2	3	1		1			
화합물 8	35		1					1			1
화합물 11	35		1		1		1				
화합물 26	22	4	4		1	3	2	1			1

[1048] 상기 표2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 세파로스포린 유도체 화합물들 중

사이드로포어를 도입한 화합물들은 현재 치료제로 사용중인 화합물(세프트리지덤, 도리페넴) 및 개발 중인 화합물(CXA-101) 보다 더 우수한 활성 스펙트럼을 보이며, 특히 그람음성균에서 가장 문제가 되고있는 슈도모나스 아리지노사(*P. aeruginosa*) 내성균주에 대한 활성이 뛰어나다. 따라서, 최근 발현하기 시작하여 앞으로 큰 문제가 될 수 있는 다제내성 그람음성균 치료제로 유용하게 사용 될 수 있음을 보여준다.

[1049]

[1050] <실험예 2> 전신감염 마우스에서의 약효 측정[1051] 본 발명에 의한 세파로스포린 유도체 화합물들에 대한 약효 측정 실험은 전신감염 마우스 모델을 이용하여 알아보았다. 항균력이 뛰어난 두 화합물에 대해 감수성 균주와 내성균주에 대해 생존율과 ED₅₀ 값을 아래의 표 3 및 표 4에 각각 나타내었다.

[1052] 시험동물: Mouse, ICR 3주령 수컷, 중량 18~22g, 5마리/그룹

[1053] 동물실조건: 온도 23 ± 2°C, 습도 55 ± 20%

[1054] 투여방법: 균액으로 전신감염 유도후 1시간, 4시간 후에 0.2 mL 피하투여(sc).

[1055] 시험방법: 전신감염 접종을 위해, 배양한 균을 0.9% NaCl로 희석하여 최소치사농도의 5~10 배 농도의 균액을 제조하였다. 0.5 mL 의 감염 균액을 복강내에 주사하여 전신감염을 유도하였으며 약물 투여 농도는 시험균주에 대한 약물의 시험관내 MIC를 참고하여, 저농도로부터 고농도까지 4 단계의 용량을 사용하였다. 감염 후 1 시간과 4 시간 후에 각 약물에 대해 4 가지의 다른 농도의 약물을 마우스에 피하투여한 후 4 일 간 마우스의 생존률을 관찰하여, Probit의 방법으로 50%의 마우스를 생존시킬 수 있는 약물의 농도(ED₅₀)를 구하였다.

[1056]

[1057] <표 3> 세프트리지덤 감수성 *P. aeruginosa* 균을 이용한 전신감염 마우스에서의 약효[1058] 감염균주: *P. aeruginosa* 1912E (2 x 10⁶CFU/mouse)

[1059]

	세프트리지덤				화합물 8			
투여량 (mg/kg)	20	10	5	2.5	20	10	5	2.5
생존율	100 %	100%	80%	40%	100%	100%	80%	60%
ED ₅₀ (mg/kg) (95%신뢰구간)	2.50 (0.74~8.49)				1.25 (0.09~17.5)			

[1060]

[1061] <표 4> 세프트리지덤 내성 *P. aeruginosa* 균을 이용한 전신감염 마우스에서의 약효[1062] 감염균주: *P. aeruginosa* R1023 (2 x 10⁶CFU/mouse)

[1063]

	세프트지딤				도리페넴				화합물 4			
투여량 (mg/kg)	40	20	10	5	40	20	10	5	40	20	10	5
생존율	20%	20%	20%	0%	80%	20%	20%	0%	100%	80%	40%	40%
ED ₅₀ (mg/kg) (95%신뢰구간)	640 (0.12~3290000)				28 (13.8~57.8)				10 (3.97~25.2)			

[1064]

[1065] 항균력이 비슷한 감수성 균주에서 전신감염 마우스를 이용한 약효 실험 결과 화합물 8은 대조약물인 세프트지딤과 거의 비슷하거나 약간 우수한 약효를 나타내었으나, 내성균주에 의한 전신감염 마우스에서는 화합물 4가 대조약물인 세프트지딤보다 월등히 좋으며, *P. aeruginosa* 균에 의한 감염치료에서 가장 우수한 치료제로 꼽히는 카바페넴 계열의 약물인 도리페넴보다도 우수한 약효를 보여주고 있다.

[1066] 이러한 결과는 사이드로포어를 도입하여 in vitro 상에서 뛰어난 활성을 보일뿐 아니라 in vivo 상에서도 우수한 약효를 유지하고 있음을 보여준다. 일반적으로 많이 사용되고 있는 사이드로포어인 카테콜의 경우 카테콜-오-메틸전이 효소 (COMT, catechol O-methyl transferase)에 의해 in vivo 에서는 활성이 급격히 떨어지게 되는데 반해, 본 발명의 화합물들은 이러한 효소에 의한 활성감소 현상이 크게 나타나지 않으며 여전히 좋은 활성을 보여주고 있다. 이러한 결과로 본 발명의 화합물들은 현재 치료가 어려운 내성균주에 대해 좋은 치료제로 사용할 수 있음을 보여준다.

[1067]

[1068] <실험예 3> 약동학 실험(Pharmacokinetics)

[1069] 본 발명에 의한 세파로스포린 유도체 화합물들 중 약효가 우수한 약물들에 대해 rat에서의 PK실험을 수행하였으며 대표적인 두 약물에 대한 결과를 아래의 표 5에 나타내었다.

