



등록특허 10-2769880



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월20일

(11) 등록번호 10-2769880

(24) 등록일자 2025년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7024397

(22) 출원일자(국제) 2019년01월24일

심사청구일자 2021년11월26일

(85) 번역문제출일자 2020년08월24일

(65) 공개번호 10-2020-0113247

(43) 공개일자 2020년10월06일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/073000

(87) 국제공개번호 WO 2019/144912

국제공개일자 2019년08월01일

(30) 우선권주장

PCT/CN2018/074185 2018년01월25일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

W02014141132 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

쑤저우 시노벳트 파마슈티칼즈 씨오., 엘티디.

중국, 장쑤 215000, 쑤저우, 쑤저우 인터스트리얼
파크, 생선 스트리트 218, 빌딩 22

(72) 발명자

우, 유추안

중국, 100176, 베이징, 비디에이, 카틱 프라자,
빌딩 디, 11층, 룸 1106

후양, 샤오치양

중국, 100176, 베이징, 비디에이, 카틱 프라자,
빌딩 디, 11층, 룸 1106

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

오중한, 문용호

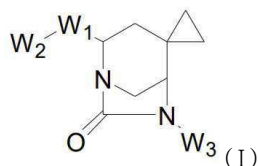
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 β -락타마제 억제제 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 β -락타마제 억제제, 또는 이의 에스테르, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 (I)의 β -락타마제 억제제, 또는 이의 에스테르, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 의약 조성물을 제공한다. 아울러 본 발명은 세균감염으로 인한 질환을 치료하는 방법으로, 필요로 하는 환자 또는 피험체에게 화학식 (I)의 β -락타마제 억제제, 또는 이의 에스테르, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/46 (2013.01)

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

C07D 487/08 (2013.01)

(72) 발명자

첸, 시

중국, 100176, 베이징, 비디에이, 카틱 프라자, 빌딩 디, 11층, 룸 1106

후, 용한

중국, 100176, 베이징, 비디에이, 카틱 프라자, 빌딩 디, 11층, 룸 1106

리우, 시아오

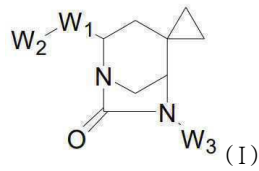
중국, 100176, 베이징, 비디에이, 카틱 프라자, 빌딩 디, 11층, 룸 1106

명세서

청구범위

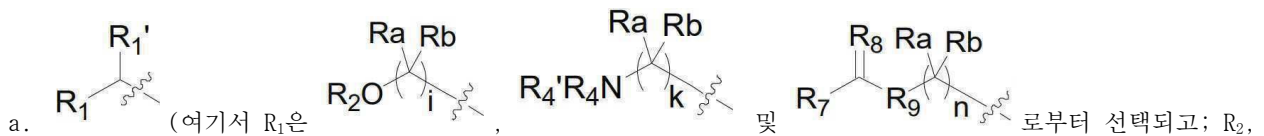
청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

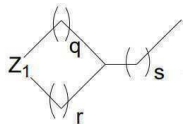


W₁은 및 로부터 선택되며, C₁-C₁₂ 알킬로 임의로 치환되고,

W₂는



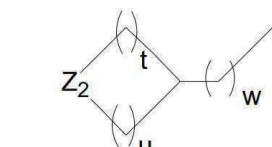
R₄ 및 R₄'은 각각 H, C₁-C₁₂ 알킬, 아미노 C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알킬아미노 C₁-C₁₂ 알킬, 및



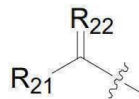
로부터 독립적으로 선택되고; Ra 및 Rb는 각각 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, OH, -OC₁-C₁₂ 알킬, -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -SH, -SC₁-C₁₂ 알킬, -S(O)₂-C₁-C₁₂ 알킬 및 -SO₃H로부터 독립적으로 선택되고; R₇ 및 R₇'은 각각 -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -OC₁-C₁₂ 알킬 및 -SC₁-C₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R₈ 및 R₈'은 각각 -N(C₁-C₁₂ 알킬), O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₉ 및 R₉'는 각각 -NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및 -S-로부터 독립적으로 선택되고; Z₁은 CR₁₀R₁₁ 및 NR₁₂로부터 선택

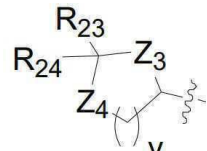
되고; R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 각각 H, NH₂, , 로부터 독립적으로 선택되고; R₁₃ 및 R₁₅는 각각 -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -OC₁-C₁₂ 알킬 및 -SC₁-C₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R₁₄ 및 R₁₆는 각각 NH, -NHC₁-C₁₂ 알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₁₇은 -NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및 -S-로부터 선택되고; i, j, k, l, m, n, p, q, r 및 s는 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 q 및 r은 양쪽 모두 0이 아니며;

R₁'은 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, OH, -OC₁-C₁₂ 알킬, -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -SH, -SC₁-C₁₂ 알킬, -S(O)₂-C₁-C₁₂ 알킬, -S(O₂)C₁-C₁₂ 알킬 및 -SO₃H로부터 선택됨);



b. (여기서 Z₂는 CR₁₈R₁₉ 및 NR₂₀로부터 선택되며; R₁₈, R₁₉ 및 R₂₀은 각각 H, NH₂,

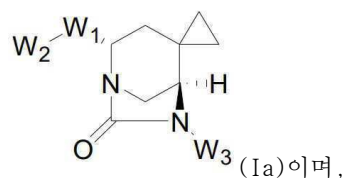
로부터 독립적으로 선택되고; R₂₁은 -NH₂, -NHC₁₋₁₂ 알킬, -N(C₁₋₁₂ 알킬)₂, -OC₁₋₁₂ 알킬 및 -SC₁₋₁₂ 알킬로부터 선택되고; R₂₂는 NH, -NHC₁₋₁₂ 알킬, O 및 S로부터 선택되고; t, u 및 w는 각각 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되거나 t 및 u는 양쪽 모두 0이 아님);

 (여기서 Z₃ 및 Z₄는 -NR₂₅-이고; R₂₃ 및 R₂₄는 각각 H 및 C₁₋₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R₂₃ 및 R₂₄가 함께 =O 또는 =NH를 형성하고; R₂₅는 H, 아미노 C₁₋₁₂ 알킬 및 C₁₋₁₂ 알킬아미노 C₁₋₁₂ 알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

W₃은 -OSO₃M 및 -OCR₃₃R₃₄CO₂M로부터 선택되고; M은 H 및 약학적으로 허용 가능한 카티온으로부터 선택되고; R₃₃ 및 R₃₄는 각각 H 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

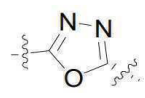
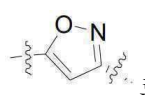
제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은,



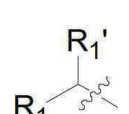
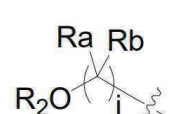
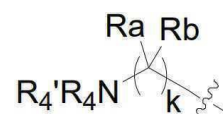
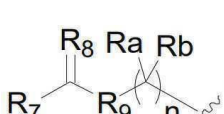
여기서, W₁, W₂ 및 W₃은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

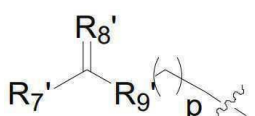
청구항 3

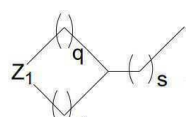
제2항에 있어서,

W₁은  및 로부터 선택되고;

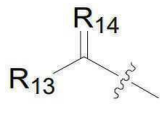
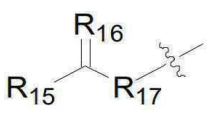
W₂는

a.  (여기서 R₁은 ,  및 로부터 선택되고, R₂,

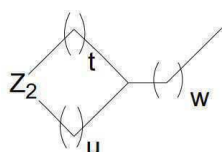
R₄ 및 R₄'은 각각 H, C₁₋₁₂ 알킬, 아미노 C₁₋₁₂ 알킬, C₁₋₁₂ 알킬아미노 C₁₋₁₂ 알킬,  및

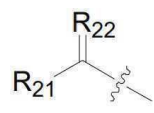
로부터 독립적으로 선택되고; R_a 및 R_b는 각각 H, C₁₋₁₂ 알킬, OH, -OC₁₋₁₂ 알킬, -NH₂, -NHC₁₋₁₂ 알킬, -N(C₁₋₁₂ 알킬)₂, -SH, -SC₁₋₁₂ 알킬, -S(O)C₁₋₁₂ 알킬, -S(O₂)C₁₋₁₂ 알킬 및 -SO₃H로부터 독립적으로 선택되고; R₇ 및 R₇'은 각각 -NH₂, -NHC₁₋₁₂ 알킬, -N(C₁₋₁₂ 알킬)₂, -OC₁₋₁₂ 알킬 및 -SC₁₋₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R₈ 및 R₈'은 각각 NH, -NC₁₋₁₂ 알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₉ 및 R₉'은 각각

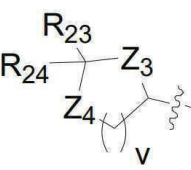
-NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및 -S-로부터 독립적으로 선택되고; Z₁은 CR₁₀R₁₁ 및 NR₁₂로부터 선택되고; R₁₀, R₁₁

및 R₁₂는 각각 H, NH₂,  및 로부터 독립적으로 선택되고; R₁₃ 및 R₁₅는 각각 -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -OC₁-C₁₂ 알킬 및 -SC₁-C₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R₁₄ 및 R₁₆는 각각 NH, -NHC₁-C₁₂ 알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₁₇은 -NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및 -S-로부터 선택되고; i, j, k, l, m, n, p, q, r 및 s는 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 q 및 r은 양쪽 모두 0이 아니며;

R₁'은 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, OH, -OC₁-C₁₂ 알킬, -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -SH, -SC₁-C₁₂ 알킬, -S(O)C₁-C₁₂ 알킬, -S(O₂)C₁-C₁₂ 알킬 및 -SO₃H로부터 선택됨);

b.  (여기서 Z₂는 CR₁₈R₁₉ 및 NR₂₀로부터 선택되며; R₁₈, R₁₉ 및 R₂₀은 각각 H, NH₂,

로부터 독립적으로 선택되고; R₂₁은 -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -OC₁-C₁₂ 알킬 및 -SC₁-C₁₂ 알킬로부터 선택되고; R₂₂는 NH, -NHC₁-C₁₂ 알킬, O 및 S로부터 선택되고; t, u 및 w는 각각 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 t 및 u는 양쪽 모두 0이 아님);

c.  (여기서 Z₃ 및 Z₄는 -NR₂₅-이고; R₂₃ 및 R₂₄는 각각 H 및 C₁-C₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R₂₃ 및 R₂₄가 함께 =O 또는 =NH를 형성하고; R₂₅는 H, 아미노 C₁-C₁₂ 알킬 및 C₁-C₁₂ 알킬아미노 C₁-C₁₂ 알킬로부터 선택된다)로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서,

M은 H, 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, NH₄⁺ 및 N(C₁-C₁₂ 알킬)₄⁺로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서,

(1R,4S)-4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(구아니디노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-아미노에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-구아니디노에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

나트륨 (1R,4S)-4-(5-(3-아미노프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(4-아미노부틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-구아니딜-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-(구아니디노메틸)시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((아제티딘-3-일아미노)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(구아니디노메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1-메틸구아니디노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((메틸아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-구아니디노에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로

프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-(1-메틸구아니디노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-구아니딜-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-아미노에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-(메틸아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피페리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피페리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피롤리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-(피페리딘-4-일아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-((1-아미노피페리딘-4-일)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1S,3R)-3-아미노시클로부틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1R,3S)-3-아미노시클로부틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1R,3S)-3-아미노시클로펜틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1R,3R)-3-아미노시클로펜틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(((1S,3S)-3-아미노시클로부틸)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1-아미노시클로프로필)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1-(메틸아미노)시클로프로필)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(아제티딘-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-

2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((아제티딘-3-일아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(아제티딘-3-일메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((아제티딘-3-일옥시)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(((1-아미디노아제티딘-3-일)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(3-아미노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1S,3S)-3-아미노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-((2-구아니디노에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일아미노포르밀)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(피롤리딘-3-일아미노포르밀)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(아제티딘-3-일아미노포르밀)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

2-(((1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세테이트;

2-(((1R,4S)-4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세테이트;

2-(((1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세테이트;

2-(((1R,4S)-4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세테이트;

(1R,4S)-4-(5-((1S,3R)-3-구아니디노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비

시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((1-히드록시-2-((2-메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((R)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-(아제티딘-3-일아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-히드록시-2-(피롤리딘-3-일아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(히드록시(피롤리딘-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

2-히드록시-N,N,N-트리메틸-2-(5-((1R,4S)-6-옥소-7-(술포옥시)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-

2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-암모늄;

(1R,4S)-4-(5-(1-히드록시-2-(피페리딘-4-일아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(4-히드록시피페리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-아미디노피페리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피페라진-1-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소피페라진-1-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(L-프롤릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

2-(((2S)-2-히드록시-2-(5-((1R,4S)-6-옥소-7-(술포옥시)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸)아미노)-N,N,N-트리메틸에탄-1-암모늄;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소옥사졸리딘-5-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소옥사졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-이미노-1-((메틸아미노)메틸)이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-((디메틸아미노)메틸)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

1-(2-이미노-4-(5-((1R,4S)-6-옥소-7-(술포옥시)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)-N,N,N-트리메틸메틸암모늄;

(1R,4S)-4-(5-(2-이미노-1-((메틸아미노)메틸)-5-옥소이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(5-히드록시-2-이미노-1-((메틸아미노)메틸)이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(3-((메틸아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-

6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(1-(아미노메틸)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(5-아미노-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(2-이미노-5-(메틸아미노)이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1R,4S)-4-(5-(5-(디메틸아미노)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로

[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

(1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세테이트;

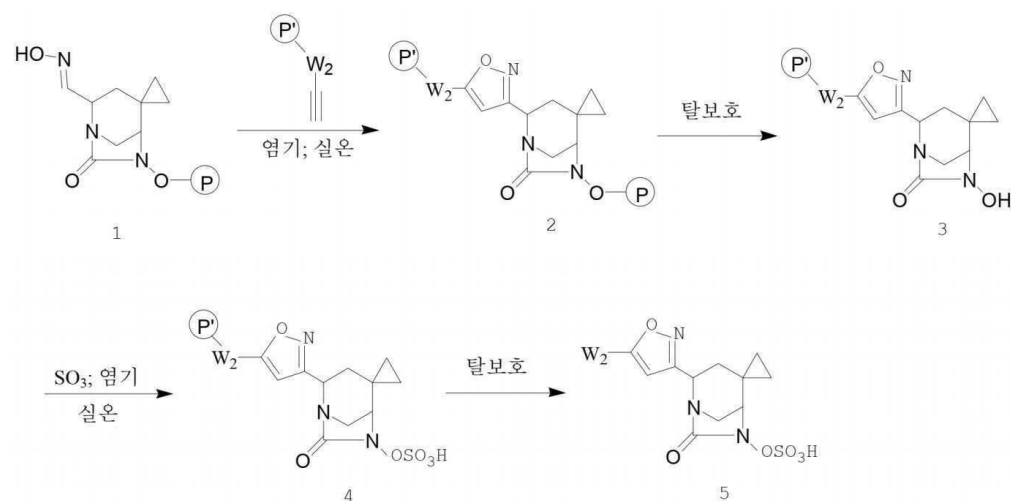
2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세테이트;

2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세테이트;

2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세테이트로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서, W₁은 이소옥사졸 고리로부터 선택되고;



중간체 1 및 알킨을 염기성 조건 하에서 고리화하여 중간체 2를 수득한 단계 1;

상기 중간체 2의 보호기 P를 선택적으로 제거하여 중간체 3을 수득한 단계 2;

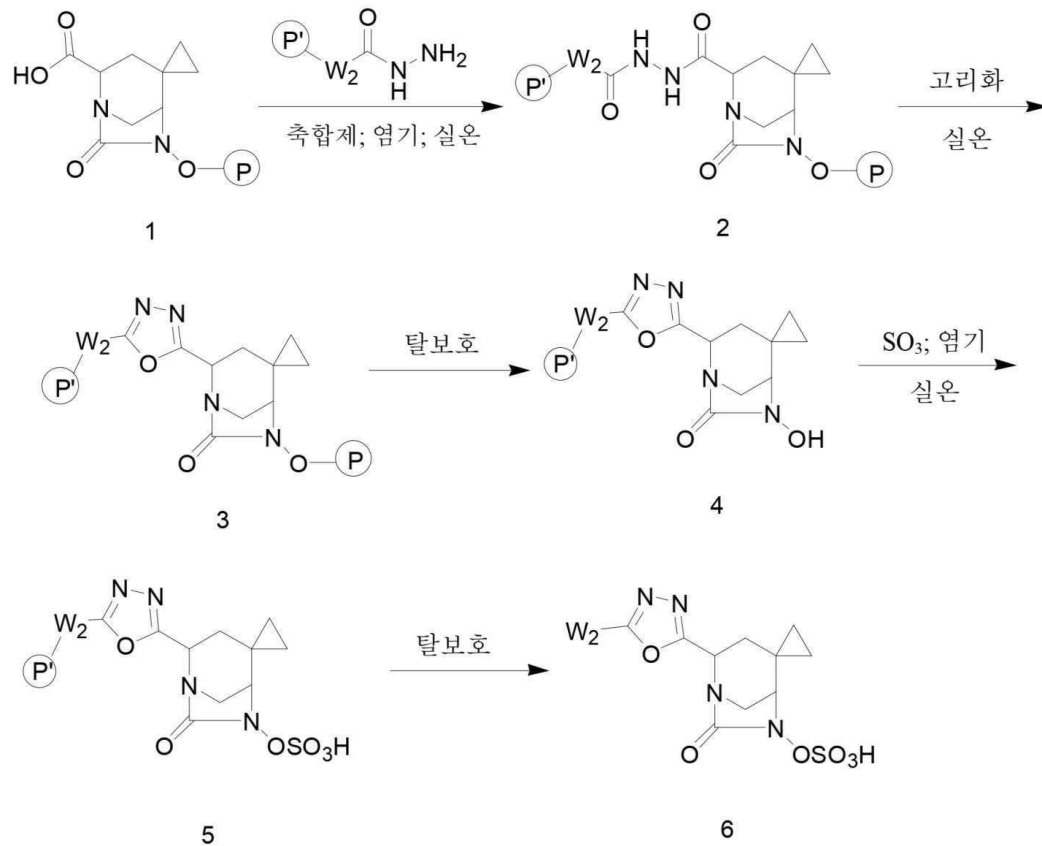
상기 중간체 3을 염기성 조건 하에서 SO₃와 반응시켜 중간체 4를 수득한 단계 3;

상기 중간체 4의 보호기 P'를 제거하여 생성물 5를 수득하는 단계를 포함하는 단계 4;

여기서, P는 히드록실 보호기, P'는 히드록실 또는 아민 보호기이며, W₂는 화학식 (I)로 정의됨;을 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, W_1 은 1,3,4-옥사디아졸 고리로부터 선택되고;



상기 중간체 1 및 히드라진을 염기성 조건 하에서 축합하여 중간체 2를 수득한 단계 1;

상기 중간체 2를 고리화하여 중간체 3을 수득한 단계 2;

상기 중간체 3의 보호기 P를 선택적으로 제거하여 중간체 4을 수득한 단계 3;

상기 중간체 4를 염기성 조건 하에서 SO_3 와 반응시켜 중간체 5를 수득한 단계 4;

상기 중간체 5의 보호기 P' 를 선택적으로 제거하여 생성물 6을 수득한 단계 5;

여기서, P는 히드록실 보호기, P' 는 히드록실 또는 아민 보호기이며, W_2 는 화학식 (I)로 정의됨;을 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항, 제6항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 상기 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 세균 감염에 의한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 하나 이상의 β -락탐 항생물질을 추가로 포함하는, 세균 감염에 의한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 β -락탐 항생물질은 페니실린 항생물질, 세팔로스포린 항생물질, 모노박탐 항생물질, 카르바페넴 항생물질 및 페네마아제 억제제로부터 선택되는, 세균 감염에 의한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 세균은 시트로박터 속(*Citrobacter* spp.), 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 대장균(*Escherichia coli*), 프로테우스 볼가리스(*Proteus vulgaris*), 살모넬라 속(*Salmonella* spp.), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 시겔라 속(*Shigella* spp.), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 모락셀라 무코시티스(*Moraxella mucositis*), 임균(*Neisseria gonorrhoeae*), 수막구균(*Neisseria meningitidis*), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* spp.), 버크홀데리아 속(*Burkholderia* spp.), 캄필로박터 속(*Campylobacter* spp.), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 콜레라균(*Vibrio cholerae*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*), 마이코박테리움 아비움 복합체(*Mycobacterium avium* complex), 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*), 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 마이코박테리움 울세로사(*Mycobacterium ulcerosa*), 페렴 클라미도필라(*Chlamydophila pneumoniae*), 클리미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 베타 용혈성 연쇄상구균(β -hemolytic *Streptococcus*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 슈도모나스 피오시아네움(*Pseudomonas pyocyanum*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 세레우스균(*Bacillus cereus*) 및 스테노트로호모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*) 중 하나 이상으로부터 선택되는, 세균 감염에 의한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 질환은 호흡기감염증, 요로감염증, 중추신경계 감염증, 귀감염증, 흉막폐렴 및 기관지감염증, 복강내 감염증, 심혈관감염증, 피부 또는 연조직감염증, 뼈 및 관절감염증, 생식기감염증, 안구감염증, 인두감염증 및 구강감염증 중 하나 이상으로부터 선택되는, 세균 감염에 의한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 질환은 상부호흡기감염증, 하부호흡기감염증, 기관염, 기관지염, 폐렴, 폐결핵, 인두염, 복잡성 요로감염증, 비복잡성 요로감염증, 방광염, 신우신염, 뇌염, 수막염, 뇌농양, 외이염, 중이염, 혈액감염증(패혈증 또는 균혈증), 심내막염, 심근염, 심낭염, 관절염, 골수염, 생식기 궤양, 질염, 자궁경부염, 결막염, 각막염, 안내염, 인두염 및 치은염 중 하나 이상으로부터 선택되는, 세균 감염에 의한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 β -락타마제 억제제 및 그 조제 방법에 관한다. 본 발명은 또한 β -락타마제 억제제를 포함하는 의약 조성물과 그 용도에 관한다.

배경 기술

[0002] β -락탐 항생물질은 임상적으로 도입된 최초의 항생물질이다. 최초의 β -락탐 항생물질인 페니실린 G의 임상 단계 도입이 성공을 거둔 이후 β -락탐 항생물질의 개발은 한층 가속화하였다. 상이한 구조를 가지는 다양한 β -락탐 항생물질이 개발되어 임상에서 널리 적용되었으며, 결과는 양호하였다. 그러나 세균 세포는 항생물질을 비활성화시키는 β -락타마제를 생성할 수 있으며, 이로 인해 세균은 β -락탐 항생물질에 대해 내성을 가지게 된다. β -락타마제는 β -락탐 고리의 가수분해를 촉매하는 효소로, 이는 β -락탐 항생물질의 항균 활성을 비활성화시키고 세균에게 β -락탐 항생물질에 대한 내성을 부여한다. β -락타마제는 분자구조 내 아미노산 배열의

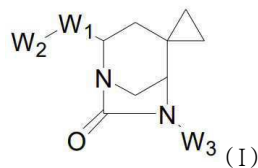
차이에 따라 A급, B급, C급, D급 등으로 분류할 수 있다. A급 β-락타마제는 바람직하게는 페니실린 항생물질을 가수분해한다. B급 β-락타마제는 카르바페넴을 포함하는 각종 β-락탐 항생물질을 가수분해할 수 있다. C급 β-락타마제는 세팔로스포린 항생물질을 보다 효과적으로 가수분해하는 것이 가능하다. D급 β-락타마제는 옥사실린 및 o-클록사실린을 가수분해하는 경향이 있다. 세균, 특히 그람 음성균은 종종 β-락타마제를 매개체로 합성하여 β-락탐 항생물질에 대한 내성을 발현시킨다.

[0003] β-락타마제의 억제제는 β-락탐 항생물질의 분해를 지연 또는 저해할 수 있으며, β-락탐 항생물질에 대한 내성이 발현한 세균의 감수성을 회복할 수 있다. 현재, β-락탐 항생물질에 대한 β-락타마제의 가수분해 활성은 β-락타마제와 β-락탐 항생물질을 임상적으로 조합하여 비활성화할 수 있고, 따라서 β-락탐 항생물질에 대한 세균의 감수성을 증가시키고 약물 내성의 완화 또는 극복을 가능케 한다. 기존 기술은 각종 β-락타마제 억제제, 예를 들어 WO2013149121A1, WO2014141132A1, US20130296290A1, WO2013030735A1, WO2015110963A1, WO2015150890A1, WO2015159265A1, WO2015173663, WO2015173665A1 및 WO2017055922A1에 기재된 디아자스피로[비시클로[3,2,1]옥탄계 화합물을 개시하고 있다. 또한 각종 β-락타마제 억제제, 예를 들어 Clavulanic Acid, Tazobactam, Avibactam 및 Relebactam은 시중에서 용이하게 구할 수 있다. 그러나 상기의 β-락타마제 억제제의 β-락타마제에 대한 억제효과는 만족스럽지 못하였다. 따라서, β-락탐 항생물질과 조합하여 β-락탐 항생물질 내성 세균이 유발하는 감염증을 치료할 수 있는 신규 β-락타마제 억제제가 시급하게 필요해졌다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

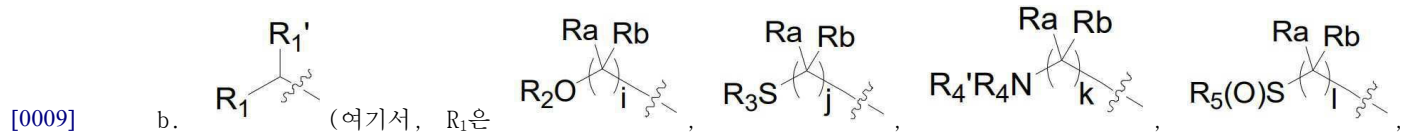
[0004] 본 발명은 화학식(I)에 나타난 화합물 또는 이의 에스테르, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.



[0005] W₁은 O, N 및/또는 S를 함유하는 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로 방향족 고리 및 -C(O)-로부터 선택되며, (i) W₁이 O, N 및/또는 S를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로 방향족 고리일 경우, W₁은 C₁-C₁₂ 알킬로 임의로 치환되고,

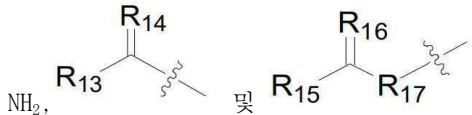
[0007] W₂는

[0008] a. H

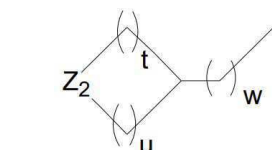


[0009] b. (여기서, R₁은 R₂, R₃, R₄, R₄', R₅ 및 R₆은 각각 H, C₁-C₁₂ 알킬, 아미노 C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알킬아미노 C₁-C₁₂ 알킬, R₇ 및 R₇'은 각각 -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -OC₁-C₁₂ 알킬 및 -SC₁-C₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R₈ 및 R₈'은 각각 NH, -NC₁-C₁₂ 알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₉ 및 R₉'는 각각 -NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및

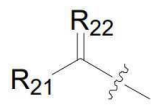
-S-로부터 독립적으로 선택되고; Z_1 은 $CR_{10}R_{11}$ 및 NR_{12} 로부터 선택되고; R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 각각 H,

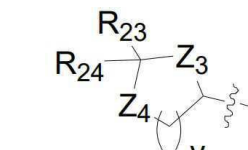

 NH_2 , 및 R_{15} 로부터 독립적으로 선택되고; R_{13} 및 R_{15} 는 각각 $-NH_2$, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, $-N(C_1-C_{12} \text{ 알킬})_2$, $-OC_1-C_{12}$ 알킬 및 $-SC_1-C_{12}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R_{14} 및 R_{16} 은 각각 NH, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R_{17} 은 $-NH-$, $-N(C_1-C_{12} \text{ 알킬})-$, $-O-$ 및 $-S-$ 로부터 선택되고; i, j, k, l, m, n, p, q, r 및 s는 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 q 및 r은 양쪽 모두 0이 아니며;

[0010] $R_{1'}$ 은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, OH, $-OC_1-C_{12}$ 알킬, $-NH_2$, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, $-N(C_1-C_{12} \text{ 알킬})_2$, $-SH$, $-SC_1-C_{12}$ 알킬, $-S(O)C_1-C_{12}$ 알킬, $-S(O_2)C_1-C_{12}$ 알킬 및 $-SO_3H$ 로부터 선택된다);



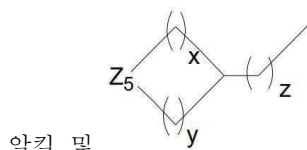
[0011] c. (여기서 Z_2 는 $CR_{18}R_{19}$ 및 NR_{20} 으로부터 선택되며; R_{18} , R_{19} 및 R_{20} 은 각각 H, NH_2 ,


 로부터 독립적으로 선택되고; R_{21} 은 $-NH_2$, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, $-N(C_1-C_{12} \text{ 알킬})_2$, $-OC_1-C_{12}$ 알킬 및 $-SC_1-C_{12}$ 알킬로부터 선택되고; R_{22} 는 NH, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, O 및 S로부터 선택되고; t, u 및 w는 각각 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 t 및 u는 양쪽 모두 0이 아니다);

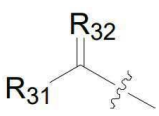


[0012] d. (여기서 Z_3 및 Z_4 는 각각 $-NR_{25}-$ 및 $-O-$ 로부터 독립적으로 선택되고; R_{23} 및 R_{24} 는 각각 H 및 C_1-C_{12} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R_{23} 및 R_{24} 가 함께 $=O$ 또는 $=NH$ 를 형성하고; R_{25} 는 H, 아미노 C_1-C_{12} 알킬 및 C_1-C_{12} 알킬아미노 C_1-C_{12} 알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고;

[0013] (ii) W_1 이 $-C(O)-$ 로부터 선택될 경우, W_2 는 $-OR_{26}$ 및 $-NHR_{27}$ 로부터 선택되며, 여기서 R_{26} 및 R_{27} 은 각각 H, C_1-C_{12}



알킬 및 로부터 독립적으로 선택되고; Z_5 는 $CR_{28}R_{29}$ 및 NR_{30} 으로부터 선택되고, R_{28} , R_{29} 및 R_{30}

은 각각 H, NH_2 , 
 로부터 독립적으로 선택되고; R_{31} 은 $-NH_2$, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, $-N(C_1-C_{12} \text{ 알킬})_2$, $-OC_1-C_{12}$ 알킬 및 $-SC_1-C_{12}$ 알킬로부터 선택되고; R_{32} 는 NH, NC_1-C_{12} 알킬, O 및 S로부터 선택되고; x, y 및 z는 각각 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 x 및 y는 양쪽 모두 0이 아니며;

[0014] W_3 은 $-SO_3M$, $-OSO_3M$, $-OSO_2NH_2$, $-OPO_3M$, $-OCR_{33}R_{34}CO_2M$, $-OCR_{35}R_{36}SO_3M$ 및 $-OCR_{37}R_{38}PO_3M$ 로부터 선택되고; M은 H 및 약학적으로 허용 가능한 카티온으로부터 선택되고; R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} 및 R_{38} 은 각각 H, C_1-C_{12} 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법을 제공한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상

의 β -락탐 항생물질을 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세균감염으로 인한 질환을 치료하는 방법으로, 필요로 하는 환자 또는 피험체에게 본 명세서에 기재된 화학식 (I)에 나타난 화합물을 하나 이상의 β -락탐 항생물질과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 정의:

[0019] 본 명세서에서 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 직쇄형 또는 분지형 포화 히드로카르빌을 가리킨다. 구체적으로, 알킬은 1 내지 12개의 탄소 원자를 가진다. 더 바람직하게는, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진다. 가장 바람직하게는, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 2-프로필(이소프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필(이소부틸), 2-부틸(*sec*-부틸), 2-메틸-2-프로필(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸), 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-헵틸, 1-옥틸, 1-노닐, 1-데실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0020] 본 명세서에서 "아미노"는 $-NH_2$ 를 가리킨다.

[0021] 본 명세서에서 "할로젠"은 불소, 염소, 브로민 및 아이오딘을 가리킨다.

[0022] 본 명세서에서 "아미노알킬"은 하나 이상의 수소가 아미노로 치환된 알킬을 가리킨다.

[0023] 본 명세서에서 "시클로알킬"은 1가의 포화탄소 고리기를 가리킨다. 시클로알킬은 3원~8원 모노시클릭기인 것이 바람직하다. 시클로알킬은 3원~6원 모노시클릭기인 것이 더욱 바람직하다. 시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[0024] 본 명세서에서 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 유황으로부터 독립적으로 선택된 1~3개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 1가 방향족기를 가리킨다. 헤테로아릴의 예로는 푸란 고리, 피롤 고리, 피라졸 고리, 이미다졸 고리, 트리아졸 고리, 티오펜 고리, 티아졸 고리, 이소티아졸 고리, 옥사졸 고리, 이소옥사졸 고리, 1,2,4-옥사디아졸 고리, 1,3,4-옥사디아졸 고리, 피리딘 고리, 피리디닐, 트리아진 고리, 피라진 고리, 테트라졸 고리, 피리다진 고리 및 티아디아졸 고리를 들 수 있다. 헤테로아릴은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의적 및 독립적으로 치환된다.

[0025] 본 명세서에서 "임의로 치환"은 하나 이상의 특정 치환기로 특정 구조 또는 기가 치환되지 않거나, 또는 치환되는 것을 말한다. 별도의 명기가 없는 한, 임의적 치환은 치환기의 임의의 위치에서 발생해도 좋다.

[0026] 본 명세서에서 "에스테르"는 화학식 (I)에 나타난 화합물에 있어서 $-OSO_3^-$ 또는 $COOH$ (존재할 경우)를 알코올을 이용해 에스테르화시켜서 형성한 에스테르를 가리킨다. 히드록실이 화학식 (I)에 나타난 화합물에 존재할 때, 에스테르는 유기산, 무기산 등으로 에스테르화하여 형성한 에스테르를 가리킨다. 산성 또는 알칼리성 조건 하에서 에스테르를 가수분해하여 대응하는 산 또는 알코올을 형성할 수 있다.

[0027] 본 명세서에서 "입체이성질체"는 화학조성과 접속성은 동일하지만 공간 내 원자의 배향이 다른 화합물로, 배향은 단일 결합을 통해 회전 교환이 불가능한 화합물을 말한다. "입체이성질체"는 "부분입체이성질체" 및 "거울상이성질체"를 포함한다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 가지며 분자가 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 가리킨다. 부분입체이성질체는 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성 등의 물리적 성질이 상이하다. 부분입체이성질체의 혼합물은 결정화, 전기영동 및 크로마토그래피 등의 고분해능 분석 절차에서 분리할 수 있다. "거울상 이성질체"는 서로의 겹치지 않는 거울상인 2개의 입체이성질체를 가리킨다.

[0028] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유기염 또는 무기염을 가리킨다. 염의 예로는, 황산염, 시트르산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산성인산염, 이소니코틴산염, 젓산염, 살리실산염, 산성 시트르산염, 주석산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르빈산염, 석신산염, 말레산염, 젠티스산염, 푸마르산염, 글루콘산, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, *p*-톨루엔술폰산염, 파모인산염, 암모늄염(예: 1급 아민염, 2급 아민염, 3급 아민염, 4급 암모늄염) 및 금속염

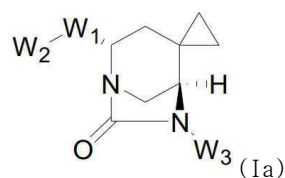
(예: 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 망간염, 철염, 아연염, 구리염, 리튬염, 알루미늄염)을 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[0029] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능한"은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 그 외의 성분, 및/또는 그로 치료를 받는 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 양립해야 함을 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 "치료"는 바람직하지 않은 병리학적 변화 또는 질병을 예방하거나 늦추는(완화하는) 것을 목표로 하는 치료행위 및 예방/방지/보호 수단을 의미한다. 본 발명의 목적에 있어서, 유리하거나 바람직한 임상 결과는 검출 가능성을 불문하고 증상의 완화, 질환의 중증도 감소, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 관해(부분 또는 완전)를 포함하되 이에 한정되지는 않는다.

[0031] 본 명세서에 있어서, "치료 유효용량"은 본 발명의 화합물의 양으로, (i) 본 명세서에 기재된 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하거나, (ii) 본 명세서에 기재된 질환 또는 질병 하나 이상을 완화 또는 제거하거나, (iii) 본 명세서에 기재된 질환 또는 질병의 증상 하나 이상의 발증을 예방 또는 지연시키는 양을 가리킨다.

[0032] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (Ia)로 나타나는 화합물, 또는 이의 에스테르, 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 보호를 요구한다.



