



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월10일

(11) 등록번호 10-1733441

(24) 등록일자 2017년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)  
A61K 31/433 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 417/14 (2013.01)  
A61K 31/427 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7024716

(22) 출원일자(국제) 2015년03월23일

심사청구일자 2016년09월07일

(85) 번역문제출일자 2016년09월07일

(65) 공개번호 10-2016-0110541

(43) 공개일자 2016년09월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/022011

(87) 국제공개번호 WO 2015/148379

국제공개일자 2015년10월01일

(30) 우선권주장

61/969,735 2014년03월24일 미국(US)

62/088,304 2014년12월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP00093376 A2

WO2012073138 A1

WO2013110643 A1

J. Med. Chem. 2013, 56, 5541-5552

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

오라크, 비렌더 싱

캐나다 와이1에이 0비5 유콘주 화이트호스 키웨노  
드라이브 95 비

카사레즈, 안토니

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨  
이 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리  
서치, 인크.

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 24 항

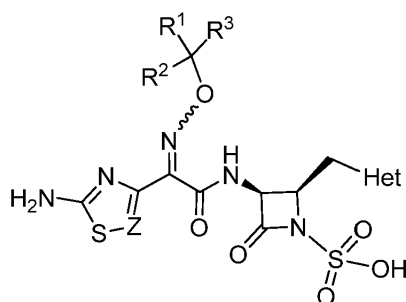
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 박테리아 감염의 치료를 위한 모노박탐 유기 화합물

### (57) 요약

본 발명은 일반적으로 본원에 추가로 기재된 바와 같은 화학식 I의 항박테리아 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 제제에 관한 것이다. 특정 측면에서, 본 발명은 그람-음성 박테리아로 인한 것들과 같은 감염을 치료하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

*A61K 31/433* (2013.01)  
*A61K 31/4439* (2013.01)  
*A61K 31/454* (2013.01)  
*A61K 31/4545* (2013.01)  
*A61K 31/496* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**린, 시아오둥**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**린드발, 미카**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**매켄로, 글렌**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**모서, 하인즈 언스트**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**레크, 폴커트**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**찬드라, 메일리아나**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**시몬스, 로버트 로웰**

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

**이프루, 아레가헨**

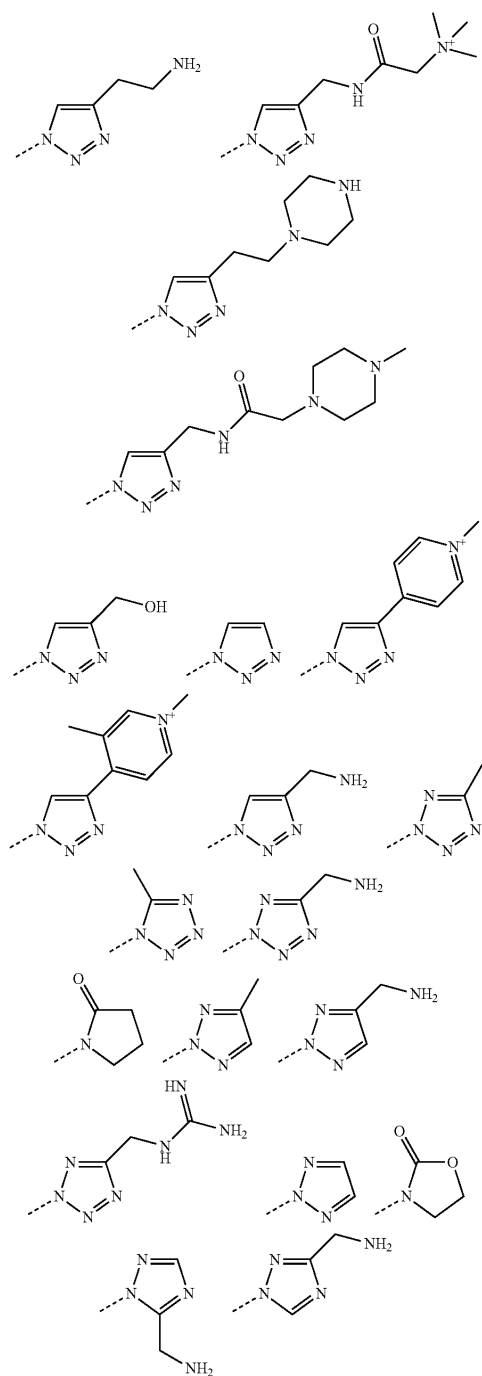
미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.

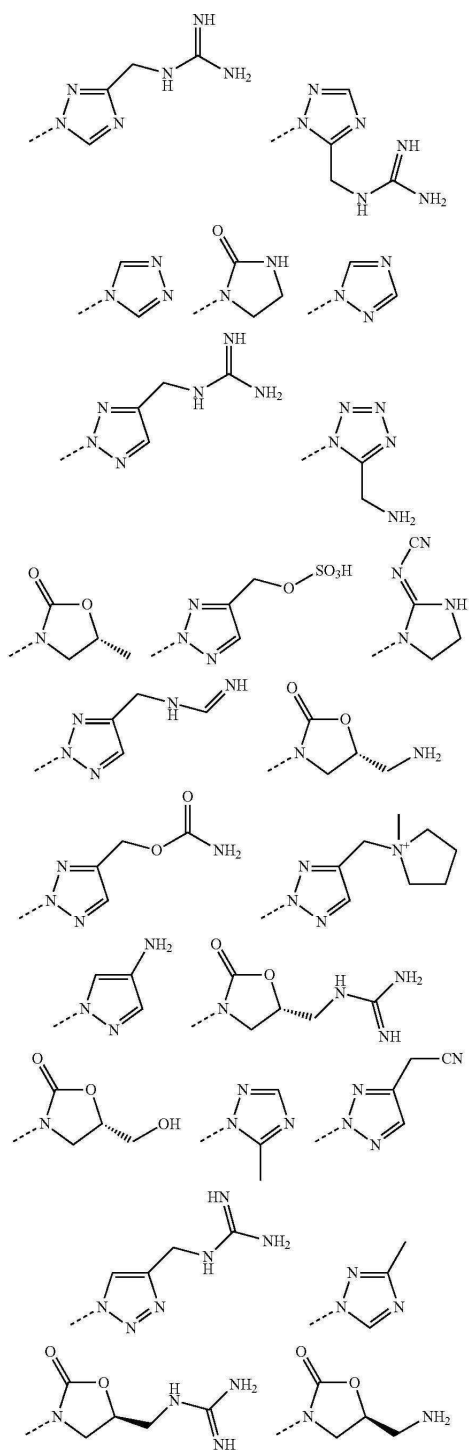
**주, 청밍**

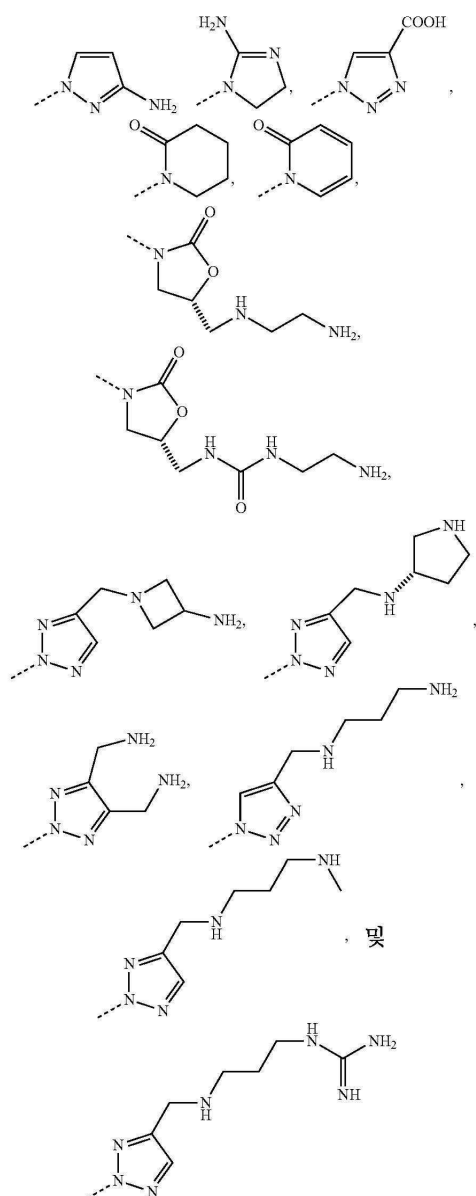
미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이  
 5300 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.