[1070] 시험동물: Rat, SD 9주령, 중량 290~310 g, 3마리/채혈시간

[1071] 동물실조건: 온도 $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도 $50 \pm 20\%$

[1072] 투여방법: 약물용액을 꼬리정맥으로 투여 (IV)

[1073] 시험방법: 약물투여 후 24시간까지 지정된 시간에 경정맥에서 채혈한 후 혈장을 분리하여 LC-MS/MS 법으로 정량하였다.

[1074]

[1075] <표 5> 약동학 실험 결과

[1076]

	화합물 4	화합물 8
	Rat(10 mg/kg) single IV	Rat(10 mg/kg) single IV
AUC(mg*h/l)	40.28	54.60
AUC _{norm} (kg*h/l)	4.03	5.46
CL(l/h/kg)	0.25	0.18
V _{ss} (l/kg)	0.20	0.09
C _{max} (mg/l)	75.80	196.13
C _{max, norm} (kg/l)	7.58	19.61
t _{max} (h)	0.02	0.02
t _{1/2} (h)	0.62	0.87

[1077] 상기 표에 나타낸 바와 같이 본 발명의 신규한 세파로스포린 유도체는 높은 혈중농도를 유지하고 있으며 우수한 약동학 프로파일을 보여주고 있으므로 약물로서의 가능성이 아주 높다고 할 수 있다.

[1078]

[1079] 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기 내용을 바탕으로, 본 발명의 범주내에서 다양한 응용 및 변형을 행하는 것이 가능할 것이다.

산업상 이용가능성

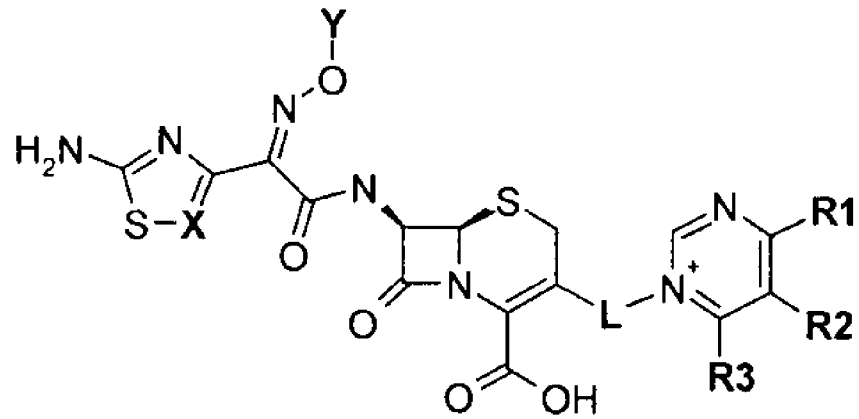
[1080] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 신규한 세파로스포린 유도체는 슈도모나스 아리지노사(*P. aeruginosa*), 크립셀라 뉴모니아(*K. pneumoniae*), 아시네토박터 바우마니(*A. baumannii*)를 비롯한 그람음성균 및 다제내성 그람음성균에도 우수한 약효를 보이며, 특히 그람음성균 중에서 가장 문제가 되는 다제내성 슈도모나스 아리지노사에 대한 항균력이 뛰어나다. 또한, 이 화합물들의 약동학 프로파일도 우수하여 개발시 아주 우수한 약물로서의 가능성을 보여주고 있다.

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 1로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

(1)



상기 식에서,

X는 CR, N, 또는 Cl이 치환된 탄소(C-C₁)이고, 여기서 R은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며;

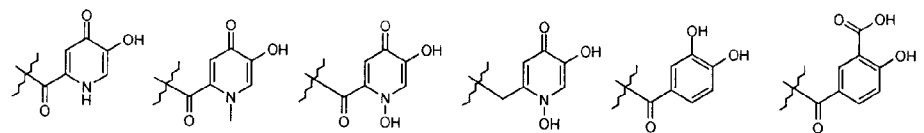
Y는 C₁-C₂ 알킬, CH(CH₃)CO₂H 또는 C(CH₃)₂CO₂H이며;

L은 CH₂ 또는 CH=CHCH₂이며;

R₁은 NH₂, NHR₁₁ 또는 NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂이며;

R₂는 NHR₂₁, NH(CH₂)_nCOOH, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ 또는 NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂이며;

여기서, R₁₁ 및 R₂₁은 서로 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 하기 구조들에서 선택되며;



R₁₂ 및 R₂₂는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₂ 알킬이며;

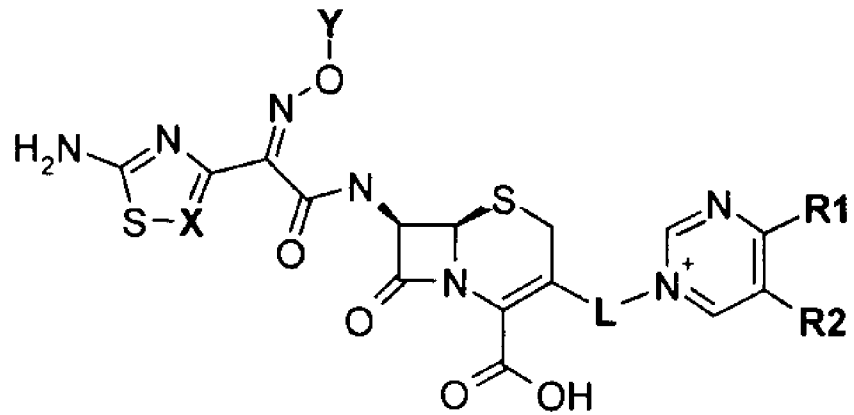
m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 6의 정수이며;

R₃는 수소 또는 NH₂이다.

