



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월08일

(11) 등록번호 10-2042867

(24) 등록일자 2019년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7030338

(22) 출원일자(국제) 2013년04월02일

심사청구일자 2018년03월09일

(85) 번역문제출일자 2014년10월29일

(65) 공개번호 10-2014-0140625

(43) 공개일자 2014년12월09일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2013/050869

(87) 국제공개번호 WO 2013/150296

국제공개일자 2013년10월10일

(30) 우선권주장

61/618,993 2012년04월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20050020572 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

엔타시스 테라퓨틱스 리미티드

영국 체셔, 알트린챔, 애슬리 로드 1, 3층 (우:
더블유에이14 2디티)

(72) 발명자

맥과이어, 헬렌

미국 02451 매사추세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

비스트, 산타

미국 02451 매사추세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 10 항

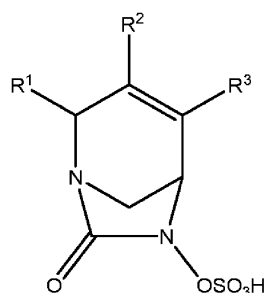
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 베타-락타마제 억제제로서의 헤테로비시클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 베타-락타마제 억제제인 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 다중-약물 내성 유기체를 비롯한 약물 내성 유기체에 의해 야기된 감염을 비롯한 박테리아 감염의 치료에, 베타-락탐 항생제와 조합하여 또는 단독으로 유용하다. 본 발명은 하기 화학식 Ia에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

<화학식 Ia>



상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴의 값은 본원에 기재되어 있다.

(72) 발명자

비폴코, 네일

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

자오, 리앙

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

우, 예

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

후인, 호안

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

지웅, 후이

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

코미타-프레보이어, 자넬

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

듀사울트, 데미안

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

갱, 블린

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

첸, 브렌단

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

듀란드-레빌, 토마스

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

굴러, 사데니그

미국 02451 매사츄세츠주 월턴 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스톤

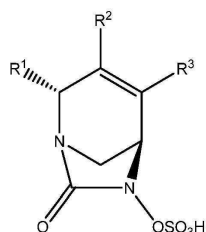
명세서

청구범위

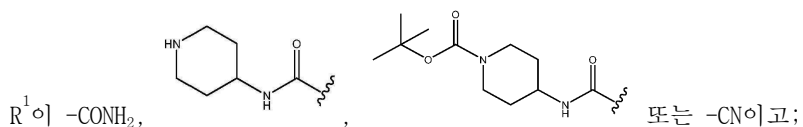
청구항 1

하기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,



가 가교된 비시클릭 코어에 대한 부착 지점을 나타내고;

R^2 가 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고, 여기서 각각의 R^2 가 $-\text{OH}$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

R^3 가 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬})$ 또는 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬})_2$ 이고, 이들 각각이 $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $-\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 및 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

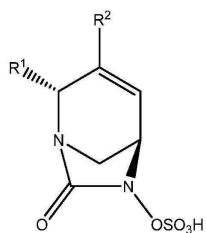
각각의 R' 및 R'' 가 H 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 이 $-\text{CONH}_2$ 인 경우에 R^3 은 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬})$ 또는 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬})_2$ 이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 V>



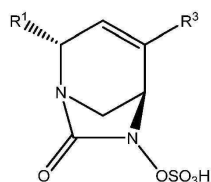
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>



청구항 5

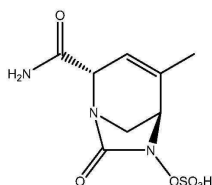
제1항 또는 제4항에 있어서, R³이 메틸, -CH₂OCH₃ 또는 -CONH₂인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 -CONH₂인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

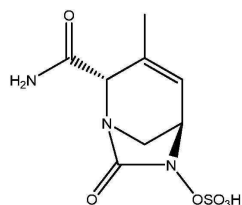
청구항 7

하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 8

하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 9

제1항에 있어서,

(2S,5R)-2-카르바모일-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-시아노-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-4-메틸-7-옥소-2-(피페리디늄-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-(2-아미노에틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 분자내 염(inner salt);

(2S,5R)-2-((5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르바모일)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-3-메틸-7-옥소-2-(피페리딘-1-옴-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-3-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-4-카르바모일-2-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-2-카르바모일-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-4-(2-아미노에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 황산;

(2S,5R)-2-카르바모일-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;

(2S,5R)-4-(2-아세트아미도에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트; 및

(2S,5R)-2-카르바모일-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항, 제2항, 제4항 및 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 베타-락타마제 억제제, 그의 제약 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 박테리아 항생제 내성을 극복하는 것을 비롯한 박테리아 감염의 치료를 위한 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 국제 미생물 및 감염성 질환 학회는, 항박테리아 내성의 계속되는 진화가 현재 이용가능한 항박테리아제가 유효하지 않을 박테리아 균주를 초래할 수 있다는 심각한 관심을 계속 표현하고 있다. 이러한 발생의 결과에는 상당한 이환율 및 사망률이 있을 수 있다. 일반적으로, 박테리아 병원체는 그람-양성 또는 그람-음성 병원체로서 분류될 수 있다. 그람-양성 및 그람-음성 병원체 둘 다에 대해 유효 활성을 갖는 항생제 화합물은 전형적으로 광범위한 활성을 갖는 것으로 여겨진다.

[0003] 박테리아 감염에 대한 싸움에서, 베타-락탐 항생제는 필수적이다. 베타-락탐은 그의 코어 분자 구조에서 모두 베타-락탐을 갖는 광범위한 부류의 약물이고, 전형적으로 박테리아의 세포벽 합성을 억제함으로써 광범위한 그람-양성 및 그람-음성 박테리아에 대한 유효성을 나타낸다. 약물 표적이 진핵 유사체를 갖지 않기 때문에, 그의 독성은 낮고, 그것은 일반적으로 잘 허용된다. 이것은 박테리아 감염과 싸우는데 이용가능한, 가장 널리 처방되고 안전하며 유효한 약물 중 하나로 남아있다. 그러나, 그의 유효성은 고도로 내성인 감염성 균주, 예컨대 메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) (MRSA), 및 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumonia*) 및 다른 엔테로박테리아세아에(*Enterobacteriaceae*)의 다중-약물 내성 (MDR) 균주에 의해 제한된다. 이러한 내성 박테리아는 환자 이환율 및 사망률의 주요 원인이다 (문헌 [Helfand, β -lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008)]).

[0004] 베타-락탐 항생제는 단독으로 및 베타-락타마제 억제제와 조합하여, 질환과 싸우는데 사용되는 항박테리아제의 필수 부분을 계속 나타낸다. 그람-음성 감염에 대한 β -락탐 내성은 β -락타마제 활성에 의해 주로 유도되고; β -락탐 항생제에 대한 유익한 의존성은 β -락타마제의 다양화 및 증가된 유병률을 야기한다. 이들 β -락타마제는 심지어 가장 최신의 β -락탐 항생제에 대해서도 내성을 유도한다 (문헌 [Llarrull, et al., The Future of

Beta-Lactams, Current Opinion in Microbiology, 13:551-557 (2010)]).

[0005] 이들 약물의 효능에 대한 주요 위협은 광범위 베타-락타마제 (ESBL)의 증가하는 유병률이다. 베타-락타마제는 베타-락탐 항생제의 베타-락탐 부분을 개환시켜 그것을 불활성화시키는, 일부 박테리아에 의해 분비되는 효소이다. 현재, 부류 A, 부류 B, 부류 C 및 부류 D로 나타내는 베타-락타마제의 4개 부류가 존재한다. 부류 A, 부류 C 및 부류 D 베타-락타마제는 세린 베타-락타마제 억제제인 반면, 부류 B 베타-락타마제는 메탈로-베타-락타마제 (MBL)이다 (문헌 [Bush & Jacoby, Updated Functional Classification of β -Lactamases, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54(3):969-976 (Mar. 2010)]).

[0006] 베타-락탐 항생제의 유효성을 개선시키는 것을 돕기 위해, 일부 베타-락타마제 억제제가 개발되어 왔다. 그러나, 다수의 경우에서 현재 이용가능한 β -락타마제 억제제는 β -락타마제의 지속적으로 증가하는 다양성에 대항하기에는 불충분하다. 현재 사용되는 가장 통상적인 3개의 세린 베타-락타마제 작용제 - 클라불란산, 타조박탐 및 술파박탐 - 는 특정한 부류 A 효소에 대해서만 활성을 갖고 있고, 이는 그의 유효성을 심각하게 제한한다. 추가로, 현재 임상 시험 중인 베타-락타마제 억제제, 예컨대 아비박탐 및 MK7655는 부류 D 베타-락타마제에 대한 최소한의 유효성과 함께, 부류 A 및 C 효소에 주로 작용한다 (문헌 [Bebrone, et al., Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β -Lactamase Inhibition, Drugs, 70(6):651-679 (2010)]). 이들 작용제는 현재 이용가능한 베타-락타마제 억제제에 대한 상당한 개선을 나타내지만, 3개의 모든 세린 베타-락타마제에 유효하게 작용하는 작용제가 현재 나타나는 유의한 베타-락탐 내성과 싸우는데 바람직하다. 현재, 부류 D β -락타마제에 대해 유효한 승인된 β -락타마제 억제제는 존재하지 않으며, 통상의 항생제에 대한 내성 비율은 계속 상승하고 있다.

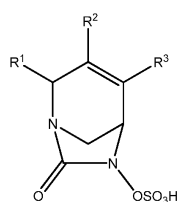
[0007] 따라서, 적어도 D β -락타마제에 대해 유효한 신규 β -락타마제 억제제에 대한 필요성이 존재한다. 부류 A, C 및/또는 D β -락타마제 중 하나 초과에 대해 유효한 신규 β 락타마제 억제제에 대한 명백한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 본 발명은 베타-락타마제 억제제인 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 다중-약물 내성 유기체를 비롯한 약물 내성 유기체에 의해 야기된 감염을 비롯한 박테리아 감염의 치료에, 베타-락탐 항생제와 조합하여 또는 단독으로 유용하다. 보다 특히, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0010] <화학식 Ia>



[0011]

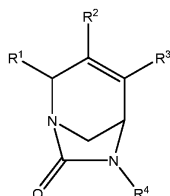
[0012] 상기 식에서, R¹은 -CONR'R'', -CN 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 각각의 알킬은 C₁-C₃ 알콕시, -OH, -CN, -NR'R'' 또는 -CONR'R''로 임의로 치환되고; R² 및 R³은 H, 할로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, -CONR'R'' 또는 C(O)₂R'로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R² 또는 R³에 의해 나타내어지는 알킬, 알케닐, 시클로알킬 및 알콕시는 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -NR'R'', 5-7원 헤테로사이클, -C(O)NR'R'' 또는 -NR'C(O)R''에 의해 독립적으로 및 임의로 치환되고; 각각의 R' 및 R''는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 5 내지 6원 헤테로시클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알콕시), -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂,

5-7원 헤테로시클릴 또는 5-7원 헤테로아릴로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 단 R^2 및 R^3 이 둘 다 수소는 아니고; R^1 이 $-C(O)NR'R''$ 인 경우에, R^2 또는 R^3 중 어느 것도 $-C(O)NR'R''$ 는 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 베타-락타마제 억제제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0014] <화학식 I>

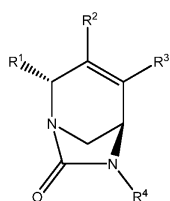


[0015]

[0016] 상기 식에서, R^1 은 $-CONR'R''$, $-CN$, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_2 알콕시이고, 여기서 각각의 알킬 및 알콕시는 C_1-C_3 알콕시, $-OH$, $-CN$, $-NR'R''$, $-CONR'R''$ 또는 5-7원 헤테로사이클로 독립적으로 및 임의로 치환되고; R^2 및 R^3 은 H, 할로, $-CN$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, $-CONR'R''$, $C(O)R'$, 페닐, 5-6원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^2 또는 R^3 에 의해 나타내어지는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 알콕시, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-NR'R''$, 5-7원 헤테로시클릴, $-C(O)NR'R''$ 또는 $-NR'C(O)R''$ 에 의해 독립적으로 및 임의로 치환되고; R^4 는 $-OS(O)_2OH$, $-S(O)_2OH$, $-OP(O)_2OH$, $-P(O)_2OH$, $-C(O)NHS(O)_2R^5$, $-OCHFCO_2H$, $-OCF_2CO_2H$, 또는 $-OCH_2CO_2H$ 이고; R^5 는 $NR'R''$, 페닐, 5-6원 헤테로시클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고; 각각의 R' 및 R'' 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5-7원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)(C_1-C_6$ 알콕시), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ 알킬), $-N(C_1-C_3$ 알킬) $_2$, 5-6원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴로 임의로 및 독립적으로 치환되거나; 또는 R' 및 R'' 는 함께 5-6원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_3$ 알킬) $_2$ 로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 단 R^2 및 R^3 이 둘 다 수소는 아니고; R^1 이 $-C(O)NR'R''$ 인 경우에, R^2 또는 R^3 중 어느 것도 $-C(O)NR'R''$ 는 아니다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0018] <화학식 II>

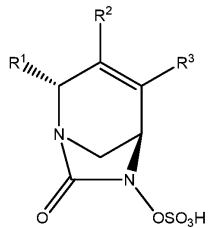


[0019]

[0020] 상기 식에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0021] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0022] <화학식 III>

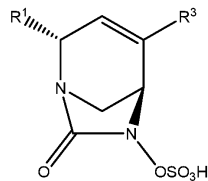


[0023]

[0024] 상기 식에서, 가변기 R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 Ia에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0025] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IV에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0026] <화학식 IV>

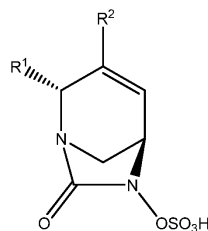


[0027]

[0028] 상기 식에서, 가변기 R^1 및 R^3 은 화학식 Ia에 대해 정의된 바와 같다.

[0029] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0030] <화학식 V>

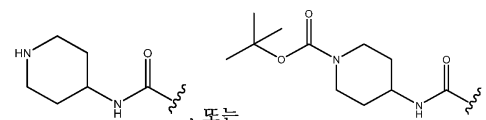


[0031]

[0032] 상기 식에서, 가변기 R^1 및 R^2 는 화학식 Ia에 대해 정의된 바와 같다.

[0033] 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CN}$ 또는 C_1 - C_3 알킬이고, 여기서 각각의 알킬은 C_1 - C_3 알콕시 또는 $-\text{OH}$ 로 임의로 치환되고; R^1 의 R^1 및 R^2 는 H , C_1 - C_3 알킬 또는 5-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 의 각각의 알킬 및 헤테로시클릴은 1개 이상의 $-\text{OH}$, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 알킬})_2$ 또는 5-7원 헤테로시클릴로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명

의 한 측면에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)-\text{시테로포어}$, $-\text{CONH}_2$,

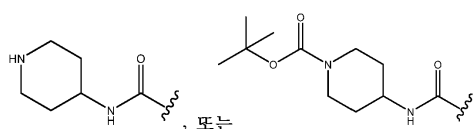


이

고;  은 가교된 비시클릭 코어에 대한 부착 지점을 나타낸다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{CONH}_2$ 이다.

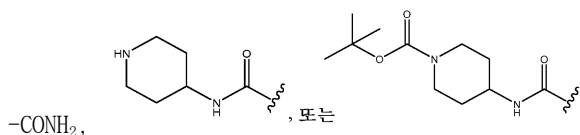
[0034] 화학식 I, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 1개 이상의 $-\text{OH}$, C_1 - C_3 알콕시,

할로, $-OC(O)NR'R''$, 시테로포어 또는 $-C(O)NH(\text{시테로포어})$ 로 임의로 치환된 $-C(O)NH_2$, $-CN$ 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R' 및 R'' 는 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대해 정의된 바와 같다. 화학식 I, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 메톡시, $-OH$ 또는 $-CN$ 으로 임의로 치환된 $-C(O)NH_2$, $-CN$ 또는 C_1-C_2 알킬이다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-CONR'R''$, $-CH_2OCH_3$ 또는 $-CN$ 이고; R^1 의 R' 및 R'' 는 독립적으로 $-H$, C_1-C_3 알킬 또는 5-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 R' 및 R'' 의 각각의 알킬 및 헤테로시클릴은 1개 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알콕시})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$ 또는 5-7원 헤테로시클릴로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-CONH_2$, $-CONH(CH_2)_nNH_2$,



이고; n 은 1 내지 3의 정수이고; 은 가교된 비시클릭 코어에 대한

부착 지점을 나타낸다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은



$-CONH_2$, 이다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에

대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-CONH_2$ 이다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-CH_2OCH_3$ 이다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-CN$ 이다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^1 은 $-CH_2OH$ 이다.

[0035]

화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 H , C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 및 $-CONR'R''$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 및/또는 R^3 에 의해 나타내어지는 알킬 및 시클로알킬은 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-NR'R''$, 시테로포어, $-C(O)NR'R''$ 및 $-NR'C(O)R''$ 로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 독립적으로 및 임의로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고, 여기서 각각의 R^2 는 $-OH$ 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 메틸이다.

[0036]

화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 $-H$, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$ 또는 5-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^2 의 각각의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, R' 및 R'' 는 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-NR'R''$, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 시테로포어, $-C(O)NR'R''$ 및 $-NR'C(O)R''$ 로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 H , $-CN$, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, $-CO_2(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-CON(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, 모르폴리닐 또는 티아졸릴이고, 여기서 R^2 가 수소 또는 시아노가 아닌 경우에, 각각의 R^2 는 할로, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $-NR'R''$, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 시테로포어, $-C(O)NR'R''$ 및 $-NR'C(O)R''$ 로부터 선택된 1개 이상의 기로 임

의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 H, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 티아졸릴, -CONR'R" 또는 -CO₂CH₃이고, 여기서 R^2 가 수소 또는 시아노가 아닌 경우에, 각각의 R^2 는 1개 이상의 플루오로, 클로로, 브로모, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시 또는 -NR'R"에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고; R^2 에 존재하는 경우에, R' 및 R"는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 H, -CN, 메틸, 이소프로필, -CONHCH₃, -CONH(CH₂)₂NH₂, -CO₂CH₃, -(CH₂)NH₂, -(CH₂)₂NH₂ 또는 티아졸릴이다. 화학식 I, Ia, II 또는 III 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^2 는 수소이다.

[0037]

화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 H, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 및 -CONR'R"로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 및/또는 R^3 에 의해 나타내어지는 알킬 및 시클로알킬은 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -NR'R", 시테로포어, -C(O)NR'R" 및 -NR'C(O)R"로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 독립적으로 및 임의로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 -CONR'R"이고, 이들 각각은 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, 시클로프로필, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -NR'R", 시테로포어, -C(O)NR'R" 및 -NR'C(O)R"로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 각각의 R' 및 R"는 H 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, -CONH₂, -CONH(C₁-C₃ 알킬) 또는 -CON(C₁-C₃ 알킬)₂이고, 이들 각각은 -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, -NR'R", C(O)NR'R" 및 -NR'C(O)R"로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 각각의 R' 및 R"는 H 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 C₁-C₃ 알킬, 시클로프로필, -CONR'R"이고, 여기서 각각의 알킬 및 시클로프로필은 1개 이상의 -OH, C₁-C₃ 알콕시, -NH₂ 또는 -NHC(O)(C₁-C₃ 알킬)로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 각각의 R' 및 R"는 H, C₁-C₃ 알킬 및 5-6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 또는 R"에 의해 나타내어지는 각각의 알킬 및 헤테로시클릴은 1개 이상의 -OH, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 메틸, -CH₂OCH₃ 또는 -CONH₂이다.

[0038]

화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 H, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -CO₂R', -CONR'R" 또는 5-6원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, 시클로프로필, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -NR'R", 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, -C(O)NR'R" 및 -NR'C(O)R"로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 여기서 R^3 에 존재하는 경우에, 각각의 R' 및 R"는 H 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, -CO₂(C₁-C₃ 알킬), -CONH₂, -CONH(C₁-C₃ 알킬), -CON(C₁-C₃ 알킬)₂, 모르폴리닐 또는 티아졸릴이고, 이들 각각은 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 시클로프로필, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -NR'R", 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, -C(O)NR'R" 및 -NR'C(O)R"로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 여기서 R^3 에 존재하는 경우에, 각각의 R' 및 R"는 H 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R^3 은 H, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₃-

C₆ 시클로알킬, -CONR'R" 또는 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐 및 헤테로시클릴은 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알콕시), -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬) 또는 -N(C₁-C₃ 알킬)₂로 임의로 및 독립적으로 치환되고; R³에 존재하는 경우에, 각각의 R' 및 R"는 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 시클로프로필, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알콕시), -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬) 또는 -N(C₁-C₃ 알킬)₂로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R³은 -CONR'R"이고; R' 및 R" 중 하나는 H이고 다른 것은 1개 이상의 할로, -CN, -OH, -CF₃, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, 시클로프로필, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알콕시), -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬) 또는 -N(C₁-C₃ 알킬)₂로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R³은 -CONH(CH₂)_nNHR'이고; R'는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 시클로프로필이고; n은 1-3의 정수이다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R³은 -CONH(CH₂)₂NH₂이다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R³은 메틸, 이소프로필, 이소프로페닐, -CONH₂ 또는 -CON(CH₃)₂이다. 화학식 I, Ia, II, III 또는 IV 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R³은 -CH₂OCH₃이다. 화학식 I, Ia, II 또는 III 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R³은 수소이다.

[0039]

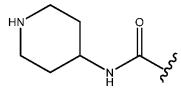
화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 5 내지 6원 헤테로시클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알콕시), -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, 5-7원 헤테로시클릴 또는 5-7원 헤테로아릴로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 H, C₁-C₃ 알킬 및 5-6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 또는 R"에 의해 나타내어지는 각각의 알킬 및 헤테로시클릴은 1개 이상의 -OH, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 H 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0040]

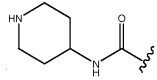
화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 5-7원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알콕시), -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, 5-6원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴로 임의로 및 독립적으로 치환되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 5-6원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 할로, -CN, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬) 또는 -N(C₁-C₃ 알킬)₂로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 수소 및 C₁-C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 수소, 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R' 및 R"는 메톡시, 에톡시, -OH, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 또는 시테로포어 중 1개 이상으로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R' 및

R" 중 하나는 수소인 반면, 다른 것은 상기 열거된 가능한 값 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0041] 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R¹은 -CH₂OCH₃; -CONH₂ 또는

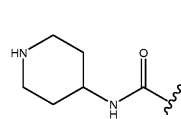


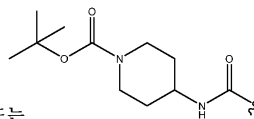
이고; R²는 -H 또는 -CH₃이고; R³은 -H, -CH₃ 또는 -CONH₂이고; 단 R² 및 R³이 둘 다 H는 아니고;



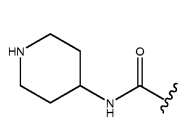
R¹이 -CONH₂ 또는 인 경우에, R³은 -CONH₂는 아니다.

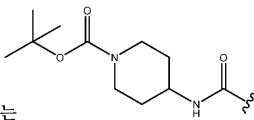
[0042] 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R¹은 -CH₂OCH₃; -CONH₂,



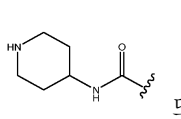
, 또는  이고; R²는 -H 또는 메틸이고; R³은 -H, -CH₃ 또는 -CONH₂이고; R⁴는 -OSO₂OH이다.

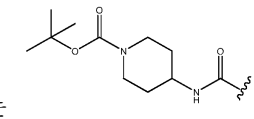
[0043] 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V 중 어느 하나에 대한 본 발명의 한 측면에서, R¹은 -CH₂OCH₃; -CONR'R",



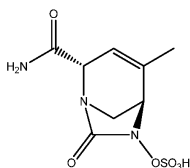
, 또는  이고; R²는 -H, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고; R³은 -H, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 -CONR'R"이고; R⁴는 -OSO₂OH이고; 각각의 R' 및 R"는 독립적으로 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0044] 본 발명의 2개의 상기 측면 중 어느 하나에서, 화합물은 R² 및 R³이 둘 다 H는 아니고; R¹이 -CONH₂,

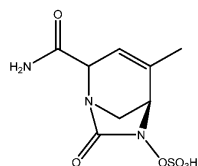


또는  인 경우에, R³이 -CONH₂는 아닌 것을 제외하고는 정의된 바와 같다.

[0045] 본 발명의 한 측면은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

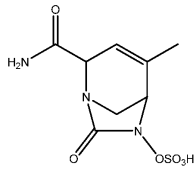


[0046] 본 발명의 한 측면은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



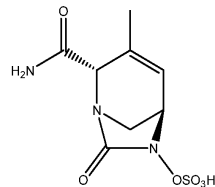
[0048]

[0049] 본 발명의 한 측면은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



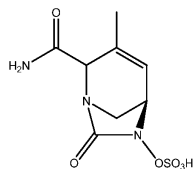
[0050]

[0051] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



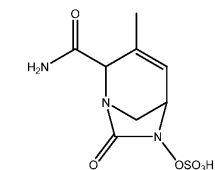
[0052]

[0053] 본 발명의 한 측면은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0054]

[0055] 본 발명의 한 측면은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0056]

[0057] 본원에 기재된 임의의 실시양태는 추가 실시양태를 제공하기 위해 본원에 기재된 임의의 다른 적합한 실시양태와 조합될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태가 개별적으로 또는 집합적으로 R^1 에 대해 가능한 기를 기재하고, 별개의 실시양태가 R^2 에 대해 가능한 기를 기재하는 경우에, 이들 실시양태는 R^1 에 대해 가능한 기 및 R^2 에 대해 가능한 기를 이용하는 추가 실시양태를 제공하기 위해 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 유사하게, 본 발명은 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R' 및 R'' 에 대해 개별적으로 동원된 임의의 실시양태와 조합된 각각의 나머지 가변기에 대해 동원된 임의의 구체적 실시양태를 포함한다.

[0058] 화학식 I, Ia, II, III, IV 및 V의 화합물은 유익하고 효과적인 대사, 독성학적 및/또는 약역학적 특성을 보인다.

[0059] 본 발명의 한 측면에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은

[0060] (2S,5R)-2-카르바모일-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염;

[0061] (2S,5R)-2-시아노-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염;

[0062] (2S,5R)-4-메틸-7-옥소-2-(피페리디늄-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트;

[0063] (2S,5R)-2-카르바모일-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염;

[0064] (2S,5R)-2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염;

[0065] (2S,5R)-2-(2-아미노에틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트

트;

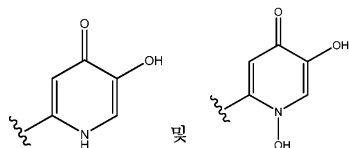
- [0066] (2S,5R)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0067] (2S,5R)-2-((5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0068] (2S,5R)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0069] (2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;
- [0070] (2S,5R)-2-카르바모일-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트;
- [0071] (2S,5R)-4-카르바모일-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트, 일 나트륨 염;
- [0072] (2S,5R)-2,4-비스(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염;
- [0073] (2S,5R)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르바모일)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염;
- [0074] (2S,5R)-4-(디메틸카르바모일)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염;
- [0075] (2S,5R)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0076] (2S,5R)-3-메틸-7-옥소-2-(피페리딘-1-일-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트;
- [0077] (2S,5R)-2-카르바모일-3-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0078] (2S,5R)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0079] (2S,5R)-4-카르바모일-2-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0080] (2S,5R)-2-카르바모일-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0081] (2S,5R)-2-카르바모일-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0082] (2S,5R)-4-(2-아미노에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트;
- [0083] (2S,5R)-2-카르바모일-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0084] (2S,5R)-4-(2-아세트아미도에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염;
- [0085] (2S,5R)-2-(메톡시메틸)-4-(메틸카르바모일)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0086] (2S,5R)-2-카르바모일-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염;
- [0087] (2S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염; 및
- [0088] (2S,5R)-2-(((1,5-디히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염

- [0089] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0090] 알킬 - 본원에 사용된 용어 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 둘 다를 지칭한다. 개별 알킬 기, 예컨대 "프로필"에 대한 언급은 단지 직쇄 버전에만 특정된 것이고, 개별 분지쇄 알킬 기, 예컨대 '이소프로필'에 대한 언급은 단지 분지쇄 버전에만 특정된 것이다. 한 측면에서, "알킬"은 메틸이다.
- [0091] 알케닐 - 본원에 사용된 용어 "알케닐"은, 명시된 개수의 탄소 원자를 가지며 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 라디칼 둘 다를 지칭한다. 예를 들어, " C_{2-6} 알케닐"은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-4} 알케닐, 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐 및 2-메틸-1-헵테닐과 같은 기를 포함한다.
- [0092] 알키닐 - 본원에 사용된 용어 "알키닐"은, 명시된 개수의 탄소 원자를 가지며 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 라디칼 둘 다를 지칭한다. 예를 들어, " C_{2-8} 알키닐"은 C_{2-6} 알키닐, C_{2-4} 알키닐, 에티닐, 2-프로피닐, 2-메틸-2-프로피닐, 3-부티닐, 4-펜티닐, 5-헥시닐, 2-헵티닐 및 4-메틸-5-헵티닐과 같은 기를 포함한다.
- [0093] 할로 - 본원에 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함하도록 의도된다. 한 측면에서, "할로"는 플루오로, 클로로 및 브로모를 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, "할로"는 플루오로 및 클로로를 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, "할로"는 플루오로를 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, "할로"는 클로로를 지칭할 수 있다.
- [0094] 시클로알킬 - 한 측면에서, "시클로알킬"은 1개 이상의 $-CH_2-$ 기가 상응하는 개수의 $-C(O)-$ 기로 임의로 대체될 수 있는 포화 또는 부분 포화 모노시클릭 탄소 고리를 지칭한다. "시클로알킬"의 예시적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥테닐을 포함한다. 한 측면에서, "3- 내지 5-원 카르보시클릴"은 시클로프로필일 수 있다.
- [0095] 5-7원 헤테로시클릴 - 용어 "5-7원 헤테로시클릴"은, 1개 이상의 고리 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되며 $-CH_2-$ 기가 $-C(O)-$ 기에 의해 임의로 대체될 수 있는, 5 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화 비-방향족 모노시클릭 고리를 지칭한다. 유사하게, "5-6원 헤테로시클릴"은, 1개 이상의 고리 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되며 $-CH_2-$ 기가 $-C(O)-$ 기에 의해 임의로 대체될 수 있는, 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화 비-방향족 모노시클릭 고리를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "5-7원 헤테로시클릴" 및 "5-6원 헤테로시클릴" 기는 탄소 또는 질소 연결될 수 있다. 고리 질소 원자는 임의로 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. 고리 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드 또는 술포를 형성할 수 있다. "5-7원 헤테로시클릴" 및 "5-6원 헤테로시클릴"의 예시적인 예는 아제티디닐, 디옥시도테트라히드로티오페닐, 2,4-디옥소이미다졸리디닐, 3,5-디옥소피페리디닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소이미다졸리디닐, 3-옥소-1-피페라지닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소테트라히드로푸라닐, 옥소-1,3-티아졸리디닐, 피페라지닐, 피페리딜, 2H-피라닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 4-피리도닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 티오페닐, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 피리딘-N-옥시딜, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 트리아지닐 및 호모피페리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 용어 "5-7원 헤테로시클릴" 및 "5-6원 헤테로시클릴"은 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-7 또는 5-6개 구성원의 시테로포어를 포함한다.
- [0096] 5- 또는 6-원 헤테로아릴 - 용어 "5-6원 헤테로아릴"은, 1개 이상의 고리 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되는, 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴 고리를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "5-6원 헤테로아릴" 기는 탄소 또는 질소 연결될 수 있다. 고리 질소 원자는 임의로 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. 고리 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드를 형성할 수 있다. "5-6원 헤테로아릴"의 예시적인 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐 및 트리아졸릴을 포함한다.
- [0097] 6-원 헤테로아릴 - 한 측면에서, "헤테로시클릴", "5- 또는 6-원 헤테로시클릴", "6-원 헤테로시클릴" 및 "5- 또는 6-원 헤테로아릴"은 "6-원 헤테로아릴"일 수 있다. 용어 "6-원 헤테로아릴"은 6개의 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴 고리를 지칭하도록 의도된다. 고리 질소 원자는 임의로 산화되어 N-옥시드

를 형성할 수 있다. "6-원 헤테로아릴"의 예시적인 예는 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피리디닐을 포함한다.

[0098]

시데로포어 - 한 측면에서, "시데로포어"는 제2철에 결합할 수 있는 저분자량 모이어티이다. 일단 결합되면, 이들 "철 담체"는 박테리아 세포 내로의 분자의 수송을 용이하게 할 수 있다. 용어 "시데로포어"는 하기 헤테로시클릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



[0099]

[0100]

임의로 치환된 - 본원에 사용된 어구 "임의로 치환된"은, 치환이 임의적이고, 이에 따라 지정된 기가 치환 또는 비치환되는 것이 가능함을 나타낸다. 치환을 원하는 경우에, 지정된 기 상의 적절한 개수의 수소는 제시된 치환기로부터 선택된 것으로 대체될 수 있는데, 단 특정한 치환기 상의 원자의 정상 원자가는 초과되지 않고, 치환은 안정한 화합물을 생성한다.

[0101]

한 측면에서, 특정한 기가 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것으로 지정되는 경우에, 특정한 기는 비치환될 수 있다. 또 다른 측면에서, 특정한 기는 1개의 치환기를 보유할 수 있다. 또 다른 측면에서, 특정한 치환기는 2개의 치환기를 보유할 수 있다. 또 다른 측면에서, 특정한 기는 3개의 치환기를 보유할 수 있다. 또 다른 측면에서, 특정한 기는 4개의 치환기를 보유할 수 있다. 추가 측면에서, 특정한 기는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있다. 추가 측면에서, 특정한 기는 비치환될 수 있거나, 또는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있다.

[0102]

제약상 허용되는 - 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0103]

유효량 - 본원에 사용된 어구 "유효량"은 치료할 증상 및/또는 상태를 유의하게 및 긍정적으로 변화시키기에 (예를 들어, 긍정적인 임상 반응을 제공하기에) 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 제약 조성물에 사용하기 위한 활성 성분의 유효량은 치료할 특정한 상태, 상태의 중증도, 치료 지속기간, 동시 요법의 성질, 사용할 특정한 활성 성분(들), 활용할 특정한 제약상 허용되는 부형제(들)/담체(들), 및 담당의의 지식 및 전문 기술 내의 기타 요인에 따라 달라질 것이다.

[0104]

이탈기 - 본원에 사용된 어구 "이탈기"는 친핵체, 예컨대 아민 친핵체, 및 알콜 친핵체, 또는 티올 친핵체에 의해 용이하게 제거가능한 기를 지칭하도록 의도된다. 적합한 이탈기의 예는 할로, 예컨대 플루오로, 클로로, 브로모, 및 술포닐옥시 기, 예컨대 메탄술포닐옥시 및 톨루엔-4-술포닐옥시를 포함한다.

[0105]

보호기 - 본원에 사용된 용어 "보호기"는 선택된 반응성 기 (예컨대, 카르복시, 아미노, 히드록시 및 메르캡토 기)가 원치 않는 반응을 겪는 것을 방지하는데 사용되는 기를 지칭하도록 의도된다. 히드록시 기에 적합한 보호기의 예시적인 예는 아실 기; 알카노일 기, 예컨대 아세틸; 아로일 기, 예컨대 벤조일; 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴; 및 아릴메틸 기, 예컨대 벤질을 포함한다. 상기 히드록시 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 다르게는, 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴은, 예를 들어 플루오라이드 또는 수성 산에 의해 제거될 수 있거나; 또는 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재 하에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다. 아미노 기에 적합한 보호기의 예시적인 예는 아실 기; 알카노일 기, 예컨대 아세틸; 알콕시카르보닐 기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 t-부톡시카르보닐; 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐; 및 아로일 기, 예컨대 벤조일을 포함한다. 상기 아미노 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 달라진다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 다르게는, 아실 기, 예컨대 t-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산, 인산 또는 트리플루오로아세트산으로의 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상

에서의 수소화에 의해, 또는 루이스 산, 예를 들어 삼염화붕소로 처리에 의해 제거될 수 있다. 1급 아미노기에 적합한 대안적 보호기는, 예를 들어 프탈로일 기이고, 이는 알칼아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민 또는 2-히드록시에틸아민, 또는 히드라진으로 처리에 의해 제거될 수 있다. 아민에 적합한 또 다른 보호기는, 예를 들어 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란이고, 이는 적합한 산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 처리에 의해 제거될 수 있다. 보호기는 화학업계에 익히 공지된 통상의 기술을 사용하여 합성에서 임의의 편리한 단계에 제거될 수 있거나, 또는 이후의 반응 단계 동안 또는 후처리 동안 제거될 수 있다.

[0106]

화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 제약상 허용되는 안정한 산 또는 염기 염을 형성할 수 있고, 이러한 경우에는 염으로서의 화합물의 투여가 적절할 수 있다. 산 부가염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비카르보네이트, 비술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 콜린, 시트레이트, 시클로헥실 술파메이트, 디에틸렌디아민, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 히드록시말레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 메글루민, 2-나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 포스페이트, 디포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술파메이트, 술파닐레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 (p-톨루엔술포네이트), 트리플루오로아세테이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 염기 염의 예는 암모늄 염; 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염기, 예컨대 디시클로헥실아민 염 및 N-메틸-d-글루카민과의 염; 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 할라이드; 디알킬 술페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸; 디아밀 술페이트; 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 할라이드; 아릴알킬 할라이드, 예컨대 벤질 브로마이드 등과 같은 작용제에 의해 4급화될 수 있다. 비독성의 생리학상 허용되는 염이 바람직하지만, 예컨대 생성물을 분리하거나 또는 정제하는데 다른 염이 유용할 수도 있다.

[0107]

염은 통상의 수단에 의해, 예컨대 상기 염이 불용성인 용매 또는 매질, 또는 물과 같은 용매 (진공 하에 또는 동결 건조에 의해 제거됨) 중에서 유리 염기 형태의 생성물을 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시킴으로써, 또는 적절한 이온-교환 수지 상에서 기존 염의 음이온을 또 다른 음이온으로 교체함으로써 형성될 수 있다.

[0108]

화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 갖고, 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯하여 이러한 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 특정 화합물이 1개 이상의 비대칭 탄소 원자에 의해 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재할 수 있는 한, 본 발명은 그의 정의 내에 상기 언급된 활성을 보유하는 임의의 이러한 광학 활성 또는 라세미 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은, 본원에 정의된 바와 같은 활성을 갖는 이러한 모든 입체이성질체를 포함한다.

[0109]

광학 활성 형태의 합성은 당업계에 익히 공지되어 있는 유기 화학의 표준 기술에 의해, 예를 들어 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 라세미 형태의 분할에 의해 수행될 수 있다. 라세미체는 공지된 절차 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p104-107] 참조)를 사용하여 개별 거울상이성질체로 분리될 수 있다. 적합한 절차는, 라세미 물질과 키랄 보조제의 반응에 이은 부분입체이성질체의, 예를 들어 크로마토그래피에 의한 분리, 이어서 보조 종의 절단에 의한 부분입체이성질체 유도체의 형성을 포함한다. 유사하게, 상기 언급된 활성은 하기 언급되는 표준 실험실 기술을 이용하여 평가될 수 있다.

[0110]

따라서, 명세서 전반에 걸쳐, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물에 대한 언급이 이루어지는 경우에, 용어 화합물은 β-락타마제 억제제인 이성질체, 이성질체의 혼합물 및 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0111]

입체이성질체는 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 라세미체의 분리, 예를 들어 분별 결정화, 분할 또는 HPLC에 의해 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 상기 부분입체이성질체의 다양한 물리적 특성에 의한 분리, 예를 들어 분별 결정화, HPLC 또는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 다르게는, 특정한 입체이성질체는 라세미화 또는 에피머화를 유발하지 않을 조건 하에서의 키랄 출발 물질로부터의 키랄 합성에 의해, 또는 키랄 시약을 이용한 유도체화에 의해 제조될 수 있다.

- [0112] 특정 입체이성질체가 제공되는 경우에 (분리에 의해, 키랄 합성에 의해, 또는 다른 방법에 의해 제공되는지의 여부에 관계없이), 이는 유리하게는 동일한 화합물의 다른 입체이성질체로부터 실질적으로 단리되어 제공된다. 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물의 특정한 입체이성질체를 함유하는 혼합물은 30 중량% 미만, 특히 20 중량% 미만, 보다 특히 10 중량% 미만의 동일한 화합물의 다른 입체이성질체를 함유할 수 있다. 또 다른 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물의 특정한 입체이성질체를 함유하는 혼합물은 6 중량% 미만, 특히 3 중량% 미만, 보다 특히 2 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 함유할 수 있다. 또 다른 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물의 특정한 입체이성질체를 함유하는 혼합물은 1 중량% 미만, 특히 0.5 중량% 미만, 보다 특히 0.3 중량% 미만, 보다 더 특히 0.1 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 함유할 수 있다.
- [0113] 상기 정의된 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 한, 본 발명은 그의 정의 내에 상기 언급된 활성을 보유하는 임의의 이러한 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 명세서에 명쾌하게 상세히 설명되어 있는지의 여부에 관계없이 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물의 모든 호변이성질체 형태에 관한 것이다.
- [0114] 또한, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 특정 화합물 및 그의 제약 염은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태, 예컨대 예를 들어 수화 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 이러한 모든 용매화 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 명료성을 위해, 이는 화합물의 유리 형태의 용매화 (예를 들어, 수화) 형태, 뿐만 아니라 화합물의 염의 용매화 (예를 들어, 수화) 형태를 둘 다 포함한다.
- [0115] 명료성을 위해, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 및 본원에 개시된 실시예 또는 실시양태 중 임의의 것의 원자는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, H (또는 수소)는 ^1H , ^2H (D) 및 ^3H (T)를 포함하는 수소의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; C는 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함하는 탄소의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; O는 ^{16}O , ^{17}O 및 ^{18}O 를 포함하는 산소의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; N은 ^{13}N , ^{14}N 및 ^{15}N 을 포함하는 질소의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; P는 ^{31}P 및 ^{32}P 를 포함하는 인의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; S는 ^{32}S 및 ^{35}S 를 포함하는 황의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; F는 ^{19}F 및 ^{18}F 를 포함하는 플루오린의 임의의 동위원소 형태를 포함하고; Cl은 ^{35}Cl , ^{37}Cl 및 ^{36}Cl 을 포함하는 염소의 임의의 동위원소 형태를 포함하는 등이다. 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 그 안에 포함된 원자의 동위원소를 그의 자연 발생 존재비에 해당하는 양으로 포함한다. 그러나, 특정 경우에는, 1 개 이상의 원자를 통상적으로는 보다 낮은 존재비로 존재할 특정한 동위원소로 풍부화시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, ^1H 는 통상적으로는 99.98% 초과 존재비로 존재할 것이지만; 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 H가 존재하는 하나 이상의 위치에서 ^2H 또는 ^3H 로 풍부화될 수 있다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물이 방사성 동위원소, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 로 풍부화되는 경우에, 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용할 수 있다. 본 발명은 박테리아 감염을 치료하기에 유용한 이러한 모든 동위원소 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0116] 한 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 부인과 감염을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 기도 감염 (RTI)을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 성병을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 요로 감염 (UTI)을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 만성 기관지염의 급성 악화 (ACEB)를 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 급성 중이염을 지칭할 수 있다. 한 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 급성 부비동염을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 약물 내성 박테리아에 의해 유발된 감염을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 카테터-관련 패혈증을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 연성하감을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 클라미디아를 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 지역사회 획득 폐렴 (CAP)을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 합병성 피부 및 피부 구조 감염을 지칭할 수 있다. 한 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 비합병성 피부 및 피부 구조 감염을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 심내막염을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 열성 호중구감소증을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 임균성 자궁경

부염을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 임균성 요도염을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 병원 획득 폐렴 (HAP)을 지칭할 수 있다. 또 다른 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 골수염을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 폐혈증을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 매독을 지칭할 수 있다. 추가 측면에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 복강내 감염 (IAI)을 지칭할 수 있다.

[0117] 본 발명의 한 실시양태에서, 용어 "감염" 및 "박테리아 감염"은 "그램-음성 감염"으로도 또한 지칭되는 그람-음성 박테리아에 의해 유발된 감염을 지칭한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 그람-음성 감염은 하나 이상의 항생제에 내성이 있는 감염이다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 그람-음성 감염은 다중-약물 내성 감염이다.

[0118] 모든 상기 언급된 감염은 잠재적으로 페니실린-결합 단백질 억제제와 조합하는 본 발명의 작용제 또는 그 자체로 치료가능할 수 있는 다양한 박테리아에 의해 유발될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태는, 박테리아 감염을 앓고 있는 대상체에게 유효량의 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가의 항생제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 열거된 감염 중 하나 이상을 치료하는 방법이다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 추가의 항생제는 β -락탐 항생제이다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 추가의 항생제는 페니실린-결합 단백질 억제제이다.

[0119] 한 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 단독 또는 페니실린-결합 단백질 억제제와 조합하여 박테리아 펩티도글리칸 억제 효과를 생성하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0120] 또 다른 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서의 박테리아 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 추가의 항생제, 예컨대 β -락탐 항생제와 조합하여 투여된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 추가의 항생제는 페니실린-결합 단백질 억제제이다.

[0121] 또 다른 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서의 요로 감염, 폐렴, 전립선염, 피부 및 연부 조직 감염, 폐혈증 및 복강내 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 추가의 항생제와 조합하여 투여된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 추가의 항생제는 페니실린-결합 단백질 억제제이다.

[0122] 또 다른 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에게 유효량의 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 단독으로 또는 페니실린-결합 단백질 억제제와 조합하여 박테리아 펩티도글리칸 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다.

[0123] 추가 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에게 유효량의 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 박테리아 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 추가의 항생제와 조합하여 투여된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 추가의 항생제는 페니실린-결합 단백질 억제제이다. 한 측면에서, 추가의 항생제는 β -락탐 항생제이다.