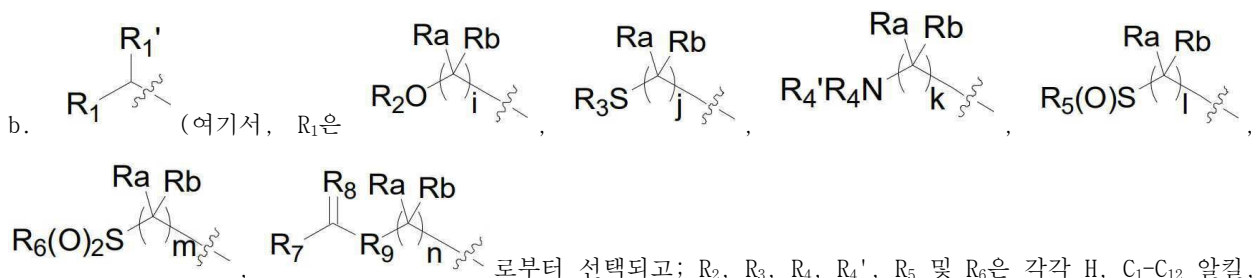
[0033]

[0034] 여기서 W_1 , W_2 , W_3 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

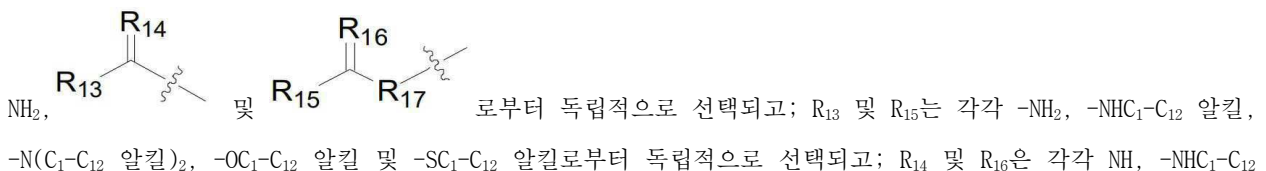
[0035] 바람직한 한 실시양태에서, W_1 은 0, N 및/또는 S를 함유하는 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로 방향족 고리로 부터 선택되며;

[0036] W₂는

[0037] a. H

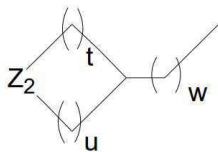


아미노 C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알킬아미노 C₁-C₁₂ 알킬,  및 로부터 독립적으로 선택되고; R_a 및 R_b는 각각 H, C₁-C₁₂ 알킬, OH, -OC₁-C₁₂ 알킬, -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -SH, -SC₁-C₁₂ 알킬, -S(O)C₁-C₁₂ 알킬, -S(O₂)C₁-C₁₂ 알킬 및 -SO₃H로부터 독립적으로 선택되고; R₇ 및 R₇'은 각각 -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -OC₁-C₁₂ 알킬 및 -SC₁-C₁₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R₈ 및 R₈'은 각각 NH, -NC₁-C₁₂ 알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₉ 및 R₉'는 각각 -NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및 -S-로부터 독립적으로 선택되고; Z₁은 CR₁₀R₁₁ 및 NR₁₂로부터 선택되고; R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 각각 H,

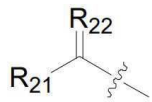


알킬, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고; R₁₇은 -NH-, -N(C₁-C₁₂ 알킬)-, -O- 및 -S-로부터 선택되고; i, j, k, l, m, n, p, q, r 및 s는 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 q 및 r은 양쪽 모두 0이 아니며;

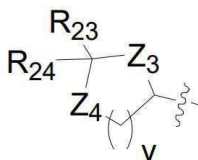
[0039] R₁'은 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, OH, -OC₁-C₁₂ 알킬, -NH₂, -NHC₁-C₁₂ 알킬, -N(C₁-C₁₂ 알킬)₂, -SH, -SC₁-C₁₂ 알킬, -S(O)C₁-C₁₂ 알킬, -S(O₂)C₁-C₁₂ 알킬 및 -SO₃H로부터 선택된다);



[0040] c. (여기서 Z_2 는 $CR_{18}R_{19}$ 및 NR_{20} 으로부터 선택되며; R_{18} , R_{19} 및 R_{20} 은 각각 H, NH_2 ,



R₂₁은 로부터 독립적으로 선택되고; R₂₁은 -NH₂, -NHC_{1-C12} 알킬, -N(C_{1-C12} 알킬)₂, -OC_{1-C12} 알킬 및 -SC_{1-C12} 알킬로부터 선택되고; R₂₂는 NH, -NHC_{1-C12} 알킬, O 및 S로부터 선택되고; t, u 및 w는 각각 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되나 t 및 u는 양쪽 모두 0이 아니다);

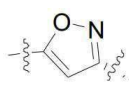
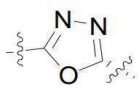


[0041] d. V (여기서 Z_3 및 Z_4 는 각각 $-\text{NR}_{25}-$ 및 $-\text{O}-$ 로부터 독립적으로 선택되고; R_{23} 및 R_{24} 는 각각 H 및 C_1-C_{12} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R_{23} 및 R_{24} 가 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{NH}$ 를 형성하고; R_{25} 는 H, 아미노 C_1-C_{12} 알킬 및 C_1-C_{12} 알킬아미노 C_1-C_{12} 알킬로부터 선택된다)로부터 선택된다.



[0042] W₁은 X 인 것이 바람직하며, 여기서 X는 O, S 및 NH로부터 선택되고; Y 및 Z는 각각 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되고; W₁은 C₁-C₁₂ 알킬로 임의로 치환된다.

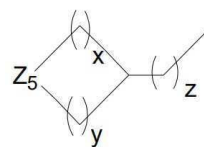
[0043] W₁은 푸란 고리, 피롤 고리, 피라졸 고리, 이미다졸 고리, 트리아졸 고리, 티오펜 고리, 티아졸 고리, 이소티아졸 고리, 옥사졸 고리, 이소옥사졸 고리, 1,2,4-옥사디아졸 고리, 1,3,4-옥사디아졸 고리, 피리딘 고리, 피리디닐, 트리아진 고리, 피라진 고리, 테트라졸 고리, 피리다진 고리 및 티아디아졸 고리로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다.



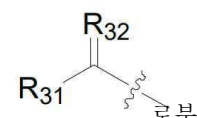
[0044] W_1 은 및 로부터 선택되는 것이 가장 바람직하다.

[0045] M은 H, 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, NH_4^+ 및 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_{12} \text{알킬})_4^+$ 로부터 선택된다.

[0046] 또 다른 바람직한 실시양태에서, W_1 은 $-C(0)-$ 이고;



[0047] W₂는 -OR₂₆ 및 -NHR₂₇로부터 선택되며, 여기서 R₂₆ 및 R₂₇은 각각 H, C₁-C₁₂ 알킬 및 로부터 독



립적으로 선택되고; Z_5 는 $CR_{28}R_{29}$ 및 NR_{30} 으로부터 선택되고, R_{28} , R_{29} 및 R_{30} 은 각각 H, NH_2 및 독립적으로 선택되고; R_{31} 은 $-NH_2$, $-NHC_1-C_{12}$ 알킬, $-N(C_1-C_{12}$ 알킬) $_2$, $-OC_1-C_{12}$ 알킬 및 $-SC_1-C_{12}$ 알킬로부터 선택되고; R_{32} 는 NH, NC_1-C_{12} 알킬, O 및 S로부터 선택되고; x, y 및 z는 각각 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되거나 x 및 y는 양쪽 모두 0이 아니다.

- [0048] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음과 같다.
- [0049] (1R,4S)-4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0050] (1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0051] (1R,4S)-4-(5-(구아니디노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0052] (1R,4S)-4-(5-(2-아미노에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0053] (1R,4S)-4-(5-(2-구아니디노에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0054] 나트륨 (1R,4S)-4-(5-(3-아미노프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0055] (1R,4S)-4-(5-(4-아미노부틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0056] (1R,4S)-4-(5-(2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0057] (1R,4S)-4-(5-(2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0058] (1R,4S)-4-(5-(2-구아니딜-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0059] (1R,4S)-4-(5-((R)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0060] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0061] (1R,4S)-4-(5-(1-(구아니디노메틸)시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0062] (1R,4S)-4-(5-((아제티딘-3-일아미노)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0063] (1R,4S)-4-(이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0064] (1R,4S)-4-(5-(구아니디노메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0065] (1R,4S)-4-(5-((1-메틸구아니디노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

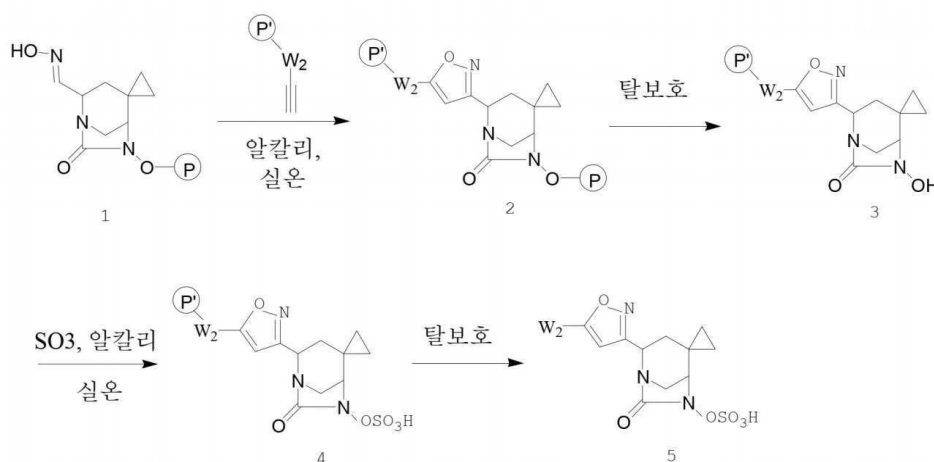
- [0066] (1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0067] (1R,4S)-4-(5-((메틸아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0068] (1R,4S)-4-(5-(2-구아니디노에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0069] (1R,4S)-4-(5-(2-(1-메틸구아니디노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0070] (1R,4S)-4-(5-(2-구아니딜-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0071] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0072] (1R,4S)-4-(5-((R)-2-구아니딜-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0073] (1R,4S)-4-(5-(2-아미노에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0074] (1R,4S)-4-(5-(2-(메틸아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0075] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피페리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0076] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피페리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0077] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피롤리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0078] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-(피페리딘-4-일아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0079] (1R,4S)-4-(5-(2-((1-아미노피페리딘-4-일)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0080] (1R,4S)-4-(5-((1S,3R)-3-아미노시클로부틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0081] (1R,4S)-4-(5-((1R,3S)-3-아미노시클로펜틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0082] (1R,4S)-4-(5-((1R,3S)-3-아미노시클로펜틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0083] (1R,4S)-4-(5-((1R,3R)-3-아미노시클로펜틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0084] (1R,4S)-4-(5-(((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0085] (1R,4S)-4-(5-(((1S,3S)-3-아미노시클로부틸)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0086] (1R,4S)-4-(5-((1-아미노시클로프로필)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

- [0087] (1R,4S)-4-(5-((1-(메틸아미노)시클로프로필)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0088] (1R,4S)-4-(5-(아제티딘-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0089] (1R,4S)-4-(5-(2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0090] (1R,4S)-4-(5-((아제티딘-3-일아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0091] (1R,4S)-4-(5-(아제티딘-3-일메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0092] (1R,4S)-4-(5-((아제티딘-3-일옥시)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0093] (1R,4S)-4-(5-(((1-아미디노아제티딘-3-일)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0094] (1R,4S)-4-(5-(3-아미노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0095] (1R,4S)-4-(5-((1S,3S)-3-아미노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0096] (1R,4S)-4-(5-((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0097] (1R,4S)-4-(5-(2-((2-구아니디노에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0098] (1R,4S)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일아미노포르밀)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0099] (1R,4S)-6-옥소-4-(피롤리딘-3-일아미노포르밀)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0100] (1R,4S)-4-(아제티딘-3-일아미노포르밀)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0101] (1R,4S)-4-(5-((S)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0102] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0103] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0104] (1R,4S)-4-(5-((R)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0105] 2-(((1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세테이트;
- [0106] 2-(((1R,4S)-4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세테이트;
- [0107] 2-(((1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세테이트;

- [0108] 2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세테이트;
- [0109] (1*R*,4*S*)-4-(5-((1*S*,3*R*)-3-구아니디노시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0110] (1*R*,4*S*)-4-(5-(1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0111] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0112] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0113] (1*R*,4*S*)-4-(5-(2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0114] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0115] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0116] (1*R*,4*S*)-4-(5-(2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0117] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0118] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0119] (1*R*,4*S*)-4-(5-((1-히드록시-2-((2-메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0120] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-1-히드록시-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0121] (1*R*,4*S*)-4-(5-(2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0122] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-2-((2-아미노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0123] (1*R*,4*S*)-4-(5-(2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0124] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0125] (1*R*,4*S*)-4-(5-((*R*)-2-((2-구아니디노에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0126] (1*R*,4*S*)-4-(5-(2-(아제티딘-3-일아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0127] (1*R*,4*S*)-4-(5-(1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0128] (1*R*,4*S*)-4-(5-(1-히드록시-2-(피롤리딘-3-일아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

- [0129] (1R,4S)-4-(5-(2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0130] (1R,4S)-4-(5-(히드록시(피롤리딘-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0131] 2-히드록시-N,N,N-트리메틸-2-(5-((1R,4S)-6-옥소-7-(술포옥시)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-암모늄;
- [0132] (1R,4S)-4-(5-(1-히드록시-2-(피페리딘-4-일아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0133] (1R,4S)-4-(5-(4-히드록시피페리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0134] (1R,4S)-4-(5-(1-아미다노피페리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0135] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(피페라진-1-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0136] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소피페라진-1-일)이소옥사졸-3-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0137] (1R,4S)-4-(5-(L-프롤릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0138] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0139] 2-(((2S)-2-히드록시-2-(5-((1R,4S)-6-옥소-7-(술포옥시)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸)아미노)-N,N,N-트리메틸에탄-1-암모늄;
- [0140] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0141] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소옥사졸리딘-5-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0142] (1R,4S)-6-옥소-4-(5-(2-옥소옥사졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0143] (1R,4S)-4-(5-(2-이미노-1-((메틸아미노)메틸)이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0144] (1R,4S)-4-(5-(1-((디메틸아미노)메틸)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0145] 1-(2-이미노-4-(5-((1R,4S)-6-옥소-7-(술포옥시)-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)-N,N,N-트리메틸메틸암모늄;
- [0146] (1R,4S)-4-(5-(2-이미노-1-((메틸아미노)메틸)-5-옥소이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0147] (1R,4S)-4-(5-(5-히드록시-2-이미노-1-((메틸아미노)메틸)이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0148] (1R,4S)-4-(5-(3-((메틸아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0149] (1R,4S)-4-(5-(1-(아미노메틸)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;

- [0150] (1R,4S)-4-(5-(5-아미노-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0151] (1R,4S)-4-(5-(2-이미노-5-(메틸아미노)이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0152] (1R,4S)-4-(5-(5-(디메틸아미노)-2-이미노이미다졸리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0153] (1R,4S)-4-(5-((R)-2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0154] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0155] (1R,4S)-4-(5-((S)-1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0156] (1R,4S)-4-(5-((S)-2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트;
- [0157] 2-(((1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세트레이트;
- [0158] 2-(((1R,4S)-4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세트레이트;
- [0159] 2-(((1R,4S)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세트레이트;
- [0160] 2-(((1R,4S)-4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세트레이트.
- [0161] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 나타난 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0162] 반응식 1:



- [0163]
- [0164] 단계 1: 상기 중간체 1과 알킨을 알칼리성 조건 하에서 고리화하여 중간체 2를 수득하고;
- [0165] 단계 2: 상기 중간체 2의 보호기 P를 선택적으로 제거하여 중간체 3을 수득하고;
- [0166] 단계 3: 상기 중간체 3을 알칼리성 조건 하에서 SO₃와 반응시켜 중간체 4를 수득하고;
- [0167] 단계 4: 상기 중간체 4의 보호기 P'를 선택적으로 제거하여 생성물 5를 수득한다.

[0168] 이 경우, P는 해당 분야에서 흔히 쓰이는 히드록시 보호기이다. P'는 해당 분야에서 흔히 쓰이는 히드록시 또는 아미노 보호기이다. B는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. 히드록실 또는 아미노 보호기는 벤질, 실란 보호기,

에스테르 보호기, 알킬 에테르 보호기, Boc, Fmoc, Cbz 등을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, John Wiley and Sons를 참조할 수 있다.

[0169]

단계 1에서 반응에 쓰이는 알칼리는 무기 알칼리 또는 유기 알칼리여도 좋다. 무기 알칼리는 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 금속의 수산화물(예: 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화바륨, 수산화리튬, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘), 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 금속의 탄산염 또는 중탄산염(예: 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산칼슘, 탄산마그네슘 및 중탄산나트륨), 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 금속의 알콕시드(예: 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 나트륨 *tert*-부톡시드, 칼륨 *tert*-부톡시드 등), 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 금속의 아미드(예: 나트륨 아미드, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드), 수산화암모늄 용액으로부터 선택되어도 좋다. 유기 알칼리는 해당 분야에서 흔히 쓰이는 유기 아민, 예를 들어 트리에틸아민, 트리메틸아민, 피리딘, 피페리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 모르폴린, *N*-메틸모르폴린, *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌디아민, DBU, DBN, DABCO 등으로부터 선택되어도 좋다.

[0170]

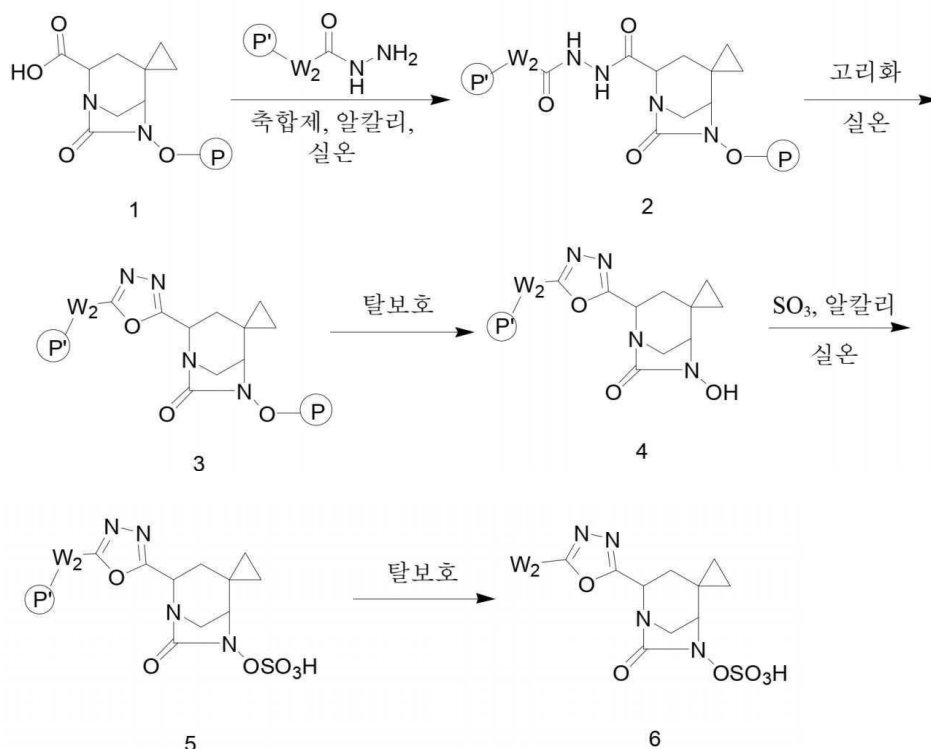
단계 2 및 단계 4에서, 탈보호는 해당 분야의 일상적인 실험 절차이다. 예를 들어 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, John Wiley and Sons를 참조할 수 있다.

[0171]

단계 3에서, 반응에 쓰이는 알칼리는 단계 1에서 정의된 바와 같다.

[0172]

반응식 2:



[0174]

[0175]

이 경우, P는 해당 분야에서 흔히 쓰이는 히드록시 보호기이다. P'는 해당 분야에서 흔히 쓰이는 히드록시 또는 아미노 보호기이다. B는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. 히드록실 또는 아미노 보호기는 벤질, 실란 보호기, 에스테르 보호기, 알킬 에테르 보호기, Boc, Fmoc, Cbz 등을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, John Wiley and Sons를 참조할 수 있다.

[0176]

단계 1: 중간체 1 및 히드라지드를 알칼리성 조건 하에서 축합하여 중간체 2를 수득하고, 반응에서 쓰이는 알칼리는 반응식 1의 단계 1에서 정의된 바와 같은 무기 알칼리 또는 유기 알칼리여도 좋으며, 축합제는 카르복실산과 아민의 축합에 해당 분야에서 흔히 쓰이는 축합제, 예를 들어 카르보디이미드계 축합제(CDI, DCC, DIC, EDCI 및 DMAP, HOBt, HOAt, HOSu, NHPI, NHNI, PFPOH 등의 조합), 오늄염계 축합제(HATU, HBTU, HCTU, HAPyU, HBPpyU, TBTU, TSTU, TNTU 등), 유기 포스핀계 축합제(BOP, PyBOP, PyAOP, DPP-Cl, DPPA 및 DECP), 그 외 축합

제(트리페닐포스핀-폴리할로메탄, 트리페닐포스핀-헥사클로로아세톤 및 트리페닐포스핀-NBS)여도 좋고, 반응온도는 0~100° C의 범위, 바람직하게는 0~70° C의 범위, 더욱 바람직하게는 0~50° C의 범위, 가장 바람직하게는 실온인 것이 좋다.

- [0177] 단계 2: 중간체 2를 고리화하여 중간체 3을 수득하고, 고리화는 축합제의 존재 하에서 실시하며, 상기 축합제는 버지스 시약(Burgess reagent)인 것이 바람직하고, 반응온도는 0~100° C의 범위, 바람직하게는 0~70° C의 범위, 더욱 바람직하게는 0~50° C의 범위, 가장 바람직하게는 실온인 것이 좋다.
- [0178] 단계 3: 중간체 3의 보호기 P를 선택적으로 제거하여 중간체 4을 수득하고;
- [0179] 단계 4: 중간체 4을 알칼리성 조건 하에서 SO₃와 반응시켜 중간체 5를 수득하고;
- [0180] 단계 5: 중간체 5의 보호기 P'를 선택적으로 제거하여 생성물 6을 수득한다.
- [0181] 단계 3 및 단계 5에서, 탈보호는 해당 분야의 일상적인 실험 절차이다. 예를 들어 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, John Wiley and Sons를 참조할 수 있다.
- [0182] 단계 4에서, 반응에 쓰이는 알칼리는 반응식 1의 단계 1에서 정의된 바와 같다.
- [0183] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 의약 조성물을 제공한다. 해당 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체여도 좋다. 고체 담체는 부형제, 희석제, 감미제, 가용화제, 윤활제, 결합제, 정제 봉해제, 안정제, 보존제 또는 캡슐화 물질로 사용되는 하나 이상의 물질이어도 좋다. 액체 담체는 용매 또는 액체분산매질이어도 좋다. 적합한 고체 담체는, 예를 들어 셀룰로오스, 포도당, 락토오스, 만니톨, 스테아린산 마그네슘, 탄산마그네슘, 탄산나트륨, 사카린나트륨, 수크로오스, 텍스트린, 활석, 전분, 펙틴, 젤라틴, 트라가칸트, 아카시아, 알긴산나트륨, 메틸파라벤, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 적합한 액체 담체는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 기름(예: 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 글리세리드, 한천, 발열물질 미포함 물, 등장 식염수, 링거액 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0184] 본 발명의 의약 조성물을 제조하는 방법은 해당 분야에서 주지의 방법이다. 본 발명의 의약 조성물을 제조하는 주지의 방법에는 통상적인 혼합, 과립화, 정제, 코팅, 용해 또는 동결건조 공정이 포함된다.
- [0185] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 해당 화합물을 포함하는 의약 조성물의 치료유효량은 일상적인 실험으로 용이하게 결정할 수 있다. 가장 효과적으로 편리한 투여경로는 일상적인 실험으로 용이하게 결정할 수 있다.
- [0186] 본 발명의 의약 조성물을 임의의 적합한 투여경로에 의해 치료가 필요한 환자 또는 피험자에게 투여할 수 있으며, 상기 투여경로는 경구투여, 비경구투여(피하, 근육 내, 정맥 내, 피내 투여를 포함), 비강 스프레이 투여, 국소투여, 직장투여, 경비투여, 구강투여, 경질 투여 또는 이식형 용기를 통한 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본 명세서에 개시된 의약 조성물은 정맥 내 및/또는 복강 내로 투여된다.
- [0187] 본 명세서에서 "비경구"는 피하, 정맥 내, 근육 내, 안조직 내, 유리체 내, 관절 내, 활액막 내, 흉골 내, 척수강 내, 간 내, 복강 내, 병변 내, 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 이들 의약 조성물은 경구, 피하, 복강 내 또는 정맥 내로 투여되는 것이 바람직하다.
- [0188] 본 발명의 경구투여용 조성물은 알약, 정제, 캐플릿, 캡슐(즉시 방출, 정시방출형 및 서방형 제제를 포함), 과립 및 분말 등의 고체 제형과 용액, 시럽, 엘릭시르, 유탁액 및 현탁액 등의 액체 제형을 포함한다. 멸균용액 또는 안구 약물 이송 장치는 안구투여를 위한 것이다. 멸균용액, 유탁액 및 현탁액은 비경구투여를 위한 것이다.
- [0189] 본 발명의 의약 조성물은 하나 이상의 β-락탐 항생물질을 추가로 포함해도 좋다. 본 명세서에 개시된 β-락탐 항생물질은 페니실린, 세팔로스포린, 모노박탐, 카르바페넴 및 페네마아제 억제제를 포함한다. 구체적으로는, β-락탐 항생물질은, 페니실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 암피실린, 피밤피실린, 아목시실린, 카르페니실린, 푸르페니실린, 술페니실린, 티카르실린, 피페라실린, 메실리남, 세팔로틴, 세팔로리딘, 세파졸린, 세프라딘, 세푸록심, 세파클로르, 세폭타심, 세프트리악손, 세프트리지딤, 세포페라존, 세폭시틴, 이미페넴, 아즈트레오남 등을 포함한다.

- [0190] 본 발명의 화합물, 또는 이의 에스테르, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 및 본 발명의 화합물, 또는 이의 에스테르, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 의약 조성물은 세균감염으로 인한 질환의 치료 및/또는 예방에 쓰일 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 화학식 (I)에 나타난 화합물, 또는 이의 에스테르, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 세균감염으로 인한 질환의 치료제 조제에 쓰여도 좋다. 아울러, 본 발명은 세균감염으로 인한 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법으로써, 필요로 하는 환자 또는 피험체에게 본 명세서에 개시된 화학식 (I)에 나타난 화합물, 또는 이의 에스테르, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료 유효용량 및/또는 예방 유효용량을 투여하는 것을 포함하는 방법에도 관한다.
- [0191] 한 실시양태에서, 세균 간섭에 의한 질환의 세균은 그람양성균 및 그람음성균으로부터 선택된다. 그람양성균은 황색포도구균(*Staphylococcus aureus*), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*), B군 연쇄상구균(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 속(*Enterococcus* spp.), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 그람음성균은 시트로박터 속(*Citrobacter* spp.), 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 대장균(*Escherichia coli*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 살모넬라 속(*Salmonella* spp.), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 시겔라 속(*Shigella* spp.), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 모락셀라 무코시티스(*Moraxella mucositis*), 임균(*Neisseria gonorrhoeae*), 수막구균(*Neisseria meningitidis*), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* spp.), 버크홀데리아 속(*Burkholderia* spp.), 캄필로박터 속(*Campylobacter* spp.), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 콜레라균(*Vibrio cholerae*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*), 마이코박테리움 아비움 복합체(*Mycobacterium avium* complex), 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*), 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 마이코박테리움 울세로사(*Mycobacterium ulcerosa*), 폐렴 클라미도필라(*Chlamydophila pneumoniae*), 클리미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 베타 용혈성 연쇄상구균(β -hemolytic *Streptococcus*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 슈도모나스 피오시아네움(*Pseudomonas pyocyaneum*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 세레우스균(*Bacillus cereus*), 스테노트로호모나스 말토틸리아(*Stenotrophomonas maltophilia*) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 세균 간섭에 의한 질환의 세균은 그람음성균으로부터 선택되는 것이 바람직하다.
- [0192] 한 실시 양태에서, 세균으로 인한 질환은 호흡기감염증(상부호흡기감염증, 하부호흡기감염증, 기관염, 기관지염, 폐렴, 폐결핵, 인두염), 요로감염증(복합 요로감염증, 복잡성 요로감염증, 비복잡성 요로감염증, 방광염, 신우신염), 중추신경계 감염증(뇌염, 수막염, 뇌농양), 귀감염증(외이염, 중이염), 흉막폐렴 및 기관지감염증, 복강 내 감염증, 심혈관감염증(혈액감염증(폐혈증 또는 균혈증), 심내막염, 심근염, 심낭염), 피부 또는 연조직감염증, 뼈 및 관절감염증(관절염, 골수염), 생식기감염증(생식기 궤양, 질염, 자궁경부염), 안구감염증(결막염, 각막염, 안내염), 인두감염증(인두염), 구강감염증(치은염) 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0193] 필요할 경우, 본 발명의 화합물 또는 의약 조성물을 하나 이상의 단위 투여 제형을 포함하는 패키지 또는 분배 디바이스으로써 제공할 수 있다. 예를 들어, 패키지는 금속 또는 플라스틱 포일, 혹은 유리 및 고무 마개(예: 바이알)를 포함할 수 있다. 패키지 또는 분배 디바이스에는 약물 사용설명서를 동봉하는 것이 가능하다.
- [0194] 투여량은 환자의 연령, 체중, 증상 및 투여경로를 비롯한 다양한 요인에 좌우된다. 정확한 투여량은 주치의의 재량에 달려 있다. 본 발명에서 의약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 및 기간을 변화시켜 특정 환자, 조성물 및 투여경로에 대해 환자에게 독성을 유발하지 않고 원하는 치료반응을 달성할 수 있는 활성 성분의 양을 얻어도 좋다. 일반적으로 본 발명의 의약 또는 의약 조성물은 박테리아 감염 관련 증상을 완화 또는 제거하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0195] 의약의 바람직한 용량은 환자가 견딜 수 있으며, 심각하거나 허용 불가한 부작용을 일으키지 않는 최대 용량이다. 용량 범위의 예로는 0.01 내지 250mg/일, 0.01 내지 100mg/일, 1 내지 100mg/일, 10 내지 100mg/일, 1 내지 10mg/일 및 0.01 내지 10mg/일을 들 수 있다. 의약의 바람직한 용량은 환자가 견딜 수 있으며, 심각하거나 허용 불가한 부작용을 일으키지 않는 최대 용량이다. 예를 들어, 의약은 약 0.01 내지 100mg/kg(체중)/일, 0.1 내지 10mg/kg/일, 또는 1.0 내지 10mg/kg(체중)/일의 용량으로 투여된다.
- [0196] 한 실시 양태에서, 치료 유효용량은 약 0.1ng/mL 내지 약 50~100mg/mL의 의약 혈청 농도를 유발한다. 일반적으로 이들 의약 조성물은 약 0.001 내지 2000mg/kg(체중)/일의 용량으로 투여해야 한다. 예를 들어, 인간 환자의 전신 투여용 용량 범위는 1~10mg/kg, 20~80mg/kg, 5~50mg/kg, 75~150mg/kg, 100~500mg/kg, 250~750mg/kg,

500~1000mg/kg, 1~10mg/kg, 5~50mg/kg, 25~75mg/kg, 50~100mg/kg, 100~250mg/kg, 50~100mg/kg, 250~500mg/kg, 500~750mg/kg, 750~1000mg/kg, 1000~1500mg/kg, 10 1500~2000mg/kg, 5mg/kg, 20mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg, 500mg/kg, 1000mg/kg, 1500mg/kg 또는 2000mg/kg이다. 의약적 단위 투여 제형은 단위 투여 제형 당 약 1 내지 5000mg(예: 약 100 내지 약 2500mg)의 화합물 또는 필수성분의 조합을 제공할 수 있도록 제조한다. 바람직한 단위 투여 제형은 일일 용량 또는 단위, 일일 부용량, 또는 이의 적절한 분율을 함유하는 제형이다.

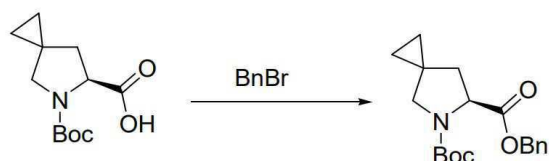
[0197] 본 발명을 하기의 특정 실시예를 통해 더욱 상세하게 예시하되, 해당 특정 실시예는 본 발명을 한정하지 않는다. 당업자는 본 발명의 취지 및 범위에서 이탈하지 않는 범위 내에서 상기 교시를 참조하여 본 발명을 개 변 및 변경할 수 있다.

[0198] **실시예**

[0199] 중간체의 조제

[0200] **벤질 (5S)-8-[(벤질옥시)아미노]-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트의 조제**

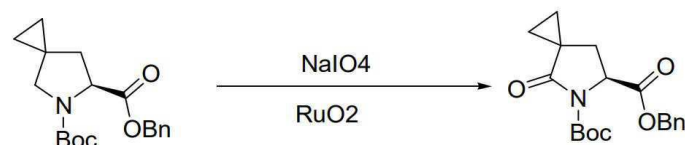
[0201] **단계 1:**



[0202]

[0203] 3구 둥근바닥 플라스크에 탄산칼륨(552g, 3.99mol, 1.93당량), 및 (6S)-5-[(*tert*-부톡시)카르보닐]-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-카르복실산(500g, 2.07mol, 1.00당량)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1.5L)에 용해한 용액을 첨가하였다. 교반하면서 동시에 브롬화 벤질(354g, 2.07mol, 1.00당량)을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(1L)로 퀀칭하고 이어서 EA(1L × 3)로 추출하였다. 유기상을 건조하고 농축하여 노란색 기름의 형태로 미가공 상태의 (6S)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 6-벤질 5-*tert*-부틸 디에스테르 750g(109%)을 수득하였다.

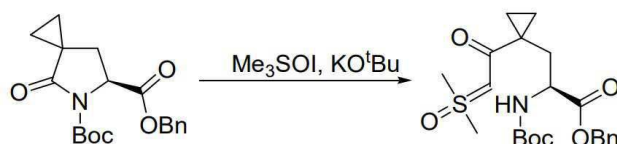
[0204] **단계 2:**



[0205]

[0206] 20L들이 둥근바닥 플라스크에 NaIO₄(1.2kg, 5.63mol, 2.70당량)을 물(4L) 및 EA(4.5L)에 용해한 용액 및 RuO₂(50g)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, (6S)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 6-벤질 5-*tert*-부틸 디에스테르(750g, 2.26mol, 1.00당량)을 아세트산에틸(1L)에 용해한 용액을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 용액을 분리하였다. 수상을 아세트산에틸(3L × 3)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 미가공 상태의 노란색 기름을 헥산으로부터 결정화하여 (6S)-4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 6-벤질 5-*tert*-부틸 디에스테르 560g(72%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 0.79 (dtdd, *J* = 12.9, 9.6, 6.7, 3.6 Hz, 2H), 1.22 (qt, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 1.31 (ddt, *J* = 8.3, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.92 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 5H).

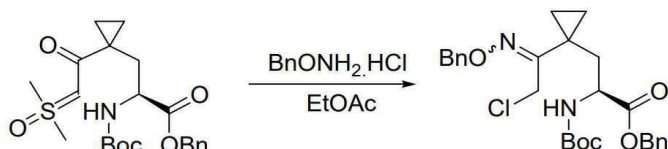
[0207] **단계 3:**



[0208]

[0209] 5L들이 둥근바닥 플라스크에 요오드화 트리메틸술포소늄(415g, 1.89mol, 1.16당량)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5L)에 용해한 용액, 및 *t*-BuOK(192g, 1.71mol, 1.06당량)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 (6S)-4-옥소5-아자스피로[2.4]헵탄-5,6-디카르복실산 6-벤질 5-*tert*-부틸 디에스테르 (560g, 1.62mol, 1.00당량)을 DMF(500mL)에 용해한 용액을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. NH₄Cl(수용액)(2L)을 첨가하여 반응을 퀀칭하고 EA(2L × 3)를 첨가하여 추출하였다. 용매를 농축시키고 미가공생성물(500g, 미가공)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0210] 단계 4:

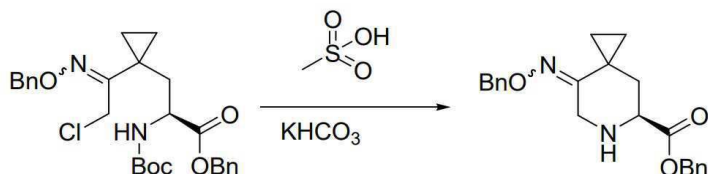


[0211]

[0212] 10L들이 둥근바닥 플라스크에 벤질 (2S)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]-3-[1-[2-

[0213] (디메틸술피릴리덴)아세틸시클로프로필프로파노에이트(500g, 미가공(단계 3에서 수득), 1.14mol, 1.00당량) 및 *o*-벤질히드록실아민 하이드로클로라이드(260g, 1.63mol, 1.00당량 (단계 3))을 아세트산 에틸(4L)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 하룻밤 동안 70° C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과물을 농축 하였다. 미가공생성물을 실리카 겔 칼럼(TLC:PE:EA = 5:1)으로 정제하여 무색 기름의 형태로 벤질 (2S)-3-(1-[1-[(벤질옥시)이미노]-2-클로로에틸]시클로프로필)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]프로파노에이트 240g(두 단계를 거쳐 30%)을 수득하였다.

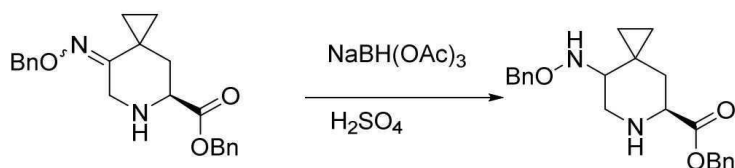
[0214] 단계 5:



[0215]

[0216] 10L들이 둥근바닥 플라스크에 벤질 (2S)-3-(1-[1-[(벤질옥시)이미노]-2-클로로에틸]시클로프로필)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]프로파노에이트(240g, 479.03mmol, 1.00당량)을 아세트산에틸(2.5L)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 메탈술포산(137g, 1.43mol, 3.00당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50° C에서 2시간 동안 교반하고 실온으로 냉각하였다. KHCO₃(240g, 5.00당량)의 수용액(2L)을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 유욕 (oil bath)에 넣고 50° C에서 3시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고 수상을 EA(1L × 2)로 추출하였다. 용매를 제거하여 노란색 기름의 형태로 미가공 벤질 (5S)-8-[(벤질옥시)이미노]-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트 180g(103%)을 수득하였다. 해당 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 9H), 5.20 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.06 (dd, *J* = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 1.42-1.26 (m, 1H), 0.79 (s, 1H), 0.71-0.58 (m, 1H), 0.56-0.41 (m, 1H).

[0217] 단계 6:



[0218]

[0219] 5L들이 둥근바닥 플라스크에 벤질 (5S)-8-[(벤질옥시)이미노]-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트(180g, 493.91mmol, 1.00당량)을 아세트산에틸(3L)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 황산(100mL, 4.00당량)을 -20° C에서, 트리아세톡시수소화 붕소나트륨(311g, 1.46mol, 3.00당량)을 실온에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을

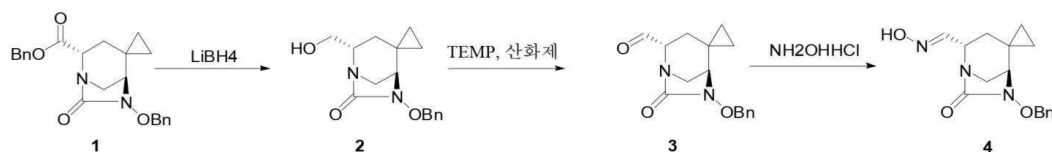
-20° C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 종료되었을 때 혼합물을 농축 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 로 알칼리화하고 물(1L)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 EA(1L $\times$ 3)로 추출하였다. 유기상을 건조하고 농축하였다. 미가공생성물을 실리카 겔 칼럼(TLC:PE:EA = 1:1, R_f = 0.35)으로 정제하여 검붉은 기름의 형태로 벤질 (5S)-8-[(벤질옥시)아미노]-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트 109g(두 단계를 거쳐 62%)을 수득하였다.

단계 7:



5L들이 둥근바닥 플라스크에 벤질 (5S)-8-[(벤질옥시)아미노]-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트(107g, 291.99mmol, 1.00당량), 및 DIPEA(75g, 2.00당량)를 디클로로메탄(3L)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 트리포스젠(34.5g, 0.40당량)을 실온에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. H_3PO_4 (수용액)(4당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하여 농축하였다. 미가공생성물을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 노란색 기름의 형태로 목표 생성물 40g(35%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ -0.06-0.11 (m, 1H), 0.30-0.45 (m, 2H), 0.46-0.59 (m, 1H), 1.48-1.63 (m, 1H), 2.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.98-3.16 (m, 2H), 4.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 7.31-7.48 (m, 10H).

(E)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-4,1'-시클로프로판]-2-카르발데히드 옥심의 조제



단계 1: 화합물 2의 합성

화합물 1(10g, 25.5mmol)을 MeOH(100mL)에 용해한 용액에 0° C도에서 LiBH_4 (19.1mL, 4M, 76.5mmol)를 THF에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 반응이 완료될 때까지 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 Na_2HPO_4 (10% 수용액)로 키텔하고 EA를 첨가하여 추출하였다. 유기상을 건조하고 용매를 제거하여 미가공생성물을 수득하였다. 미가공생성물을 실리카 겔 칼럼(PE:EA = 2:1 - EA:MeOH = 9.5:0.5)으로 정제하여 무색 기름의 형태로 목표 생성물(2.5g, 34%)을 수득하였다. m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289$; ACID, HPLC RT = 0.719 min.