[청구항 2]

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 2로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

(2)



상기 식에서,

X 는 CR , N , 또는 Cl 이 치환된 탄소(C-C)이고, 여기서 R 은 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이며;

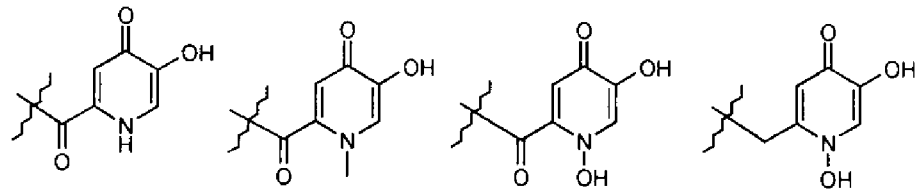
Y 는 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이며;

L 은 CH_2 또는 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 이며;

R_1 은 NH_2 , NHR_{11} 또는 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 이며;

R_2 는 NHR_{21} , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 또는 $\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 이며,

여기서, R_{11} 및 R_{21} 는 서로 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 또는 하기 구조들에서 선택되며;



R_{12} 및 R_{22} 는 서로 독립적으로 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬이며;

m 및 n 은 서로 독립적으로 1 내지 6의 정수이다.

[청구항 3]

제 2 항에 있어서, 상기 화학식 2에서,

X 는 CR , N , 또는 Cl 이 치환된 탄소(C-Cl)이고, 여기서 R 은 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이며;

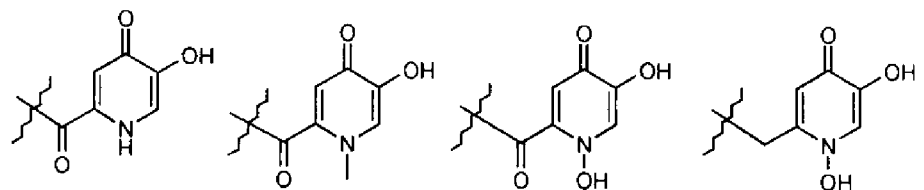
Y 는 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이며;

L 은 CH_2 또는 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 이며;

R_1 은 NH_2 또는 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 이며;

R_2 는 NHR_{21} , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NHR}_{21}$ 또는 $\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NHR}_{21}$ 이며;

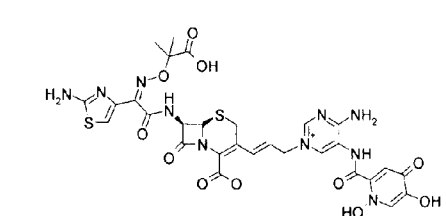
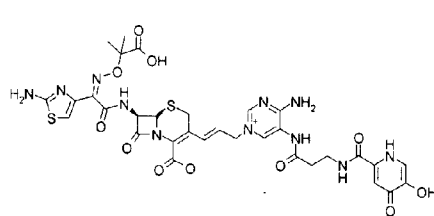
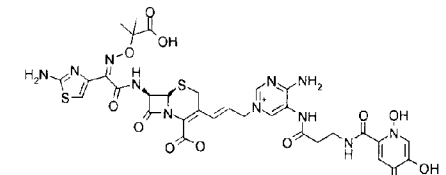
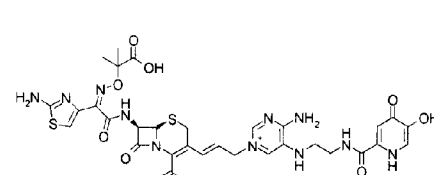
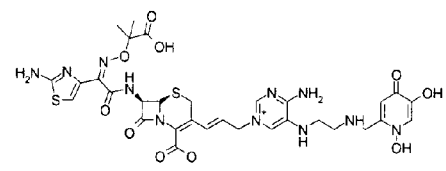
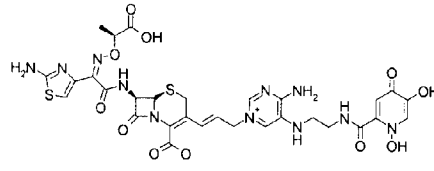
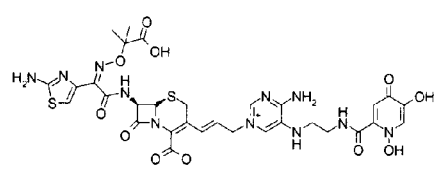
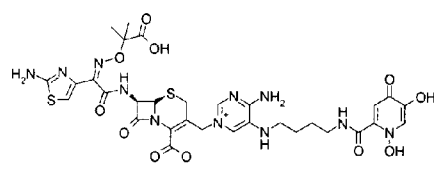
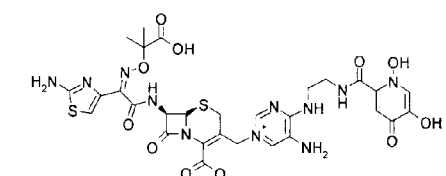
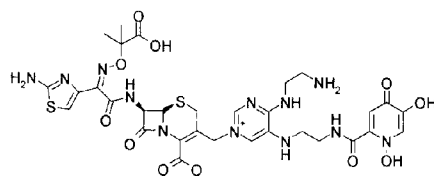
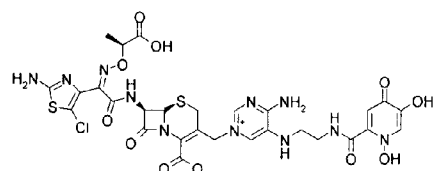
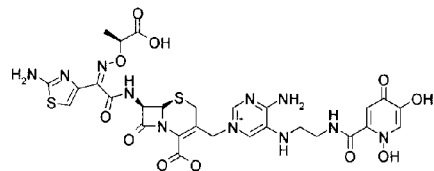
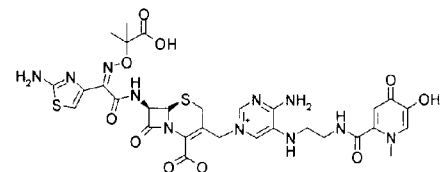
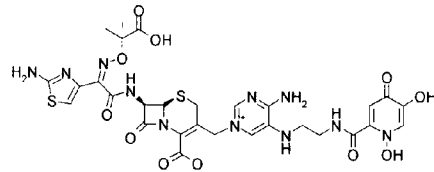
R_{21} 은 하기 구조들에서 선택되며;