[0124] 추가 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에게 유효량의 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 요로 감염, 폐렴, 전립선염, 피부 및 연부 조직 감염, 폐혈증 및 복강내 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 추가의 항생제와 조합하여 투여된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 추가의 항생제는 페니실린-결합 단백질 억제제이다. 한 측면에서, 추가의 항생제는 β -락탐 항생제이다.

[0125] 추가 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 단독으로 또는 페니실린-결합 단백질 억제제와 조합하여 박테리아 펩티도글리칸 억제 효과를 생성하는데 사용하기 위한 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 한 측면에서, 단독으로 또는 베타-락탐 항생제와 조합하여 그람-음성 박테리아 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0126] 본 발명의 한 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소의 억제를 필요로 하는 동물에 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 베타-락타마제 효소

를 억제하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소는 세린 베타-락타마제 효소이다. 추가 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소는 부류 A, 부류 C 및 부류 D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소는 부류 A 효소이다. 추가 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소는 부류 C 효소이다. 추가 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소는 부류 D 효소이다. 추가 측면에서, 하나 이상의 베타-락타마제 효소는 부류 D 효소, 및 부류 A 및 C 효소 중 하나 이상이다.

[0127] 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 베타-락타마제 억제제는 클라밤, 카르바페넴, 모노박탐, 페니실린 및/또는 세팔로스포린의 부류에 속하지만 이에 제한되지 않는 임의의 β -락탐 항생제, 또는 세린 β -락타마제에 대해 민감성인 임의의 다른 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 페니실린, 메티실린, 옥사실린, 나프실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 테모실린, 아목시실린, 암피실린, 코-아목시클라브, 아즐로실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메즐로실린, 피페라실린, 세팔렉신, 세팔로틴, CXA-101, 세파졸린, 세파클로르, 세푸록심, 세파만돌, 세포테탄, 세프시틴, 세프트리악손, 세포탁심, 세프포독심, 세픽심, 세프타지딤, 세프트비프롤 메도카릴, 세페픽, 세프피롬, 세프타롤린, 이미페넴, 메로페넴, 에르타페넴, 파로페넴, 솔로페넴, 도리페넴, PZ-601 (프로테즈 파마슈티칼스(Protez Pharmaceuticals)), ME1036 (포레스트 랩스(Forest Labs)), BAL30072, MC-1, 토모페넴, 테비페넴, 아스트레오남, 티게모남, 노카르디신 A 또는 타브록시딘- β -락탐 중 하나 이상과 조합된다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 메로페넴, 아스트레오남 또는 세프타지딤과 조합된다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 메로페넴과 조합된다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 아스트레오남과 조합된다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 세프타지딤과 조합된다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 세프타롤린 포사밀과 조합된다.

[0128] 본 발명의 또 다른 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 β -락탐 항생제 및 추가의 항생제 및/또는 추가의 β -락타마제 억제제와 조합하여 투여된다. 본 발명의 한 측면에서, 추가의 항생제는 아미노글리코시드, 스펙티노마이신, 마크롤리드, 케톨리드, 스트렙토그라민, 옥사졸리디논, 테트라시클린, 플로오로퀴놀론, 쿠마린 항생제, 당펩티드, 리포글리코펩티드, 니트로이미다졸, 안사마이신, 페니콜, 무피로신, 포스포마이신, 토브라마이신, 리네졸리드, 답토마이신, 반코마이신의 부류, 및 문헌 [ANTIMICROBIAL AGENTS (ASM Press, Ed: A. Bryskier (2005))]에 언급된 부류 중 하나로부터 선택된다.

[0129] 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 β -락탐 항생제, 및 β -락탐 내성을 다루도록 설계된 제2 작용제와 조합하여 투여된다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 β -락탐 항생제 및 제2 세린 베타-락타마제 억제제와 조합하여 투여된다. 본 발명의 한 측면에서, 제2 베타-락타마제 억제제는 술박탐, 타조박탐, 아비박탐, 클라불란산, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (화이자(Pfizer)/와이어쓰(Wyeth)), BAL0029880 및 MK7655로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 측면에서, β -락탐 내성을 다루도록 설계된 제2 작용제는 부류 B 억제제로도 또한 공지되어 있는 메탈로-베타-락타마제 (MBL) 억제제일 수 있다.

[0130] 한 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 박테리아 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0131] 또 다른 측면에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 요로 감염, 폐렴, 전립선염, 피부 및 연부 조직 감염, 패혈증 및 복강내 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0132] 또 다른 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0133] 본 발명의 조성물은 경구 용도 (예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 용도 (예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여 (예를 들어, 미분된 분말 또는 액상 에어로졸로서), 취입에 의한 투여 (예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서, 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태일 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정맥내로 투여된다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 다른 항박테리아제와 조합하여 정맥내로 투여된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 화학

식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 다른 항박테리아제와 동시에 투여된다.

- [0134] 본 발명의 조성물은 당업계에 익히 공지된 통상의 제약 부형제를 사용하여 통상의 절차에 의해 획득할 수 있다. 따라서, 경구 용도로 의도된 조성물은, 예를 들어 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0135] 정제 제제에 적합한 제약상 허용되는 부형제는, 예를 들어 불활성 회석제, 예컨대 락토스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알겐산; 결합제, 예컨대 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석; 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트; 및 항산화제, 예컨대 아스코르브산을 포함한다. 정제 제제는 비코팅되거나 또는 코팅되어 그의 봉해 및 추후 위장관 내에서의 활성 성분의 흡수를 변형시키거나, 또는 그의 안정성 및/또는 외관을 개선시킬 수 있고, 어느 경우든 당업계에 익히 공지된 통상의 코팅제 및 절차를 사용한다.
- [0136] 경구 용도를 위한 조성물은, 활성 성분이 불활성 고체 회석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일, 예컨대 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있다.
- [0137] 수성 현탁액은, 일반적으로 하나 이상의 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드의 지방산과의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥시드의 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드의 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드의 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드의 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드의 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트와 함께 미분된 형태 또는 나노 또는 마이크로화 입자 형태의 활성 성분을 함유한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트; 항산화제, 예컨대 아스코르브산; 착색제; 향미제; 및/또는 감미제, 예컨대 수크로스, 사카린 또는 아스파르탐을 함유할 수 있다.
- [0138] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중 에, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 상기 설명된 것과 같은 감미제 및 향미제를 첨가하여 맛이 우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0139] 물의 첨가에 의해 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산성 분말 및 과립은 일반적으로 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 함께 함유한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 에 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 추가의 부형제가 또한 존재할 수 있다.
- [0140] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 올리브 오일 또는 아라키스 오일과 같은 식물성 오일, 또는 예를 들어 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일, 또는 이들의 임의의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 아카시아 검 또는 트라가칸트 검과 같은 자연 발생 검, 대두, 레시틴과 같은 자연 발생 포스파티드, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르 (예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트), 및 상기 부분 에스테르의 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0141] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 아스파르탐 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있고, 또한 완화제, 보존제, 향미제 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0142] 제약 조성물은 또한 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있고, 이는 상기 언급된 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제 중 하나 이상을 사용하여 공지된 절차에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구-허용 회석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다.
- [0143] 흡입에 의한 투여를 위한 조성물은 미분된 고체 또는 액체 액적을 함유하는 에어로졸로서 활성 성분을 분배하도

록 배열된 통상의 가압 에어로졸 형태일 수 있다. 통상의 에어로졸 추진제, 예컨대 휘발성 플루오린화 탄화수소, 또는 탄화수소가 사용될 수 있고, 에어로졸 장치는 계량된 양의 활성 성분을 분배하도록 편리하게 배열된다.

[0144] 제제화에 대한 추가 정보를 위해, 독자들은 문헌 [Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참조한다.

[0145] 하나 이상의 부형제와 배합되어 단일 투여 형태를 생성하는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정한 투여 경로에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여로 의도된 제제는 일반적으로, 예를 들어 전체 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%로 달라질 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 배합된 0.5 mg 내지 4 g의 활성제를 함유할 것이다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 투여 경로 및 투여 요법에 대한 추가 정보를 위해, 독자들은 문헌 [Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참조한다.

[0146] 본 발명의 화합물 이외에도, 본 발명의 제약 조성물은 또한 다른 임상적으로 유용한 부류의 항박테리아제 (예를 들어, 마크롤리드, 퀴놀론, β -락탐 또는 아미노글리코사이드) 및/또는 다른 항감염제 (예를 들어, 항진균 트리azole 또는 암포테리신)로부터 선택된 하나 이상의 공지된 약물을 함유하거나 또는 이와 함께 (동시에, 순차적으로 또는 개별적으로) 공-투여될 수 있다. 이것은 치료 유효성을 확대하기 위해 카르바페넴, 예를 들어 메로페넴 또는 이미페넴을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 그람 음성 박테리아 및 항미생물제에 대해 내성인 박테리아에 대한 활성을 개선시키기 위해 살박테리아/투과성-증가 단백질 (BPI) 산물 또는 유출 펌프 억제제를 함유하거나 또는 이와 함께 공-투여될 수 있다.

[0147] 상기 언급된 바와 같이, 특정한 질환 상태의 치유적 또는 예방적 치료에 요구되는 용량의 크기는 치료할 숙주, 투여 경로 및 치료할 질병의 중증도에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 바람직하게는, 1-50 mg/kg 범위의 1일 용량이 사용된다. 따라서, 최적 투여량은 임의의 특정한 환자를 치료하는 진료의에 의해 결정될 수 있다.

[0148] 치료 의약에서의 그의 용도 이외에도, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 신규한 치료제에 대한 연구의 일부로서, 실험 동물, 예컨대 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스에서의 DNA 기라제 억제제의 효과를 평가하기 위한 시험관내 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에서의 약리학적 도구로서도 유용하다.

[0149] 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 하기 나타낸 방법은 화학식 Ia (식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 달리 정의되지 않는 한 상기 정의된 바와 같음)의 화합물을 합성하는 방법을 예시한다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되고, 변형이 이루어지기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 비롯한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응에 대해 표준인 조건이 되도록 선택되고, 이는 당업자에 의해 용이하게 인식되어야 함이 이해되어야 한다. 유기 합성의 당업자는, 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 함을 이해한다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 당업자에게 용이하게 명백할 것이기 때문에 대안적 방법이 사용되어야 한다. 반응식 및 방법은 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물을 제조하는 방법의 제한적인 목록을 제공하도록 의도되지 않고; 숙련된 화학자가 알고 있는 추가의 기술이 또한 화합물의 합성에 사용될 수 있다. 특허청구범위는 반응식 및 방법에 나타난 구조를 제한하도록 의도되지 않는다.

[0150] 또한, 본원에 언급된 반응식 및 방법에 나타낸 반응의 일부에서, 화합물에서의 임의의 민감성 기를 보호하는 것이 필요하고/바람직할 수 있음을 인식할 것이다. 보호가 필요하거나 또는 바람직한 경우는, 이러한 보호에 적합한 방법과 같이, 당업자에게 공지되어 있다. 통상의 보호기를 표준 관행 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, published by John Wiley and Sons, (1991)] 참조)에 따라, 그리고 하기 기재된 바와 같이 사용할 수 있다.

[0151] 숙련된 화학자는 또한 필요한 출발 물질 및 생성물을 획득하기 위해 상기 참고문헌 내에 포함되고 언급된 정보 및 그 안에 첨부된 실시예, 및 또한 본원의 실시예 및 반응식을 사용하고 적합화할 수 있을 것이다.

[0152] 본원에 기재된 것과 같은 절차에 필요한 출발 물질은, 상업적으로 입수가능하지 않은 경우에는 표준 유기 화학 기술, 구조적으로 유사한 공지된 화합물의 합성과 유사한 기술, 또는 실시예에 기재된 절차 또는 절차들과 유사

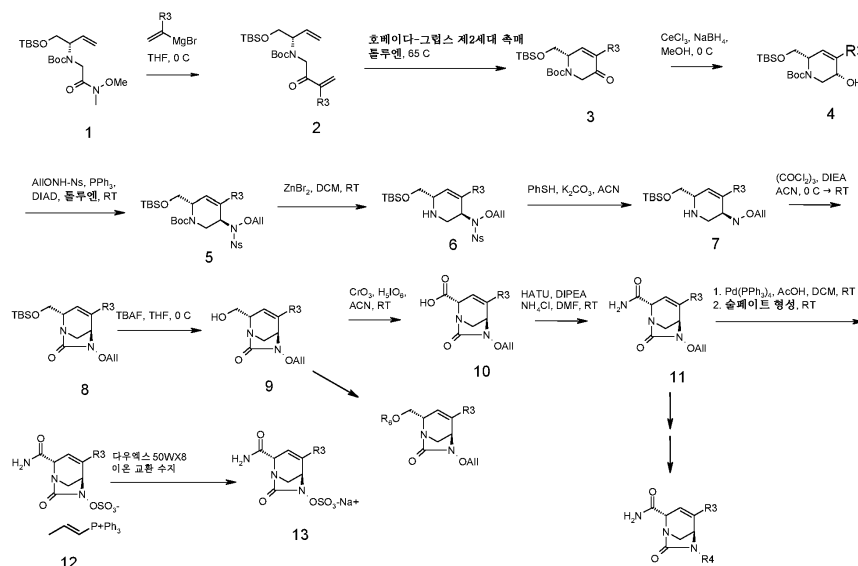
한 기술로부터 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0153]

본원에 기재된 바와 같은 합성 방법을 위한 다수의 출발 물질은 상업적으로 입수가 가능하고/거나 과학 문헌에 광범위하게 보고되어 있거나, 또는 과학 문헌에 보고된 방법의 적합화를 사용하여 상업적으로 입수가 가능한 화합물로부터 제조될 수 있음을 주목한다. 독자는 반응 조건 및 시약에 대한 일반적 지침에 대해, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, by Jerry March and Michael Smith, published by John Wiley & Sons (2001)]을 추가로 참조한다.

[0154]

반응식 1:



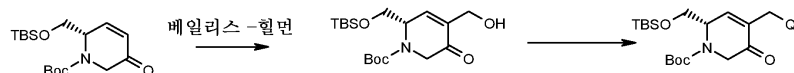
[0155]

[0156]

한 측면에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 반응식 1에 개략된 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 1인 웨인렙(Weinreb) 아마이드로부터, 화학식 I, Ia, II, III, IV 또는 V의 R³ 위치에서의 치환기 도입을 그리냐르(Grignard) 반응을 통해 행하고, 이어서 상기 나타낸 나머지 합성 단계로 최종 화합물을 수득할 수 있다. R⁴ 위치에서 다양한 치환기를 갖는 화합물은 N-O 환원 및 탈알킬화에 이은 아민과의 후속 반응, 예컨대 알킬화, 또는 치환된 술폰 또는 치환된 이소시아네이트와의 반응에 의해 화합물 11로부터 합성할 수 있다. 유사하게, R¹ = CH₂OR을 갖는 화합물은 표준 알킬화 기술을 사용하여 중간체 9로부터 제조할 수 있다.

[0157]

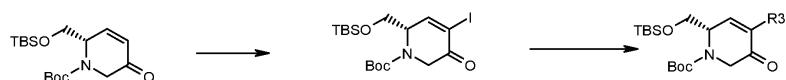
R³에서 치환기를 갖는 화합물을 합성하는 대안적 수단은 에논의 베일리스-힐먼(Baylis-Hillman) 생성물에 이어서 하기 나타낸 표준 관능기 변환을 이용하며, 여기서는 히드록시드 기를 이탈기 Q로 변환시킬 수 있고, 이는 후속적으로 적절한 친핵체에 의해 대체될 수 있다.



[0158]

[0159]

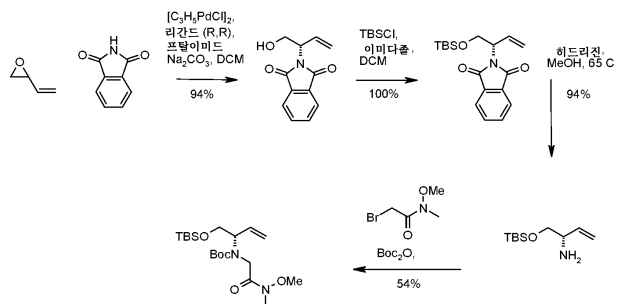
다른 R³ 유사체는, 하기 나타낸 바와 같이, 상응하는 할라이드 에논의 교차-커플링을 통해 제조할 수 있다.



[0160]

[0161]

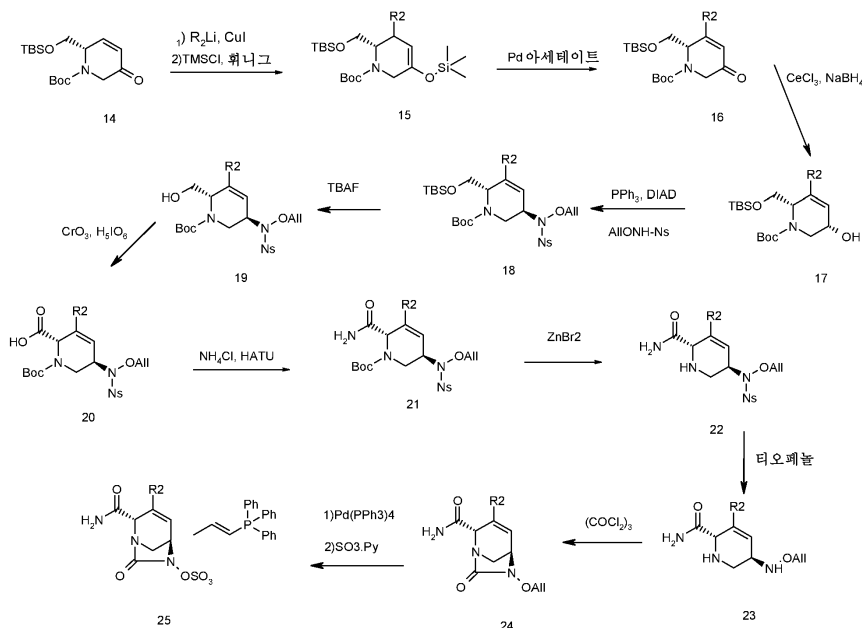
화합물 1인 웨인렙 아마이드는, 하기 나타낸 바와 같이, 알킬화를 통해 상응하는 아민으로부터 용이하게 제조할 수 있다.



[0162]

[0163] R²에서 치환기를 갖는 화합물은 하기 반응식 2에 따라 마이클(Michael) 첨가를 통해 부착될 수 있다.

[0164] 반응식 2



[0165]

[0166] 임의의 상기 언급된 본 발명의 제약 조성물, 공정, 방법, 용도, 의약 및 제조 특징에서, 본원에 기재된 본 발명 화합물의 임의의 대안적 실시양태가 또한 적용된다.

[0167] 실시예

[0168] 본 발명은 이제 하기 예시적인 실시예와 관련하여 추가로 기재될 것이고, 여기서 달리 언급되지 않는 한,

[0169] (i) 온도는 섭씨 온도 (°C)로 주어지고; 작업은 실온 또는 주위 온도, 즉 18-25°C의 범위에서 수행하고;

[0170] (ii) 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰고; 유기 용매의 증발은 60°C 이하의 조 온도로 감압 (4.5 - 30 mmHg) 하에 회전 증발기를 사용하여 수행하였고;

[0171] (iii) 크로마토그래피는 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피를 의미하고; 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 플레이트 상에서 수행하였고;

[0172] (iv) 일반적으로, 반응 과정은 TLC 또는 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법 (LC/MS)에 따랐고, 반응 시간은 단지 예시를 위해서만 주어지고;

[0173] (v) 최종 생성물은 만족스러운 양성자 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼 및/또는 질량 스펙트럼 데이터를 갖고;

[0174] (vi) 수율은 단지 예시를 위해서만 주어질 뿐, 반드시 공들인 방법 개발에 의해 수득될 수 있는 것은 아니고; 보다 많은 물질이 요구되는 경우에는 제조를 반복하였고;

[0175] (vii) 주어진 경우에 NMR 데이터는, 달리 언급되지 않는 한 DMSO-d₆ 중 300 MHz에서 결정되는, 내부 표준물로서

의 테트라메틸실란 (TMS)에 대한 백만분율 (ppm)로 주어지는 주요 진단 양성자에 대한 델타 값의 형태이고;

- [0176] (viii) 화학 기호는 그의 통상의 의미를 갖고;
- [0177] (ix) 용매 비는 부피 : 부피 (v/v) 단위로 주어졌고;
- [0178] (x) 이스코 콤비플래쉬(ISCO Combiflash)는 이스코 콤비플래쉬® 분리 시스템: 레디셉(RediSep) 정상 플래쉬 칼럼, 유량 30-40 ml/분을 사용하는 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피를 지칭하고;
- [0179] (xi) 하기 약어를 사용할 수 있다.
- [0180] ACN 아세토니트릴
- [0181] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸
- [0182] Boc₂O tert-부틸옥시카르보닐 무수물
- [0183] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [0184] DCM 디클로로메탄
- [0185] DIPEA/DIEA N, N-디이소프로필에틸아민
- [0186] DMac N,N-디메틸아세트아미드
- [0187] DMF N,N-디메틸포름아미드
- [0188] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0189] DMSO 디메틸설폭시드
- [0190] ee 거울상이성질체 과잉률
- [0191] EtOAc/EA 에틸 아세테이트
- [0192] Et₂O 디에틸 에테르
- [0193] GC 기체 크로마토그래피
- [0194] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0195] Hex 헥산
- [0196] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0197] hr/h 시간
- [0198] LDA 리튬 디이소프로필아미드
- [0199] MeCN 아세토니트릴
- [0200] MeOH 메탄올
- [0201] mins/min 분
- [0202] o/n 밤새
- [0203] Pd₂(dba)₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
- [0204] iPrOH i-프로판올
- [0205] rac. 라세미
- [0206] TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
- [0207] TEA 트리에틸아민
- [0208] TFA 트리플루오로아세트산

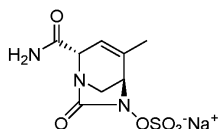
[0209] THF 테트라히드로푸란

[0210] TMS 트리메틸 실릴

[0211] 토실, Ts 파라-톨루엔술포닐

[0212] 실시예 1

[0213] (2S,5R)-2-카르바모일-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0214]

[0215] 다우엑스(R) 50WX8-100 이온 교환 수지 (39 g)를 2N 수산화나트륨 (95 mL) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 카트리지 내로 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물에 이어서 물로 다시 세척하였다. (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 17, 0.2997 g, 0.52 mmol)를 아세톤에 녹이고, 물로 희석하였다. 용액을 수지 상에 로딩하고, 물로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조시켰다. 목적 생성물을 담황색 고체 (140 mg, 90%)로서 수득하였다.

[0216] 광회전: (0.1 g/dL, MeOH) = -219

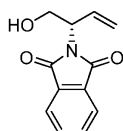
MS: 278 ES⁺ (C₈H₁₁N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.78 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 7.25 (bs, 1H); 7.51 (bs, 1H).

[0217]

[0218] 경로 1

[0219] 중간체 1: (S)-2-(1-히드록시부트-3-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온



[0220]

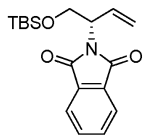
[0221] 교반용 막대 및 탄산나트륨 (1.981 g, 18.69 mmol)이 들은 2-L 반응 플라스크를 고진공 하에 두고, 10분 동안 열선충으로 건조시켰다. 냉각 시, 플라스크를 질소로 재충전하였다. 여기에 알릴팔라듐 클로라이드 이량체 (0.553 g, 1.53 mmol), (1R,2R)-(+)-1,2-디아미노시클로헥산-N,N'-비스(2-디페닐포스포노-1-나프토일) (CAS 174810-09-4) (3.36 g, 4.25 mmol) 및 프탈이미드 (50 g, 339.83 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 플라스크를 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 이어서, 사전에 10분 동안 질소 라인으로 탈기시킨 1.4 L 메틸렌 클로라이드를 첨가하였다. 상기 현탁액을 질소 분위기 하에 두었고; 대안적으로는 그것을 교반하고, 10분 기간에 걸쳐 음파처리하여 용매화를 용이하게 하였다. 이 때, 이것은 백색 고체를 함유하는 황색 또는 담오렌지색 용액이었다. 이 혼합물에 2-비닐옥시란 (24.06 g, 343.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 질소 분위기 하에 대략 48시간 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC (1:1 헥산:에틸 아세테이트)에 의한 이 시간 동안의 분석은 반응의 진행을 시사하였고, 이들 방법에 의한 최종 분석은 출발 물질의 1개의 주요 생성물로 완전한 전환을 시사하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 황색의 점성 유체를 330-g 실리카 칼럼 상에 주입하고, 메틸렌 클로라이드의 최소량의 부피를 사용하여 조 물질을 묶게 만들었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 15-75% 에틸 아세테이트, 40분, 330-g 칼럼)를 사용하여 점성 황색 유체로서 목적 생성물을 분리시켰고, 이는 감압 하에 수 시간의 기간에 걸쳐 연황색 및 백색 고체 (69.6 g, 94%)가 되었다.

[0222] 광회전: (2.02 g / 100 mL, 메틸렌 클로라이드) 문헌 값 = -72.2, 수득한 값 = -71.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.66 (ddd, *J*=11.00, 6.47, 5.76 Hz, 1 H) 3.97 (ddd, *J*=10.95, 9.63, 5.67 Hz, 1 H) 4.69 - 4.79 (m, 1 H) 5.01 (dd, *J*=6.52, 5.76 Hz, 1 H) 5.18 (dt, *J*=2.79, 1.35 Hz, 1 H) 5.23 (dt, *J*=9.44, 1.42 Hz, 1 H) 6.07 (ddd, *J*=17.28, 10.67, 6.42 Hz, 1 H) 7.86 (q, *J*=1.83 Hz, 4 H)

[0223]

[0224] 중간체 2: (S)-2-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온



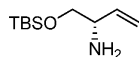
[0225]

[0226] 질소 분위기 하에 주위 온도에서 메틸렌 클로라이드 (160 mL) 중 (S)-2-(1-히드록시부트-3-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (중간체 1, 69.4 g, 319.49 mmol) 및 이미다졸 (26.1 g, 383.39 mmol)의 교반 용액에 고체로서의 tert-부틸디메틸클로로실란 (55.4 g, 367.41 mmol)을 첨가하였다. 상기 첨가는 대략 10분에 걸쳐 수행하였다. 상기 첨가 동안 혼합물의 가온이 관찰되었다. 2시간의 교반 후, 용액을 수성 중탄산나트륨의 포화 용액 (대략 150 mL)에 붓고; 이 2상 혼합물을 진탕시키고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 매회 200 mL 메틸렌 클로라이드로 3회 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 목적 생성물을 고진공 하에 밤새 건조시킨 후에 연황색 고체 (107 g, 101%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.13 (s, 3 H) -0.04 (s, 3 H) 0.67 (s, 9 H) 3.85 (dd, *J*=10.20, 5.85 Hz, 1 H) 4.08 (t, *J*=10.01 Hz, 1 H) 4.76 - 4.86 (m, 1 H) 5.20 - 5.33 (m, 1 H) 5.25 (dt, *J*=2.79, 1.35 Hz, 1 H) 6.08 (ddd, *J*=17.23, 10.53, 6.42 Hz, 1 H) 7.86 (dq, *J*=4.51, 2.21 Hz, 4 H).

[0227]

[0228] 중간체 3: (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-아민



[0229]

[0230] 질소 분위기 하에 주위 온도에서 메탄올 (1000 mL) 중 (S)-2-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (중간체 2, 108.28 g, 326.65 mmol)의 교반 용액에 히드라진 (35.9 mL, 1143.29 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액을 65°C로 가열하였다. 반응 온도에서의 도달 30분 이내에, 백색 침전물이 반응 혼합물 중에서 관찰되었고; 이 고체는 신속하게 혼합물의 벌크가 되었으며, 이 때, 물 (약 150 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 중단 없이 계속 교반하여 수 분 이내에 고체를 용해시켰다. LCMS 분석에 의해 나타난 바와 같은 완전한 전환 시 (출발 물질 및 생성물 둘 다 강한 UV 신호를 제공하였고, 이는 LCMS에 의해 용이하게 확인됨), 열을 제거하고, 물을 더 첨가하였다 (600 mL의 총 수분 함량). 혼합물을 주위 온도가 되도록 하였다.

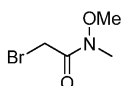
[0231]

메탄올을 35°C에서 진공 (중간 정도의 감압) 하에 제거하고; 진공을 제거하고, 수층을 약 50°C로 가온한 다음, 4 x 200-mL 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 이러한 접근법은 유기부로부터의 물의 분리에서 어려움을 야기할 수 있으므로, 다량의 염수를 후처리의 최종 단계로서 사용해야 한다. 유기 추출물을 합하고, 포화 중탄산나트륨 (수성)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 30°C 이하에서 농축시켰다. 목적 생성물을 황색 액체 (58.5 g, 94%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.51 (br. s., 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 5.17 (dt, *J*=17.28, 1.84 Hz, 1 H) 5.79 (ddd, *J*=17.37, 10.39, 5.67 Hz, 1 H).

[0232]

[0233] 중간체 4: 2-브로모-N-메톡시-N-메틸아세트아미드



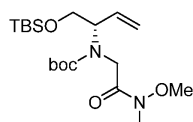
[0234]

[0235] 물 (약 800 mL) 중 탄산칼륨 (343 g, 2.48 mol)의 교반 용액을 제조하고, 빙조에서 15분 동안 질소 하에 냉각시켰다. 여기에 0,N-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (110 g, 1.13 mol) 및 디에틸 에테르 (약 800 mL)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 브로모아세틸 브로마이드 (273 g, 1.35 mol)를 첨가 깔때기에 의해 20분에 걸쳐 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에테르 (약 350 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 목적 생성물을 황색 액체 (143 g, 70%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.24 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.01 (s, 2H).

[0236]

[0237] 중간체 5: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트



[0238]

[0239] 아세트니트릴 (약 700 mL) 및 물 (약 120 mL) 중 (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-아민 (중간체 3, 60.4 g, 300 mmol) 및 탄산세슘 (103 g, 315 mmol)의 현탁액을 제조하고, 빙조에서 질소 하에 5분 동안 교반하였다. 혼합물은 2상이었고, 반응의 지속기간 동안 그렇게 유지되었다. 이어서, 이 혼합물에 2-브로모-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (중간체 4, 57.0 g, 285 mmol)를 첨가 깔때기에 의해 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을, 온도를 거의 0℃로 유지하면서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 동결기에서 밤새 유지하였다. TLC (에틸 아세테이트, 과망가니즈산칼륨 염색, 출발 아민 R_f ~0.25)에 의한 분석은 출발 아민의 높지만 불완전한 전환을 나타내었다. 추가 0.05 당량의 친전자체를 첨가하였다. 출발 아민이 절대 완전히 사라지지 않았음을 TLC에 의해 확인하였다.

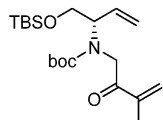
[0240]

혼합물에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (165 mL, THF 중 2M 용액)를 첨가하고; 혼합물을 TLC (에틸 아세테이트, 과망가니즈산칼륨 염색)에 의한 분석이 중간체의 소모를 나타낼 때까지 교반하였다. 유기 층을 수층으로부터 분리하고 (TLC는 수층 중에 생성물이 남아있지 않음을 나타냄), 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 3개의 배치로 분할된 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 5-55% 에틸 아세테이트)로 연황색 오일 (80 g, 66%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (d, J=5.10 Hz, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.33 (s, 6 H) 1.38 (s, 3 H) 3.02 - 3.15 (m, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 3 H) 3.70 - 3.86 (m, 2 H) 3.95 - 4.12 (m, 2 H) 4.23 - 4.68 (m, 1 H) 5.08 - 5.31 (m, 2 H) 5.75 - 5.96 (m, 1 H).

[0241]

[0242] 중간체 6: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(3-메틸-2-옥소부트-3-에닐)카르바메이트



[0243]

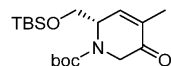
[0244] 0℃에서 THF (200 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 5, 30.79 g, 76.48 mmol)의 용액에 프로프-1-엔-2-일마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5M) (300 mL, 149.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 200 mL 10% 시트르산으로 켄칭하고, 100 mL 물로 추가로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 유기부를 농축시키고, 생성된 오일을 에테르 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (26.2 g, 89%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (d, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.27-1.38 (m, 9H); 1.80 (m, 3H); 3.71 (m, 2H); 4.34 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.77 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 6.03 (m, 1H).

[0245]

[0246] 중간체 7: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



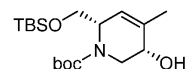
[0247]

[0248] 톨루엔 (600 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(3-메틸-2-옥소부트-3-에닐)카르바메이트 (중간체 6, 26.18 g, 68.25 mmol)의 용액을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. 이어서, (1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(o-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄 (0.987 g, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (21.18 g, 87%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS: 356 ES+ (C₁₈H₃₃NO₄Si)

[0249]

[0250] 중간체 8: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



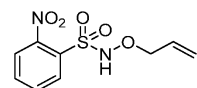
[0251]

[0252] 0℃에서 메탄올 (300 mL) 중 염화세륨 (III) (14.68 g, 59.57 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 7, 21.18 g, 59.57 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (2.254 g, 59.57 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석한 다음, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (19.45 g, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS: 358 ES+ (C₁₈H₃₅NO₄Si)

[0253]

[0254] 중간체 9: N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드



[0255]

[0256] 0℃에서 DCM (2.5 L) 중 O-알릴히드록실아민 히드록로라이드 (147.05 g, 1341.59 mmol)의 교반 용액에, 피리딘 (318 mL, 3948 mmol)을 첨가한 후, 고체로서의 2-니트로벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (250 g, 1128.05 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl (1 L)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (250 mL), 염수 (250 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 EtOAc:석유 에테르 (1:3) (800 mL)를 사용하여 결정화에 의해 정제하여 담갈색 고체로서 표제 화합물 202 g을 수득하였다. 모액을 농축시키고, 석유 에테르:EtOAc (7:3)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피

(메쉬 60-120)에 의해 정제하여 추가의 표제 화합물 19.1 g을 황색 고체로서 수득하였다. 전체 수율은 76%였다.

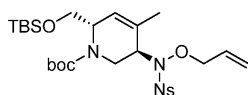
UPLC: C₉H₁₀N₂O₅S 에 대하여 257 (M-1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.36-4.38 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 5.84-5.91 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 11.07 (s, 1H).

[0257]

[0258]

중간체 10: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0259]

[0260]

실온에서 톨루엔 (300 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 8, 19.45 g, 54.40 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (17.06 g, 65.28 mmol), N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 9, 14.05 g, 54.40 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (12.85 mL, 65.28 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시키고, 정제하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (25.2 g, 78%)을 황색 오일로서 수득하였다.

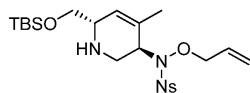
MS: 598 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 0.00 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.31 (m, 9H); 1.34 (m, 3H); 3.10-3.25 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 3.99-4.41 (m, 5H); 5.17 (m, 2H); 5.72 (m, 2H); 7.93-8.16 (m, 4H).

[0261]

[0262]

중간체 11: N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술폰아미드



[0263]

[0264]

실온에서 DCM (200 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 10, 13.38 g, 22.38 mmol)의 용액에 브로민화아연 (3.36 mL, 67.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물을 오렌지색 오일 (11.14 g, 100%)로서 수득하였다.

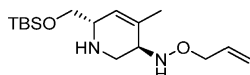
MS: 498 ES⁺ (C₂₂H₃₅N₃O₆SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 0.01 (s, 6H); 0.85 (s, 9H); 1.61 (m, 3H); 2.67 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.44 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 5.82 (m, 2H); 7.90-8.15 (m, 4H).

[0265]

[0266]

중간체 12: O-알릴-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민



[0267]

[0268]

실온에서 아세토니트릴 (200 mL) 중 N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 11, 11.58 g, 23.27 mmol) 및 탄산칼륨 (16.08 g, 116.34 mmol)의 용액에 벤젠티올 (11.95 mL, 116.34 mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, DCM을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (5.06 g, 69.6%)을 오렌

지색 오일로서 수득하였다.

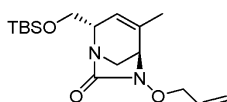
MS: 313 ES+ (C₁₆H₃₂N₂O₂Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.71 (m, 3H); 2.17 (m, 1H); 2.81 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 5.10-5.25 (m, 2H); 5.48 (m, 1H); 5.87-5.96 (m, 1H); 6.35 (d, 1H).

[0269]

[0270]

중간체 13: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[0271]

[0272]

0℃에서 아세토니트릴 (555 mL) 중 0-알릴-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민 (중간체 12, 2 g, 6.40 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.46 mL, 25.60 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (45 mL) 중 용액으로서의 트리포스겐 (0.760 g, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 트리포스겐 용액은 시린지 펌프를 통해 0.1 mL/분의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수성 세척물은 약간의 생성물을 함유하고 있는 것으로 밝혀졌고, 이를 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 이전 추출물과 합하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (1.980 g, 91%)을 담오렌지색 오일로서 수득하였다.

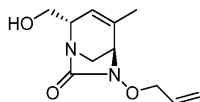
MS: 339 ES+ (C₁₇H₃₀N₂O₃Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.07 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.87 (m, 3H); 3.24 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.86 (m, 3H); 4.43 (m, 2H); 5.33 (m, 3H); 6.01 (m, 1H).

[0273]

[0274]

중간체 14: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[0275]

[0276]

0℃에서 THF (20 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 13, 1.76 g, 5.20 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M) (6.76 mL, 6.76 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (50%-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (1.070 g, 92%)을 무색 오일로서 수득하였다.

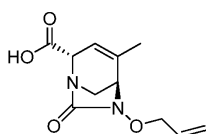
MS: 225 ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.77 (m, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.49-3.60 (m, 3H); 3.78 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 4.84 (m, 1H); 5.24-5.39 (m, 3H); 5.90-6.01 (m, 1H).

[0277]

[0278]

중간체 15: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산



[0279]

[0280]

실온에서 습윤 아세토니트릴 (20 mL) (0.75 부피% 물) 중 과아이오딘산 (2 g, 10.42 mmol)의 용액에 산화크로뮴 (VI) (4 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 완전한 용해가 달성될 때까지 교반하였다. 상기 용액 (5.47

mL, 3 당량)을 0°C에서 습윤 아세토니트릴 (10 mL) (0.75 부피%) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 14, 0.212 g, 0.95 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물은 투명한 오렌지색에서 탁한 갈색빛의 색 내지 탁한 녹색 현탁액으로 변화하였다. 30분 후, LC/MS는 목적 생성물 질량 및 약간 남아있는 출발 물질을 나타내었다. 추가 당량의 산화제 용액 (1.82 mL)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 대 1 염수/물로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 녹색 발포체 (0.193 g, 86%)를 수득하였다.

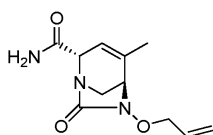
MS: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₄N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.80 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.85 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 3.37 (m, 2H); 5.28-5.43 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H).

[0281]

[0282]

중간체 16: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[0283]

[0284]

실온에서 DMF (4 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사산 (중간체 15, 0.193 g, 0.81 mmol)의 용액에 염화암모늄 (0.130 g, 2.43 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.462 g, 1.22 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.564 mL, 3.24 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 에틸 아세테이트에 녹이고, 1 대 1 염수/물 혼합물로 2회 세척하여 DMF를 제거하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 담황 갈색 발포체 (0.048 g, 25%)를 수득하였다.

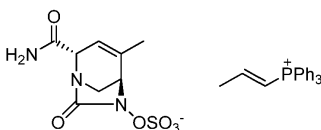
MS: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.79 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.45 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H).

[0285]

[0286]

중간체 17: (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0287]

[0288]

실온에서 DCM (9 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사아미드 (중간체 16, 196.9 mg, 0.83 mmol) 및 아세트산 (0.095 mL, 1.66 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킴)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (959 mg, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 ~45분 동안 교반하였고, 이는 암오렌지색으로 변화하였다. 반응 혼합물에 피리딘 (9.00 mL) 및 삼산화황-피리딘 착물 (793 mg, 4.98 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.45 μ 날진(nalgene) 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 아세톤/DCM)로 목적 생성물 (300 mg, 62.3%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

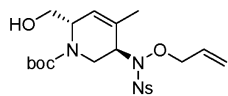
MS: 278 ES⁺, 303 ES⁺ (C₈H₁₀N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.78 (m, 3H); 2.17 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 6.57-6.74 (m, 1H); 7.22-7.30 (m, 2H); 7.50 (m, 1H); 7.68-7.92 (m, 15H).

[0289]

[0290] 경로 2

[0291] 중간체 18: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0292]

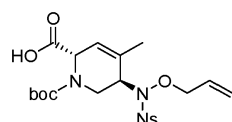
[0293] 0℃에서 THF (11 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 10, 1 g, 1.67 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M) (2.175 mL, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 90분 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (0.732 g, 90%)을 황갈색 발포체로서 수득하였다.

MS: 484 ES+ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31 (m, 9H); 1.35 (m, 3H); 3.20 (m, 1H); 3.41 (m, 2H); 3.96-4.37 (m, 5H); 4.76 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.66-5.84 (m, 2H); 7.94-8.18 (m, 4H).

[0294]

[0295] 중간체 19: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



[0296]

[0297] 실온에서 습윤 아세트니트릴 (60 mL) (0.75 부피% 물) 중 과아이오딘산 (6 g, 31.26 mmol)의 용액에 산화크로뮴 (VI) (10 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 완전한 용해가 달성될 때까지 교반하였다.

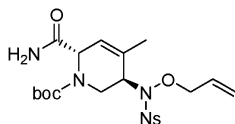
[0298] 0℃에서 습윤 아세트니트릴 (60 mL) (0.75 부피%) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 18, 5 g, 10.34 mmol)의 용액에 사전에 형성시킨 과아이오딘산/산화크로뮴 용액 (60 mL, 3 당량)을 적가하였다. 30분 후, 반응이 완결되었음을 LC/MS에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 10% 시트르산, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 발포체 (4.16 g, 81%)를 수득하였다.

MS: 498 ES+ (C₂₁H₂₇N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (m, 9H); 1.31 (m, 3H); 3.02-3.25 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.65-4.77 (m, 1H); 5.12-5.21 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.92-8.17 (m, 4H).

[0299]

[0300] 중간체 20: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0301]

[0302] 실온에서 DMF (35 mL) 중 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 19, 4.16 g, 8.36 mmol)의 용액에 염화암모늄 (0.895 g, 16.72 mmol), HATU (4.77 g, 12.54 mmol) 및 DIEA (5.84 mL, 33.45 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 1:1 염수:물로 2회 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-80% 에틸 아세테이트/헥산)를 2회 시행하여 황색 발포체로서 목적 생성물 (2.16 g, 52%)을 수득하였다.

MS: 497 ES+ (C₂₁H₂₈N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (m, 9H); 1.37 (m, 3H); 3.12-3.35 (m, 1H); 3.80 (m, 1H);

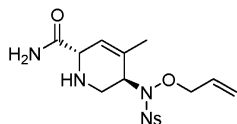
4.18 (m, 3H); 4.64-4.79 (m, 1H); 5.13-5.22 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.04 (m, 1H);

7.45 (bs, 1H); 7.90-8.18 (m, 4H).

[0303]

[0304]

중간체 21: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드



[0305]

[0306]

실온에서 DCM (20 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 20, 2.16 g, 4.35 mmol)의 용액에 브로민화아연 (0.700 mL, 13.05 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (1.450 g, 84%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 397 ES+ (C₁₆H₂₀N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.65 (m, 3H); 2.71 (m, 3H); 3.76 (m, 1H); 3.95 (m, 1H);

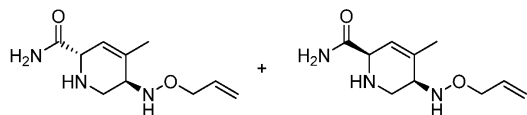
4.18-4.42 (m, 2H); 5.23 (m, 2H); 5.82 (m, 1H); 6.02 (m, 1H); 7.05 (bs, 1H); 7.30 (bs, 1H); 7.93-

8.18 (m, 4H).

[0307]

[0308]

중간체 22: (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 및 (2R,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드



[0309]

[0310]

실온에서 THF (100 mL) 중 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 21, 1.4 g, 3.53 mmol) 및 탄산세슘 (9.21 g, 28.25 mmol)의 용액에 PS-티오펜올 (3-(3-메르캅토펜일)프로판아미도메틸폴리스티렌) (1.55 mmol/g) (9.12 g, 14.13 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 수지를 DCM으로 2회 세척하였다. 여과물을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-5% 메탄올/디클로로메탄)로 트랜스 및 시스 이성질체의 3 대 1 혼합물 (0.473 g, 63.4%)을 담황색 오일로서 수득하였다. 혼합물을 분리 없이 계속 사용하였다.

MS: 212 ES+ (C₁₀H₁₇N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.73 (m, 3H); 2.63 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 3.60

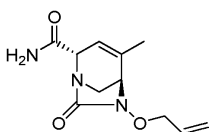
(m, 1H); 4.12 (m, 2H); 5.11-5.26 (m, 2H); 5.92 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.33 (bs,

1H).

[0311]

[0312]

중간체 16: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드



[0313]

[0314]

0℃에서 아세트니트릴 (170 mL) 중 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 및 (2R,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 22,

0.429 g, 2.03 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.415 mL, 8.12 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (1.5 mL) 중 용액으로서의 트리포스겐 (0.241 g, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 트리포스겐 용액을 0.1 mL/분의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응물을 실온으로 가온하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (0.312 g, 64.8%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

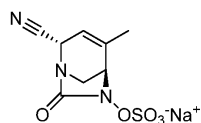
MS: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.79 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.45 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H).

실시예 1을 수득하기 위한 경로 2의 최종 2 단계는 경로 1에 대해 상기에 나타난 것과 동등하였다.

실시예 2

(2S,5R)-2-시아노-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



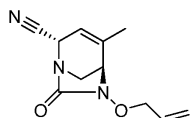
상기 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-시아노-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 24, 0.1167 g, 0.21 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 백색 고체 (53.6 mg, 91%)로서 수득하였다.

광회전: (0.1 g/dL, DMSO) = -262

MS: 258 ES⁻ (C₈H₉N₃O₃S)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.82 (s, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.33 (m, 1H).