단계 2: 화합물 3의 합성

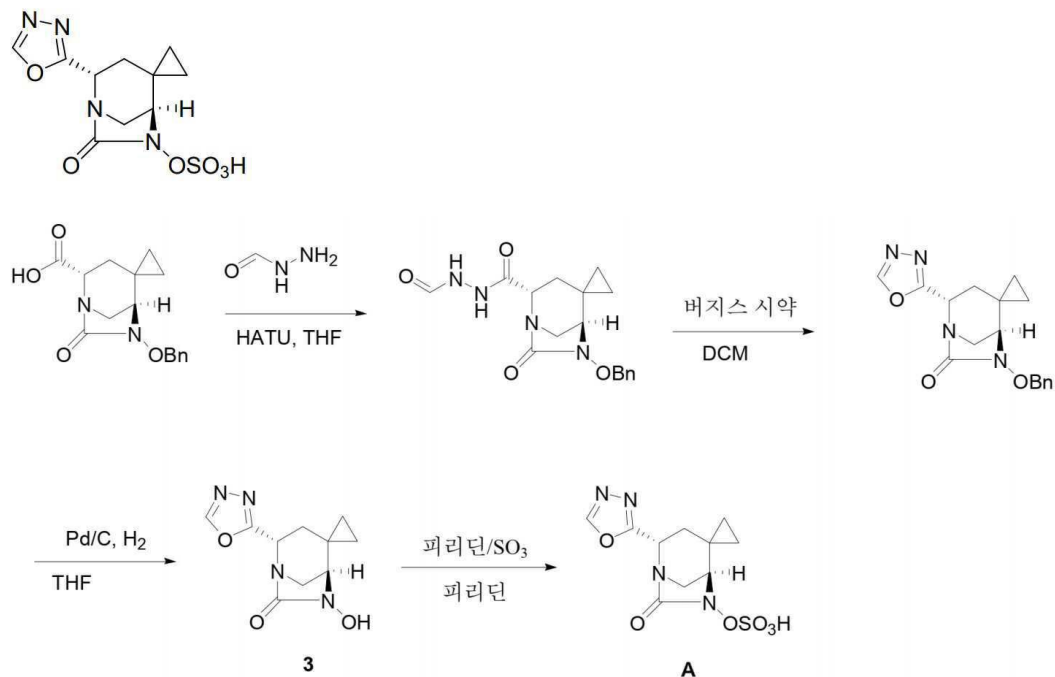
화합물 2(2.5g, 8.7mmol)를 DCM(50mL)에 용해한 용액에 0° C에서 TEMPO(15mg)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 교반하고 1,3,5-트리클로로-1,3,5-트리아진-2,4,6-트리온(2.1g, 8.7mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하고 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 농축하여 미가공생성물을 수득하였다. 해당 물질은 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287$; ACID, HPLC RT = 0.764 min.

단계 3: 화합물 4의 합성

단계 2에서 수득한 화합물 3과 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (786mg)의 용액을 MeOH(50mL)에 용해시키고, 피리딘(2.7g, 34.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미가공생성물을 실리카 겔 칼럼(PE:EA = 2:1)으로 정제하여 무색 기름의 형태로 목표 생성물(1.2g, 두 단계를 거쳐 46%)을 수득하였다. m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302$; ACID, HPLC RT = 0.706 min.

[0231] 실시예 1: 화합물 A의 조제

[0232]



[0233]

[0234] 단계 1~4: 화합물 D 합성의 단계 2~5를 적용

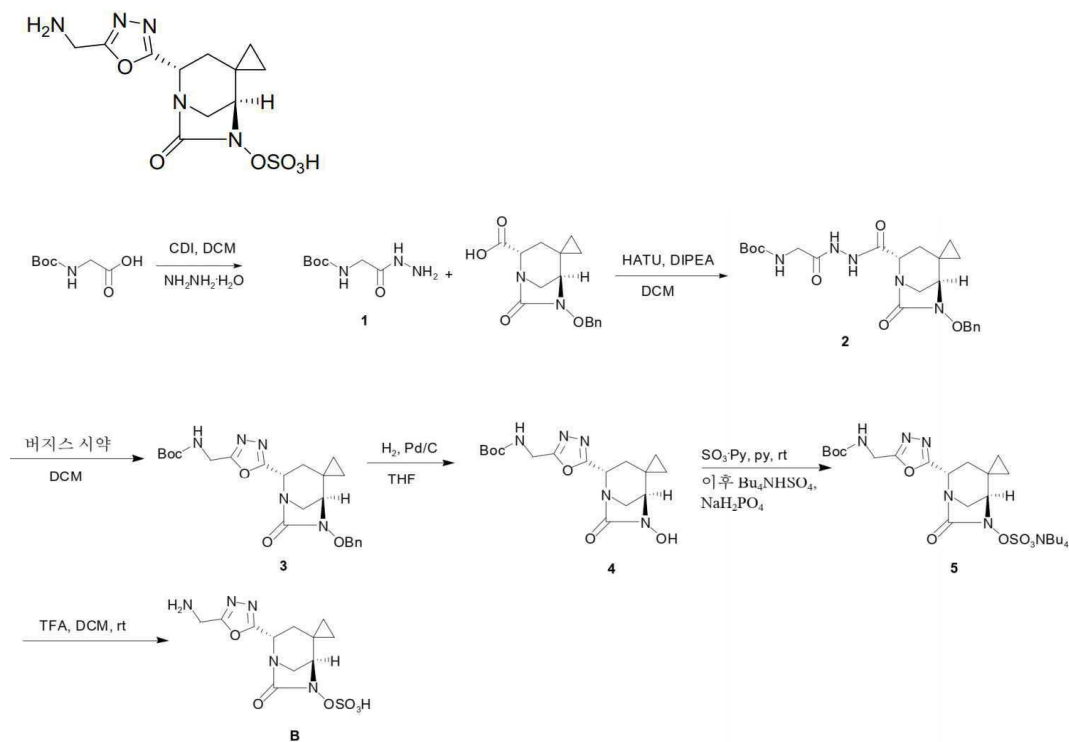
[0235]

ESI-MS (EI^+ , m/z): 317, 0.628 min. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.30–0.44 (m, 2H), 0.48 (tt, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 2H), 0.68 (ddt, $J = 14.9, 10.6, 5.2$ Hz, 3H), 1.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 2.56 (dd, $J = 16.0, 7.7$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.90 (s, 1H).

[0236]

실시예 2: 화합물 B의 합성

[0237]



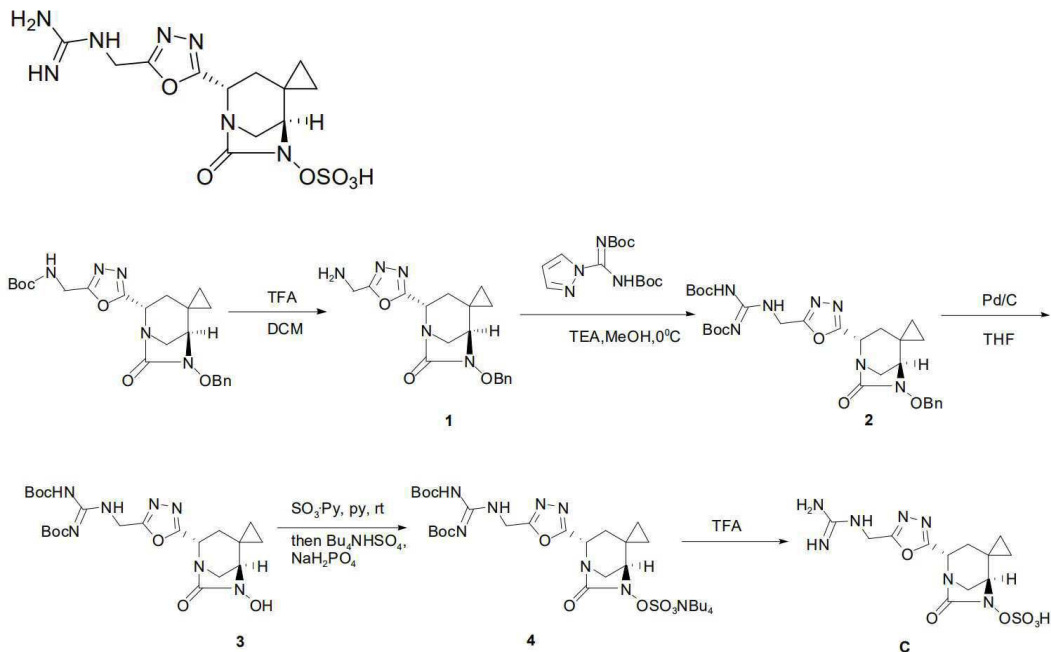
[0238]

[0239] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0240] ESI-MS (EI^+ , m/z): 346, 0.299 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 0.47-0.57 (m, 1H), 0.71 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.1$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0241] 실시예 3: 화합물 C의 조제

[0242]



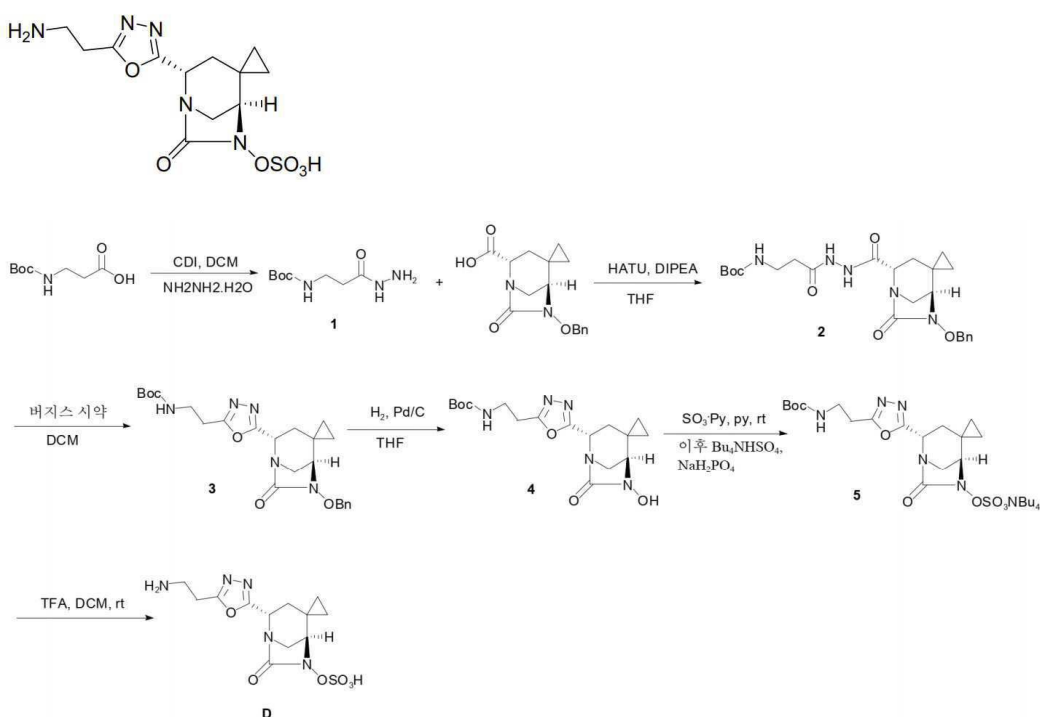
[0243]

[0244] 단계 1~6: 화합물 E 합성의 단계 1~6을 적용

[0245] ESI-MS (EI^+ , m/z): 388, 0.173 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.38 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 0.41-0.59 (m, 2H), 0.70 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 27.1, 13.0$ Hz, 3H), 4.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).

[0246] 실시예 4: 화합물 D의 조제

[0247]



[0248]

[0249] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0250] 50mL들이 밀봉 튜브에 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로판산(1.89g, 9.99mmol, 1.00당량)을 DCM(20mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 CDI(1.94g, 11.98mmol, 1.20당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1mL, 10.00당량)를 실온에서 첨가해 추가로 30분간 반응시켰다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O} = 5\%$ 에서 $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O} = 30\%$ 로 20분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 3-히드라지닐-3-옥소프로필카르바메이트 2g(99%)을 수득하였다.

[0251] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0252] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 1(240mg, 0.79mmol, 1.00당량)을 THF(10mL)에 용해한 용액, *tert*-부틸 3-히드라지닐-3-옥소프로필카르바메이트(400mg, 1.97mmol, 2.00당량), HATU(760mg, 2.00mmol, 2.00당량), DIEA(516mg, 3.99mmol, 3.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 120분간 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1:1)의 TLC로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 2를 240mg(62%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 488, 0.790 min. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 0.22 (dt, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1H), 0.35-0.47 (m, 1H), 0.57 (ddt, $J = 18.5, 10.1, 5.5$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.77 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 4.89-5.11 (m, 3H), 7.21-7.61 (m, 5H).

[0253] 단계 3: 화합물 3의 합성

[0254] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 2(240mg, 0.49mmol, 1.00당량)를 DCM(5mL)에 용해한 용액, 및 DIEA(130mg, 1.01mmol, 2.00당량)를 첨가하였다. 마지막으로 버지스 시약(238mg, 85.00mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1:1)의 TLC로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 3을 150 mg(65%) 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 0.30 (dd, $J = 9.7, 5.1$ Hz, 1H), 0.40-0.55 (m, 1H), 0.65 (dt, $J = 10.9, 5.4$ Hz, 1H), 0.76 (dt, $J = 9.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.40 (s, 8H), 1.77 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.95-3.20 (m, 4H), 3.42-3.55 (m, 2H), 4.91-5.11 (m, 3H), 7.27-7.62 (m, 5H).

[0255] 단계 4: 화합물 4의 합성

[0256] 50mL들이 밀봉 튜브에 화합물 3(150mg, 0.32mmol, 1.00당량)를 THF(15mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(150mg, 1.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H_2 하에 실온에서 120분간 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 4를 150 mg(124%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 380, 0.615 min.

[0257] 단계 5: 화합물 5의 합성

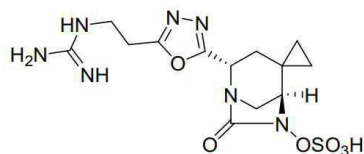
[0258] 10mL들이 밀봉 튜브에 화합물 4(150mg, 0.40mmol, 1.00당량)를 DMF(5mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (300mg, 1.90mmol, 2.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. NaH_2PO_4 10mL를 첨가하였다. 이어서 NBu_4HSO_4 (100mg)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(20mL X 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 5를 100mg(55%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 460, 0.725 min.

[0259] 단계 6: 화합물 D의 합성

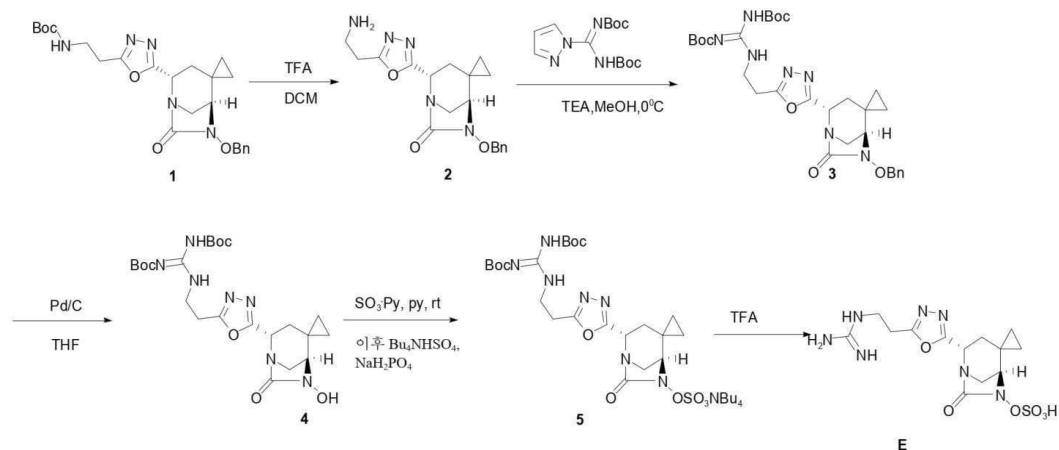
[0260] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 5(100mg, 0.22mmol, 1.00당량)를 DCM(6mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 TFA(2mL, 3.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 빙욕에 넣어 0° C에서 120분간 교반하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼 19*250mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 20mL/min; 구배: 7 분 이내에 2%B에서 20%B; 220, 254nm; Rt: 6.38 min. 그 결과 2.5mg(3%)의 화합물 D를 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 360, 0.207 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.35-0.46 (m, 1H), 0.51 (td, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H),

0.71 (tt, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.24-3.40 (m, 3H), 3.41-3.54 (m, 3H), 4.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0261] 실시예 5: 화합물 E의 합성



[0262]



[0263]

[0264] 단계 1: 화합물 2의 합성

[0265] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 1(245mg, 0.52mmol, 1.00당량)을 DCM(6mL)에 용해시킨 용액을 첨가하고, 이어서 TFA(2mL, 3.00당량)를 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 빙욕에 넣어서 120분간 0° C에서 교반한 후, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 2를 200 mg(104%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 370, 0.473min.

[0266] 단계 2: 화합물 3의 합성

[0267] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 2(200mg, 0.54mmol, 1.00당량)를 메탄올(5mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 TEA(350mg, 3.46mmol, 4.00당량) 및 디-*tert*-부틸 (1*H*-피라졸-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트(300mg, 0.97mmol, 1.10당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 빙욕에 넣어서 8시간 동안 0° C에서 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1:1)의 TLC로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 3를 200 mg(60%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 612, 1.073 min. 1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 0.29 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 0.39-0.55 (m, 1H), 0.65 (dt, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1H), 0.71-0.85 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 15.4$ Hz, 18H), 1.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.75-3.94 (m, 2H), 4.91-5.09 (m, 3H), 7.32-7.57 (m, 5H).

[0268] 단계 3: 화합물 4의 합성

[0269] 50mL들이 밀봉 튜브에 화합물 3(200 mg, 0.33 mmol, 1.00당량)를 THF(10mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(200 mg, 2.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 120분간 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 4를 200 mg(117%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 522, 0.865 min.

[0270] 단계 4: 화합물 5의 합성

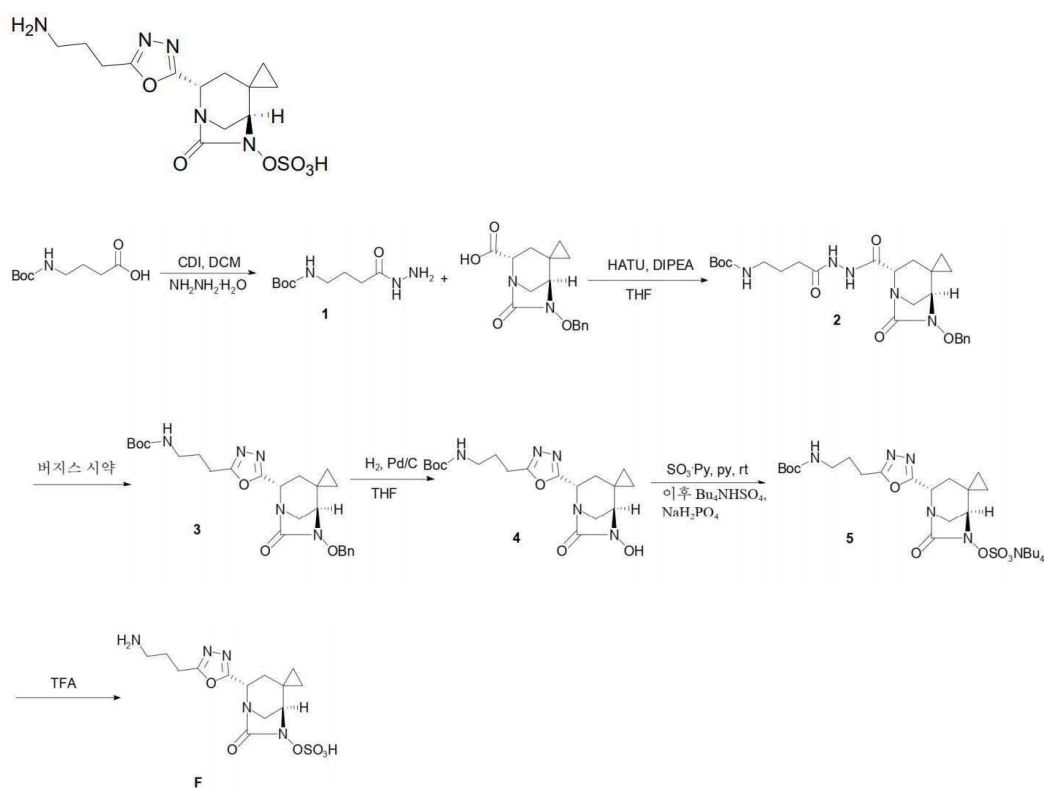
[0271] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 4(200mg, 0.38mmol, 1.00당량)를 DMF(5mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 SO₃.Py(361mg, 7.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이어서 반응을 NaH₂PO₄ 10mL로 켄칭하였다. 이어서 NBu₄HSO₄(100mg)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(20mL X 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한

후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 **5**를 100 mg(43%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 602, 1.023 min.

[0272] 단계 5: 화합물 E의 합성

[0273] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 **5**(100mg, 0.17mmol, 1.00당량)를 DCM(6mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 TFA(2mL, 3.00당량)를 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 빙욕(ice bath)에 넣어서 120분간 0° C에서 교반한 후, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼 19*250mm, 5um; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 20mL/min; 구배: 7분 동안 12%B에서 23%B; 220, 254nm; Rt: 6.2 min. 그 결과 8mg(12%)의 화합물 **E**를 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 402, 0.418 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.34-0.47 (m, 1H), 0.47-0.58 (m, 1H), 0.70 (ddt, J = 14.7, 10.4, 5.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

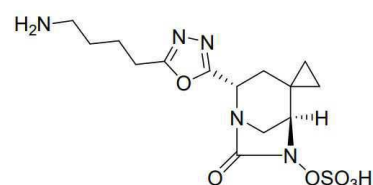
[0274] 실시예 6: 화합물 F의 조제

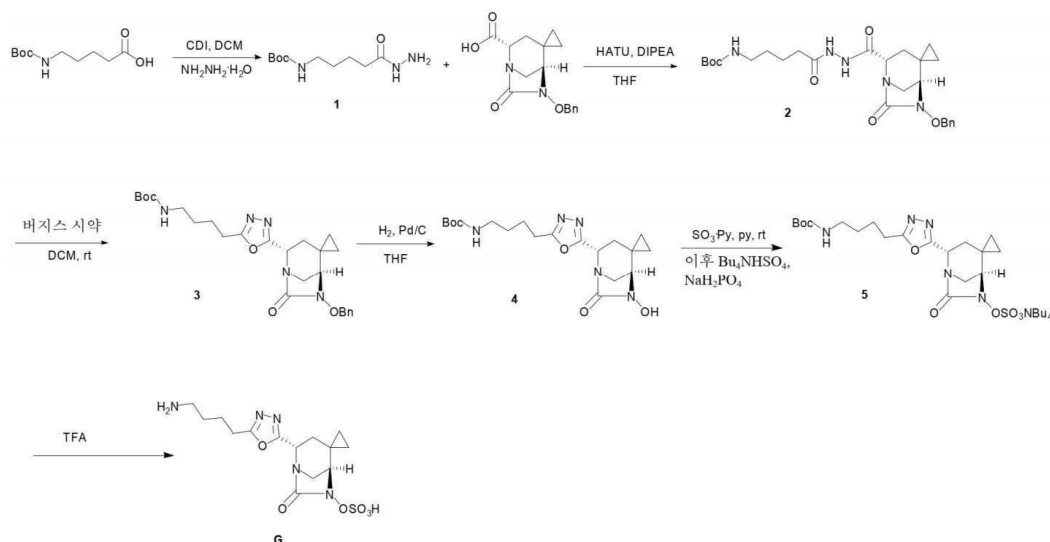


[0278] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0279] ESI-MS (EI^+ , m/z): 374, 0.240 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.41 (s, 1H), 0.52 (s, 1H), 0.71 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.14 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 2.98-3.21 (m, 5H), 3.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

[0280] 실시예 7: 화합물 G의 조제





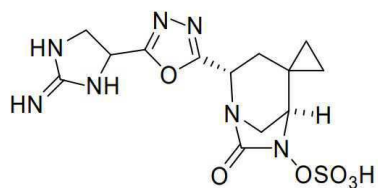
[0282]

[0283] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

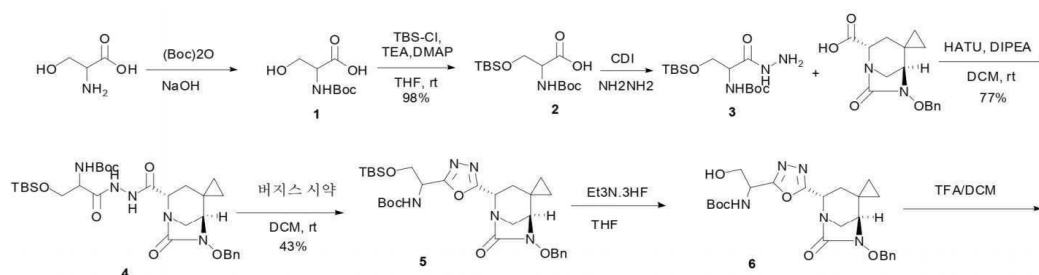
[0284] ESI-MS (EI^+ , m/z): 388, 0.273 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 0.47-0.58 (m, 1H), 0.70 (ddt, J = 14.8, 10.4, 5.1 Hz, 2H), 1.73 (q, J = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 10.3, 7.4 Hz, 3H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 12.2, 3.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

[0285]

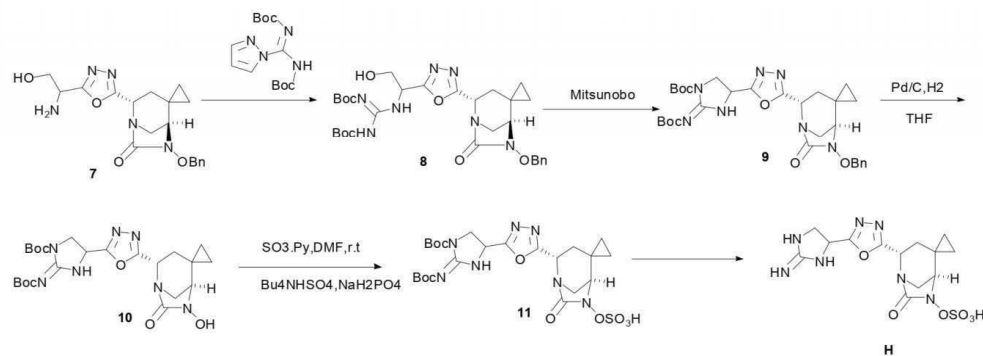
실시예 8: 화합물 H의 조제



[0286]



[0287]



[0288]

[0289] 단계 1~5: 화합물 I 합성의 단계 1~6을 적용

[0290] 단계 6: 화합물 I 합성의 단계 8을 적용

[0291] 단계 7~8: 화합물 E 합성의 단계 1~2를 적용

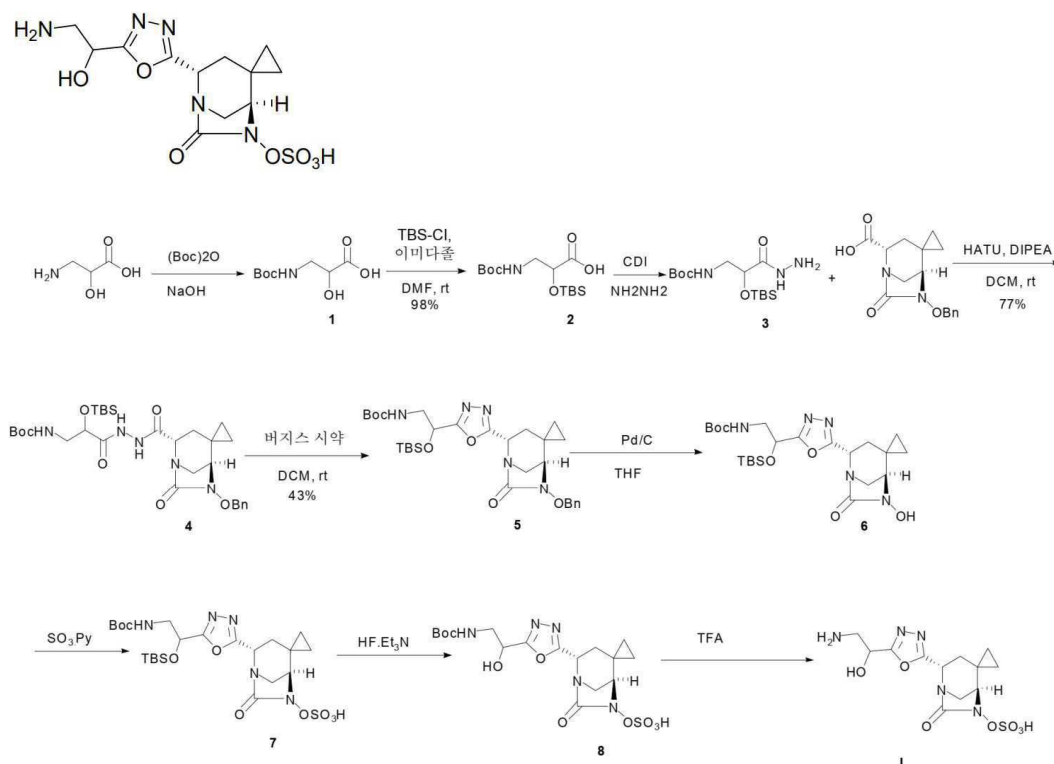
[0292] 단계 9: 100mL들이 3구 둥근바닥 플라스크에 질소 분위기 하에서 화합물 8(1.8g, 2.87mmol, 1.00당량)을 첨가하고, 이어서 트리페닐포스핀(1.507g, 5.75mmol, 2.00당량)을 THF(50mL)에 용해한 용액 및 DIAD(1.159g, 5.74mmol, 2.00당량)을 THF(10mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 0%에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 9를 1.3g(74%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 610, 1.140 min.

[0293] 단계 10~12: 화합물 E 합성의 단계 3~5를 적용

[0294] ESI-MS (EI^+ , m/z): 400, 0.628 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 0.50 (dt, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 0.60-0.78 (m, 2H), 1.75 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.1, 7.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H).

[0295] 실시예 9: 화합물 I의 조제

[0296]



[0297]

[0298] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0299] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 3-아미노-2-히드록시프로판산(5g, 47.58mmol, 1.00당량)을 디옥산(200mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 NaOH(4mL, 100.01mmol, 2.10당량)을 물(100mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 5분간 실온에서 교반하고 (Boc)₂O(12g, 54.98mmol, 1.14당량)를 첨가하였다. 이어서 용액을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 EA(200L × 2)로 추출하였다. HCl(1mol/L)로 수상의 pH 값을 1로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(200mL × 3)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 무색 기름의 형태로 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시프로판산 8.6g(88%)을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z+Na): 228, 0.793 min.

[0300] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0301] 300mL들이 둥근바닥 플라스크에 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시프로판산(8.6g, 41.91mmol,

1.00당량)을 THF(150mL)에 용해한 용액, TEA(0mg, 3.00당량), TBS-Cl(8.5g, 56.40mmol, 1.40당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하고, HCl(1mol/L)로 pH 값을 1로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(300mL × 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)프로판산 14g(105%)을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+Na$): 342, 1.324 min.

[0302] **단계 3: 화합물 3의 합성**

[0303] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)프로판산(7g, 21.91mmol, 1.00당량)을 DCM(50mL)에 용해한 용액 및 CDI(5.34g, 32.96mmol, 1.50당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 120분간 교반하고 히드라진(11g, 220.00mmol, 10.00당량)을 첨가하였다. 이어서 용액을 실온에서 60분간 교반하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-3-히드라지닐-3-옥소프로필카르바메이트 2.86g(39%)을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 334, 1.081 min.

[0304] **단계 4: 화합물 4의 합성**

[0305] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 3(364mg, 1.20mmol, 1.00당량), *tert*-부틸 2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-3-히드라지닐-3-옥소프로필카르바메이트(442mg, 1.33mmol, 1.10당량), HATU(912mg, 2.40mmol, 2.00당량), 및 DIPEA(645mg, 5.00mmol, 4.00당량)를 THF(10mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1/1)의 TLC로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 4를 730 mg(98%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+$): 618, 1.361 min.

[0306] **단계 5: 화합물 5의 합성**

[0307] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 4(730mg, 1.18mmol, 1.00당량)를 DCM(10mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 DIEA(915mg, 3.00당량) 및 버지스 시약(1126mg, 3.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1/1)의 TLC로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 5를 450 mg(63%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+$): 600, 1.441 min.

[0308] **단계 6: 화합물 6의 합성**

[0309] 50mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 5(900mg, 1.50mmol, 1.00당량)를 THF(20mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(100mg, 0.10당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H_2 하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 6를 700 mg(92%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+$): 510, 1.246 min.

[0310] **단계 7: 화합물 7의 합성**

[0311] 20mL들이 밀봉 튜브에 화합물 6(700mg, 1.37mmol, 1.00당량)을 DMF(5mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 $SO_3 \cdot Py$ (1.1g, 6.96mmol, 5.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 7을 500mg(62%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+Na$): 590, 1.336 min.

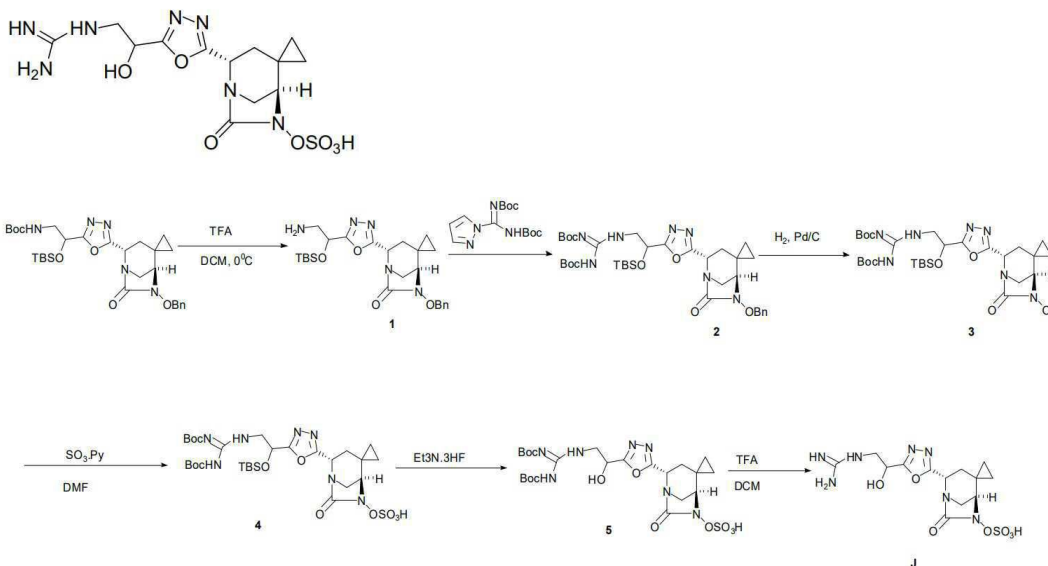
[0312] **단계 8: 화합물 8의 합성**

[0313] 50mL들이 밀봉 튜브에 화합물 7(500mg, 0.85mmol, 1.00당량)을 THF(10mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 $3HF \cdot Et_3N$ (4mL, 10.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: CAN에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 8를 300 mg(74%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+$): 476, 0.861 min.

[0314] **단계 9: 화합물 I의 합성**

[0315] 50mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 8(300mg, 0.63mmol, 1.00당량)을 DCM(10mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 TFA(3mL, 10.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 빙욕에 넣어서 0° C에서 120분간 교반하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼 19*250mm, 5um; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 20mL/min; 구배: 7분 이내에 2%B에서 18%B; 254, 220nm; Rt: 6.25 min. 그 결과 100mg(42%)의 화합물 **I**를 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 376, 0.123 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.27-0.42 (m, 1H), 0.48 (tt, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 0.67 (ddt, J = 14.7, 10.4, 5.1 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H).

[0316] 실시예 10: 화합물 J의 조제

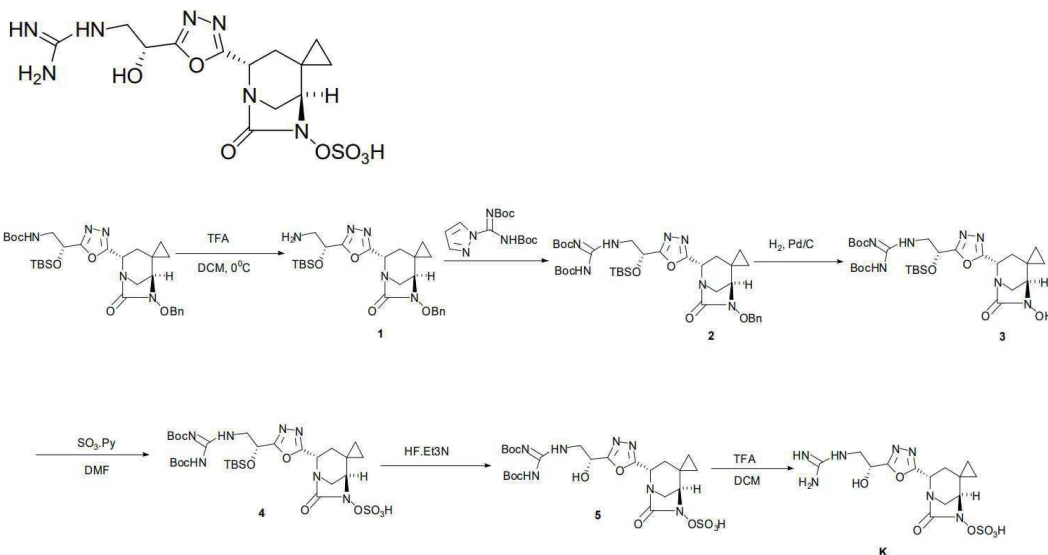


[0318]

[0319] 단계 1~6: 화합물 E 합성의 단계 1~6을 적용

[0320] ESI-MS (EI^+ , m/z): 418, 0.942 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.33-0.46 (m, 1H), 0.50 (td, J = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 0.69 (ddt, J = 14.6, 10.3, 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.61-3.79 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15-5.29 (m, 1H).