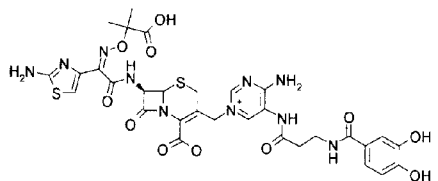
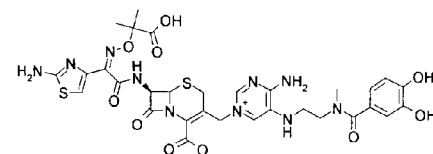
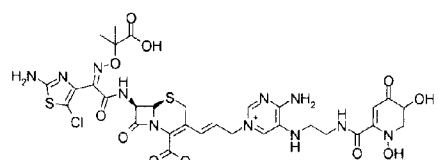
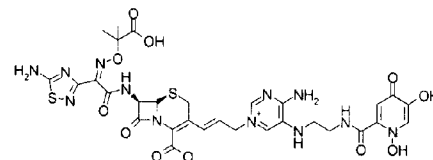
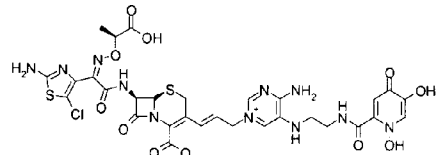
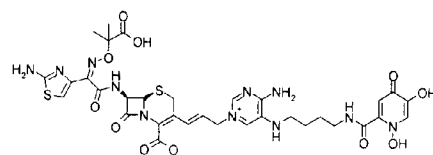
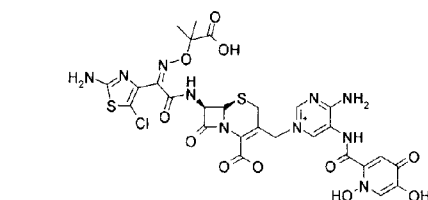
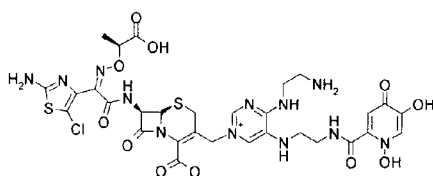
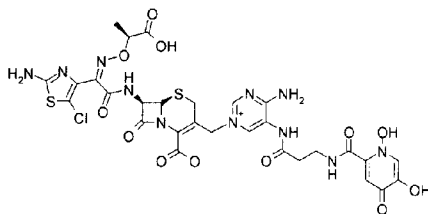
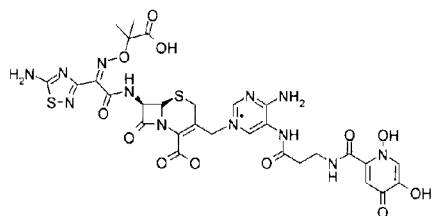
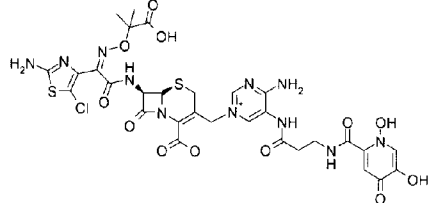
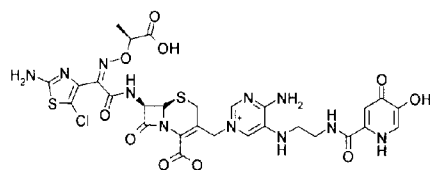
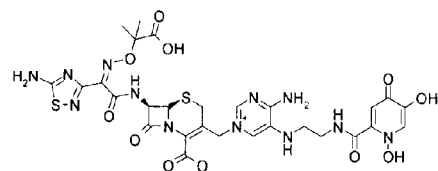
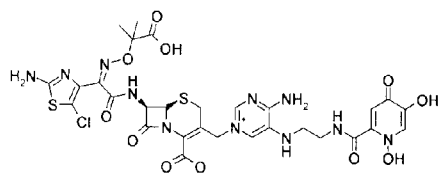