중간체 23: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르보니트릴

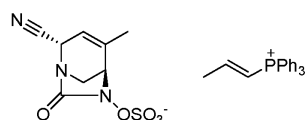


실온에서 질소 하에 DCM (6 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 16, 146 mg, 0.62 mmol)의 용액에 메톡시카르보닐술포아미드(트리에틸-수산화암모늄 내부 염 (버지스(Burgess) 시약) (660 mg, 2.77 mmol)을 2시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 염수:물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-25% 에틸 아세테이트/헥산)로 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르보니트릴 (112 mg, 83%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS: 220 ES⁺ (C₁₁H₁₃N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.83 (m, 3H); 3.27 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.97 (m, 1H); 5.26-5.39 (m, 3H); 5.88-5.99 (m, 1H).

중간체 24: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르보니트릴



[0329] 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르보닐트릴 (중간체 23, 111.8 mg, 0.51 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 발포체 (117 mg, 40.8%)로서 수득하였다.

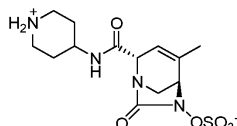
MS: 258 ES⁻, 303 ES⁺ (C₈H₈N₃O₅S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.83 (m, 3H); 2.17 (m, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 5.33 (m, 1H); 6.59-6.72 (m, 1H); 7.22-7.39 (m, 1H); 7.68-7.92 (m, 15H).

[0330]

[0331] 실시예 3

[0332] (2S,5R)-4-메틸-7-옥소-2-(피페리딘-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0333]

[0334] 0℃에서 DCM (3 mL) 중 (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 26, 0.1521 g, 0.20 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.031 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 트리플루오로아세트산 (0.031 mL, 0.40 mmol)을 더 첨가하였다. 추가 30분 후, 추가 6 당량의 TFA를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 반응은 완결되지 않았다. 반응 혼합물을 동결기에 밤새 보관하였다. 아침에, 추가 5 당량 TFA를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM으로 3회 공증발시켰다. 이어서, 점착성 오일을 에테르로 연화처리하고, 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를 물 중에 용해시키고, DCM으로 2회 세척하였다. 수성 상을 동결건조시켰다. 역상 HPLC (물 중 0-10% 메탄올, YMC 카로티노이드 C30, 19mm x 150mm, 5 μm) 상에서 정제를 수행하여 백색 고체 (3 mg, 4.3%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

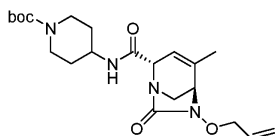
MS: 361 ES⁺ (C₁₃H₂₀N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.53 (m, 3H); 1.73 (m, 3H); 1.78 (m, 3H); 2.82 (m, 3H); 3.16 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 5.37 (m, 1H); 6.49 (m, 1H); 8.13 (m, 1H).

[0335]

[0336] 경로 1

[0337] 중간체 25: tert-부틸 4-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트



[0338]

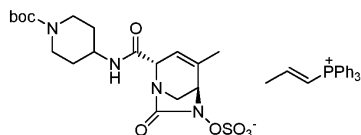
[0339] 실온에서 DMF (7 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산 (중간체 15, 0.407 g, 1.71 mmol)의 용액에 1-Boc-4-아미노-피페리딘 히드로클로라이드 (0.809 g, 3.42 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.299 g, 3.42 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.190 mL, 6.83 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 염수 및 1/1 염수/물로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-60% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (0.502 g, 69.9%)을 회백색 발포체로서 수득하였다.

MS: 421 ES⁺ (C₂₁H₃₂N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.32 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.66 (m, 2H); 1.79 (m, 3H); 2.81 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.84 (m, 3H); 4.14 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.42 (m, 3H); 5.88-6.02 (m, 1H); 8.00 (m, 1H).

[0340]

[0341] 중간체 26: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄
(2S,5R)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 황산염



[0342]

[0343] 실온에서 DCM (15 mL) 중 tert-부틸 4-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 25, 0.502 g, 1.19 mmol) 및 아세트산 (0.137 mL, 2.39 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킴)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.690 g, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였고, 이는 황색에서 오렌지색으로 변하였다. 반응 혼합물에 피리딘 (15 mL) 및 삼산화황-피리딘 착물 (1.520 g, 9.55 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.45 μm 날진 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 아세톤/DCM)로 목적 생성물 (0.152 g, 16.7%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

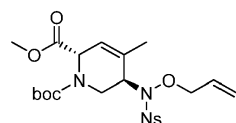
MS: 459 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₈H₂₇N₄O₈S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.36 (m, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.68 (m, 2H); 1.78 (m, 3H); 2.11 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 2.83 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.87 (m, 2H); 3.98 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 5.40 (m, 1H); 6.59-6.74 (m, 1H); 7.24-7.33 (m, 1H); 7.69-8.01 (m, 15H).

[0344]

[0345] 경로 2

[0346] 중간체 27: (2S,5R)-1-tert-부틸 2-메틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1,2(2H)-디카르복실레이트



[0347]

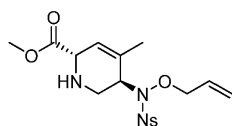
[0348] 실온에서 DMF (30 mL) 중 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 19, 3 g, 6.03 mmol) 및 탄산칼륨 (3.33 g, 24.12 mmol)의 용액에 메틸 아이오다이드 (0.454 mL, 7.24 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 3회 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (2.060 g, 66.8%)을 회백색 발포체로서 수득하였다.

MS: 512 ES⁺ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (m, 9H); 1.71 (m, 3H); 2.98-3.19 (m, 1H); 3.65 (m, 3H); 3.91 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.81-4.96 (m, 1H); 5.12-5.21 (m, 2H); 5.67 (m, 1H); 5.86 (m, 1H); 7.94-8.17 (m, 4H).

[0349]

[0350] 중간체 28: (2S,5R)-메틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트



[0351]

[0352]

실온에서 DCM (20 mL) 중 (2S,5R)-1-tert-부틸 2-메틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-메틸-5,6-디히드로피리딘-1,2(2H)-디카르복실레이트 (중간체 27, 2.06 g, 4.03 mmol)의 용액에 브로민화아연 (0.648 mL, 12.08 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (1.650 g, 100%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

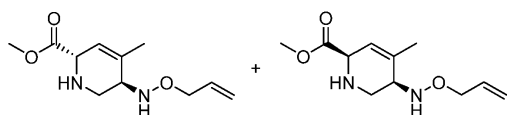
MS: 412 ES⁺ (C₁₇H₂₁N₃O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.56 (m, 3H); 2.68 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.61 (s, 3H); 4.01 (m, 2H); 4.28 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.18-5.28 (m, 2H); 5.85 (m, 2H); 7.91-8.17 (m, 4H).

[0353]

[0354]

중간체 29: (2S,5R)-메틸 5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트 및 (2R,5R)-메틸 5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트



[0355]

[0356]

실온에서 THF (100 mL) 중 (2S,5R)-메틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트 (중간체 28, 1.65 g, 4.01 mmol) 및 탄산세슘 (7.84 g, 24.06 mmol)의 용액에 PS-티오펜올 (3-(3-메르캅토펜일)프로판아미도메틸폴리스티렌) (1.55 mmol/g) (7.76 g, 12.03 mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 수지를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 메탄올/DCM)로 (2S,5R)-메틸 5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트 및 (2R,5R)-메틸 5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트의 1 대 1 혼합물 (0.680 g, 74.9%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 혼합물을 분리 없이 계속 사용하였다.

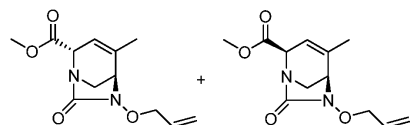
MS: 227 ES⁺ (C₁₁H₁₈N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.74 (m, 6H); 2.70 (m, 3H); 3.03 (m, 4H); 3.61 (s, 3H); 3.64 (s, 3H); 3.90 (m, 2H); 4.10 (m, 4H); 5.11-5.25 (m, 5H); 5.60 (m, 2H); 5.91 (m, 2H); 6.25 (m, 1H); 6.41 (m, 1H).

[0357]

[0358]

중간체 30 및 중간체 31: (2S,5R)-메틸 6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실레이트 및 (2R,5R)-메틸 6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실레이트



[0359]

[0360]

0°C에서 아세트니트릴 (250 mL) 중 (2S,5R)-메틸 5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트 및 (2R,5R)-메틸 5-(알릴옥시아미노)-4-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실레이트 (1 대 1 혼합물) (중간체 29, 0.68 g, 3.01 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.094 mL, 12.02 mmol)의 용액에 아세트니트릴 (3 mL) 중 용액으로서의 트리포스겐 (0.357 g, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 트리포스겐 용액은 시린지 펌프를 통해 1 mL/시간의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-60% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 트랜스 생성물 (중간체 30, 0.292 g, 38%) 및 목적하지 않은 시스 생성물 (중간체 31, 0.191 g, 25%)을

수득하였다. 시스 이성질체는, 3 당량의 트리에틸아민을 포함하는 아세트니트릴 중에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 대한 것과 유사한 작업을 수행함으로써 트랜스 이성질체로 전환시킬 수 있다.

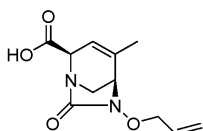
MS: 시스 및 트랜스 둘 다에 대해 253 ES⁺ (C₁₂H₁₆N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 트랜스 중간체 30 δ: 1.80 (m, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 3.87 (m, 1H); 4.38 (m, 3H); 5.24-5.42 (m, 3H); 5.94 (m, 1H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 시스 중간체 31 δ: 1.82 (m, 3H); 3.19 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.89 (m, 1H); 4.34 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 5.23-5.37 (m, 2H); 5.50 (m, 1H); 5.92 (m, 1H).

[0361]

[0362] 중간체 32: (2R,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산



[0363]

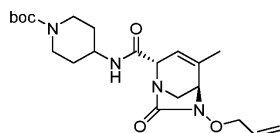
[0364] 0°C에서 THF (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 (2S,5R)-메틸 6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실레이트 (중간체 30, 0.479 g, 1.90 mmol)의 용액에 수산화리튬 (0.045 g, 1.90 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가 0.5 당량 수산화리튬을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 1N HCl로 0°C에서 조심스럽게 중화시키고, THF를 증발시켰다. 수층을 동결시키고, 동결건조시켜 담오렌지색 고체 (0.464 g, 103% 조 물질)를 수득하였다.

MS: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₄N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.72 (m, 3H); 2.38 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 5.15-5.55 (m, 4H); 5.94 (m, 1H).

[0365]

[0366] 중간체 25: tert-부틸 4-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트



[0367]

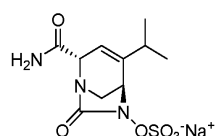
[0368] 중간체 25에 대해 경로 1에 기재된 절차에 따라 (2R,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산 (중간체 32)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 최종 2 단계에 대해 경로 1을 참조한다.

[0369]

실시예 4

[0370]

(2S,5R)-2-카르바모일-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0371]

[0372] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐((프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 44, 71.1 mg, 0.12 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 고체 (31.9 mg, 83%)로서 수득하였다.

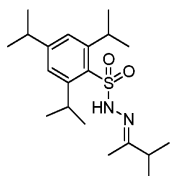
[0373] 광회전: (0.1 g/dL, MeOH) = -212

MS: 306 ES⁺ (C₁₀H₁₅N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.99 (m, 6H); 2.27 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 5.38 (m, 1H); 7.26 (bs, 1H); 7.52 (bs, 1H).

[0374]

[0375] 중간체 33: (E)-2,4,6-트라이소프로필-N'-(3-메틸부탄-2-일리덴)벤젠-술포노히드라이드



[0376]

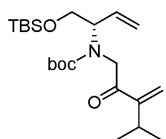
[0377] 에탄올 (20 mL) 중 2,4,6-트라이소프로필벤젠술포닐 히드라이드 (5.06 g, 16.95 mmol) 및 3-메틸부탄-2-온 (1.814 mL, 16.95 mmol)의 현탁액에 2 방울의 진한 염산을 첨가하였다. 현탁액은 용액이 되었고, 1분 또는 2분 이내에 백색 고체가 침전되기 시작하였다. 반응 혼합물을 냉장고에 2시간 동안 두었다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 생성물 (4.44 g, 71%)을 수득하였다.

MS: 367 ES⁺ (C₂₀H₃₄N₂O₂S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (d, 6H); 1.17 (m, 18H); 1.75 (s, 3H); 2.31 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 4.24 (m, 2H); 7.19 (s, 2H); 9.96 (s, 1H).

[0378]

[0379] 중간체 34: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(4-메틸-3-메틸렌-2-옥소펜틸)카르바메이트



[0380]

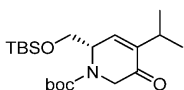
[0381] -78℃에서 헥산 (65 mL) 및 TMEDA (6.50 mL) 중 (E)-2,4,6-트라이소프로필-N'-(3-메틸부탄-2-일리덴)벤젠술포노히드라이드 (중간체 33, 8 g, 21.82 mmol)의 현탁액에 n-부틸리튬 (헥산 중 1.6M) (34.1 mL, 54.56 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물은 오렌지색으로 변하였고, 이를 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 0℃로 가온하고, 즉시 버블링을 시작하였다. 현탁액은 황색 용액이 되었다. ~15분 후, 버블링을 중지하고, (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)-아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 5, 4.39 g, 10.91 mmol)를 헥산 (2 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. ~15분 후, LC/MS는 목적 생성물을 나타내었고, 웨인 랩 아마이드 출발 물질은 남아있지 않았다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 에테르로 2회 추출하였다. 에테르 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 (2.219 g, 49.4%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

MS: 412 ES⁺ (C₂₂H₄₁NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (m, 6H); 0.82 (m, 9H); 0.98 (m, 6H); 1.28-1.38 (m, 9H); 2.77 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.33 (m, 2H); 4.62 (m, 1H); 5.16 (m, 2H); 5.77 (m, 2H); 6.06 (m, 1H).

[0382]

[0383] 중간체 35: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-이소프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0384]

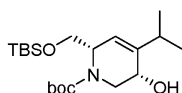
[0385] 0.32 당량의 (1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐)디클로로(o-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄을 사용하여 중간체 7에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(4-메틸-3-메틸렌-2-옥소펜틸)카르바메이트 (중간체 34, 0.839 g, 2.04 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (0.667 g, 85%)로서 수득하였다.

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (m, 6H); 0.80 (s, 9H); 1.00 (m, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.77 (m, 1H); 3.85 (m, 3H); 4.26 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 6.80 (m, 1H).

[0386]

[0387] 중간체 36: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0388]

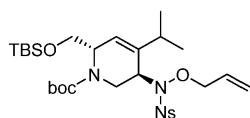
[0389] 중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-이소프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 35, 0.667 g, 1.74 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (0.464 g, 69%)로서 수득하였다.

MS: 386 ES⁺ (C₂₀H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 0.98 (s, 6H); 1.39 (s, 9H); 2.64 (m, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.99 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 5.04 (d, 1H); 5.36 (m, 1H).

[0390]

[0391] 중간체 37: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0392]

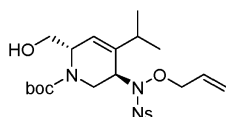
[0393] 각각 2.4 당량의 트리페닐포스핀 및 디이소프로필아조디카르복실레이트를 사용하여 중간체 10에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 36, 1.2 g, 3.11 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 발포체 (1.22 g, 62%)로서 수득하였다.

MS: 626 ES⁺ (C₂₉H₄₇N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.00 (m, 6H); 1.34 (m, 9H); 3.18 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 4.22 (m, 4H); 4.46 (m, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.73 (m, 2H); 7.91-8.18 (m, 4H).

[0394]

[0395] 중간체 38: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0396]

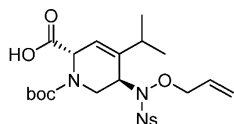
[0397] 중간체 18에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 37, 0.361 g, 0.58 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황갈색 발포체 (0.257 g, 87%)로서 수득하였다.

MS: 512 ES+ (C₂₃H₃₃N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93 (m, 6H); 1.35 (m, 9H); 3.13 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 4.18 (m, 3H); 4.41 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.74 (m, 2H); 7.92-8.19 (m, 4H).

[0398]

[0399] 중간체 39: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



[0400]

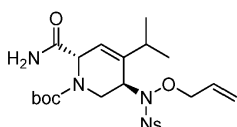
[0401] 중간체 19에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 38, 0.727 g, 1.42 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 발포체 (0.65 g, 87%)로서 수득하였다.

MS: 526 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 1.26 (m, 9H); 2.95-3.13 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.10-4.34 (m, 3H); 4.77-4.91 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.67-5.87 (m, 2H); 7.92-8.20 (m, 4H).

[0402]

[0403] 중간체 40: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0404]

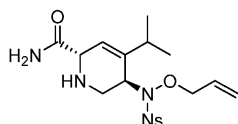
[0405] 중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 39, 0.65 g, 1.24 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 고체 (0.322 g, 51%)로서 수득하였다.

MS: 525 ES+ (C₂₃H₃₂N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (m, 6H); 1.31 (m, 9H); 3.20 (m, 1H); 4.20 (m, 3H); 4.70-4.87 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.69 (m, 1H); 5.86 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.94-8.21 (m, 4H).

[0406]

[0407] 중간체 41: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[0408]

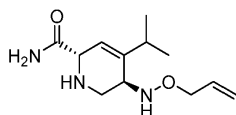
[0409] 중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 40, 0.427 g, 0.81 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 발포체 (0.247 g, 71%)로서 수득하였다.

MS: 425 ES+ (C₁₈H₂₄N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.95 (m, 6H); 2.25 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 5.24 (m, 2H); 5.83 (m, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.93-8.18 (m, 4H).

[0410]

[0411] 중간체 42: (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[0412]

[0413] 중간체 22에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드 (중간체 41, 0.247 g, 0.58 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 고체 (98 mg, 71%)로서 수득하였다.

MS: 240 ES⁺ (C₁₂H₂₁N₃O₂)

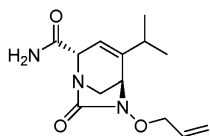
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.99 (m, 6H); 2.37 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.17 (m, 1H); 3.60

(m, 1H); 4.11 (m, 2H); 5.11-5.26 (m, 2H); 5.78 (m, 1H); 5.86-6.00 (m, 1H); 6.31 (m, 1H); 7.01

(bs, 1H); 7.36 (bs, 1H).

[0414]

[0415] 중간체 43: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[0416]

[0417] 중간체 16에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드 (0.0981 g, 0.41 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (중간체 42, 0.286 mL, 1.64 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (69 mg, 63%)로서 수득하였다.

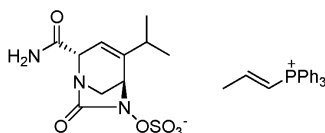
MS: 266 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 2.28 (m, 1H); 3.19 (m, 2H); 4.02 (m, 1H); 4.14

(m, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.28-5.42 (m, 3H); 5.90-6.01 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.51 (bs, 1H).

[0418]

[0419] 중간체 44: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0420]

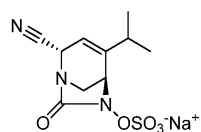
[0421] 1 당량의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐을 사용하여 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 43, 68.7 mg, 0.26 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 오일 (71 mg, 45%)로서 수득하였다.

MS: 306 ES⁺, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₅N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

[0422]

[0423] 실시예 5

[0424] (2S,5R)-2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0425]

[0426] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-시아노-4-이소프로필-

7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 46, 47.2 mg, 0.08 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 백색 고체 (18.2 mg, 73%)로서 수득하였다.

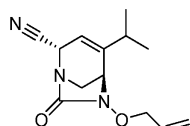
[0427] 광회전: (0.1 g/dL, DMSO) = -168

MS: 286 ES⁻ (C₁₀H₁₃N₃O₅S)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 2.30 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.97 (m, 1H); 5.25 (m, 1H).

[0428]

[0429] 중간체 45: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르보니트릴



[0430]

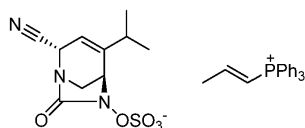
[0431] 중간체 23에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 43, 143.9 mg, 0.54 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (114 mg, 85%)로서 수득하였다.

MS: 248 ES⁺ (C₁₃H₁₇N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 2.32 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 5.25-5.39 (m, 3H); 5.86-6.00 (m, 1H).

[0432]

[0433] 중간체 46: (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0434]

[0435] 0.75 당량의 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐을 사용하여 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르보니트릴 (중간체 45, 114.1 mg, 0.46 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (47.2 mg, 17%)로서 수득하였다.

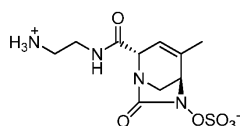
MS: 286 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₅S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01 (m, 6H); 2.17 (m, 3H); 3.21 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.98 (m, 1H); 5.26 (m, 1H); 6.64-6.73 (m, 1H); 7.23-7.37 (m, 1H); 7.51-7.65 (m, 1H); 7.68-7.95 (m, 15H).

[0436]

[0437] 실시예 6

[0438] (2S,5R)-2-(2-아미노에틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트



[0439]

[0440] 0°C에서 DCM (2 mL) 중 (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 48, 0.238 g, 0.33 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 오일을 에테르로 3회 및 에틸 아세테이트로 3회 연화처리하여 오렌지색 고체를 수득하였다. 역상 HPLC (물 중 0-10% 아세토니트릴, YMC 카로티노이드 C30, 19mm x 150mm, 5 μm) 상에서 정제를 수행하여 백색 고체 (25.4 mg, 13%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

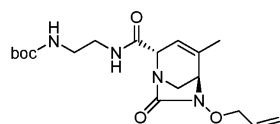
[0441] 광회전: (0.1 g/dL, DMSO) = -120.

MS: 321 ES⁺ (C₁₀H₁₆N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.80 (m, 3H); 2.88 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.39 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 8.25 (m, 1H).

[0442]

[0443] 중간체 47: tert-부틸 2-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복사미도)에틸카르바메이트



[0444]

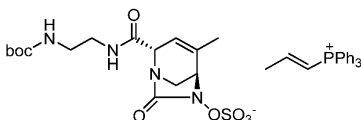
[0445] 중간체 25에 대해 기재된 절차에 따라 (2R,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산 (중간체 15, 0.348 g, 1.46 mmol) 및 N-Boc-에틸렌디아민 히드록로라이드 (0.287 g, 1.46 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담분홍색 발포체 (230 mg, 41%)로서 수득하였다.

MS: 381 ES⁺ (C₁₈H₂₈N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.37 (s, 9H); 1.79 (m, 3H); 3.00 (m, 2H); 3.16 (m, 4H); 3.82 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.24-5.47 (m, 3H); 5.90-6.00 (m, 1H); 6.81 (m, 1H); 8.07 (m, 1H).

[0446]

[0447] 중간체 48: (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-(2-(tert-부톡시-카르보닐아미노)에틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0448]

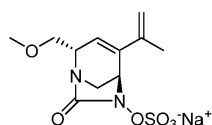
[0449] 실온에서 DCM (9 mL) 중 tert-부틸 2-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복사미도)에틸카르바메이트 (중간체 47, 230 mg, 0.60 mmol) 및 아세트산 (0.069 mL, 1.21 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킴)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (349 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 피리딘 (9.00 mL) 및 삼산화황-피리딘 착물 (577 mg, 3.63 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.45 μm 날진 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이것을 DCM에 다시 녹이고, 0.45 μm 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

MS: 419 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₅H₂₃N₄O₈S, C₂₁H₂₀P)

[0450]

[0451] 실시예 7

[0452] (2S,5R)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0453]

[0454] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 60, 0.283 g, 0.47 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 HPLC 정제 (물 중 2-10% 아세토니트릴, 시너지 히드로 RP(Synergi Hydro

RP), 19mm x 150mm, 5 μ m) 후에 목적 생성물을 백색 고체 (40 mg, 26%)로서 수득하였다.

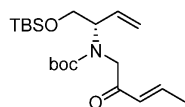
[0455] 광회전: (0.1 g/dL, MeOH) = -170.

MS: 305 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80 (s, 3H); 3.24 (m, 5H); 3.57 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.02 (m, 1H); 5.43 (m, 1H); 5.57 (m, 1H).

[0456]

[0457] 중간체 49: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-옥소펜트-3-에닐)카르바메이트



[0458]

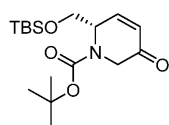
[0459] 0℃에서 질소 하에 THF (400 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 5, 32.5 g, 80.73 mmol)의 용액에 프로프-1-에닐마그네슘 브로마이드 (323 mL, 161.45 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 400 mL 10% 시트르산으로 켄칭하고, 100 mL 물로 추가로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 유기부를 농축시키고, 생성된 오일을 에테르 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 무색 오일 (27g, 87%)로서 수득하였다.

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.05 (2, 6H); 0.88 (s, 9H); 1.39-1.47 (m, 9H); 1.90 (m, 3H); 3.80 (m, 2H); 4.05-4.18 (m, 2H); 4.43-4.76 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 5.86 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 6.91 (m, 1H).

[0460]

[0461] 중간체 50: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



[0462]

[0463] (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-옥소펜트-3-에닐)카르바메이트 (중간체 49, 27.0 g, 70.39 mmol)를 톨루엔 (650 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 15분 동안 퍼징한 후, 호베이다-그립스 촉매 제2 세대 (0.885 g, 1.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 65℃에서 가열하였다. 2시간 후, LCMS는 생성물의 완전한 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (10%-35% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 고체 (17.0g, 70%)로서 수득하였다.

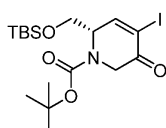
[0464] 광회전: 0.1 g/dL, 메틸렌 클로라이드 = -175

MS: 342 ES⁺ (C₁₇H₃₁NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.01 (s, 6H); 0.82 (s, 9H); 1.43 (s, 9H); 3.78-3.93 (m, 3H); 4.29 (m, 1H); 4.70 (m, 1H); 6.19 (dd, 1H); 7.15 (m, 1H).

[0465]

[0466] 중간체 51: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-아이오도-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



[0467]

[0468] 실온에서 THF (100 mL)/물 (100 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드

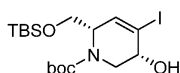
로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 50, 10 g, 29.28 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.894 g, 7.32 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (3.24 g, 23.42 mmol) 및 아이오딘 (8.92 g, 35.14 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 포화 티오황산나트륨으로 2회에 이어서 5% 시트르산 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 황갈색 오일 (11.6 g, 85%)로서 수득하였다.

MS: 468 ES⁺ (C₁₇H₃₀INO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.49 (s, 9H); 3.81 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.79 (m, 2H); 7.67 (m, 1H).

[0469]

중간체 52: (2S,5R)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-아이오도-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0471]

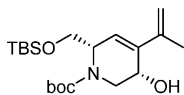
중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-아이오도-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 51, 10 g, 21.39 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (8.87 g, 88%)로서 수득하였다.

MS: 470 ES⁺ (C₁₇H₃₂INO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.40 (s, 9H); 2.87 (m, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.79 (m, 1H); 4.21 (m, 2H); 5.74 (d, 1H); 6.44 (m, 1H).

[0473]

중간체 53: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(프로프-1-엔-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



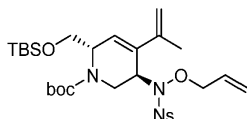
[0475]

실온에서 디옥산 (200 mL) 및 물 (66.7 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-아이오도-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 52, 8.57 g, 18.26 mmol), 포타슘 트리플루오로(프로프-1-엔-2-일)보레이트 (5.40 g, 36.51 mmol), 탄산칼륨 (3.11 mL, 54.77 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디-t-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II) (1.190 g, 1.83 mmol)의 용액을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한 다음, 70 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물 및 출발 물질의 2 대 1 혼합물을 갈색 오일 (5.36 g, 77%)로서 수득하였다.

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)₂

[0477]

중간체 54: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



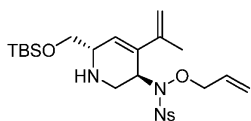
[0479]

중간체 10에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(프로프-1-엔-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 53, 3.86 g, 10.06 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 발포체 (3.25 g, 52%)로서 수득하였다.

MS: 624 ES⁺ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

[0481]

[0482] 중간체 55: N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술폰아미드

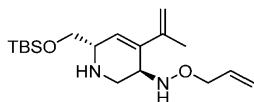


[0483]

[0484] 중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (중간체 54, 3.04 g, 4.87 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 오렌지색 오일 (2.53 g, 99%)로서 수득하였다.

[0485] **MS:** 524 ES⁺ (C₂₄H₃₇N₃O₆SSi)

[0486] 중간체 56: O-알릴-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민

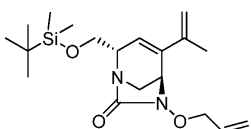


[0487]

[0488] 중간체 22에 대해 기재된 절차에 따라 N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 55, 2.45 g, 4.68 mmol)로부터 목적 생성물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 오일 (1.19 g, 75%)로서 수득하였다.

[0489] **MS:** 339 ES⁺ (C₁₈H₃₄N₂O₂Si)

[0490] 중간체 57: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온

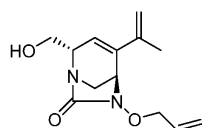


[0491]

[0492] 중간체 16에 대해 기재된 절차에 따라 O-알릴-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민 (중간체 56, 1.22 g, 3.60 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (1.16 g, 88%)로서 수득하였다.

[0493] **MS:** 365 ES⁺ (C₁₈H₃₂N₂O₃Si)

[0494] 중간체 58: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



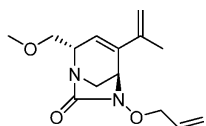
[0495]

[0496] 중간체 14에 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 57, 1.16 g, 3.18 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (741 mg, 93%)로서 수득하였다.

[0497] **MS:** 251 ES⁺ (C₁₃H₁₈N₂O₃)

[0498] 중간체 59: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-

7-온



[0499]

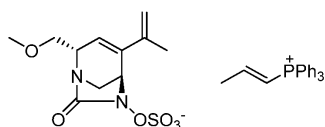
[0500] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 58, 0.289 g, 1.15 mmol)의 용액에 메틸 아이오다이드 (0.435 mL, 6.93 mmol)에 이어서 수소화나트륨 (광유 중 60%) (0.051 g, 1.27 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 연황색 오일 (233 mg, 76%)로서 수득하였다.

[0501]

MS: 265 ES⁺ (C₁₄H₂₀N₂O₃)

[0502]

중간체 60: (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0503]

[0504]

중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-4-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 59, 233 mg, 0.88 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 발포체 (283 mg, 53%)로서 수득하였다.

[0505]

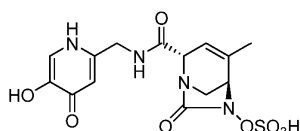
MS: 305 ES⁺, 303 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₆S, C₂₁H₂₀P)

[0506]

실시예 8

[0507]

(2S,5R)-2-((5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0508]

[0509]

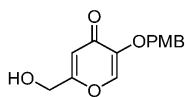
실온에서 DCM (2 mL) 중 (2S,5R)-2-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 (중간체 68, 58 mg, 0.09 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.505 mL, 6.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 2회 더 농축시켰다. 생성물을 시린지를 사용하여 수동으로 물로 용리시키면서 C18 레디셉Rf 골드(RediSepRf Gold) 칼럼 (15.5 g)에 의해 2회 정제하였다. 목적 생성물을 동결건조 후에 백색 고체 (3.4 mg, 9%)로서 수득하였다.

MS: 401 ES⁺ (C₁₄H₁₆N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.93 (m, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.59 (m, 1H); 5.67 (m, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.77 (s, 1H).

[0510]

[0511] 중간체 61: 2-(히드록시메틸)-5-(4-메톡시벤질옥시)-4H-피란-4-온



[0512]

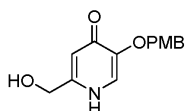
[0513] 실온에서 DMF (70 mL) 중 5-히드록시-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (알파 에이사(Alfa Aesar), 5.11 g, 35.96 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (9.94 g, 71.92 mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (5.86 mL, 43.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 생성된 슬러리에 빙수를 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 에틸 아세테이트로 연화처리하고, 다시 여과하였다. 표제 화합물을 황갈색 고체 (6.44 g, 68%)로서 수득하였다.

MS: 263 ES⁺ (C₁₄H₁₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.76 (s, 3H); 4.28 (s, 2H); 4.86 (s, 2H); 5.75 (m, 1H); 6.31 (s, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.33 (m, 2H); 8.13 (s, 1H).

[0514]

[0515] 중간체 62: 2-(히드록시메틸)-5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-4(1H)-온



[0516]

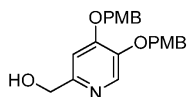
[0517] 2-(히드록시메틸)-5-(4-메톡시벤질옥시)-4H-피란-4-온 (중간체 63, 6.44 g, 24.56 mmol) 및 암모니아 (MeOH 중 7N) (59.6 mL, 417.45 mmol)를 압력 반응기 용기 중에서 합하고, 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 밤새 냉각시킨 다음, 농축시켰다. 고체를 물 중에 현탁시킨 다음, 여과에 의해 수집하였다. 표제 화합물을 갈색 고체 (3.48 g, 54%)로서 수득하였다.

MS: 262 ES⁺ (C₁₄H₁₅NO₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.75 (s, 3H); 4.32 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 5.53 (m, 1H); 6.07 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.32 (m, 2H); 11.02 (m, 1H).

[0518]

[0519] 중간체 63: (4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메탄올



[0520]

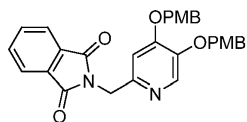
[0521] 실온에서 DMF (100 mL) 중 2-(히드록시메틸)-5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-4(1H)-온 (중간체 62, 3.48 g, 13.32 mmol)의 용액에 4-메톡시벤질 클로라이드 (1.987 mL, 14.65 mmol)에 이어서 탄산칼륨 (2.273 mL, 39.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일에 1N HCl을 첨가하고, 담갈색 고체를 분쇄하였다. 이것을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 에틸 아세테이트에 녹이고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체 (2.62 g, 52%)로서 수득하였다.

MS: 382 ES⁺ (C₂₂H₂₃NO₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 4.42 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.27 (m, 1H); 6.93 (m, 4H); 7.17 (s, 1H); 7.32 (m, 4H); 8.07 (s, 1H).

[0522]

[0523] 중간체 64: 2-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온



[0524]

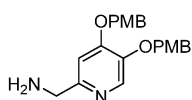
[0525] 실온에서 THF (15 mL) 중 (4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메탄올 (중간체 63, 1.5 g, 3.93 mmol), 프탈이미드 (0.579 g, 3.93 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.028 g, 3.93 mmol)의 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (2.091 mL, 10.62 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-70% 에틸 아세테이트)로 표제 화합물을 담갈색 고체 (1.1 g, 55%)로서 수득하였다.

MS: 511 ES⁺ (C₃₀H₂₆N₂O₆)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.73 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 5.01 (s, 2H); 5.10 (s, 2H); 6.89 (m, 4H); 7.16 (s, 1H); 7.32 (m, 4H); 7.89 (m, 4H); 8.01 (s, 1H).

[0526]

[0527] 중간체 65: (4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메탄아민



[0528]

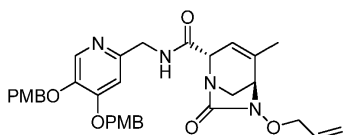
[0529] 실온에서 클로로포름 (20 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 2-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (중간체 64, 1.1 g, 2.15 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (0.328 mL, 4.31 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 1 당량의 히드라진 수화물을 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 오일을 메탄올 중에 용해시키고, 에테르를 첨가하여 고체를 더 분쇄하였다. 이것을 2,3-디히드로프탈라진-1,4-디온 부산물이 남아있지 않을 때까지 반복하였다. 표제 화합물을 오렌지색 발포체 (0.82 g, 100%)로서 수득하였다.

MS: 381 ES⁺ (C₂₂H₂₄N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.66 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 5.03 (s, 2H); 5.11 (s, 2H); 6.92 (m, 4H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (m, 4H); 8.05 (s, 1H).

[0530]

[0531] 중간체 66: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-N-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사아미드



[0532]

[0533] 실온에서 DMF (10 mL) 중 (R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산 (중간체 32, 0.469 g, 1.97 mmol)의 용액에 (4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메탄아민 (중간체 65, 0.824 g, 2.17 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.497 g, 3.94 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.372 mL, 7.87 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 염수, 및 1/1 염수/물로 2회 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 담분홍색 발포체 (0.427 g, 36%)로서 수득하였다.

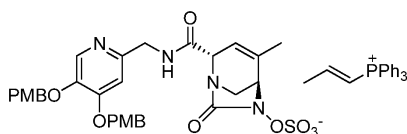
MS: 601 ES⁺ (C₃₃H₃₆N₄O₇)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.80 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 4.28 (m, 3H); 4.38 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 5.26 (m, 2H); 5.49 (m, 1H); 5.95 (m, 1H); 6.93 (m, 4H); 7.03 (s, 1H); 7.35 (m, 4H); 8.09 (s, 1H); 8.53 (m, 1H).

[0534]

[0535]

중간체 67: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-((4,5-비스(4-메톡시-벤질옥시)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0536]

[0537]

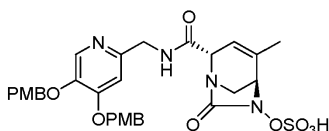
실온에서 DCM (10 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-N-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복시아미드 (중간체 66, 0.427 g, 0.71 mmol) 및 아세트산 (0.081 mL, 1.42 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킴)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.821 g, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 피리딘 (10.00 mL) 및 삼산화황-피리딘 착물 (0.679 g, 4.27 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.45 μ 날진 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 0.45 μ 날진 필터를 통해 24g 레디캡 실리카 칼럼 상에 로딩하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 아세톤/DCM)로 표제 화합물을 황색 발포체 (0.393 g, 59%)로서 수득하였다.

[0538]

MS: 639 ES-, 303 ES+ (C₃₀H₃₂N₄O₁₀S, C₂₁H₂₀P)

[0539]

중간체 68: (2S,5R)-2-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0540]

[0541]

다우엑스(R) 50WX8-100 이온 교환 수지 (35 g)를 2N 수산화나트륨 (80 mL) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 유리 칼럼 (2 x 12 인치) 상에 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물 (~500 mL)에 이어서 물 (~500 mL)로 세척하였다. (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-((4,5-비스(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)메틸카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 67, 0.393 g, 0.42 mmol)을 아세톤 (~2 mL)에 녹이고, 물 (~4 mL)로 희석하였다. 황색 용액을 수지 상에 로딩하고, 물로 용리시켰다. 표제 화합물을 동결건조 후에 회백색 고체 (124 mg, 45%)로서 수득하였다.

MS: 641 ES+ (C₃₀H₃₂N₄O₁₀S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.79 (m, 3H); 3.23 (m, 2H); 3.75 (m, 6H); 3.98 (m, 1H); 4.27 (m, 3H); 5.07 (m, 4H); 5.47 (m, 1H); 6.93 (m, 4H); 7.03 (s, 1H); 7.34 (m, 4H); 8.10 (s, 1H).

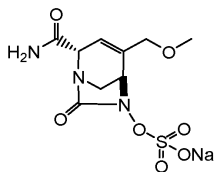
[0542]

[0543]

실시예 9

[0544]

(2S,5R)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0545]

[0546]

다우엑스(R) 50WX8-100 이온 교환 수지 (10 g)를 2N 수산화나트륨 (30 mL) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 카트리지 상에 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물 (~100 mL)에 이어서 물 (~100 mL)로 세척하였다. (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 76,

131 mg, mmol)를 물 (~1 mL) 및 최소량의 아세트니트릴에 녹였다. 황색 용액을 수지 상에 로딩하고, 물을 통해 세척하였다. 표제 화합물을 동결건조 후에 회백색 고체 (38 mg, 50%)로서 수득하였다.

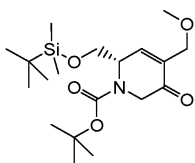
MS: 308 ES⁺ (C₉H₁₂N₃NaO₇S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 3.43 (d, 1H); 3.53 (s, 3H); 3.59 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.24 (q, 2H); 4.45 (m, 1H); 6.11 (m, 1H).

[0547]

[0548]

중간체 69: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0549]

[0550]

DCM (480 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(히드록시메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (17.37 g, 46.75 mmol)의 교반 용액에 N1,N1,N8,N8-테트라메틸나프탈렌-1,8-디아민 (60.1 g, 280.51 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이것을 0℃로 냉각시키고, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (20.74 g, 140.25 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이것을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 100 mL Et₂O에 녹이고, 여과하고, 400 mL Et₂O로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 10% 시트르산, 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (16.73 g, 93%)을 오일로서 수득하였다.

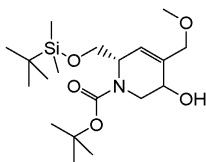
MS: 386 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₅Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (s, 6H); 0.81 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 3.28 (s, 3H); 3.91 (m, 5H); 4.33 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 7.01 (s, 1H).

[0551]

[0552]

중간체 70: (2S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0553]

[0554]

(S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 69, 조 물질, 16.73 g, 43.39 mmol)를 MeOH (100 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, CeCl₃ (10.69g, 43.39 mmol)을 첨가하여 용액을 수득하였다. 이어서, NaBH₄ (1.642 g, 43.39 mmol)를 고체로서 천천히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 실온까지 30분 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하였다. 백색 고체를 200 mL EtOAc 중에 재용해시키고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0-100% EA/Hex)에 의해 정제하여 13.78 g, 82%를 무색 오일로서 수득하였다.

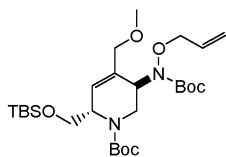
MS: 410 ES⁺ (C₁₉H₃₇NO₅Si + Na⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.46 (s, 9H); 3.10 (m, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.68 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 4.11 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 5.75 (m, 1H).

[0555]

[0556]

중간체 71: (2S,5R)-tert-부틸 5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0557]

[0558]

0℃에서 DCM (200 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 70, 13.78 g, 35.55 mmol)의 교반 용액에, 피리딘 (14.38 mL, 177.77 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (217 mg, 1.78 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 메탄술폰산 무수물 (9.29 g, 53.33 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 실온까지 2시간 동안 교반하였다. 이것을 DCM (200 mL)으로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5-(메틸술포닐옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (조 물질, 16.9 g)를 연황색 오일로서 수득하였다. 이것을 직접 후속 단계에 대해 사용하였다.

[0559]

실온에서 DMF (150 mL) 중 tert-부틸 알릴옥시카르바메이트 (7.39 g, 42.66 mmol)의 교반 용액에, 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (42.66 mL, 42.66 mmol)를 첨가하여 자주색 용액을 수득하였다. 실온에서 30분 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 50.0 mL DMF 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5-(메틸술포닐옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (조 물질, 16.55 g, 35.55 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온하였다. 이어서, 이것을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 수성 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 약간의 출발 물질을 함유하는 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 무색 오일 (19.3 g)을 수득하였다. ¹H NMR은 여전히 혼합물 (히드록시아민 출발 물질 포함)을 나타내었다. 이것을 직접 TBS 탈보호에 사용하였다.

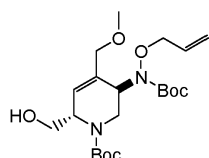
MS: 565 ES⁺ (C₂₇H₅₀N₂O₇Si + Na⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.47 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.14 (m, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.72 (m, 3H); 4.15 (m, 3H); 4.44 (m, 3H); 5.28 (m, 2H); 5.97 (m, 2H).

[0560]

[0561]

중간체 72: (2S,5R)-tert-부틸 5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0562]

[0563]

0℃에서 THF (100 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 71, 35.55 mmol)의 교반 용액에, TBAF (39.11 mL, 39.11 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 1시간 후, 이어서 이것을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (0-100% EA/Hex)에 의해 정제하여 목적 생성물 (8.82 g, 3 단계에 걸쳐 57.9%)을 무색 오일로서 수득하였다.

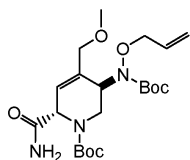
MS: 451 ES⁺ (C₂₁H₃₆N₂O₇ + Na⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.14 (dd, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.71 (m, 3H); 3.98 (d, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.67 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.79 (m, 1H); 5.97 (s, 1H).

[0564]

[0565]

중간체 73: (2S,5R)-tert-부틸 5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0566]

[0567]

산화 원액: ~480 mg 진한 HNO_3 및 ~160 mg $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 를 실온에서 32 mL H_2O 중에 용해시켰다.

[0568]

0℃에서 100 mL MeCN 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 72, 8.82 g, 20.58 mmol)의 교반 용액에 과아이오딘산나트륨 (19.37 g, 90.56 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 산화 원액 12 mL를 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 추가 16 mL의 상기 원액을 첨가하고, 2일 더 교반하였다. 혼합물을 150 mL 에틸 아세테이트, 50 mL 1M pH 7 완충액, 및 50 mL 2M NaHSO_3 으로 희석하였다. 수층을 20 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하였다. 수성 층을 LCMS에 의해 검사하였고, 이는 목적 카르복실산을 함유하는 것으로 밝혀졌다. 이어서, 수성 층을 50 mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 건조 필름 (조 물질 7.11 g, 78%)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0569]

실온에서 DMF (50.0 mL) 중 (2S,5R)-5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(메톡시메틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (조 물질, 7.11 g, 16.07 mmol), 염화암모늄 (1.719 g, 32.14 mmol), HATU (12.22 g, 32.14 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (8.31 g, 64.27 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 100 mL EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0-100% Hex/EA)에 의해 정제하여 목적 생성물 (3.07 g, 43.3%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

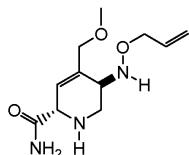
MS: 442 ES+ ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7$)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.47 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.17 (d, 1H); 3.34 (s, 3H); 4.04 (m, 1H); 4.12 (m, 4H); 4.44 (m, 2H); 5.21 (m, 2H); 5.77 (m, 1H); 6.22 (s, 1H).