Het 는



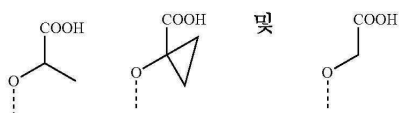




로부터 선택된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 기  $-O-CR^1R^2R^3$ 이

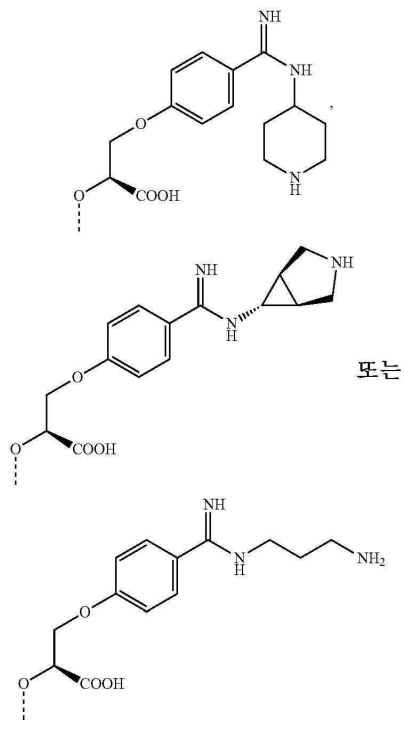


로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 3

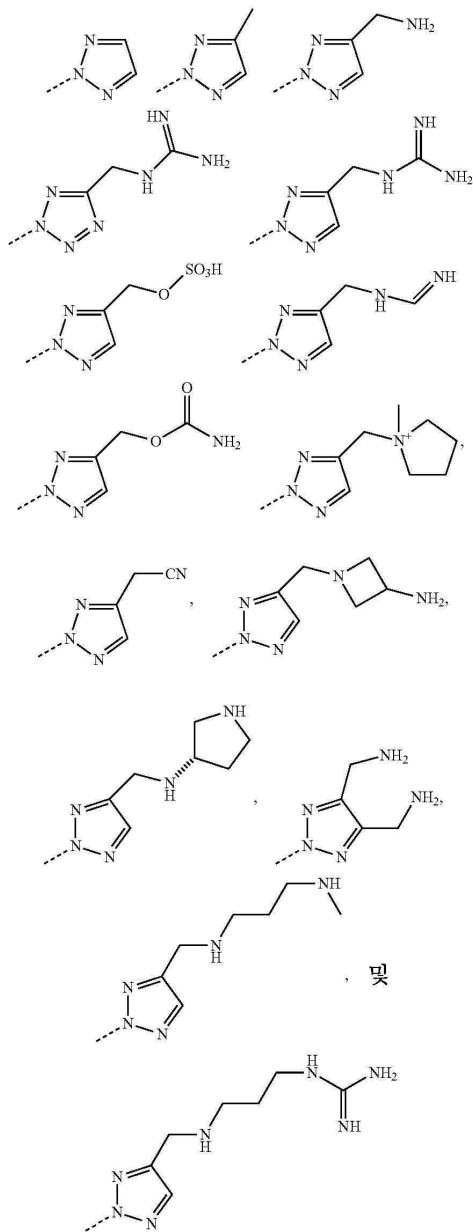
제1항에 있어서, 기  $-O-CR^1R^2R^3$ 이



인  
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, Het가



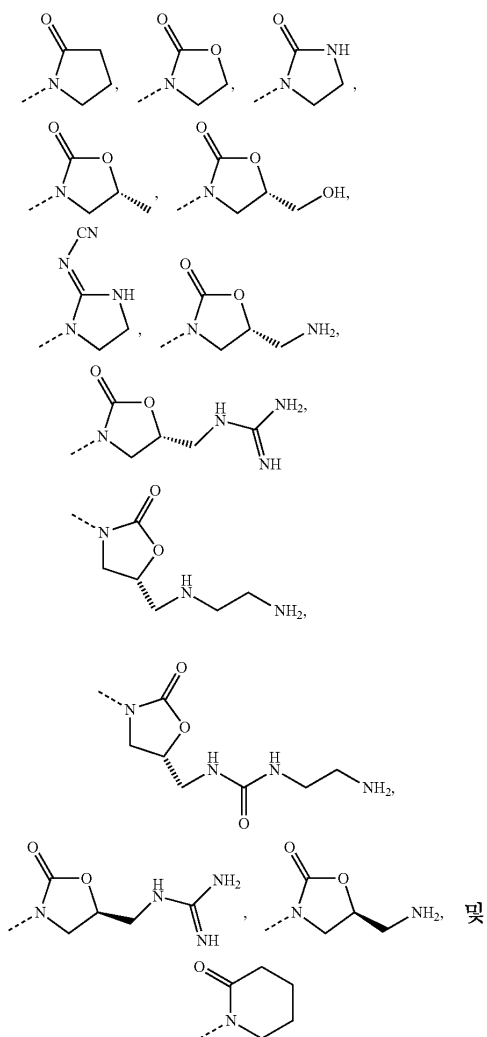
로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



## 청구항 5

제1항에 있어서, Het가

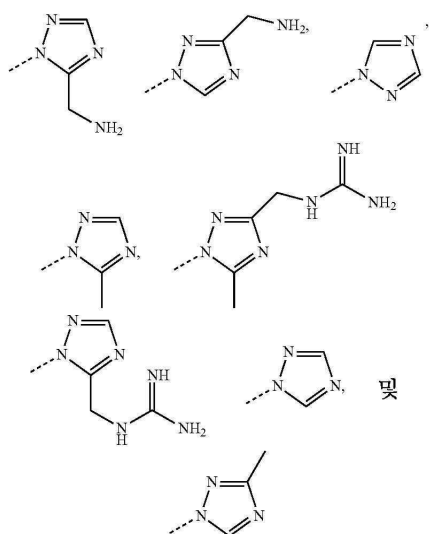


로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



제1항에 있어서, Het가



로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 8

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((3-(2-아미노에틸)우레이도)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((2-아미노에틸)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산; 및

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산,

또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 9

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미

노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(2-아미노에틸)카르바미도일)페녹시)프로판산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-구아니디노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4,5-비스(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((S)-피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)카르바미도일)페녹시)프로판산; 및

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(3-아미노프로필)카르바미도일)페녹시)프로판산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((3-(2-아미노에틸)우레이드)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산; 및

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((2-아미노에틸)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산; 및

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산,

또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)

-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(2-아미노에틸)카르밤이미도일)페녹시)프로판산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 13

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-구아니디노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4,5-비스(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 14

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물:

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-(((S)-피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)카르밤이미도일)페녹시)프로판산; 및

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(3-아미노프로필)카르밤이미도일)페녹시)프로판산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 15

제1항의 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 그람-음성 박테리아 감염을 치료하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택된 것인 제약 조성물:

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((3-(2-아미노에틸)우레이도)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((2-아미노에틸)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제

티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산; 및

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산,

또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택된 것인 제약 조성물:

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(구아니디노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-(아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(2-아미노에틸)카르바미도일)페녹시)프로판산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((3-구아니디노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((4,5-비스(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-(((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-(((4-(((S)-피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)카르바미도일)페녹시)프로판산; 및