[0321] 실시예 11: 화합물 K의 조제



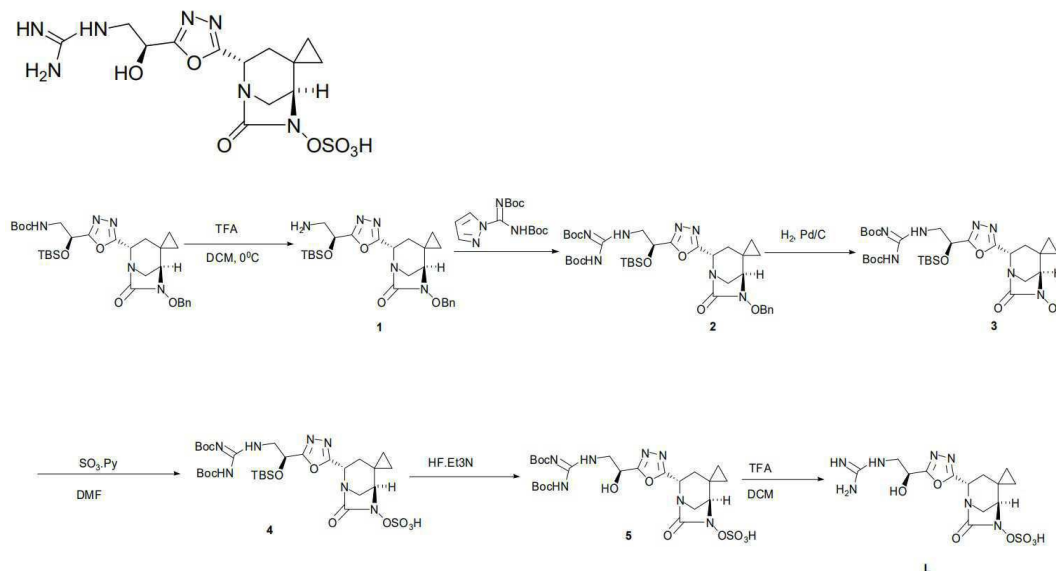
[0323]

[0324] 단계 1~6: 화합물 E 합성의 단계 1~6을 적용

[0325] ESI-MS (EI^+ , m/z): 418, 0.716 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 0.45-0.58 (m, 1H), 0.69 (ddt, $J = 14.7, 10.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.17-5.25 (m, 1H).

[0326] 실시예 12: 화합물 L의 조제

[0327]



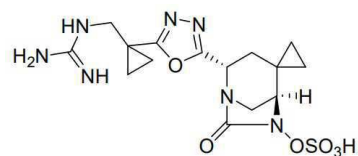
[0328]

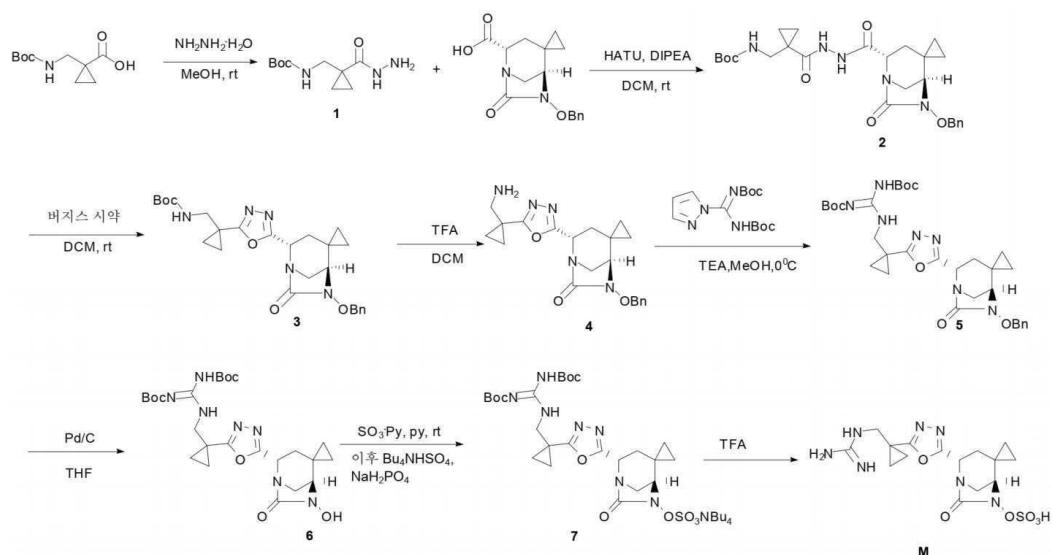
[0329] 단계 1~6: 화합물 E 합성의 단계 1~6을 적용

[0330] ESI-MS (EI^+ , m/z): 418, 0.702 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.32-0.45 (m, 1H), 0.45-0.57 (m, 1H), 0.70 (ddt, $J = 15.1, 10.4, 5.2$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.64-3.78 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H).

[0331] 실시예 13: 화합물 M의 조제

[0332]





[0333]

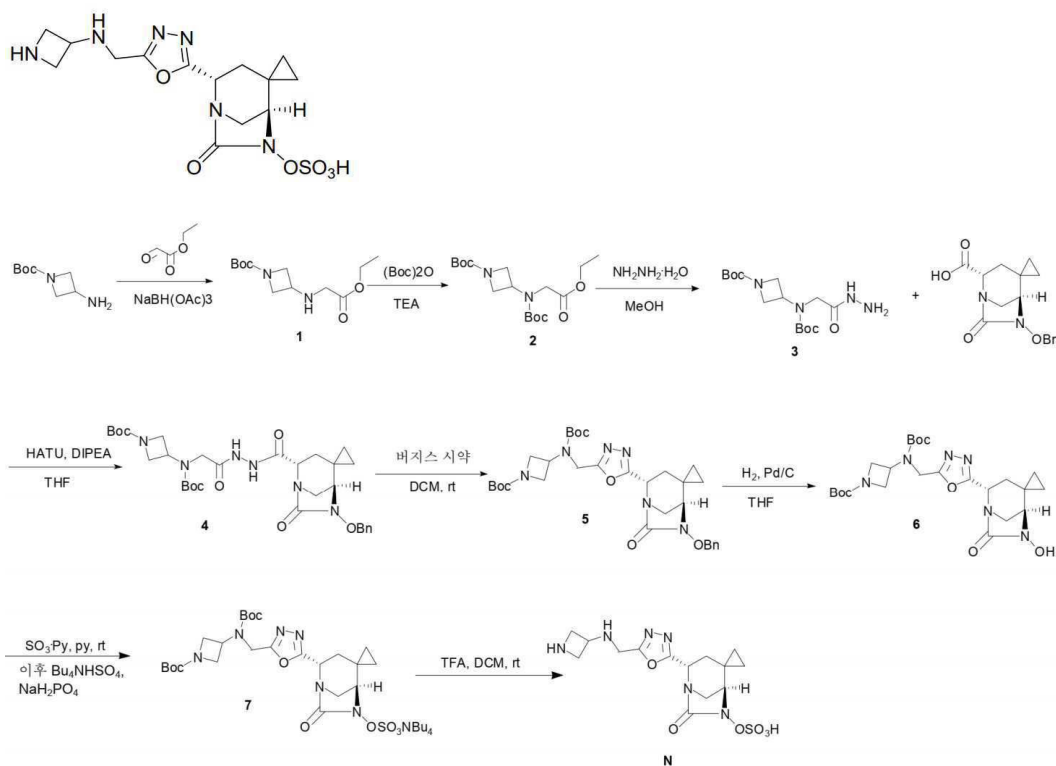
[0334] 단계 1~3: 화합물 D 합성의 단계 1~3을 적용

[0335] 단계 4~8: 화합물 E 합성의 단계 1~5를 적용

[0336] ESI-MS (EI^+ , m/z): 428, 0.323 min. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.37 (dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H), 0.41-0.52 (m, 1H), 0.60 (dt, $J = 10.5, 5.1$ Hz, 1H), 0.68 (dt, $J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 1.15-1.25 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0337]

실시예 14: 화합물 N의 조제



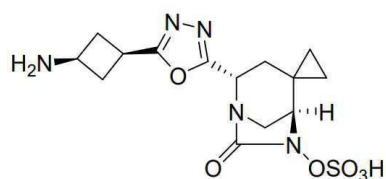
[0339]

[0340] 단계 3~8: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

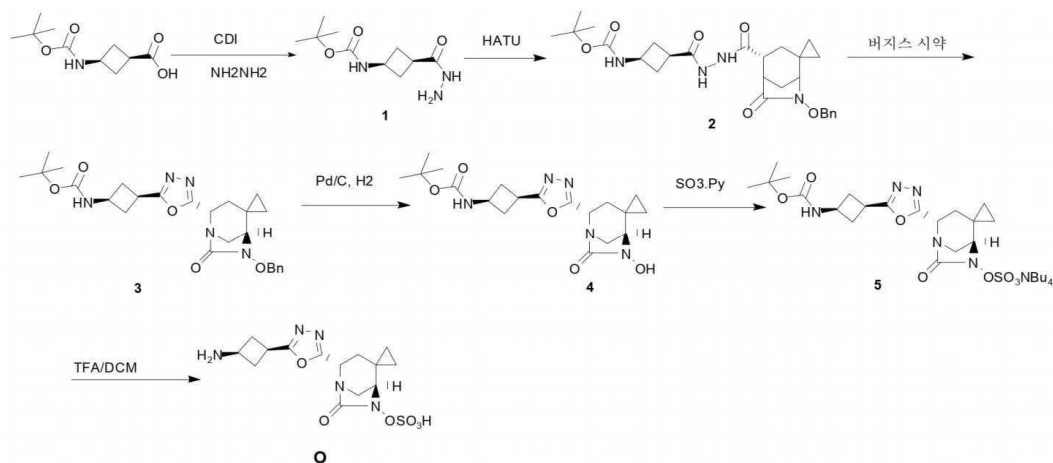
[0341] ESI-MS (EI^+ , m/z): 401, 0.223 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 0.45-0.58 (m, 1H), 0.62-0.78 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 16.0, 7.9$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.21-3.37 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.81-4.01 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.10-4.29 (m,

2H), 4.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0342] 실시예 15: 화합물 O의 조제



[0343]



[0344]

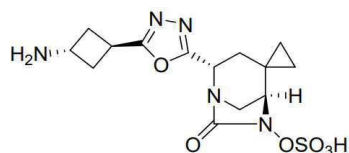
[0345] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0346]

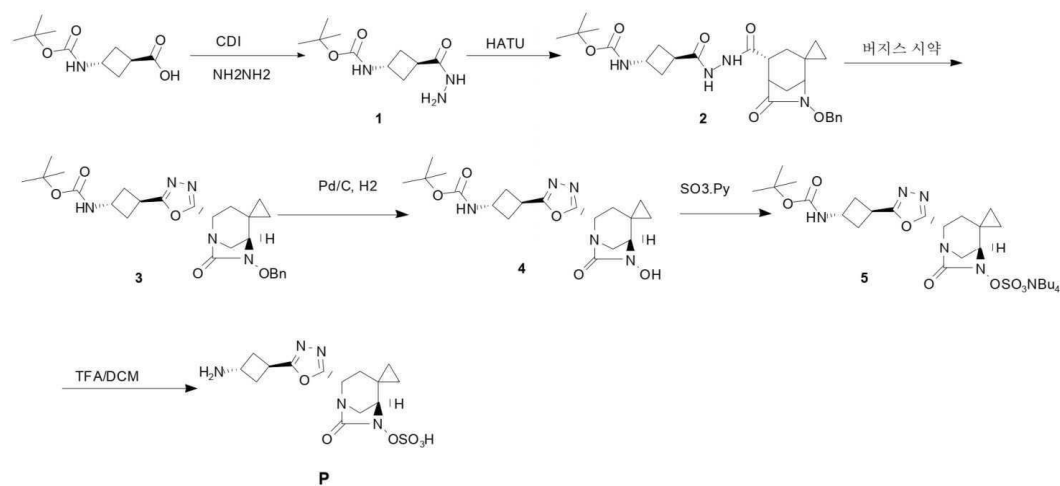
ESI-MS (EI^+ , m/z): 386, 0.642 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.30–0.45 (m, 1H), 0.48 (td, $J = 7.5, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 0.68 (ddt, $J = 17.5, 10.3, 6.0$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 3H), 2.72–2.91 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 18.0, 9.8, 8.2$ Hz, 1H), 3.91 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0347]

실시예 16: 화합물 P의 조제



[0348]

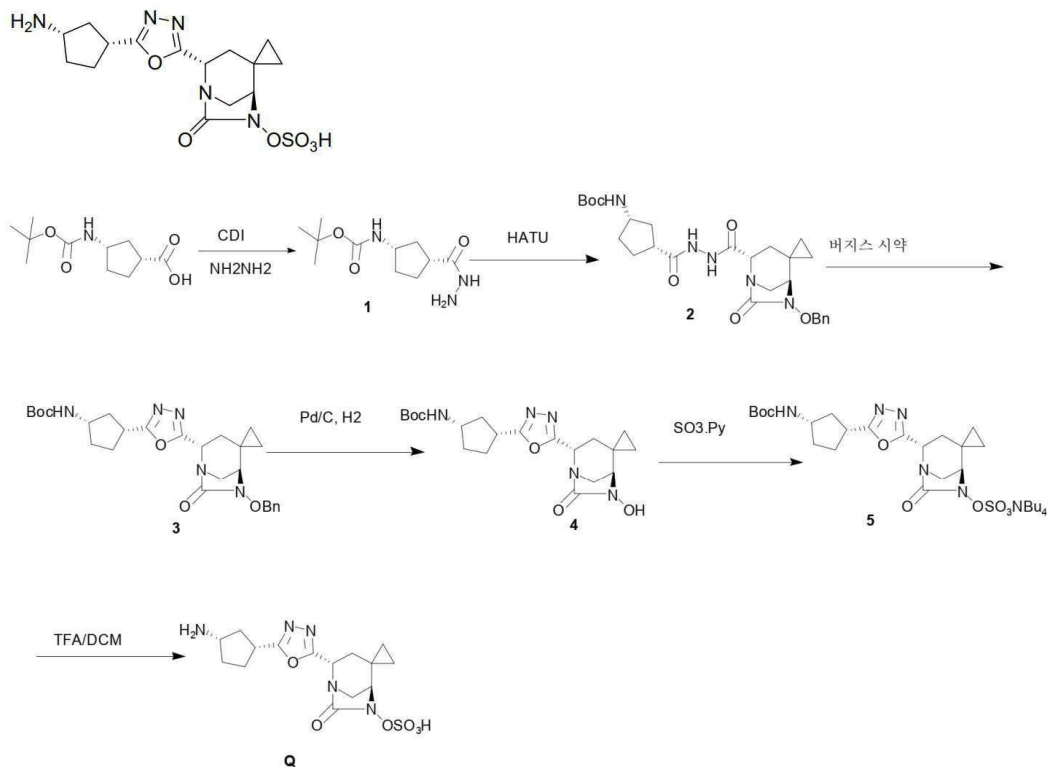


[0349]

[0350] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0351] ESI-MS (EI^+ , m/z): 386, 2.005 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.33–0.45 (m, 1H), 0.45–0.55 (m, 1H), 0.68 (ddt, J = 14.5, 10.3, 5.1 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 16.3, 8.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 10.5, 6.4 Hz, 4H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.84–3.99 (m, 1H), 3.99–4.18 (m, 1H), 4.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0352] 실시예 17: 화합물 Q의 조제

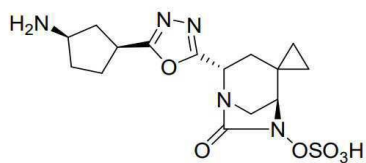


[0354]

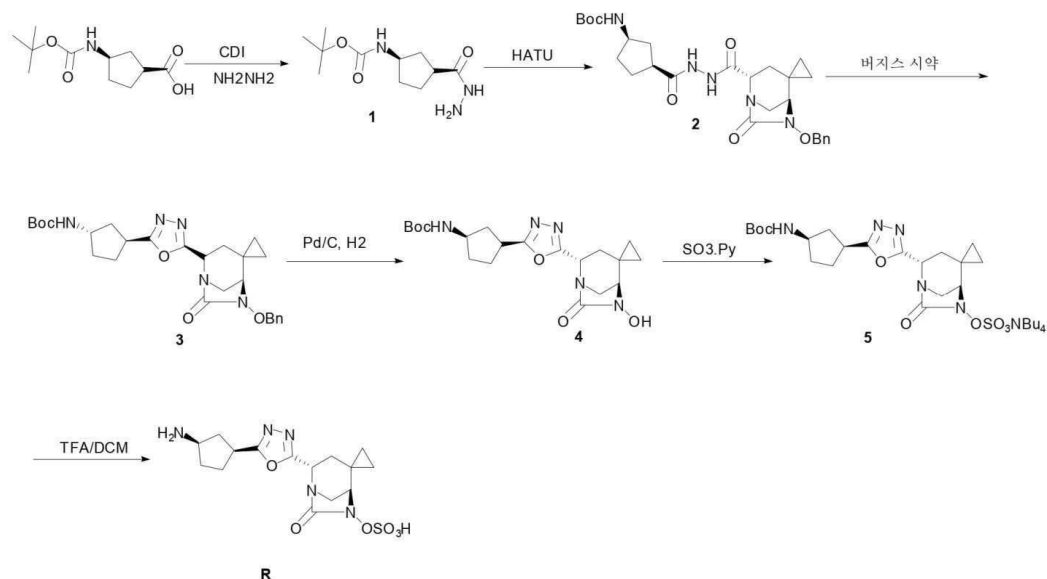
[0355] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0356] ESI-MS (EI^+ , m/z): 400, 6.82 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.49 (tt, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 0.69 (ddt, J = 14.8, 10.2, 5.0 Hz, 2H), 1.71–1.90 (m, 2H), 1.90–2.14 (m, 2H), 2.14–2.30 (m, 2H), 2.50–2.62 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.55 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0357] 실시예 18: 화합물 R의 조제



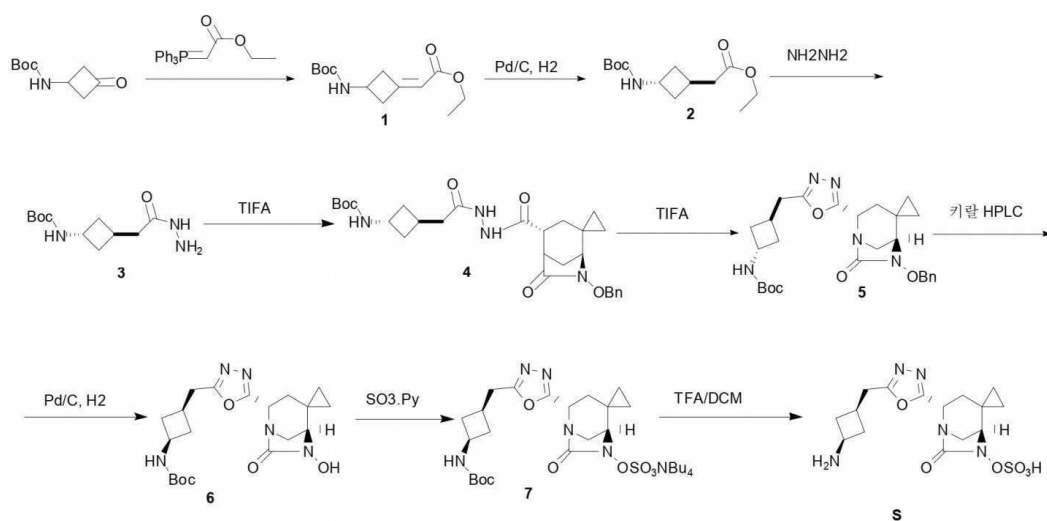
[0358]



단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

ESI-MS (EI^+ , m/z): 400, 0.695 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.48 (td, $J = 9.4, 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 0.69 (ddt, $J = 17.5, 10.1, 6.0$ Hz, 2H), 1.70–1.89 (m, 2H), 1.99 (ddt, $J = 28.2, 13.5, 9.5$ Hz, 2H), 2.13–2.31 (m, 2H), 2.56 (dt, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.49–3.67 (m, 1H), 3.79 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

실시예 19: 화합물 S의 조제



단계 1: 화합물 1의 합성

250mL들이 둥근바닥 플라스크에 *tert*-부틸 3-옥소시클로부틸카르바메이트(7.4g, 39.95mmol, 1.00당량)를 톨루엔(80mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 에틸(트리페닐포스포릴리덴)아세테이트(15.31g, 43.95mmol, 1.10당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 유욕에 넣어서 100° C에서 120분간 교반하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: 실리카겔; 이동상: EA/PE = 10%에서 EA/PE = 60%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과, 무색 기름의 형태로 에틸 2-((3-*tert*-부톡시카르보닐아미노)시클로부틸리덴)아세테이트 6.2g(61%)을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z 2n+1): 511, 0.906 min.

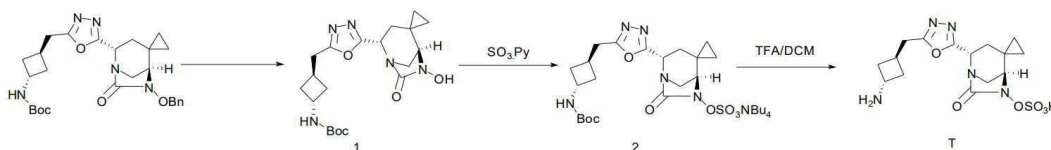
단계 2: 화합물 2의 합성

[0367] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 에틸 2-(3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)시클로부틸리덴)아세테이트(6.2g, 24.28mmol, 1.00당량)을 메탄올(100mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 팔라듐 탄소(1.8g, 0.10당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(1 atm) 하에 실온에서 100분간 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 에틸 2-(3-[[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노]시클로부틸)아세테이트 6.2g(99%)을 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z+Na): 280, 1.172 min.

[0368] 단계 3~8: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0369] ESI-MS (EI⁺, m/z+): 400, 0.668 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.30-0.42 (m, 1H), 0.42-0.53 (m, 1H), 0.66 (ddt, *J* = 14.7, 10.2, 5.0 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.82-2.01 (m, 2H), 2.55 (dq, *J* = 15.3, 8.2 Hz, 4H), 2.93-3.14 (m, 3H), 3.26 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.68 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

[0370] 실시예 20: 화합물 T의 조제

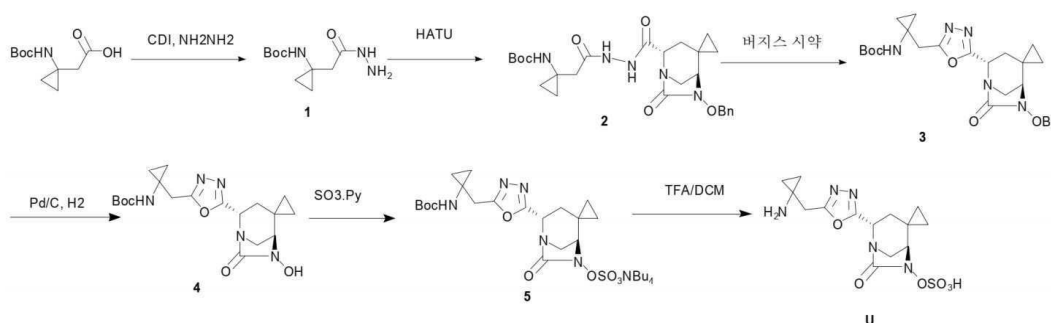


[0371]

[0372] 단계 1~3: 화합물 D 합성의 단계 4~6을 적용

[0373] ESI-MS (EI⁺, m/z+): 400, 0.654 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.42-0.53 (m, 1H), 0.67 (ddt, *J* = 19.5, 9.8, 5.5 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.88 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

[0374] 실시예 21: 화합물 U의 조제

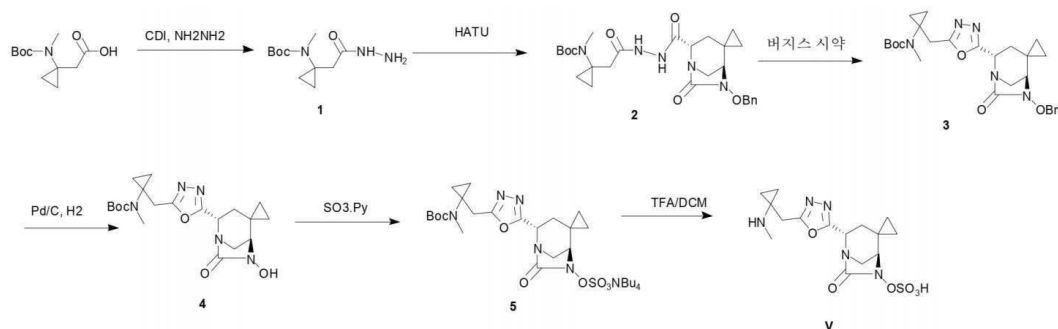


[0375]

[0376] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0377] ESI-MS (EI⁺, m/z+): 386, 0.654 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.43-0.53 (m, 1H), 0.68 (ddt, *J* = 17.7, 10.1, 5.9 Hz, 2H), 0.96-1.17 (m, 4H), 1.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 3.10-3.27 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

[0378] 실시예 22: 화합물 V의 조제

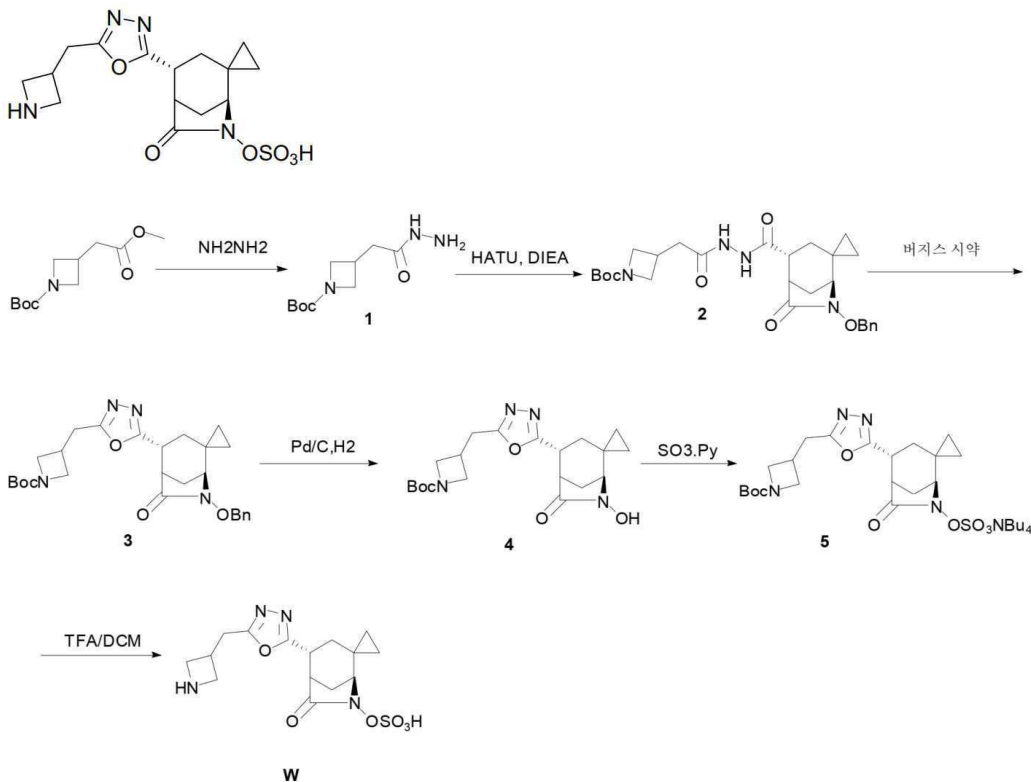


[0379]

[0380] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0381] ESI-MS (EI^+ , m/z): 400, 0.668 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.30-0.43 (m, 1H), 0.43-0.55 (m, 1H), 0.58-0.75 (m, 2H), 1.07 (h, $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 12.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.43 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0382] 실시예 23: 화합물 W의 조제

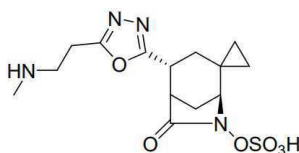


[0384]

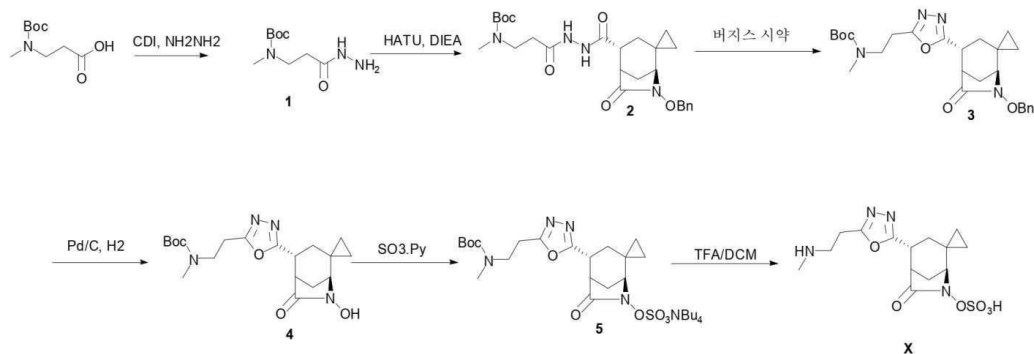
[0385] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0386] ESI-MS (EI^+ , m/z): 386, 0.636 min. 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.33-0.44 (m, 1H), 0.44-0.56 (m, 1H), 0.59-0.79 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.21-3.36 (m, 3H), 3.44 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.93-4.08 (m, 2H), 4.16-4.36 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0387] 실시예 24: 화합물 X의 조제



[0388]



[0389]

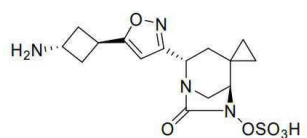
[0390] 단계 1~6: 화합물 D 합성의 단계 1~6을 적용

[0391]

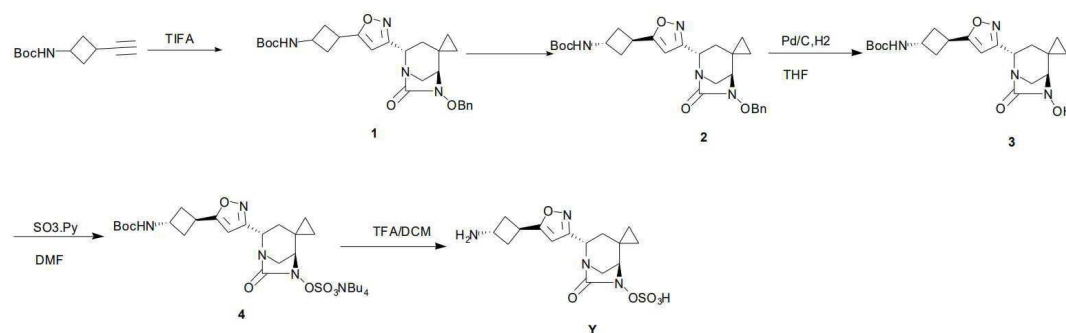
ESI-MS (EI^+ , m/z): 374, 0.615 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.33-0.45 (m, 1H), 0.49 (td, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H), 0.68 (ddt, $J = 14.6, 10.3, 5.1$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 3H), 4.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0392]

실시예 25: 화합물 Y의 조제



[0393]



[0394]

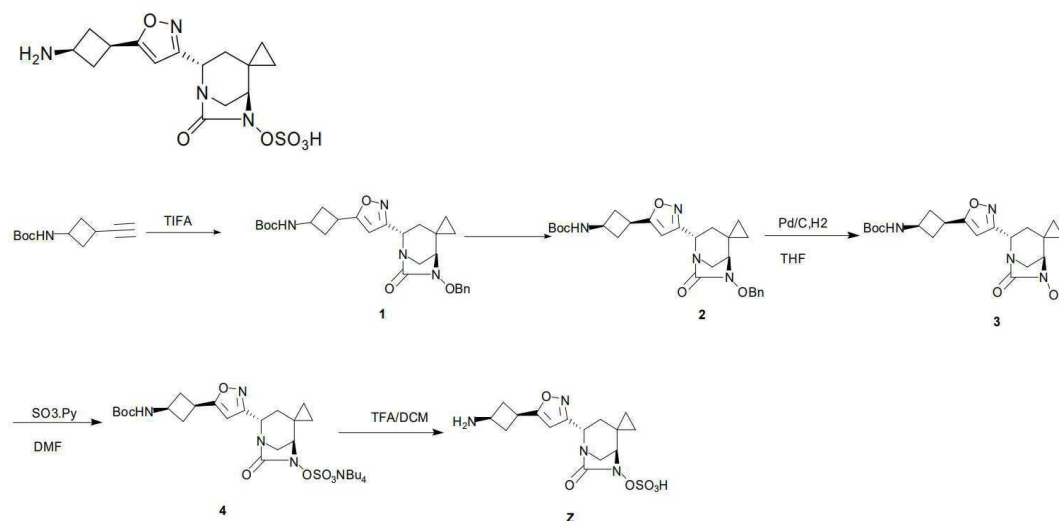
[0395] 단계 1~5: 화합물 FF 합성의 단계 2~6을 적용

[0396]

ESI-MS (EI^+ , m/z): 385, 0.761 min. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.33 (s, 1H), 0.39-0.49 (m, 1H), 0.49-0.61 (m, 1H), 0.65 (dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91-4.11 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.35 (s, OH).

[0397] 실시예 26: 화합물 Z의 조제

[0398]



[0399]

[0400] 단계 1~5: 화합물 FF 합성의 단계 2~6을 적용

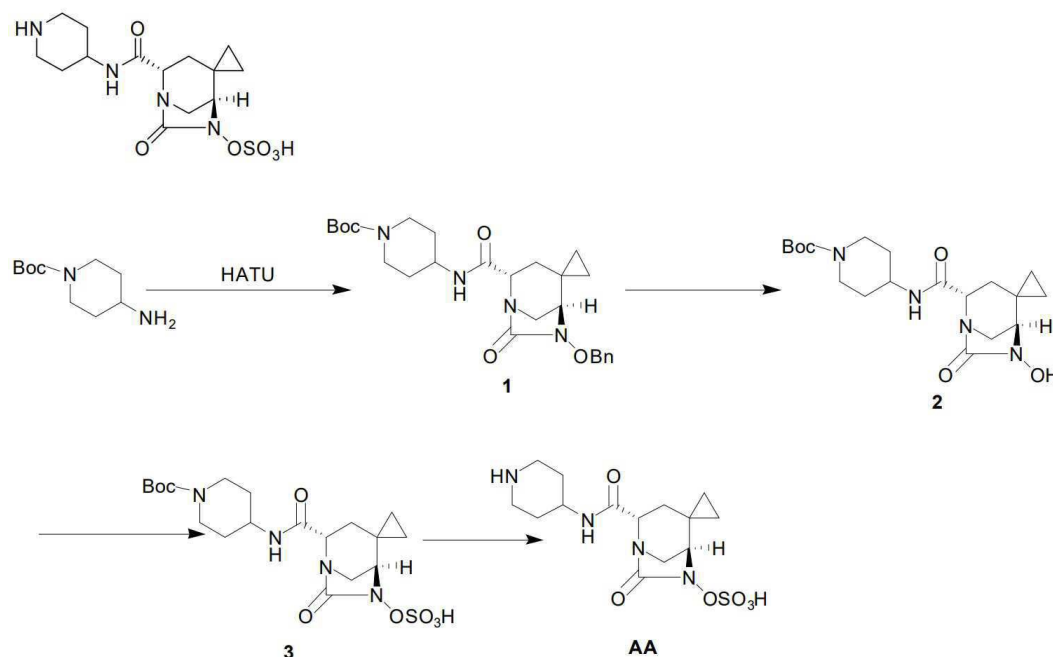
[0401]

ESI-MS (EI⁺, m/z⁺): 385, 0.774 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.32 (dt, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 0.37-0.48 (m, 1H), 0.56 (dt, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 0.66 (dt, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.29-2.52 (m, 3H), 2.64-2.84 (m, 2H), 3.03-3.29 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 18.0, 9.9, 8.1 Hz, 1H), 3.73-3.96 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.32 (s, 1H).

[0402]

실시예 27: 화합물 AA의 조제

[0403]



[0404]

[0405] 단계 1~4: 화합물 D 합성의 단계 2 및 단계 4~6을 적용

[0406]

ESI-MS (EI⁺, m/z⁺): 375, 0.716 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.29 (dt, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 0.41 (dtd, *J* = 18.5, 9.0, 4.5 Hz, 2H), 0.63 (dt, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 1.59-1.77 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.97-3.11 (m, 3H), 3.27 (dd, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.31-3.45 (m, 3H), 3.95 (tt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

NC1CCNC1C(=O)N2C3C4C2C(C3)C4C(=O)N2OS(=O)(=O)O

[0409]

[0410]

[0411]

[0412]

NC1CCN1C(=O)N2C(=O)N3C(=O)N(C2)C3C4C5C4C5

[0413]



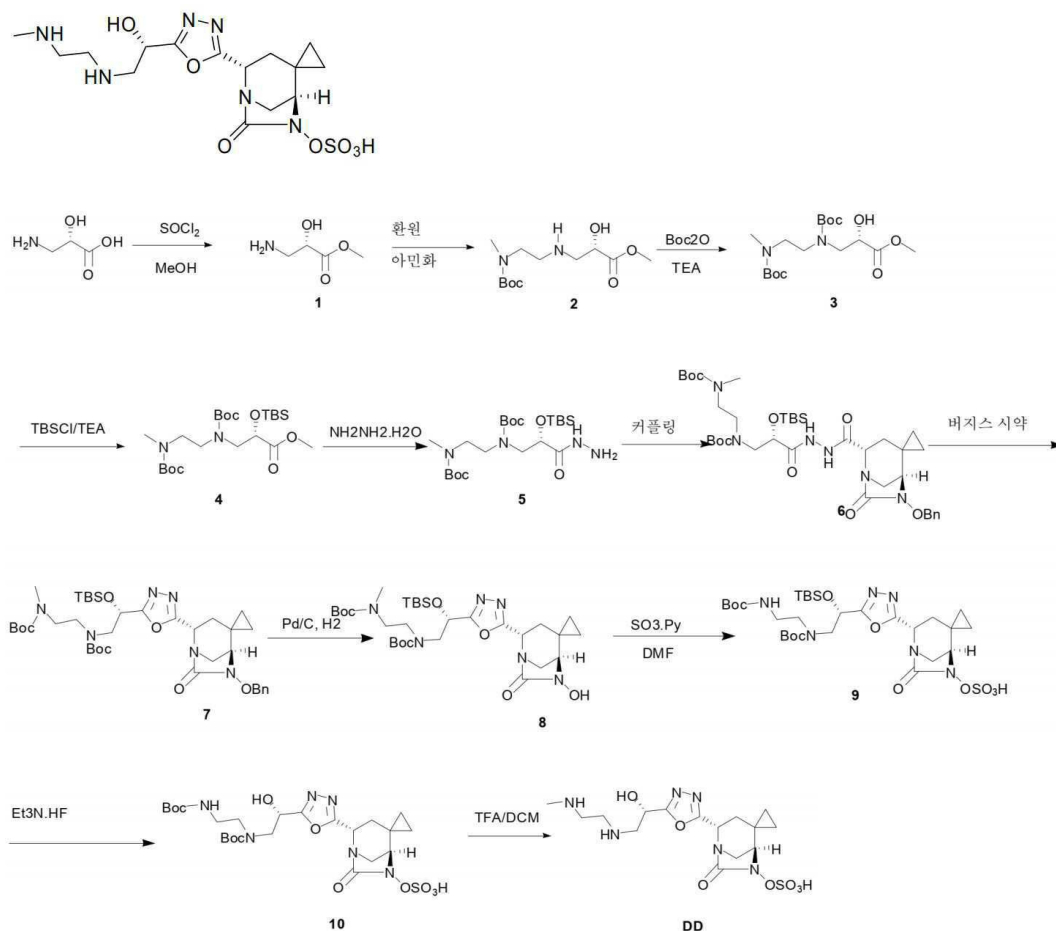
[0415]

- 49 -

[0416] ESI-MS (EI^+ , m/z): 347, 0.572 min. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.29 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 0.41 (tp, J = 9.1, 4.3 Hz, 2H), 0.60-0.70 (m, 1H), 1.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11-4.22 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[0417] 실시예 30: 화합물 DD의 조제

[0418]



[0420]

[0421] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0422] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 (S)-3-아미노-2-히드록시프로판산(20g, 190.31mmol, 1.00당량)을 MeOH(250mL)에 용해하여 첨가하였다. $SOCl_2$ (56g, 470.71mmol, 2.50당량)을 혼합물에 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 유욕에 넣어서 65° C에서 15시간 동안 교반하였다. 해당 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 무색 기름의 형태로 (S)-메틸 3-아미노-2-히드록시프로판오에이트 22g(97%)을 수득하였다. ESI-MS(EI^+ , m/z): 120, 0.156 min.