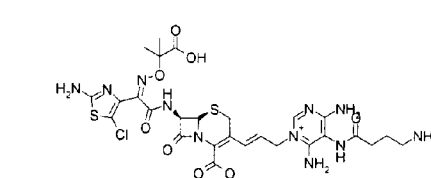
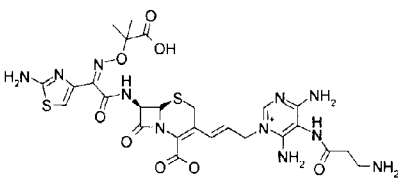
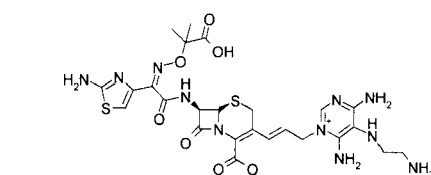
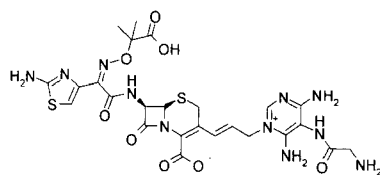
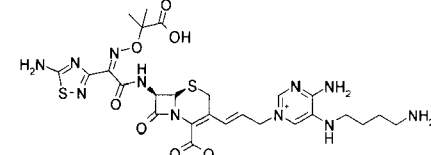
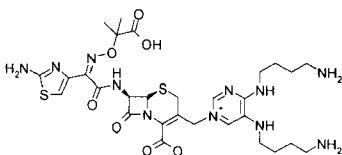
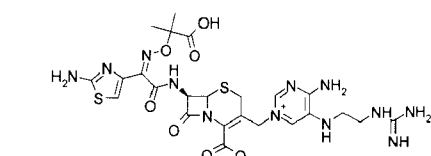
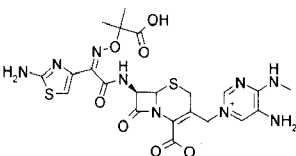
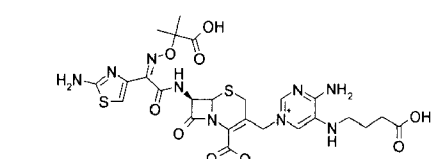
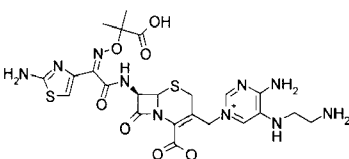
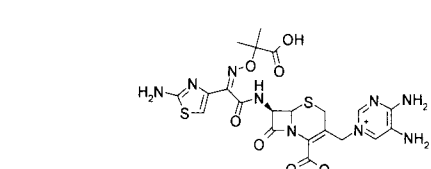
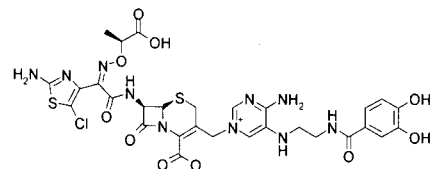
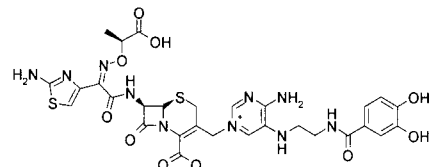
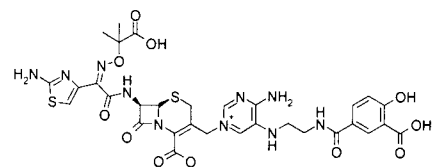
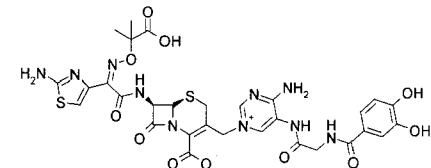
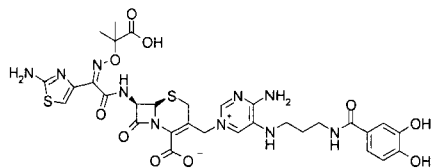
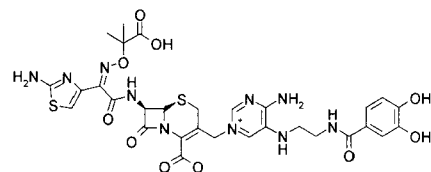
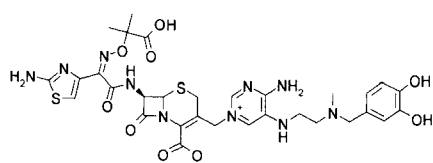
m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 6의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