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(3-아미노프로필)카르바미도일)페녹시)프로판산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 18

제15항에 있어서, 항박테리아제, 면역조절제 및 베타-락타마제 억제제로부터 선택된 제2 치료제를 더 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 제2 치료제가 베타-락타마제 억제제인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택된 것인 제약 조성물:

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-(아미노메틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((3-(2-아미노에틸)우레이도)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-(((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포

아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산; 및

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산,

또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 21

제18항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택된 것인 제약 조성물:

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((4-구아니디노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(2-아미노에틸)카르바미도일)페녹시)프로판산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((3-구아니디노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((4,5-비스(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((S)-피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산;

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)카르바미도일)페녹시)프로판산; 및

(S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(3-아미노프로필)카르바미도일)페녹시)프로판산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 22

제1항에 있어서, 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

## 청구항 23

제16항에 있어서, 화합물이 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

## 청구항 24

제20항에 있어서, 화합물이 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리

딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 신규  $\beta$ -락탐 화합물, 및 그의 제조법 및 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 락탐 고리가 모노시클릭인 신규  $\beta$ -락탐 화합물, 및 특별히 그람-음성 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 지난 수십년에 걸쳐, 항미생물 내성의 빈도 및 심각한 감염성 질환과의 그의 관련성이 놀라운 비율로 증가된 바 있다. 병원내 병원체 중에서 내성의 증가하는 유병률은 특히 당혹스러운 것이다. 미국에서 매년 발생하는 2백



만건을 초과하는 병원내 감염 중에서, 50 내지 60%는 박테리아의 항미생물제-내성 균주로 인한 것이다. 통상적으로 사용되는 항박테리아제에 대한 내성의 높은 비율은 병원내 감염과 연관된 이환율, 사망률 및 비용을 증가시킨다. 미국에서, 병원내 감염은 연간 77,000건을 초과하는 사망 및 매년 대략 \$5 내지 \$10십억의 비용에 기여하거나 이를 유발하는 것으로 생각된다.

[0003] 그람-음성 내성의 중요한 원인은 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 및 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*)에서의 광역-스펙트럼 β-락타마제 (ESBL), 세린 카르바페네마제 (KPC) 및 메탈로-β-락타마제 (예를 들어 NDM-1), 엔테로박터(*Enterobacter*) 종 및 시트로박터 프레운다이(*Citrobacter freundii*) 중의 고수준 3세대 세팔로스포린 (AmpC) β-락타마제 내성, 및 슈도모나스(*Pseudomonas*), 아시네토박터(*Acinetobacter*) 및 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*)에서 관찰된 다중 약물-내성 유전자를 포함한다. 항박테리아 내성의 문제는 다중 항박테리아제에 대해 내성인 박테리아 균주의 존재에 의해 심각해진다. 예를 들어, 클레브시엘라 뉴모니아에 보유 NDM-1 메탈로-β-락타마제는 NDM-1을 보유하는 동일한 플라스미드 상에서 추가의 세린-β-락타마제를 빈번히 보유한다.

[0004] 따라서 신규 항박테리아제, 특히 기존 약물-내성 미생물에 대해 효과적이거나, 신규 박테리아 내성의 발생에 대해 보다 덜 감수성인 항박테리아 화합물에 대한 필요가 존재한다. 본 발명은 이러한 화합물을 제공한다.

### 발명의 내용

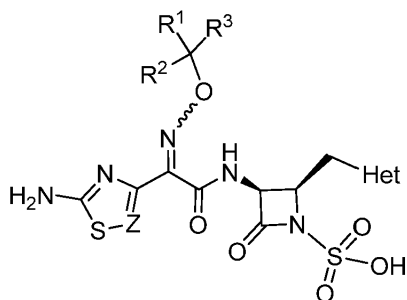
[0005] 본 발명은 신규 화합물, 상기 화합물을 포함한 제약 제제, 및 이러한 화합물의 사용 방법 및 박테리아 감염을 갖는 환자의 치료를 위한 조성물을 포함한다. 화합물은 모노시클릭 베타-락탐 고리를 포함하며, 정상 박테리아 세포벽에 요구되는 펩티도글리칸의 생합성에 수반되는 페니실린-결합 단백질 (PBP)의 억제에 의해 전형적으로 작동하는 모노박탐이다. 이러한 부류의 일부 공지된 구성원은 아스트레오남 및 카루모남을 포함한다. 다른 모노박탐 화합물은 W02013/110643 및 W02012/073138에 개시되어 있다. 화합물은 주로 그람-음성 박테리아에 대해 효과적이다.

[0006] 본 발명의 화합물은 아스트레오남과 같은 이전 모노박탐에 대해 보다 덜 감수성인 병원체 예컨대 KPC 생산 클레브시엘라 뉴모니아에를 포함한, 살모넬라(*Salmonella*), 이. 콜라이(*E. coli*), 클레브시엘라 뉴모니아에, 프로테우스(*Proteus*), 엔테로박터, 세라티아(*Serratia*) 및 시트로박터를 포함한 엔테로박테리아세아에(*Enterobacteriaceae*), 뿐만 아니라 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 부르크홀데리아(*Burkholderia*), 모락셀라(*Moraxella*) 및 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*)를 포함한 비-발효 박테리아로 인한 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0007] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항생제와 조합되어 사용될 수 있고, 특정 병원체에 대해 본 발명의 화합물의 활성을 강화하거나 또는 특정 병원체에 대해 본 발명의 화합물에 대한 박테리아 내성의 빈도 또는 정도를 감소시키는 화합물 예컨대 베타-락타마제 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 베타-락타마제 억제제는 아미박탐, 타조박탐, 술박탐 및 클라불란산을 포함한다.

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 (본원에 개시된 이러한 화합물의 변형물 포함) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0009] <화학식 I>



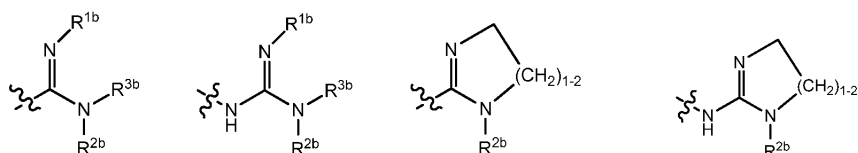
[0010]

[0011] 상기 식에서

[0012] Z는 CR<sup>4</sup> 또는 N이고;

- [0013]  $R^1$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;
- [0014]  $R^2$ 는 H,  $C_1-C_4$  알킬, 및  $-COOH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나
- [0015] 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께  $C_3-C_6$  시클로알킬 고리 및 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 4-6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 고리를 형성하고;
- [0016]  $R^3$ 은 H,  $-COOH$ , 및  $-L^1-W-(CH_2)_{0-2}-X-R^5$ 로부터 선택되고;
- [0017]  $R^4$ 는 H 또는 할로이고;
- [0018] 각각의  $L^1$ 은 독립적으로 직쇄 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌이고;
- [0019] W는 결합, O, NH 또는 S이고;
- [0020] X는 페닐, 또는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴 고리이고; 여기서 페닐 및 5-6원 헤테로아릴은  $C_{1-4}$  알킬, 히드록시,  $-CN$ , F,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬) 및  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0021]  $R^5$ 는



[0022] ; ; 및

[0023] 로부터 선택되고;

[0024] 여기서  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , 및  $R^{3b}$ 는 독립적으로 수소, 히드록시, CN,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 고리원으로서 N, O 또는 S를 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 고리원으로서 N, O 또는 S를 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴은 Y로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0025] 여기서  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 O 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있으며, 상기 헤테로시클릴은 Y에 의해 임의로 치환되고;