[0423]

단계 2: 화합물 2의 합성

[0424]

100mL들이 둥근바닥 플라스크에 *tert*-부틸 *N*-메틸-*N*-(2-옥소에틸)카르바메이트(5.2g, 30.02mmol, 1.00당량), (S)-메틸 3-아미노-2-히드록시프로판오에이트(4.3g, 36.10mmol, 1.20당량)를 MeOH(30mL)에 용해한 용액, 트리 아세톡시수소화 붕소나트륨(12.72g, 60.02mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 10%에서 ACN = 50%로 60분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과, 무색 기름의 형태로 (S)-메틸 3-(2-(*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸아미노)-2-히드록시프로판오에이트 3g(36%)을 수득하였다. (EI^+ , m/z): 277, 0.381 min.

[0425]

단계 3: 화합물 3의 합성

[0426] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 (S)-메틸 3-(2-(*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)아미노)-2-히드록시프로파노에이트(5g, 18.09mmol, 1.00당량), (Boc)₂O(4.8g, 21.99mmol, 1.20당량), TEA(2.7g, 26.68mmol, 1.50당량)를 DCM (20mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 10%에서 ACN = 60%로 50분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과, 무색 기름의 형태로 (S)-메틸 3-(*tert*-부톡시카르보닐(2-(*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)아미노)-2-히드록시프로파노에이트 2.5g(37%)을 수득하였다. (EI⁺, m/z⁺): 377, 0.879 min.

[0427] 단계 4: 화합물 4의 합성

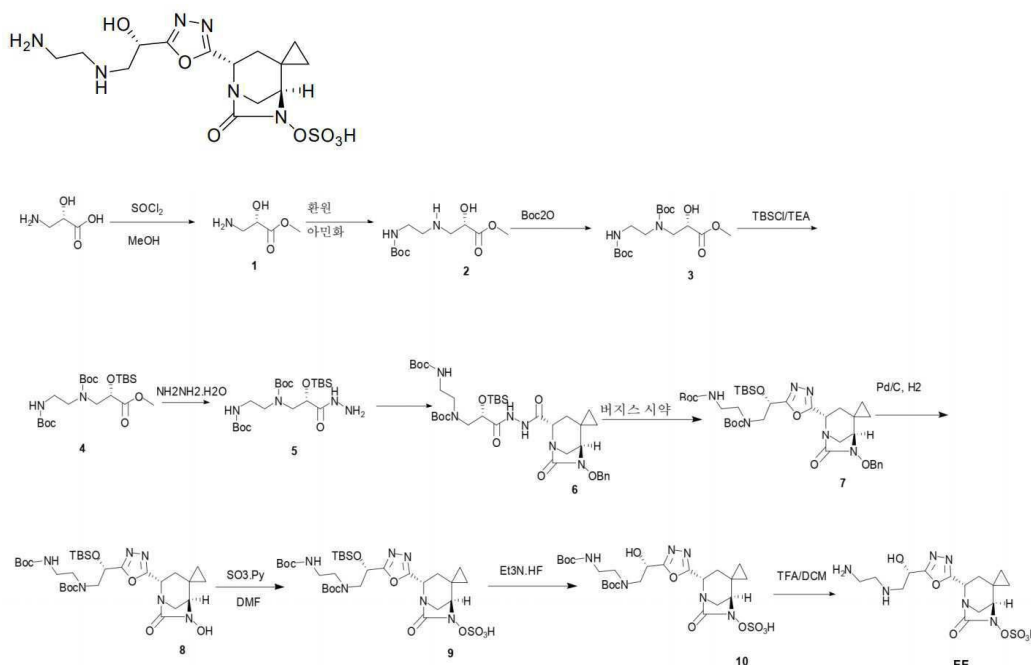
[0428] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 (S)-메틸 3-(*tert*-부톡시카르보닐(2-(*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)아미노)-2-히드록시프로파노에이트 (2.5g, 6.64mmol, 1.00당량), TEA(1g, 9.88mmol, 1.50당량), DMAP(100mg, 0.10당량), TBS-Cl(1.2g, 7.96mmol, 1.20당량)을 DCM(30mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 10%에서 ACN = 60%로 50분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 4를 850 mg(26%) 수득하였다. (EI⁺, m/z⁺): 513, 1.611 min.

[0429] 단계 5~9: 화합물 D 합성의 단계 1~5를 적용

[0430] 단계 10~11: 화합물 I 합성의 단계 8~9를 적용

[0431] (EI⁺, m/z⁺): 433, 0.548 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 0.46 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 0.54-0.76 (m, 2H), 1.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 18.5, 11.3 Hz, 4H), 3.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 1H).

[0432] 실시예 31: 화합물 EE의 조제



[0434]

[0435] 단계 1~4: 화합물 DD 합성의 단계 1~4를 적용

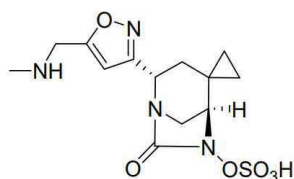
[0436] 단계 5~9: 화합물 D 합성의 단계 1~5를 적용

[0437] 단계 10~11: 화합물 I 합성의 단계 8~9를 적용

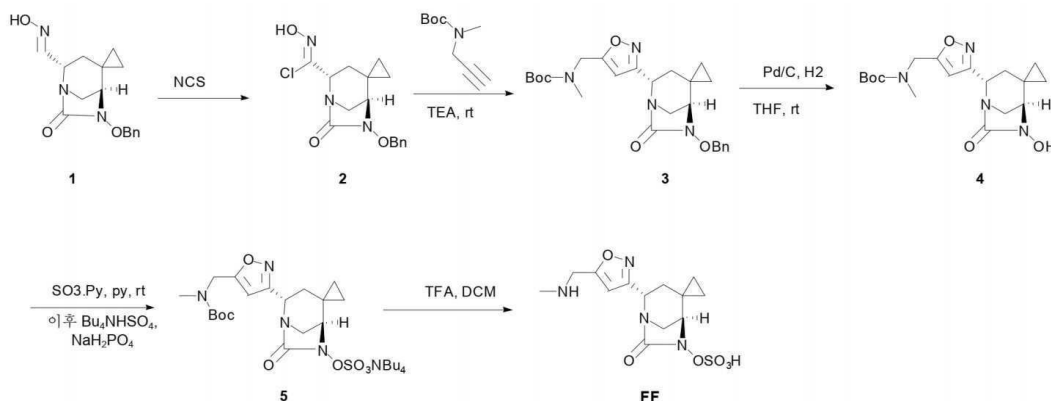
[0438] (EI⁺, m/z⁺): 419, 0.534 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.31-0.44 (m, 1H), 0.44-0.54 (m, 1H), 0.68 (ddt,

$J = 18.1, 10.3, 5.9$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 12.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.3, 4.2$ Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 3H), 3.52–3.69 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 8.0, 4.3$ Hz, 1H).

[0439] 실시예 32: 화합물 FF의 조제



[0440]



[0441]

[0442] 단계 1: 화합물 2의 합성

[0443] 클로로피리딘-2,5-디온(0.146g, 1.10mmol)을 (*E*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르발데히드 옥심(0.3g, 1.00mmol)을 DCM(8mL)에 용해한 물질에 첨가하고, 이어서 피리딘(1방울)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 갈색 검의 형태로 (1*R*,4*S*,*Z*)-7-(벤질옥시)-*N*-히드록시-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르비미도일 클로라이드(0.330g, 99%)를 수득하였다. 해당 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 336$; ACID, HPLC $t_R = 1.092$ min.

[0444] 단계 2: 화합물 3의 합성

[0445] *Tert*-부틸 메틸(프로프-2-인-1-일)카르바메이트(0.200g, 1.18mmol)를 (1*R*,4*S*,*Z*)-7-(벤질옥시)-*N*-히드록시-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-

[0446] 4-카르비미도일 클로라이드(0.33g, 0.98mmol)를 DCM(8mL)에 용해한 물질에 첨가하고, 이어서 TEA(0.137mL, 0.98mmol)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미가공생성물을 구매 용출(물 내 0–65% MeCN)을 이용하는 플래시 C18-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 ((3-((1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)이소옥사졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(0.160g, 34.7%)를 수득하였다. m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 469$; ACID, HPLC $t_R = 1.305$ min. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.48 (s, 10H), 2.22 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.05 (s, 2H).

[0447] 단계 3: 화합물 4의 합성

[0448] *tert*-부틸 ((3-((1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-

[0449] 2,1'-시클로프로판]-4-일)이소옥사졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(0.16g, 0.34mmol) 및 Pd-C(0.036g, 0.34mmol)를 THF(10mL)에 용해한 용액을 수소 분위기 하에 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 고체를 여과해서 걸러냈다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체의 형태로 *tert*-부틸 ((3-((1*R*,4*S*)-7-히드록시-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)이소옥사졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(0.110g, 85%)를 수득하였다. m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 379$; ACID, HPLC $t_R = 1.047$ min.

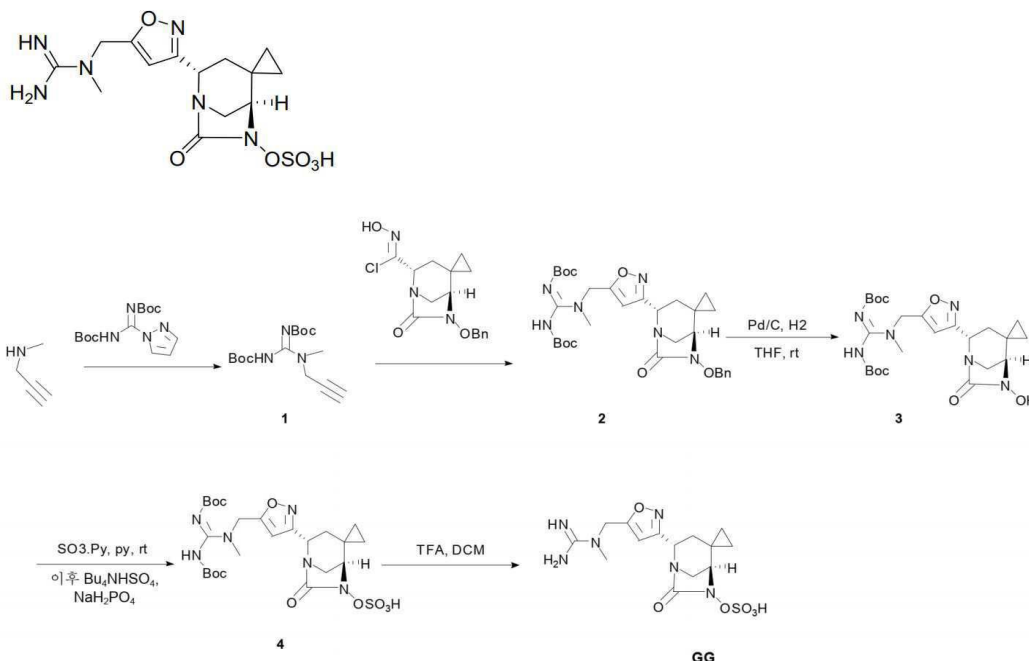
[0450] 단계 4: 화합물 5의 합성

[0451] 피리딘 화합물 및 삼산화유황(0.278g, 1.74mmol)을 *tert*-부틸 ((3-((1*R*,4*S*)-7-히드록시-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)이소옥사졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(0.11g, 0.29mmol)를 DMF(2 mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 50° C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 NaH₂PO₄(1.5M, 10mL)에 재용해하고, Bn₄NHSO₄(200mg)를 첨가하여 20분간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 유기상을 증발시켜 테트라부틸암모늄 (1*R*,4*S*)-4-(5-((메틸아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트(0.100g, 57.4%)를 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 459; ACID, HPLC tR = 1.038 min.

[0452] 단계 5: 화합물 FF의 합성

[0453] TFA(0.5mL, 6.49mmol)를 테트라부틸암모늄 (1*R*,4*S*)-4-(5-((메틸아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 설페이트(0.1g, 0.17mmol)를 DCM(2mL)에 용해한 용액에 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 0° C에서 8시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 잔류물을 에테르로 희석하였다. 침전물을 원심분리(3회)로 회수하고, 고체를 Prep-HPLC(칼럼: Xselect CSH OBD 칼럼, 30 X 150mm, 5μm; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60mL/min; 구배: 7분 이내에 2%B에서 15%B; 254; 220nm; Rt: 5.93 min)로 정제하였다. 목표 화합물을 함유하는 유분을 증발건조시켜 (1*R*,4*S*)-4-(5-((메틸아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로헥산]-7-일 하이드로젠 설페이트(10.00mg, 16.74%)를 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 359; ACID, HPLC tR = 0.682 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 0.41 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 0.50-0.58 (m, 1H), 0.64 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.2, 7.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H).

[0454] 실시예 33: 화합물 GG의 조제



[0456]

[0457] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0458] *Tert*-부틸 (*E*)-(((*tert*-부톡시카르보닐)이미노)(1*H*-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트(1.976g, 6.37mmol)를 *N*-메틸프로프-2-인-1-아민(0.4g, 5.79mmol) 및 TEA(2.420mL, 17.36mmol)를 MeOH(10mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 0° C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미가공 생성물을 구배 용출(벤진 내 1-10% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 생성물 1(0.500g, 27.7%)을 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 312; ACID,

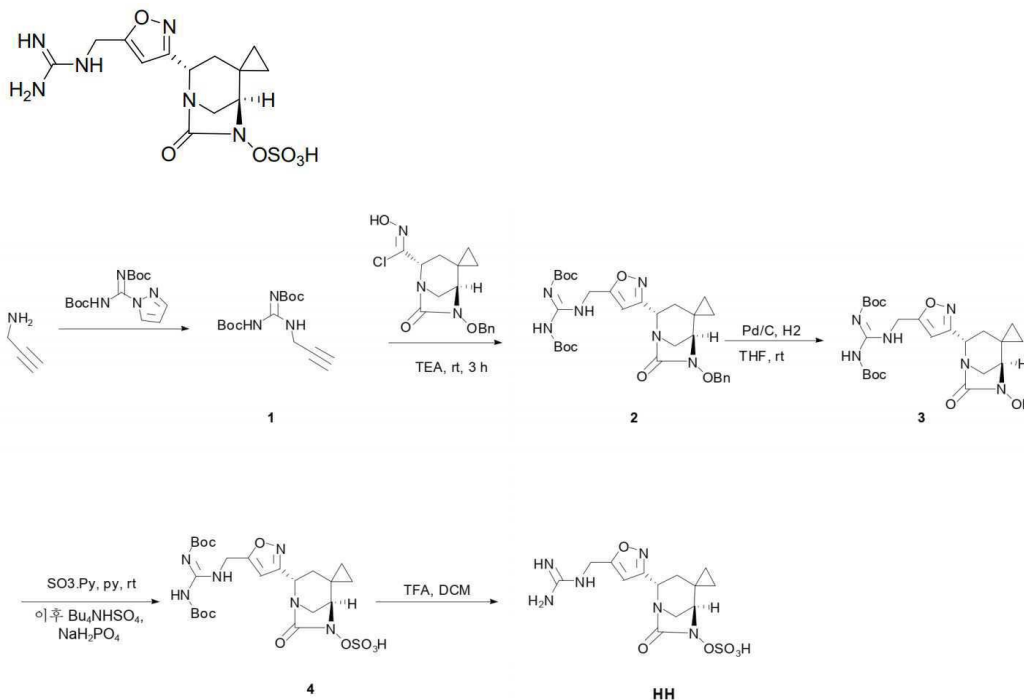
HPLC tR = 0.954 min.

단계 2~5: 화합물 FF 합성의 단계 3~6을 적용

화합물 GG:

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 401; ACID, HPLC tR = 1.114 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.32 (s, 1H), 0.43 (s, 1H), 0.54 (s, 1H), 0.61-0.71 (m, 6H), 1.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.51 (s, 1H).

실시예 34: 화합물 HH의 조제



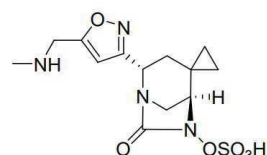
단계 1~5: 화합물 GG 합성의 단계 1~5를 적용

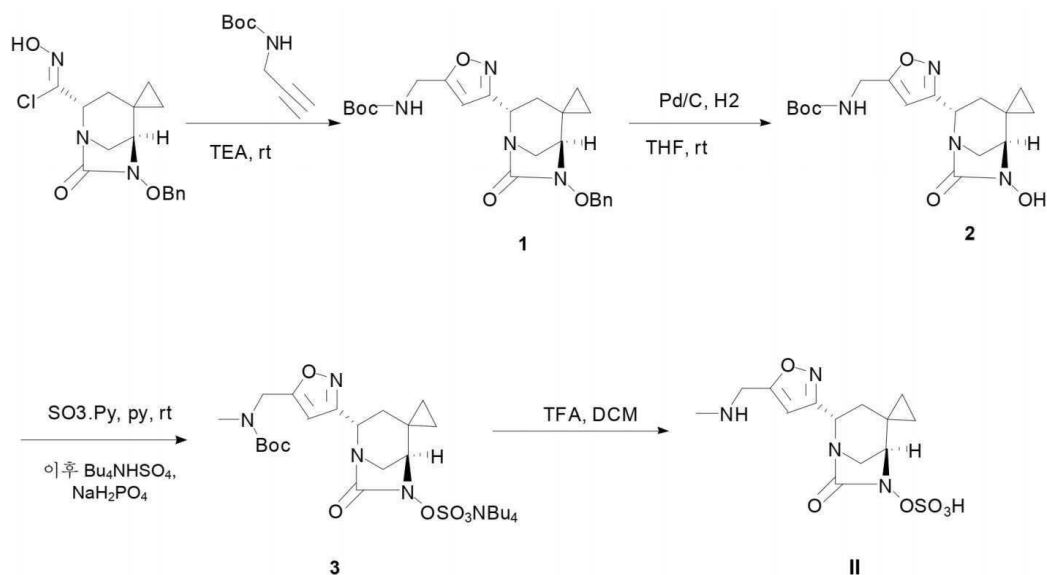
m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 298; ACID, HPLC RT = 1.274 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.52 (d, J = 1.0 Hz, 18H), 2.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 11.47 (s, 1H).

화합물 HH:

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 387; ACID, HPLC tR = 0.724 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.52 (d, J = 1.0 Hz, 18H), 2.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 11.47 (s, 1H).

실시예 35: 화합물 II의 조제



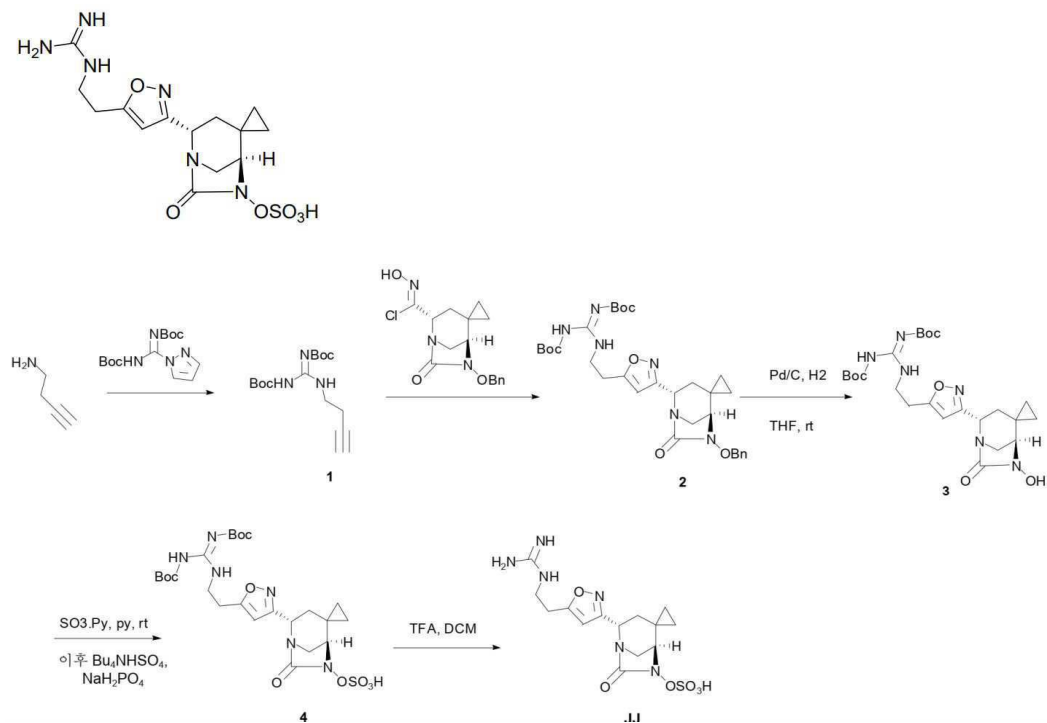


단계 1~4: 화합물 FF 합성의 단계 3~6을 적용

화합물 II:

m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 345$; ACID, HPLC $t_R = 0.646$ min. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.31 (s, 1H), 0.43 (s, 1H), 0.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 0.60–0.71 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

실시예 36: 화합물 JJ의 조제



단계 1: 화합물 GG 합성의 단계 1을 적용

m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 312$; ACID, HPLC $t_R = 1.178$ min. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 1.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 18H), 2.07 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.49 (td, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 2H), 3.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 11.51 (s, 1H).

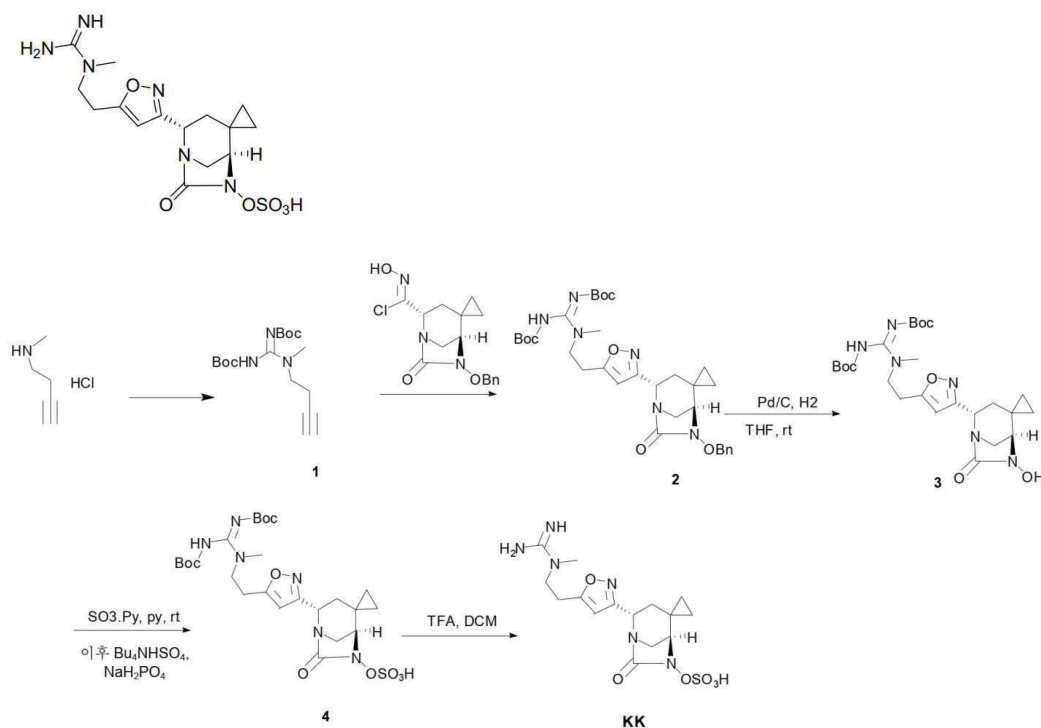
[0480] 단계 2~5: 화합물 FF 합성의 단계 3~6을 적용

[0481] 화합물 JJ:

[0482] m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 401$; ACID, HPLC $t_R = 0.808$ min. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.32 (dt, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 0.43 (dt, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 0.55 (dt, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H), 0.66 (dt, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 15.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 3H), 3.19 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.34 (s, 1H).

[0483] 실시예 37: 화합물 KK의 조제

[0484]



[0485]

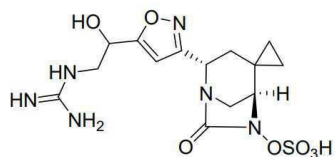
[0486] 단계 1~5: 화합물 GG 합성의 단계 1~5를 적용

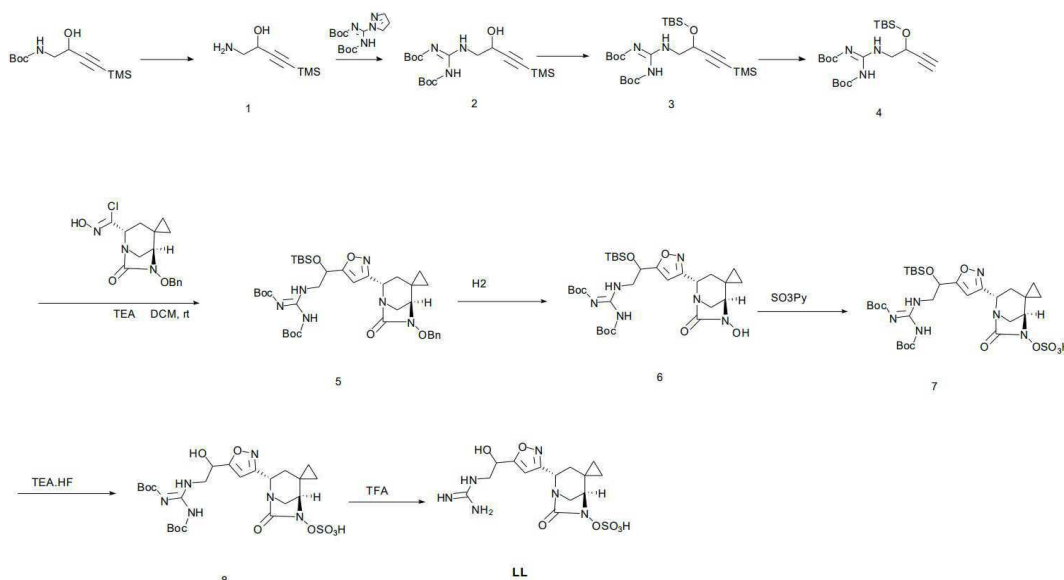
[0487] 화합물 KK:

[0488] m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 415$; ACID, HPLC $t_R = 1.283$ min. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.32 (dt, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 0.43 (dt, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 0.55 (dt, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H), 0.66 (dt, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 15.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 3H), 3.19 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.34 (s, 1H).

[0489] 실시예 38: 화합물 LL의 조제

[0490]





[0491] 단계 1: 화합물 UU 합성의 단계 1을 적용

[0492] 단계 2: 화합물 GG 합성의 단계 1을 적용

[0493] m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 400; ACID, HPLC tR = 1.276 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 0.20 (s, 9H), 1.48 (s, 10H), 3.20-3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 4.46 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H).

[0494] 단계 3: 화합물 3의 합성

[0495] TBS-Cl(0.415g, 2.75mmol)을 화합물 2(1g, 2.50mmol) 및 TEA(0.698mL, 5.01mmol)를 DCM(20mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미가공 생성물을 구배 용출(벤진 내 1-10% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 검의 형태로 화합물 3(1.100g, 86%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 514; ACID, HPLC tR = 1.532 min.

[0496] 단계 4: 화합물 4의 합성

[0497] K₂CO₃(0.403g, 2.92mmol)을 화합물 3(0.75g, 1.46mmol)을 MeOH(20mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미가공 생성물을 구배 용출(벤진 내 0-10% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 검의 형태로 화합물 4(0.6g)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ 0.13 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.49 (d, J = 5.2 Hz, 16H), 2.39-2.49 (m, 1H), 4.50 (ddd, J = 7.9, 4.2, 2.0 Hz, 1H).

[0500] 단계 5-7: 화합물 FF 합성의 단계 3-5를 적용

[0501] 단계 8: 화합물 8의 합성

[0502] TEA HF(0.068g, 0.56mmol)를 (1R,4S)-4-(5-((E)-8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-

[0503] 2,2,3,3,12,12-헥사메틸-10-옥소-4,11-디옥사-7,9-디아자-3-실라트리텍-8-엔-5-일)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트(0.102g, 0.14mmol)를 THF(2.000mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 검의 형태로 (1R,4S)-4-(5-(2-((E)-2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)-1-히드록시에틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-

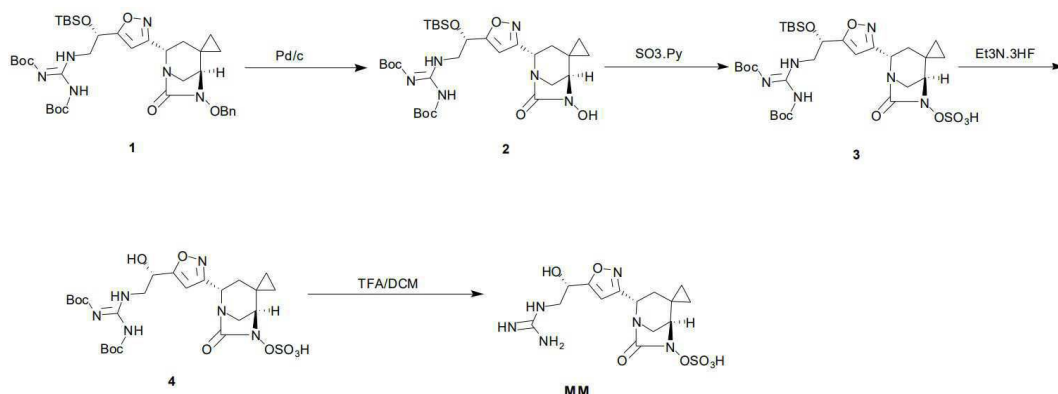
[0504] 7-일 하이드로젠 설페이트(0.080g, 93%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 617; ACID, HPLC tR = 1.044 min.

[0505] 단계 9: 화합물 LL 합성의 단계 6을 적용

[0506] m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 417; ACID, HPLC tR = 0.716 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.30 (s, 1H), 0.41 (dt, J

= 9.1, 5.3 Hz, 1H), 0.49 – 0.58 (m, 1H), 0.63 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H).

[0507] 실시예 39: 화합물 MM의 조제



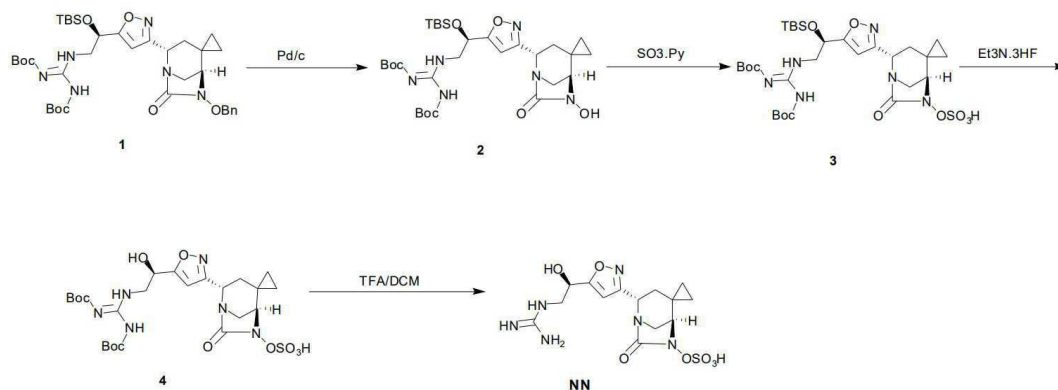
[0508]

[0509] 단계 1~4: 화합물 I 합성의 단계 6~9를 적용

[0510] 화합물 MM:

[0511] ESI-MS (EI⁺, m/z): 417, 0.721 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.33 (dd, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H), 0.43 (dt, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 0.56 (dt, $J = 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 0.66 (dt, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.1, 7.9$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H).

[0512] 실시예 40: 화합물 NN의 조제

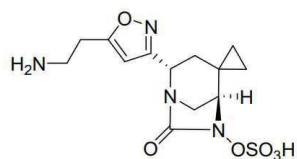


[0513]

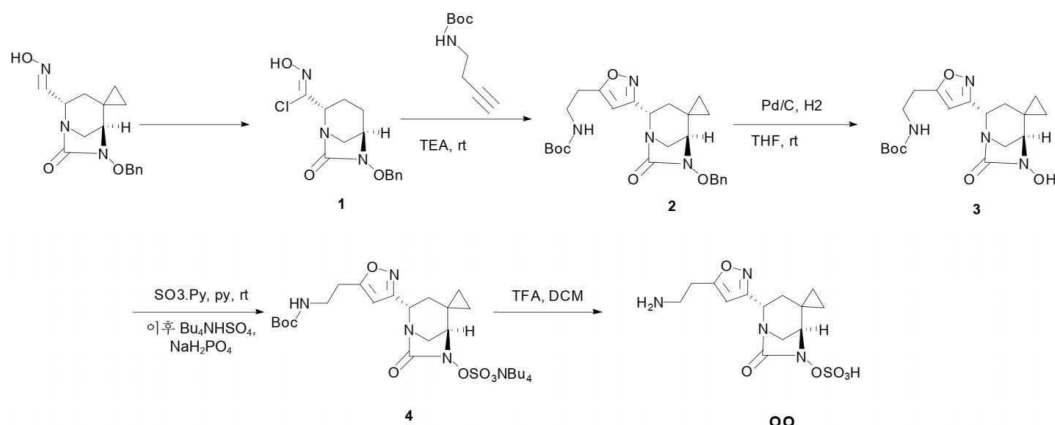
[0514] 단계 1~4: 화합물 I 합성의 단계 6~9를 적용

[0515] ESI-MS (EI⁺, m/z): 417, 0.721 min. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.33 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 0.43 (dt, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 0.56 (dt, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 0.65 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 16.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 5.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H).

[0516] 실시예 41: 화합물 00의 조제



[0517]



[0518]

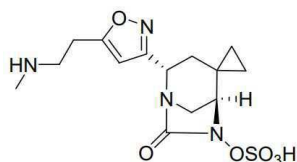
[0519] 단계 1~5: 화합물 FF 합성의 단계 1~5를 적용

[0520]

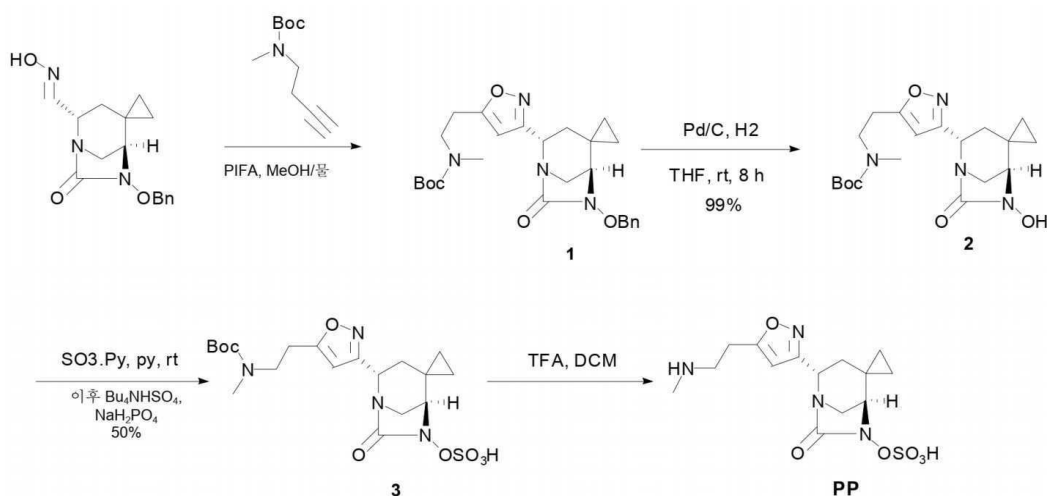
m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 359; ACID, HPLC tR = 0.710 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.32 (dt, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 0.38 - 0.49 (m, 1H), 0.55 (dt, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 0.64 (dt, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 3.06 - 3.23 (m, 4H), 3.24 - 3.41 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 6.39 (s, 1H).

[0521]

실시예 42: 화합물 PP의 조제



[0522]



[0523]

[0524] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0525]

[비스(트리플루오로아세톡시)요오도]벤젠(0.428g, 1.00mmol)을 (*E*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르발데히드 옥심(0.3g, 1.00mmol) 및 *tert*-부틸 부트-3-인-1-일(메틸)카르바메이트(0.182g, 1.00mmol)를 MeOH(8mL) 및 물(2mL)에 용해한 용액에 조금씩 첨가하

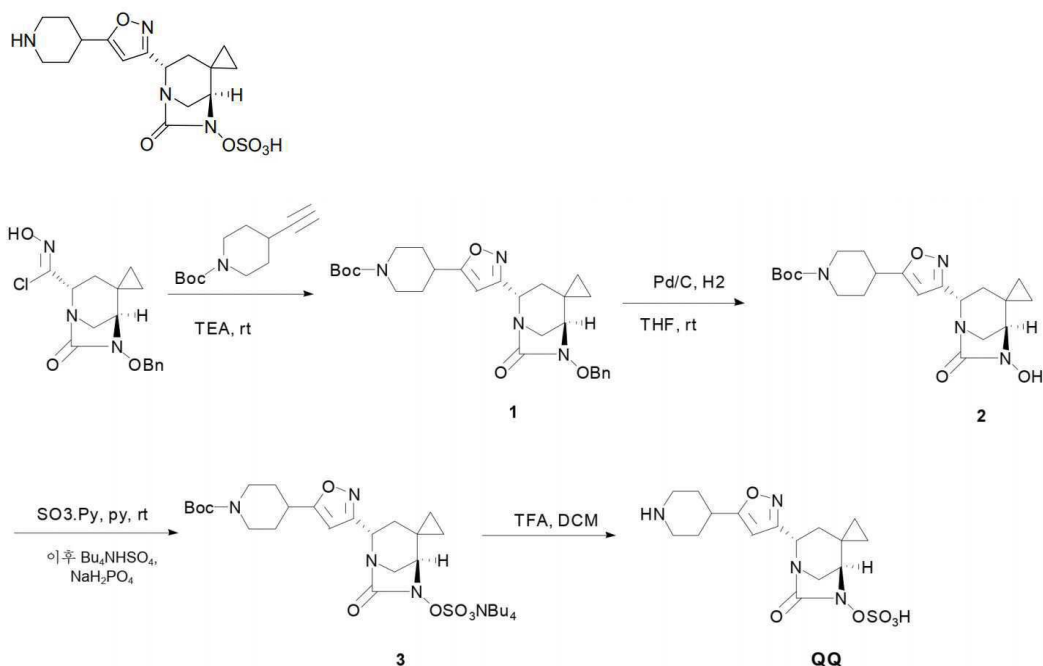
였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미가공생성물을 구배 용출(물 내 0-65% MeCN)을 이용하는 플래시 C18-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 (2-(3-((1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)이소옥사졸-5-일)에틸)(메틸)카르바메이트(0.180g, 37.5%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 483; ACID, HPLC tR = 1.311 min.

[0526] 단계 2~4: 화합물 FF 합성의 단계 4~6을 적용

[0527] m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 373; ACID, HPLC tR = 1.017 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.30 (dt, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 0.40 (dt, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 0.53 (dt, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 0.62 (dt, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.04 - 3.24 (m, 4H), 3.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H).