[0570]

[0571]

중간체 74: (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-(메톡시메틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[0572]

[0573]

(2S,5R)-tert-부틸 5-(알릴옥시(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 73, 3.07 g, 6.95 mmol)를 20 mL DCM 중에 용해시켰다. 이어서, 5.36 mL TFA를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 5 mL MeOH로 2회 공증발시켰다. 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 수산화암모늄 (물 중 30%)을 이것이 염기성이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 회전증발시키고, 잔류물을 밤새 동결건조시켜 고체를 수득하였다. 이것을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 상에서 0-100% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 회백색 고체 (1.12 g, 66.8%)를 수득하였다.

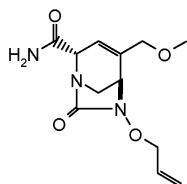
MS: 242 ES+ ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 3.31 (s, 3H); 3.55 (m, 3H); 4.05 (m, 4H); 4.58 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.96 (m, 2H).

[0574]

[0575]

중간체 75: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[0576]

[0577]

아세트니트릴 (100 mL) 중 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-4-(메톡시메틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 74, 1.12 g, 4.64 mmol)의 교반 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (4.04 mL, 3.00 g, 23.21 mmol)을 첨가한 다음, 20 mL 아세트니트릴 중 트리포스겐 (551 mg, 1.86 mmol)을 시린지 펌프를 통해 4 시간에 걸쳐 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이것을 0℃에서 실온까지 밤새 교반하였다. 용액을 농축시켜 잔류물을 수득한 다음, 이를 50 mL EtOAc에 녹이고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하여 황색 오일 (420 mg, 34%)을 수득하였다.

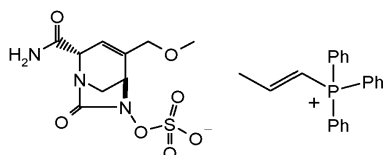
MS: 268 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 3.03 (d, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.95 (m, 3H); 4.38 (m, 2H); 5.30 (m, 2H); 5.98 (m, 2H); 6.83 (bs, 2H).

[0578]

[0579]

중간체 76: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0580]

[0581]

실온에서 DCM (4.0 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드 (중간체 75, 120 mg, 0.45 mmol) 및 아세트산 (0.051 mL, 0.90 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킨)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (519 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 피리딘 (2.0 mL) 및 삼산화황-피리딘 착물 (429 mg, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.45 μm 날진 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 0.45 μm 날진 필터를 통해 24g 레디캡 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 아세톤/DCM)로 표제 화합물을 황색 발포체 (0.131 g, 48%)로서 수득하였다.

MS: 304 ES⁺ (C₃₀H₃₂N₃O₇PS, C₂₁H₂₀P)

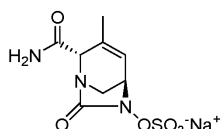
[0582]

[0583]

실시예 10

[0584]

(2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 나트륨 술페이트



[0585]

[0586]

다우엑스(R) 50WX8-100 이온 교환 수지 (25 g, 0.33 mmol)를 2N 수산화나트륨 (61 mL, 0.33 mmol) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 카트리지 상에 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물에 이어서 물로 세척하였다. (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 87, 68 mg, 0.12 mmol)를 물에 녹였다. 아세톤을 모든 것이 용액이 될 때까지 적가하였다. 황색 용액을 수지 상에 로딩하고, 물을 통해 세척하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 백색 고체 (25mg, 79%)를 수득하였다.

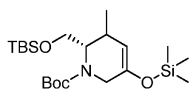
[0587] 광회전: (0.1 g/dL, MeOH) = -287.

MS: 276 ES- (C₈H₁₀N₃O₆SNa)

¹H NMR (300 MHz, 산화중수소) δ: 1.76 (dd, *J*=1.41, 0.85 Hz, 3 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 4.27 (dd, *J*=5.09, 2.45 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H).

[0588]

[0589] 중간체 77: (6S)-tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-메틸-3-(트리메틸실릴옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0590]

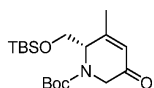
[0591] Et₂O 중 메틸리튬 (73.2 mL, 117.12 mmol)을 Et₂O (160 mL) 중 아이오딘화구리 (I) (11.15 g, 58.56 mmol)의 현탁액에 20분에 걸쳐서 적가하고, 질소 하에 0℃에서 교반하였다. 45분 후, Et₂O (20 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (10 g, 29.28 mmol)를 적가하고, 45분 동안 계속 교반하였다. THF 중 TMs-Cl (58.6 mL, 58.56 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (8.16 mL, 58.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸아세테이트로 희석하고, 빙냉 포화 NaHCO₃ (3x) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 목적 생성물을 조 황색 오일 (~12.58g, 29.27 mmol)로서 수득하였다.

MS: 330 ES+ (C₂₁H₄₃NO₄Si₂)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 0.05 - 0.08 (m, 6 H) 0.21 (br. s., 9 H) 0.89 (br. s., 9 H) 1.04 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 2.34 (br. s., 1 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.54 (dd, *J*=7.44, 3.67 Hz, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H)

[0592]

[0593] 중간체 78: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0594]

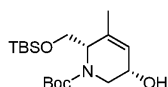
[0595] 8 mL ACN 중 조 (6S)-tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-메틸-3-(트리메틸실릴옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 77, 12.58 g, 29.27 mmol)를 2일 동안 실온에서 Pd(OAc)₂ (6.57 g, 29.27 mmol)와 함께 교반하였다. 혼합물을 160 mL EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (220g, 0-30% EA/Hex)로 처리하여 목적 생성물 (6.07 g, 58.3%)을 (2 단계에 걸쳐) 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS: 256 ES+ (C₁₈H₃₃NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 0.02 - 0.07 (m, 6 H) 0.80 - 0.91 (m, 9 H) 1.49 (s, 9 H) 2.04 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 3.69 - 4.06 (m, 3 H) 4.32 - 4.73 (m, 2 H) 6.08 (s, 1 H)

[0596]

[0597] 중간체 79: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0598]

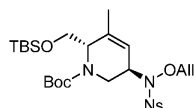
[0599] 0℃에서 MeOH (100 mL) 중 염화세륨 (III) 7수화물 (6.36 g, 17.07 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 78, 6.07 g, 17.07 mmol)

의 교반 용액에 소듐 테트라히드로보레이트 (0.646 g, 17.07 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, NH₄Cl (수성), H₂O로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (5.48 g, 90%)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 258 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ : 0.06 (s, 6 H) 0.78 - 0.94 (m, 9 H) 1.38 - 1.50 (m, 9 H) 1.56 (br. s., 1 H) 1.78 (s, 3 H) 2.90 - 3.39 (m, 1 H) 3.67 - 4.28 (m, 5 H) 5.80 (br. s., 1 H).

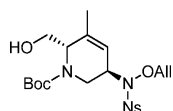
중간체 80: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



톨루엔 (20 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 79, 5.48 g, 15.33 mmol), N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (7.92 g, 30.65 mmol) 및 트리페닐포스핀 (12.06 g, 45.98 mmol)의 교반 현탁액을 빙조에서 냉각시키고, (E)-디이소프로필 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (8.91 mL, 45.98 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 조 생성물을 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (750g, 0-50%)를 통해 정제하여 목적 생성물 (7.05 g, 77%)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 598 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

중간체 81: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

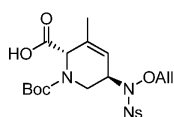


THF (100 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 80, 7.05 g, 11.79 mmol)를 질소로 충전하고, 빙조에서 냉각시켰다. THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (14.15 mL, 14.15 mmol)를 용액에 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 조 생성물을 실리카 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (30-100% EA/헥산, 40g 칼럼)를 통해 정제하여 목적 생성물 (4.52 g, 79%)을 연황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 484 ES⁺ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ : 1.43 (br. s., 9 H) 1.80 (br. s., 3 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.73 (d, *J*=6.22 Hz, 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.35 (br. s., 5 H) 5.15 - 5.29 (m, 2 H) 5.45 (s, 1 H) 5.77 (br. s., 1 H) 7.61 (d, *J*=7.35 Hz, 1 H) 7.76 (dd, *J*=12.62, 7.54 Hz, 2 H) 8.13 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H)

중간체 82: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



실온에서 습윤 아세트니트릴 (25mL) (0.75 부피% 물) 중 과아이오딘산 (4.10 g, 17.99 mmol)의 용액에 산화크로뮴(VI) (0.490 g, 4.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 완전한 용해가 달성될 때까지 교반하였다.

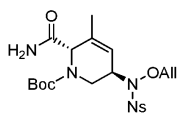
[0612] 0℃에서 습윤 아세트니트릴 (25mL) (0.75 부피%) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 81, 4.52 g, 9.35 mmol)의 용액에 사전에 형성시킨 과아이오딘산/산화크로뮴 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CHCl_3 으로 희석하고, 진한 시트르산/물에 이어서 염수 (2x)로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (3.98 g, 86%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다.

MS: 498 ES⁺ ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ : 1.43 (s, 9 H) 1.88 (br. s., 3 H) 3.43 (d, $J=15.07$ Hz, 1 H) 4.09 - 4.51 (m, 5 H) 4.60 - 4.92 (m, 1 H) 5.14 - 5.28 (m, 2 H) 5.46 (br. s., 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 7.63 (d, $J=6.03$ Hz, 1 H) 7.69 - 7.85 (m, 2 H) 8.12 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H)

[0613]

[0614] 중간체 83: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0615]

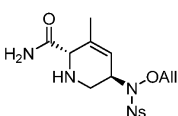
[0616] 실온에서 DMF (20 mL) 중 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 82, 3.98 g, 8.00 mmol)의 용액에 암모니아 히드로클로라이드 (0.856 g, 16.00 mmol), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (4.56 g, 12.00 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (5.57 mL, 32.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 1:1 염수:물로 3회 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (220g, 10%-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물 (2.79 g, 70.2%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 497 ES⁺ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ : 1.40 - 1.48 (m, 9 H) 1.81 (s, 3 H) 3.34 (d, $J=12.43$ Hz, 1 H) 4.19 - 4.53 (m, 4 H) 4.84 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.38 (m, 3 H) 5.52 (br. s., 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 7.76 (dtd, $J=14.01, 7.69, 7.69, 6.22$ Hz, 2 H) 8.11 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H)

[0617]

[0618] 중간체 84: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[0619]

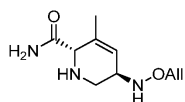
[0620] (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 83, 2.785 g, 5.61 mmol) 및 브로민화아연(II) (2.53 g, 11.22 mmol)을 DCM (10 mL)에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (2.015 g, 91%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다.

MS: 397 ES⁺ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ : 1.97 (s, 3 H) 2.96 (br. s., 2 H) 3.77 (br. s., 1 H) 4.29 (br. s., 1 H) 4.34 - 4.52 (m, 2 H) 5.21 - 5.44 (m, 4 H) 5.55 (br. s., 1 H) 5.75 - 5.94 (m, 1 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.63 (dd, $J=7.82, 1.41$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.88 (m, 2 H) 8.15 (dd, $J=7.72, 1.51$ Hz, 1 H)

[0621]

[0622] 중간체 85: (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드



[0623]

[0624] 아세트니트릴 (10 mL) 중 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 84, 2.01 g, 5.07 mmol) 및 탄산칼륨 (2.172 g, 15.72 mmol)에 벤젠티올 (1.557 mL, 15.21 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 30℃에서 증발시키고, DCM 및 약간의 MeOH 중에 재용해시키고, 여과하고, 30℃에서 실리카 겔 상에 로딩하였다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (220g 칼럼, 0-20% MeOH/DCM)를 통해 정제하고, 분획을 35℃에서 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (0.759 g, 70.9%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

MS: 212 ES⁺ (C₁₀H₁₇N₃O₂)

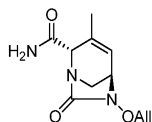
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 1.94 (s, 3 H) 2.93 - 3.09 (m, 2 H) 3.40 (br. s., 1 H)

3.78 (s, 1 H) 4.17 - 4.23 (m, 2 H) 5.19 - 5.25 (m, 1 H) 5.25 - 5.33 (m, 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 5.53

(br. s., 1 H) 5.94 (ddt, J=17.00, 10.60, 5.98, 5.98 Hz, 1 H) 7.14 (br. s., 1 H)

[0625]

[0626] 중간체 86: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드



[0627]

[0628] 아세트니트릴 (350 mL) 중 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3-메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 85, 0.758 g, 3.59 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (2.507 mL, 14.35 mmol)의 용액을 빙 염조에서 0℃ 미만으로 냉각시키고, ACN (15 mL) 중 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (0.426 g, 1.44 mmol)의 용액을 0.1mL/분의 속도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 30℃에서 증발시키고, 조 혼합물을 EtOAc 중에 재용해시켰다. 조 유기 용액을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 유기부를 증발시키고, 조 생성물을 30℃에서 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (80g, 0-100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 연황색 오일로서 목적 생성물 (0.700 g, 82%)을 수득하였다.

MS: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

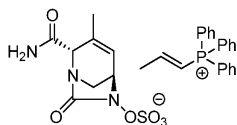
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 1.92 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.26 -

3.34 (m, 1 H) 3.82 (dd, J=4.99, 2.73 Hz, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.34 - 4.50 (m, 2 H) 5.28 - 5.41 (m, 2

H) 5.44 (br. s., 1 H) 5.94 - 6.09 (m, 1 H) 6.09 - 6.15 (m, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H)

[0629]

[0630] 중간체 87: (E)-트리페닐(프로프-1-엔일)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0631]

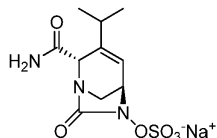
[0632] 실온에서 CH₂Cl₂ (7 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드 (중간체 86, 200 mg, 0.84 mmol) 및 AcOH (0.097 mL, 1.69 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킴)의 용액에 Pd(Ph₃P)₄ (450 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 피리딘 (7.00 mL) 및 삼산화황 피리딘 착물 (496 mg, 3.12 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 N₂ 하에 계속 교반하였다. 현탁액을 39℃에서 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.45 μm 날진 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 칼럼 상에 로딩하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (80g 칼럼, 0%-100% 아세톤/DCM)

로 목적 생성물 (68.0 mg, 13.92%)을 회백색 발포체로서 수득하였다.

MS: 276 ES⁻ (C₂₉H₃₀N₃O₆PS)

실시예 11

(2S,5R)-2-카르바모일-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨



(E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 98, 9 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 실시예 10에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 (4.02 mg, 89%)를 백색 고체로서 제조하였다.

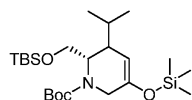
MS: 304 ES⁻ (C₁₀H₁₄N₃O₆SNa)

¹H NMR (600 MHz, 산화중수소) δ: 0.95 (d, *J*=7.15 Hz, 3 H) 1.01 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H)

2.13 (spt, *J*=6.78 Hz, 1 H) 3.38 (dd, *J*=11.29, 2.26 Hz, 1 H) 3.54 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 4.27 (dd,

J=5.27, 2.64 Hz, 1 H) 4.49 (s, 1 H) 6.26 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H)

중간체 88: (6S)-tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-이소프로필-3-(트리메틸실릴옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



출발 물질로서 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 50, 5 g, 14.64 mmol)를 사용하여 중간체 77에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-2-카르바모일-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 (이론적으로 6.7g)를 황색 오일로서 제조하였다.

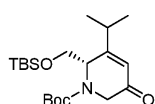
MS: 330 ES⁺ (C₂₃H₄₇NO₄Si₂)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d₃) δ: 0.05 - 0.08 (m, 6 H) 0.21 (br. s., 9 H) 0.89 (br. s., 9

H) 1.04 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 2.34 (br. s., 1 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.54 (dd, *J*=7.44,

3.67 Hz, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H)

중간체 89: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-이소프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



(6S)-tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-이소프로필-3-(트리메틸실릴옥시)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 88, 이론적으로 6.7 g, 14.64mmol)를 사용하여 중간체 78에 기재된 바와 같이 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-이소프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (804 mg, 14.32%)를 (2 단계에 걸쳐) 황색 오일로서 제조하였다.

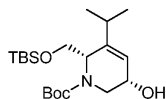
MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ: 0.01 (d, J=3.96 Hz, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.14 - 1.23 (m, 6 H) 1.49 (s, 9 H) 2.35 - 2.50 (m, 1 H) 3.77 - 3.94 (m, 2H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.32 - 4.85 (m, 2 H) 6.05 - 6.14 (m, 1 H)

[0646]

[0647]

중간체 90: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0648]

[0649]

출발 물질로서 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)-메틸)-3-이소프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 89, 804 mg, 2.10 mmol) 및 N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (0.979 g, 3.79 mmol)를 사용하여 중간체 79에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.732 g, 91%)를 무색 오일로서 제조하였다.

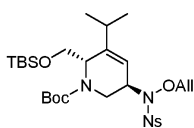
MS: 286 ES+ (C₂₀H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ: 0.06 (d, J=1.51 Hz, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.09 (dd, J=10.55, 6.78 Hz, 6 H) 1.48 (s, 9 H) 2.13 - 2.26 (m, 1 H) 2.86 (br. s., 1 H) 3.36 - 3.52 (m, 1 H) 3.60 - 3.78 (m, 2 H) 3.82 - 4.42 (m, 3 H) 5.73 - 5.91 (m, 1 H)

[0650]

[0651]

중간체 91: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0652]

[0653]

출발 물질로서 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 90, 0.731 g, 1.90 mmol)를 사용하여 중간체 80에 기재된 바와 같이 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.928 g, 78%)를 연황색 오일로서 제조하였다.

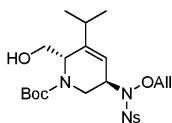
MS: 626 ES+ (C₂₉H₄₇N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ: 0.01 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 0.95 - 1.09 (m, 6 H) 1.42 (br. s., 9 H) 2.14 - 2.37 (m, 1 H) 3.50 (dd, J=14.60, 4.43 Hz, 1 H) 3.64 - 3.89 (m, 2 H) 4.21 - 4.61 (m, 5 H) 5.12 - 5.53 (m, 3 H) 5.66 - 5.88 (m, 1 H) 7.61 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.68 - 7.83 (m, 2 H) 8.13 (d, J=8.10 Hz, 1 H)

[0654]

[0655]

중간체 92: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0656]

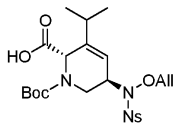
[0657]

출발 물질로서 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 91, 0.928 g, 1.48 mmol)를 사용하여 중간체 81에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3-이소프로필-5,6-디히드로

피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (660 mg, 87%)를 황색 오일로서 제조하였다.

MS: 512 ES⁺ (C₂₃H₃₃N₃O₈S)

중간체 93: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산

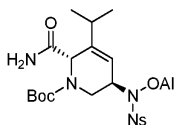


출발 물질로서 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 92, 660 mg, 1.29 mmol)를 사용하여 중간체 82에 기재된 바와 유사한 방식으로 ((2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (0.595 g, 87.76%)을 황색 오일로서 제조하였다.

MS: 526 ES⁺ (C₂₃H₃₁N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.62 - 1.02 (m, 6 H) 1.36 (br. s, 9 H) 2.78 - 3.26 (m, 1 H) 3.34 - 3.62 (m, 1 H) 3.65 - 4.10 (m, 1 H) 4.10 - 4.45 (m, 3 H) 4.46 - 4.84 (m, 1 H) 5.01 - 5.64 (m, 3 H) 5.64 - 5.99 (m, 1 H) 7.87 - 8.14 (m, 4 H) 13.03 (br. s, 1 H)

중간체 94: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

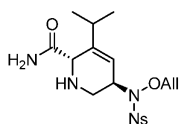


출발 물질로서 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 93, 0.595 g, 1.13 mmol)을 사용하여 중간체 83에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.260 g, 43.7%)를 연황색 오일로서 제조하였다.

MS: 525 ES⁺ (C₂₃H₃₂N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d₃) δ: 1.02 (d, J=6.97 Hz, 6 H) 1.44 (br. s, 9 H) 2.24 (s, 1 H) 3.29 - 3.40 (m, 1 H) 4.18 - 4.50 (m, 4 H) 5.02 (br. s, 1 H) 5.15 - 5.28 (m, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.76 (dq, J=14.76, 7.54, 7.54, 1.60 Hz, 2 H) 8.11 (dd, J=7.91, 1.32 Hz, 1 H)

중간체 95: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



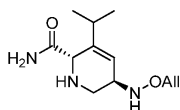
출발 물질로서 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-이소프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 94, 260 mg, 0.5 mmol)를 사용하여 중간체 84에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드 (160 mg, 86%)를 베이지색 고체로서 제조하였다.

MS: 425 ES⁺ (C₁₈H₂₄N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*): 1.01 - 1.12 (m, 6 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.82 - 3.06 (m, 2 H) 3.93 (s, 1 H) 4.33 (br. s., 1 H) 4.35 - 4.55 (m, 2 H) 5.21 - 5.31 (m, 3 H) 5.59 (br. s., 1 H) 5.76 - 5.93 (m, 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.62 (dd, *J*=7.54, 1.51 Hz, 1 H) 7.71 - 7.85 (m, 2 H) 8.14(dd, *J*=7.82, 1.41 Hz, 1 H)

[0670]

[0671] 중간체 96: (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드



[0672]

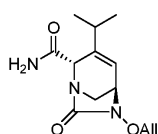
[0673] 출발 물질로서 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 95, 160 mg, 0.38 mmol)를 사용하여 중간체 85에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (55.0 mg, 61.0%)를 회백색 고체로서 제조하였다.

MS: 340 ES⁺ (C₁₂H₂₁N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*): 1.05 (d, *J*=6.97 Hz, 3 H) 1.11 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.54 - 2.68 (m, 1 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 3.45 (br. s, 1 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.20 (d, *J*=5.84 Hz, 2 H) 5.22 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=17.14, 1.51 Hz, 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 5.58 (d, *J*=3.58 Hz, 1H) 5.87 - 6.02 (m, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H)

[0674]

[0675] 중간체 97: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드



[0676]

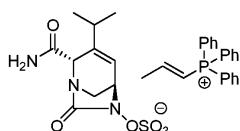
[0677] 출발 물질로서 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3-이소프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 96, 0.54 mg, 0.23 mmol)를 사용하여 중간체 86에 기재된 바와 유사한 방식으로 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드 (0.46 mg, 77%)를 연황색 오일로서 제조하였다.

MS: 266 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*): 1.02 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.10 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.60 (quin, *J*=6.69 Hz, 1 H) 3.14 - 3.22 (m, 1 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.86 (dd, *J*=5.27, 2.83 Hz, 1 H) 4.33 - 4.50 (m, 3 H) 5.26 - 5.52 (m, 3 H) 5.94 - 6.15 (m, 2 H) 6.63 (br. s., 1 H)

[0678]

[0679] 중간체 98: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0680]

[0681] 출발 물질로서 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드 (중간체 97, 45 mg, 0.17 mmol)를 사용하여 중간체 87에 기재된 바와 유사한 방식으로 (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-이소프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (9.00 mg, 8.73%)를 무색 오일로서 제조하였다.

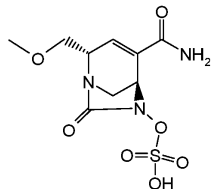
MS: 304 ES- ($C_{31}H_{34}N_3O_6PS$)

[0682]

실시예 12

[0683]

[0684] (2S,5R)-4-카르바모일-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트, 일 나트륨 염



[0685]

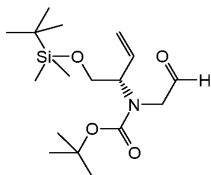
[0686] 피리딘 (2 mL) 중 (2S,5R)-6-히드록시-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복스아미드 (중간체 116, 21 mg, 0.09 mmol)의 교반 용액을 제조하고, 질소 분위기 하에 두었다. 여기에 삼산화황-피리딘 착물 (6 당량, 88 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고; 이어서 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 소량의 물 중에 용해시켰다. 다우엑스 칼럼을 다음과 같이 제조하였다: 다우엑스(R) 50WX8-100 이온 교환 수지 (16 g)를 2N 수산화나트륨 (34 mL) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 카트리지 내로 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물에 이어서 물로 다시 세척하였다. 조 생성물의 수용액을 이 칼럼의 상부에 적용하고; 목적 생성물을 물로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조시켰다. 수득된 물질을 메탄올로 연화처리하고, 여과물을 농축시키고, 다시 동결건조시켰다. 목적 생성물을 백색 고체 (19 mg, 62%)로서 수득하였다.

MS: 308 ES+ ($C_9H_{13}N_3O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.51 - 3.63 (m, 2 H) 3.72 - 3.88 (m, 3 H) 4.26 (ddd, $J=7.79, 4.67, 3.21$ Hz, 1 H) 4.77 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 6.61 (d, $J=2.83$ Hz, 1 H)

[0687]

[0688] 중간체 99: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-옥소에틸)카르바메이트



[0689]

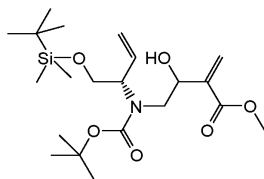
[0690] 메틸렌 클로라이드 (247 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 5, 28.36 g, 70.44 mmol)의 교반 용액을 제조하고, 드라이 아이스/아세톤조에서 냉각시키고, 질소 하에 두었다. 여기에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (메틸렌 클로라이드 중 1.0 M) (106 mL, 105.66 mmol)를 첨가하고; 혼합물을 그 온도에서 약 2.5시간 동안 유지하였다. 반응물을 TLC (헥산 중 25% 에틸 아세테이트)에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 전환 시, 반응물을 메탄올로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (약 400 mL)로 희석하고, 로셸(Rochelle) 염의 10% 수용액 (w/w)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 메틸렌 클로라이드 (약 250 mL)로 역추출하였다. 2개의 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 목적 생성물을 정상 크로마토그래피 (330 g 칼럼, 45분, 헥산 중 5-45% 에틸 아세테이트)를 사용하여 분리시켰다. 수득된 생성물을 정상 크로마토그래피 (헥산 중 0-20% 아세톤, 120-g 칼럼)에 의해 다시 정제함으로써 황색 오일 16.1 g (66%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.03 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.30 - 1.46 (m, 9 H) 3.65 - 3.91 (m, 4 H) 4.43 - 4.73 (m, 1 H) 5.17 (dt, $J=8.12, 1.61$ Hz, 1 H) 5.21 (dd, $J=1.70, 0.76$ Hz, 1 H) 5.69 - 5.87 (m, 1 H) 9.38 - 9.50 (m, 1 H)

[0691]

[0692] 중간체 100: 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐((S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일)아미노)-3-히드록시

-2-메틸렌부타노에이트



[0693]

[0694]

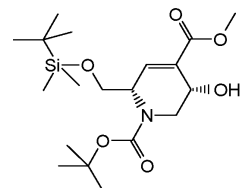
주위 온도에서 질소 하에 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 99, 16.1 g, 46.8 mmol), 메틸 아크릴레이트 (6.3 mL, 70 mmol) 및 메탄올 (약 2 mL)의 교반 용액에 고체로서의 퀴누클리딘 (2.1 g, 19 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1일 동안 교반하였고; TLC (헥산 중 15% 에틸 아세테이트)에 의한 분석은 출발 물질의 불완전한 전환을 나타내었다. 추가 0.8 당량의 퀴누클리딘을 24시간마다 첨가하고; 추가 0.75 당량의 메틸 아크릴레이트 및 1 mL 메탄올을 2일마다 첨가하였다. 총 6일 후, 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. TLC는 모든 조 생성물을 유기 층으로 이동시키는데 약 250 mL 에틸 아세테이트로의 1회 추출만이 필요함을 나타내었고, 이어서 이를 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 정상 크로마토그래피 (헥산 중 5-30% 에틸 아세테이트, 220-g 칼럼, 35분)로, 양성자 NMR 분석에 따라 약 10 mol%의 출발 알데히드가 존재하는 부분입체이성질체의 혼합물로써 목적 화합물 (16 g, 80%, 연한색 오일)을 수득하였다. 상기 물질을 이 상태로 계속 사용하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.85 (s, 9 H) 1.37 (s, 9 H) 3.19 - 3.47 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.73 - 3.92 (m, 2 H) 3.95 - 4.19 (m, 1 H) 4.47 - 4.61 (m, 1 H) 5.03 - 5.25 (m, 3 H) 5.78 - 5.95 (m, 2 H) 6.16 (br. s, 1 H)

[0695]

[0696]

중간체 101: (2S,5S)-1-tert-부틸 4-메틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트



[0697]

[0698]

열-건조된 플라스크 내에서 주위 온도에서 톨루엔 (약 300 mL) 중 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐((S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일)아미노)-3-히드록시-2-메틸렌부타노에이트 (중간체 100, 16 g, 37 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 완전히 탈기하고, 질소 분위기 하에 두었다. 여기에 호베이다-그립스 촉매 제2 세대 (460 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. LCMS 및 TLC (헥산 중 15% 에틸 아세테이트)에 의한 3.5시간 이후의 혼합물 분석은 출발 물질의 2개의 주요 생성물로의 매우 높은 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 충분한 실리카 겔의 존재 하에 진공 하에 농축시켜 건조에 도달 시 자유-유동 분말을 수득하였다. 정상 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트, 330-g 칼럼, 45분)를 사용하여 2개의 화합물을 분리시켰는데; 상기 나타난 부분입체이성질체 (6.4 g, 43%, 암색 오일)가 첫 번째로 용리되었다.

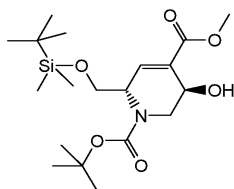
MS: 402 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.01 (s, 6 H) 0.83 (s, 9 H) 1.41 (s, 9 H) 2.81 - 3.10 (m, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 5 H) 3.93 - 4.15 (m, 1 H) 4.34 (br. s., 1 H) 4.42 - 4.64 (m, 1 H) 4.99 (d, *J*=5.48 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H)

[0699]

[0700]

중간체 102: (2S,5R)-1-tert-부틸 4-메틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트



[0701]

[0702] 상기 생성물 (6.6 g, 44%, 암색 오일)을 중간체 101과 동일한 반응으로 제조하였고, 이는 상기 절차에 기재된 크로마토그래피 정제에서 두 번째로 용리되었다.

MS: 402 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₆Si)

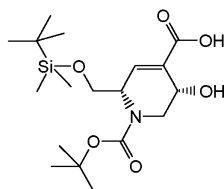
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.80 (br. s., 1 H) 3.68

(s, 3 H) 3.76 (d, *J*=5.67 Hz, 2 H) 4.03 (m, *J*=7.20 Hz, 1 H) 4.20 - 4.33 (m, 1 H) 4.42 (br. s., 1 H)

5.24 (d, *J*=5.85 Hz, 1 H) 6.64 (br. d, *J*=1.00 Hz, 1 H)

[0703]

[0704] 중간체 103: (3*S*,6*S*)-1-(tert-부톡시카르보닐)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-히드록시-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산



[0705]

[0706] THF (55 mL) 및 물 (18 mL) 중 (2*S*,5*S*)-1-tert-부틸 4-메틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1,4(2*H*)-디카르복실레이트 (중간체 101, 5.9 g, 15 mmol)의 교반 용액을 주위 조건 하에 제조하였다. 여기에 고체로서의 수산화리튬 (700 mg, 29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 주위 온도에서 교반하였다. 고체 물질을 수 분 이내에 용해시켰다. 30분째에서의 TLC (헥산 중 25% 에틸 아세테이트)에 의한 혼합물의 분석은 출발 물질의 완전한 소모를 나타내었다. HCl의 1*N* 수용액 약 20 mL를 교반하면서 혼합물에 첨가하였다. 시트르산의 10% 수용액을 사용하여 pH를 4-5 범위로 만들었다. 혼합물을 약 60 mL 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 암갈색의 점착성 잔류물 (5.5 g, 96%, 암색 오일)을 양성자 NMR 및 LCMS에 의해 목적 생성물로서 특성화하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

MS: 386 ES⁻ (C₁₈H₃₃NO₆Si)

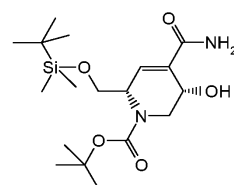
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.82 (br. s., 1 H) 3.30

(br. s., 2 H) 3.75 (d, *J*=6.04 Hz, 2 H) 3.96 - 4.11 (m, 1 H) 4.25 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1

H) 6.65 (d, *J*=3.59 Hz, 1 H)

[0707]

[0708] 중간체 104: (2*S*,5*S*)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트



[0709]

[0710] DMF (약 50 mL) 중 (3*S*,6*S*)-1-(tert-부톡시카르보닐)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-히드록시-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산 (중간체 103, 5.5 g, 14 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (7.4 mL, 42 mmol)의 교반 용액을 주위 조건 하에 제조하였다. 여기에 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (8.0 g, 21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 아르곤으로 1분 동안 퍼징하고, 암색의 투명한 혼합물을 질소 하에 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 염화암모늄 (1.5 g,

22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 질소 하에 밤새 교반하였다. 아침에, LCMS에 의한 분석은 출발 물질의 소모, 및 보다 긴 체류 시간 및 목적 질량을 갖는 1개의 주요 생성물의 존재를 나타내었다. 디에틸 에테르를 사용한 수성 후처리로 수용성 물질로부터 조 생성물을 분리하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정상 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 1-6% 메탄올, 220-g, 약 50분)로 목적 생성물 (2.4 g, 44%, 황갈색 고체)을 수득하였다.

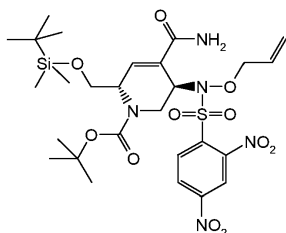
MS: 387 ES⁺ (C₁₈H₃₄N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.74 (br. s., 1 H) 3.72 (d, *J*=5.48 Hz, 2 H) 4.09 (br. s., 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 1 H) 4.40 (br. s., 1 H) 5.59 (d, *J*=5.48 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=3.02 Hz, 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 7.36 (br. s., 1 H)

[0711]

[0712]

중간체 105: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0713]

[0714]

톨루엔 (35 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 104, 1.4 g, 3.6 mmol)의 용액을 제조하고, 질소 하에 주위 온도에서 교반하였다. 여기에 트리페닐포스핀 (1.1 g, 4.3 mmol) 및 N-(알릴옥시)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드 (1.1 g, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 이들 물질의 용해 시, 혼합물을 추가 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (840 μ l, 4.3 mmol)를 시린지에 의해 첨가하였다. 아르곤을 혼합물의 상부에 붙여넣은 다음, 혼합물을 질소 하에 두고, 밤새 교반하였다. 아침에 LCMS 및 또한 TLC (메틸렌 클로라이드 중 5% 메탄올)에 의한 분석은 출발 알코올의 소모를 나타내었다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 정상 크로마토그래피 (헥산 중 15-75% 에틸 아세테이트, 220-g 칼럼)로 목적 생성물 (오렌지색 고체; ~ 100% 수율)을 수득하였다.

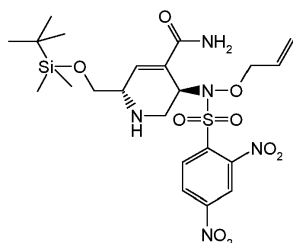
MS: 673 ES⁺ (C₂₇H₄₁N₅O₁₁SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.02 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.29 - 1.49 (m, 9 H) 3.62 - 3.78 (m, 2 H) 4.00 (s, 1 H) 4.15 - 4.87 (m, 4 H) 5.16 - 5.36 (m, 2 H) 5.67 - 5.90 (m, 1 H) 6.76 - 6.88 (m, 1 H) 6.99 - 7.80 (m, 2 H) 8.24 - 8.38 (m, 1 H) 8.62 (ddd, *J*=8.64, 6.18, 2.36 Hz, 1 H) 9.04 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H)

[0715]

[0716]

중간체 106: (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐술폰아미도)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드



[0717]

[0718]

메틸렌 클로라이드 (약 25 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 105, 1.8 g, 2.6 mmol)의 교반 용액을 주위 조건 하에 제조하고; 아르곤을 용액에 30초 동안 붙여넣은 다음, 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 여기에 브로민화아연 (4.1 g, 18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 아침에, 플라스크의 바닥에 코팅된 점착성의 황색 고체 물질 및 LCMS에 의한 분석은 불완전한 전환을 나타내었다. 소량

의 THF (약 2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 다음 25초에 걸쳐 균질화시켰다. 다음 수 시간에 걸친 분석은 거의 또는 전혀 증가되지 않은 부산물 형성과 함께 증가된 반응 속도를 나타내었다. 브로민화아연 (추가 5 g)을 이 때 나누어서 더 첨가하였다. 브로민화아연의 첨가 후에 침전되는 경우에는, 소량의 추가 THF를 첨가하였다. 그날의 끝까지, 출발 물질의 소모는 여전히 불완전했지만 높았다. 반응물을 중탄산나트륨의 포화 용액 내로 조심스럽게 전달하였다. 다량의 기체 발생이 관찰되었다. TLC (메틸렌 클로라이드 중 5% 메탄올)가 수층에 UV-활성 물질이 남아있지 않음을 나타낼 때까지 에틸 아세테이트를 사용하여 조 생성물을 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (35분에 걸쳐 메틸렌 클로라이드 중 0-4% 메탄올, 80-g 칼럼)를 위해 메틸렌 클로라이드 중에 용해시켜 목적 화합물 (1.1g, 72%, 연황색 고체)을 수득하였다.

MS: 573 ES⁺ (C₂₂H₃₃N₅O₉SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -0.01 - 0.10 (m, 6 H) 0.78 - 0.91 (m, 9 H) 2.85 (br. s., 2 H)

3.38 - 3.66 (m, 3 H) 4.31 - 4.49 (m, 2 H) 4.60 (br. s., 1 H) 5.17 - 5.39 (m, 3 H) 5.78 - 5.97 (m, 1

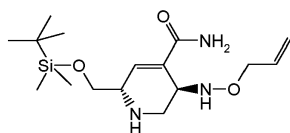
H) 6.73 - 6.91 (m, 2 H) 7.36 (br. s., 1 H) 8.32 (d, *J*=8.69 Hz, 1 H) 8.62 (dd, *J*=8.88, 2.27 Hz, 1 H)

9.01 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H)

[0719]

[0720]

중간체 107: (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드



[0721]

[0722]

아르곤 블랭킷 하에 주위 온도에서 THF (약 45 mL) 중 (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐-술폰아미도)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드 (중간체 106, 1.1 g, 1.9 mmol) 및 탄산세슘 (3.1 g, 9.5 mmol)의 적색빛 갈색의 교반 현탁액에 벤젠티올 (중합체-결합 시약, 1.55 mmol/g) (4.5 g, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 아침에 LCMS에 의한 분석은 TLC (메틸렌 클로라이드 중 5% 메탄올)에 의한 분석과 같이, 출발 물질의 완전한 소모를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과된 물질을 실리카 판 상의 UV 또는 I₂ 염색에 반응성이었던 물질이 남아있지 않을 때까지 THF로 행구었다. 수득한 적색빛 오렌지색 용액을 농축시키고, 메틸렌 클로라이드 중에 재용해시켰다. 정상 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 0-6% 메탄올, 80-g, 25분)로 목적 화합물 (510 mg, 80%, 오렌지빛 갈색 고체)을 수득하였다.

MS: 343 ES⁺ (C₁₆H₃₁N₃O₃Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 2.39 (br. s., 1 H) 2.74 (dd, *J*=12.84,

3.40 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=12.84, 3.40 Hz, 1 H) 3.31 - 3.37 (m, 1 H) 3.49 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 -

3.66 (m, 1 H) 4.11 (dt, *J*=5.62, 1.16 Hz, 2 H) 5.13 (ddt, *J*=10.50, 2.10, 1.16, 1.16 Hz, 1 H) 5.22

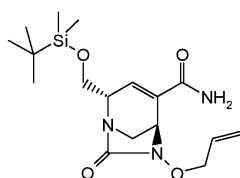
(dq, *J*=17.37, 1.70 Hz, 1 H) 5.92 (ddt, *J*=17.37, 10.39, 5.67, 5.67 Hz, 1 H) 6.41 (d, *J*=8.50 Hz, 1

H) 6.68 (dd, *J*=3.21, 0.57 Hz, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.36 (br. s., 1 H)

[0723]

[0724]

중간체 108: (2S,5R)-6-(알릴옥시아미노)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드



[0725]

[0726]

아세트니트릴 (150 mL) 중 (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드 (중간체 107, 505 mg, 1.48 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.03 mL, 5.91 mmol)의 교반 용액을 제조하였다. 이것에 1분 동안 아르곤을 불어넣었다. 이어서, 용액을 아르곤 분위기 하에

두고, 빙조에서 15분 동안 냉각시켰다. 여기에 0.1 mL/분으로 전달하도록 설정된 시린지 펌프를 사용하는 시린지를 통해 아세트니트릴 (10 mL) 중 트리포스겐 (180 mg, 0.59 mmol)의 용액을 첨가하였다. 첨가의 과정 동안, 온도를 0℃ 또는 거의 0℃로 유지하였다. 모든 트리포스겐의 첨가 시, 오렌지색 용액을 0℃에서 추가 30분 동안 교반하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 추가 30분 동안 교반하였다. 이 때 LCMS에 의한 분석은 목적 생성물로의 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시켰다. 정상 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 15-65% 에틸 아세테이트, 40-g 칼럼, 25분)를 사용하여 목적 생성물 (454 mg, 84%, 백색 고체)을 분리시켰다.

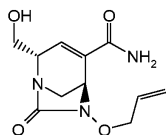
MS: 349 ES+ (C₁₇H₂₉N₃O₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.06 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.79 - 3.95 (m, 2 H) 4.34 (dt, *J*=5.90, 1.20 Hz, 2 H) 4.51 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H) 5.23 (ddt, *J*=10.43, 1.89, 1.01, 1.01 Hz, 1 H) 5.33 (dq, *J*=17.30, 1.60 Hz, 1 H) 5.80 - 6.00 (m, 1 H) 6.49 (dd, *J*=2.83, 0.94 Hz, 1 H) 7.08 (br. s., 1 H) 7.51 (br. s., 1 H)

[0727]

중간체 109: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드

[0728]



[0729]

(2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드 (중간체 108, 450 mg, 1.2 mmol)를 THF (약 7 mL) 중에 용해시키고; 반응 용기 중의 공기를 배기시키고, 아르곤으로 재충전하고, 용액을 빙조에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 여기에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 M) (1.5 mL, 1.5 mmol)를 적가하였다. 1시간 후, LCMS에 의한 혼합물의 분석은 출발 물질의 소모 및 1개의 주요 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 메틸렌 클로라이드 중에 용해시켰다. 정상 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 0-10% 메탄올, 25-g 칼럼, 25분)를 사용하여 목적 생성물 (284 mg, 92%, 백색 고체)을 분리시켰다.

[0730]

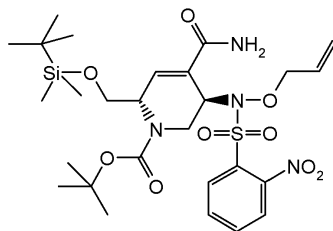
MS: 254 ES+ (C₁₁H₁₅N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.04 - 3.28 (m, 2 H) 3.54 - 3.80 (m, 3 H) 4.34 (dt, *J*=6.00, 1.16 Hz, 2 H) 4.50 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 5.18 - 5.27 (m, 1 H) 5.33 (dq, *J*=17.28, 1.54 Hz, 1 H) 5.78 - 6.02 (m, 1 H) 6.52 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.49 (br. s., 1 H)

[0731]

중간체 110: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[0732]



[0733]

N-(알릴옥시)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드 대신에 시약으로서 N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 9, 2.24 g, 8.69 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 중간체 104로부터 중간체 105를 제조하는 것과 동일한 절차를 사용하여 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 104, 3.36 g, 8.69 mmol)로부터 표제 화합물 (4.0 g, 74%)을 제조하였다.

[0734]

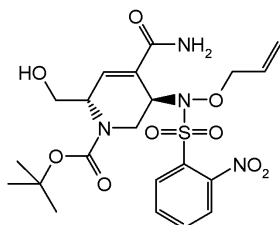
MS: 627 ES+ (C₂₇H₄₂N₄O₉SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.02 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.36 (br. s., 9 H) 2.84 - 3.22 (m, 1 H) 3.59 - 3.77 (m, 2 H) 4.10 - 4.46 (m, 3 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.82 (d, *J*=13.22 Hz, 1 H) 5.08 - 5.42 (m, 2 H) 5.63 - 5.93 (m, 1 H) 6.72 - 6.83 (m, 1 H) 7.37 (br. s., 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 1 H) 7.85 (dt, *J*=8.21, 4.01 Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 2 H) 8.00 - 8.11 (m, 1 H)

[0735]

[0736]

중간체 111: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-카르바모일-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0737]

[0738]

중간체 108로부터 중간체 109를 제조하는 것과 동일한 절차를 사용하여 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 110, 1.2 g, 1.80 mmol)로부터 표제 화합물 (617 mg, 67%)을 제조하였다.

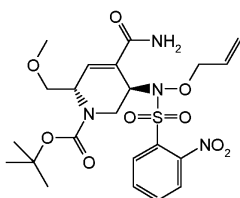
MS: 513 ES+ (C₂₁H₂₈N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.19 - 1.56 (m, 9 H) 2.86 - 3.20 (m, 1 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.89 - 4.65 (m, 4 H) 4.82 (d, *J*=11.14 Hz, 1 H) 4.94 - 5.07 (m, 1 H) 5.12 - 5.36 (m, 2 H) 5.57 - 5.92 (m, 1 H) 6.70 - 7.10 (m, 2 H) 7.36 (br. s., 1 H) 7.78 - 7.89 (m, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.83 Hz, 2 H) 8.00 - 8.14 (m, 1 H)

[0739]

[0740]

중간체 112: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-카르바모일-2-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0741]

[0742]

아세트ونی트릴 (~ 4 mL) 중 중간체 111 (427 mg, 0.83 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (6 당량) (311 μ l, 5.00 mmol)의 용액을 주위 조건 하에 제조하고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 혼합물 중에 산화은 (1.1 당량) (212 mg, 0.92 mmol)을 현탁시켰다. 혼합물을 알루미늄 호일의 사용을 통해 광으로부터 보호하고, TLC (1:1 아세트ونی트릴:DCM) 및 LCMS에 의한 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지 약 3일 동안 교반하였다. 0.45 μ 필터를 통한 반응 혼합물의 여과로 청동색 용액을 수득하였다. 이것을 진공 하에 농축시키고, 메틸렌 클로라이드 중에 재용해시켰다. 조 혼합물을 정상 크로마토그래피 (DCM 중 10-50% 아세트ونی트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물을 무색 잔류물 (109 mg, 25%)로서 수득하였다. 단리된 물질을 특성화의 용이성을 위해 동결건조시켰다 (백색 분말).