[0026] Y는 F, CN,  $-NH_2$ , Q,  $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$ ,  $-L^2-OR^{10}$ ,  $-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-N^+(R^{11})_3$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$ ,  $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-O-C(O)OR^{10}$ ,  $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$ ,  $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-CON(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$ ,  $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-O-SO_3R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0027]  $L^2$ 는 독립적으로 각 경우에 결합, 또는  $NH_2$ , OH, 또는 F로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌이고;

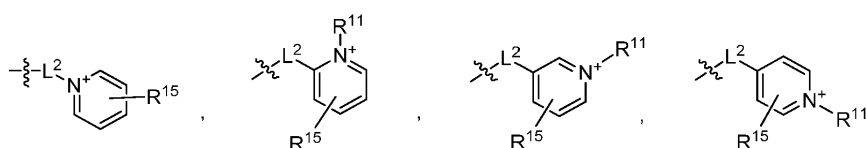
[0028] Het는 4-6원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로아릴 고리는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며, Y, OH,  $NH_2$ ,  $-C(O)NR^{10}_2$ , 및 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릭 고리는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된

택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하며, 할로, Y, Y로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, =NR<sup>10</sup>, =N-OR<sup>10</sup>, =N-CN, 및 옥소로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환되고;

[0029] Het는 고리원으로서 N-R<sup>10</sup>, O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하며, 1 또는 2개의 R<sup>16</sup>으로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합되고;

[0030] R<sup>10</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 H, 또는 OH, NH<sub>2</sub> 또는 Q로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0031] Q는 -L<sup>2</sup>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>2</sup>-N<sup>+</sup>(R<sup>14</sup>)<sub>3</sub>, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-C(=NR<sup>13</sup>)-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-CR<sup>13</sup>(=NR<sup>13</sup>), -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-L<sup>2</sup>-Cy, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-C(=NR<sup>13</sup>)-NR<sup>13</sup>-L<sup>2</sup>-Cy, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-C(=NR<sup>13</sup>)-L<sup>2</sup>-Cy, -L<sup>2</sup>-Cy-L<sup>2</sup>-R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-Cy-L<sup>2</sup>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-L<sup>2</sup>-Ar, -L<sup>2</sup>-S-L<sup>2</sup>-Cy, -L<sup>2</sup>-NR<sup>13</sup>-(C=O)-O-R<sup>13</sup>,



[0032]

로부터 선택되고,

[0033]

각각의 Cy는 독립적으로 3-6원 시클로알킬 또는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하며, 5-6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합된 3-6원 헤테로시클릭이고, 여기서 각각의 Cy는 할로, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, R<sup>14</sup>, 히드록시, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0035] Ar은 할로, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, R<sup>14</sup>, 히드록시, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0036] R<sup>11</sup>은 독립적으로 각 경우에 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0037] 동일한 N 상의 2개의 R<sup>10</sup>, 또는 2개의 R<sup>11</sup>, 또는 2개의 R<sup>12</sup>는 고리화되어 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 히드록시, 또는 옥소로 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0038] R<sup>13</sup>은 독립적으로 각 경우에 H, 또는 히드록시, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0039] R<sup>14</sup>는 독립적으로 각 경우에 히드록시, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0040] 여기서 동일한 N 상의 2개의 R<sup>13</sup> 또는 2개의 R<sup>14</sup>는 고리화되어 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 히드록시, 아미노 또는 옥소로 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0041] R<sup>15</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, CN, 또는 -O(C<sub>1-4</sub> 알킬)이고;

[0042] 각각의 R<sup>16</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, CN, 또는 -O(C<sub>1-4</sub> 알킬)이다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 박테리아 성장의 억제를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 박테리아 성장을 억제하거나 또는 박테리아 감염의 병독성을 조정하는 방법을 제공한다.

- [0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 그람-음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제약상 허용되는 담체와 임의로 조합된 항박테리아 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 그람-음성 박테리아 감염을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이고, 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0045] 그람-음성 박테리아는 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라(*Morganella*), 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 슈도모나스, 아시네토박터, 박테로이데스(*Bacteroides*), 부르크홀데리아, 캄필로박터(*Campylobacter*), 네이세리아(*Neisseria*) 및 스테노트로포모나스로부터 선택된 속일 수 있다. 특히, 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 슈도모나스 또는 아시네토박터의 종으로 인한 박테리아 감염은 치료가능하다. 이러한 치료를 위한 특정한 박테리아 종은 시트로박터 프레운디이, 시트로박터 코세리(*Citrobacter koseri*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 파에칼리스(*Enterobacter faecalis*), 엔테로박터 파에시움(*Enterobacter faecium*), 에스케리키아 콜라이, 클레브시엘라 뉴모니아에, 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스, 살모넬라 종, 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 슈도모나스 아에루기노사 및 아시네토박터 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*), 뿐만 아니라 박테로이데스 비비우스(*Bacteroides bivius*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 네이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*) 및 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*)를 포함한다.
- [0046] 또 다른 측면에서, 본 발명은 발효 또는 비-발효 그람-음성 박테리아에게 억제량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다. 발효 또는 비-발효 그람-음성 박테리아에게 억제량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 방법의 특정 실시양태에서, 그람-음성 박테리아는 부르크홀데리아, 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라, 네이세리아, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 슈도모나스 및 아시네토박터의 종이다. 이러한 방법을 위한 특정한 박테리아 종은 시트로박터 프레운디이, 시트로박터 코세리, 엔테로박터 클로아카에, 엔테로박터 파에칼리스, 엔테로박터 파에시움, 에스케리키아 콜라이, 클레브시엘라 뉴모니아에, 클레브시엘라 옥시토카, 네이세리아 메닝기티디스 및 부르크홀데리아 세파시아, 모르가넬라 모르가니이, 프로테우스 미라빌리스, 살모넬라 종, 세라티아 마르세센스, 슈도모나스 아에루기노사 및 아시네토박터 바우만니이, 뿐만 아니라 박테로이데스 비비우스, 박테로이데스 프라길리스, 부르크홀데리아 세파시아, 캄필로박터 제주니, 네이세리아 고노레아에 및 스테노트로포모나스 말토피리아를 포함한다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 그람-음성 박테리아, 예컨대 엔테로박테리아세아에게 억제량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 방법을 제공하고; 일부 실시양태에서 그람-음성 박테리아는 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 슈도모나스 및 아시네토박터의 종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 실시양태는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합된 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본원에 사용된 '유효량'은 감염의 중증도 또는 증상을 감소시키는데 충분한 양, 또는 환자에 로딩된 박테리아를 감소시키는데 효과적인 양을 지칭한다.
- [0049] 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 발명에 따른 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서 조성물은 추가의 치료제 또는 베타 락타마제 억제제를 포함한다.
- [0050] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제 또는 베타 락타마제 억제제 또는 임의로 상가될 다른 것을 포함하는 제약 조합물 제공한다.
- [0051] 본 발명은 신규 화합물, 그람-음성 박테리아의 생존 및 집단 성장을 억제하는 방법, 및 포유동물, 특히 인간 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 신규 방법 및 조성물을 제공한다. 본원에 제공된 화합물은 박테리아 성장 또는 박테리아 감염의 중증도 또는 지속기간을 억제하거나, 또는 화학식 I의 화합물에 의한 억제에 대해 감수성인 박테리아 감염을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 있어서 유용한 제약 제제 및 의약으로 제제화될 수 있다. 본 발명은 또한 박테리아 성장을 억제하는데 있어서의 화합물의 용도, 및 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 그람-음성 박테리아로 감염되거나 이러한 감염에 대해 특별히 고위험인 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는데 있어서의 화합물의 용도, 의약 및 제약 제제를 제조하는데 있어서의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0052] 본 발명의 다른 측면은 본원에서 논의된다.