[0528] 실시예 43: 화합물 QQ의 조제

[0529]



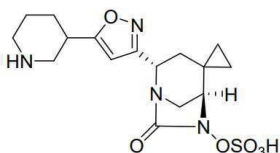
[0530]

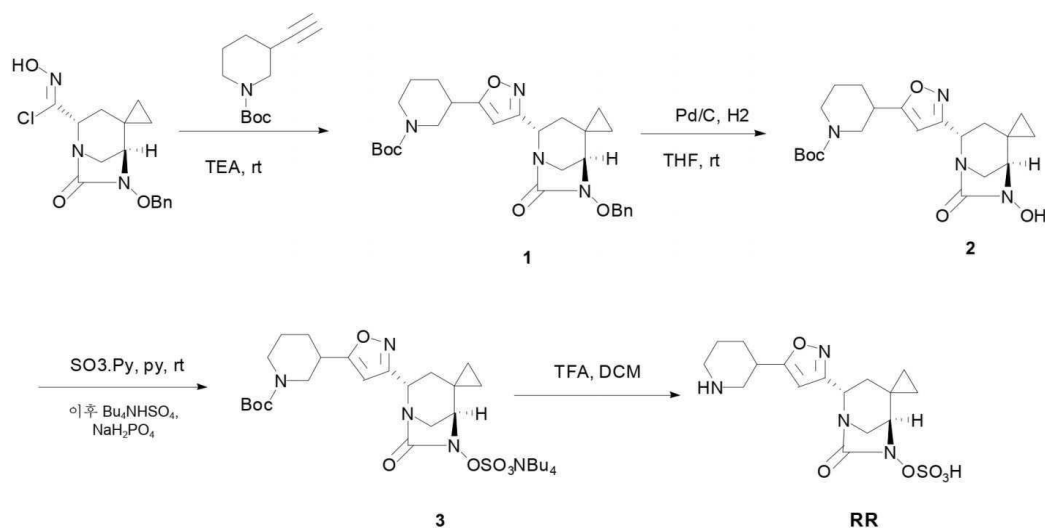
[0531] 단계 1~4: 화합물 FF 합성의 단계 2~5를 적용

[0532] m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 399; ACID, HPLC tR = 0.792 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.33 (dt, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 0.44 (dt, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 0.57 (dt, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 0.67 (dt, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.81 - 2.00 (m, 2H), 2.26 (dd, *J* = 14.8, 3.4 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 3.03 - 3.30 (m, 5H), 3.35 - 3.51 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H).

[0533] 실시예 44: 화합물 RR의 조제

[0534]





[0535]

[0536]

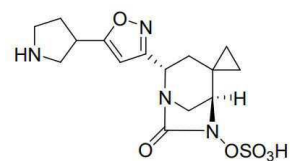
단계 1~4: 화합물 FF 합성의 단계 2~5를 적용

[0537]

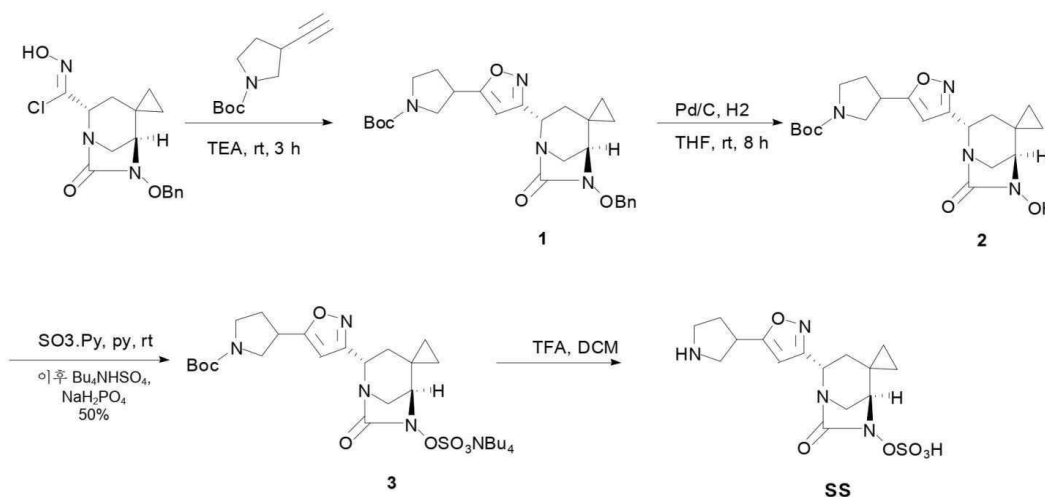
m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 399; ACID, HPLC t_R = 0.806 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.31 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.41 (dt, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 0.54 (dt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 0.64 (dt, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.68 – 1.83 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.43 (dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.91 – 3.05 (m, 1H), 3.05 – 3.22 (m, 3H), 3.26 – 3.42 (m, 3H), 3.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H).

[0538]

실시예 45: 화합물 SS의 조제



[0539]



[0540]

[0541]

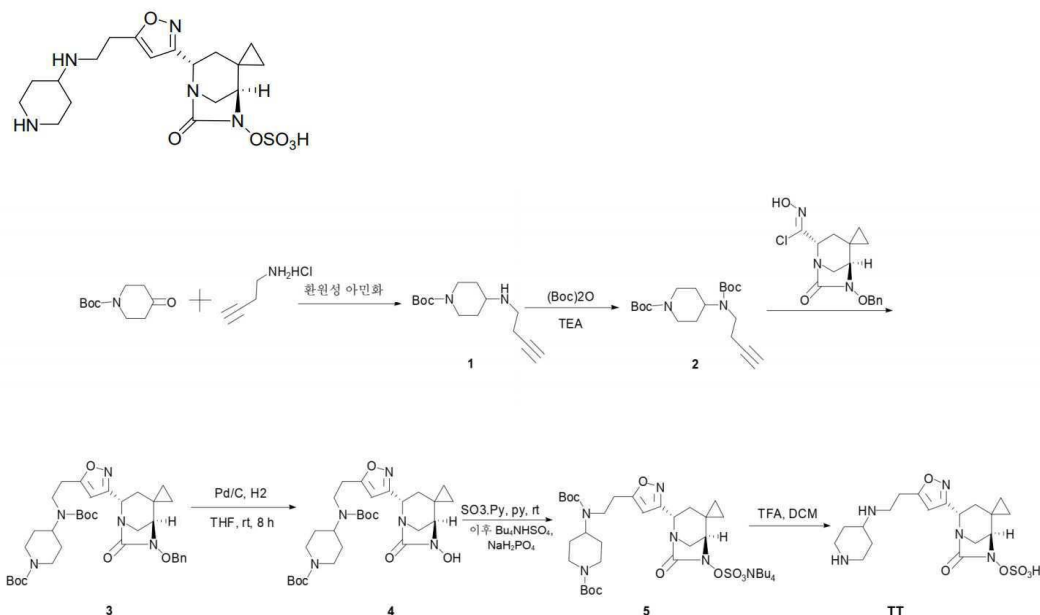
단계 1~4: 화합물 FF 합성의 단계 2~5를 적용

[0542]

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 385; ACID, HPLC t_R = 0.764 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.31 (dt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 0.41 (dt, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 0.54 (dt, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 0.64 (dt, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.11 – 2.26 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 2H), 3.05 – 3.20 (m, 2H), 3.29 – 3.52 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 3.83 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H).

[0543] 실시예 46: 화합물 TT의 조제

[0544]



[0545]

[0546] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0547]

K₂CO₃(0.347g, 2.51mmol)을 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(1g, 5.02mmol) 및 부트-3-인-1-아민 하이드로클로라이드(0.530g, 5.02mmol)를 MeOH(30mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 NaBH(OAc)₃(3.19g, 15.06mmol)을 첨가하였다. 해당 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 *tert*-부틸 4-(부트-3-인-1-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(0.800g, 63.2%)를 수득하였다. 해당 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 253; ACID, HPLC tR = 0.812 min.

[0548]

단계 2: 화합물 2의 합성

[0549]

BOC-무수화물(0.736mL, 3.17mmol)을 *tert*-부틸 4-(부트-3-인-1-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(0.8g, 3.17mmol) 및 TEA(0.442mL, 3.17mmol)를 DCM(20mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고 물과 포화 식염수로 순차 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켜 미가공생성물을 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(벤진 내 0-20% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 4-(부트-3-인-1-일(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(0.600g, 53.7%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 353; ACID, HPLC tR = 1.383 min. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 18H), 1.64 (d, *J* = 24.2 Hz, 5H), 2.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

[0550]

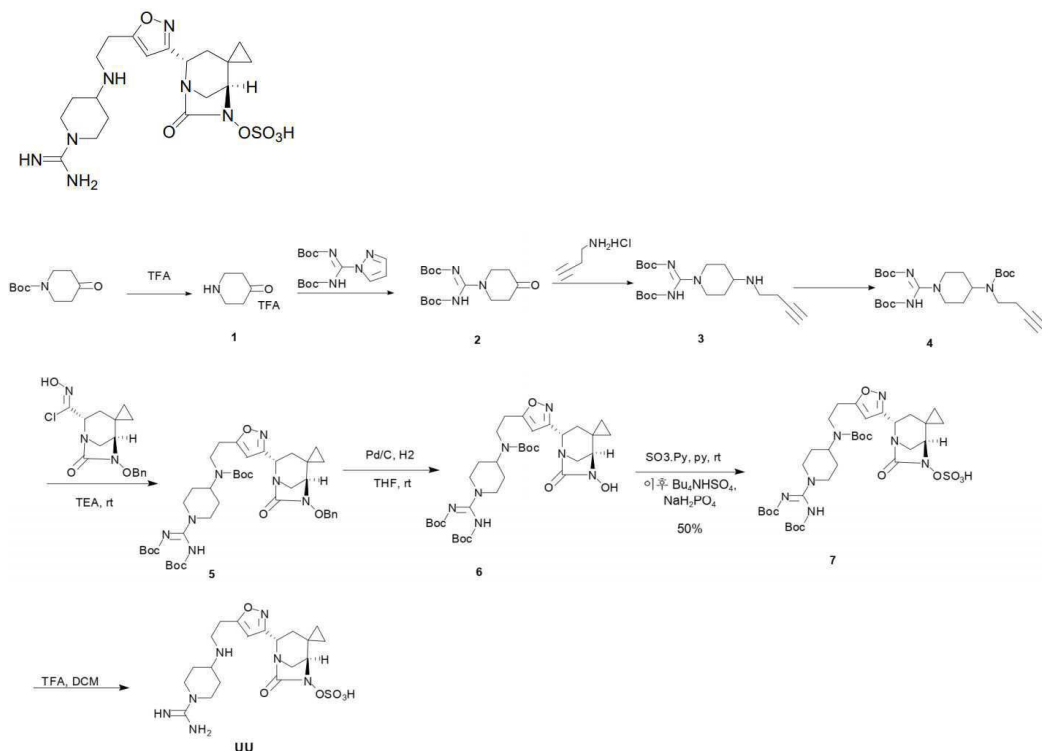
단계 3~6: 화합물 FF 합성의 단계 2~5를 적용

[0551]

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 442; ACID, HPLC tR = 0.672 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.36 (dt, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 0.41 - 0.54 (m, 1H), 0.59 (dt, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 0.69 (dt, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.83 (qd, *J* = 13.1, 3.6 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.49 (dd, *J* = 16.2, 7.4 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 13.4, 2.8 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 3.41 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.49 (q, *J* = 7.9, 7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H).

[0552] 실시예 47: 화합물 UU의 조제

[0553]



[0554]

[0555] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0556] TFA(1.933mL, 25.09mmol)를 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(5g, 25.09mmol)를 DCM(50mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 무색 검의 형태로 피페리딘-4-온 하이드로클로라이드(0.800g, 23.51%)를 수득하였다.

[0557] 단계 2: 화합물 GG 합성의 단계 2을 적용

[0558] 단계 3~4: 화합물 TT 합성의 단계 1~2를 적용

[0559] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.49 (d, J = 7.8 Hz, 29H), 1.75 (s, 3H), 2.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 3.01 (d, J = 38.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 4.21 (s, 2H).

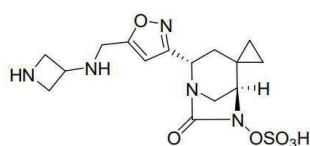
[0560] 단계 5~8: 화합물 FF 합성의 단계 2~5를 적용

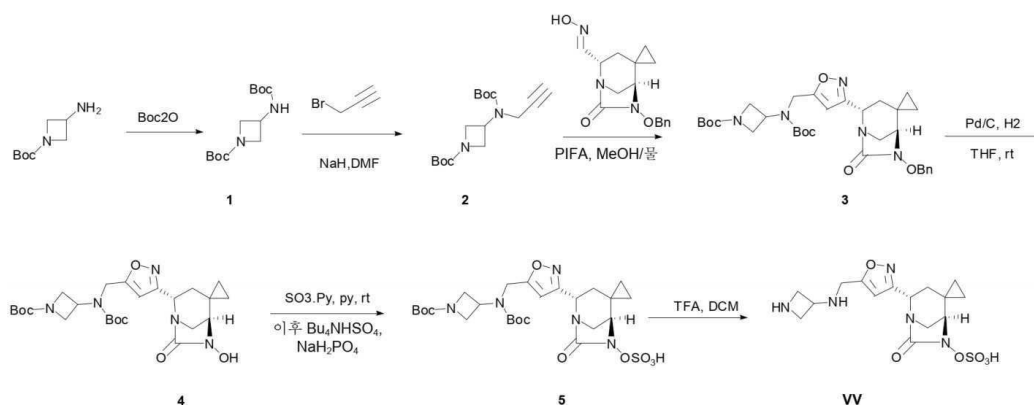
[0561] 화합물 UU:

[0562] m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 484; ACID, HPLC tR = 0.948 min. ^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.33 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 0.43 (dt, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 0.56 (dt, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 0.66 (dt, J = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 1.54 - 1.72 (m, 3H), 2.15 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 2.98 - 3.29 (m, 6H), 3.36 - 3.53 (m, 4H), 3.89 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

[0563] 실시예 48: 화합물 VV의 조제

[0564]





[0565]

[0566]

단계 1: 화합물 TT 합성의 단계 2을 적용

[0567]

단계 2:

[0568]

NaH(1.469g, 36.72mmol)를 *tert*-부틸 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)아세트티딘-1-카르복실레이트(5g, 18.36mmol)를 DMF(50mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 3-브로모프로-1-인(2.402g, 20.19mmol)을 첨가하였다. 해당 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물(100mL)로 퀀칭하고 EtOAc를 첨가하여 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켜 흰색 고체를 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(벤진 내 0-20% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 3-((*tert*-부톡시카르보닐)(프로프-2-인-1-일)아미노)아세트티딘-1-카르복실레이트(0.800g, 14.04%)를 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 311; ACID, HPLC tR = 1.265 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.46 (s, 9H), 1.50 (s, 8H), 2.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.05 - 4.18 (m, 6H), 4.42 - 4.81 (m, 1H).

[0569]

단계 3~6: 화합물 PP 합성의 단계 1~4를 적용

[0570]

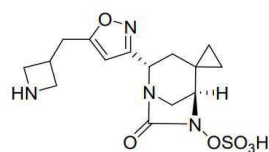
화합물 VV:

[0571]

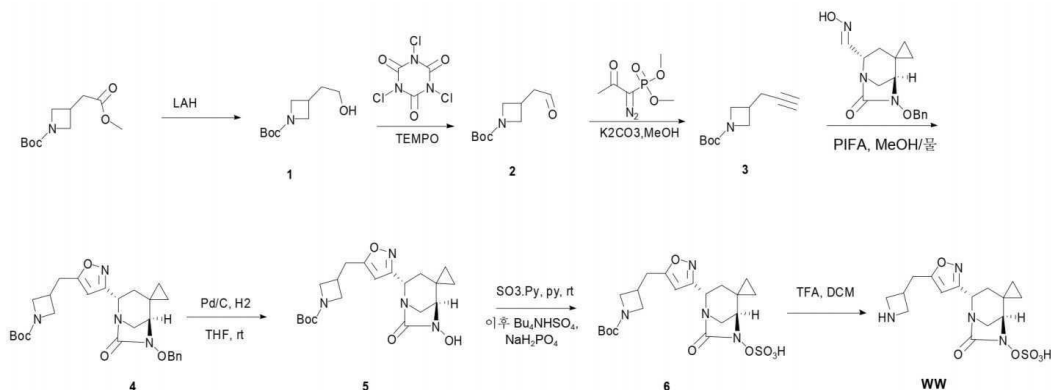
m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 400; ACID, HPLC tR = 0.729 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.31 (dt, *J* = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 0.41 (dt, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 0.53 (dt, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 0.63 (dt, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 10.8, 7.3, 3.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 3H), 4.06 (dd, *J* = 11.2, 7.6 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H).

[0572]

실시예 49: 화합물 WW의 조제



[0573]



[0574]

[0575]

단계 1: 화합물 1의 합성

[0576]

LAH(0.828g, 21.81mmol)를 *tert*-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(5g, 21.81mmol)를 THF(100mL)에 용해한 용액에 0° C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(50mL)로 키텅하고 EtOAc를 첨가하여 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켜 무색 검을 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(벤진 내 0-50% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 3-(2-히드록시에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(3.50g, 80%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H-tBu]⁺ = 146; ACID, HPLC tR = 1.079 min.

[0577]

단계 2: 화합물 2의 합성

[0578]

TEMPO(0.272g, 1.74mmol)를 *tert*-부틸 3-(2-히드록시에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(3.5g, 17.39mmol) 및 1,3,5-트리아진-2,4,6-트리온(2.469g, 19.13mmol)을 DCM(80mL)에 용해한 용액에 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 연노란색 검의 형태로 *tert*-부틸 3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(3.40g, 98%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.44 (s, 9H), 2.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H).

[0579]

단계 3: 화합물 3의 합성

[0580]

K₂CO₃(4.16g, 30.11mmol)을 *tert*-부틸 3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(3g, 15.06mmol)를 MeOH(3mL)에 용해한 용액에 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 0° C에서 10분간 교반하였다. 디메틸(1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트(2.89g, 15.06mmol)를 MeOH(3mL)에 용해한 용액을 상기의 혼합물에 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켜 검을 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(벤진 내 0-15% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 3-(프로프-2-인-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(1.900g, 64.6%)를 수득하였다.

[0581]

단계 4~7: 화합물 PP 합성의 단계 1~4를 적용

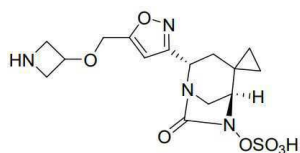
[0582]

화합물 WW:

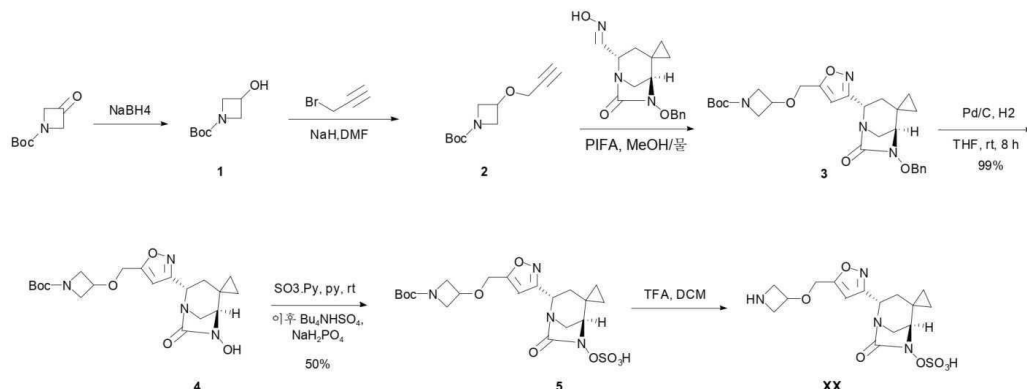
[0583]

m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 385; ACID, HPLC tR = 0.670 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.30 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.40 (dt, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 0.53 (dt, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 0.63 (dt, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 1H), 3.03 - 3.19 (m, 4H), 3.22 - 3.42 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz, 2H), 4.05 - 4.20 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H).

[0584] 실시예 50: 화합물 XX의 조제



[0585]



[0586]

[0587] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0588] NaBH₄(0.442g, 11.68mmol)를 *tert*-부틸 3-옥사제티딘-1-카르복실레이트(2g, 11.68mmol)를 THF(40mL)에 용해한 용액에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 물과 포화식염수로 순차 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켜 미가공생성물을 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(벤진 내 0-50% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(1.700 g, 84%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [2M+H]⁺ = 347; ACID, HPLC tR = 0.878 min.

[0589] 단계 2~6: 화합물 VV 합성의 단계 2~6을 적용

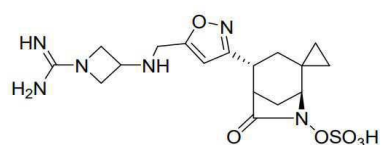
[0590] 화합물 2:

[0591] m/z (ES⁺), [2M+H]⁺ = 423; ACID, HPLC tR = 1.118 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.45 (s, 9H), 2.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 2H), 4.04 - 4.24 (m, 4H), 4.43 (tt, *J* = 6.5, 4.4 Hz, 1H).

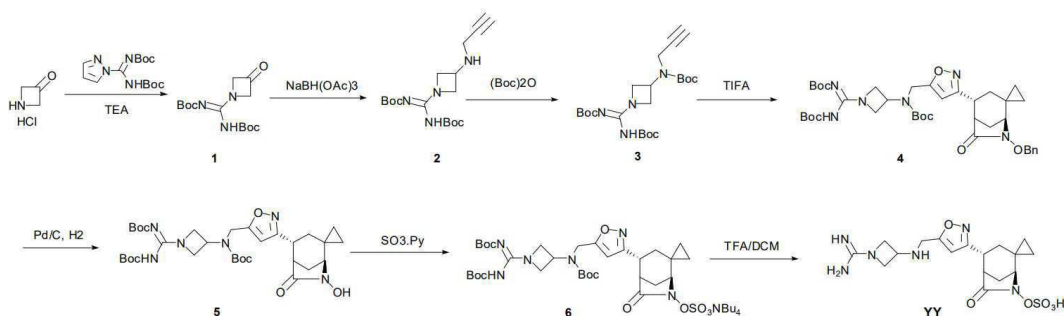
[0592] 화합물 XX:

[0593] m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 401; ACID, HPLC tR = 0.772 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.31 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.41 (dt, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 0.54 (dt, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 0.64 (dt, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.6, 7.4 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 12.5, 6.6 Hz, 2H), 4.56 (p, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.53 (s, 1H).

[0594] 실시예 51: 화합물 YY의 조제



[0595]



[0596]

단계 1: 화합물 GG 합성의 단계 1을 적용

[0597]

단계 2~3: 화합물 TT 합성의 단계 1~2를 적용

[0598]

단계 4~7: 화합물 PP 합성의 단계 1~4를 적용

[0599]

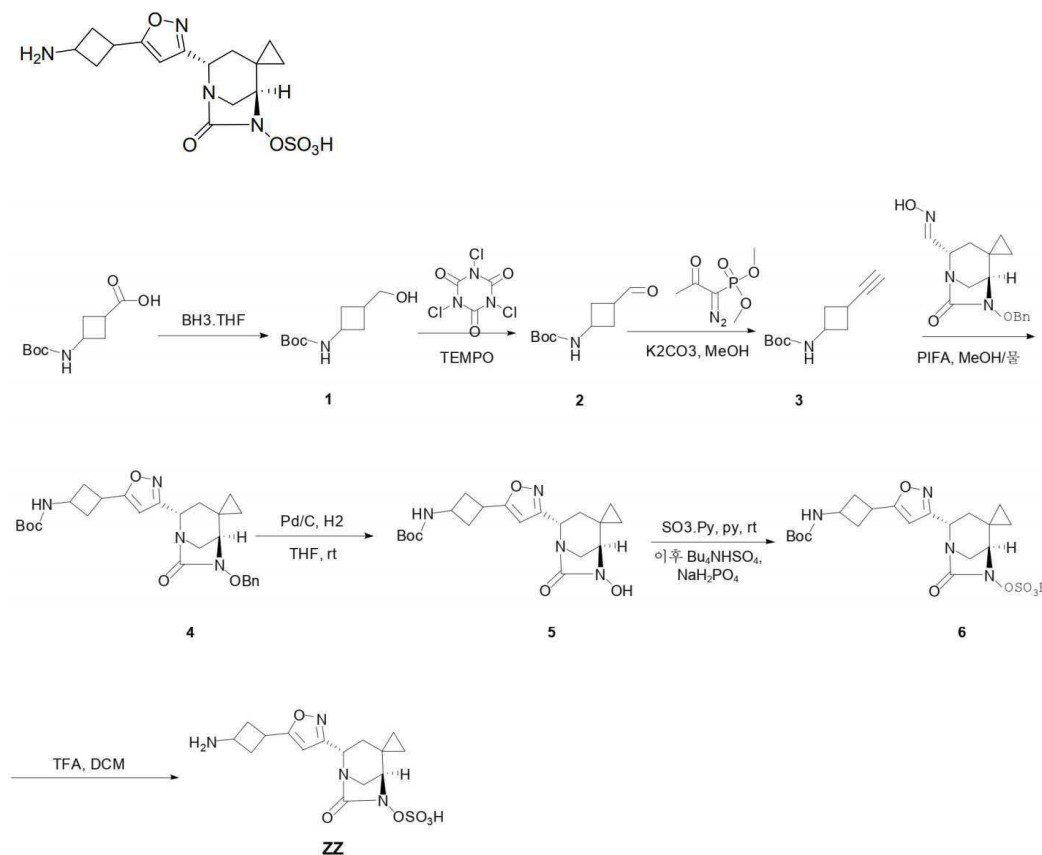
화합물 YY:

[0600]

m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 442$; ACID, HPLC $t_R = 0.769$ min. 1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.32 (dt, $J = 10.1$, 5.1 Hz, 1H), 0.41 (dt, $J = 9.1$, 5.3 Hz, 1H), 0.55 (dt, $J = 10.1$, 5.0 Hz, 1H), 0.64 (dt, $J = 9.9$, 5.2 Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.8$, 7.6 Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 12.0$, 3.6 Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.83 (ddq, $J = 13.6$, 9.3, 4.8 Hz, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.46 (s, 1H).

[0602]

실시예 52: 화합물 ZZ의 조제



[0604]

단계 1:

[0605]

BH₃.THF(62.7mL, 62.72mmol)를, 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로부탄-1-카르복실산 (9g, 41.81mmol)을 THF에 용해한 용액(40mL)에 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 반응

[0607]

을 물(50mL)로 웬칭한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켜 검을 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(DCM 내 0-5% MeOH)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 검의 형태로 *tert*-부틸(3-(히드록시메틸)시클로부틸)카르바메이트(7.10g, 84%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.39 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86-4.06 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 0H), 5.00 (s, 1H).

[0608] 단계 2~7: 화합물 WW 합성의 단계 2~7을 적용

[0609] 화합물 2:

[0610] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.36-1.55 (m, 9H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 9.1, 8.3 Hz, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.92 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 0H), 4.04-4.32 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 9.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.85 (d, J = 1.9 Hz, 0H).

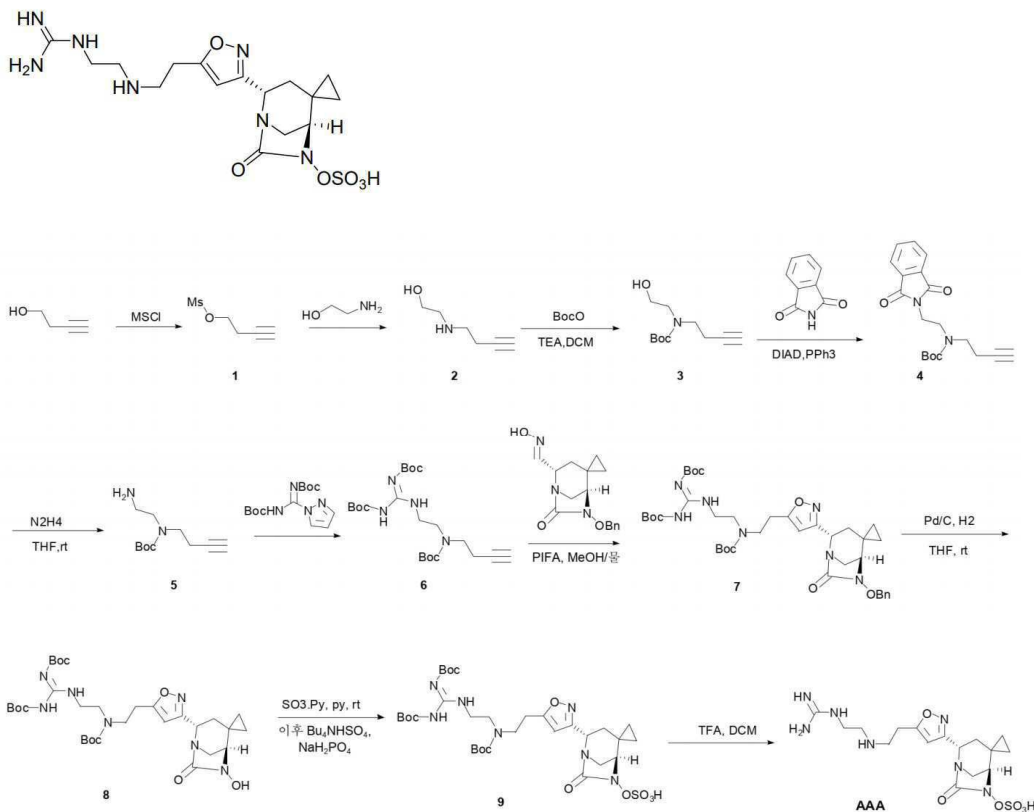
[0611] 화합물 3:

[0612] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.45 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 1.97 (qd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11-2.28 (m, 2H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.57-2.78 (m, 2H), 2.94 (d, J = 3.7 Hz, 0H), 4.04 (d, J = 7.5 Hz, 0H), 4.43 (s, 0H), 4.75 (s, 1H).

[0613] 화합물 ZZ:

[0614] 이성질체 1: m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385$; ACID, HPLC $t_R = 0.665$ min. 이성질체 2: m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385$; ACID, HPLC $t_R = 0.692$ min. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 0.23-0.36 (m, 1H), 0.41 (dt, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 0.49-0.59 (m, 1H), 0.63 (dt, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 15.8, 4.2 Hz, 1H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.66-2.79 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.51 (p, J = 9.8 Hz, 1H), 3.69-3.89 (m, 1H), 4.01 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.8 Hz, 1H).

[0615] 실시예 53: 화합물 AAA의 조제



[0619] 단계 1:

[0620] MsCl (6.67mL, 85.60mmol)을 부트-3-인-1-올(5g, 71.34mmol) 및 TEA(19.89mL, 142.67mmol)를 THF에 용해한 용액(40mL)에 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 흰색 검의 형태로 부트-3-인-1-일 메탄술포네이트(7.00g, 66.2%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 2.09 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 6.7, 2.7 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

[0621] 단계 2:

[0622] 2-아미노에탄-1-올(2.309g, 37.79mmol)을 부트-3-인-1-일 메탄술포네이트(2.8g, 18.90mmol) 및 TEA(5.27mL, 37.79mmol)를 THF에 용해한 용액(40mL)에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 60° C에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 무색 검을 수득하였다. 미가공생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하고 MeOH 내의 90% EtOAc로 용출하였다. 순수유분을 증발건조시켜 검의 형태로 2-(부트-3-인-1-일아미노)에탄-1-올(1.400g, 65.5%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 114$; ACID, HPLC tR = 0.357min.

[0623] 단계 3: 화합물 TT 합성의 단계 2을 적용

[0624] 단계 4

[0625] DEAD(9.46mL, 59.78mmol)를, *tert*-부틸 부트-3-인-1-일(2-히드록시에틸)카르바메이트(8.5g, 39.85mmol), 이소인돌린-1,3-디온(6.45g, 43.84mmol) 및 Ph_3P (15.68g, 59.78mmol)를 THF에 용해한 용액(120mL)에 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 60° C에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 무색 검을 수득하였다. 미가공생성물을 구배 용출(벤진 내 0-15% EtOAc)을 이용하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 검의 형태로 *tert*-부틸 부트-3-인-1-일(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)카르바메이트(10.50g, 77%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 1.26 (d, J = 4.6 Hz, 9H), 1.96 (s, 1H), 2.44 (ddq, J = 18.8, 6.8, 4.7, 3.5 Hz, 2H), 3.38 (dt, J = 21.2, 6.9 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 2H), 4.98 (tp, J = 12.5, 6.3 Hz, 2H), 7.64-7.80 (m, 3H), 7.84 (ddt, J = 10.8, 5.4, 3.1 Hz, 2H).

[0626] 단계 5

[0627] 히드라진(3.74g, 116.82mmol)을 *tert*-부틸 부트-3-인-1-일(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)카르바메이트(4g, 11.68mmol)를 THF에 용해한 용액(50mL)에 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 *tert*-부틸(2-아미노에틸)(부트-3-인-1-일)카르바메이트(2.100g, 85%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$; ACID, HPLC tR = 0.812min.

[0628] 단계 6: 화합물 GG 합성의 단계 1을 적용

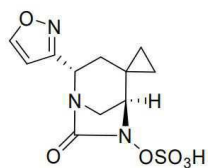
[0629] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.43 (m, 18H), 1.47 (s, 9H), 2.39 (td, J = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 8.38 (s, 1H), 11.51 (d, J = 31.8 Hz, 1H).

[0630] 단계 7~10: 화합물 PP 합성의 단계 1~4를 적용

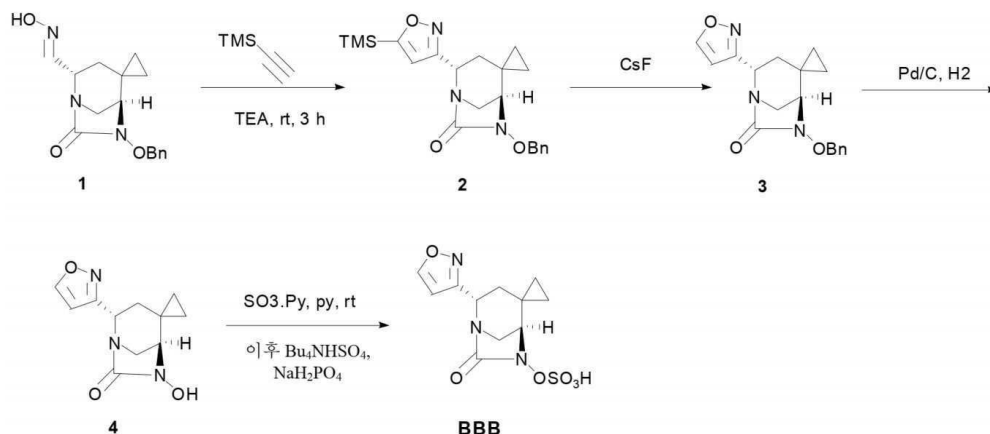
[0631] 화합물 AAA:

[0632] m/z (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$; ACID, HPLC tR = 0.898 min. ^1H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0.34 (dt, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.44 (dt, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 0.58 (dt, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 0.68 (dt, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 3.14-3.29 (m, 6H), 3.38 (t, J = 4.9 Hz, 3H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

[0633] 실시예 54: 화합물 BBB의 합성



[0634]



[0635]

[0636] 단계 1: 화합물 2의 합성

[0637] 50mL들이 밀봉 튜브에 화합물 1(300mg, 1mmol, 1.00당량) 및 에틸닐트리메틸실란(150mg, 1.5mmol, 1.5당량)을 MeOH:H₂O = 5:1에 용해한 용액(20mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 교반하고, PIFA(645mg, 1.5mmol, 1.5당량)를 배치 2개로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미가공잔류물을 Prep-TLC(PE:EA = 2:1)로 정제하여 무색 기름의 형태로 목표 생성물(160mg, 40.5%)을 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 398, 1.115 min.

[0638] 단계 2: 화합물 3의 합성

[0639] 50mL들이 밀봉 튜브에 화합물 2(160mg, 1mmol, 1.00당량) 및 CsF(181mg, 1.2mmol, 3당량)를 MeOH에 용해한 용액(10mL)을 첨가하였다. 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하였다. 미가공생성물을 Prep-TLC로 정제하여 무색 기름의 형태로 목표 생성물(100mg, 76.9%)을 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 326, 0.954 min.

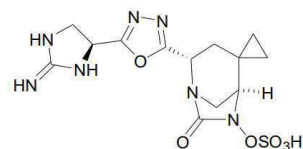
[0640] 단계 3: 화합물 4의 합성

[0641] 50mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 3(100mg, 0.3mmol, 1.00당량)을 THF에 용해한 용액(15mL)을 첨가하고, 이어서 Pd/C(10mg, 촉매기)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(1atm)의 존재 하에 실온에서 120분간 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 무색 기름의 형태로 화합물 4(미가공)를 100mg 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 236, 0.855 min.

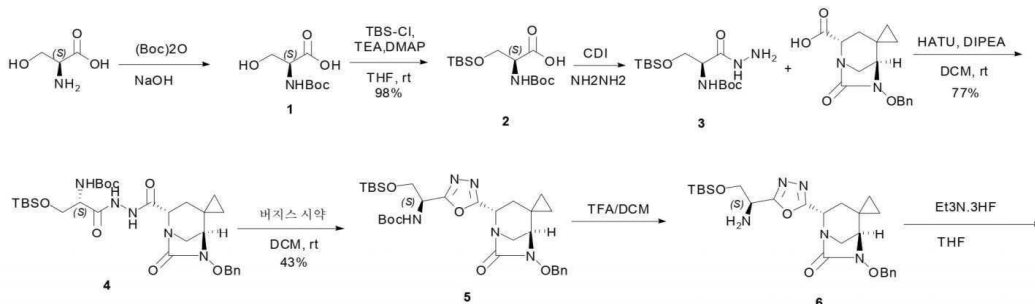
[0642] 단계 4: 화합물 BBB의 합성

[0643] 50mL들이 밀봉 튜브에 화합물 4(100mg, 0.3mmol, 1.00당량)를 DMF에 용해한 용액(5mL)을 첨가하고, 이어서 SO₃.Py(270 mg, 1.7mmol, 4.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. Prep-HPLC(이동상 A: 물(10mmol/L NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN)로 정제를 직접 실시하여 암모늄염(10.9mg)을 수득하였다. ESI-MS(EI⁺, m/z): 316, 0.95 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.37 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.42–0.56 (m, 1H), 0.61 (dt, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 0.69 (dt, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 3.09–3.25 (m, 2H), 3.41 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H).