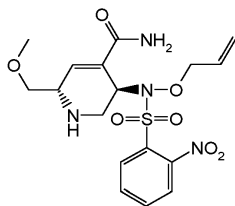
MS: 527 ES+ (C₂₂H₃₀N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.38 (d, *J*=6.99 Hz, 9 H) 2.82 - 3.15 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.44 (d, *J*=3.02 Hz, 2 H) 3.90 - 4.39 (m, 3 H) 4.46 - 4.94 (m, 2 H) 5.13 - 5.33 (m, 2 H) 5.64 - 5.89 (m, 1 H) 6.71 - 6.84 (m, 1 H) 6.86 - 7.15 (m, 1 H) 7.35 (br. s., 1 H) 7.85 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.90 - 8.15 (m, 3 H)

[0743]

[0744]

중간체 113: (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-6-(메톡시메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사이드



[0745]

[0746]

디클로로메탄 (10 mL) 중 중간체 112 (729 mg, 1.38 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2133 μ l, 27.69 mmol)을 첨가하였다. 이 용액은 첨가 후에 약간 더 짙어졌다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, LCMS 분석이 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 (~ 45분) 교반하였다. 이 때, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔에 녹이고, 음파처리한 다음, 톨루엔을 진공 하에 제거하였다. 이것을 2회 반복하여 고순도의 오렌지색 고체가 획득되었음을 양성자 NMR에 의해 확인하였다. 생성물을 추가 정제 없이 계속 사용하였다.

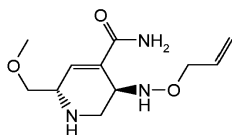
MS: 427 ES⁺ (C₁₇H₂₂N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.24 - 3.38 (m, 5 H) 3.53 - 3.71 (m, 2 H) 4.28 (m, *J*=11.10, 6.40 Hz, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 5.20 - 5.35 (m, 2 H) 5.84 (ddt, *J*=17.14, 10.43, 6.42, 6.42 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 8.01 - 8.15 (m, 3 H) 8.85 - 9.45 (m, 1 H)

[0747]

[0748]

중간체 114: (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-(메톡시메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-카르복사아미드



[0749]

[0750]

중간체 106으로부터 중간체 107을 제조하는 것과 동일한 절차 및 분리 기술을 사용하여 (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-6-(메톡시메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사아미드 (중간체 113, 734 mg, 1.36 mmol)로부터 상기 중간체를 제조하였다. 표제 화합물은 오렌지색 오일 (173 mg, 53%)이었다.

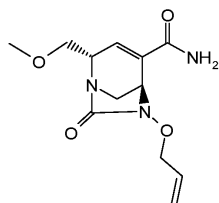
MS: 242 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 1 H) 2.94 (dd, *J*=12.94, 3.30 Hz, 1 H) 3.22 - 3.53 (m, 4 H) 3.26 (s, 3 H) 3.61 (br. s., 1 H) 4.11 (dt, *J*=5.62, 1.25 Hz, 2 H) 5.09 - 5.29 (m, 2 H) 5.92 (ddt, *J*=17.33, 10.48, 5.74, 5.74 Hz, 1 H) 6.34 - 6.49 (m, 1 H) 6.65 (dd, *J*=3.21, 0.76 Hz, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.39 (br. s., 1 H)

[0751]

[0752]

중간체 115: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사아미드



[0753]

[0754]

아세트오니트릴 (45 mL) 중 (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-(메톡시메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-카르복사아미드 (중간체 114, 125 mg, 0.52 mmol) 및 트리에틸아민 (210 mg, 2.07 mmol)의 용액을 제조하였다. 이것에 1분 동안 아르곤을 불어넣었다. 이어서, 용액을 아르곤 분위기 하에 두고, 빙조에서 15분 동안 냉각시켰다. 여기에 0.1 mL/분의 속도로 시린지 펌프를 통해 5 mL 아세트오니트릴 중 디포스젠 (56 mg, 0.28 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (DCM 중 0-7% 메탄올)로 처리

하여, 고진공의 적용 시, 연황색 발포체 60 mg (43%)을 수득하였다.

MS: 268 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.27 - 3.42 (m, 5 H) 3.59 - 3.77 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H)

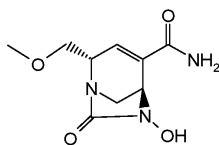
4.36 - 4.55 (m, 3 H) 5.27 - 5.31 (m, 1 H) 5.32 - 5.36 (m, 1 H) 5.38 - 5.70 (m, 2 H) 5.92 - 6.13 (m,

1 H) 6.39 (dd, *J*=3.02, 1.13 Hz, 1 H)

[0755]

[0756]

중간체 116: (2S,5R)-6-히드록시-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드



[0757]

[0758]

디클로로메탄 (2 mL) 중 중간체 115 (60 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액을 제조하고, 질소 분위기 하에 두었다. 여기에 아세트산 (25.7 μ l, 0.45 mmol)에 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (259 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 질소 하에 약 60분 동안 교반하였다. LCMS 분석에 의해 나타난 바와 같은 출발 물질의 완전한 소모 시, 용매를 진공 하에 제거하였다. MeCN의 첨가로 황갈색 고체가 침전되었고, 이를 여과하고, 버렸다. 여과물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 목적 생성물 (21 mg, 41%, 백색 고체)을 역상 크로마토그래피 (100% 물)에 이어서 동결건조를 사용하여 분리시켰다.

MS: 228 ES⁺ (C₉H₁₃N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ: 3.38 (dt, *J*=3.26, 1.68 Hz, 2 H) 3.46 (s, 3 H) 3.68 - 3.83

(m, 2 H) 4.05 (td, *J*=5.76, 3.02 Hz, 1 H) 4.38 - 4.44 (m, 1 H) 6.58 (dd, *J*=2.93, 1.04 Hz, 1 H)

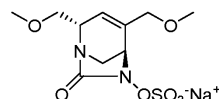
[0759]

[0760]

실시예 13

[0761]

(2S,5R)-2,4-비스(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염



[0762]

[0763]

DCM (3 mL) 중 중간체 124 (100mg, 0.37 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 아세트산 (0.043 mL, 0.75 mmol) (Na₂SO₄ 상에서 건조시킴) 및 Pd(PPh₃)₄ (215 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 출발 물질의 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 이어서, 이것을 물 중 5 mL 10% CH₃CN으로 희석하고, 30g 이스코 골드(SCO gold) C18 칼럼 상에 로딩하고, 5분 동안 0% CH₃CN에 이어서 15분에 걸쳐 0-50% CH₃CN/H₂O로 용리시켰다. 수 개의 첫 번째 분획을 수집하고, 동결건조시켜 황색 오일 (126 mg)을 수득하였다. 오일을 실온에서 피리딘 (3 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, SO₃-Pyr (353 mg, 2.22 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 용액을 농축 건조시키고, 2 x 5 mL 톨루엔과 공비시켰다. 이어서, 조 물질을 ~30g 전처리 다우엑스 수지에 적용하였다 (2시간 동안 200 mL 2N NaOH에 이어서 패킹하고, 중성 pH가 될 때까지 H₂O로 세척함). 이어서, 중력 칼럼을 사용하여 H₂O로 정제하여 10 mL마다 수집하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 백색 고체를 수득한 다음, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 ~20mg 백색 고체를 수득하였다.

MS: 309 ES⁺ (C₁₀H₁₆N₂O₇S)

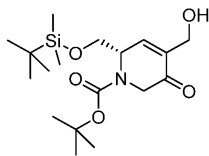
¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 3.31 (s, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.57 - 3.77 (m, 2 H) 3.96 -

4.12 (m, 3 H) 4.24 (s, 1 H) 5.62 (br. s., 1 H)

[0764]

[0765]

중간체 117: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(히드록시메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0766]

[0767]

DCM (900 mL) 및 MeOH (350 mL)의 혼합물 중 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 7, 18g, 52.71 mmol)의 용액에 실온에서 연속적으로 포름알데히드 (42.8 mL, 527.06 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.692 mL, 3.16 mmol)을 첨가하였다. 용액을 TLC (4:1 Hex/EA)가 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 2-3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이것을 감압 하에 농축시키고, 120g 실리카 겔 칼럼 (0-50% Hex/EA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.00 g, 102%)을 오일로서 수득하였다.

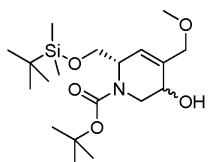
MS: 372 ES⁺ (C₁₈H₃₃NO₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.13 - 0.08 (m, 6 H) 0.73 - 0.97 (m, 9 H) 1.43 (s, 9 H) 3.87 (m, 3 H) 4.11 (m, 2 H) 4.22 - 4.39 (m, 1 H) 4.69 - 4.86 (m, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 6.92 - 7.07 (m, 1 H).

[0768]

[0769]

중간체 118: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0770]

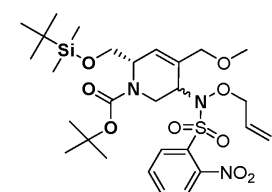
[0771]

DCM (180 mL) 중 중간체 117 (7.3 g, 19.65 mmol)의 교반 용액에 N1,N1,N8,N8-테트라메틸나프탈렌-1,8-디아민 (25.3 g, 117.89 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이것을 0℃로 냉각시키고, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (8.72 g, 58.94 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 LCMS가 출발 물질이 모두 소모되었음을 나타낼 때까지 실온에서 수 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 100 mL Et₂O에 녹이고, 여과하고, 100 mL Et₂O로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 10% 시트르산, 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 MeOH (180 mL)에 녹이고, 0℃로 냉각시킨 다음, 염화세륨 (III) (7.32 g, 19.65 mmol)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, NaBH₄ (0.743 g, 19.65 mmol)를 고체로서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 백색 고체를 200 mL Et₂O 중에 재용해시키고, 10% 시트르산, NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (20-80% Hex/EA, 80g)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.20 g, 81%)을 무색 오일 (2종의 부분입체 이성질체의 ~3.8:1 혼합물)로서 수득하였다.

[0772]

[0773]

중간체 119: (S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0774]

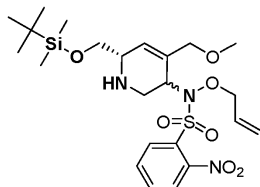
[0775]

톨루엔 (140 mL) 중 중간체 118 (6.2 g, 16.00 mmol), N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (4.34 g, 16.80 mmol) 및 트리페닐포스핀 (5.03 g, 19.20 mmol)의 교반 용액에 실온에서 (E)-디이소프로필 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (3.67 g, 17.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 이어서, 혼합물을

농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (120g, 0-100% Hex/EA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.80 g, 88%)을 오일로서 수득하였다.

MS: 628 ES+ (C₂₈H₄₅N₃O₉SSi)

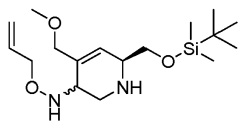
중간체 120: (S)-N-(알릴옥시)-N-(6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술포나미드



실온에서 DCM (120 mL) 중 중간체 119 (8.8 g, 14.02 mmol)의 용액을 브로민화아연 (9.47 g, 42.05 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되어 2급 아민이 수득되었음을 나타내었다. 이것을 여과하고, DCM으로 세척하였다. DCM 층을 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에 흡착시키고, 실리카 겔 칼럼 (40g, 20-80% hex/EA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.00 g, 67.6%)을 오일로서 수득하였다.

MS: 528 ES+ (C₂₃H₃₇N₃O₇SSi)

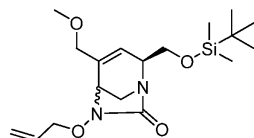
중간체 121: (S)-O-알릴-N-(6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민



아세트니트릴 (100 mL) 중 중간체 120 (5g, 9.47 mmol) 및 K₂CO₃ (7.86 g, 56.85 mmol)의 교반 현탁액에 PhSH (3.90 mL, 37.90 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 여과하고, 농축시킨 다음, DCM으로 희석하고, 일회용 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (0-100% Hex/EA, 80g 이스코)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.04g, 63%)을 오일로서 수득하였다.

MS: 343 ES+ (C₁₇H₃₄N₂O₃Si)

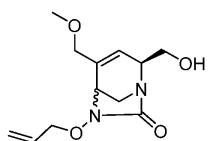
중간체 122: (S)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(메톡시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



아세트니트릴 (500 mL) 중 중간체 121 (2.04 g, 5.96 mmol)의 교반 용액, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (4.15 mL, 23.82 mmol)에 0℃에서 시린지 펌프 (0.1ml/분)를 통해 20 mL CH₃CN 중 용액으로서의 트리포스젠 (0.721 g, 2.38 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 0℃에서 실온까지 밤새 가온되도록 하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 용액을 농축시켜 잔류물을 수득한 다음, 이를 150 mL EtOAc에 녹이고, 5% 시트르산, NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (40g, 0-60% Hex/EA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.700 g, 77%)을 오일로서 수득하였다.

MS: 369 ES+ (C₁₈H₃₂N₂O₄Si)

[0789] 중간체 123: (S)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-4-(메톡시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온

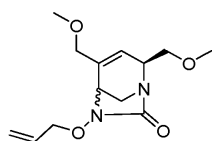


[0790]

[0791] 0℃에서 THF (40 mL) 중 중간체 122 (1.7g, 4.61 mmol)의 교반 용액에 TBAF (6.92 mL, 6.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 소멸 및 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (40g, 50-100% Hex/EA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.050 g, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0792] MS: 255 ES⁺ (C₁₂H₁₈N₂O₄)

[0793] 중간체 124: (S)-6-(알릴옥시)-2,4-비스(메톡시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[0794]

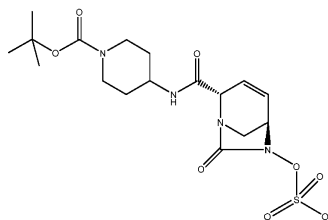
[0795] ACN (12 mL) 중 중간체 123 (0.3g, 1.18 mmol)의 교반 용액에 아이오도메탄 (0.734 mL, 11.80 mmol) 및 산화은 (1.094 g, 4.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 알루미늄 호일로 포장하여 밤새 교반하였다. LCMS는 생성물을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (40g, 0-100% Hex/EA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.100 g, 31.6%)을 오일로서 수득하였다.

[0796] MS: 269 ES⁺ (C₁₃H₂₀N₂O₄)

[0797]

[0797] 실시예 14

[0798] (2S,5R)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르바모일)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염



[0799]

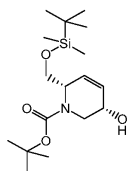
[0800] 비커 내에서, 다우엑스 수지 50WX8 (15 g)을 2N 수산화나트륨 (39.3 mL, 78.69 mmol) 중에서 20분 동안 교반함으로써 조건화시키고, 카트리지 상에 로딩하고, 물로 pH = 7이 될 때까지 세척한 다음, 아세톤/물 (1/1)에 이어서 물로 다시 행구었다. 포스포늄 염 (중간체 132, 140 mg)을 물 및 최소량의 아세톤을 사용하여 로딩하고, 물로 용리시켰다. 분획을 직접 동결시키고, 동결건조시켜 백색 고체 (39 mg)로서 목적 나트륨 염을 수득하였다.

[0800] MS: 445 (M-H) (C₁₇H₂₆N₄O₈S⁻ [Na⁺])

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.40 - 1.45 (s, 9 H) 1.70 (m, 2 H) 2.79 - 2.86 (m, 2 H) 3.21 (d, 1 H) 3.85 (dd, 2 H) 3.75 (m, 1 H) 3.80 - 3.93 (m, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 1 H) 4.25 (s, 1 H) 5.82 (d, 1 H) 6.30 - 6.36 (m, 1 H)

[0801]

[0802] 중간체 125: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0803]

[0804]

0℃에서 50 mL MeOH 중 염화세륨 (4.36 g, 11.71 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 50, 4.00 g, 11.71 mmol)의 교반 용액에 NaBH₄ (0.443 g, 11.71 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 10% 시트르산 (수성), H₂O 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (25g, 20-40% Hex/EA)에 의해 정제하여 목적 생성물 (2.6 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS: 344 ES⁺ (C₁₇H₃₃NO₄Si)

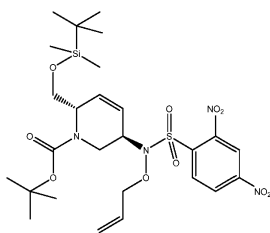
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.10 - 0.07 (m, 6 H) 0.65 - 0.88 (m, 9 H) 1.25 (br. s., 6 H)

3.60 (d, *J*=5.67 Hz, 3 H) 5.08 (d, *J*=5.10 Hz, 1 H) 5.67 (br. s., 1H) 5.72 - 5.86 (m, 1 H)

[0805]

[0806]

중간체 126: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0807]

[0808]

톨루엔 (380 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 125, 17.50 g, 50.94 mmol), 인 트리페닐 (14.70 g, 56.04 mmol), N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐술폰아미드 (16.22 g, 53.49 mmol)의 교반 용액에 실온에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (11.03 mL, 56.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (220g, 0-40% Hex/EA)에 의해 정제하여 목적 생성물 (30.8 g)을 황색 검로서 수득하였다.

MS: 429 ES⁺ (C₂₆H₄₀N₄O₁₀SSi)

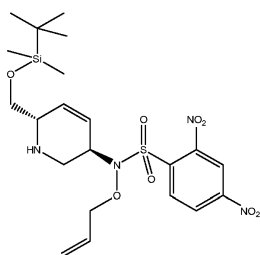
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.10 - 0.07 (m, 6 H) 0.65 - 0.88 (m, 9 H) 1.25 (br. s., 6 H)

1.32 (s, 4 H) 5.14 (d, *J*=10.01 Hz, 2 H) 8.01 (dd, *J*=9.25, 1.89 Hz, 4 H) 8.10 (s, 1 H)

[0809]

[0810]

중간체 127: N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드



[0811]

[0812]

실온에서 질소 하에 DCM (250 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2,4-디니트로페닐술폰아미도)-2-

((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 126, 19.5 g, 31.01 mmol)의 교반 용액에 브로민화아연 (20.95 g, 93.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 (LCMS는 반응이 투명한 것임을 나타냄), 50 mL DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일 (17.5g)로서 목적 생성물을 수득하였다.

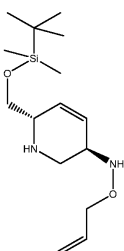
MS: 529 ES⁺ (C₂₁H₃₂N₄O₈Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*): -0.17 - 0.11 (m, 6 H) 0.65 - 0.87 (m, 9 H) 3.1(m, 2H), 3.75(m, 3H) 4.6(m 3H) 5.26 (d, *J*=8.69 Hz, 2 H) 5.86 (m, *J*=8.69 Hz, 3 H) 8.17 - 8.57 (m, 3 H)

[0813]

[0814]

중간체 128: O-알릴-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민



[0815]

[0816]

아세트니트릴 (700 mL) 중 N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드 (중간체 127, 17.50 g, 33.10 mmol) 및 탄산칼륨 (13.73 g, 99.31 mmol)의 교반 현탁액에 벤젠티올 (5.10 ml, 49.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 일회용 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (DCM 중 0-4% MeOH) 상에서 정제하여 목적 생성물을 황색 오일 (5.6 g)로서 수득하였다.

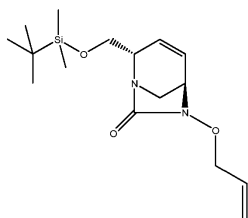
MS: 299 ES⁺ (C₁₅H₃₀N₂O₂Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): -0.08 - 0.09 (m, 6 H) 0.75 - 0.92 (m, 9 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 3.03 (dd, *J*=11.71, 4.72 Hz, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 3.37 (td, *J*=4.58, 2.36 Hz, 1 H) 3.41 - 3.49 (m, 2 H) 4.08 (dt, *J*=5.57, 1.37 Hz, 2 H) 5.04 - 5.27 (m, 2 H) 5.61 - 5.80 (m, 2 H) 5.80 - 6.00 (m, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.37 Hz, 1 H)

[0817]

[0818]

중간체 129: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[0819]

[0820]

아세트니트릴 (560 mL) 중 O-알릴-N-((3R,6S)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민 (중간체 128, 2.0 g, 6.70 mmol)의 교반 용액에, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (4.67 ml, 26.80 mmol)을 첨가하였다. 40 mL CH₃CN 중에 용해시킨 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (0.795 g, 2.68 mmol)를 시린지 펌프를 통해 (속도 0.1ml/분으로) 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (12g, 0-25% Hex/EA)에 의해 정제하여 목적 생성물을 무색 오일 (1.64 g)로서 수득하였다.

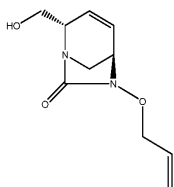
MS: 325 ES+ (C₁₆H₂₈N₂O₃Si)

[0821]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.05 - 0.07 (m, 6 H) 0.67 - 0.87 (m, 9 H) 2.92 - 3.08 (m, 1 H) 3.32 (d, *J*=11.14 Hz, 1 H) 3.48 - 3.62 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 2 H) 3.87 (dd, *J*=5.00, 2.74 Hz, 1 H) 4.29 (dt, *J*=6.00, 1.25 Hz, 2 H) 5.09 - 5.39 (m, 2 H) 5.50 - 6.02 (m, 2 H) 6.11 - 6.39 (m, 1 H)

[0822]

[0823] 중간체 130: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[0824]

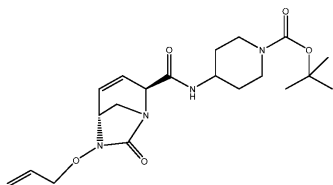
[0825] THF (40 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 129, 1.64 g, 5.05 mmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (6.06 mL, 6.06 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (40g, 50-100% Hex/EA)에 의해 정제하여 목적 생성물 (1.03g)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 211 ES+ (C₁₀H₁₄N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 3.31 - 3.37 (m, 2 H) 3.69 - 3.81 (m, 2 H) 3.88 (dd, *J*=4.34, 1.51 Hz, 1 H) 3.97 - 4.11 (m, 1 H) 4.46 (ddt, *J*=7.86, 6.63, 1.06, 1.06 Hz, 2 H) 5.24 - 5.45 (m, 2 H) 5.56 - 5.72 (m, 1 H) 5.92 - 6.18 (m, 1 H) 6.30 - 6.49 (m, 1 H)

[0826]

[0827] 중간체 131: tert-부틸 4-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트



[0828]

[0829] 실온에서 습윤 아세트니트릴 (60 mL) (0.75 부피% 물) 중 과아이오딘산 (6 g, 31.26 mmol)의 용액에 산화크로뮴 (VI) (10 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 완전한 용해가 달성될 때까지 교반하였다. 이 오르토퍼아이오딘산 용액을 후속 단계에 사용하였다.

[0830]

실온에서 습윤 CH₃CN (10 mL) (0.75 부피% 물) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(히드록시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 130, 216 mg, 1.03 mmol)의 교반 용액에, 사전에 형성시킨 오르토퍼아이오딘산 용액 9 mL를 적가하였다. 이어서, EtOAc 50 mL를 첨가할 때, 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. 유기 용액을 소량의 물 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 담황색 오일을 조 산 (200 mg)으로서 수득하였다. 0℃에서 DMF (5 mL) 중 조 산의 용액에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (214 mg, 1.07 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (509 mg, 1.34 mmol) 및 TEA (497 μL, 3.57 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 35분 동안 교반한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수 및 물로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (12g 칼럼, 50%-100% EtOAc)로 목적 생성물을 무색 오일 (110 mg)로서 수득하였다.

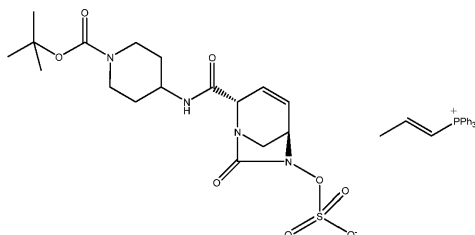
MS: 407 ES⁺(C₂₀H₃₀N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ : 1.31 - 1.43 (m, 2 H) 1.42 - 1.51 (m, 9 H) 1.90 (br. s., 2 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 3.01 (d, *J*=10.39 Hz, 1 H) 3.38 (dd, *J*=10.48, 1.61 Hz, 1 H) 3.85 (dd, *J*=5.00, 3.12 Hz, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 3 H) 5.22 - 5.45 (m, 2 H) 5.93 - 6.08 (m, 1 H) 6.15 (dd, *J*=9.35, 3.30 Hz, 1 H) 6.32 - 6.50 (m, 1 H) 6.84 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H)

[0831]

[0832]

중간체 132: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르바모일)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0833]

[0834]

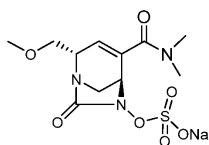
DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 131, 110 mg, 0.52 mmol)의 용액에 질소 하에 실온에서 AcOH (59.2 μ l, 1.03 mmol) (Na₂SO₄ 상에서 건조시킴) 및 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0) (597 mg, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 피리딘 (10 mL)에 이어서 피리딘/삼산화황 착물 (493 mg, 3.10 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시킨 ($\leq 30^\circ\text{C}$) 다음, 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 아세톤 (5에서 100%)) 상에서 정제하여 회백색 고체 (140 mg)를 수득하였다.

[0835]

실시예 15

[0836]

(2S,5R)-4-(디메틸카르바모일)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염



[0837]

[0838]

다우엑스(R) 50WV8 100-200 메쉬 이온 교환 수지 (0.63 g, 9.41 μ mol)를 2N NaOH (1.6 mL, 3.20 mmol) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 카트리지 내로 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물에 이어서 물로 세척하였다. (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-4-(디메틸카르바모일)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 144, 6 mg, 9.41 μ mol)를 물에 녹였다. 황색 용액을 수지 상에 로딩하고, 물을 통해 세척하였다. 생성물을 수집하였다. 동결건조기 상에서 건조시켜 회백색 고체로서 목적 생성물 (3.3 mg, 98%)을 수득하였다.

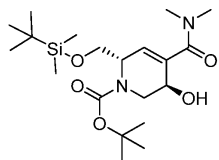
MS: 334 ES⁻ (C₁₁H₁₆N₃O₇SNa)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 2.99 (s, 7 H) 3.13 (s, 7 H) 3.44 (s, 6 H) 3.56 (d, *J*=1.70 Hz, 4 H) 3.65 - 3.79 (m, 5 H) 4.24 (ddd, *J*=8.34, 4.47, 3.01 Hz, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 5.97 (d, *J*=1.88 Hz, 2 H)

[0839]

[0840]

중간체 133: (2S,5R)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0841]

[0842]

상부에 질소 유입구를 갖춘 환류 응축기, 고무 격막, 및 자기 교반 막대가 구비된 건조 2-구 둥근 바닥 플라스크를 톨루엔 (7.5 mL)으로 충전하고, 질소로 간략하게 플러싱한 후 헥산 (3.5 mL, 7.0 mmol) 중 트리메틸알루미늄을 격막을 통해 플라스크 내로 주입하였다. 용액을 교반하고, 빙염조에서 -10℃ 내지 -15℃에서 냉각시키고, THF (3.36 mL, 6.72 mmol) 중 디메틸아민을 시린지로 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결되고 20분 후에, 냉각조를 제거하고, 플라스크의 내용물을 교반되도록 하고, 45분 기간에 걸쳐 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 톨루엔 (3 mL) 중 (2S,5R)-1-tert-부틸 4-메틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트 (중간체 102, 2.25 g, 5.60 mmol)의 용액을 제조하고, 질소 하에 격막을 통해 2-구 플라스크 내로 주입하였고, 즉시 버블링이 관찰되었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 소량 남은 출발 물질을 나타내었다. $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ 의 또 다른 배치를 1 mL 톨루엔 중 0.6 mL 아민 및 0.6 mL AlMe_3 을 사용하여 제조하고, 반응 믹스 내로 전달하였다. 반응물을 3시간 더 교반하였다. 이어서, 반응물을 1M HCl 7.82 mL (7.82 mmol)의 느리고 조심스러운 첨가에 의해 가수분해시켰다. 이어서, 혼합물을 30분 동안 교반하여 완전한 가수분해를 보장하였다. 상부 유기 층을 분리하고, 수성 층을 50 mL 분량의 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 목적 생성물 (2.194 g, 94%)을 투명한 갈색 오일로서 수득하였다.

MS: 415 ES⁺ ($\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (s, 6 H) 0.83 - 0.86 (m, 9 H) 1.40 - 1.44 (m, 9 H) 2.91

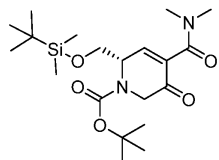
(br. s., 7 H) 3.66 - 3.73 (m, 2 H) 4.04 (m, J=7.00 Hz, 1 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 1

H) 4.98 (d, J=6.22 Hz, 1 H) 5.88 (d, J=3.58 Hz, 1 H)

[0843]

[0844]

중간체 134: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0845]

[0846]

DCM (65 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 133, 2.194 g, 5.29 mmol)를 빙조에서 냉각시킨 다음, DCM (26.5 mL, 7.94 mmol) 중 데스-마르틴(Dess-Martin) 피아이오디난을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 용액을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (10-75% EA/EtOAc)를 통해 정제하여 목적 생성물 (1.050 g, 48.1%)을 수득하였다.

MS: 413 ES⁺ ($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

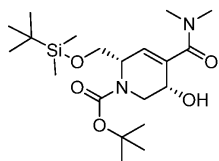
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (s, 6 H) 0.83 (s, 9 H) 1.44 (s, 9 H) 2.81 (s, 3 H) 2.89 (s, 3

H) 3.79 - 4.02 (m, 3 H) 4.30 - 4.48 (m, 1 H) 4.72 - 4.87 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H)

[0847]

[0848]

중간체 135: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0849]

[0850]

0℃에서 1 mL MeOH 중 염화세륨 (III) 7수화물 (0.948 g, 2.54 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 134, 1.05 g, 2.54 mmol)의 교반 용액에 소듐 테트라히드로보레이트 (0.096 g, 2.54 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, NH₄Cl (수성), H₂O 및 에테르로 희석하였다. 에테르 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (1.034 g, 98%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

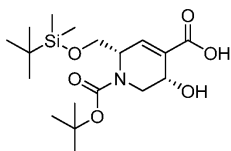
MS: 415 ES+ (C₂₀H₃₈N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.76 - 0.92 (m, 9 H) 1.30 - 1.48 (m, 9 H) 2.71 - 3.05 (m, 7 H) 3.74 (d, *J*=4.71 Hz, 2 H) 4.18 (br. s., 3 H) 5.34 (d, *J*=5.46 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H)

[0851]

[0852]

중간체 136: (3S,6S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-히드록시-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산



[0853]

[0854]

(2S,5S)-1-tert-부틸 4-메틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트 (중간체 101, 4.22 g, 10.51 mmol)를 THF (64.0 mL) 및 물 (32 mL) 중에 용해시킨 다음, LiOH (0.277 g, 11.56 mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (4.07 g, 100%)을 투명 오일로서 수득하였다.

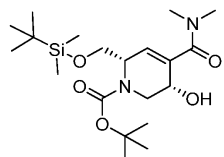
MS: 386 ES- (C₁₈H₃₃NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.04 (s, 6 H) 0.84 - 0.90 (m, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.73 - 2.88 (m, 1 H) 3.75 (d, *J*=5.46 Hz, 2 H) 4.25 (t, *J*=7.16 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 5.15 (br. s., 1 H) 6.65 (d, *J*=3.96 Hz, 1 H) 12.46 (br. s., 1 H)

[0855]

[0856]

중간체 137: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0857]

[0858]

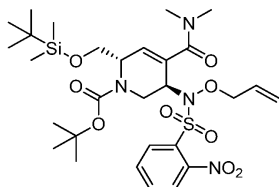
실온에서 DMF (20 mL) 중 (3S,6S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-6-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-히드록시-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산 (중간체 136, 4.07 g, 10.50 mmol)의 용액에 THF (5.25 mL, 10.50 mmol) 중 2M 디메틸아민, HATU (5.99 g, 15.75 mmol)에 이어서 DIEA (5.50 mL, 31.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응을 출발 물질이 소모될 때까지 시행한 다음, 물로 쉐킷하고, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 용액을 염수로 세척하고, 플래쉬 크로마토그래피 (35-100% EA/Hex)를 통해 정제하여 목적 생성물 (3.05 g, 70.0%)을 분홍색 유리질 고체로서 단리시켰다.

MS: 415 ES⁺ (C₂₀H₃₈N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.03 (s, 6 H) 0.76 - 0.92 (m, 9 H) 1.30 - 1.48 (m, 9 H) 2.71 - 3.05 (m, 7 H) 3.74 (d, *J*=4.71 Hz, 2 H) 4.18 (br. s., 3 H) 5.34 (d, *J*=5.46 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H)

[0859]

[0860] 중간체 138: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

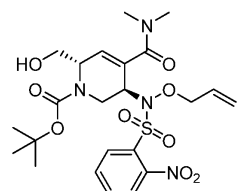


[0861]

[0862] 톨루엔 (65 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 137, 3.09 g, 7.45 mmol), N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (2.348 g, 9.09 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.150 g, 8.20 mmol)의 교반 현탁액을 염빙조에서 냉각시킨 다음, (E)-디이소프로필 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (1.588 mL, 8.20 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (25-75% EA/Hex)를 통해 정제하여 목적 생성물 (4.0 g, 82%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0863]

[0864] 중간체 139: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(디메틸카르바모일)-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

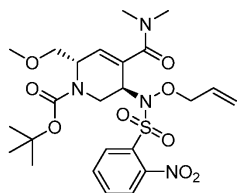


[0865]

[0866] THF (20 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸-실릴옥시)메틸)-4-(디메틸카르바모일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 138, 4 g, 6.11 mmol)를 질소로 충전하고, 빙조에서 냉각시켰다. 이 용액에 THF (7.33 mL, 7.33 mmol) 중 1M TBAF를 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (0-20% MeOH-DCM)를 통해 정제하여 목적 생성물 (2.98 g, 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0867]

[0868] 중간체 140: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(디메틸카르바모일)-2-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0869]

[0870]

(2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(디메틸카르바모일)-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 139, 1.64 g, 3.03 mmol) 및 산화은 (2.81 g, 12.13 mmol)을 아세트 니트릴 (40 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 N₂ 하에 아이오도메탄 (1.897 mL, 30.34 mmol)을 첨가하고, 5일에 걸쳐 광으로부터 보호하면서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 행구고, 조 생성물을 실리카 겔 상에 로딩하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 목적 생성물 (1.643 g, 98%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

MS: 555 ES⁺ (C₂₄H₃₄N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38 (d, J=7.35 Hz, 9 H) 2.57 - 3.20 (m, 7 H) 3.22 (s, 3 H)

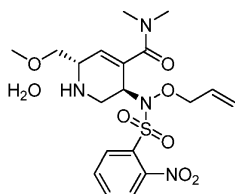
3.44 (d, J=3.58 Hz, 2 H) 4.08 - 4.35 (m, 3 H) 4.57 - 4.82 (m, 2 H) 5.17 - 5.31 (m, 2 H) 5.73 - 5.90

(m, 1 H) 6.16 - 6.32 (m, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 1 H) 7.99 (d, J=6.22 Hz, 3 H)

[0871]

[0872]

중간체 141: (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-6-(메톡시메틸)-N,N-디메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드



[0873]

[0874]

DCM (8 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(디메틸카르바모일)-2-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 140, 1.642 g, 2.96 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4.33 mL, 56.25 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 첨가 시, 용액의 색은 즉시 분홍색으로 변화하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 조 생성물을 DCM 중에 재용해시키고, 0.5N NaOH, 염수로 세척하고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (1.346 g, 100%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다.

MS: 455 ES⁺ (C₁₉H₂₆N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.62 - 3.03 (m, 9 H) 3.20 - 3.28 (m, 5 H) 3.55 (br. s., 1 H)

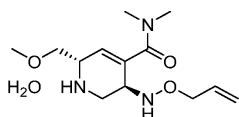
4.31 - 4.44 (m, 1 H) 4.48 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 4.65 (br. s., 1 H) 5.19 - 5.33 (m, 2 H) 5.81 - 5.97

(m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 7.95 - 8.09 (m, 2 H)

[0875]

[0876]

중간체 142: (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-(메톡시메틸)-N,N-디메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드



[0877]

[0878]

아세트니트릴 (50 mL) 중 (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-6-(메톡시메틸)-N,N-디메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드 (중간체 141, 1.346 g, 2.96 mmol) 및 탄산칼륨 (2.456 g, 17.77 mmol)의 용액에 벤젠티올 (1.825 mL, 17.77 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시킨 다음, 조 혼합물을 DCM 및 약간의 MeOH 중에 재용해시키고, 여과하고, 실리카 겔 상에 로딩하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-20% MeOH/DCM)를 통해 정제하고, 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (0.725 g, 91%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

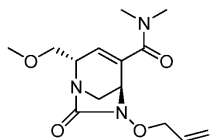
MS: 270 ES⁺ (C₁₃H₂₃N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.78 - 3.00 (m, 9 H) 3.20 - 3.28 (m, 5 H) 3.46 (br. s., 1 H)
3.58 (d, *J*=8.10 Hz, 1 H) 4.02 (dt, *J*=5.51, 1.39 Hz, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 2 H) 5.79 - 5.92 (m, 2 H)
6.36 - 6.41 (m, 1 H)

[0879]

[0880]

중간체 143: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-N,N-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드



[0881]

[0882]

아세트니트릴 (350 mL) 중 (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-(메톡시메틸)-N,N-디메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드 (중간체 142, 725 mg, 2.69 mmol) 및 휘니그 염기 (1.880 mL, 10.77 mmol)의 용액을 빙염조에서 0°C 미만으로 냉각시킨 다음, ACN (22 mL) 중 트리포스겐 (320 mg, 1.08 mmol)의 용액을 0.1mL/분의 속도로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 완결 시, 용매를 제거하고, 조 혼합물을 EtOAc 중에 재용해시키고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (658 mg, 83%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

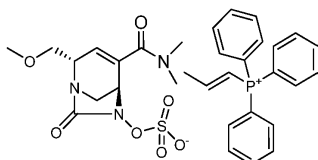
MS: 296 ES⁺ (C₁₄H₂₁N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.92 (br. s., 6 H) 3.16 - 3.22 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 1 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 3.92 (ddd, *J*=6.40, 4.99, 2.92 Hz, 1 H) 4.16 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H) 4.34 (dd, *J*=5.84, 1.32 Hz, 2 H) 5.20 - 5.35 (m, 2 H) 5.80 (dd, *J*=2.92, 1.04 Hz, 1 H) 5.81 - 5.95 (m, 1 H)

[0883]

[0884]

중간체 144: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-4-(디메틸카르바모일)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0885]

[0886]

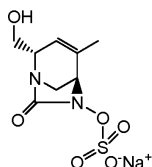
실온에서 CH₂Cl₂ (3 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-N,N-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드 (중간체 143, 115 mg, 0.39 mmol) 및 AcOH (0.045 mL, 0.78 mmol) (황산나트륨 상에서 건조시킴)의 용액에 질소 분위기 하에 Pd(Ph₃P)₄ (450 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 피리딘 (3.00 mL) 및 삼산화황 피리딘 착물 (496 mg, 3.12 mmol)을 첨가하고, N₂ 하에 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응 혼합물에서 LC/MS에 의해 목적 질량이 관찰되었다. 현탁액을 증발 건조시킨 다음, DCM 중에 재현탁시켰다. 고체를 0.2 μm 날진 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 80 mg 조 물질을 물/포름산을 사용한 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 이어서, 생성물을 동결건조시켜 약간 불순한 생성물 6 mg을 수득하였으며, 이를 후속 단계까지 불활성 분위기 하에 유지하였다.

[0887]

실시예 16

[0888]

(2S,5R)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0889]

[0890]

150 mL 비커 내에서, 다우엑스 수지 50WX8 (50 g)을 2N 수산화나트륨 (40 mL) 중에서 20분 동안 교반함으로써 조건화시키고, 카트리지 상에 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척한 다음, 아세톤/물 (1/1)에 이어서 물로 다시 세척하였다. (2S,5R)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)-메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트-(E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (중간체 145, 190 mg)을 물 및 최소량의 아세톤을 사용하여 로딩하고, 물로 용리시켰다. 분획을 직접 동결시키고, 동결건조시켜 화합물을 백색 고체 (130 mg)로서 수득하였고, 이를 역상 크로마토그래피 (물 중 MeCN: 0-4%)에 의해 정제하여 백색 고체를 목적 생성물 (31 mg)로서 수득하였다.

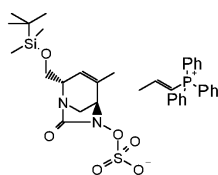
MS: 263 ES- (C₈H₁₂N₂O₆S [Na⁺])

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.76 (t, *J*=1.70 Hz, 3 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.41 - 3.52 (m, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 3.92 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H) 4.72 - 4.89 (m, 1 H) 5.27 (s, 1 H)

[0891]

[0892]

중간체 145: (2S,5R)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트-(E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄



[0893]

[0894]

DCM (20 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-메틸-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 13, 0.40 g, 1.18 mmol)의 용액에 질소 하에 실온에서 건조된 아세트산 (0.135 mL, 2.36 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.365 g, 1.18 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였고, LC/MS는 출발 물질이 사라졌음을 나타내었다. 이어서, 혼합물에 피리딘 (20mL)에 이어서 피리딘-삼산화황 (1.128 g, 7.09 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고 ($\leq 30^\circ\text{C}$), DCM 중에 재용해시키고, 여과하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (DCM 중 아세톤: 10-40%) 상에서 정제하여 백색 고체 (190 mg)를 목적 생성물로서 수득하였다.

MS: 377 ES- (C₁₄H₂₅N₂O₆SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : ppm -0.11 - 0.09 (m, 6 H) 0.73 - 0.88 (m, 9 H) 1.21 - 1.22 (m, 0 H) 1.71 (t, *J*=1.89 Hz, 3 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 3.03 (dd, *J*=11.05, 2.93 Hz, 1 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 3.60 - 3.79 (m, 2 H) 3.88 (d, *J*=3.02 Hz, 1 H) 5.20 (dt, *J*=2.74, 1.46 Hz, 1 H) 6.44 - 6.73 (m, 1 H) 7.08 - 7.36 (m, 1 H) 7.51 - 7.79 (m, 10 H) 7.80 - 7.98 (m, 3 H)

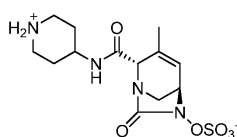
[0895]

[0896]

실시예 17

[0897]

(2S,5R)-3-메틸-7-옥소-2-(피페리딘-1-일-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0898]

[0899]

0°C에서 DCM (3 mL) 중 (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바모일)-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 152, 0.2 g,

0.26 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 DCM 중에 재용해시키고, 물로 추출하였다. 수층을 동결건조시켰다. 정제를 역상 HPLC (물 중 0%-20% 아세토니트릴, YMC C30, 20mm x 150mm, 5 μ m와 커플링된 시너지 폴라 RP(Synergi Polar RP) 21.2mm x 100mm, 4 μ m) 상에서 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (18.7 mg, 20%)로서 수득하였다.

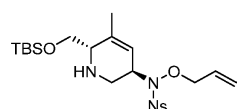
[0900] 광회전: (0.16 g/dL, DMSO) = -291

MS: 359 ES⁻ (C₁₃H₂₀N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 1.74 (m, 3H); 1.82 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 3.47 (m, 3H); 3.61 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.39 (m, 1H); 6.30 (m, 1H).

[0901]

[0902] 중간체 146: N-[(3R,6S)-6-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-5-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일]-2-니트로-N-(프로프-2-엔-1-일옥시)벤젠-1-술폰아미드

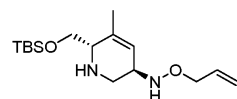


[0903]

[0904] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 250-mL 둥근 바닥 플라스크 내로 디클로로메탄 (100 mL) 중 tert-부틸 (3R,6S)-6-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-5-메틸-3-[N-(프로프-2-엔-1-일옥시)(2-니트로벤젠)술폰아미도]-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-카르복실레이트 (중간체 80, 13.6 g, 22.75 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이어서, ZnBr₂ (10.2 g, 45.29 mmol, 2.00 당량)를 여러 배치로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 500 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2x200 mL의 중탄산나트륨(수성) 및 2x200 mL의 NH₄Cl(수성)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 황색 오일로서 표제 화합물 12 g (조 생성물)을 생성하였다.

[0905] MS: 498 ES⁺ (C₂₂H₃₅N₃O₆SSi)

[0906] 중간체 147: (3R,6S)-6-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-5-메틸-N-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-아민

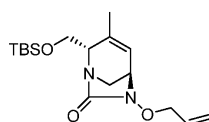


[0907]

[0908] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 250-mL 둥근 바닥 플라스크 내로 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL), 2-술파닐아세트산 (4.4 g, 47.77 mmol, 2.00 당량) 중 N-[(3R,6S)-6-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-5-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일]-2-니트로-N-(프로프-2-엔-1-일옥시)벤젠-1-술폰아미드 (중간체 146, 12 g, 24.11 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이어서, LiOH (5.8 g, 242.17 mmol, 10.00 당량)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물 500 mL로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 5x200 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x200 mL의 염수 및 2x200 mL의 중탄산나트륨 (수성)으로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 황색 오일로서 표제 화합물 8.4 g (조 생성물)을 생성하였다.