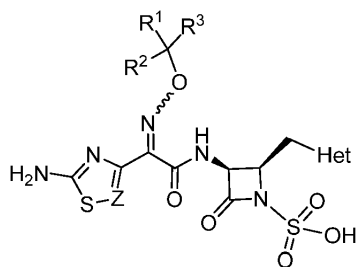
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0053] 본 명세서를 해석하고자 하는 목적을 위해, 달리 명시되지 않거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 하기 정의가 적용된다. 적절한 경우마다, 단수형으로 사용된 용어는 또한 복수 및 그 반대의 경우를 포함할 것이다.
- [0054] 정의
- [0055] 명세서에 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:
- [0056] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 특정 측면에서, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 상당한 감소, 또는 박테리아 집단의 생존율, 수 또는 성장 속도에서의 감소를 지칭한다.
- [0058] 본원에 사용된 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애를 호전 (즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 1종의 발생의 둔화 또는 정지 또는 감소)시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것을 포함한 적어도 1종의 물리적 파라미터를 완화 또는 호전시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다로 조정하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0059] 본원에 사용된 본 발명의 문맥에서 (특히 청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어는, 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0060] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 달리 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘 (예를 들어 "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위해 의도되고, 달리 청구된 본 발명의 범주에 대한 제한을 제시하지 않는다.
- [0061] 용어 "항박테리아제"는 살박테리아 또는 정박테리아 활성을 갖는 실험실에서 합성 또는 변형된 작용제를 지칭한다. 이 문맥에서 "활성제"는 피. 아에루기노사(*P. aeruginosa*) 및 / 또는 다른 그람-음성 박테리아의 성장을 억제할 것이다. 용어 "성장을 억제하는"은 특정 박테리아의 집단의 수의 증가 속도를 감소시키는 것을 나타낸다. 따라서, 상기 용어는 박테리아 집단이 증가하지만 느린 속도로 증가하는 상황, 뿐만 아니라 집단에서 박테리아의 수가 감소되거나 심지어 집단이 제거되는 상황을 포함한다.
- [0062] "임의로 치환된"은, 언급된 기가 이후에 열거되는 라디칼 중 임의의 1종 또는 임의의 조합에 의해 1개 이상의 위치에서 치환될 수 있음을 의미한다. 이러한 치환은 비치환된 기의 수소 원자의 또 다른 모이어티로의 대체를 수반하며; 따라서 임의의 비치환된 기에 추가될 수 있는 치환기의 수는 비치환된 기 상의 수소 원자의 수와 동등하다. 달리 명시되지 않는 한, '임의로 치환된'은 3개 이하의 비-수소 치환기가 추가될 수 있음을 의미한다.
- [0063] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘일 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 " $C_1$ - $C_6$  알킬" 또는 " $C_{1-6}$  알킬"은 1-6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬을 나타낸다.  $C_8$  또는  $C_3$ 과 같이 상이한 개수의 탄소 원자가 명시되는 경우에, 정의는 그에 따라 해석되어야 하며, 예컨대 " $C_1$ - $C_4$  알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함할 것이다.
- [0065] 본원에 사용된 " $C_1$ - $C_6$  알콕시" 또는 " $C_{1-6}$  알콕시"는 1-6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알콕시를 나타낸다.  $C_8$  또는  $C_3$ 과 같이 상이한 개수의 탄소 원자가 명시되는 경우에, 정의는 그에 따라 해석되어야 하며, 예를 들어, " $C_1$ - $C_4$  알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시를 나타낼 것이다.



- [0066] 본원에 사용된 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-할로알킬" 또는 "C<sub>1-4</sub> 할로알킬"은 적어도 1개의 수소가 할로젠에 의해 대체된 것인, 1-4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬을 나타낸다. C<sub>6</sub> 또는 C<sub>3</sub>과 같이 상이한 개수의 탄소 원자가 명시되는 경우에, 정의는 그에 따라 해석되어야 하며, 따라서 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-할로알킬"은 할로젠으로 치환된 적어도 1개의 수소를 갖는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 나타낼 것이며, 예컨대 여기서 할로젠은 플루오린이다: CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>H-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CHCF<sub>3</sub> 또는 CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-.
- [0067] 본원에 사용된 "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬" 또는 "C<sub>3-8</sub> 시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 이러한 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>과 같이 상이한 개수의 탄소 원자가 명시되는 경우에, 정의는 그에 따라 해석되어야 한다.
- [0068] "4- 내지 8-원 헤테로시클릴", "5- 내지 6-원 헤테로시클릴", "3- 내지 10-원 헤테로시클릴", "3- 내지 14-원 헤테로시클릴", "4- 내지 14-원 헤테로시클릴" 및 "5- 내지 14-원 헤테로시클릴"은, 각각, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 7개, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 포화 또는 부분 포화일 수 있는 4- 내지 8-원, 5- 내지 6-원, 3- 내지 10-원, 3- 내지 14-원, 4- 내지 14-원 및 5- 내지 14-원 헤테로시클릭 고리를 지칭한다. "헤테로시클릭"은 "헤테로시클릴"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 용어 "헤테로시클릴"은 단일 고리 기, 융합된 고리 기 및 가교된 기를 포함한다. 이러한 헤테로시클릴의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 옥사졸리딘, 피롤리디논, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,4-옥사티안, 8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄, 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 2,5-디아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 아제티딘, 에틸렌디옥소, 옥세탄 및 티아졸리딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릴 기는 달리 명시되지 않는 한 포화 또는 부분 포화 모노시클릭 기이며, 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 갖는 5-7개의 고리 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 추가로 고리원으로서 1 또는 2개의 헤테로원자 예컨대 N, O 또는 S를 함유하며, 2개의 융합된 3-, 4-, 5-, 또는 6-원 고리, 예컨대 3-아자비시클로[3.1.0]헥산, 8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄, 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 2,5-디아자-비시클로[2.2.1]헵탄을 포함하는 비시클릭 고리계를 포함한다.
- [0069] "헤테로아릴"은 완전 불포화 (방향족) 고리이다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 갖는, 5-14원 모노시클릭- 또는 비시클릭- 또는 트리시클릭-방향족 고리계를 지칭한다. 전형적으로, 헤테로아릴은 5-10원 고리계 (예를 들어, 5-6원 모노사이클 또는 8-10원 비사이클) 또는 5-6원 고리계이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴은 바람직하게는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 함유하는 단리된 5-6원 고리이다. 전형적인 헤테로아릴 기는 푸란, 이소티아졸, 티아디아졸, 옥사디아졸, 인다졸, 인돌, 퀴놀린, 2- 또는 3-티에닐; 2- 또는 3-푸릴; 2- 또는 3-피롤릴; 1-, 2-, 4-, 또는 5-이미다졸릴; 1, 3-, 4-, 또는 5-피라졸릴; 2-, 4-, 또는 5-티아졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4-, 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-(1,2,4-트리아졸릴), 4- 또는 5-(1,2,3-트리아졸릴), 테트라졸릴, 트리아진, 피리미딘, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4-, 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 및 2-, 4-, 또는 5-피리미디닐을 포함한다.
- [0070] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 기 -OH를 지칭하거나, 또는 기 명칭의 일부 예컨대 히드록시알킬로서 사용되는 경우에, 이것은 -OH로 치환된 명명된 기를 지칭한다. 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재된다. 각 실시양태에 명시된 특색은 다른 명시된 특색과 조합되어 추가 실시양태를 제공할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 하기 넘버링된 실시양태는 본 발명의 일부 측면을 대표한다.
- [0071] 1. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0072] <화학식 I>



[0073]

[0074] 상기 식에서

[0075] Z는 CR<sup>4</sup> 또는 N이고;

[0076] R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0077] R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 선택되거나

[0078] 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 고리 및 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 4-6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 고리를 형성하고;

[0079] R<sup>3</sup>은 H, -COOH, 및 -L<sup>1</sup>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-X-R<sup>5</sup>로부터 선택되고;