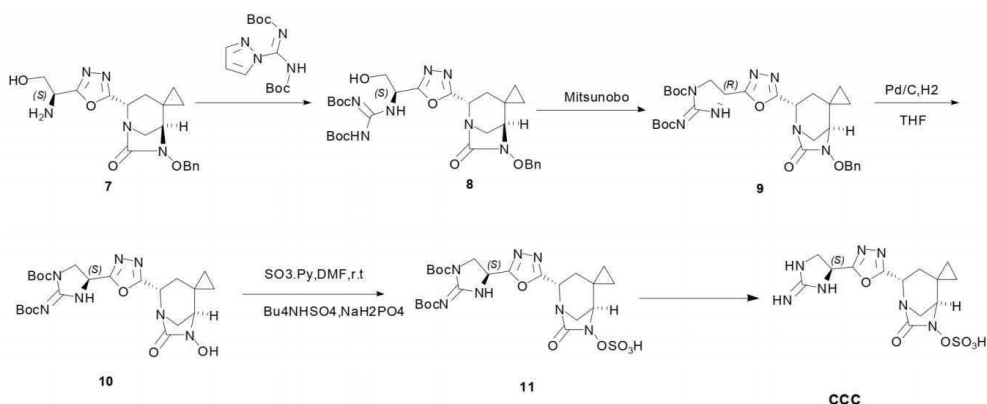
[0644] 실시예 55: 화합물 CCC의 조제



[0645]



[0646]



[0647]

[0648] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0649] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 L-세린(5g, 47.58mmol, 1.00당량)을 디옥산에 용해한 용액(200mL)을 첨가하고, 이어서 NaOH(4g, 100.01mmol, 2.10당량)의 수용액(100mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 5분간 실온에서 교반하였다. (Boc)₂O(12g, 54.98mmol, 1.14당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 16시간 동안 실온에서 추가로 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물(2 × 200mL)을 EA로 추출하였다. HCl(1mol/L)로 수상의 pH 값을 약 1로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(200mL × 3)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 무색 기름의 형태로 2(S)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]-3-히드록시프로판산(미가공) 10.2g을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z+Na): 228, 0.779 min.

[0650] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0651] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 2(S)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]-3-히드록시프로판산(10.2g, 49.71mmol, 1.00당량)을 THF에 용해한 용액(200mL), TEA(10g, 98.82mmol, 2.00당량), DMAP(6g, 49.11mmol, 1.00당량) 및 TBS-Cl(10.5g, 69.66mmol, 1.40당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, HCl(1mol/L)로 pH 값을 1로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(300mL × 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 무색 기름의 형태로 2(S)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]-3-[[*tert*-부틸디메틸실릴]옥시]프로판산(미가공) 16.3g을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z+Na): 320, 0.553 min.

[0652] 단계 3: 화합물 3의 합성

[0653] 200mL들이 둥근바닥 플라스크에 2(S)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]-3-[[*tert*-부틸디메틸실릴]옥시]프로판산(16.3g, 51.02mmol, 1.00당량)을 DCM에 용해한 용액(100mL)을 첨가하였다. CDI(12.4g, 76.54mmol, 1.50당량)를 실온에서 배치로 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 120분간 교반하고 히드라진(11g, 220.00mmol, 10.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 60분간 실온에서 추가로 교반하였다. 그 결과 얻은

혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN 에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과, 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-1-(히드라지노카르보닐)에틸]카르바메이트 11g(65%)을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 334, 1.168 min. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 0.84 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.50-3.81 (m, 2H), 3.96-4.13 (m, 1H), 4.20 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)

[0654] **단계 4: 화합물 4의 합성**

[0655] 200mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 3(3.5g, 10.49mmol, 1.00당량), (1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르복실산(4.7g, 15.55mmol, 1.2당량), DIPEA(4.5g, 34.88mmol, 3.00당량) 및 HATU(8.74g, 23.00mmol, 4.00당량)를 THF에 용해한 용액(100mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1/5~1/1)의 실리카 겔 칼럼으로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 4(100%, 순도 95.6%)를 7g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 618, 1.404min.

[0656] **단계 5: 화합물 5의 합성**

[0657] 200mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 4(7g, 11.33mmol, 1.00당량)를 DCM(100mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 DIEA(5.67g, 43.95mmol, 3.50당량) 및 버지스 시약(10.42g, 43.97mmol, 3.50당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1/5~1/1)의 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 흰색 고체의 형태로 화합물 5(88%) 6g을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 600, 1.487min.

[0658] **단계 6: 화합물 6의 합성**

[0659] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 5(6g, 10mmol, 1.00당량)를 DCM에 용해한 용액(40mL)을 첨가하고, 이어서 TFA(10mL, 10.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서, 이어서 실온에서 120분간 교반하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 6을 6g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 500, 1.538min.

[0660] **단계 7: 화합물 7의 합성**

[0661] 100mL들이 밀봉 튜브에 화합물 6(6g, 10mmol, 1.00당량)을 THF에 용해한 용액(60mL)을 첨가하고, 이어서 3HF Et3N(15mL, 10.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 7(미가공)을 6g 수득하였다. ESI-MS(EI^+ , m/z): 386, 0.878 min.

[0662] **단계 8: 화합물 8의 합성**

[0663] 100mL들이 밀봉 튜브에 화합물 7을 ACN에 용해한 용액(100mL), TEA(6.3g, 42.32mmol, 4.00당량), 디-*tert*-부틸 (1*H*-피라졸-1-일)메탄디일리덴 디아민디카르바메이트(5.28g, 17mmol, 1.10당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 40° C에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1:10~1:1)의 실리카 겔 칼럼으로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 8(세 단계를 거쳐 73%)을 4.6g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 628, 1.359 min. ^1H NMR (메탄올- d_4 , 400 MHz): δ (ppm) 0.30 (p, $J=5.4$ Hz, 1H), 0.48 (dt, $J=9.1, 5.5$ Hz, 1H), 0.71 (ddt, $J=44.0, 9.5, 5.7$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J=2.5$ Hz, 9H), 1.58 (s, 9H), 1.76 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.51-2.68 (m, 1H), 3.80-4.20 (m, 2H), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.94-5.13 (m, 2H), 5.50 (dt, $J=6.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.29-7.55 (m, 5H)

[0664] **단계 9: 화합물 9의 합성**

[0665] 500mL들이 3구 둥근바닥 플라스크를 질소 비활성분위기로 퍼지하고 그대로 유지하면서, 화합물 8(4.6g, 7.33mmol, 1.00당량) 및 트리페닐포스판(3.15g, 11mmol, 1.50당량)을 THF에 용해한 용액(250mL), DIAD(2.5g, 11mmol, 1.50당량)를 THF에 용해한 용액(10mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정

제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 0%에서 ACN = 50%로 50분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 9를 3.9 g(74%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 610, 1.119min.

[0666] 단계 10: 화합물 10의 합성

1000mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 9(3.5g, 5.74mmol, 1.00당량)를 THF에 용해한 용액(500mL)을 첨가하고, 이어서 Pd/C(400 mg)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H_2 (1atm)의 존재 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체 형태의 미가공 화합물 10을 2.5g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 520, 0.964min.

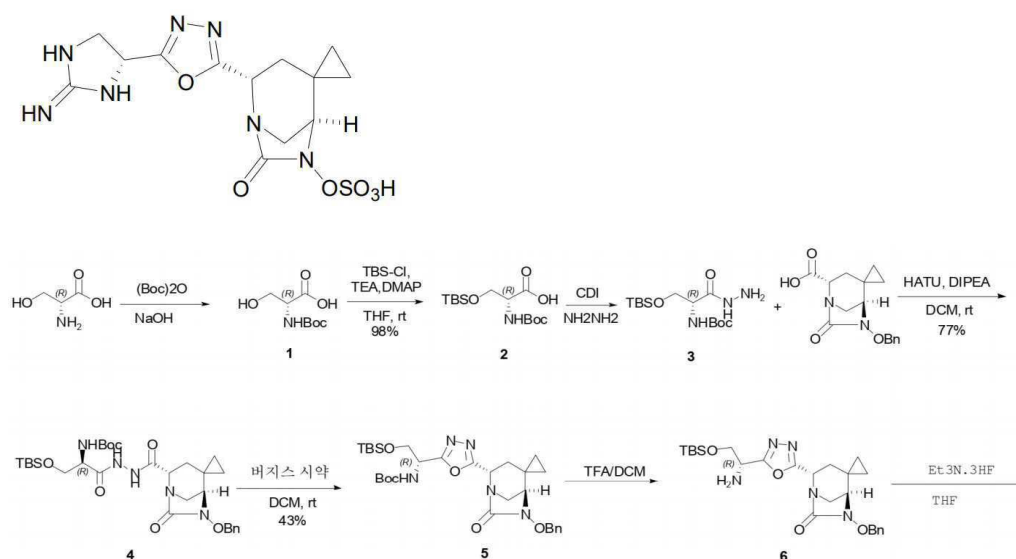
[0668] 단계 11: 화합물 11의 합성

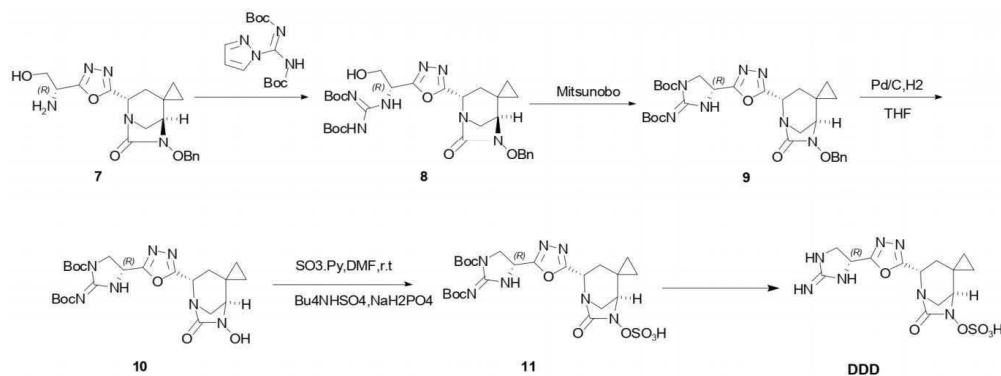
250mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 10(2.5g, 4.8mmol, 1.00당량)을 DMF에 용해한 용액(50mL)을 첨가하고, 이어서 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (3.03g, 19.2mmol, 4.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이어서 반응을 NaH_2PO_4 10mL를 첨가하여 켄칭하였다. 이어서 NBu_4HSO_4 (100mg)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(20mL $\times$ 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 0%에서 ACN = 50%로 40분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 화합물 11을 2.0g(69.4%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 600, 1.014min.

[0670] 단계 12: 화합물 CCC의 합성

플래시 크로마토그래피로 정제할 때, 화합물 11은 불안정했으며 이동상에서 Boc 보호기가 용이하게 박리되었다. 농축에서 Boc 1개가 박리된 생성물을 얻었다. Boc 1개가 박리된 생성물을 온수(pH = 6~7)에서 교반하여 Boc 보호기가 2개 박리된 생성물 CCC를 수득하였다. 생성물을 다음의 조건 하에 Prep-HPLC로 정제한다. 칼럼: Xselect CSH OBD C18 칼럼 19 X 250mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(0.1% FA); 이동상 B: ACN; 유속: 25mL/min; 구배: 13분 이내에 4%B에서 4%B; 220/254nm; Rt: 11.27, 12.23 min. 그 결과로 화합물 CCC를 43.4mg 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 400, 0.650 min. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 0.34-0.61 (m, 2H), 0.63-0.92 (m, 1H), 1.82 (d, J=16.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=16.1, 7.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J=10.3 Hz, 1H), 4.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=10.0, 4.8 Hz, 1H).

[0672] 실시예 56: 화합물 DDD의 조제





[0675]

[0676]

단계 1: 화합물 1의 합성

[0677]

500mL들이 둥근바닥 플라스크에 D-세린(5g, 47.58mmol, 1.00당량)을 디옥산에 용해한 용액(200mL)을 첨가하고, 이어서 NaOH(4g, 100.01mmol, 2.10당량)의 수용액(100mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 5분간 실온에서 교반하였다. (Boc)₂O(12g, 54.98mmol, 1.14당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 16시간 동안 실온에서 추가로 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물(2 × 200mL)을 EA로 추출하였다. HCl(1mol/L)로 수상의 pH 값을 약 1로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(200mL × 3)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 무색 기름의 형태로 2(S)-2-[[*(tert*-부톡시)카르보닐]아미노]-3-히드록시프로판산(미가공) 10.2g을 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z+Na): 228, 0.787min.

[0678]

단계 2: 화합물 2의 합성

[0679]

500mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 1(10.2g, 49.71mmol, 1.00당량)을 THF에 용해한 용액(200mL), TEA(10g, 98.82mmol, 2.00당량), DMAP(6g, 49.11mmol, 1.00당량), TBS-Cl(10.5g, 69.66mmol, 1.40당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, HCl(1mol/L)로 pH 값을 1로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(300mL × 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 무색 기름의 형태로 2(R)-2-[[*(tert*-부톡시)카르보닐]아미노]-3-[[*(tert*-부틸디메틸실릴)옥시]프로판산 14.8g(93%)을 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z+Na): 320, 0.730min.

[0680]

단계 3: 화합물 3의 합성

[0681]

200mL들이 둥근바닥 플라스크에 2(R)-2-[[*(tert*-부톡시)카르보닐]아미노]-3-[[*(tert*-부틸디메틸실릴)옥시]프로판산(14.8g, 46.3mmol, 1.00당량)을 DCM에 용해한 용액(100mL) 및 CDI(10g, 312.06mmol, 6.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 120분간 교반하고 히드라진(11g, 220.00mmol, 10.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 60분간 실온에서 추가로 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN 에서 ACN = 50%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 (R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(히드라지노카르보닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 10g(64.7%)을 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z+): 334, 1.165 min. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 0.84 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 3.65 (ddd, J=35.5, 10.0, 6.1 Hz, 2H), 4.04 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J=3.7 Hz, 2H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

[0682]

단계 4: 화합물 4의 합성

[0683]

200mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 3(3.5g, 10.49mmol, 1.00당량), (1R,4S)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르복실산(4.7g, 15.55mmol, 1.2당량), DIPEA(4.5g, 34.88mmol, 3.00당량) 및 HATU(8.74g, 23.00mmol, 4.00당량)를 THF에 용해한 용액(100mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1/5~1/1)의 실리카 겔 칼럼으로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 4(미가공)를 7.8g 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z+): 618, 1.402min.

[0684]

단계 5: 화합물 5의 합성

[0685] 200mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 **4**(7.8g, 12.6mmol, 1.00당량)를 DCM(100mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 DIEA(5.67g, 43.95mmol, 3.50당량) 및 버지스 시약(10.42g, 43.97mmol, 3.50당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진(1/5~1/1)의 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 흰색 고체의 형태로 화합물 **5**(두 단계를 거쳐 88%) 6g을 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+\text{Na}$): 622, 1.477 min. ^1H NMR (클로로포름- d , 400 MHz): δ (ppm)-0.16 (s, 6H), 0.06-0.26 (m, 1H), 0.50 (ddt, $J=36.1$, 9.3, 5.7 Hz, 2H), 0.79 (d, $J=2.0$ Hz, 9H), 1.45 (d, $J=3.4$ Hz, 8H), 2.67 (dd, $J=15.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.70-4.17 (m, 2H), 4.64-4.94 (m, 2H), 5.05 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 5.44 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=19.3$, 6.1, 2.4 Hz, 5H).

[0686] **단계 6: 화합물 6의 합성**

[0687] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 **5**(6g, 10 mmol, 1.00당량)를 DCM에 용해한 용액(40mL)을 첨가하고, 이어서 TFA(10mL, 10.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서, 이어서 실온에서 120분간 교반하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 화합물 **6**(미가공) 6g을 수득하였다. 해당 물질은 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+\text{Na}$): 500, 1.546min.

[0688] **단계 7: 화합물 7의 합성**

[0689] 100mL들이 밀봉 튜브에 화합물 **6**(6g, 10mmol, 1.00당량)을 THF에 용해한 용액(60mL)을 첨가하고, 이어서 3HF Et3N(15mL, 10.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN 에서 ACN = 50%로 40분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 **7**을 3.8g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+\text{Na}$): 386, 0.878 min.

[0690] **단계 8: 화합물 8의 합성**

[0691] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 **7**(3.8g, 9.8mmol, 1.00당량)을 ACN에 용해한 용액(100mL), TEA(6.3g, 42.32mmol, 4.30당량), 디-*tert*-부틸 (1*H*-피라졸-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트(5.28g, 17mmol, 1.70당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 40° C에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 아세트산에틸/벤진 (1:10~1:1)의 실리카 겔 칼럼으로 정제하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 **8**(75.4%)을 4.6g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+\text{Na}$): 628, 1.356 min. ^1H NMR (메탄올- d_4 , 400 MHz): δ (ppm) 0.30 (dq, $J=10.0$, 5.2, 4.2 Hz, 1H), 0.48 (dt, $J=9.1$, 5.5 Hz, 1H), 0.48-0.85 (m, 3H), 1.46 (d, $J=2.5$ Hz, 9H), 1.58 (s, 18H), 2.04 (s, 2H), 2.47-2.71 (m, 1H), 2.84 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.01 (dt, $J=11.5$, 3.5 Hz, 1H), 4.05-4.23 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.94-5.12 (m, 2H), 5.50 (dt, $J=7.1$, 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.55 (m, 5H), 7.64 (s, 1H)

[0692] **단계 9: 화합물 9의 합성**

[0693] 500mL들이 3구 둥근바닥 플라스크를 질소 비활성분위기로 퍼지하고 그대로 유지하면서, 화합물 **8**(4.6g, 7.33mmol, 1.00당량) 및 트리페닐포스판(3.15g, 11mmol, 1.50당량)을 THF에 용해한 용액(250mL), DIAD(2.5g, 11mmol, 1.50당량)를 THF에 용해한 용액(10mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 0%에서 ACN = 60%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 **9**를 3.9 g(87.6%) 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+\text{Na}$): 610, 1.120 min.

[0694] **단계 10: 화합물 10의 합성**

[0695] 1000mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 **9**(3.5g, 5.74mmol, 1.00당량)를 THF에 용해한 용액(500mL)을 첨가하고, 이어서 Pd/C(300 mg)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H_2 (1atm)의 존재 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 흰색 고체의 형태로 화합물 **10**(미가공)을 2.5g 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , $m/z+\text{Na}$): 520, 0.967min.

[0696] **단계 11: 화합물 11의 합성**

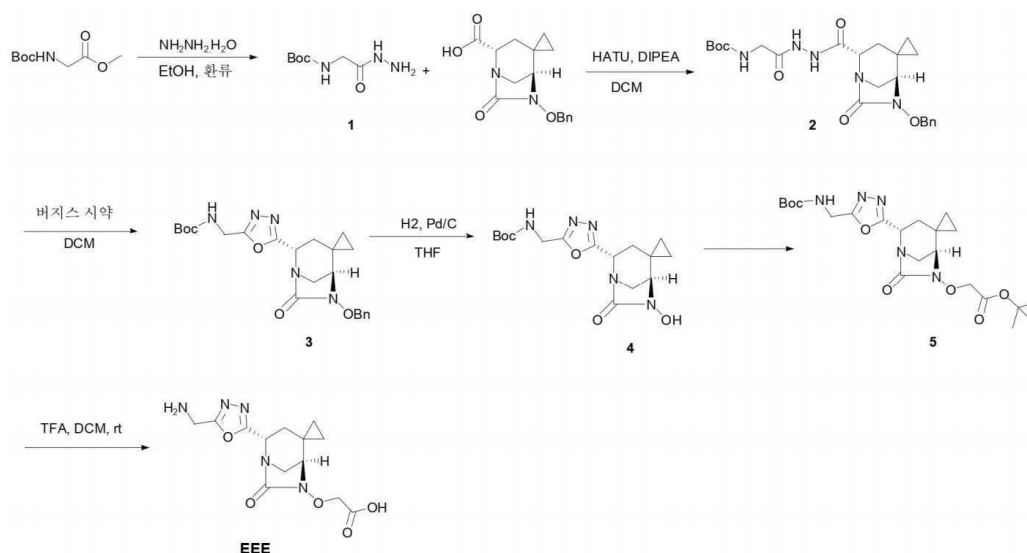
[0697] 250mL들이 밀봉 튜브에 화합물 **10**(2.5g, 4.8mmol, 1.00당량)을 DMF에 용해한 용액(50mL)을 첨가하고, 이어서

SO₃.Py(3.03g, 19.2mmol, 4.00당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이어서 반응을 NaH₂PO₄ 10mL를 첨가하여 토크하였다. 이어서 NBu₄HSO₄(100mg)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(20mL × 2)로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 다음의 조건 하에 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: ACN = 0%에서 ACN = 80%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 254nm. 그 결과 화합물 **11**을 2.0g(69.4%) 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z+Na): 600, 1.012min.

[0698] 단계 12: 화합물 DDD의 합성

[0699] 플래시 크로마토그래피로 정제할 때, 화합물 **11**은 불안정했으며 이동상에서 Boc 보호기가 용이하게 박리되었다. 농축에서 Boc 1개가 박리된 생성물을 얻었다. Boc 1개가 박리된 생성물을 온수(pH = 6~7)에서 교반하여 Boc 보호기가 2개 박리된 생성물 DDD를 수득하였다. 생성물을 다음의 조건 하에 Prep-HPLC로 정제한다. 칼럼: Xselect CSH OBD C18 칼럼 19 × 250mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% FA); 이동상 B: ACN; 유속: 25mL/min; 구배: 13분 이내에 4%B에서 4%B; 220/254nm; Rt: 11.27, 12.23 min. 그 결과로 화합물 **DDD**를 105 mg 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 400, 0.650 min. HPLC: 4.360, 순도: 97%. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ (ppm) 0.34-0.61 (m, 2H), 0.63-0.92 (m, 1H), 1.82 (d, J=16.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=16.1, 7.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J=10.3 Hz, 1H), 4.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=10.0, 4.8 Hz, 1H).

[0700] 실시예 57: 화합물 EEE의 조제



[0701]

[0702] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0703] *tert*-부톡시카르보닐글리신 메틸 에스테르(9g, 47.6mmol, 1당량)를 에탄올에 용해한 용액(50mL)에 NH₂NH₂·H₂O 용액(15mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 미가공생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES⁺) [M+Na]⁺ = 212, acid, HPLC tR = 0.509 min.

[0704] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0705] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에, (1R,4S)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르복실산 (2g, 6.6mmol, 1.00당량), *tert*-부틸 (2-히드라지노-2-옥소에틸)카르바메이트 (2.5g, 미가공, 13.2mmol, 2.00당량) 및 HATU (5.03g, 13mmol, 2.00당량)를 THF에 용해한 용액(300mL)을 0° C에서 첨가하였다. 이어서 DIPEA(2.56g, 20mmol, 3.00당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 미가공생성물을 구배 용출(0-60% MeOH/DCM)을 이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 노란색 기름의 형태로 미가공생성물(3.3g, 100%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 474; TFA, HPLC tR = 1.131 min.

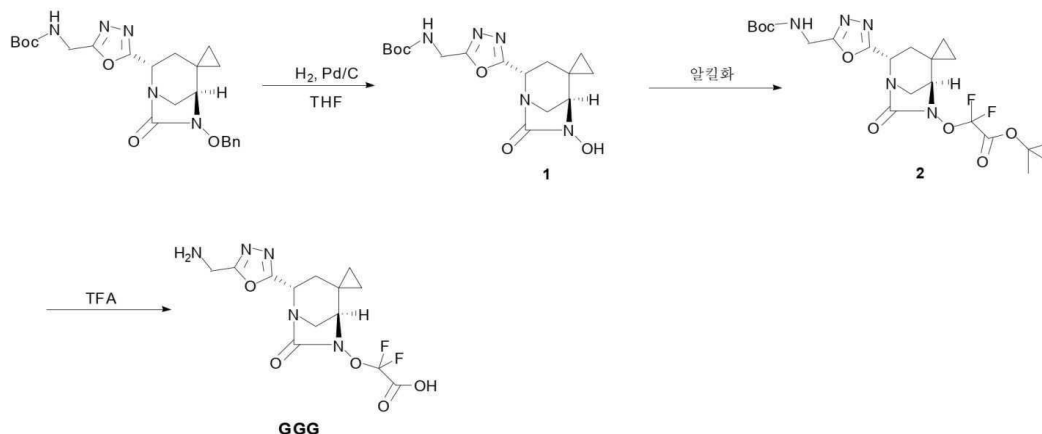
[0717] **단계 6: 화합물 6의 합성**

[0718] 10mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 5(128 mg, 0.35 mmol)를 DCM에 용해한 용액(3mL)을 첨가하였다. 트리에틸아민(53.3mg, 0.53mmol, 1.5당량) 및 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(204.7mg, 1.1mmol, 3당량)를 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 60° C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 구배 용출(0~60% EA/PE)을 이용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 미가공생성물을 정제하여 흰색 고체의 형태로 화합물 6(50mg, 29.7%)을 수득하였다. m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 479$; acid, HPLC $t_R = 1.122$ min.

[0719] **단계 7: 화합물 FFF의 합성**

[0720] 10mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 6(50mg, 0.11mmol)을 DCM/TFA(8mL/4mL)에 용해한 용액을 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(0.01% FA 함유)과 아세트니트릴의 극성이 점진적으로 작아지는 혼합물을 용출액으로 이용하는 Prep-HPLC(XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ 실리카, 반경 19mm, 길이 150mm)로 미가공생성물을 정제하였다. 목표 화합물을 함유하는 유분을 증발건조시켜 2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)아세트산(4.2mg, 12.4%)을 수득하였다. m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 323$; acid, HPLC $t_R=0.549$ min. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.41 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 14.8, 7.7$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 0.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 0.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 0.42-0.22 (m, 1H).

[0721] **실시예 59: 화합물 GGG의 조제**



[0722]

[0723] **단계 1: 화합물 1의 합성**

[0724] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 1(455mg, 1mmol)을 THF(20mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(100mg)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H_2 (1atm)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 여과물을 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공생성물 2.8g을 수득하였다. 해당 물질은 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES^+), $[M+Na]^+ = 388$; TFA, HPLC $t_R = 0.736$ min.

[0725] **단계 2: 화합물 2의 합성**

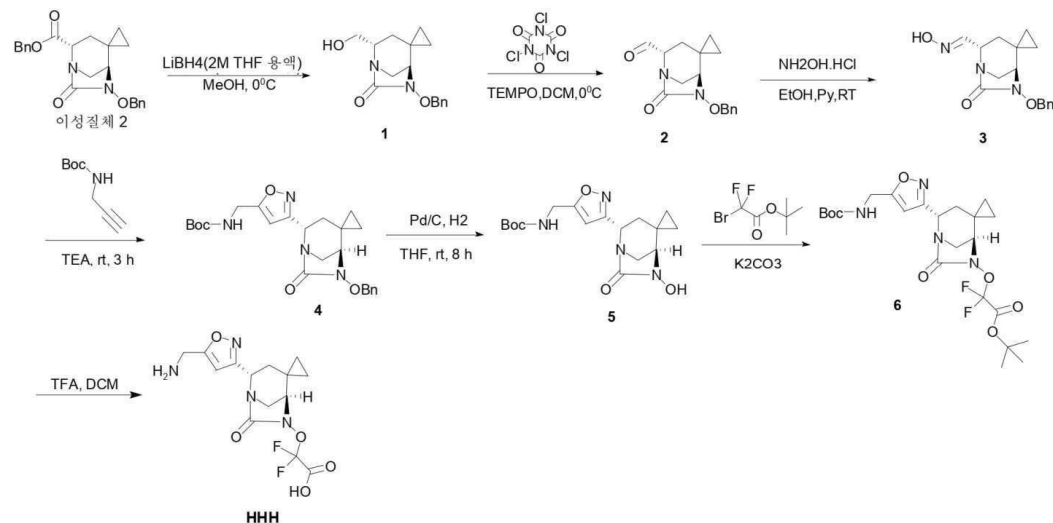
[0726] 10mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 1(200mg, 0.55mmol)을 DMF(100mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 탄산칼륨(151mg, 1.1mmol, 2당량) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(126mg, 0.55mmol, 1당량)를 실온에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 미가공생성물을 구배 용출(0~60% EA/PE)을 이용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 노란색 기름의 형태로 화합물 2(74 mg, 26.3%)를 수득하였다. m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 516$; TFA, HPLC $t_R = 1.273$ min.

[0727] **단계 3: 화합물 GGG의 합성**

[0728] 10mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 2(74 mg, 0.14 mmol)을 DCM(10mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. TFA(5mL)를 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(0.01% FA 함유)과

아세트니트릴의 극성이 점진적으로 작아지는 혼합물을 용출액으로 이용하는 Prep-HPLC(XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ 실리카, 반경 19mm, 길이 150mm)로 미가공생성물을 정제하였다. 목표 화합물을 함유하는 유분을 증발건조시켜 2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세트산(6.4mg, 12.4%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 360; TFA, HPLC tR = 0.660 min. ¹H NMR (300 MHz, D2O) δ 4.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.18 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 7.7Hz, 1H), 1.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 0.84 - 0.59 (m, 2H), 0.64 - 0.31 (m, 3H).

[0729] 실시예 60: 화합물 HHH의 조제



[0730]

[0731] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0732] LiBH₄/THF(1.13g, 51mmol, 4당량)를 벤질 (1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로 [비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르복실레이트(5g, 12.76mmol, 1당량)를 메탄올(50mL)에 용해한 용액에 0° C에서 첨가하였다. 해당 혼합물을 0° C에서 4~5시간 교반하였다. 포화 NaH₂PO₄(50L)를 첨가하여 반응을 0° C에서 주의 깊게 켄칭하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 결합한 유기상을 농축하고 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/에틸 비율 100:0~100:1)로 정제하여 목표 화합물, 즉 화합물 1(2.6g, 71%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 289; acid, HPLC tR = 0.789 min.

[0733]

단계 2: 화합물 2의 합성

[0734] TEMPO(14.08mg, 9mmol, 0.01당량)를 화합물 1(2.6 g, 9mmol, 1당량)과 1,3,5-트리클로로-1,3,5-트리아진(2.08g, 9mmol, 1당량)을 DCM(25mL)에 용해한 용액에 0° C에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 2시간 동안 교반하고 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 미가공생성물인 화합물 2를 수득하였다. 해당 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 287; acid, HPLC tR=0.931 min.

[0735]

단계 3: 화합물 3의 합성

[0736] 미가공생성물인 화합물 2(2.6g, 8.74mmol, 1당량), 히드록실아민 하이드로클로라이드(0.69g, 10.1mmol, 1.16당량) 및 피리딘(2.76g, 34.9mmol, 4당량)을 에탄올(25mL)에 용해한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석하고, 물과 포화 염화나트륨으로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸 = 100:0~100:1)로 정제하여 목표 생성물, 즉 화합물 3(1.48g, 54%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 287; acid, HPLC tR=0.873 min.

[0737]

단계 4: 화합물 4의 합성

[0738] 페닐-13-요오도알칸디일-비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)(3.6g, 8.37mmol, 1.5당량)를, 화합물 3(1.48g, 5.58mmol, 1당량) 및 *tert*-부틸 프로프-2-인-1-일 카르바메이트(0.86g, 5.58mmol, 1당량)를 메탄올(20mL)과 물(4mL)에 용해한 용액에 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감

압 하에서 제거하였다. 미가공생성물을 구배 용출(물 내 0-65% 아세토니트릴)을 이용하는 플래시 C18-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수유분을 증발건조시켜 흰색 고체의 형태로 화합물 4(250mg, 11%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ =455; acid, HPLC tR=1.288 min. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 - 7.33 (m, 6H), 6.32 (s, 1H), 5.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.96 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.72 (dt, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 0.51 (ddd, J = 20.9, 9.9, 5.3 Hz, 2H), 0.17 - 0.03 (m, 1H).

[0739] 단계 5: 화합물 5의 합성

[0740] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 4(128mg, 2.8mmol)를 THF(6mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(20mg)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(1atm)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 폐기하였다. 여과물을 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공생성물인 화합물 5를 128mg 수득하였다. 해당 물질은 다음 단계에서 바로 사용하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ =365; acid, HPLC tR=0.822 min.

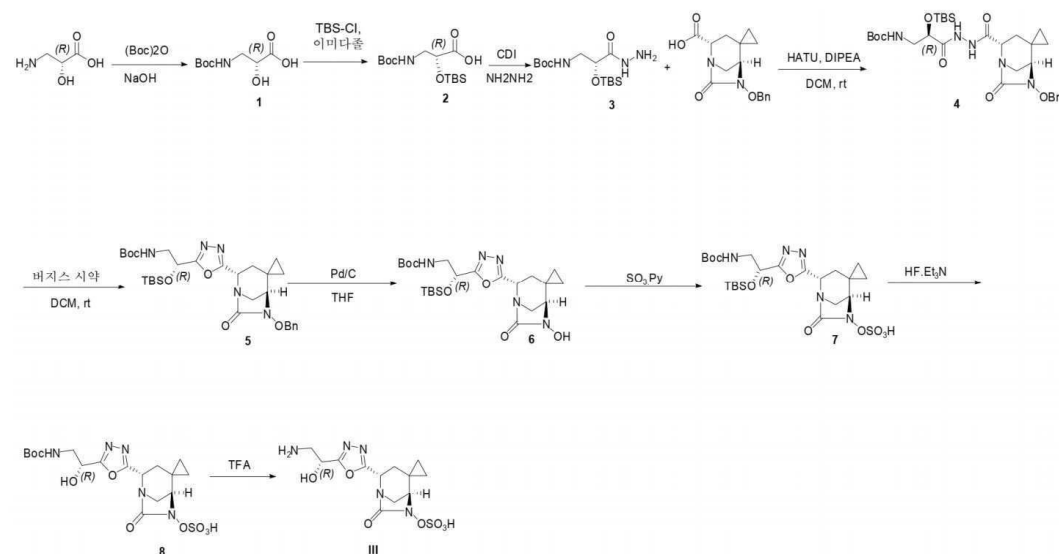
[0741] 단계 6: 화합물 6의 합성

[0742] 10mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 5(150 mg, 0.41 mmol)을 DMF(5mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 탄산칼륨(113.6mg, 0.82mmol, 2당량) 및 *tert*-부틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(94.5mg, 0.41mmol, 1당량)를 0 ° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 하룻밤 동안 60° C에서 교반하였다. 미가공생성물을 구배 용출(0-60% EA/PE)을 이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 노란색 기름의 형태로 화합물 6(50mg, 23.69%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ =515; acid, HPLC tR=1.325 min.

[0743] 단계 7: 화합물 HHH의 합성

[0744] 10mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 6(50mg, 0.11mmol)을 DCM/TFA(8mL/4mL)에 용해한 용액을 0° C에서 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(0.01% FA 함유)과 아세토니트릴의 극성이 점진적으로 작아지는 혼합물을 용출액으로 이용하는 Prep-HPLC(XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μ 실리카, 반경 19mm, 길이 150mm)로 미가공생성물을 정제하였다. 목표 화합물을 함유하는 유분을 증발건조시켜 2-(((1*R*,4*S*)-4-(5-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이소옥사졸-3-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일)옥시)-2,2-디플루오로아세트산(1.5mg, 4.3%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ =359; acid, HPLC tR=0.868 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.23 - 7.58 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.85 - 4.62 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 1H), 0.53 - 0.45 (m, 1H), 0.43 - 0.39 (m, 1H), 0.38 - 0.30 (m, 1H).

[0745] 실시예 61: 화합물 III의 합성



[0746] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0748] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 (R)-3-아미노-2-히드록시프로판산(3g, 28.57mmol, 1.00당량)을 디옥산(60mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 용액을 빙욕에서 냉각하였다. 그동안, 수산화나트륨(2.4g, 60mmol, 2.10당량)을 물(60mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 5분간 교반하였다. 디-*tert*-부틸 디카보네이트((Boc)₂O)(7.1g, 32.57mmol, 1.14당량)를 디옥산(20mL)에 용해한 용액을 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 아세트산에틸(200mL X 2)로 추출하였다. HCl(1mol/L)로 수상의 pH 값을 약 2로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(200mL X 2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 무색 기름의 형태로 미가공 상태의 (R)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로판산을 5.2g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+Na]⁺ = 228; HPLC tR = 0.701 min.

[0749] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0750] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 (R)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로판산 (5.2g, 25.36mmol, 1.00당량) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(TBSCl)(5.32g, 35.5mmol, 1.40당량)을 테트라히드로푸란(80mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 트리에틸아민(5.12g, 50.72mmol, 2당량)을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. HCl(1mol/L)로 해당 용액의 pH 값을 약 2로 조절하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(300mL X 2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공 상태의 (R)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로판산을 9g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 320; HPLC tR = 3.01 min.

[0751] 단계 3: 화합물 3의 합성

[0752] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 (R)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로판산 (9g, 28.21mmol, 1.00당량)을 디클로로메탄(100mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. N',N'-카르보닐디이미다졸(CDI)(7g, 42.32mmol, 1.50당량)을 0° C에서 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 120분간 교반하였다. 이어서 히드라진 수화물(NH₂NH₂·H₂O)(98%)(7g, 140mmol, 5당량)을 실온에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 60분간 실온에서 추가로 교반하였다. 유기상을 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 칼럼 크로마토그래피(벤진/아세트산에틸 = 1/5~1/1)로 정제하여 흰색 고체의 형태로 *tert*-부틸 (R)-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-히드라지노-3-옥소프로필)카르바메이트 3.7g(3단계에서 38.9%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 334; HPLC tR = 1.093 min.

[0753] 단계 4: 화합물 4의 합성

[0754] 100mL들이 둥근바닥 플라스크 (1R,4S)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-카르복실산(3g, 10mmol, 1.00당량), *tert*-부틸 (R)-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-히드라지노-3-옥소프로필)카르바메이트(3.7g, 11.1mmol, 1.10당량) 및 2-(7-옥시벤조트리아졸)-N,N,N',N'-테트라메틸루로늄 헥사플루오로포스페이트(HAUT)(5.7g, 15mmol, 1.5당량)를 테트라히드로푸란(50mL)에 용해한 용액을 0° C에서 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(3.22g, 25mmol, 2.5당량)를 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러내고 여과물을 농축하였다. 미가공생성물을 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/벤진 = 1/5~1/1)로 정제하여 노란색 고체의 형태로 미가공생성물 4를 4.5g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 618; HPLC tR = 1.351 min. 1H NMR (클로로포름-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.10 (td, J=8.8, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 0.15 (d, J=6.3 Hz, 6H), 0.43 (dt, J=8.9, 6.3 Hz, 1H), 0.54 (td, J=9.2, 4.5 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 2.26 -2.46 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.12 (dd, J=11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.20 - 3.45 (m, 2H), 3.59 (dt, J=13.4, 6.5 Hz, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 2H), 4.29 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.85 - 5.10 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 5H), 8.48 (d, J=86.2 Hz, 2H).

[0755] 단계 5: 화합물 5의 합성

[0756] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 4(4.5g, 7.3mmol, 1.00당량) 및 DIEA(3.8g, 29mmol, 4.00당량)를 디클로로메탄(40mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 이어서 버지스 시약(6.9g, 29mmol, 4.00당량)을 실온에서 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(벤진/아세트산에틸 = 1/5~1/1)로 정제하여 흰색 고체의 형태로 생성물 5를 4.3g(2단계에서 73%) 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+Na]⁺ = 622; HPLC tR = 1.400 min. 1H NMR(메탄올-d₄, 300 MHz): δ (ppm) 0.06 (s,

3H), 0.16 (s, 3H), 0.31 (dt, J=10.1, 5.3 Hz, 1H), 0.43 - 0.54 (m, 1H), 0.66 (dt, J=10.8, 5.4 Hz, 1H), 0.78 (dt, J=9.5, 5.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 1.40 (s, 8H), 1.75 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.74 (m, 1H), 2.76 - 2.89 (m, 2H), 3.03 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.46 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.93 - 5.15 (m, 3H), 7.34 - 7.57 (m, 5H).

[0757] **단계 6: 화합물 6의 합성**

[0758] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 5(4g, 6.67mmol, 1.00당량)를 테트라히드로푸란(100mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(1g)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(1atm)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 고체를 여과하여 걸러냈다. 결과적으로 얻은 여과물을 진공 하에서 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공생성물 6을 4g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+Na]⁺ = 532; HPLC tR =1.238 min.