[0909] MS: 313 ES⁺ (C₁₆H₃₂N₂O₂Si)

[0910] 중간체 148: (2S,5R)-2-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-3-메틸-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



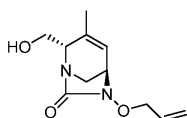
[0911]

[0912] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 2000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내로 아세토니트릴 (1600 mL) 중

(3R,6S)-6-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-5-메틸-N-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-아민 (중간체 147, 8.4 g, 26.88 mmol, 1.00 당량)의 용액, N,N-디이소프로필에틸아민 (14.2 g, 109.87 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 이어서, -15℃에서 3시간 동안 아세트니트릴 (100 mL) 중 디트리클로로메틸 카르보네이트 (2.9 g, 9.77 mmol, 0.40 당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 500 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2x400 mL의 NH₄Cl (수성) 및 2x400 mL의 염수로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)를 함유하는 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 황색 오일로서 표제 화합물 3.9 g (43%)을 생성하였다.

MS: 339 ES⁺ (C₁₇H₃₀N₂O₃Si)

중간체 149: (2S,5R)-2-(히드록시메틸)-3-메틸-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온

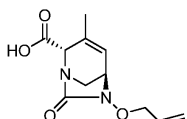


100-mL 둥근 바닥 플라스크 내로 테트라히드로푸란 (30 mL), (2S,5R)-2-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]메틸]-3-메틸-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 148, 3.2 g, 9.45 mmol, 1.00 당량)을 넣고, 이것을 0℃로 냉각시킨 다음, TBAF (THF 중 1N 14.2 mL, 1.50 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 수/빙조에서 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5-1:2)를 함유하는 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 담황색 고체로서 표제 화합물 1.6 g (75%)을 생성하였다.

MS: 225 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (3H, d), 3.20 (2H, d), 3.62 - 3.84 (2H, m), 3.85 - 3.90 (2H, m), 4.35 - 4.48 (2H, m), 5.28 - 5.39 (2H, m), 5.95 - 6.08 (2H, m).

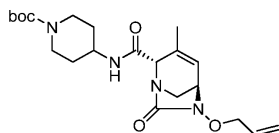
중간체 150: (2S,5R)-3-메틸-7-옥소-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산



실온에서 습윤 CH₃CN (150 mL, 0.75% H₂O v/v) 중 H₅IO₆ (12.93 g, 56.71 mmol)의 용액에 CrO₃ (128 mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 완전한 용해가 달성될 때까지 교반하였다. 100-mL 둥근 바닥 플라스크 내로 습윤 아세트니트릴 (35 mL), (2S,5R)-2-(히드록시메틸)-3-메틸-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 149, 740 mg, 3.30 mmol, 1.00 당량)을 넣고, 이것을 0℃로 냉각시킨 다음, 상기 산화 용액 (35 mL, 3.00 당량)을 0℃에서 30분 동안 적가하였다. 생성된 용액을 수/빙조에서 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 물질이 완전히 소모될 때까지 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이것을 클로로포름 200 mL 및 시트르산 용액 50 mL (25%)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 유기 층을 염수 3x50 mL에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 황색 오일로서 표제 화합물의 조 물질 0.700 g을 생성하였다.

MS: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₄)

중간체 151: tert-부틸 4-[(2S,5R)-3-메틸-7-옥소-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-아미도]피페리딘-1-카르복실레이트



[0923]

[0924]

100-mL 둥근 바닥 플라스크 내로 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL), (2S,5R)-3-메틸-7-옥소-6-(프로프-2-엔-1-일옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산의 조 물질 (중간체 150, 700 mg, 2.94 mmol, 1.00 당량), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (1.17 g, 5.84 mmol, 1.99 당량), HATU (1.67 g, 4.39 mmol, 1.49 당량), DIEA (1.51 g, 11.68 mmol, 3.98 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 150 mL로 희석하고, 이것을 염수 3x100 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5-1:2)를 함유하는 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 백색 고체로서 표제 화합물 0.500 g (40%)을 생성하였다.

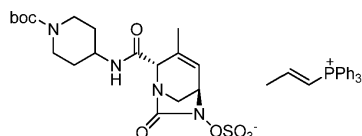
MS: = 421 ES⁺ (C₂₁H₃₂N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.88 - 2.05 (5H, m), 2.90 (2H, m), 3.07 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.79 - 3.92 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.23 (1H, s), 4.44 (2H, m), 5.29 - 5.39 (2H, m), 5.96 - 6.10 (2H, m), 6.73 (1H, d).

[0925]

[0926]

중간체 152: (E)-트리페닐 (프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바모일)-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0927]

[0928]

중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 tert-부틸 4-((2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 151, 0.763 g, 1.81 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-5% 메탄올/디클로로메탄)로 목적 생성물을 황색 발포체 (1.22 g, 88%)로서 수득하였다.

MS: 459 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₈H₂₇N₄O₈S, C₂₁H₂₀P)

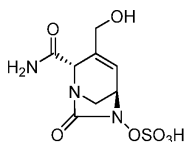
[0929]

[0930]

실시예 18

[0931]

(2S,5R)-2-카르바모일-3-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0932]

[0933]

실시예 1에 대한 절차에 따라 히드로젠 (2S,5R)-2-카르바모일-3-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 167, 이온 교환 칼럼으로부터의 용액)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 솜털모양 고체로서 5.6 mg 수득하였다.

[0934]

본 실시예에 기재된 경로는 본 발명의 다른 화합물, 예컨대 실시예 10에 기재된 화합물을 합성하는데 사용될 수 있다.

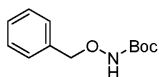
MS: 292 ES⁻ (C₈H₁₀N₃O₇S)

¹H NMR (300 MHz, 산화중수소-d) δ: 3.44 - 3.58 (m, 2 H) 4.14 (s, 2 H) 4.37 (d, J=5.09 Hz, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 6.52 (d, J=4.90 Hz, 1 H).

[0935]

[0936] 실시예 18을 위한 중간체를 하기과 같이 제조하였다.

[0937] 중간체 153: tert-부틸 벤질옥시카르바메이트



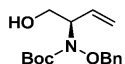
[0938]

[0939] 디클로로메탄 (300 mL) 중 0-벤질히드록실아민 히드록로라이드 (225 g, 1.44 mol)의 용액에 중탄산나트륨의 용액 (261 g, 3.11 mol, 300ml)을 첨가하였다. 1시간 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (375 g, 1.72 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 수/빙조에서 0℃에서 60분 동안 교반한 다음, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 수성 중탄산나트륨 300 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 상을 3 x 500 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 (PE:EA=10:1) 상의 플래쉬 크로마토그래프로 황색 오일로서 표제 화합물 220 g (69%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 4.85 (2H, s), 7.19-7.21 (1H, brs), 7.30-7.40 (5H, m).

[0940]

[0941] 중간체 154: (R)-tert-부틸 벤질옥시(1-히드록시부트-3-엔-2-일)카르바메이트



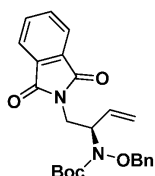
[0942]

[0943] 3 L RBF에서, 아세토니트릴 (1.8 L) 중 tert-부틸 벤질옥시카르바메이트 (중간체 153, 86.9 g, 389.22 mmol), N,N(1S,2S)-시클로헥산-1,2-디일)비스(2-(디페닐포스포노)-1-나프트아미드) (18.5 g, 23.39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (8.05 g, 7.78 mmol) 및 TBAB (150.5 g, 466.81 mmol)의 용액을 N_2 로 30분 동안 버블링하고, 플라스크를 고무 격막으로 밀폐시켰다. 이어서, 용액을 -20℃ 동결기에서 2시간 동안 유지하였다. 2-비닐옥시란 (30 g, 428.02 mmol, 1.10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 동결기 (-20-25℃)에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 EtOAc/헥산 (0 - 40%)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (106 g, 93%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

MS : 194 ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$)

[0944]

[0945] 중간체 155: (R)-tert-부틸 벤질옥시(1-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부트-3-엔-2-일)카르바메이트



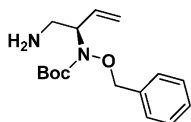
[0946]

[0947] 톨루엔/THF (200/200 mL) 중 (R)-tert-부틸 벤질옥시(1-히드록시부트-3-엔-2-일)카르바메이트 (중간체 154, 74 g, 252.25 mmol), 프탈이미드 (66.8 g, 454.02 mmol) 및 트리페닐포스핀 (119 g, 453.70 mmol)의 현탁액을 질소 하에 얼음으로 냉각시켰다. 2시간 동안 냉각 없이, DIAD (91.8 g, 453.98 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 에테르에 녹이고, 여과하였다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 EtOAc/헥산 (0 - 50%)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (74 g, 79%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS : 323 ES+ ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$)

[0948]

[0949] 중간체 156: (R)-tert-부틸 1-아미노부트-3-엔-2-일(벤질옥시)카르바메이트



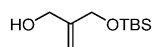
[0950]

[0951] MeOH (800 mL) 중 (R)-tert-부틸 벤질옥시(1-(1,3-디옥소이소인돌란-2-일)부트-3-엔-2-일)카르바메이트 (중간체 155, 80 g, 189.36 mmol) 및 히드라진 수화물 (47.4 g, 946.86 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 MeOH/DCM (0 - 10%)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (44.3 g, 80%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ: 7.36-7.40 (m, 5H), 5.76-5.88 (m, 1H), 5.14-5.21 (m, 2H), 4.83 (q, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0952]

[0953] 중간체 157: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)프로프-2-엔-1-올



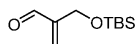
[0954]

[0955] 0℃에서 N₂ 하에 THF (150 mL) 중 수소화나트륨 (2.270 g, 56.75 mmol)을 함유하는 건조 플라스크에 2-메틸렌프로판-1,3-디올 (5 g, 56.75 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 45분 동안 교반하였다. TBS-Cl (8.55 g, 56.75 mmol)을 1개의 배치로 첨가하고, TLC에 의해 완결되었음이 확인될 때까지 추가 45분 동안 계속 교반하였다. 반응물에 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, ~10-15℃에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (20%-50% EtOAc/Hex)로 표제 화합물 (11.36 g, 99%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.88 (s, 10 H) 3.91 (d, J=5.65 Hz, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 4.74 (t, J=5.46 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=1.51 Hz, 2 H).

[0956]

[0957] 중간체 158: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아크릴알데히드



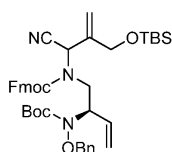
[0958]

[0959] DCM (150 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)프로프-2-엔-1-올 (중간체 157, 11.35 g, 56.09 mmol)의 용액에 이산화망가니즈 (활성화됨, 5 μ) (28.7 g, 280.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. MnO₂를 더 첨가하고, TLC가 최소량의 출발 물질을 나타낼 때까지 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카의 패드를 통해 여과하고, ~15℃에서 증발시키고, 실리카 겔 칼럼 (5-20%, EA/Hex) 상에서 정제하여 표제 화합물 (6.70 g, 59.6%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 0.06 - 0.13 (m, 6 H) 0.89 - 0.97 (m, 9 H) 4.41 (t, J=2.07 Hz, 2 H) 6.11 (q, J=1.88 Hz, 1 H) 6.50 - 6.56 (m, 1 H) 9.63 (s, 1 H).

[0960]

[0961] 중간체 159: tert-부틸 ((2R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-시아노알릴)아미노)부트-3-엔-2-일(벤질옥시)카르바메이트



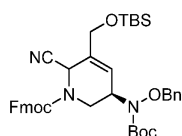
[0962]

[0963] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아크릴알데히드 (중간체 158, 4.76 g, 23.76 mmol)를 THF (100 mL) 중 (R)-tert-부틸 (1-아미노부트-3-엔-2-일)(벤질옥시)카르바메이트 (중간체 156, 5.79 g, 19.80 mmol)의 용액에

첨가한 후, 트리메틸실릴 시아나이드 (10.62 mL, 79.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TMS-CN을 더 첨가하고, LCMS에 의해 출발 물질이 덜 나타날 때까지 더 오래 교반하였다. MgSO₄를 반응 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 (3.33 g, 39.58 mmol)을 첨가한 후, (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (7.68 g, 29.69 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 0.3 당량의 FmocCl을 더 첨가하고, 5시간 더 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0 - 22%, EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (3.32 g, 23.18%)을 연황색 농후한 오일로서 수득하였다.

[0964] MS: 724 ES+ (C₄₂H₅₃N₃O₆Si)

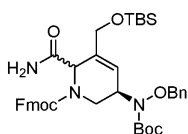
[0965] 중간체 160: (5R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 5-((벤질옥시)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-시아노-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0966] 톨루엔 (150 mL) 중 tert-부틸 ((2R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-시아노알릴)아미노)부트-3-엔-2-일)(벤질옥시)카르바메이트 (중간체 159, 3.32 g, 4.59 mmol)의 용액을 질소로 15분 동안 버블링하였다. 호베이다-그룹스 촉매 제2 세대 (0.288 g, 0.46 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 추가 15분 동안 버블링하였다. 생성된 용액을 질소 하에 90℃에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0 - 30% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (1.300 g, 40.7%)을 담갈색 필름으로서 수득하였다.

[0968] MS: 596 ES+ (C₄₀H₄₉N₃O₆Si)

[0969] 중간체 161: (5R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 5-((벤질옥시)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

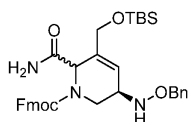


[0970] 4 Å 분자체 상의 염화구리 (II)의 제조: 4 Å 분자체 (2 g, 2.00 mmol)를 물 (200 mL) 중 염화구리 (II) 2수화물 (0.341 g, 2.00 mmol)의 용액에 첨가하고, 현탁액을 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 물 및 아세톤으로 세척하고, 오븐에서 140℃에서 1시간 동안 건조시켜 청색 고체 2.104g을 수득하였다. 물질은 사용하기 전에 데시케이터에서 수 시간에 걸쳐 140℃에 넣고 실온으로 냉각시킴으로써 활성화하는 것이 필요하였다.

[0971] MeOH (5 mL) 중 (5R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 5-((벤질옥시)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-시아노-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 160, 1.3 g, 1.87 mmol), 아세트알데히드 옥심 (0.569 mL, 9.34 mmol) 및 4 Å MS (187 mg, 0.15 mmol) 상의 새로이 활성화된 염화구리 (II) (1 mmol 기질당 100mg CuCl₂/mol 체 사용)의 혼합물을 65℃에서 질소 하에 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0 - 60%, EtOAc/헥산) 상에서 정제하였다. 2종의 입체이성 질체를 합하여 표제 화합물 (1.190 g, 89%)을 연황색 발포성 고체로서 수득하였다.

[0972] MS: 714 ES+ (C₄₀H₅₁N₃O₇Si)

[0973] 중간체 162: (5R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 5-((벤질옥시)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0975]

[0976]

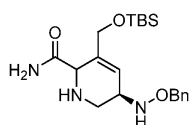
실온에서 DCM (20 mL) 중 (5R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 5-((벤질옥시)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 161, 1.19 g, 1.67 mmol)의 용액에 브로민화아연 (1.502 g, 6.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성 세척액을 DCM으로 3 내지 4회 더 추출하였다. 유기부를 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.970 g, 95%)을 회백색 발포체로서 수득하였다.

MS: 614 ES⁺ (C₃₅H₄₃N₃O₅Si)

[0977]

[0978]

중간체 163: (5R)-5-((벤질옥시)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[0979]

[0980]

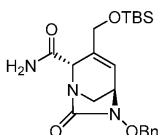
디에틸아민 (0.824 mL, 7.89 mmol)을 DCM (20 mL) 중 (5R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 5-((벤질옥시)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 162, 0.968 g, 1.58 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 (0 - 12%, MeOH/DCM, UV 220nm) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.564 g, 91%)을 황색 필름으로서 수득하였다.

MS: 392 ES⁺ (C₂₀H₃₃N₃O₃Si)

[0981]

[0982]

중간체 164: (2S,5R)-6-((벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[0983]

[0984]

0℃에서 아세트니트릴 (200 mL) 중 (5R)-5-((벤질옥시)아미노)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드 (중간체 163, 0.562 g, 1.44 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (1.000 mL, 5.74 mmol)의 용액에 아세트니트릴 (6 mL) 중 용액으로서의 트리포스겐 (0.145 g, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 트리포스겐 용액은 4 mL/시간의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응물을 0℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc에 이어서 DCM으로 다시 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100, 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (0.225 g, 37.5%)을 무색 필름으로서 수득하였다.

MS: 418 ES⁺ (C₂₁H₃₁N₃O₄Si)

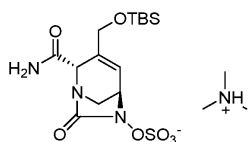
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: -0.08 (s, 6 H) 0.76 (s, 9 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 3.32 (dd, J=5.09, 2.45 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.67 - 4.76 (m, 1 H) 4.83 - 4.93 (m, 1 H) 5.51 (br. s., 1 H) 6.09 - 6.21 (m, 1 H) 6.63 (br. s., 1 H) 7.19 - 7.36 (m, 5 H).

[0985]

[0986]

중간체 165: 트리메틸암모늄 (2S,5R)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비

시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[0987]

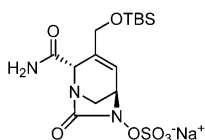
[0988] EtOAc (1.33 mL), 물 (1.995 mL) 및 EtOH (0.660 mL) 중 (2S,5R)-6-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 164, 30 mg, 0.07 mmol)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C (습윤, 테구사(degussa) 유형 E101 NE/W) (7.65 mg, 7.18 μmol), SO₃.TMA (12.00 mg, 0.09 mmol) 및 TEA (2.003 μl, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고, 풍선을 사용하여 H₂로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 풍선 하에 5시간 동안 교반하였다. H₂ 풍선을 제거하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 유기부를 증발시켰다. 나머지 수성 혼합물을 동결건조시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (YMC C30 20 mm x 100 mm 5 μm 와 커플링된 시너지 폴라 RP 21.2 mm x 100 mm 4 μm)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 5 mg, 15%로서 수득하였다.

[0989]

MS: 406 ES⁻ (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

[0990]

중간체 166: (2S,5R)-2-카르바모일-3-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0991]

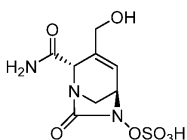
[0992] 다우엑스 50WX8 100-200 메쉬 (0.75 g, 0.01 mmol)를 2N NaOH (1.8 mL, 3.60 mmol) 중에서 3시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 카트리지 내로 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물에 이어서 물로 세척하였다. 물 중 (2S,5R)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 165, 5 mg, 0.01 mmol)를 수지에 5회 통과시킨 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (3.00 mg, 56.7%)을 수득하였다.

[0993]

MS: 406 ES⁺ (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

[0994]

중간체 167: (2S,5R)-2-카르바모일-3-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트



[0995]

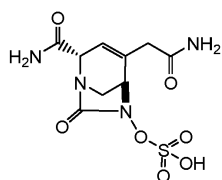
[0996] 2 mL 물 중 다우엑스 50WX8 100-200 메쉬 (0.48 g, 6.43 μmol) 수지를 카트리지 내로 로딩하고, 물을 흘려보냈다. 물 중 트리메틸암모늄 (2S,5R)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트륨 염 (중간체 166, 3 mg, 6.43 μmol)을 수지에 2회 통과시켰다 (pH는 ~3이었음). 용액을 최종 이온 교환 칼럼으로 전달하였으며, 실시예 18을 참조한다.

[0997]

실시예 19

[0998]

(2S,5R)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[0999]

[1000]

실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-2-카르바모일-4-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 179, 34 mg, 0.04 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 이것을 YMC C30 (20 x 150 mm 5 μ m)과 커플링된 시너지 폴라 RP (21.2mm x 100mm 4 μ m) (이동상 A 100% H₂O, 이동상 B 100% 아세토니트릴)를 사용하여 역상 HPLC 상에서 추가로 정제하여 연황색 고체 1.6 mg, 3%를 수득하였다.

MS: 343 ES⁺ (C₉H₁₂N₄NaO₇S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 3.17 (s, 2H); 3.37 (d, 1H); 3.70 (dd, 1H); 4.23 (d, 1H); 4.64 (d, 1H); 5.93 (d, 1H).

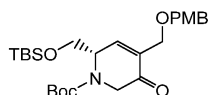
[1001]

[1002]

실시예 19를 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1003]

중간체 168: (S)-tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시벤질)-옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1004]

[1005]

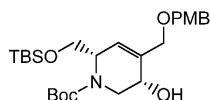
톨루엔 (150 mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-히드록시-4-(히드록시메틸)-2-(이소프로필디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 117, 13.0 g, 34.99 mmol)의 용액에 4-메톡시벤질 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 (7.65 mL, 10.42 g, 36.74 mmol) 및 La(OTf)₃ (205 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 추출을 후처리하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시켜 조 생성물을 수득하였다.

MS: 492 ES⁺ (C₂₆H₄₁NO₆Si)

[1006]

[1007]

중간체 169: (2S)-tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-히드록시-4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1008]

[1009]

중간체 8에 대한 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 168, 34.99 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 백색 고체를 200mL EtOAc 중에 재용해시키고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 무색 오일 17.10 g, 99%를 수득하였다.

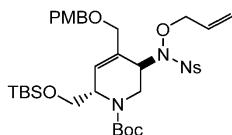
MS: 494 ES⁺ (C₂₆H₄₃NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.01 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 3.62 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.75 (m, 1H); 4.14 (m, 4H); 4.34 (m, 1H); 4.41 (s, 2H); 5.70 (d, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.21 (d, 2H).

[1010]

[1011]

중간체 170: (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1012]

[1013]

중간체 10에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시벤질)-옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 169, 17.10 g, 34.78 mmol) 및 N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술포나미드 (중간체 9, 9.88 g, 38.26 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 연황색 오일 18.70 g, 74%로서 수득하였다.

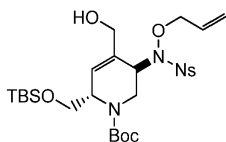
MS: 734 ES⁺ (C₃₅H₅₁N₃O₁₀SSi)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.26 (s, 9H); 3.71 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 4.45 (m, 4H); 4.57 (d, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.32 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 5.93 (m, 2H); 6.12 (d, 1H); 6.86 (m, 2H);, 7.70 (m, 5H); 8.13 (m, 1H).

[1014]

[1015]

중간체 171: (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술포나미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1016]

[1017]

DCM/물 (180 mL/20 mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술포나미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 170, 18.70 g, 25.48 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DDQ (6.94 g, 30.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 연황색 오일 12.38 g, 79%를 수득하였다.

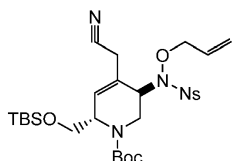
MS: 614 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₉SSi)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.40 (s, 9H); 1.81 (bs, 1H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.27 (m, 6H); 4.60 (m, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 6.09 (m, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.14 (t, 1H).

[1018]

[1019]

중간체 172: (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술포나미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(시아노메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1020]

[1021]

0℃에서 DCM (200 mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술포나미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 171, 12.38 g, 20.17 mmol)의 교반 용액에 피리딘 (2.39 g, 30.25 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (123 mg, 1.01 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 메탄술포산 무수물 (4.22 g, 24.20 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 실온까지 2시간 동안 교반하였다. 이를 DCM (100mL)으로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 연황색 오일로서 수득하였다. 이것을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1022]

물 (20.0 mL) 중 시안화나트륨 (4.94 g, 100.85 mmol)의 교반 용액에 DMF (100mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술포나미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-((메틸술포닐)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (조 물질, 20.17 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15시간 동안

안 교반하였다. 이것은 암오렌지색 용액이 되었다. 이어서, 이것을 포화 NaHCO_3 및 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 조 물질을 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼에 적용하여 연황색 오일 5.92 g, 47.1%를 수득하였다.

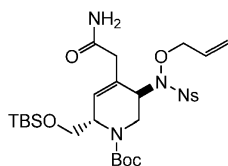
MS: 623 ES+ ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{SSi}$)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.05 (s, 6H); 0.88 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 3.12 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 4.21 (m, 5H); 4.65 (s, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.69 (m, 1H); 6.31 (bs, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.81 (m, 2H); 8.15 (d, 1H).

[1023]

[1024]

중간체 173: (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1025]

[1026]

촉매의 제조: 4 Å 분자체 (MS-4 Å)를 다음과 같이 상응하는 금속 염 ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)으로 함침시켰다: 염 1 mmol 을 탈이온 H_2O 100 ml 중에 용해시키고, 실온에서 6시간 동안 MS-4 Å 1 g과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 탈이온 H_2O 및 아세톤으로 세척하고, 1시간 동안 150°C에서 오븐에서 건조시켰다.

[1027]

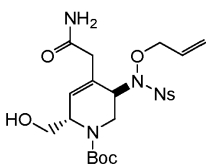
(2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-(시아노메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 172, 3.60 g, 5.78 mmol), $\text{Cu(II)Cl}_2 \cdot 4\text{Å}$ 촉매 (200 mg), 아세트알데히드 (1.762 mL, 28.90 mmol, 5.0 당량) 및 MeOH (40.0 mL)를 60°C에서 15시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 증발시켜 조 생성물을 수득하였다.

MS: 641 ES+ ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{SSi}$)

[1028]

[1029]

중간체 174: (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1030]

[1031]

중간체 18에 대해 기재된 절차에 따라 (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 173, 조 물질, 5.78 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카 칼럼으로 연황색 고체 2.61 g, 86%를 수득하였다.

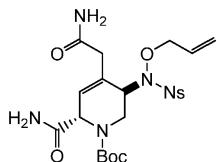
MS: 527 ES+ ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H); 3.03 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.68 (bs, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.72 (m, 2H); 6.00 (s, 1H); 6.08 (bs, 1H); 6.32 (bs, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.15 (d, 1H).

[1032]

[1033]

중간체 175: (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1034]

[1035]

원액: 240 mg 진한 HNO_3 및 80 mg $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 를 실온에서 16 mL H_2O 중에 용해시켰다.

[1036]

아세트니트릴 (50 mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 174, 2.61 g, 4.96 mmol)의 용액에 과아이오딘산나트륨 (4.66 g, 21.81 mmol) 및 $\text{NaCr}_2\text{O}_7/\text{HNO}_3$ 용액 (6.0 mL)의 촉매 용액을 실온에서 첨가하고, 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 mL 에틸 아세테이트, 25mL 1M pH 7 완충액, 25mL 2M NaHSO_3 으로 희석하였다. 수용액을 50 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2S)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 직접 후속 단계에 사용하였다. 조 물질 연황색 고체 2.79g, 104%를 수득하였다.

[1037]

MS: 541 ES⁺ ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$)

[1038]

0℃에서 DMF (20 mL) 중 (2S)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (조 물질, 2.79g, 5.16 mmol), 염화암모늄 (552 mg, 10.32 mmol), HATU (3.93 g, 10.32 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (2.67 g, 20.65 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 50 mL EtOAc 및 50 mL 물을 첨가하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 회백색 고체 1.36 g, 49%를 수득하였다.

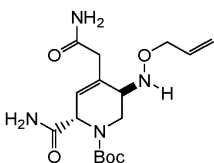
MS: 540 ES⁺ ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (s, 9H); 3.08 (m, 2H); 4.24 (m, 1H); 4.40 (m, 2H); 5.17 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 6.02 (m, 2H); 6.20 (m, 2H); 6.40 (bs, 1H); 6.51 (bs, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.14 (d, 1H).

[1039]

[1040]

중간체 176: (2S)-tert-부틸 5-((알릴옥시)아미노)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1041]

[1042]

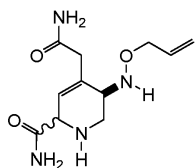
0℃에서 아세트니트릴 (20.0 mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 175, 1.36g, 2.52 mmol) 및 탄산칼륨 (1.742 g, 12.60 mmol)의 용액에 벤젠티올 (1.389 g, 12.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM으로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 연황색 필름으로 농축시키고, 이를 0-50% MeOH/DCM으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼에 적용하여 연황색 고체 330 mg, 36.9%를 수득하였다.

MS: 355 ES⁺ ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (s, 9H); 3.05 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.45 (bs, 1H); 4.23 (d, 2H); 4.500 (m, 1H); 5.03 (m, 1H); 5.24 (m, 2H); 5.88 (m, 2H); 5.94 (m, 2H); 6.57 (bs, 1H); 6.76 (bs, 1H).

[1043]

[1044] 중간체 177: (R)-5-(알릴옥시아미노)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[1045]

[1046] 0℃에서 DCM (5.0 mL) 중 (2S)-tert-부틸 5-((알릴옥시)아미노)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 176, 조 물질, 330 mg, 0.93 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4.0M, 0.233mL, 0.93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 실온까지 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 0.233mL의 HCl을 혼합물에 더 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이것을 K₂CO₃ 및 TEA에 의해 중화시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 0-50% MeOH/DCM으로 용리시키면서 실리카 칼럼에 적용하여 목적 부분입체이성질체 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 100 mg 부분입체이성질체 1, 32 mg 부분입체이성질체 2. 56% 수율.

[1047] 부분입체이성질체 1:

MS: 255 ES⁺ (C₁₁H₁₈N₄O₃)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3.22 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.27 (d, 2H); 4.75 (m, 1H); 5.30 (m, 2H); 6.03 (m, 1H); 6.15 (d, 1H).

[1048]

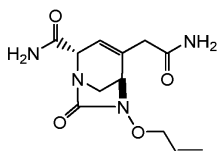
[1049] 부분입체이성질체 2:

MS: 255 ES⁺ (C₁₁H₁₈N₄O₃)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3.16 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.38 (bs, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.89 (d, 1H); 5.95 (m, 1H).

[1050]

[1051] 중간체 178: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[1052]

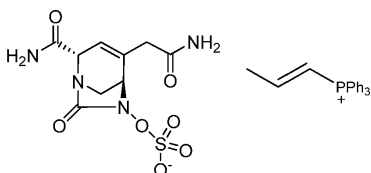
[1053] 중간체 16에 대해 기재된 절차에 따라 (R)-5-(알릴옥시아미노)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드 (중간체 177, 132 mg, 0.52 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 0-100% 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 95% 에틸 아세테이트/5% MeOH로 용리시키면서 실리카 칼럼에 적용하여 연황색 고체 62 mg, 43%를 수득하였다.

MS: 281 ES⁺ (C₁₂H₁₆N₄O₄)

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ: 3.13 (m, 3H); 3.43 (dd, 1H); 4.10 (d, 1H); 4.43 (m, 3H); 5.35 (m, 2H); 5.57 (bs, 1H); 5.80 (m, 2H); 5.90 (d, 1H); 6.01 (m, 1H); 6.86 (bs, 1H).

[1054]

[1055] 중간체 179: (2S,5R)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[1056]

[1057] 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-(2-아미노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 178, 62 mg, 0.22 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 연황색 오일 34 mg, 48%로서 수득하였다.

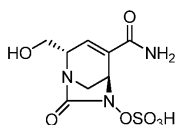
MS: 304; 320 (C₂₁H₂₀N₃O₇S).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ: 2.31 (m, 1H); 2.64 (s, 3H); 3.15 (m, 4H); 3.63 (dd, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.45 (bs, 1H); 5.62 (bs, 1H); 5.96 (d, 1H); 6.01 (bs, 1H); 6.64 (bs, 1H); 6.96 (bs, 1H); 7.68 (m, 15H); 8.60 (bs, 1H).

[1058]

[1059] 실시예 20

[1060] (2S,5R)-4-카르바모일-2-(히드록시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[1061]

[1062] 다우엑스 수지 50WX8 (50g)을 2N 수산화나트륨 (40 ml) 중에서 20분 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 다우엑스를 카트리지 내로 로딩하고, 물로 pH=7이 될 때까지 세척한 다음, 아세톤/물 (1/1) 및 물로 다시 세척하였다. 화합물 (중간체 180, 0.31g, 0.76mmol)을 물 및 최소량의 아세톤을 사용하여 로딩하고, 물로 용리시켰다. 분획을 카트리지 상에 다시 로딩하고, 물을 통해 다시 세척하였다. 이 로딩 및 세척 과정을 5회 반복한 다음, 최종 라운드의 분획을 직접 동결시키고, 동결건조시켜 백색 고체 (130 mg)를 수득하였다. 역상 크로마토그래피 (물 중 0%-4% MeCN)로 백색 고체 (31mg)로서 표제 화합물을 수득하였다.

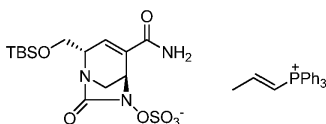
MS: 292 ES- (C₈H₁₀N₃O₇S)

¹H NMR (600 MHz, 산화중수소) δ: 3.56 (d, J=11.67 Hz, 1 H); 3.64 (br. s., 1 H); 3.69 - 3.81 (m, 1 H); 3.97 (d, J=6.40 Hz, 2 H); 4.18 (br. s., 1 H); 4.84 (br. s., 1 H); 6.73 (br. s., 1 H).

[1063]

[1064] 실시예 20을 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1065] 중간체 180: (2S,5R)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트-(E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄



[1066]

[1067] DCM (15 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드 (중간체 108, 0.32 g, 0.87 mmol)의 용액에 질소 하에 실온에서 아세트산 (황산나트륨 상에서 건조시킴) (0.100 mL, 1.74 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스포)팔라듐(0) (1.006 g, 0.87 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 피리딘 (10mL)에 이어서 삼산화황 피리딘 착물 (0.832 g, 5.22 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 (≤30°C), DCM 중에 현탁시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (DCM 중 0%-100% MeOH) 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.31 g)로서 수득하였다.

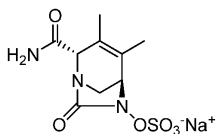
MS: 406 ES- (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: -0.07 - 0.05 (m, 6 H); 0.71 - 0.86 (m, 9 H); 2.10 (dt, J=6.28, 2.05 Hz, 3 H); 3.03 - 3.18 (m, 1 H); 3.22 - 3.32 (m, 1 H); 3.60 - 3.73 (m, 1 H); 3.79 (d, J=6.42 Hz, 2 H); 4.48 (d, J=3.02 Hz, 1 H); 6.40 (dd, J=2.93, 1.04 Hz, 1 H); 6.43 - 6.70 (m, 1 H); 7.17 (br. s., 2 H); 7.56 - 7.96 (m, 16 H).

[1068]

[1069] 실시예 21

[1070] (2S,5R)-2-카르바모일-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[1071]

[1072] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 199, 0.22 g, 0.37 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 백색 고체 (99.6 mg, 86%)로서 수득하였다.

[1073] 광회전: (0.2 g/dL, MeOH)= -228

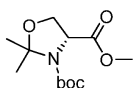
MS: 290.0 ES- ($C_9H_{13}N_3O_6S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ : 1.51 (s, 3 H); 1.75 (s, 3 H); 3.03 (dd, $J=10.76, 3.02$ Hz, 1 H); 3.70 (d, $J=10.76$ Hz, 1 H); 3.88 - 4.06 (m, 2 H); 7.23 (br. s., 1 H); 7.76 (br. s., 1 H).

[1074]

[1075] 실시예 21을 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1076] 중간체 181: (R)-3-tert-부틸 4-메틸 2,2-디메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복실레이트



[1077]

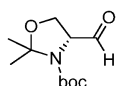
[1078] 디클로로메탄 (18.10 mL) 중 (R)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시프로판오에이트 (알드리치 (Aldrich), 9.26 mL, 45.61 mmol)의 용액을 빙수조에서 0°C로 냉각시켰다. 20분 후, 2,2-디메톡시프로판 (알드리치, 28.6 mL, 232.63 mmol) 및 파라-톨루엔 술폰산 1수화물 (1.301 g, 6.84 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 25°C에서 밤새 교반하였다. 24시간 후, 출발 물질이 여전히 존재하는 것으로 관찰되었고, 추가 270 mg의 파라-톨루엔 술폰산 1수화물을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 25°C에서 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 생성된 용액을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 생성된 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 무색 유성 고체 (9.53 g, 81%)을 수득하였다.

MS: 260.1 ES+ ($C_{12}H_{21}NO_5$)

^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*3) δ : 1.37 - 1.57 (m, 12 H); 1.62 - 1.71 (m, 3 H); 3.70 - 3.81 (m, 3 H); 3.98 - 4.22 (m, 2 H); 4.33 - 4.54 (m, 1 H).

[1079]

[1080] 중간체 182: (R)-tert-부틸 4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트



[1081]

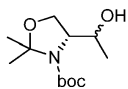
[1082] 톨루엔 (153 mL) 중 (R)-3-tert-부틸 4-메틸 2,2-디메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복실레이트 (중간체 181, 18.80 g, 72.50 mmol)의 -78°C 용액에 1.5시간에 걸쳐 DIBAL-H (톨루엔 중 1.0 M) (116 mL, 116.01 mmol)를 (첨가 갈때기를 통해) 적가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 차가운 반응 혼합물을 38 mL MeOH (~ 1.91 M)로 처리한 다음, 반응 혼합물 내로 차가운 1N HCl (~0.09M) 750 mL를 붓고, -78°C 조로부터 반응 혼합물을 제거하고, 분리 깔때기로 전달하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 어려운 분리로 인해 요구되는 2번의 실리카 겔 크로마토그래피 칼럼 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)으로 무색 유성 고체 (10.2 g, 61%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 1.36 - 1.74 (m, 15 H); 3.95 - 4.49 (m, 3 H); 9.45 - 9.68 (m, 1 H).

[1083]

중간체 183: (R)-tert-부틸 4-(1-히드록시에틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트

[1084]



[1085]

-78℃에서 THF (188 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 182, 10.18 g, 44.40 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (16.28 mL, 48.84 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 질소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 재냉각시키고, 추가 13 mL (0.9 당량, 총 2당량이 되도록 함)의 메틸 마그네슘 브로마이드를 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 -78℃에서 교반되도록 하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 포화 염화나트륨 (염수)으로 희석하였다. 생성된 유화액을 셀라이트를 통해 여과하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 무색 유성 고체 (8.42 g, 77%)로서 수득하였다.

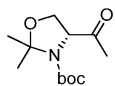
[1086]

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 1.09 - 1.22 (m, 3 H); 1.36 - 1.64 (m, 15 H); 3.70 - 4.27 (m, 4 H).

[1087]

중간체 184: (R)-tert-부틸 4-아세틸-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트

[1088]



[1089]

중간체 231에 대한 절차에 따라 (R)-tert-부틸 4-(1-히드록시에틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 183, 8.42 g, 34.32 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 무색 유성 고체 (8.16 g, 98%)로서 수득하였다.

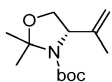
[1090]

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 1.37 - 1.57 (m, 12 H); 1.61 - 1.77 (m, 3 H); 2.20 (br. s., 3 H); 3.89 - 4.03 (m, 1 H); 4.07 - 4.21 (m, 1 H); 4.24 - 4.47 (m, 1 H).

[1091]

중간체 185: (S)-tert-부틸 2,2-디메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)옥사졸리딘-3-카르복실레이트

[1092]



[1093]

JC75에 대한 절차에 따라 (R)-tert-부틸 4-아세틸-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 184, 8.16 g, 33.54 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 무색 유성 고체 (7.25 g, 90%)로서 수득하였다.

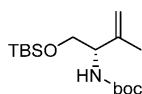
[1094]

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 1.37 - 1.54 (m, 12 H); 1.66 (br. s., 3 H); 1.74 (s, 3 H); 3.75 (dd, *J*=9.06, 3.02 Hz, 1 H); 4.02 - 4.19 (m, 1 H); 4.20 - 4.44 (m, 1 H); 4.86 (br. s., 2 H).

[1095]

중간체 186: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-일카르바메이트

[1096]



[1097]

JC76에 대한 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2,2-디메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 185, 6.92 g, 28.67 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 무색 오일 (8.28 g, 92%)로서 수득하였다.

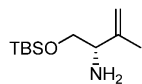
[1098]

MS: 316.3 ES⁺ (C₁₆H₃₃NO₃Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 0.05 (d, *J*=2.27 Hz, 6 H); 0.84 - 0.93 (m, 9 H); 1.45 (s, 9 H); 1.76 (s, 3 H); 3.59 - 3.81 (m, 2 H); 4.06 (d, *J*=6.99 Hz, 1 H); 4.81 - 5.05 (m, 2 H).

[1109]

[1100] 중간체 187: (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-아민



[1101]

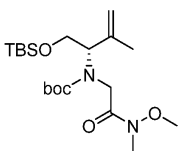
[1102] 중간체 234에 대한 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-일카르바메이트 (중간체 186, 8.28 g, 26.24 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 희백색 고체 (5.57 g, 99%)로서 수득하였다.

MS: 216.2 ES⁺ (C₁₁H₂₅NOSi)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 0.06 - 0.15 (m, 6 H); 0.88 - 0.96 (m, 9 H); 1.78 - 1.88 (m, 3 H); 3.00 (br. s., 2 H); 3.53 - 3.64 (m, 1 H); 3.66 - 3.79 (m, 1 H); 3.91 (dd, *J*=10.29, 3.30 Hz, 1 H); 4.97 - 5.11 (m, 2 H).

[1103]

[1104] 중간체 188: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트



[1105]

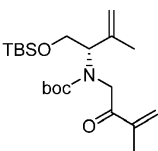
[1106] 중간체 5에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-아민 (중간체 187, 5.57 g, 25.86 mmol) 및 2-브로모-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (중간체 4, 4.28 g, 23.53 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 무색 오일 (4.24 g, 39%)로서 수득하였다.

MS: 417.3 ES⁺ (C₂₀H₄₀N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: -0.03 - 0.15 (m, 6 H); 0.81 - 0.97 (m, 9 H); 1.41 - 1.63 (m, 9 H); 1.72 - 1.82 (m, 3 H); 3.55 - 3.79 (m, 2 H); 3.92 - 4.23 (m, 1 H); 4.85 - 5.02 (m, 2 H).

[1107]

[1108] 중간체 189: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-일(3-메틸-2-옥소부트-3-에닐)카르바메이트



[1109]

[1110] 관련 이소프레닐 마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M) (204 mL, 101.77 mmol)를 치환하여 중간체 6에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 188, 4.24 g, 10.18 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 담황색 오일 (3.72 g, 92%)로서 수득하였다.

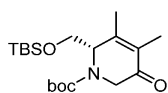
MS: 398.3 ES⁺ (C₂₁H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: -0.02 - 0.08 (m, 6 H); 0.82 - 0.90 (m, 9 H); 1.35 - 1.51 (m, 9 H); 1.78 (s, 3 H); 1.90 (s, 3 H); 3.68 - 3.99 (m, 2 H); 4.23 - 4.75 (m, 3 H); 4.84 - 5.01 (m, 2 H); 5.84 - 5.98 (m, 2 H).

[1111]

- [1112] 중간체 190: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,4-디메틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[1113]



- [1114] 반응 혼합물을 110-120℃에서 48시간 동안 가열하고, 촉매 로딩을 2배 (0.6 당량)로 한 것을 제외하고는, 중간체 7에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부트-3-엔-2-일(3-메틸-2-옥소부트-3-에닐)카르바메이트 (중간체 189, 3.72 g, 9.36 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 담황갈색 유성 고체 (2.39 g, 69%)로서 수득하였다.

- [1115] 광회전: (1 g/dL, MeOH)= -40

MS: 370.3 ES+ (C₁₉H₃₅NO₄Si)

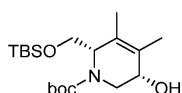
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 0.00 (d, J=7.93 Hz, 6 H); 0.82 (s, 9 H); 1.48 (s, 9 H);

1.79 - 1.87 (m, 3 H); 1.98 (s, 3 H); 3.79 - 4.06 (m, 4 H); 4.36 - 4.58 (m, 1 H).

[1116]

- [1117] 중간체 191: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[1118]



- [1119] 중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,4-디메틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 190, 2.39 g, 6.47 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 무색 유성 고체 (1.73 g, 72%)로서 수득하였다.

MS: 372.3 ES+ (C₁₉H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 0.01 - 0.12 (m, 6 H); 0.83 - 0.94 (m, 9 H); 1.48 (s, 9

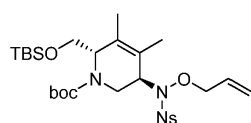
H); 1.69 (s, 3 H); 1.84 (s, 3 H); 3.34 (d, J=12.84 Hz, 1 H); 3.68 (d, J=8.12 Hz, 2 H); 3.87 (br. s., 1

H); 4.00 - 4.29 (m, 2 H).

[1120]

- [1121] 중간체 192: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[1122]



- [1123] 중간체 10에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 191, 1.73 g, 4.66 mmol) 및 N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 9, 1.26 g, 4.89 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 회백색 고체 (3.15 g, 100%)로서 수득하였다.

MS: 612.3 ES+ (C₂₈H₄₅N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: -0.05 - 0.08 (m, 6 H); 0.78 - 0.91 (m, 9 H); 1.31 -

1.89 (m, 15 H); 3.17 - 3.86 (m, 4 H); 4.17 - 4.31 (m, 1 H); 4.39 (br. s., 1 H); 4.57 (dt, J=6.23,

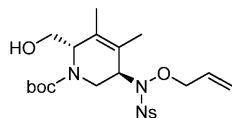
1.23 Hz, 2 H); 5.05 - 5.43 (m, 2 H); 5.94 (ddt, J=17.09, 10.48, 6.33, 6.33 Hz, 1 H); 7.50 - 7.64

(m, 1 H); 7.66 - 8.00 (m, 1 H); 8.02 - 8.32 (m, 2 H).

[1124]

- [1125] 중간체 193: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3,4-디메틸-

5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1126]

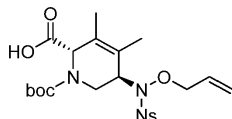
[1127]

중간체 18에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 192, 3.15 g, 5.15 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 2번의 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 백색 발포성 고체 (1.68 g, 65.6%)로서 목적 생성물을 수득하였다.

[1128]

[1129]

중간체 194: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3,4-디메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



[1130]

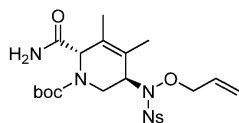
[1131]

중간체 19에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 193, 1.68 g, 3.38 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 후처리로 유기부를 수득하였고, 이를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 조 물질을 농축시켜 담오렌지색 발포체 (1.48 g, 86%)를 수득하였다.

[1132]

[1133]

중간체 195: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1134]

[1135]

중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3,4-디메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 194, 1.48 g, 2.89 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 담황색 발포성 고체 (1.41 g, 95%)로서 수득하였다.