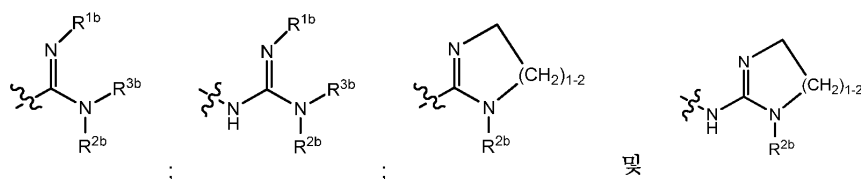
[0080] R<sup>4</sup>는 H 또는 할로이고;

[0081] 각각의 L<sup>1</sup>은 독립적으로 직쇄 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌이고;

[0082] W는 결합, O, NH 또는 S이고;

[0083] X는 페닐, 또는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴 고리이고; 여기서 페닐 및 5-6원 헤테로아릴은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 히드록시, -CN, F, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 및 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0084] R<sup>5</sup>는



[0085]

[0086] 로부터 선택되고;

[0087] 여기서 R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>3b</sup>는 독립적으로 수소, 히드록시, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 또는 고리원으로서 N, O 또는 S를 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 또는 고리원으로서 N, O 또는 S를 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴은 Y로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0088] 여기서 R<sup>2b</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릴을 임의로 형성할 수 있으며, 상기 헤테로시클릴은 Y에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0089] Y는 F, CN,  $-NH_2$ , Q,  $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$ ,  $-L^2-OR^{10}$ ,  $-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-N^+(R^{11})_3$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$ ,  $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-O-C(O)OR^{10}$ ,  $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$ ,  $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-CON(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$ ,  $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-O-SO_3R^{10}$  으로부터 선택되고;

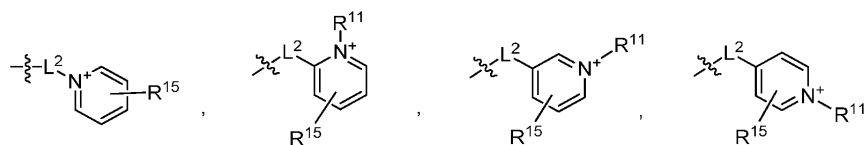
[0090]  $L^2$ 는 독립적으로 각 경우에 결합 또는  $NH_2$ , OH, 또는 F로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌이고;

[0091] Het는 4-6원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로아릴 고리는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며, Y, OH,  $NH_2$ ,  $-C(O)NR^{10}_2$ , 및 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릭 고리는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하며, 할로, Y, Y로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $=NR^{10}$ ,  $=N-OR^{10}$ ,  $=N-CN$ , 및 옥소로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환되고;

[0092] Het는 고리원으로서  $N-R^{10}$ , O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하며, 1 또는 2개의  $R^{16}$  으로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합되고;

[0093]  $R^{10}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H, 또는 OH,  $NH_2$  또는 Q로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 이고;

[0094] Q는  $-L^2-N(R^{13})_2$ ,  $-L^2-N^+(R^{14})_3$ ,  $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$ ,  $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$ ,  $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$ ,  $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$ ,  $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$ ,  $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$ ,  $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$ ,  $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$ ,  $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$ ,  $-L^2-NR^{13}-SO_2-R^{13}$ ,  $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$ ,  $-L^2-S-L^2-Cy$ ,  $-L^2-NR^{13}-(C=O)-O-R^{13}$ ,



[0095]

[0096] 로부터 선택되고;

[0097] 각각의 Cy는 독립적으로 3-6원 시클로알킬 또는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하며, 5-6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합된 3-6원 헤테로시클릭 이고, 여기서 각각의 Cy는 할로,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $R^{14}$ , 히드록시,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬) 또는  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0098] Ar은 할로,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $R^{14}$ , 히드록시,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬) 또는  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0099]  $R^{11}$ 은 독립적으로 각 경우에  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0100] 동일한 N 상의 2개의  $R^{10}$ , 또는 2개의  $R^{11}$ , 또는 2개의  $R^{12}$ 는 고리화되어  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 히드록시, 또는 옥소로 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0101]  $R^{13}$ 은 독립적으로 각 경우에 H, 또는 히드록시,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬) 또는  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고; 임의로,  $R^{13}$ 이  $C_{1-4}$  알킬인 경우에 이는  $-OR^{14}$ ,  $-NHR^{14}$ , 히드록시,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,



-NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 치환될 수 있고;

[0102] R<sup>14</sup>는 독립적으로 각 경우에 히드록시, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0103] 여기서 동일한 N 상의 2개의 R<sup>13</sup> 또는 2개의 R<sup>14</sup>는 고리화되어 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 히드록시, 아미노 또는 옥소로 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

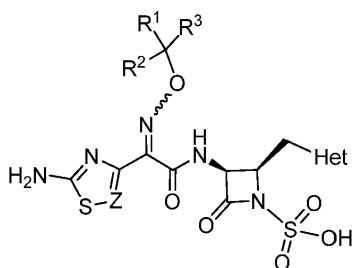
[0104] R<sup>15</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, CN, 또는 -O(C<sub>1-4</sub> 알킬)이고;

[0105] 각각의 R<sup>16</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, CN, 또는 -O(C<sub>1-4</sub> 알킬)이다.

[0106] 실시예 1-156의 화합물을 포함한 표 B 내의 화합물 각각은 본 발명의 실시양태이고, 실시양태 1의 범주 내인 것으로 이해된다.

[0107] 2. 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0108] <화학식 IA>



[0109]

[0110] 상기 식에서

[0111] Z는 CR<sup>4</sup> 또는 N이고;

[0112] R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0113] R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 선택되거나

[0114] 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 고리 및 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 4-6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 고리를 형성하고;

[0115] R<sup>3</sup>은 H, -COOH, 및 -L<sup>1</sup>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-X-R<sup>5</sup>로부터 선택되고;

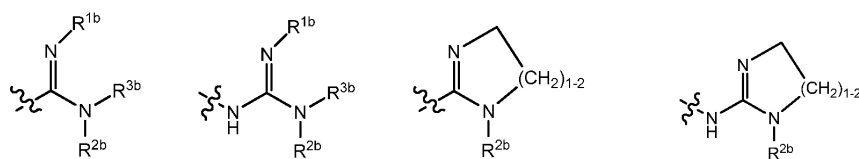
[0116] R<sup>4</sup>는 H 또는 할로이고;

[0117] 각각의 L<sup>1</sup>은 독립적으로 직쇄 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌이고;

[0118] W는 결합, O, NH 또는 S이고;

[0119] X는 페닐, 또는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴 고리이고; 여기서 페닐 및 5-6원 헤테로아릴은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 히드록시, -CN, F, C<sub>1-4</sub> 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 및 -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0120]  $R^{5b}$ 는



[0121] ; 및

[0122]로부터 선택되고;

[0123] 여기서  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , 및  $R^{3b}$ 는 독립적으로 수소, 히드록시, CN,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴은 Y로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0124] 여기서  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릴을 임의로 형성할 수 있으며, 상기 헤테로시클릴은 Y에 의해 임의로 치환되고;

[0125] Y는 F, CN,  $-NH_2$ , Q,  $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$ ,  $-L^2-OR^{10}$ ,  $-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-N^+(R^{11})_3$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$ ,  $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-O-C(O)OR^{10}$ ,  $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$ ,  $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-CON(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$ ,  $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-O-SO_3R^{10}$ 으로부터 선택되고;

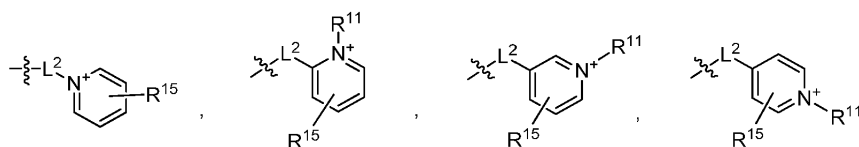
[0126]  $L^2$ 는 독립적으로 각 경우에 결합 또는 직쇄 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌이고;