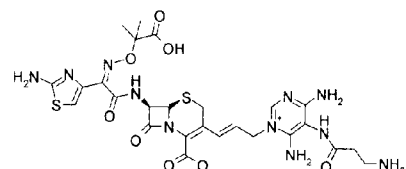
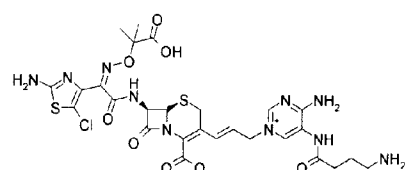
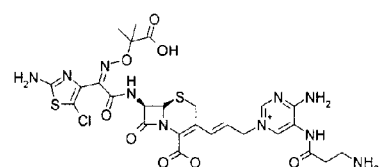
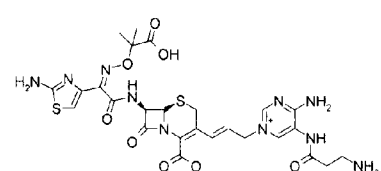
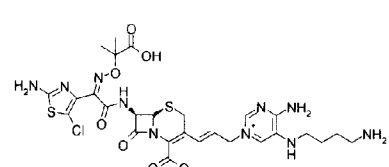
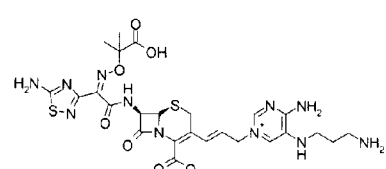
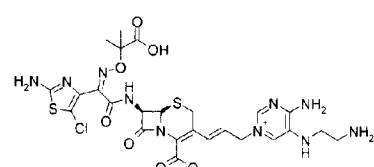
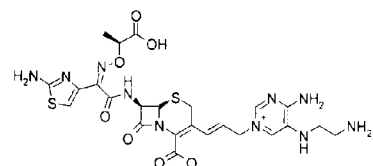
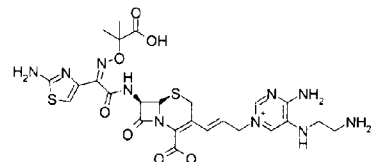
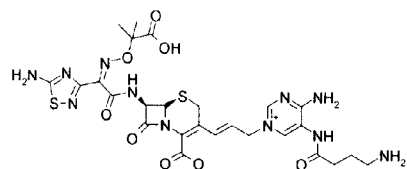
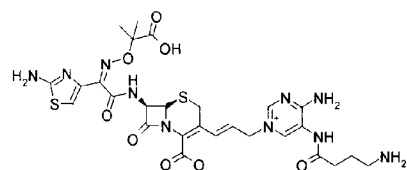
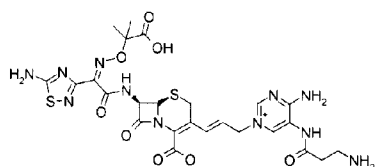
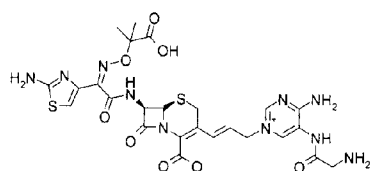
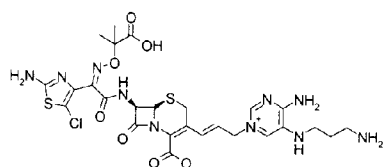
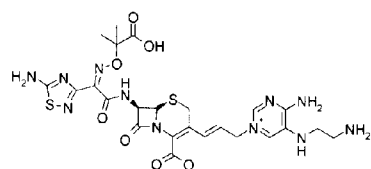
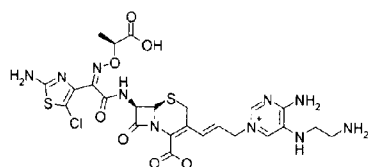
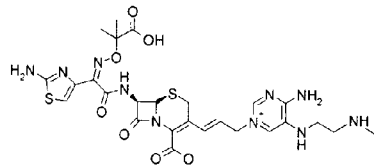
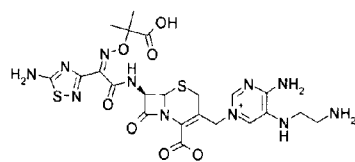
[청구항 4]

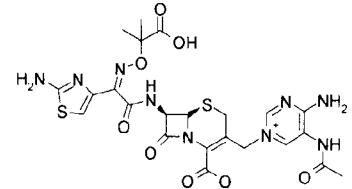
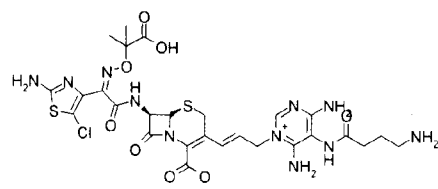
제 1 항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염:





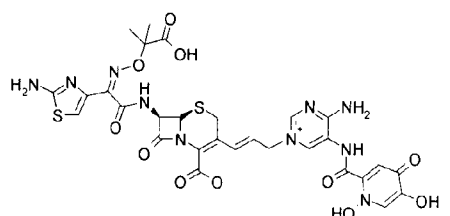
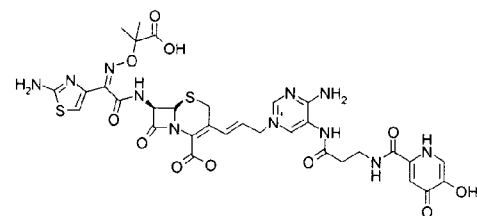
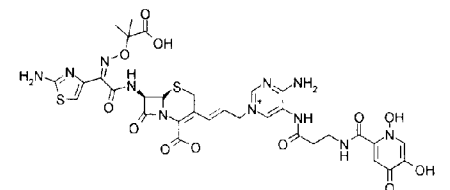
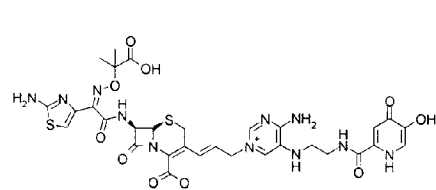
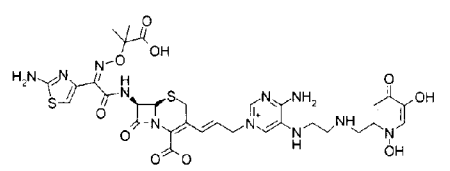
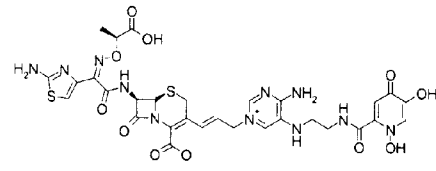
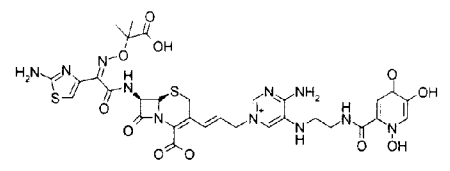
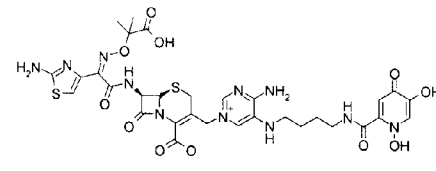
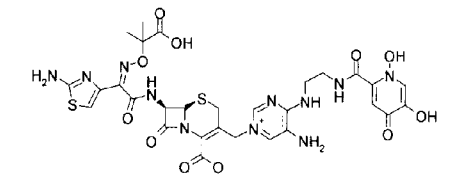
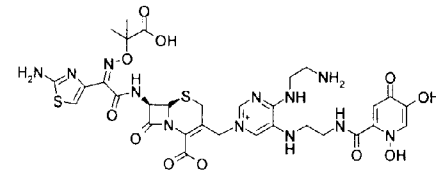
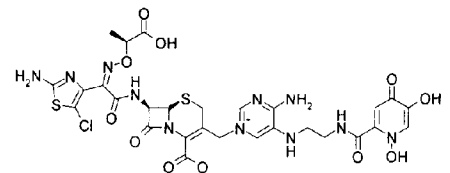
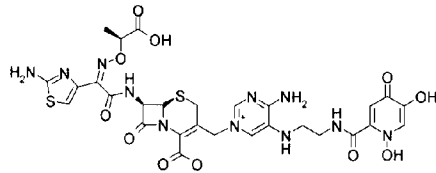
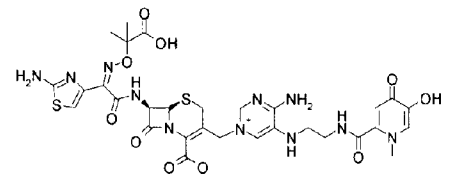
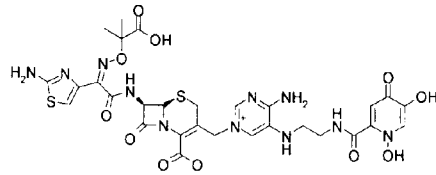