[1136]

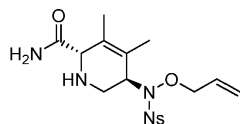
광회전: (0.4 g/dL, MeOH) = -51

[1137]

[1138]

중간체 196: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3,4-디메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르

복스아미드



[1139]

[1140]

중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3,4-디메틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 195, 1.36 g, 2.66 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 후처리로 유기 층을 수득하였고, 이를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물을 담분홍색 고체 (0.82 g, 75%)로서 수득하였다.

MS: 411.1 ES⁺ (C₁₇H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 1.87 (s, 3 H); 1.98 (s, 3 H); 2.67 - 2.89 (m, 2 H);

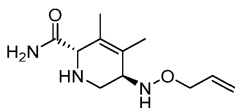
3.66 (s, 1 H); 3.92 - 4.31 (m, 2 H); 4.51 (dd, J=11.33, 6.04 Hz, 1 H); 5.15 - 5.34 (m, 2 H); 5.67 -

5.93 (m, 1 H); 7.61 (dd, J=7.84, 1.42 Hz, 1 H); 7.68 - 7.94 (m, 2 H); 8.05 - 8.18 (m, 1 H).

[1141]

[1142]

중간체 197: (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3,4-디메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드



[1143]

[1144]

중간체 12에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3,4-디메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 196, 0.82 g, 2.00 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-10% 메탄올/디클로로메탄)로 목적 생성물을 백색 고체 (0.31 g, 68.9%)로서 수득하였다.

MS: 226.2 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 1.80 (s, 3 H); 1.86 (s, 3 H); 2.83 - 2.97 (m, 1 H);

3.12 (br. s., 1 H); 3.22 (d, J=13.79 Hz, 1 H); 3.76 (br. s., 1 H); 4.20 (dt, J=6.00, 1.25 Hz, 2 H);

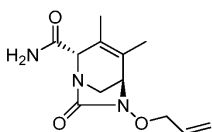
5.16 - 5.35 (m, 2 H); 5.42 (br. s., 1 H); 5.95 (ddt, J=17.28, 10.34, 6.02, 6.02 Hz, 1 H); 7.06 - 7.20

(m, 1 H).

[1145]

[1146]

중간체 198: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드



[1147]

[1148]

중간체 13에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(알릴옥시아미노)-3,4-디메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 197, 0.31 g, 1.38 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 목적 생성물을 백색 고체 (0.23 g, 66.5%)로서 수득하였다.

MS: 252.2 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ: 1.76 - 1.82 (m, 3 H); 1.83 - 1.90 (m, 3 H); 3.10 -

3.33 (m, 1 H); 3.66 (d, J=2.64 Hz, 1 H); 4.23 (s, 1 H); 4.42 (qdt, J=12.20, 12.20, 12.20, 6.35,

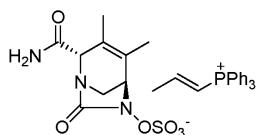
1.09, 1.09 Hz, 2 H); 5.24 - 5.51 (m, 3 H); 6.02 (ddt, J=17.00, 10.53, 6.35, 6.35 Hz, 1 H); 6.61 (br.

s., 2 H).

[1149]

[1150]

중간체 199: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[1151]

[1152]

중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3,4-디메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 198, 0.227 g, 0.9 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 아세톤/디클로로메탄)로 목적 생성물을 담황색 유성 고체 (0.5 g, 93%)로서 수득하였다.

MS: 290 ES⁻, 303 ES⁺ (C₉H₁₂N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 1.77 (s, 3 H); 1.86 - 1.95 (m, 3 H); 2.28 - 2.39 (m, 3 H); 3.14 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H); 3.46 (dd, *J*=10.76, 3.02 Hz, 1 H); 4.29 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H); 5.38 (br. s., 1 H); 6.51 - 6.80 (m, 1 H); 7.20 - 7.54 (m, 6 H); 7.58 - 7.91 (m, 10 H).

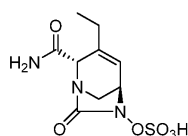
[1153]

[1154]

실시예 22

[1155]

(2S,5R)-2-카르바모일-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[1156]

[1157]

실시예 1에 대한 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 216, 0.77 g, 1.30 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 분획 5-7을 합하고, 황색인 분획 8-17과 개별적으로 동결건조시켰다. 표제 화합물을 분획 5-7로부터 회백색 고체 (0.275 g, 67.5%)로서 수득하였다.

MS: 292 ES⁺ (C₉H₁₃N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.94 (t, *J*=7.54 Hz, 3 H) 1.59 - 2.19 (m, 2 H) 3.07 (dd, *J*=10.93, 1.88 Hz, 1 H) 3.73 (d, *J*=10.55 Hz, 1 H) 4.06 (dd, *J*=4.52, 2.26 Hz, 1 H) 4.15 (s, 1 H) 6.03 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.83 (br. s., 1 H).

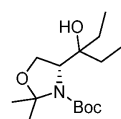
[1158]

[1159]

실시예 22를 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1160]

중간체 200: (R)-tert-부틸 4-(3-히드록시펜탄-3-일)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트



[1161]

[1162]

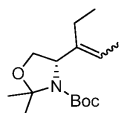
실온에서 THF (350 mL) 중 염화세륨 (III) (119 g, 482.07 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 현탁액을 -78℃로 냉각시키고, 에틸마그네슘 브로마이드 (482 mL, 482.07 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (100 mL) 중 (R)-3-tert-부틸 4-메틸 2,2-디메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복실레이트 (알드리치, 25 g, 96.41 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 0℃로 15분 동안 가온하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 켄칭하고, 물로 추가로 희석하고, 에테르로 2회 추출하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (26.4 g, 95%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS: 288 ES⁺ (C₁₅H₂₉NO₄)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 0.77 - 0.98 (m, 6 H) 1.24 - 1.81 (m, 19 H) 3.86 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.17 (d, *J*=7.35 Hz, 1 H) 4.97 (br. s., 1 H).

[1163]

[1164] 중간체 201: (S)-tert-부틸 2,2-디메틸-4-(펜트-2-엔-3-일)옥사졸리딘-3-카르복실레이트



[1165]

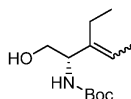
[1166] 0℃에서 디클로로메탄 (350 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(3-히드록시펜탄-3-일)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 200, 26.4 g, 91.86 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (128 mL, 918.60 mmol)을 첨가한 다음, 메탄술포닐 클로라이드 (35.8 mL, 459.30 mmol)를 천천히 첨가하였다. 황색 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, ~16시간 동안 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 물에 부었다. 유기 층을 10% 시트르산, 포화 중탄산나트륨, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.70 g, 71.5%)을 매우 연한 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 270 ES⁺ (C₁₅H₂₇NO₃)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 1.02 (q, J=7.47 Hz, 3 H) 1.38 - 1.54 (m, 12 H) 1.61 - 1.73 (m, 6 H) 1.83 - 2.29 (m, 2 H) 3.59 - 3.75 (m, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 4.18 - 5.01 (m, 1 H) 5.32 (br. s., 1 H).

[1167]

[1168] 중간체 202: (S)-tert-부틸 3-에틸-1-히드록시펜트-3-엔-2-일카르바메이트



[1169]

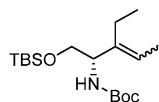
[1170] 메탄올 (100 mL) 중 (S)-tert-부틸 2,2-디메틸-4-(펜트-2-엔-3-일)옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 201, 15.815 g, 58.71 mmol) 및 p-톨루엔술포산 1수화물 (3.35 g, 17.61 mmol)의 용액을 85℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 트리에틸아민 (8.18 mL, 58.71 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (6.82 mL, 29.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10.12 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS: 230 ES⁺ (C₁₂H₂₃NO₃)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ: 0.99 - 1.08 (m, 3 H) 1.46 (q, J=2.07 Hz, 9 H) 1.64 - 1.75 (m, 3 H) 1.92 - 2.22 (m, 3 H) 3.54 - 3.76 (m, 2 H) 4.15 - 4.89 (m, 2 H) 5.43 (q, J=6.84 Hz, 1 H).

[1171]

[1172] 중간체 203: (S,E)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸펜트-3-엔-2-일카르바메이트



[1173]

[1174] DCM (120 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-에틸-1-히드록시펜트-3-엔-2-일카르바메이트 (중간체 202, 11.855 g, 51.70 mmol)의 용액에 이미다졸 (5.28 g, 77.55 mmol), DMAP (1.263 g, 10.34 mmol) 및 TBDMS-Cl (9.35 g, 62.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 에테르로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.20 g, 97%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

MS: 344 ES+ (C₁₈H₃₇NO₃Si)

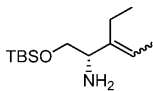
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ : 0.06 (d, J=1.13 Hz, 6 H) 0.89 (dd, J=2.83, 1.32 Hz, 9

H) 0.96 - 1.08 (m, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 1.54 - 1.76 (m, 3 H) 1.89 - 2.20 (m, 2 H) 3.50 - 3.76 (m, 2

H) 3.93 - 4.71 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H) 5.27 - 5.46 (m, 1 H).

[1175]

[1176] 중간체 204: (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸헵트-3-엔-2-아민



[1177]

[1178] 실온에서 DCM (300 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸헵트-3-엔-2-일카르바메이트 (중간체 203, 17.2 g, 50.06 mmol)의 용액에 브로민화아연 (45.1 g, 200.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성 층을 2회 더 DCM으로 추출하고, 유기부를 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (12.19 g, 100%)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 244 ES+ (C₁₃H₂₉NOSi)

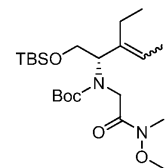
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ : 0.02 - 0.12 (m, 6 H) 0.86 - 0.94 (m, 9 H) 0.95 - 1.05

(m, 3 H) 1.60 - 1.72 (m, 3 H) 1.87 - 2.22 (m, 2 H) 3.29 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 4.00 (m, 1 H) 5.24 -

5.51 (m, 1 H).

[1179]

[1180] 중간체 205: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸헵트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트



[1181]

[1182] DMF (140 mL) 중 (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸헵트-3-엔-2-아민 (중간체 204, 14.14 g, 58.08 mmol) 및 탄산세슘 (18.92 g, 58.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 2-브로모-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (중간체 4, 9.61 g, 52.80 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (12.74 mL, 55.44 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.

[1183] 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하여 무기 염을 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 에테르에 녹이고, 수성 포화 중탄산나트륨, 물, 수성 5% 시트르산, 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (13.71 g, 58.4%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

MS: 445 ES+ (C₂₂H₄₄N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ : -0.05 - 0.05 (m, 6 H) 0.83 (s, 9 H) 0.87 - 0.98 (m, 3 H) 1.27 -

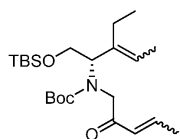
1.43 (m, 9 H) 1.59 (dd, J=8.57, 7.06 Hz, 3 H) 1.84 - 2.15 (m, 2 H) 3.01 - 3.11 (m, 3 H) 3.63 (d,

J=6.03 Hz, 3 H) 3.69 - 3.92 (m, 3 H) 3.98 - 4.22 (m, 1 H) 4.43 - 4.91 (m, 1 H) 5.27 - 5.42 (m, 1

H).

[1184]

[1185] 중간체 206: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸헵트-3-엔-2-일(2-옥소헵트-3-엔일)카르바메이트



[1186]

[1187]

중간체 236에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸펜트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 205, 13.7 g, 30.81 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고, 물로 추가로 희석하고, 에테르로 2회 추출하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-45% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (10.95 g, 83%)을 무색 오일로서 수득하였다.

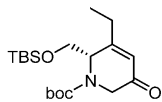
MS: 426 ES⁺ ($\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*₃): -0.02 - 0.07 (m, 6 H) 0.83 - 0.91 (m, 9 H) 1.00 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.33 - 1.51 (m, 9 H) 1.57 - 1.74 (m, 3 H) 1.82 - 1.92 (m, 3 H) 1.92 - 2.21 (m, 2 H) 3.65 - 3.97 (m, 3 H) 3.97 - 4.34 (m, 1 H) 4.54 - 5.08 (m, 1 H) 5.25 - 5.44 (m, 1 H) 6.12 - 6.35 (m, 1 H) 6.79 - 7.00 (m, 1 H).

[1188]

[1189]

중간체 207: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-에틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1190]

[1191]

반응을 86°C에서 6일 동안 가열한 것을 제외하고는, 중간체 7에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-에틸펜트-3-엔-2-일(2-옥소펜트-3-에닐)카르바메이트 (중간체 206, 10.95 g, 25.72 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (5.15 g, 54.1%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

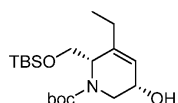
MS: 370 ES⁺ ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*₃): -0.18 - 0.09 (m, 6 H) 0.70 - 0.94 (m, 9 H) 1.17 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 2.19 - 2.43 (m, 2 H) 3.68 - 4.06 (m, 3 H) 4.28 - 4.78 (m, 2 H) 6.08 (s, 1 H).

[1192]

[1193]

중간체 208: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-에틸-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1194]

[1195]

혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 것을 제외하고는, 중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-에틸-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 207, 5.146 g, 13.92 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 혼합물을 농축시키고, 수성 NH_4Cl , 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 3회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (5.19 g, 100%)을 탁한 오일로서 수득하였다.

MS: 372 ES⁺ ($\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$)

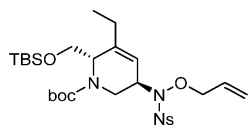
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*₃): 0.06 (s, 6 H) 0.80 - 0.93 (m, 9 H) 1.05 - 1.14 (m, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 1.98 - 2.17 (m, 2 H) 2.83 - 3.53 (m, 2 H) 3.74 (d, J=11.30 Hz, 2 H) 4.06 - 4.35 (m, 3 H) 5.82 (br. s., 1 H).

[1196]

[1197]

중간체 209: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-

3-에틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1198]

[1199]

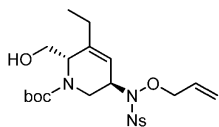
0℃에서 톨루엔 (25 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-에틸-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 208, 6.36 g, 17.12 mmol), N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 9) (8.84 g, 34.23 mmol) 및 트리페닐포스핀 (13.47 g, 51.35 mmol)의 교반 현탁액에 (E)-디이소프로필 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (9.95 ml, 51.35 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30 분 동안 교반하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (7.00 g, 66.8 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1200]

MS: 612 ES+ (C₂₈H₄₅N₃O₈SSi)

[1201]

중간체 210: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-에틸-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1202]

[1203]

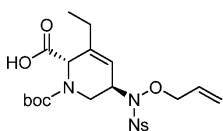
중간체 18에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-에틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 209, 7 g, 11.44 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (30%-90% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (4.93 g, 87%)을 황갈색 발포체로서 수득하였다.

[1204]

MS: 498 ES+ (C₂₂H₃₁N₃O₈S)

[1205]

중간체 211: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-에틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



[1206]

[1207]

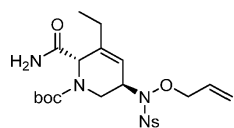
중간체 19에 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-에틸-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 210, 2.35 g, 4.72 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 황갈색 발포체 (1.89 g, 78%)로서 수득하였다.

[1208]

MS: 512 ES+ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

[1209]

중간체 212: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-에틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



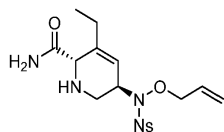
[1210]

[1211]

중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-에틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 211, 1.89 g, 3.69 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (1.445 g, 77%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다.

MS: 511 ES⁺ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

중간체 213: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-에틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드

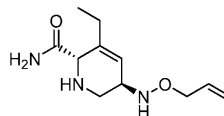


반응 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반한 것을 제외하고는, 중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-에틸-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 212, 1.44 g, 2.82 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유화액이 형성되었고, 수층을 3 내지 4회 더 DCM으로 추출하였다. 유기부를 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.870 g, 75%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 411 ES⁺ (C₁₇H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ : 1.04 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 2.17 - 2.35 (m, 1 H) 2.35 - 2.52 (m, 1 H) 2.94 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 3.79 (s, 1 H) 4.29 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.35 - 4.56 (m, 2 H) 5.18 - 5.39 (m, 3 H) 5.55 (br. s., 1 H) 5.74 - 5.94 (m, 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 - 7.86 (m, 2 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H).

중간체 214: (R)-5-(알릴옥시아미노)-3-에틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드

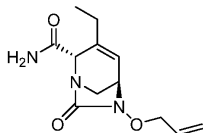


중간체 12에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-에틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 213, 0.87 g, 2.12 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-8% 메탄올/디클로로메탄)로, 고진공 상에서의 건조 시, 표제 화합물 (0.355 g, 74.3%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

MS: 226 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ : 1.07 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 2.10 - 2.48 (m, 3 H) 2.90 - 3.08 (m, 2 H) 3.43 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.84 (s, 1 H) 4.21 (dd, J=6.78, 1.51 Hz, 2 H) 5.16 - 5.67 (m, 5 H) 5.95 (ddt, J=17.14, 10.74, 6.03, 6.03 Hz, 1 H) 7.08 (br. s., 1 H).

중간체 215: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드



0℃에서 아세트니트릴 (110 mL) 중 (R)-5-(알릴옥시아미노)-3-에틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 214, 0.35 g, 1.55 mmol) 및 다이소프로필에틸 아민 (1.082 mL, 6.21 mmol)의 용액에 아세트니트릴 (4 mL) 중 용액으로서의 트리포스겐 (0.157 g, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 트리포스겐 용액은 4 mL/시간의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응물을 0℃에서 ~1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 수성 세척물을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (0.340 g, 87%)을 무색 오일로서 수득하였다.

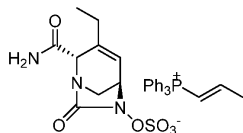
MS: 252 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 1.05 (t, J=7.16 Hz, 3 H) 2.08 - 2.47 (m, 2 H) 3.15 - 3.34 (m, 2 H) 3.85 (dd, J=5.27, 3.01 Hz, 1 H) 4.31 - 4.50 (m, 3 H) 5.27 - 5.51 (m, 3 H) 5.93 - 6.15 (m, 2 H) 6.65 (br. s., 1 H).

[1224]

[1225]

중간체 216: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[1226]

[1227]

중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-에틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 215, 340 mg, 1.35 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-100% 아세톤/DCM)로 표제 화합물 (770 mg, 96%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 303 ES⁺ (C₂₁H₂₀P) and 290 ES⁻ (C₉H₁₂N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ: 0.99 (t, J=7.16 Hz, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 2.07 - 2.16 (m, 1 H) 2.34 (td, J=4.33, 1.88 Hz, 3 H) 2.36 - 2.47 (m, 1 H) 3.13 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 4.42 (dd, J=5.27, 3.01 Hz, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 6.18 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.53 - 6.81 (m, 2 H) 7.35 - 7.47 (m, 2 H) 7.62 - 7.87 (m, 13 H).

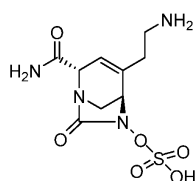
[1228]

[1229]

실시예 23

[1230]

(2S,5R)-4-(2-아미노에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트



[1231]

[1232]

0℃에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 (2S,5R)-4-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 (중간체 229, 0.060 g, 0.15 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산 (0.100 mL)을 첨가하였다. 15분 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 아세토니트릴/물을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 동결건조 후에 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.006 g, 13%).

MS: 305 ES⁻ (C₉H₁₄N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.19 - 2.33 (m, 2 H) 2.71 - 2.87 (m, 1 H) 2.93 (d, J=9.80 Hz, 1 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.89 - 4.14 (m, 2 H) 5.49 (br. s., 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=11.30 Hz, 3 H).

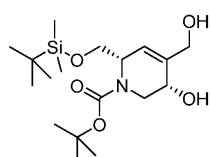
[1233]

[1234]

실시예 23을 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1235]

중간체 217: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1236]

[1237]

(S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(히드록시메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복

실레이트 (중간체 117)로부터 중간체 79에 대해 기재된 절차에 따라 무색 오일 (13.7 g, 88%)로서 표제 화합물을 제조하였다.

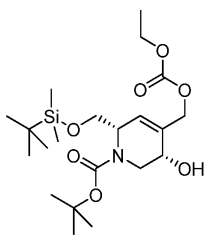
MS: 374 ES+ ($C_{18}H_{35}NO_5Si$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.00 (s, 6 H) 0.75 - 0.89 (m, 9 H) 1.37 (s, 9 H) 3.59 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 3.88 - 4.00 (m, 3 H) 4.15 - 4.36 (m, 1 H) 4.57 (t, J=5.65 Hz, 1 H) 5.00 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=2.26 Hz, 1 H).

[1238]

[1239]

중간체 218: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-((에톡시카르보닐옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1240]

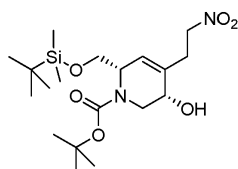
[1241]

0℃에서 디클로로메탄 (20 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 217, 13.7 g, 36.67 mmol)의 용액에 피리딘 (5.93 mL, 73.35 mmol)을 첨가한 후, 에틸 클로로포르메이트 (3.87 mL, 40.34 mmol)를 적가하였다. 반응물을 3시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 로 세척하였다. 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 황색 오일 (14.5 g, 89%)로서 수득하였다.

[1242]

[1243]

중간체 219: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1244]

[1245]

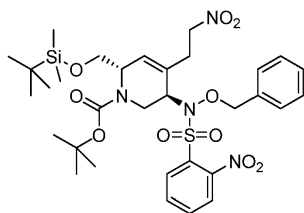
(2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-((에톡시카르보닐옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 218, 14.5 g, 32.54 mmol)를 니트로메탄 (100 mL, 1854.52 mmol)에 녹이고, 5분 동안 탈기하였다. $Pd_2(dba)_3$ (1.49 g, 1.63 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에서 직접 건조시키고, 0-50% EtOAc/헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 황색 오일 (6 g, 44.3%)로서 수득하였다.

[1246]

[1247]

MS: 417 ES+ ($C_{19}H_{36}N_2O_6Si$)

중간체 220: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1248]

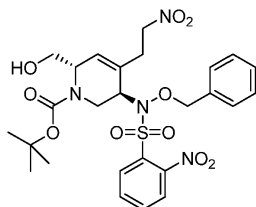
[1249] (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-5-히드록시-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 219, 6.73 g, 16.3 mmol) 및 N-(벤질옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (7.40 g, 24.00 mmol)로부터 중간체 80에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 연황색 오일 (5 g, 30%)로서 제조하였다.

[1250]

MS: 707 ES+ (C₃₂H₄₆N₄O₁₀SSi)

[1251]

중간체 221: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



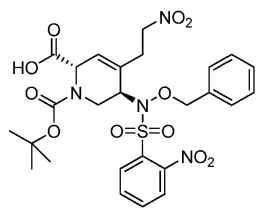
[1252]

[1253] (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 220, 5 g, 7.07 mmol)를 0℃로 냉각시킨 메탄올 (150 mL)에 녹이고, 아세트릴 클로라이드 (0.075 mL, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 오일 (4.1 g, 98%)로서 수득하였다.

[1254]

MS: 593 ES+ (C₂₆H₃₂N₄O₁₀S)

[1255] 중간체 222: (2S,5R)-5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-니트로에틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



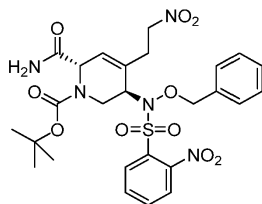
[1256]

[1257] 중간체 19에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(히드록시메틸)-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 221, 4.1 g, 6.92 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 발포체 (4.0 g, 98%)로서 수득하였다.

[1258]

MS: 606 ES+ (C₂₆H₃₀N₄O₁₁S)

[1259] 중간체 223: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1260]

[1261]

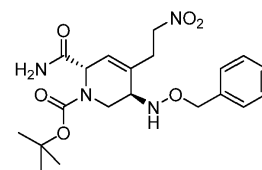
중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-니트로에틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 222, 4.0 g, 6.59 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 발포체 (2 g, 50%)로서 수득하였다.

MS: 606 ES⁺ (C₂₆H₃₁N₅O₁₀S)

[1262]

[1263]

중간체 224: (2S,5R)-tert-부틸 5-(벤질옥시아미노)-2-카르바모일-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1264]

[1265]

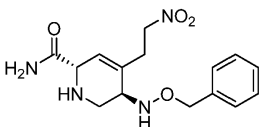
중간체 22에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(벤질옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 223, 2 g, 3.30 mmol)로부터 목적 생성물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 오일 (0.8 g, 68%)로서 수득하였다.

MS: 421 ES⁺ (C₂₀H₂₈N₄O₆)

[1266]

[1267]

중간체 225: (2S,5R)-5-(벤질옥시아미노)-4-(2-니트로에틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드



[1268]

[1269]

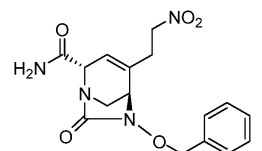
중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(벤질옥시아미노)-2-카르바모일-4-(2-니트로에틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 224, 0.800 g, 3.30 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 오일 (0.6 g, 98%)로서 수득하였다.

MS: 321 ES⁺ (C₁₅H₂₀N₄O₄)

[1270]

[1271]

중간체 226: (2S,5R)-6-(벤질옥시)-4-(2-니트로에틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사아미드



[1272]

[1273]

중간체 16에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(벤질옥시아미노)-4-(2-니트로에틸)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드 (중간체 225, 0.600 g, 1.87 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (0.510 g, 79%)로서 수득하였다.

MS: 347 ES⁺ (C₁₆H₁₈N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.69 (t, *J*=6.78 Hz, 2 H) 3.17 (s, 2 H) 3.88 (s, 1 H) 4.09 - 4.18

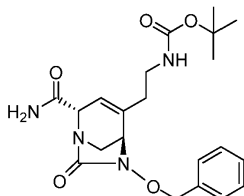
(m, 1 H) 4.55 - 4.70 (m, 2 H) 4.91 (d, *J*=3.01 Hz, 2 H) 5.56 (br. s., 1 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.35 -

7.46 (m, 5 H) 7.50 (br. s., 1 H).

[1274]

[1275]

중간체 227: tert-부틸 2-((2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-일)에틸카르바메이트



[1276]

[1277]

(2S,5R)-6-(벤질옥시)-4-(2-니트로에틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 226, 0.420 g, 1.21 mmol)를 에탄올 (무수, 99.5%) (20 mL)에 녹이고, 아연 분진 (1.983 g, 30.32 mmol)에 이어서 아세트산 (2.78 mL, 48.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. DIPEA (2.118 mL, 12.13 mmol)에 이어서 BOC-무수물 (0.845 mL, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 포화 중탄산염으로 세척하고, 농축 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피, 0-10% MeOH/DCM으로 표제 화합물을 투명한 오일 (0.31 g, 61%)로서 수득하였다.

MS: 417 ES⁺ (C₂₁H₂₈N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10 - 1.26 (m, 3 H) 1.28 - 1.46 (m, 9 H) 2.17 (d, *J*=6.03 Hz, 1

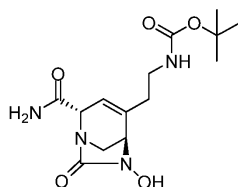
H) 2.79 - 3.16 (m, 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 3.55 (br. s., 1 H) 4.21 (br. s., 1 H) 4.71 (s, 3 H) 4.76 -

4.95 (m, 2 H) 5.53 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 7.23 - 7.46 (m, 4 H).

[1278]

[1279]

중간체 228: tert-부틸 2-((2S,5R)-2-카르바모일-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-일)에틸카르바메이트



[1280]

[1281]

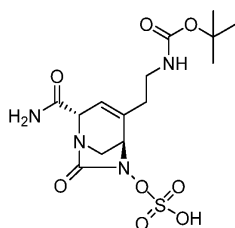
EtOAc (5 mL) 중 tert-부틸 2-((2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-일)에틸카르바메이트 (중간체 227, 0.300 g, 0.72 mmol)의 용액에 10% Pd/C (0.077 g, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.23 g, 98%)로서 수득하였다.

[1282]

MS: 327 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₄O₅)

[1283]

중간체 229: (2S,5R)-4-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드록젠 술페이트



[1284]

[1285]

피리딘 (5 mL) 중 tert-부틸 2-((2S,5R)-2-카르바모일-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔

-4-일)에틸카르바메이트 (중간체 228, 0.230 g, 0.70 mmol)의 용액에 피리딘/삼산화황 착물 (0.673 g, 4.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴/물을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.23 g, 80%)로서 수득하였다.

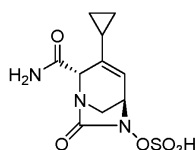
MS: 405 ES- ($C_{14}H_{22}N_4O_8S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (s, 9 H) 2.17 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 2.90 - 3.27 (m, 4 H) 4.08 (d, J=18.84 Hz, 2 H) 5.43 (d, J=2.26 Hz, 1H) 6.61 (br. s., 1 H) 7.25 (br. s., 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.80 - 7.95 (m, 1 H) 8.38 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=5.27 Hz, 1 H).

[1286]

[1287] 실시예 24

[1288] (2S,5R)-2-카르바모일-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[1289]

[1290] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 246, 0.39 g, 0.64 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 고체 (158 mg, 75%)로서 수득하였다.

[1291] 광회전: (0.1 g/dL, MeOH) = -50

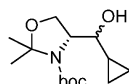
MS: 302 ES- ($C_{10}H_{13}N_3O_6S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.38 (m, 2H); 0.59 (m, 2H); 1.19 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 5.91 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.85 (bs, 1H).

[1292]

[1293] 실시예 24를 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1294] 중간체 230: (R)-tert-부틸 4-(시클로프로필(히드록시)메틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트



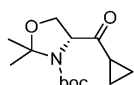
[1295]

[1296] -78°C에서 THF (150 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-포르말-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (알드리치, 12.44 g, 54.26 mmol)의 용액에 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (217 mL, 108.52 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 및 염수로 회석하였다. 생성된 유화액을 셀라이트를 통해 여과하고, 층을 분리하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 담황색 오일 (12.47 g, 85%)로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.16 (m, 2H); 0.37 (m, 2H); 0.82 (m, 1H); 1.45 (m, 15H); 2.87 (m, 1H); 3.86 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.74 (m, 1H).

[1297]

[1298] 중간체 231: (R)-tert-부틸 4-(시클로프로판카르보닐)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트



[1299]

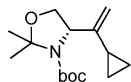
[1300] 실온에서 DCM (300 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(시클로프로필(히드록시)메틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 230, 12.47 g, 45.95 mmol)의 용액에 테스-마르틴 피아이오디난 (29.2 g, 68.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 회석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유

화액이 형성되었고, 이를 셀라이트를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 무색 오일 (11.15 g, 90%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.90 (m, 4H); 1.38 (m, 12H); 1.54 (m, 3H); 2.12 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.56 (m, 1H).

[1301]

중간체 232: (S)-tert-부틸 4-(1-시클로프로필비닐)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트



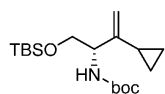
[1303]

실온에서 에테르 (250 mL) 중 포타슘 tert-부톡사이드 (9.29 g, 82.80 mmol)의 현탁액에 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (29.6 g, 82.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 담황색으로 변하였고, 이를 40℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르 (30 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(시클로프로판카르보닐)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 231, 11.15 g, 41.40 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, 층을 분리하였다. 수층을 에테르로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 무색 오일 (9.84 g, 89%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.42 (m, 2H); 0.65 (m, 2H); 1.43 (m, 16H); 3.76 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.66 (m, 2H).

[1305]

중간체 233: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-일카르바메이트



[1307]

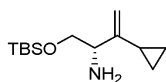
실온에서 메탄올 (100 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(1-시클로프로필비닐)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (중간체 232, 8.25 g, 30.86 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물 (1.174 g, 6.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 추가 0.2 당량의 p-톨루엔술폰산 1수화물을 첨가하였다. 80℃에서 2시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (4.29 mL, 30.86 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.37 g, 15.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주말에 걸쳐 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 1회 세척하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 DCM (100 mL) 중에 용해시켰다. 이미다졸 (2.73 g, 40.11 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.754 g, 6.17 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (4.65 g, 30.86 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 염수로 2회 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 무색 오일 (6.77 g, 64%)로서 수득하였다.

MS: 342 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₃Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.04 (s, 6H); 0.39 (m, 2H); 0.63 (m, 2H); 0.85 (s, 9H); 1.32 (m, 1H); 1.37 (m, 9H); 3.55 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.63 (s, 1H); 4.78 (s, 1H); 6.80 (m, 1H).

[1309]

중간체 234: (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-아민



[1311]

실온에서 DCM (100 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-일카르바메

[1312]

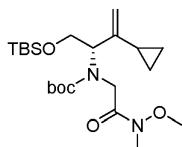
이트 (중간체 233, 6.77 g, 19.82 mmol)의 용액에 브로민화아연 (17.86 g, 79.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 1 당량의 브로민화아연을 첨가하였다. 수 시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 생성된 유화액을 나일론 필터를 통해 여과하고, 층을 분리하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (4.61 g, 96%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.04 (s, 6H); 0.39 (m, 2H); 0.63 (m, 2H); 0.87 (s, 9H); 1.35 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 3.33 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.83 (m, 1H).

[1313]

[1314]

중간체 235: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트



[1315]

[1316]

중간체 5에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-아민 (중간체 234, 4.61 g, 19.09 mmol) 및 2-브로모-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (중간체 4, 3.16 g, 17.36 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (4.94 g, 64%)로서 수득하였다.

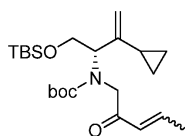
MS: 443 ES⁺ (C₂₂H₄₂N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (m, 6H); 0.35 (m, 1H); 0.48 (m, 1H); 0.61 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.35 (m, 9H); 3.07 (m, 3H); 3.65 (m, 3H); 3.84 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.54 (m, 1H); 4.83 (m, 2H).

[1317]

[1318]

중간체 236: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-일(2-옥소헩트-3-에닐)카르바메이트



[1319]

[1320]

실온에서 THF (100 mL) 중 염화세륨 (III) (27.8 g, 112.95 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 현탁액을 -78℃로 냉각시키고, (E)-프로프-1-에닐마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M) (226 mL, 112.95 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (20 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 235, 5 g, 11.30 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 0℃로 15분 동안 가온하였다. 반응물을 10% 시트르산으로 켄칭하고, 물로 추가로 희석하고, 에테르로 2회 추출하였다. 유기부를 염수로 1회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 담황색 오일 (4.0 g, 84%)로서 수득하였다.

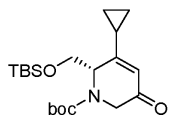
MS: 424 ES⁺ (C₂₃H₄₁NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (m, 6H); 0.43 (m, 2H); 0.61 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.34 (m, 10H); 1.84 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.79 (m, 2H); 6.28 (m, 1H); 6.84 (m, 1H).

[1321]

[1322]

중간체 237: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-시클로프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1323]

[1324]

반응 혼합물을 110℃에서 밤새 가열한 것을 제외하고는, 중간체 7에 대해 기재된 절차에 따라 (S,E)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-시클로프로필부트-3-엔-2-일(2-옥소펜트-3-에닐)카르바메이트 (중간체 236, 4 g, 9.44 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담갈색 오일 (2.97 g, 82%)로서 수득하였다.

MS: 382 ES+ (C₂₀H₃₅NO₄Si)

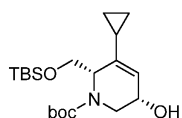
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (m, 6H); 0.62 (m, 1H); 0.80 (s, 9H); 1.00 (m, 3H); 1.42

(s, 9H); 1.61 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.72 (s, 1H).

[1325]

[1326]

중간체 238: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-시클로프로필-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1327]

[1328]

중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-시클로프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 237, 2.97 g, 7.78 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황갈색 오일 (2.74 g, 92%)로서 수득하였다.

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (m, 6H); 0.34 (m, 1H); 0.47 (m, 1H); 0.64 (m, 2H); 0.85

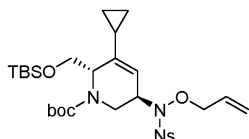
(m, 9H); 1.26 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 2.65 (m, 1H); 3.89 (m, 3H); 4.05 (m, 1H); 4.95 (m, 1H);

5.34 (m, 1H).

[1329]

[1330]

중간체 239: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1331]

[1332]

중간체 10에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-시클로프로필-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 238, 2.74 g, 7.14 mmol) 및 N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 9, 1.85 g, 7.14 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (3.19 g, 71%)로서 수득하였다.

MS: 624 ES+ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

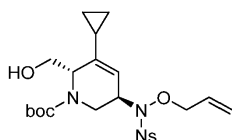
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (m, 6H); 0.34 (m, 1H); 0.63 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.37

(m, 9H); 3.30 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 4.30 (m, 4H); 5.18 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 8.04 (m, 4H).

[1333]

[1334]

중간체 240: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-시클로프로필-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1335]

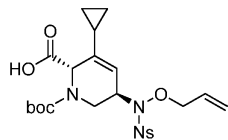
[1336] 중간체 18에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 239, 3.19 g, 5.11 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황갈색 발포체 (2.35 g, 90%)로서 수득하였다.

MS: 510 ES⁺ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 (m, 2H); 0.62 (m, 2H); 1.35 (m, 9H); 3.30 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.27 (m, 4H); 4.71 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 8.04 (m, 4H).

[1337]

[1338] 중간체 241: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산

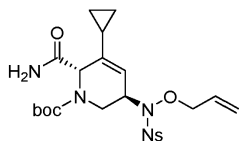


[1339]

[1340] 중간체 19에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-시클로프로필-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 240, 2.35 g, 4.61 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 오렌지색 발포체 (2.28 g, 94%)로서 수득하였다.

MS: 524 ES⁺ (C₂₃H₂₉N₃O₉S)

[1342] 중간체 242: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1343]

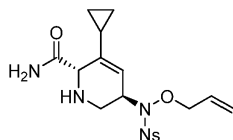
[1344] 중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 241, 2.28 g, 4.35 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 오렌지색 발포체 (1.07 g, 47%)로서 수득하였다.

MS: 523 ES⁺ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.23 (m, 2H); 0.59 (m, 2H); 1.35 (m, 9H); 3.58 (m, 1H); 4.23 (m, 3H); 4.72 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.59 (m, 1H); 8.04 (m, 4H).

[1345]

[1346] 중간체 243: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사미드



[1347]

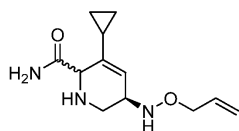
[1348] 중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-3-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 242, 0.932 g, 1.78 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 오렌지색 발포체 (0.518 g, 68%)로서 수득하였다.

MS: 423 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.18 (m, 2H); 0.53 (m, 2H); 1.29 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 4.96 (m, 1H); 5.24 (m, 2H); 5.80 (m, 1H); 7.07 (bs, 1H); 7.39 (bs, 1H); 8.04 (m, 4H).

[1349]

[1350] 중간체 244: (R)-5-(알릴옥시아미노)-3-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드



[1351]

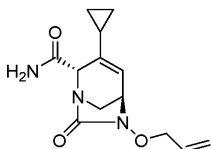
[1352] 중간체 12에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드 (중간체 243, 0.518 g, 1.23 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (0.171 g, 59%)로서 수득하였다. 생성물은 부분입체이성질체의 혼합물이었다.

MS: 238 ES⁺ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.28 (m, 2H); 0.41 (m, 2H); 0.54 (m, 2H); 1.33 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 4.07 (m, 2H); 5.19 (m, 3H); 5.89 (m, 1H); 6.26 (m, 1H); 6.97 (bs, 1H); 7.34 (bs, 1H).

[1353]

[1354] 중간체 245: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사아미드



[1355]

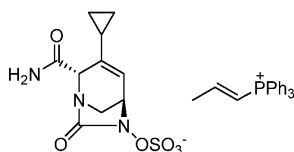
[1356] 중간체 16에 대해 기재된 절차에 따라 (R)-5-(알릴옥시아미노)-3-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드 (중간체 244, 0.316 g, 1.33 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (0.261 g, 74%)로서 수득하였다.

MS: 264 ES⁺ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.37 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.20 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.93 (m, 2H); 7.30 (bs, 1H); 7.86 (bs, 1H).

[1357]

[1358] 중간체 246: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[1359]

[1360] 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사아미드 (중간체 245, 0.261 g, 0.99 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 발포체 (0.39 g, 65%)로서 수득하였다.

MS: 302 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₆S⁻·C₂₁H₂₀P⁺)

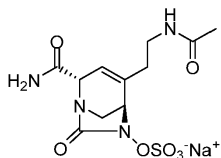
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.39 (m, 2H); 0.58 (m, 2H); 1.18 (m, 2H); 2.16 (m, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 5.91 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.78 (m, 15H).

[1361]

[1362] 실시예 25

[1363] (2S,5R)-4-(2-아세트아미도에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 나트

를 얻



[1364]

[1365] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 피리딘 (2S,5R)-4-(2-아세트아미도에틸)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 248, 0.007 g, 0.020 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 백색 고체 (3 mg, 58%)로서 수득하였다.

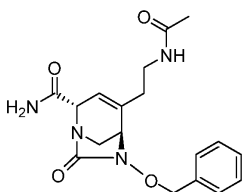
MS: 347 ES⁻ (C₁₁H₁₆N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.85 (d, *J*=6.78 Hz, 1 H) 1.70 - 1.84 (m, 3 H) 2.18 (t, *J*=6.78 Hz, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 2 H) 3.97 - 4.17 (m, 2 H) 5.42 (br. s., 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H).

[1366]

[1367] 실시예 25를 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1368] 중간체 247: (2S,5R)-4-(2-아세트아미도에틸)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[1369]

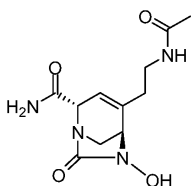
[1370] 에탄올 (10 mL) 중 (2S,5R)-6-(벤질옥시)-4-(2-니트로에틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 226, 0.300 g, 0.87 mmol)의 용액에 아연 분진 (1.416 g, 21.66 mmol) 및 아세트산 (1.984 mL, 34.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DIPEA (2.118 mL, 12.13 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 아세트산 무수물 (0.245 mL, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 포화 중탄산염으로 세척하고, 농축 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피, 0%-10% MeOH/DCM으로 투명한 오일 (0.31 g, 61%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

MS: 359 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₄O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.75 (s, 3 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.92 - 3.05 (m, 1 H) 3.09 - 3.24 (m, 3 H) 3.72 (s, 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.89 (s, 2 H) 5.44 (br. s., 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.51 (m, 6 H) 7.70 (br. s., 1 H).

[1371]

[1372] 중간체 248: (2S,5R)-4-(2-아세트아미도에틸)-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드



[1373]

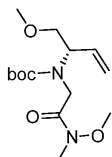
[1374] EtOAc (20 mL) 및 에탄올 (6.67 mL) 중 4-(2-아세트아미도에틸)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 247, 0.120 g, 0.33 mmol)의 용액에 Pd/C (0.036 g, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 1atm에서 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.09 g, 100%)로서 수득하였다.

MS: 289 ES⁺ (C₁₃H₂₄N₂O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 - 1.61 (m, 10 H) 3.25 (s, 3 H) 3.35 - 3.52 (m, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 2 H) 3.72 - 3.82 (m, 3 H) 4.26 - 4.56 (m, 1 H) 4.83 (ddd, *J*=8.24, 4.19, 2.07 Hz, 2 H) 5.10 - 5.34 (m, 2 H) 5.57 - 5.84 (m, 1 H).

[1389]

[1390] 중간체 251: (S)-tert-부틸 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸(1-메톡시부트-3-엔-2-일)카르바메이트



[1391]

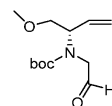
[1392] 0℃에서 THF (75 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-히드록시부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 250, 7 g, 24.28 mmol)의 용액에 디메틸 술페이트 (2.436 mL, 25.49 mmol)에 이어서 LiHMDS (26.7 mL, 26.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기부를 포화 중탄산 나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5%-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 투명한 오일 (6.89 g, 91%)로서 수득하였다.

MS: 303 ES⁺ (C₁₄H₂₆N₂O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 - 1.42 (m, 9 H) 3.02 (s, 3 H) 3.14 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H) 3.41 - 3.64 (m, 5 H) 3.76 - 4.13 (m, 2 H) 4.57 - 4.82 (m, 1 H) 4.93 - 5.13 (m, 2 H) 5.60 - 5.90 (m, 1 H).

[1393]

[1394] 중간체 252: (S)-tert-부틸 1-메톡시부트-3-엔-2-일(2-옥소에틸)카르바메이트



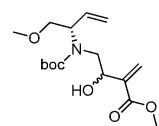
[1395]

[1396] 질소 하에 -78℃에서 디클로로메탄 (60 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸(1-메톡시부트-3-엔-2-일)카르바메이트 (중간체 251, 3.35 g, 11.08 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (1.5 당량, 디클로로메탄 중 1.0M) (16.62 mL, 16.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 낮은 온도에서 메탄올을 천천히 첨가하여 키펅하고, 주위 온도로 천천히 가온하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 10% 수성 포타슘 소듐 타르테이트 2회에 이어서 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 투명한 오일 (1.8 g, 68%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9 H) 3.31 (s, 3 H) 3.46 - 3.65 (m, 2 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 3.80 - 4.05 (m, 1 H) 4.65-5.01 (m, 1 H) 5.13 - 5.36 (m, 2 H) 5.64 - 5.90 (m, 1 H) 9.49 (s, 1 H).

[1397]

[1398] 중간체 253: 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐((S)-1-메톡시부트-3-엔-2-일)아미노)-3-히드록시-2-메틸렌부타노에이트



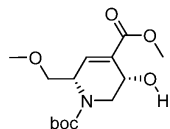
[1399]

[1400] 실온에서 질소 하에 MeOH (0.2 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-메톡시부트-3-엔-2-일(2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 252, 1.475 g, 6.06 mmol) 및 메틸 아크릴레이트 (0.82 mL, 9.09 mmol)의 용액에 퀴누클리딘 (0.337 g, 3.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 밤새 교반하였다. 퀴누클리딘 추가 100 mg을 첨가하고, 반응

물을 추가 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기부를 물 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 투명한 오일 (1.28 g, 65%)로서 수득하였다. 생성물은 2종의 부분입체이성질체의 혼합물이었다.