[0127] Het는 5-6원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로아릴 고리는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며, Y, 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $NH_2$ , 및  $-C(O)NR^{10}_2$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고, 헤테로시클릭 고리는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하며, 할로, Y, Y로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $=NR^{10}$ ,  $=N-OR^{10}$ ,  $=N-CN$ , 및 옥소로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환되고;

[0128] Het는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하며, 1 또는 2개의  $R^{16}$ 으로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합되고;

[0129]  $R^{10}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H, 또는 Q에 의해 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0130] Q는  $-L^2-N(R^{13})_2$ ,  $-L^2-N^+(R^{14})_3$ ,  $-L^2-NH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-L^2-C(=NH)-NH_2$ ,



[0131]

[0132]로부터 선택되고;

[0133]  $R^{11}$ 은 독립적으로 각 경우에  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0134] 동일한 N 상의 2개의  $R^{10}$ , 또는 2개의  $R^{11}$ , 또는 2개의  $R^{12}$ 는 고리화되어  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 히드록시, 또는 옥소로 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0135]  $R^{13}$ 은 독립적으로 각 경우에 H, 또는 히드록시,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬) 또는  $-N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0136]  $R^{14}$ 는 독립적으로 각 경우에 히드록시,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬) 또는  $-N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0137] 여기서 동일한 N 상의 2개의  $R^{13}$  또는 2개의  $R^{14}$ 는 고리화되어  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 히드록시, 아미노 또는 옥소로 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0138]  $R^{15}$ 는 H, 할로,  $C_{1-4}$  알킬, CN, 또는  $-O(C_{1-4}$  알킬)이고;

[0139] 각각의  $R^{16}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $-NH_2$ , CN, 또는  $-O(C_{1-4}$  알킬)이다.

[0140] 화학식 I 또는 IA의 화합물의 특정 실시양태에서,  $-O-CR^1R^2R^3$ 에 의해 나타내어진 기는



로부터 선택된다.

[0141] 3. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 메틸이고,  $R^3$ 이  $-COOH$ 인 화합물.

[0142] 4. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 이들이 둘 다 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로판 고리를 형성하고,  $R^3$ 이  $-COOH$ 인 화합물.

[0143] 5. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 둘 다 H이고,  $R^3$ 이  $-COOH$ 인 화합물.

[0144] 6. 상기 실시양태 1-5 중 어느 한 실시양태에 있어서, Z가 CH인 화합물.

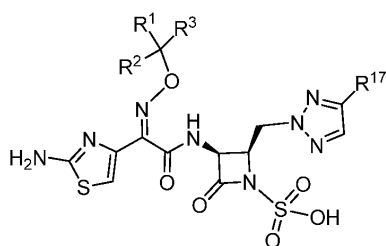
[0145] 7. 실시양태 1-6 중 어느 한 실시양태에 있어서, Z가 N인 화합물.

[0146] 8. 상기 실시양태 1-7 중 어느 한 실시양태에 있어서, Het가 고리원으로서 1-4개의 질소 원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, Y로 임의로 치환된 것인 화합물. 일부 이러한 실시양태에서, Het는 Y로 임의로 치환된 트리아졸이다.

[0147] 9. 실시양태 8에 있어서, Het가 피롤, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 및 1,2,3,4-테트라졸로부터 선택되고, 실시양태 8에 제공된 바와 같이 임의로 치환된 것인 화합물.

[0148] 10. 실시양태 8에 있어서, Het가 1,2,3-트리아졸-2-일 기이며, 이는  $-L^2-N(R^{10})_2$  또는  $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ 로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0149] 11. 실시양태 8에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



[0150]

[0151] 상기 식에서  $R^{17}$ 은  $-\text{CH}_2-\text{G}^1-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{G}^2$  및  $-\text{CH}_2-\text{G}^1-\text{R}^x-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{G}^2$ 로부터 선택되고,

[0152]  $\text{G}^1$ 은  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NMe}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ , 및  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ 로부터 선택되고,

[0153]  $\text{G}^2$ 은  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ , 아제티딘, 및 피롤리딘으로부터 선택되고;

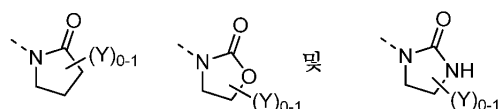
[0154]  $\text{R}^x$ 는 시클로부틸, 아제티딘, 및 피롤리딘으로부터 선택된 고리이다.

[0155] 12. 실시양태 8에 있어서, Het가 1,2,3-트리아졸-1-일 기이며, 이는  $-\text{L}^2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$  또는  $\text{L}^2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0156] 13. 실시양태 8에 있어서, Het가 1,2,4-트리아졸-1-일 기이며, 이는  $-\text{L}^2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$  또는  $\text{L}^2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0157] 14. 실시양태 1-7 중 어느 한 실시양태에 있어서, Het가 옥소로 치환되고 Y로 임의로 추가로 치환된 포화 고리인 화합물.

[0158] 15. 실시양태 14에 있어서, Het가 피롤리딘-2-온, 옥사졸리딘-2-온, 및 이미다졸리딘-2-온으로부터 선택되고, Y로 임의로 치환된 것인 화합물. 이들 화합물의 특정한 실시양태에서, Het는



[0159]

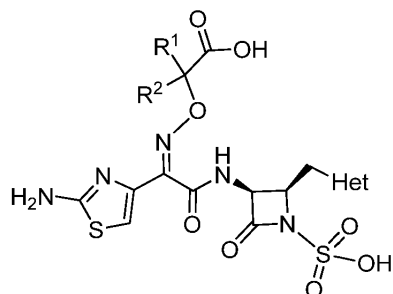
[0160] 로부터 선택되고, 여기서 파선 결합은 화학식 I 또는 IA의 나머지 부분에 대한 Het의 부착 지점을 나타내고,  $(Y)_{0-1}$ 은 고리 상의 임의의 이용가능한 위치에서 부착될 수 있는 임의적인 치환기 Y를 나타낸다.

[0161] 16. 실시양태 14에 있어서, Het가 옥사졸리딘-2-온이고,  $-\text{L}^2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$  또는  $\text{L}^2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0162] 17. 실시양태 14에 있어서, Het가 옥사졸리딘-2-온이고, 5-위치 상에서  $-\text{L}^2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$  또는  $\text{L}^2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 로 R-배위로 치환된 것인 화합물.

[0163] 18. 상기 실시양태 1-17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

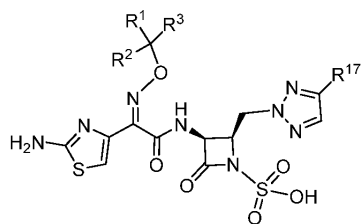
[0164] <화학식 II>



[0165]

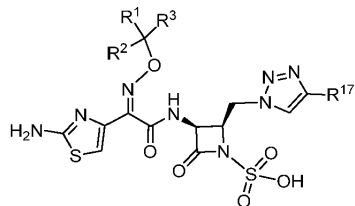
[0166] 19. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서, 화학식 IIIa 또는 IIIb를 갖는 화합물.