[0759] **단계 7: 화합물 7의 합성**

[0760] 50mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 6(4g, 6.67mmol, 1.00당량)을 DMF(30mL)에 용해한 용액을 실온에서 첨가하고, 이어서 SO₃·Py(5.3g, 33.5mmol, 5.00당량)를 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물에 포화황산이수소나트륨 용액 40mL를 첨가하였다. 이어서 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 3g을 첨가하였다. 용액을 아세트산에틸 (100mL × 2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 연노란색 고체의 형태로 미가공생성물 7을 5g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M-H]⁺ = 588; HPLC tR = 2.311 min. 1H NMR(메탄올-d₄, 400 MHz): δ (ppm) 0.07 (d, J=2.7 Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.37 (dt, J=10.3, 5.5 Hz, 1H), 0.49 (dt, J=9.0, 5.6 Hz, 1H), 0.71 - 0.89 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.03 (d, J=7.4 Hz, 9H), 1.24 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.82 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.76 (m, 1H), 3.35 - 3.63 (m, 3H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.95 - 5.15 (m, 1H).

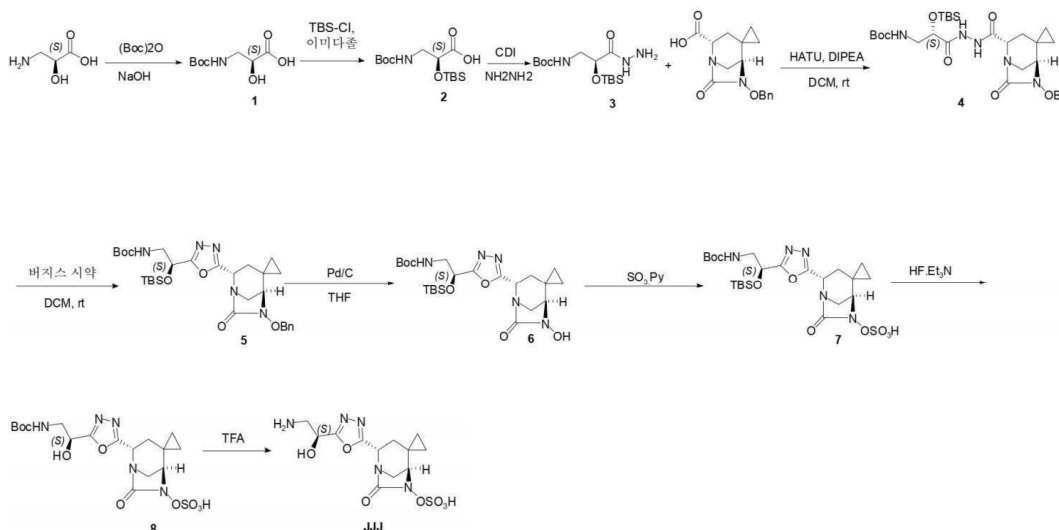
[0761] **단계 8: 화합물 8의 합성**

[0762] 100mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 7(5g, 8.5mmol, 1.00당량)을 테트라히드로푸란(40mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 3HF·Et₃N(5mL)을 실온에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (조건: C-18 칼럼; 이동상: 아세토니트릴, 0%에서 100%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 220nm)로 정제하여 노란색 기름의 형태로 미가공생성물 8을 3g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M-H]⁺ = 474; HPLC tR =1.261 min.

[0763] **단계 9: 화합물 III의 합성**

[0764] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 8(3g, 6.3mmol, 1.00당량)을 디클로로메탄(50mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 트리플루오로아세트산(15mL, 10.00당량)을 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 120분간 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 0° C에서 진공 하에 농축하였다. 디에틸 에테르를 첨가하여 생성물을 고체로 현탁시켰다. 생성물을 원심분리로 회수하였다. 미가공생성물을 분취고속액체 크로마토그래피(조건: 이동상 A: 물(완충액 없음); 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 40mL/min; 구배: 7분 이내에 0%B에서 15%B; 254, 220nm; tR = 3.4 min)로 정제하여 흰색 고체의 형태로 (1R,4S)-4-(5-((R)-2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-yl)-6-옥소-5,7-디아자스포로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 황산(798.3mg, 네 단계를 거쳐 29.7%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 376; HPLC tR =0.683 min. 1H NMR(D₂O, 400 MHz): δ (ppm) 0.38 (p, J=5.0 Hz, 1H), 0.42 - 0.55 (m, 1H), 0.58 - 0.74 (m, 2H), 1.77 (dd, J=16.1, 4.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.66 (m, 1H), 2.96 - 3.21 (m, 1H), 3.28 (dt, J=12.4, 4.3 Hz, 1H), 3.43 (qd, J=8.3, 7.4, 4.3 Hz, 2H), 3.47 - 3.66 (m, 1H), 4.91 (dd, J=7.9, 4.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.37 (m, 1H).

[0765] 실시예 62: 화합물 JJJ의 합성



[0766]

[0767]

[0768] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0769] 5L들이 둥근바닥 플라스크에 (S)-3-아미노-2-히드록시프로판산(95g, 904mmol, 1.00당량)을 디옥산(1.9L)에 용해한 용액을 첨가하고, 해당 용액을 빙욕에서 냉각하였다. 그동안, 수산화나트륨(76g, 1.9mol, 2.10당량)의 수용액(1.9L)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 5분간 교반하였다. 이어서 (Boc)₂O(225g, 1.03mol, 1.14당량)를 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 해당 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 아세트산에틸(2L X 2)로 세척하였다. HCl(1mol/L)로 수상의 pH 값을 2로 조절하였다. 결과적으로 얻은 용액을 아세트산에틸(3L X 2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 무색 기름의 형태로 미가공 상태의 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로판산을 195g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+Na]⁺ = 228; HPLC tR = 0.692 min.

[0770] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0771] 5L들이 둥근바닥 플라스크에 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로판산(190g, 0.926 mol, 1.00당량) 및 TBSCl(190g, 1.29 mol, 1.40당량)을 테트라히드로푸란(3L)에 용해한 용액을 첨가하였다. 트리에틸아민(187 g, 1.85 mol, 2당량)을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. HCl(1mol/L)로 해당 용액의 pH 값을 약 2로 조절하였다. 이어서 해당 용액을 아세트산에틸(3L X 2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공 상태의 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판산을 300g 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+Na]⁺ = 342; HPLC tR = 2.080 min.

[0772] 단계 3: 화합물 3의 합성

[0773] 5L들이 둥근바닥 플라스크에 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판산(300g, 940mmol, 1.00당량)을 디클로로메탄(3L)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 CDI(228g, 1.41mol, 1.50당량)를 0° C에서 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 120분간 교반하고, NH₂NH₂·H₂O(98%)(235g, 4.7 mol, 5당량)를 실온에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 60분간 실온에서 추가로 교반하였다. 유기상을 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 칼럼 크로마토그래피(벤진/아세트산에틸 = 1/5~1/1)로 정제하여 흰색 고체의 형태로 tert-부틸 (S)-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-히드라지노-3-옥소프로필)카르바메이트를 35g(11.6%) 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 334; HPLC tR = 1.046 min. 1H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 0.01 (d, J=35.0 Hz, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.92 - 3.20 (m, 2H), 3.96 - 4.14 (m, 2H), 6.70 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

[0774] 단계 4: 화합물 4의 합성

[0775] 1L들이 둥근바닥 플라스크에 (1R,4S)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로

프로판]-4-카르복실산 (28.5g, 94mmol, 1.00당량), *tert*-부틸 (S)-

[0776] (2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-히드라지닐-3-옥소프로필)카르바메이트(35g, 104mmol, 1.10당량) 및 HATU (53.3g, 141mmol, 1.5당량)를 건조 테트라히드로푸란(300mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. DIPEA(30g, 235mmol, 2.5당량)를 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 2시간 동안 교반하고 고체를 여과하여 걸러냈다. 미가공생성물을 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/벤진 = 1/5~1/1)로 정제하여 노란색 고체의 형태로 미가공생성물 4를 60 g 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M+H]^+$ = 618; HPLC t_R = 1.320 min. ¹H NMR (클로로포름-d, 300 MHz): δ (ppm) 0.04-0.11 (m, 1H), 0.17 (d, 6H), 0.34-0.63 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.24-2.38 (m, 2H), 2.79 (s, 10H), 3.12 (dd, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.01-4.18 (m, 2H), 4.30 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.83-5.10 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 8.41 (dd, J=55.5, 3.8 Hz, 2H).

[0777] 단계 5: 화합물 5의 합성

[0778] 1L들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 4(60g, 97mmol, 1.00당량) 및 DIEA(52g, 388mmol, 4.00당량)을 디클로로메탄(500mL)에 용해한 용액을 첨가하였다. 이어서 버지스 시약(95g, 388mmol, 4.00당량)을 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(벤진/아세트산에틸 = 1/5~1/1)로 정제하여 노란색 고체의 형태로 생성물 5를 45g(두 단계를 거쳐 79%) 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M+H]^+$ = 600; HPLC t_R = 1.400 min. ¹H NMR(메탄올-d₄, 300 MHz): δ (ppm) 0.06 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.27 (dd, J=9.6, 5.1 Hz, 1H), 0.46 (dt, J=9.3, 5.3 Hz, 1H), 0.58-0.80 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 1.38 (s, 8H), 1.79 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J=18.4, 9.3 Hz, 1H), 2.89-3.20 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.54 (dd, J=13.8, 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.99 (q, J=11.1 Hz, 3H), 7.27-7.55 (m, 5H).

[0779] 단계 6: 화합물 6의 합성

[0780] 1L들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 5(45g, 75mmol, 1.00당량)를 테트라히드로푸란(500mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 Pd/C(10mg, 22.2%/m%)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(1atm)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 고체를 여과하여 걸러냈다. 결과적으로 얻은 여과물을 진공 하에서 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공생성물 6을 40 g 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M-H]^+$ = 510; HPLC t_R = 1.201 min.

[0781] 단계 7: 화합물 7의 합성

[0782] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 6(45g, 75mmol, 1.00당량)을 DMF(200mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 SO₃·Py(60g, 375mmol, 5.00당량)를 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 포화 NaH₂PO₄ 용액 400mL에 용해시키고, 이어서 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 30g을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 아세트산에틸(500mL × 2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 Na₂SO₄로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 연노란색 고체의 형태로 미가공생성물 7을 60g 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M+H]^+$ = 590; HPLC t_R = 1.702 min. ¹H NMR(메탄올-d₄, 300 MHz): δ (ppm) 0.06 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.28-0.60 (m, 2H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 8H), 1.87 (td, J=7.7, 7.2, 3.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.01 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.62-3.83 (m, 1H), 4.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=7.5, 6.0 Hz, 1H)

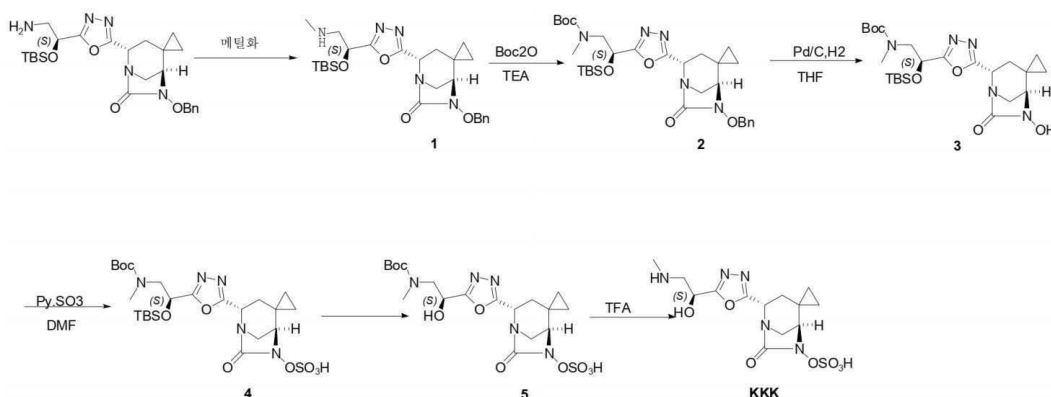
[0783] 단계 8: 화합물 8의 합성

[0784] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 중간체 7(60g, 101mmol, 1.00당량)을 테트라히드로푸란(300mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 3HF·Et₃N(80mL, 10.00당량)을 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (조건: C18 칼럼; 이동상: 아세토니트릴, 0%에서 100%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 220nm)로 정제하여 노란색 기름의 형태로 미가공생성물 8을 40 g 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M-H]^+$ = 474; HPLC t_R = 1.245 min. ¹H NMR(메탄올-d₄, 300 MHz): δ (ppm) 0.41 (t, J=6.3 Hz, 1H), 0.50 (dd, J=5.7, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 0.84 (td, J=10.1, 9.5, 3.9 Hz, 2H), 1.04 (d, J=7.4 Hz, 10H), 1.66 (d, J=4.9 Hz, 2H), 1.82 (d, J=15.4 Hz, 2H), 2.66 (dd, J=15.4, 7.7 Hz, 1H), 3.17-3.25 (m, 3H), 3.48 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.96 (t, J=6.1 Hz, 1H).

[0785] 단계 9: 화합물 JJJ의 합성

[0786] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 생성물 8(40g, 84mmol, 1.00당량)을 디클로로메탄(200mL) 및 트리플루오로아세트산(TFA)(60mL)에 용해한 용액을 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 120분간 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 0° C에서 진공 하에 농축하였다. 디에틸 에테르를 첨가하여 생성물을 고체로 현탁시켰다. 생성물을 원심분리로 회수하였다. 미가공생성물을 Prep-HPLC(조건: 이동상 A: 물(완충액 없음); 이동상 B: 아세트니트릴; 유속: 40mL/min; 구배: 7분 이내에 0%B에서 15%B; 검출기: 254, 220nm; tR = 3.4 min)로 정제하여 흰색 고체의 형태로 (1R,4S)-4-(5-((S)-2-아미노-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트(5g, 4단계에서 17.7%)를 수득하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺=376; HPLC tR = 0.838 min. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ (ppm) 0.38 (p, J=5.0 Hz, 1H), 0.42-0.55 (m, 1H), 0.58-0.74 (m, 2H), 1.77 (dd, J=16.1, 4.3 Hz, 1H), 2.29-2.66 (m, 1H), 2.96-3.21 (m, 1H), 3.28 (dt, J=12.4, 4.3 Hz, 1H), 3.43 (qd, J=8.3, 7.4, 4.3 Hz, 2H), 3.47-3.66 (m, 1H), 4.91 (dd, J=7.9, 4.2 Hz, 1H), 5.18-5.37 (m, 1H).

[0787] 실시예 63. 화합물 KKK의 합성



[0788]

[0789] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0790] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1R,4S)-4-(5-((S)-2-아미노-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-(벤질옥시)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온(4.0g, 7.8mmol, 1.0당량)을 테트라히드로푸란(80mL)에 용해한 용액, DIEA (4.0g, 31.2mmol, 4.0당량), 요오드화 메틸(CH₃I)(1.7g, 11.7mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 해당 혼합물을 진공 하에서 농축하고 아세트산에틸(100mL)을 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 물(2 × 80mL)과 식염수(2 × 80mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 압축하여 노란색 기름의 형태로 미가공 상태의 화합물 1을 4.0g 수득하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺=514; HPLC tR =1.469 min.

[0791] 단계 2: 화합물 2의 합성

[0792] 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1R,4S)-7-(벤질옥시)-4-(5-((S)-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온(4.0g, 단계 1의 미가공생성물)을 디클로로메탄(80mL)에 용해한 용액, Boc₂O(7.0g, 32mmol) 및 트리에틸아민(3.2g, 32mmol)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 플래시 C-18 칼럼 크로마토그래피(조건: 이동상: 아세트니트릴, 0%에서 100%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 220nm)로 정제하여 노란색 기름의 형태로 tert-부틸 ((2S)-2-(5-((1R,4S)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)(메틸)카르바메이트(300mg)를 수득하였다. m/z (ES+), [M+Na]⁺ = 636; HPLC tR = 3.092 min.

[0793] 단계 3: 화합물 3의 합성

[0794] 25mL들이 둥근바닥 플라스크에 tert-부틸 ((2S)-2-(5-((1R,4S)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)(메

틸)카르바메이트(300mg, 0.489mmol, 1.0당량)를 테트라히드로푸란(10mL)에 용해한 용액 및 Pd/C(0.1g)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(대기압)의 존재 하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공 상태의 *tert*-부틸 ((2*S*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(5-((1*R*,4*S*)-7-히드록시-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸)(메틸)카르바메이트를 200mg 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M+Na]^+$ = 546; HPLC t_R = 3.026 min.

[0795] 단계 4: 화합물 4의 합성

[0796] 25mL들이 둥근바닥 플라스크에 *tert*-부틸 ((2*S*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(5-((1*R*,4*S*)-7-히드록시-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸)(메틸)카르바메이트(200mg, 0.38mmol, 1.0당량)를 DMF(5mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 SO₃·Py(112mg, 1.9mmol, 5.00당량)를 조금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물에 포화 NaH₂PO₄ 용액 10mL를 첨가하였다. 이어서 테트라부틸 암모늄 하이드로젠 설페이트 150mg을 첨가하였다. 해당 용액을 아세트산에틸(2 × 10mL)로 희석하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 연노란색 고체의 형태로 미가공 상태의 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2,2,3,3,7,10,10-헵타메틸-8-옥소-4,9-디옥사-7-아자-3-실라운데칸-5-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트를 100mg 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M-H]^+$ = 602; HPLC t_R = 2.027 min.

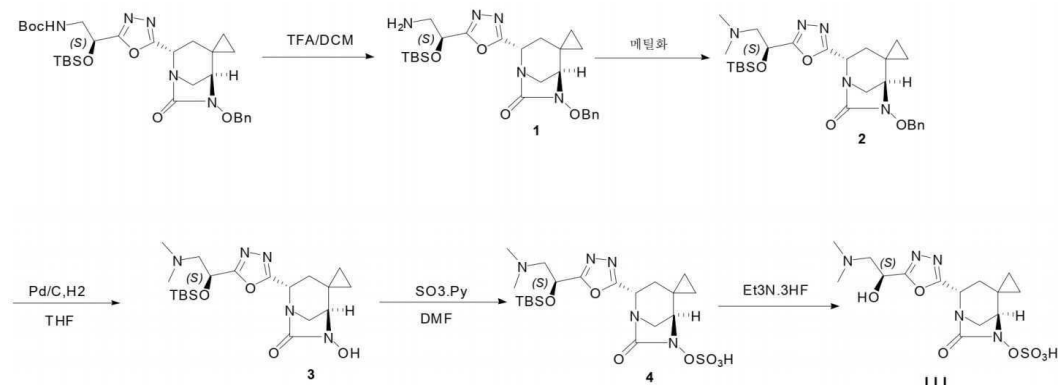
[0797] 단계 5: 화합물 5의 합성

[0798] 25mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2,2,3,3,7,10,10-헵타메틸-8-옥소-4,9-디옥사-7-아자-3-실라운데칸-5-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트(100mg, 0.165mmol, 1.0당량)를 THF(2mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 3HF·Et₃N(0.5mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 플래시 C-18 칼럼(조건: 이동상: 아세토니트릴, 0%에서 100%로 30분 이내에 증가; 검출기: UV 220nm)로 정제하여 노란색 기름의 형태로 미가공 상태의 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트를 50mg 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M-H]^+$ = 474; HPLC t_R = 1.261 min.

[0799] 단계 6: 화합물 KKK의 합성

[0800] 7-mL들이 둥근바닥 플라스크에 화합물 6(50mg, 0.10mmol, 1.00당량)을 디클로로메탄(1mL)에 용해한 용액을 첨가하고, TFA(0.25mL, 10.00당량)를 0° C에서 점적하여 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0° C에서 120분간 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 0° C에서 진공 하에 농축하였다. 디에틸 에테르를 첨가하여 생성물을 고체로 현탁시켰다. 생성물을 원심분리로 회수하였다. 미가공생성물을 Prep-HPLC(이동상 A: 물(0.1% 포름산); 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60mL/min; 구배: 7분 이내에 20%B에서 31%B; 검출기: 254/220nm; t_R = 5.43 min)로 정제하여 흰색 고체의 형태로 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트(20.6mg, 네 단계를 거쳐 10.84%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M-H]^+$ = 390; HPLC t_R = 0.746 min. ¹H NMR(D₂O, 400 MHz): δ (ppm) 0.35-0.66 (m, 2H), 0.68-0.85 (m, 2H), 1.86 (d, J =16.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J =16.1, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.19 (d, J =12.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J =12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J =3.7 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.99 (d, J =7.6 Hz, 1H), 5.43 (dd, J =8.2, 4.3 Hz, 1H).

[0801] 실시예 64. 화합물 LLL의 합성



[0802]

[0803] 단계 1: 화합물 1의 합성

[0804] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에, *tert*-부틸 ((2*S*)-2-(5-((1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-4-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)카르바메이트(4.0g, 8.3mmol, 1.0당량)를 디클로로메탄(40mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 트리플루오로아세트산(20mL, 18.0당량)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 디클로로메탄(50mL)을 첨가하고, 탄산수소나트륨(2 × 30mL)과 식염수(30mL)로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조하고 진공 하에서 농축하여 노란색 고체의 형태로 미가공 상태의 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-아미노-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-(벤질옥시)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온을 4.0g 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 500; HPLC t_R = 1.061 min.

[0805]

단계 2: 화합물 2의 합성

[0806] 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-아미노-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-(벤질옥시)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온(2.0g, 3.9mmol, 1.0당량)을 테트라히드로푸란(40mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 DIEA(2.0g, 15.6mmol, 4.0당량) 및 CH₃I(1.14g, 7.8mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 해당 혼합물을 진공 하에서 농축하고 아세트산에틸(100mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 물(2 × 40mL) 및 식염수(2 × 40mL)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조하고 진공 하에 농축하였다. 미가공생성물을 TLC(아세트산에틸)로 정제하여 노란색 기름의 형태로 (1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-4-(5-((*S*)-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(디메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온(380mg, 두 단계를 거쳐 21.6%)을 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 528; HPLC t_R = 1.561 min.

[0807]

단계 3: 화합물 3의 합성

[0808] 25mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1*R*,4*S*)-7-(벤질옥시)-4-(5-((*S*)-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(디메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온(380mg, 0.489mmol, 1당량)을 테트라히드로푸란(10mL)에 용해한 용액 및 Pd/C(0.1 g)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 H₂(대기압)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 걸러냈다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 흰색 고체의 형태로 미가공 상태의 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(디메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-히드록시-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온을 330mg 수득하였다. *m/z* (ES⁺), [M+Na]⁺ = 438; HPLC t_R = 0.821 min.

[0809]

단계 4: 화합물 4의 합성

[0810] 25mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(디메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-히드록시-5,7-디아자스피로[비스클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-6-온(330mg, 0.76mmol, 1.0당량)을 DMF(10mL)에 용해한 용액을 첨가하고, 이어서 SO₃·Py(221 mg, 3.8mmol, 5.00당량)를 조

금씩 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물에 포화 NaH_2PO_4 용액 10mL를 첨가하고, 이어서 테트라부틸나트륨 하이드로젠 설페이트 250mg을 첨가하였다. 해당 용액을 아세트산에틸 $2 \times 15\text{mL}$ 로 추출하였다. 유기상을 합치고 황산나트륨으로 건조한 후 진공 하에서 농축하여 연노란색 고체의 형태로 미가공 상태의 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(디메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트 100mg을 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M-H]^+ = 518$; HPLC $t_R = 0.872$ min.

[0811] 단계 5: 화합물 LLL의 합성

[0812] 25mL들이 둥근바닥 플라스크에 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(디메틸아미노)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트(100mg, 0.165mmol, 1.0당량)를 테트라히드로푸란(2mL)에 용해한 용액 및 $3\text{HF} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ (0.5mL)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 미가공생성물을 Prep-HPLC(이동상 A: 물(0.1% 포름산); 이동상 B: 아세트니트릴; 유속: 25mL/min; 구배: 7분 이내에 5%B에서 14%B; $t_R = 5.28, 7.24$ min)로 정제하여 노란색 기름의 형태로 (1*R*,4*S*)-4-(5-((*S*)-2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-옥소-5,7-디아자스피로[비시클로[3.2.1]옥탄-2,1'-시클로프로판]-7-일 하이드로젠 설페이트(14.8mg, 세 단계를 거쳐 19%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 404$; HPLC $t_R = 1.448$ min. ¹H NMR(D_2O , 400 MHz): δ (ppm) 0.32-0.65 (m, 2H), 0.62-0.87 (m, 2H), 1.85 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.43-2.77 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 3.17 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=12.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.63-3.90 (m, 2H), 4.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=10.0, 3.9$ Hz, 1H).

[0813] 생물학적 실험

[0814] 1. 물질

[0815] 1.1. 균주

표 1

[0816]

세균	No.	β -락타마제	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
			이미페넴	세프라지딴	암피실린
클렙시엘라 뉴모니아(<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	XNWB 0001	KPC-1/2	64-128	64-128	>32
클렙시엘라 뉴모니아(<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	XNWB 0002	KPC-2, SHV-5	32-64	128	>32
클렙시엘라 뉴모니아(<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	XNWB 0003	KPC-11, SHV-12	8-16	>128	>32
클렙시엘라 뉴모니아(<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	XNWB 0004	KPC-2, SHV-12	64	>128	>32
클렙시엘라 뉴모니아(<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	XNWB 0005	KPC-3	32-64	>128	>32
클렙시엘라 뉴모니아(<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	XNWB 0006	CTX-M-15, SHV	0.125-0.5	>128	>32
아시네토박터 바우마니(<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>A. baumannii</i>)	XNWB 0007	AmpC	32-64	64	>32
녹농균(<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	XNWB 0008	AmpC	16-32	128	>32
대장균(<i>Escherichia coli</i> , <i>E. coli</i>)	XNWB 0009	SHV-5A	0.125-0.5	16-32	>32
대장균(<i>Escherichia coli</i> , <i>E. coli</i>)	XNWB 0010	SHV-2	≤ 0.125	4-16	>32
엔테로박터 에어로게네스(<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>E. aerogenes</i>)	XNWB 0011	TEM-10	0.5-1	0.5-1	>32

[0817] 1.2. 배양배지

- [0818] 트립티카아제 대두 한천(TSA)(BD BBL 211043)
- [0819] 카티온 조절형 Mueller Hinton 브로스(CAMHB)(BD BBL 212322)
- [0820] **1.3. 시약 및 소모품**
- [0821] 이미페넴(USP 1337809)
- [0822] 세프트리지딤(USP 1098129)
- [0823] 암피실린(USP 1033000)
- [0824] 3-(N-모르폴리닐)프로판술포산 4-모르폴린프로판술포산(MOPS)(Sigma M1254)
- [0825] 일회용 플레이트, 100 mm(VWR 25384-302)
- [0826] 96웰 마이크로타이터 플레이트(Greiner 650162)
- [0827] **2. 방법**
- [0828] **2.1. 세균의 해동**
- [0829] 최소억제농도(MIC) 테스트에서 쓰이는 균주를 -80°C 의 ULT 냉동고에서 동결시켰다가 사용 이틀 전에 해동하였다. 멸균접종루프를 이용하여 소량의 동결 균주를 끓여낸 다음, 접종을 위해 TSA 고체배양접시에 희선도말법으로 도말 후, 통상 대기환경에 재치하고 20~24시간 동안 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 배양하였다.
- [0830] 멸균접종루프를 이용하여 배양접시에서 유사한 형태를 가지는 콜로니 5~10개를 채취한 다음, 적절한 고체배양접시에 다시 희선도말로 도말하였다. 이어서 배양을 위해 접시를 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 20~24시간 동안 통상 인큐베이터에 재치하였다.
- [0831] **2.2. 세균접종원 준비**
- [0832] 액체배지를 4°C 의 냉장고에서 꺼내 실온에서 가온하였다.
- [0833] 5~10개의 단일 세균 콜로니를 고체배양접시에서 골라내 0.9% NaCl 500 μL 에 재현탁하고, 분광광도계를 사용하여 OD600을 0.1~0.15로 조절하였다.
- [0834] 이어서 $1.1\times$ CAMHB로 세균을 300배 희석하였다.
- [0835] **2.3. 테스트 플레이트 준비**
- [0836] 테스트용 96웰 플레이트
- [0837] 칼럼 A-H의 테스트 화합물: 최고 최종 테스트농도가 64 $\mu\text{g/mL}$ 또는 32 $\mu\text{g/mL}$. 2배 희석.
- [0838] 증식대조군(GC): $1.1\times$ CAMHB 함유 세균 접종원 및 화합물 용매를 사용. 화합물은 사용하지 않음.
- [0839] 멸균대조군(SC): $1.1\times$ CAMHB 및 화합물 용매를 사용. 화합물은 사용하지 않음.
- [0840] 테스트 화합물의 희석: 테스트 화합물을 모두 디메틸설폭시드(DMSO)에 용해하여 희석함. 3.2mg/mL($50 \times 64 \mu\text{g/mL}$)의 화합물 170 μL 를 희석 마스터 플레이트의 칼럼 1의 웰(A1~H1)에 투입하고, DMSO 85 μL 를 다른 칼럼의 웰에 투입하였다. 각 화합물을 순차적으로 2배 희석하였다(즉, 화합물 85 μL 를 칼럼 1에서 칼럼 2로 피펫팅하고 균일하게 혼합하고, 화합물 85 μL 의 화합물을 칼럼 2에서 칼럼 3으로 피펫팅하고 균일하게 혼합하고, 화합물 85 μL 를 칼럼 3에서 칼럼 4로 피펫팅하고 균일하게 혼합하는 방식으로, 칼럼 11까지 희석하였다).
- [0841] 이미페넴 및 세프트리지딤 첨가제 조제: 이미페넴 및 세프트리지딤을 10mM MOPS 완충액에 용해하였다. 50 $\mu\text{g/mL}$ ($12.5 \times 4 \mu\text{g/mL}$)의 이미페넴 110 μL 또는 100 $\mu\text{g/mL}$ ($12.5 \times 8 \mu\text{g/mL}$)의 세프트리지딤 110 μL 를 첨가제 플레이트의 칼럼 1~11에 투입하고, 칼럼 12에 MOPS 완충액 110 μL 를 첨가하였다.
- [0842] 암피실린 첨가제 조제: 암피실린을 ddH₂O에 용해하였다. 100 $\mu\text{g/mL}$ ($12.5 \times 8 \mu\text{g/mL}$)의 암피실린 30 μL 를 첨가제 플레이트의 칼럼 1~11에 투입하고, 칼럼 12에 ddH₂O 30 μL 를 첨가하였다.
- [0843] 테스트 화합물 희석 마스터 플레이트의 각 화합물을 2 μL 씩 검정 플레이트의 대응 웰에 옮겼다. 그동안, 100% DMSO 2 μL 를 화합물이 없는 웰(GC 및 SC 웰)에 투입하였다. (1) 이미페넴 첨가제 플레이트의 이미페넴 8 μL 를 검정 플레이트의 대응 웰에 옮기고, (2) 세프트리지딤 첨가제 플레이트의 세프트리지딤 8 μL 를 검정 플레이트의 대

응 웰에 옮기고, (3) 암피실린 첨가제 플레이트의 암피실린 8 μ L를 검정 플레이트의 대응 웰에 옮겼다.

[0844] 대응하는 세균접종원 90 μ L를 검정 플레이트의 웰(SC웰 제외)에 첨가하였다.

[0845] 1.1X CAMHB 배지 90 μ L를 SC웰에 첨가하였다.

[0846] 이어서, 6개의 검정 플레이트를 멸균 커버로 덮었다. 검정 플레이트의 혼합물을 1000rpm에서 30초간 원심분리하고, 마이크로플레이트 오실레이터로 800rpm에서 1분간 진동시켜 균일하게 혼합한 다음, 통상 인큐베이터에 재치하여 35 $\pm$ 2°C에서 16~20시간 동안 배양하였다.

[0847] 2.4. 콜로니 계수

[0848] 접종 세균을 액체배지로 10⁻¹ 내지 10⁻⁷까지 희석하였다(예: 세균접종원 100 μ L + 1.1X CAMHB 900 μ L).

[0849] 상기의 세균희석액 100 μ L를 TSA 플레이트에 균일하게 바르고, 희석마다 2회씩 반복하였다. 10분간 TSA에 배양 배지를 흡수시킨 후, 플레이트를 거꾸로 뒤집어서 인큐베이터에 재치하고 35 $\pm$ 2°C에서 24시간 동안 배양하였다.

[0850] 2.5. 최소억제농도 기록 및 콜로니 계수

[0851] 화합물 관리시스템으로 각 분석 플레이트의 바코드와 화합물 할당이 정확한지의 여부를 확인하였다.

[0852] 검정 플레이트를 플레이트 리딩 디바이스에 재치하고 검경을 조정하여 각 웰 내의 세균 증식상태를 관찰 및 기록하였다. 아울러 각 검정 플레이트를 QCount 소프트웨어로 촬영하였다.

[0853] 각 화합물의 최소억제농도를 임상검사표준협회(Clinical and Laboratory Standards Institute)의 가이드라인에 따라 기록하였다.

[0854] 서로 다른 세균접종원을 TSA 플레이트에 접종하여 형성한 콜로니를 계수하고 세균 부하를 산출하였다.

[0855] 3. 결과

[0856] 3.1. 제 1부: 세균에 대한 본 발명 화합물의 MIC 검정

[0857] 본 발명 화합물 및 항생물질(이미페넴, 세프트리지덤, 암피실린)의 11개 군주에 대한 최소억제농도를 임상검사표준협회의 지침에 따른 배지미량희석법에 따라 시험하였다. 테스트 화합물을 이미페넴, 세프트리지덤, 암피실린과 조합한 경우의 효과도 시험하였다. 화합물을 최고 검출 농도 64 μ g/mL에서 2배 희석하여 96웰 플레이트에 투입하였다. 테스트 화합물을 일정 농도의 이미페넴(4 μ g/mL), 세프트리지덤(8 μ g/mL) 및 암피실린(8 μ g/mL)과 조합하여 시험하였다. 검정 플레이트의 세균접종원을 TSA에서 소생시켜 CAMHB로 희석하였다. 한편 증식대조군(GC웰)과 멸균대조군(SC웰)을 검정 플레이트에 세팅하였다. 검정 플레이트를 통상의 인큐베이터에 재치하여 35 $\pm$ 2°C에서 16~20시간 동안 배양한 후, 각 세균에 대한 각 화합물 조합의 최소억제농도를 관찰하고 기록하였다. 결과를 표 2~4로 정리하였다.

[0858] 표 2: 정균(bacteriostasis)을 목적으로 세프트리지덤(8 μ g/mL)과 조합한 테스트 화합물의 최소 농도(μ g/mL)

표 2

테스트 화합물	클렙시엘라 뉴모니아						아시네토박터 바우마니	녹농균
	XNWB 0001	XNWB 0002	XNWB 0003	XNWB 0004	XNWB 0005	XNWB 0006	XNWB 0007	XNWB 0008
아비박탐	A	A	A	A	A	A	C	A
렐레박탐	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 1	A	A	A	B	A	A	C	C
실시예 2	A	A	A	B	A	A	C	C
실시예 3	B	A	B	B	B	A	C	C
실시예 4	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 5	A	A	A	B	B	A	C	C
실시예 6	A	A	B	B	B	A	C	C
실시예 7	B	A	B	B	B	A	C	C
실시예 8	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 9	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 10	A	A	A	A	A	A	C	B

실시예 11	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 12	B	A	A	B	A	A	C	C
실시예 13	A	A	A	B	A	A	B	B
실시예 14	A	A	B	B	B	A	C	C
실시예 54	B	A	B	C	C	A	C	C
실시예 34	A	A	A	B	B	A	C	C
실시예 33	B	A	C	C	B	A	C	C
실시예 35	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 32	B	A	B	C	C	B	C	C
실시예 36	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 37	A	A	B	B	A	A	C	C
실시예 38	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 39	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 40	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 41	A	A	A	B	A	A	C	C
실시예 42	A	A	A	B	A	A	C	C
실시예 43	A	A	B	B	A	A	C	B
실시예 44	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 45	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 47	B	A	C	C	C	B	C	C
실시예 15	A	A	A	B	A	A	C	C
실시예 16	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 17	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 18	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 19	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 20	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 21	A	A	A	B	B	A	C	C
실시예 22	B	A	B	C	B	A	C	C
실시예 23	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 24	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 48	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 49	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 50	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 51	A	A	B	C	B	A	C	B
실시예 52	A	A	B	B	B	A	C	C
실시예 25	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 26	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 53	A	A	A	B	A	A	C	B
실시예 27	A	A	B	B	A	A	C	A
실시예 28	A	A	A	B	A	A	C	A
실시예 29	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 30	B	A	A	B	B	A	C	C
실시예 31	A	A	A	B	A	A	C	C
실시예 55	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 56	A	A	A	A	A	A	C	B

[0860] A: < 8 µg/mL; B: 8-16 µg/mL; C: 16-128 µg/mL

[0861] 표 3: 정균(bacteriostasis)을 목적으로 이미페넴(4 µg/mL)과 조합한 테스트 화합물의 최소 농도(µg/mL)

표 3

[0862]

테스트 화합물	클렙시엘라 뉴모니아						아시네토박터 바우마니	녹농균
	XNWB 0001	XNWB 0002	XNWB 0003	XNWB 0004	XNWB 0005	XNWB 0006	XNWB 0007	XNWB 0008
아비박탐	A	A	A	A	A	A	C	A
렐레박탐	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 1	A	A	A	A	A	A	C	C

실시예 2	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 3	B	A	A	A	A	A	C	C
실시예 4	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 5	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 6	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 7	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 8	A	A	A	A	A	A	A	A
실시예 9	A	A	A	A	A	A	A	A
실시예 10	A	A	A	A	A	A	A	A
실시예 11	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 12	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 13	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 14	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 54	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 34	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 33	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 35	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 32	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 36	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 37	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 38	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 39	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 40	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 41	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 42	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 43	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 44	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 45	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 47	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 15	A	A	A	A	A	A	C	B
실시예 16	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 17	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 18	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 19	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 20	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 21	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 22	A	A	A	A	A	A	C	C
실시예 23	A	A	A	A	A	A	B	A
실시예 24	A	A	A	A	A	A	A	B
실시예 48	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 49	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 50	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 51	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 52	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 25	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 26	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 53	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 27	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 28	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 29	A	A	A	A	A	A	C	A
실시예 30	A	A	A	A	A	A	B	C
실시예 31	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 55	A	A	A	A	A	A	A	A
실시예 56	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 61	A	A	A	A	A	A	B	B
실시예 62	A	A	A	A	A	A	A	B

[0863] A: < 8 μg/mL; B: 8-16 μg/mL; C: 16-128 μg/mL

[0864] 표 4: 정균(bacteriostasis)을 목적으로 암피실린(8 μg/mL)과 조합한 테스트 화합물의 최소 농도(μg/mL)

표 4

테스트 화합물	대장균	대장균	엔테로박터 에어로게네스
	XNWB 0009	XNWB 0010	XNWB 0011
실시예 2	A	A	A
실시예 3	A	B	C
실시예 4	A	A	B
실시예 13	A	A	A
실시예 14	A	4	B
실시예 41	A	A	B
실시예 43	A	A	B
실시예 45	A	A	A

[0866] A: < 8 μg/mL; B: 8-16 μg/mL; C: 16-128 μg/mL

[0867] 상기 결과에 따르면, 독립적 시험에서 β-락타마제 억제제는 모두 항균활성(MIC > 64 μg/mL)을 나타내지 않았으며, 테스트 화합물을 이미페넴, 세프트리지덤 또는 암피실린과 조합하면 그 정도는 다르되 β-락타마제 함유 약물 내성을 가지는 균주에 대한 이미페넴, 세프트리지덤 또는 암피실린의 항균 효과를 향상시킬 수 있다.