MS: 330 ES⁺ (C₁₆H₂₇NO₆)

중간체 254: (2S,5S)-1-tert-부틸 4-메틸 5-히드록시-2-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트

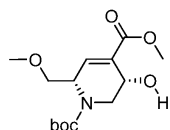


메틸 4-(tert-부톡시카르보닐((S)-1-메톡시부트-3-엔-2-일)아미노)-3-히드록시-2-메틸렌부타노에이트 (중간체 253, 1.22 g)로부터 출발하여 중간체 101에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물 (0.45 g, 40%)을 제조하였다.

MS: 302 ES⁺ (C₁₄H₂₃NO₆)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (s, 9 H) 2.96 - 3.18 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.52 - 3.73 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.99 - 4.19 (m, 1 H) 4.19 - 4.38 (m, 1 H) 4.52-4.59 (m, 1 H) 4.59 - 4.81 (m, 1 H) 7.01 (d, J=4.14 Hz, 1 H).

중간체 255: (2S,5S)-tert-부틸 5-히드록시-2-(메톡시메틸)-4-(메틸카르바모일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

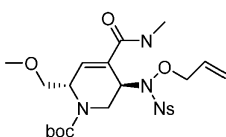


건조 2구 둥근 바닥 플라스크에 교반용 자석을 구비시키고, 이것을 질소로 2회 플러싱하였다. 이어서, 트리메틸알루미늄 (0.191 ml, 0.38 mmol)에 이어서 톨루엔 (0.5 ml)을 첨가하였다. 용액을 -10℃로 냉각시키고, 메탄아민 (0.183 ml, 0.37 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 20분 동안 교반하였다. 톨루엔 (0.5 ml) 중 (2S,5S)-1-tert-부틸 4-메틸 5-히드록시-2-(메톡시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트 (중간체 254, 100 mg, 0.33 mmol)의 용액을 실온에서 천천히 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 1M HCl로 켄칭하고, 15분 동안 교반되도록 하여 가수분해를 완결시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)로 표제 화합물을 투명한 오일 (53 mg)로서 수득하였다.

MS: 302 ES⁺ (C₁₄H₂₄N₂O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9 H) 1.69 (br. s., 2 H) 2.57 - 2.94 (m, 3 H) 3.08 (dd, J=13.00, 9.04 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.40 - 3.56 (m, 1 H) 3.51 - 3.72 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=13.00, 4.71 Hz, 1 H) 4.47 (t, J=6.78 Hz, 1 H) 4.60-4.66 (m, 1 H) 6.60 (d, J=4.14 Hz, 1 H).

중간체 256: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(메톡시메틸)-4-(메틸카르바모일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



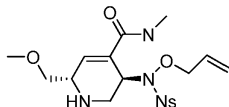
(2S,5S)-tert-부틸 5-히드록시-2-(메톡시메틸)-4-(메틸카르바모일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 255, 0.87 g)로부터 출발하여 중간체 10에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 회백색 고체 (1 g, 63%)로

서 제조하였다.

MS: 541 ES⁺ (C₂₃H₃₂N₄O₉S)

[1413]

[1414] 중간체 257: (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-6-(메톡시메틸)-N-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드



[1415]

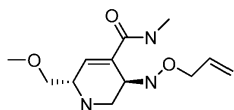
[1416] 실온에서 디옥산 (10 ml) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(메톡시메틸)-4-(메틸카르바모일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 256, 1 g, 1.85 mmol)의 용액에 디옥산 (2 ml, 57.16 mmol) 중 4M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 4-5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 2M NaOH에 녹이고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올의 백분율을 증가시킴)로 표제 화합물을 농후한 오일 (0.56 g, 69%)로서 수득하였다.

MS: 441 ES⁺ (C₁₈H₂₄N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.58 (d, J=3.96 Hz, 3H); 2.77 (br. s., 1H); 3.14-3.26 (m, 2H); 3.24 (s, 3H) 3.48 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.16 - 4.42 (m, 2 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.12 - 5.33 (m, 2 H) 5.83 (dd, J=17.24, 10.46 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.77 - 7.94 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.08 (d, J=7.91 Hz, 1 H) (2 H 피크는 물 피크 아래에 가려짐).

[1417]

[1418] 중간체 258: (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-(메톡시메틸)-N-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드



[1419]

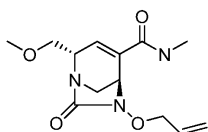
[1420] 실온에서 아세트니트릴 (15 mL) 중 (3R,6S)-3-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-6-(메톡시메틸)-N-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드 (중간체 257, 561 mg, 1.27 mmol) 및 탄산칼륨 (880 mg, 6.37 mmol)의 혼합물에 벤젠티올 (0.654 mL, 6.37 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 메탄올/디클로로메탄)로 표제 화합물을 회백색 고체 (0.26 g, 81%)로서 수득하였다.

MS: 256 ES⁺ (C₁₂H₂₁N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.64 (d, J=4.71 Hz, 3 H) 2.73 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J=12.90, 3.11 Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.37 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 1 H) 4.12 (dt, J=5.70, 1.39 Hz, 2 H) 5.00 - 5.30 (m, 2 H) 5.79 - 6.04 (m, 1 H) 6.43 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 7.86 (d, J=4.52 Hz, 1 H) (1 H 피크는 물 피크 아래에 가려짐).

[1421]

[1422] 중간체 259: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-N-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드



[1423]

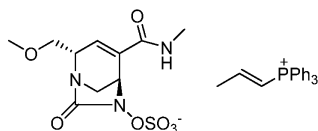
[1424] (3R,6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-(메톡시메틸)-N-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복사미드 (중간체 258, 0.52 g)로부터 출발하여 중간체 13에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물 (0.28 g, 68%)을 제조하였다.

MS: 282 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.88 (d, *J*=4.90 Hz, 3 H) 3.27 - 3.38 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.49 - 3.79 (m, 2 H) 4.11 (td, *J*=5.79, 2.92 Hz, 1 H) 4.36 - 4.41 (m, 1 H) 4.41 - 4.56 (m, 2 H) 5.14 - 5.46 (m, 2 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.96 - 6.14 (m, 1 H) 6.26 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H).

[1425]

[1426] 중간체 260: (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-(메톡시메틸)-4-(메틸카르바모일)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 황페이트



[1427]

[1428] (2S,5R)-6-(알릴옥시)-2-(메톡시메틸)-N-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-4-카르복사미드 (중간체 259, 0.19 g)로부터 출발하여 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물 (0.33 g, 79%)을 제조하였다.

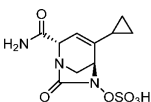
MS: 319 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₅N₃O₇S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.17 (dt, *J*=6.36, 2.00 Hz, 4 H) 2.65 (d, *J*=4.71 Hz, 3 H) 3.17 - 3.28 (m, 4 H) 3.51 - 3.69 (m, 2 H) 3.89 (td, *J*=5.79, 3.11 Hz, 1 H) 4.57 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J*=2.92, 1.04 Hz, 1 H) 6.54 - 6.78 (m, 1 H) 7.18 - 7.41 (m, 1 H) 7.63 - 7.84 (m, 14 H) 7.85 - 8.00 (m, 3 H).

[1429]

[1430] 실시예 27

[1431] (2S,5R)-2-카르바모일-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 황페이트 나트륨 염



[1432]

[1433] 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-에닐)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 황페이트 (중간체 272, 0.305 g, 0.50 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 HPLC 정제 (시너지 폴라 RP 19mm x 100mm 5 μm) 후에 백색 고체 (66.4 mg, 40%)로서 수득하였다.

[1434] 광회전: (0.1 g/dL, MeOH) = -229

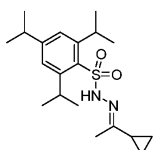
MS: 302 ES⁻ (C₁₀H₁₃N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 0.56 (m, 1H); 0.78 (m, 3H); 1.56 (m, 1H); 3.28 (d, 1H); 3.59 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.51 (m, 1H); 5.63 (m, 1H).

[1435]

[1436] 실시예 27을 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1437] 중간체 261: (E)-N'-(1-시클로프로필에틸리덴)-2,4,6-트라이소프로필벤젠술포노히드라이드



[1438]

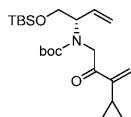
[1439] 중간체 33에 대해 기재된 절차에 따라 2,4,6-트라이소프로필벤젠술포닐 히드라이드 (알드리치, 20 g, 67.01 mmol) 및 1-시클로프로필에탄올 (알드리치, 6.28 mL, 67.01 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 백색 고체 (15 g, 61%)로서 수득하였다.

MS: 365 ES+ (C₂₀H₃₂N₂O₂S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.56 (m, 3H); 0.75 (m, 1H); 1.17 (m, 18H); 1.47 (m, 1H); 1.61 (s, 3H); 2.91 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.20 (s, 2H); 9.97 (s, 1H).

[1440]

중간체 262: (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(3-시클로프로필-2-옥소부트-3-에닐)카르바메이트



[1442]

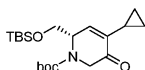
중간체 34에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-N'-(1-시클로프로필에틸리덴)-2,4,6-트라이소프로필벤젠술포노히드라지드 (중간체 261, 17.58 g, 48.22 mmol) 및 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (중간체 5, 9.71 g, 24.11 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (4.86 g, 49%)로서 수득하였다.

MS: 410 ES+ (C₂₂H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (m, 6H); 0.45 (m, 2H); 0.75 (m, 2H); 0.83 (m, 10H); 1.32 (m, 9H); 0.70 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 5.18 (m, 2H); 5.46 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 5.88 (m, 1H).

[1444]

중간체 263: (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-시클로프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1446]

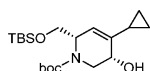
반응 혼합물을 85℃에서 밤새 가열한 것을 제외하고는, 중간체 7에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)부트-3-엔-2-일(3-시클로프로필-2-옥소부트-3-에닐)카르바메이트 (중간체 262, 5.16 g, 12.60 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (3.82 g, 79%)로서 수득하였다.

MS: 382 ES+ (C₂₀H₃₅NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (m, 6H); 0.45 (m, 2H); 0.75 (m, 1H); 0.83 (m, 10H); 1.28 (m, 1H); 1.41 (m, 9H); 1.71 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 6.56 (m, 1H).

[1448]

중간체 264: (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-시클로프로필-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1450]

중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-시클로프로필-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 263, 3.82 g, 10.01 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 무색 오일 (3 g, 78%)로서 수득하였다.

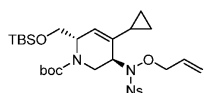
MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (s, 6H); 0.22 (m, 1H); 0.57 (m, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.38 (s, 9H); 1.57 (m, 1H); 2.69 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.93 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 5.11 (d, 1H); 5.22 (m, 1H).

[1452]

중간체 265: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술포아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[1453]



[1454]

[1455]

중간체 10에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5S)-tert-부틸 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-시클로프로필-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 264, 3 g, 7.82 mmol) 및 N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 9, 2.020 g, 7.82 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 오일 (3.62 g, 74%)로서 수득하였다.

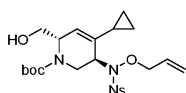
MS: 624 ES⁺ (C₂₉H₄₅N₃O₈Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (s, 6H); 0.40 (m, 3H); 0.83 (s, 9H); 1.31 (m, 9H); 3.14 (m, 1H); 3.57 (m, 2H); 4.10 (m, 4H); 4.43 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.70 (m, 2H); 8.02 (m, 4H).

[1456]

[1457]

중간체 266: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-시클로프로필-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1458]

[1459]

중간체 18에 대해 기재된 절차에 따라 THF (30 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 265, 3.62 g, 5.80 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 발포체 (2.64 g, 89%)로서 수득하였다.

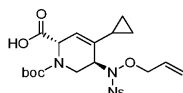
MS: 510 ES⁺ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.46 (m, 3H); 1.34 (m, 9H); 3.07 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.29 (m, 3H); 4.73 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.69 (m, 2H); 8.04 (m, 4H).

[1460]

[1461]

중간체 267: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산



[1462]

[1463]

중간체 19에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-시클로프로필-2-(히드록시메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 266, 2.64 g, 5.18 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 옐로우 발포체 (2.33 g, 86%)로서 수득하였다.

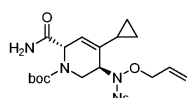
MS: 524 ES⁺ (C₂₃H₂₉N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.46 (m, 3H); 1.28 (m, 9H); 3.10 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.29 (m, 3H); 4.78 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.69 (m, 2H); 8.04 (m, 4H).

[1464]

[1465]

중간체 268: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1466]

[1467]

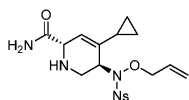
중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복실산 (중간체 267, 2.33 g, 4.45 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황갈색 발포체 (1.47 g, 63%)로서 수득하였다.

MS: 523 ES+ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.53 (m, 4H); 1.28 (m, 9H); 3.15 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.27 (m, 3H); 4.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.73 (m, 2H); 7.03 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 8.05 (m, 4H).

[1468]

[1469] 중간체 269: (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드



[1470]

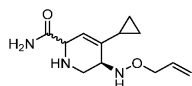
[1471] 중간체 21에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-카르바모일-4-시클로프로필-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 268, 1.47 g, 2.81 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 발포체 (0.95 g, 80%)로서 수득하였다.

MS: 423 ES+ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.30 (m, 1H); 0.50 (m, 2H); 0.81 (m, 1H); 1.28 (m, 1H); 2.70 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.24 (m, 2H); 5.84 (m, 2H); 7.02 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 8.04 (m, 4H).

[1472]

[1473] 중간체 270: (R)-5-(알릴옥시아미노)-4-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드



[1474]

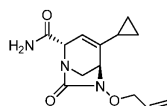
[1475] 중간체 22에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-4-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드 (중간체 269, 0.95 g, 2.25 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 오일 (0.307 g, 57%)로서 수득하였다.

MS: 238 ES+ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.52 (m, 4H); 1.43 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 3.04 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 5.20 (m, 2H); 5.39 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 6.39 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.34 (bs, 1H).

[1476]

[1477] 중간체 271: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사아미드



[1478]

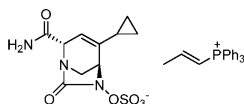
[1479] 중간체 16에 대해 기재된 절차에 따라 (R)-5-(알릴옥시아미노)-4-시클로프로필-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-2-카르복사아미드 (중간체 270, 0.307 g, 1.29 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 오일 (0.168 g, 49%)로서 수득하였다.

MS: 264 ES+ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.56 (m, 4H); 1.43 (m, 1H); 3.17 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.34 (m, 3H); 5.94 (m, 1H); 7.27 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H).

[1480]

[1481] 중간체 272: (E)-트리페닐(프로프-1-엔)포스포늄 (2S,5R)-2-카르바모일-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[1482]

[1483]

중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알틸옥시)-4-시클로프로필-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복사미드 (중간체 271, 0.168 g, 0.64 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 황색 발포체 (0.305 g, 79%)로서 수득하였다.

MS: 302 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₆S⁻·C₂₁H₂₀P⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.56 (m, 3H); 0.85 (m, 1H); 1.42 (m, 1H); 2.16 (m, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 5.44 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 7.79 (m, 15H).

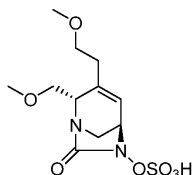
[1484]

[1485]

실시예 28

[1486]

(2S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[1487]

[1488]

실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 288, 0.328 g, 0.53 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 회백색 고체 (146 mg, 81%)로서 수득하였다.

[1489]

광회전: (0.22 g/dL, DMSO) = -263

MS: 321 ES⁻ (C₁₁H₁₈N₂O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.13 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.36 (m, 3H); 3.68 (m, 3H); 4.00 (m, 1H); 6.03 (m, 1H).

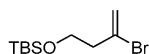
[1490]

[1491]

실시예 28을 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1492]

중간체 273: ((3-브로모부트-3-엔-1-일)옥시)(tert-부틸)디메틸실란



[1493]

[1494]

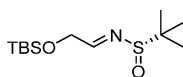
실온에서 DCM (300 mL) 중 3-브로모부트-3-엔-1-올 (아크로스(ACROS), 15.18 g, 100.53 mmol)의 용액에 이미다졸 (8.90 g, 130.69 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (2.456 g, 20.11 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (16.67 g, 110.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 여과하여 고체를 제거하고, 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (24.67 g, 93%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 2.63 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.64 (m, 1H).

[1495]

[1496]

중간체 274: (S,E)-N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드



[1497]

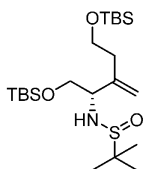
[1498]

실온에서 DCM (200 mL) 중 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)아세트알데히드 (알드리치, 15 g, 86.05 mmol)의 용

액에 황산구리 (II) (41.2 g, 258.16 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (알드리치, 15.64 g, 129.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, DCM으로 세척하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-25% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (14.73 g, 61.7%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 4.55 (d, 2H), 8.07 (t, 1H).

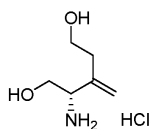
중간체 275: (S)-2-메틸-N-((S)-2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-일)프로판-2-술폰아미드



-78℃에서 THF (200 mL) 중 ((3-브로모부트-3-엔-1-일)옥시) (tert-부틸)디메틸실란 (중간체 273, 24.66 g, 92.97 mmol)의 용액에 tert-부틸리튬 (펜탄 중 1.7M) (120 mL, 204.54 mmol)을 캐놀라를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 (S,E)-N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (중간체 274, 17.2 g, 61.98 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 ~1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨으로 킨칭하고, 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (21.07 g, 73.3%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (m, 12H), 0.90 (m, 18H), 1.24 (s, 9H), 2.25 (m, 2H), 3.57 (m, 1H); 3.73 (m, 3H); 3.95 (m, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.19 (m, 1H).

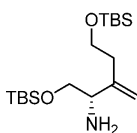
중간체 276: (S)-2-아미노-3-메틸렌헨탄-1,5-디올 히드로클로라이드



0℃에서 메탄올 (100 mL) 중 2-메틸-N-((S)-2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-일)프로판-2-술폰아미드 (중간체 275, 21.07 g, 45.42 mmol)의 용액에 염산 (디옥산 중 4M) (22.71 mL, 90.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 ~20분 동안 교반하였다. LC/MS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켜 오일 (7.6 g, 100%)을 수득하였다.

MS: 132 ES⁺ (C₆H₁₃NO₂)

중간체 277: (S)-2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-아민



실온에서 DCM (200 mL) 중 (S)-2-아미노-3-메틸렌헨탄-1,5-디올, HCl (중간체 276, 7.6 g, 45.34 mmol)의 용액에 이미다졸 (12.35 g, 181.35 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (2.77 g, 22.67 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (20.50 g, 136.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 여과하여 고체를 제거하고, 염수로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-5% 메탄올/디클로로메탄)로 표제 화합물 (14.34 g, 88%)을 황색 오일로서 수득하였다.

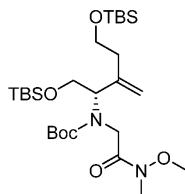
MS: 359 ES+ (C₁₈H₄₁NO₂Si₂)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (m, 12H), 0.90 (m, 18H), 2.30 (m, 2H), 3.41 (m, 2H); 3.72 (m, 3H); 4.90 (m, 1H); 5.09 (m, 1H).

[1511]

[1512]

중간체 278: (S)-tert-부틸 (2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-일)카르바메이트



[1513]

[1514]

DMF (300 mL) 중 (S)-2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-아민 (14.34 g, 39.87 mmol) 및 탄산칼륨 (중간체 277, 5.51 g, 39.87 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 2-브로모-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (중간체 4, 7.26 g, 39.87 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기액이 형성되었고, 이를 여과하여 고체를 제거하였다. 층을 분리하고, 유기부를 1:1 염수:물로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 THF (100 mL) 중에 용해시키고, di-tert-부틸 디카르보네이트 (17.40 g, 79.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 50℃에서 ~4시간 동안 교반한 다음, 주말에 걸쳐 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기부를 1:1 염수:물로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (13.55 g, 60.6%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

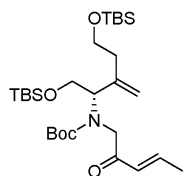
MS: 561 ES+ (C₂₇H₅₆N₂O₆Si₂)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (m, 12H), 0.88 (m, 18H), 1.45 (m, 9H), 2.32 (m, 2H); 3.16 (s, 3H); 3.69 (m, 5H); 3.80 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 5.04 (m, 2H).

[1515]

[1516]

중간체 279: (S)-tert-부틸 (2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-일)(2-옥소펜트-3-엔-1-일)카르바메이트



[1517]

[1518]

실온에서 THF (200 mL)3 중 염화세륨 (III) (47.6 g, 193.26 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 현탁액을 -78℃로 냉각시키고, (E)-프로프-1-에닐마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M) (387 mL, 193.26 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (50 mL) 중 (S)-tert-부틸 (2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-일)카르바메이트 (중간체 278, 13.55 g, 24.16 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 30분 동안 가온하였다. 반응물을 10% 시트르산으로 켄칭하고, 물로 추가로 희석하고, 에테르로 2회 추출하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (10 g, 76%)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 542 ES+ (C₂₈H₅₅NO₅Si₂)

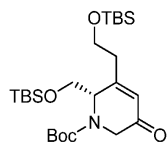
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.03 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 1.33 (m, 9H), 1.84 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 3.71 (m, 6H); 4.56 (m, 1H); 4.93 (m, 2H); 6.20 (m, 1H); 6.85 (m, 1H).

[1519]

[1520]

중간체 280: (S)-tert-부틸 3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-

5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1521]

[1522]

톨루엔 (400 mL) 중 (S,E)-tert-부틸 (2,2,3,3,11,11,12,12-옥타메틸-7-메틸렌-4,10-디옥사-3,11-디실라트리데칸-6-일)(2-옥소펜트-3-엔-1-일)카르바메이트 (중간체 279, 10 g, 18.45 mmol)의 용액을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. 이어서, 호베이다-그룹스 촉매 제2 세대 (2.320 g, 3.69 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 추가 0.05 당량의 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 추가 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (8.55 g, 93%)을 담갈색 오일로서 수득하였다.

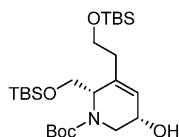
MS: 500 ES+ (C₂₅H₄₉NO₅Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.01 (m, 12H), 0.81 (m, 18H), 1.42 (s, 9H), 2.50 (m, 2H); 3.79 (m, 5H); 4.20 (m, 1H); 4.67 (m, 1H); 6.07 (s, 1H).

[1523]

[1524]

중간체 281: (2S,5S)-tert-부틸 3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1525]

[1526]

중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 280, 8.55 g, 17.11 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 담황색 오일로서 목적 생성물 (7.33 g, 85%)을 수득하였다.

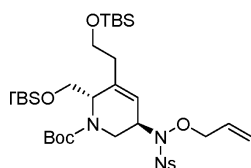
MS: 502 ES+ (C₂₅H₅₁NO₅Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.02 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 1.39 (s, 9H), 2.21 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 3.70 (m, 4H); 4.02 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 4.99 (m, 1H); 5.55 (s, 1H).

[1527]

[1528]

중간체 282: (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1529]

[1530]

실온에서 톨루엔 (100 mL) 중 (2S,5S)-tert-부틸 3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-히드록시-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (중간체 281, 7.33 g, 14.61 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (4.58 g, 17.53 mmol), N-(알릴옥시)-2-니트로벤젠술폰아미드 (3.77 g, 14.61 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (3.45 mL, 17.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 오일을 헥산으로 연화처리하고, 여과하여 트리페닐포스핀 옥시드를 제거하였다. 여과물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (7.5 g, 69.2%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

MS: 743 ES+ (C₃₄H₅₉N₃O₉SSi₂)

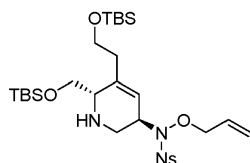
[1531]

[1532]

중간체

283:

N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술폰아미드



[1533]

[1534]

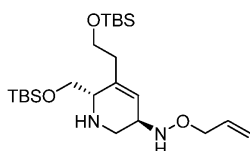
실온에서 DCM (100 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(N-(알릴옥시)-2-니트로페닐술폰아미도)-3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (중간체 282, 7.5 g, 10.11 mmol)의 용액에 브로민화아연 (6.83 g, 30.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 브로민화아연의 추가 당량을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨을 첨가하였다. 2상 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 고체를 제거하고, 층을 분리하였다. 유기부를 염수로 1회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일 (6.49 g, 100%)을 수득하였다.

[1535]

MS: 642 ES⁺ (C₂₉H₅₁N₃O₇Si₂)

[1536]

중간체 284: 0-알릴-N-((3R,6S)-5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민



[1537]

[1538]

중간체 12에 대해 기재된 절차에 따라 N-(알릴옥시)-N-((3R,6S)-5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-니트로벤젠술폰아미드 (중간체 283, 6.49 g, 10.11 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-5% 메탄올/디클로로메탄)로 목적 생성물 (3.95 g, 86%)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 457 ES⁺ (C₂₃H₄₈N₂O₃Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.03 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 2.15 (m, 2H), 2.65 (m, 1H);

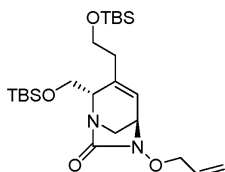
2.89 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 4.08 (m, 2H); 5.15 (m, 2H); 5.44 (m, 1H); 5.88 (m,

1H); 6.16 (m, 1H).

[1539]

[1540]

중간체 285: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[1541]

[1542]

0℃에서 아세트니트릴 (600 mL) 중 0-알릴-N-((3R)-5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)히드록실아민 (중간체 284, 3.95 g, 8.65 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (6.02 mL, 34.58 mmol)의 용액에 아세트니트릴 (26 mL) 중 용액으로서의 트리포스겐 (0.871 g, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 트리포스겐 용액은 4 mL/시간의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 1:1 염수:물로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물을 황색 오일 (3.69 g, 88%)로서 수득하였다. 상

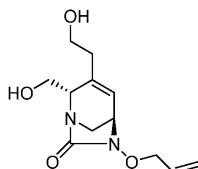
기 반응은 다량으로 인해 2개의 개별 1 L 플라스크에서 시행하고, 후처리 및 정제를 위해 합하였다.

MS: 483 ES⁺ (C₂₄H₄₆N₂O₄Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.04 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 2.11 (m, 2H), 3.01 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.63 (m, 3H); 3.93 (m, 2H); 4.32 (m, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.93 (m, 1H); 6.05 (m, 1H).

[1543]

[1544] 중간체 286: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-(2-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[1545]

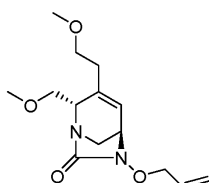
[1546] 0℃에서 THF (6 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 285, 0.96 g, 1.99 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M) (5.97 mL, 5.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 ~1시간 동안 교반한 다음, 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-10% 메탄올/디클로로메탄)로 표제 화합물 (0.446 g, 88%)을 탁한 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 255 ES⁺ (C₁₂H₁₈N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.60 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 3.88 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.51 (t, 1H); 4.84 (t, 1H); 5.27 (m, 2H); 5.96 (m, 2H).

[1547]

[1548] 중간체 287: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-(2-메톡시에틸)-2-(메톡시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온



[1549]

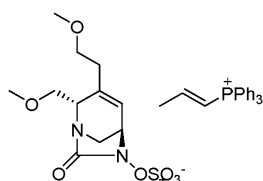
[1550] 0℃에서 DMF (8 mL) 중 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-(2-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 286, 0.446 g, 1.75 mmol) 및 아이오도메탄 (0.655 mL, 10.52 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60%) (0.210 g, 5.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 층을 분리하고, 수층을 DCM으로 1회 추출하였다. 합한 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 표제 화합물 (0.138 g, 28%)을 황색 오일로서 수득하였다.

MS: 283 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); 3.35 (m, 3H); 3.66 (m, 3H); 3.90 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 5.27 (m, 2H); 5.96 (m, 2H).

[1551]

[1552] 중간체 288: (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-2-(메톡시메틸)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



[1553]

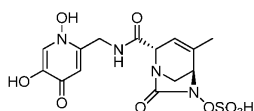
[1554] 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-3-(2-메톡시에틸)-2-(메톡시메틸)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (중간체 287, 0.177 g, 0.63 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 목적 생성물을 담황색 발포체 (0.328 g, 84%)로서 수득하였다.

MS: 323, 303 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₄, C₂₁H₂₀P)

[1555]

[1556] 실시예 29

[1557] (2S,5R)-2-(((1,5-디히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 나트륨 염



[1558]

[1559] 0℃에서 아니솔 (906 μ l, 8.34 mmol) 중 (2S,5R)-2-(((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로젠 술페이트 (중간체 296, 58.6 mg, 0.08 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (321 μ l, 4.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수층을 DCM으로 1회 더 추출하였다. 수성 층을 5.5 g 레디셉 골드 C18 칼럼 상에 직접 로딩하고, 100% 물을 통해 세척하였다. 분획 1 및 2는 목적 생성물을 함유하였고, 이를 합하고, 동결건조시켜 담오렌지색 고체를 수득하였다. 화합물을 물을 함유하는 또 다른 C18 칼럼에 통과시키고, 튜브 1 및 2에 수집하였다. 이들을 합하고, 동결건조시켰다. HPLC 정제 (시너지 폴라 RP 100 mm x 21.2 mm 4 μ m와 커플링된 YMC 카로티노이드 C30 21.2 mm x 150 mm 5 μ m, 0%-15% 아세토니트릴/물)로 동결건조 후에 분홍색 고체 (3.4 mg, 9.3%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

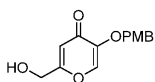
MS: 417 ES⁺ (C₁₄H₁₆N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.93 (s, 3H); 3.31 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 5.69 (m, 1H); 6.49 (s, 1H); 7.64 (s, 1H).

[1560]

[1561] 실시예 29를 위한 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

[1562] 중간체 289: 2-(히드록시메틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-피란-4-온



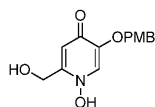
[1563]

[1564] 건조 DMF (5 L) 중 코지산 (500 g, 3.518 mol)의 교반 슬러리에 0℃에서 건조 탄산칼륨 (972 g, 7.036 mol)에 이어서 4-메톡시 벤질 클로라이드 (661 g, 4.221 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙냉수 (15 L)에 붓고, 격렬히 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 연갈색 고체 (687 g, 75%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H); 4.27 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 5.68 (bs, 1H); 6.29 (s, 1H); 6.93 (d, 2H); 7.33 (d, 2H); 8.12 (s, 1H).

[1565]

[1566] 중간체 290: 1-히드록시-2-(히드록시메틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온



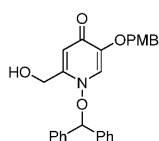
[1567]

[1568] 피리딘 (1.35 L) 중 2-(히드록시메틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-피란-4-온 (중간체 289, 101.7 g, 0.388 mol)의 교반 용액에 히드록실 아민 히드로클로라이드 (134.7 g, 1.94 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 증발 건조시키고, 물 (700 mL)로 연화처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (250 mL)로 세척하였다. 이어서, 고체를 이소프로판올 (100 mL) 중에서 12시간 동안 교반하고, 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (41.2 g, 38%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.75 (s, 3H); 4.55 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.47 (m, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.62 (d, 1H).

[1569]

[1570] 중간체 291: 1-(디페닐메톡시)-2-(히드록시메틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온



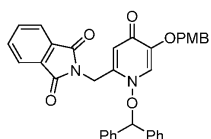
[1571]

[1572] 1-히드록시-2-(히드록시메틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온 (중간체 290, 45 g, 0.162 mol)의 교반된 빙냉 용액에 포타슘 tert-부톡사이드 (18.2 g, 0.162 mol)에 이어서 벤질 클로라이드 (36.14 g, 0.178 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 빙냉수 (3 L)에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 연갈색 고체 (70.4 g, 98%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H); 4.25 (d, 2H); 4.65 (s, 2H); 5.54 (bs, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.41 (m, 11H).

[1573]

[1574] 중간체 292: 2-((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온



[1575]

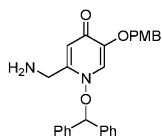
[1576] 실온에서 THF (20 mL) 중 1-(벤즈히드릴옥시)-2-(히드록시메틸)-5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-4(1H)-온 (중간체 291, 2 g, 4.51 mmol), 프탈이미드 (0.664 g, 4.51 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.178 g, 4.51 mmol)의 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (2.397 mL, 12.18 mmol)를 첨가하였다. 시약은 불용성이었다. DMF (10 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-4% 메탄올/디클로로메탄)는 불순물로부터의 목적 생성물의 분리를 제공하지 못하였다. 분획을 합하고, 재정제하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% 아세톤/디클로로메탄)로 표제 화합물 (1.66 g, 64.3%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 573 ES⁺ (C₃₅H₂₈N₂O₆)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H); 4.51 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 5.71 (s, 1H); 6.63 (s, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.45 (m, 10H); 7.62 (s, 1H); 7.88 (m, 4H).

[1577]

[1578] 중간체 293: 2-(아미노메틸)-1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-4(1H)-온



[1579]

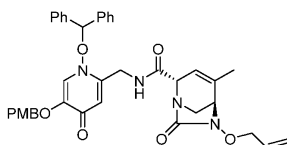
[1580] 실온에서 클로로포름 (20 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 2-((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (중간체 292, 1.66 g, 2.90 mmol)의 용액에 히드라진 1수화물 (0.284 mL, 5.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 1 당량의 히드라진 1수화물을 첨가하였다. 3시간 후, 여전히 출발 물질이 나타났다. 추가 1 당량의 히드라진 1수화물을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 및 에테르로 연화처리하고, 고체를 여과하였다. 이를 2회 더 반복하였다. 생성된 고체를 클로로포름 및 MeOH로 1회 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시켜 황색 발포체 (1.01 g, 79%)를 수득하였다.

MS: 443 ES⁺ (C₂₇H₂₆N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H); 4.25 (d, 2H); 4.65 (s, 2H); 5.54 (bs, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.41 (m, 11H).

[1581]

[1582] 중간체 294: (2S,5R)-6-(알릴옥시)-N-((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드



[1583]

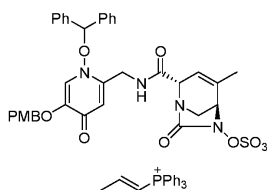
[1584] 실온에서 DMF (10 mL) 중 (2R,5R)-6-(알릴옥시)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복실산 (중간체 32, 0.54 g, 2.27 mmol)의 용액에 2-(아미노메틸)-1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-4(1H)-온 (중간체 293, 1 g, 2.27 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.724 g, 4.53 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.579 mL, 9.07 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 1/1 염수/물로 2회 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-70% 아세톤/디클로로메탄)로 표제 화합물 (0.704 g, 47%)을 담오렌지색 발포체로서 수득하였다.

MS: 663 ES⁺ (C₃₈H₃₈N₄O₇)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (m, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.85 (m, 1H); 4.06 (m, 2H); 4.26 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 5.33 (m, 3H); 5.82 (s, 1H); 5.95 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.42 (m, 10H); 7.47 (s, 1H).

[1585]

[1586] 중간체 295: (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 ((2S,5R)-2-(((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트



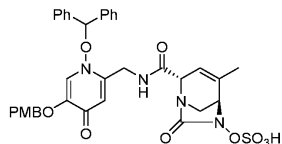
[1587]

[1588] 중간체 17에 대해 기재된 절차에 따라 (2S,5R)-6-(알릴옥시)-N-((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-카르복스아미드 (중간체 294, 0.704 g, 1.06 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-5% 메탄올

/디클로로메탄)로 표제 화합물 (0.379 g, 35.5%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

MS: 703, 303 ES⁺ (C₃₅H₃₃N₄O₁₀S, C₂₁H₂₀P)

중간체 296: (2S,5R)-2-(((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 히드로겐 술페이트 나트륨 염



다우엑스(R) 50WX8-100 이온 교환 수지 (35 g, 0.38 mmol)를 2N 수산화나트륨 (80 mL, 0.38 mmol) 중에서 2시간 동안 교반함으로써 조건화시켰다. 이어서, 수지를 칼럼 내로 로딩하고, 물로 pH 7이 될 때까지 세척하였다. 이어서, 이것을 (1/1) 아세톤/물 (~100 mL)에 이어서 물 (~100 mL)로 세척하였다. (E)-트리페닐(프로프-1-엔-1-일)포스포늄 (2S,5R)-2-(((1-(벤즈히드릴옥시)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일)메틸)카르바모일)-4-메틸-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일 술페이트 (중간체 295, 0.379 g, 0.38 mmol)를 아세트니트릴 (~2 mL)에 녹이고, 수지 상에 로딩하고, 물을 통해 세척하였다. 목적 생성물 질량이 튜브 1-2 (혼합된 분획), 3-14 (깨끗한 분획)에서 나타났다. 2개의 혼합된 분획을 칼럼에 다시 통과시켰다. 튜브 22-23 (혼합된 분획) 및 튜브 24-31 (깨끗한 분획)을 동결건조시켰다. 목적 생성물을 회백색 고체 (113.4 mg, 43%)로서 수득하였다.

MS: 703 ES⁺ (C₃₅H₃₄N₄O₁₀S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.78 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.36 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 4.00 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.67 (m, 2H); 5.40 (m, 1H); 5.83 (s, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.93 (m, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.41 (m, 10H); 7.45 (s, 1H).

실시예 30: 생물학적 활성

최소 억제 농도 (MIC)를 임상 및 실험실 표준 협회 (CLSI) 가이드라인에 따라 브로쓰 미세회석 방법에 의해 결정하였다 (문헌 [Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (8th Ed. (2009)) M07-A8]). 간략하게, 유기체懸탁액을 0.5 맥파랜드(McFarland) 표준으로 조정하고, 추가로 희석하여 3x10⁵ 내지 7x10⁵ 개 콜로니-형성 유닛 (CFU)/mL의 최종 접종물을 수득하였다. 에스케리키아 콜라이, 클레브시엘라 뉴모니아에 또는 슈도모나스 아에루기노사에 대해서는 박테리아 접종물을 양이온 조정된 멸균 뮐러-힌톤(Mueller-Hinton) 브로쓰 (백톤 디킨슨 (Beckton Dickinson)) 중에서 제조하였다. 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 박테리아 접종물은 0.5% 효모 추출물 (백톤 디킨슨) + 15 µg/ml 소 헤마틴 (시그마) 및 15 µg/ml β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (시그마)를 함유하는 양이온 조정된 멸균 뮐러-힌톤 브로쓰 (백톤 디킨슨) 중에서 제조하였다. 스태필로코쿠스 아우레우스에 대해서는 박테리아 접종물을 양이온 조정된 멸균 뮐러-힌톤 브로쓰 (백톤 디킨슨) 중에서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*) 및 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*)에 대해서는 2.5% 분해 말 혈액 (헤마 리소스 & 서플라이 인크.(Hema Resource & Supply Inc.))을 함유하는 양이온 조정된 멸균 뮐러-힌톤 브로쓰 중에서 제조하였다. 100 µL의 접종물 부피를 약물의 2배 연속 희석물을 함유하는 2 µL의 DMSO를 함유하는 웰에 첨가하였다 (테칸(Tecan) EVO 로봇)을 사용함). 100 µL의 접종물 부피를 약물의 2배 연속 희석물을 함유하는 2 µL의 DMSO를 함유하는 웰에 첨가하였다 (테칸 EVO 로봇을 사용함). 접종된 모든 미세회석 트레이를 18-24시간 동안 35℃에서 주위 공기 중에 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, OD600 nm에서 판독된 것과 같은 가시적 성장을 방지하는 약물의 최저 농도를 MIC로서 기록하였다. 검정의 성능은 CLSI 가이드라인에 따라, 규정된 MIC 스펙트럼을 갖는 실험실 품질-대조 균주 및 상업적으로 입수 가능한 대조 화합물을 사용함으로써 모니터링하였다.

MIC (μg/mL)

실시예 번호	에스. 뉴모니아에	에스. 피오게테스	에스. 아우레우스 (MSSA)	에스. 아우레우스 (MRSA)	에이치. 인플루엔자	이. 콜라이	케이. 뉴모니아에	피. 아에루기노사
1	6.25	3.13	25	>200	ND	50	50	200
2	25	3.13	100	100	12.5	100	100	>200
14	100	100	100	>200	12.5	>200	>200	>200
3	50	50	>200	>200	3.13	>200	>200	>200
7	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
4	200	50	ND	>200	>200	>200	>200	>200
5	100	50	>200	>200	100	>200	>200	>200
12	25	25	ND	>200	100	100	50	>200
13	50	100	>200	>200	200	>200	>200	>200
10	0.39	<0.2	0.78	>200	0.78	12.5	12.5	200
6	25	25	200	>200	>200	>200	>200	25
8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	25	25	100	>200	>200	>200	>200	>200
16	50	50	100	>200	50	100	100	>200

[1596]

MIC (μg/mL)

	클레브시엘라 뉴모니아에	슈도모나스 아에루기노사	슈도모나스 아에루기노사	슈도모나스 아에루기노사
	KPC2	AmpC	PER-1, OXA-10	AmpC
세프타지덤	256	128	256	32
실시예 13	>16	>16	>16	>16
실시예 10	1	>16	>16	>16
실시예 6	0.25	16	16	16
실시예 4	>64	>64	>64	>64
실시예 2	64	>64	>64	>64
실시예 1	8	64	>64	>64
실시예 11	>16	>16	>16	>16
실시예 12	64	>64	>64	>64
실시예 8	>16	>16	>16	>16
실시예 16	8	>16	>16	>16
실시예 9	>16	>16	>16	>16
실시예 5	ND	ND	ND	ND
실시예 15	ND	ND	ND	ND
실시예 7	ND	ND	ND	ND
실시예 3	ND	ND	ND	ND
실시예 14	ND	ND	ND	ND

[1597]

[1598]

실시예 31:

[1599]

β-락탐과의 상승작용을 상이한 부류에 속하는 다양한 β-락탐아제를 생산하는 몇몇 유기체에 대해 평가하였다 (문헌 [Bush & Jacoby, Updated Functional Classification of β-Lactamases, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54:969-76 (2010)]). 검정에서는, 성장 억제 활성 (MIC)을 화학식 I의 화합물의 고정 농도에서 파르티 β-락탐의 2배 희석물을 또한 사용하여 측정하였다. 화합물을 DMSO 중에서 제조하였고, 화학식 I의 화합물/β-락탐 조합물을 사용한 MIC 결정을 CLSI 가이드라인에 따라 수행하였다 (문헌 [Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (8th Ed. (2009)) M07-A8]). 상승작용은 β-락탐 단독과 비교하여, 화학식 I의 화합물의 존재 하에 β-락탐의 MIC의 4배 이상 감소로서 정의되었다.

MIC (μM)

	클레브시엘라 뉴모니아에	슈도모나스 아에루기노사	슈도모나스 아에루기노사	슈도모나스 아에루기노사
	KPC2	AmpC	PER-1, OXA-10	AmpC
세프트리지덤	256	128	256	32
+실시예13 (4ug/ml)	≤0.50	64	64	16
+실시예10 (4ug/ml)	N	2	2	1
+실시예6 (4ug/ml)	N	4	2	2
+실시예4 (4ug/ml)	2	64	64	32
+실시예2 (4ug/ml)	2	64	128	64
+실시예1 (4ug/ml)	≤0.50	4	2	4
+실시예11 (4ug/ml)	1	32	16	4
+실시예12 (4ug/ml)	≤0.50	64	32	16
+실시예8 (4ug/ml)	≤0.50	64	4	8
+실시예16 (4ug/ml)	≤0.50	32	32	16
+실시예9 (4ug/ml)	≤0.50	64	16	32
+실시예5 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+실시예15 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+실시예7 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+실시예3 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+실시예14 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+실시예17 (4ug/ml)	16	ND	ND	ND
+실시예18 (4ug/ml)	16	ND	ND	ND
+실시예19 (4ug/ml)	>32	ND	ND	ND
+실시예20 (4ug/ml)	15	ND	ND	ND
+실시예21 (4ug/ml)	16	ND	ND	ND
+실시예22 (4ug/ml)	4	ND	ND	ND
+실시예23 (4ug/ml)	>256	ND	ND	ND
+실시예24 (4ug/ml)	8	ND	ND	ND
+실시예25 (4ug/ml)	>8	ND	ND	ND
+실시예26 (4ug/ml)	4	32	32	16
+실시예27 (4ug/ml)	16	64	4	8
+실시예28 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+실시예29 (4ug/ml)	ND	ND	ND	ND

[1600]

	클레브시엘라 뉴모니아에	슈도모나스 아에루기노사	슈도모나스 아에루기노사	슈도모나스 아에루기노사
	KPC2	AmpC	PER-1, OXA-10	AmpC
피페라실린	>512	256	64	256
+아비박탐 (4ug/ml)	8	32	32	32
+실시예1 (4ug/ml)	N	16	16	16
세프트리지덤	256	128	256	32
+아비박탐 (4ug/ml)	≤0.50	8	8	4
+실시예1 (4ug/ml)	≤0.50	4	2	4
+실시예10 (4ug/ml)	≤0.50	2	2	2
암피실린	>512	>512	>512	>512
+아비박탐 (4ug/ml)	16	512	512	>512
+실시예1 (4ug/ml)	128	512	512	>512
아즈트레오남	>512	64	128	32
+아비박탐 (4ug/ml)	≤0.50	8	16	8
+실시예1 (4ug/ml)	2	4	8	8
+실시예10 (4ug/ml)	≤0.50	8	16	8
세페핍	512	32	32	16
+아비박탐 (4ug/ml)	≤0.50	4	8	8
+실시예1 (4ug/ml)	≤0.50	4	8	8
세프트라롤린	>512	256	64	256
+아비박탐 (4ug/ml)	≤0.50	16	32	32
+실시예1 (4ug/ml)	1	8	32	16
세프트리악손	>512	>512	128	512
+아비박탐 (4ug/ml)	≤0.50	128	16	64
+실시예1 (4ug/ml)	≤0.50	32	16	32
메로페넴	64	≤0.50	4	32
+아비박탐 (4ug/ml)	≤0.50	≤0.50	4	16
+실시예1 (4ug/ml)	≤0.50	≤0.50	4	8
+실시예10 (4ug/ml)	≤0.50	≤0.25	4	8

[1601]