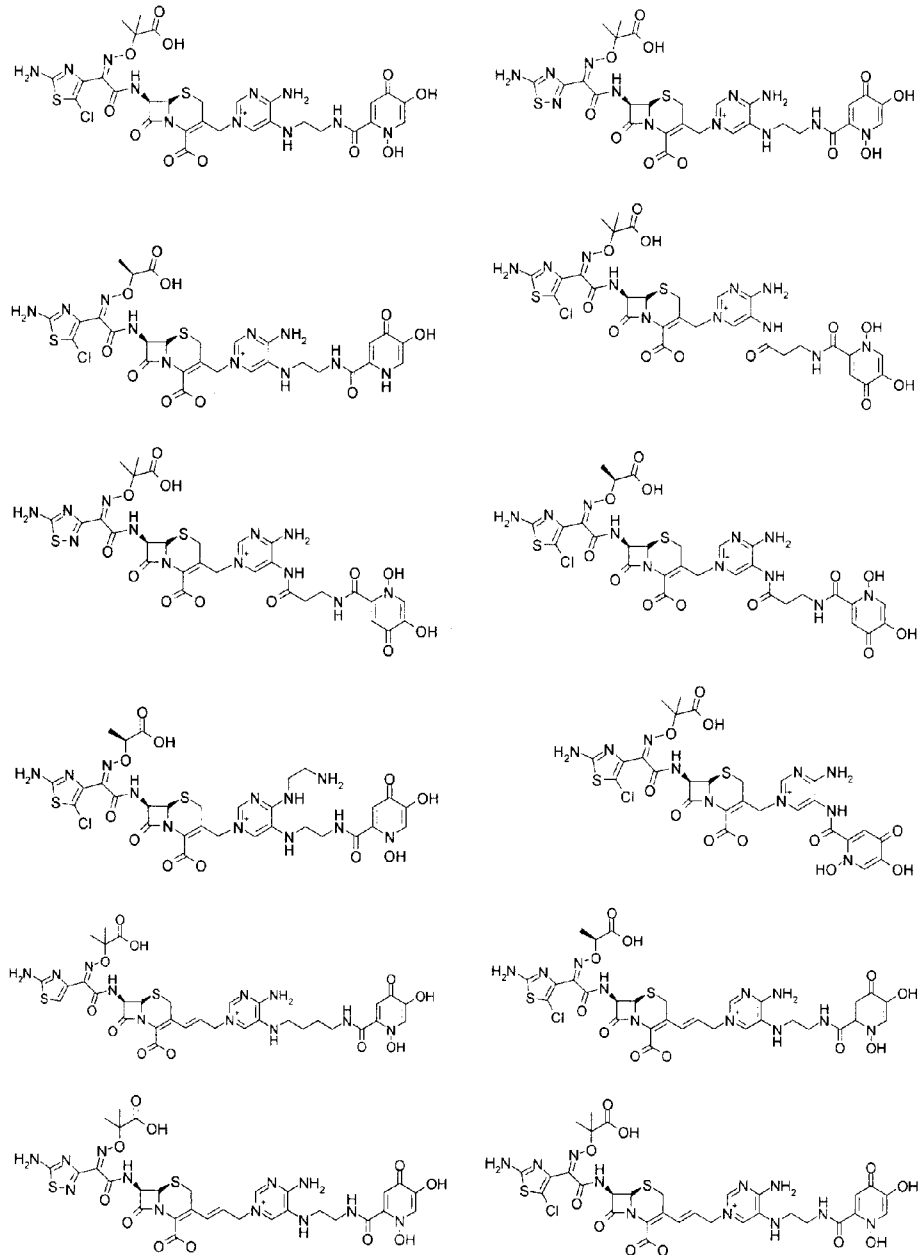




[청구항 5]

제 1 항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염:





[청구항 6]

(a) 약리학적 유효량의 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 하나에 따른 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염; 및

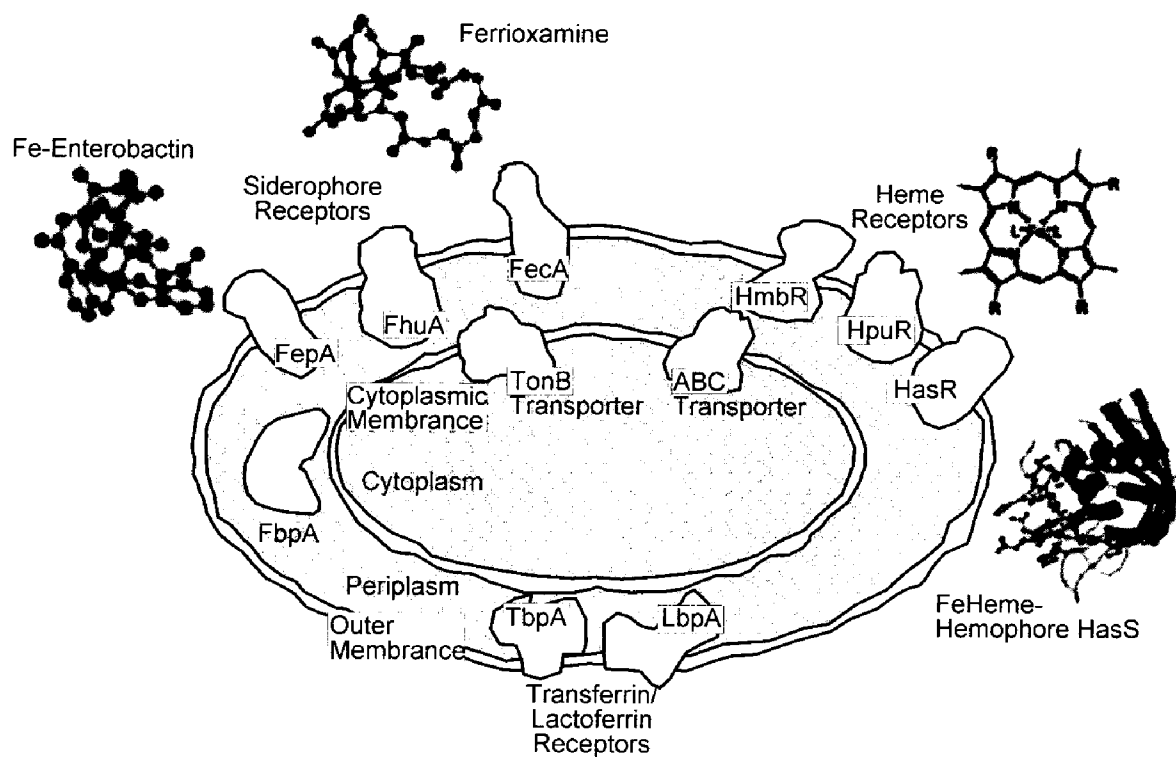
(b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 조합;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 항생제용 의약 조성물.

[청구항 7]

제 1 항에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 세파로스포린 유도체, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효량으로 사용하여, 항생 처리를 하는 방법.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