[0167] <화학식 IIIa>



[0168]

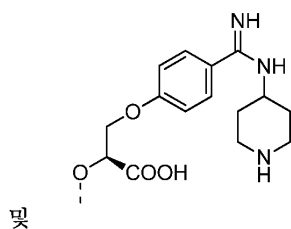
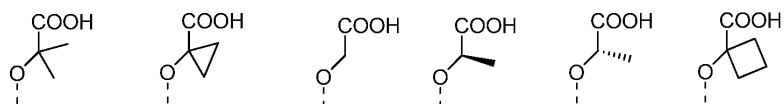
[0169] <화학식 IIIb>



[0170]

[0171] 상기 식에서 R<sup>17</sup>은 Y, 또는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

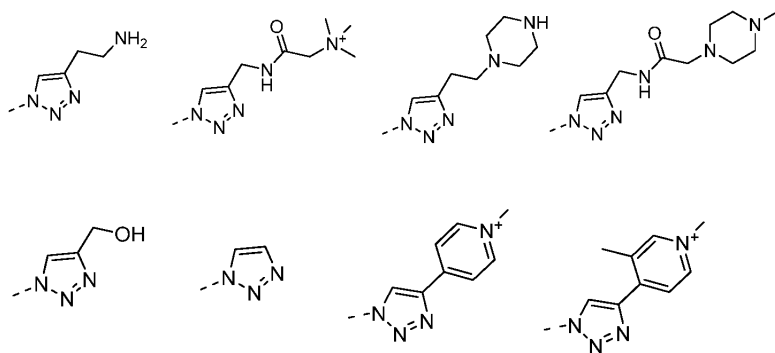
[0172] 20. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서, ---O-CR<sup>1</sup><sub>2</sub>R<sup>3</sup>이



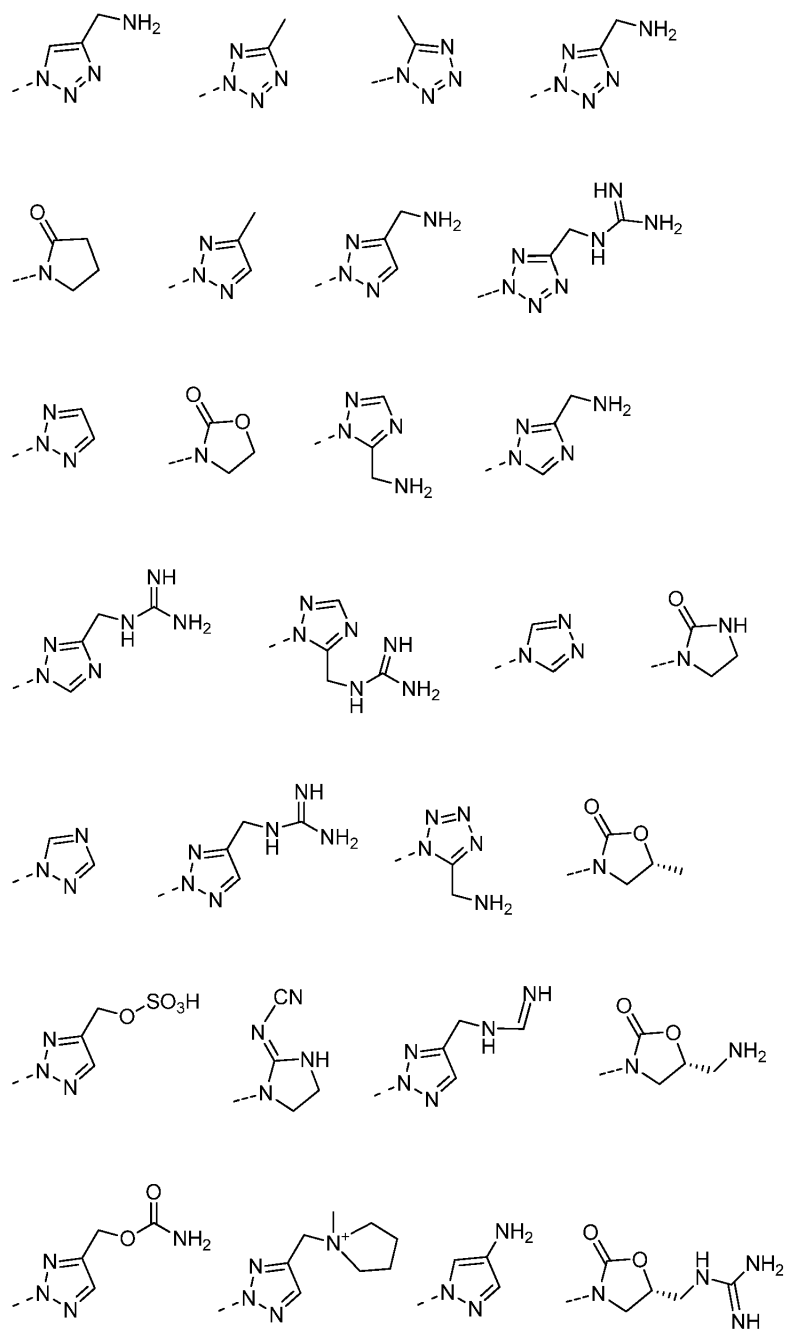
[0173]

[0174]로부터 선택된 것인 화합물.

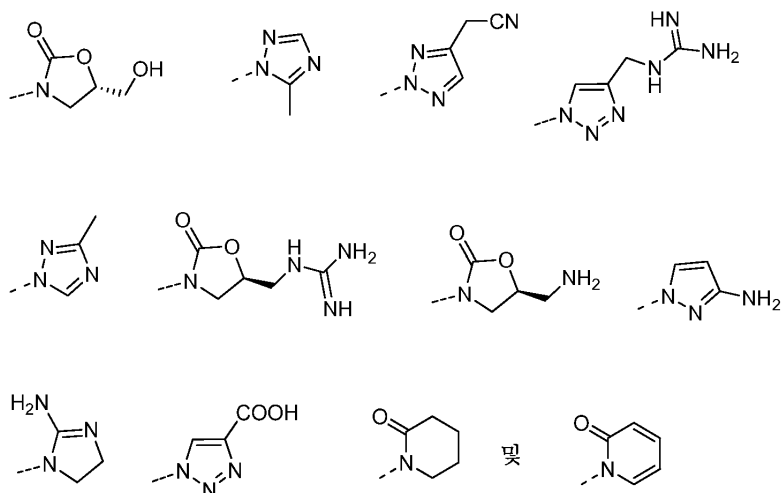
[0175] 21. 실시양태 1 또는 실시양태 20에 있어서, Het가



[0176]



[0177]

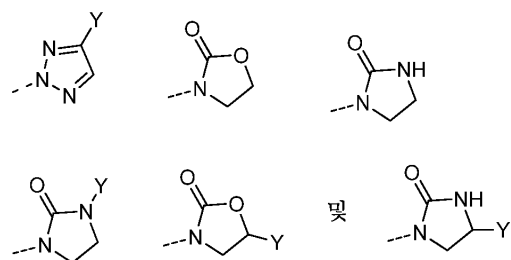


[0178]

[0179] 로부터 선택된 것인 화합물.

[0180] 22. 실시양태 1-16 중 어느 한 실시양태에 있어서,  $L^2$ 가  $-(CH_2)_{1-3}$ -인 화합물.

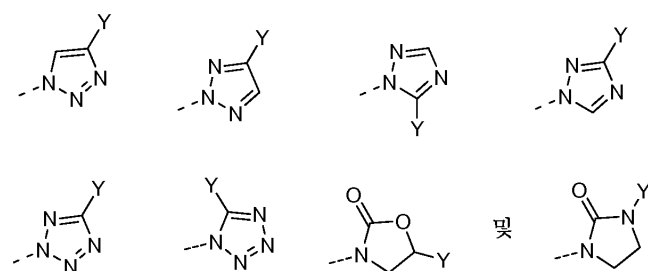
[0181] 23. 실시양태 18에 있어서, Het가



[0182]

[0183] 로부터 선택된 것인 화합물.

[0184] 24. 실시양태 18에 있어서, Het가



[0185]

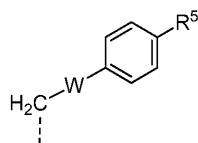
[0186] 로부터 선택된 것인 화합물.

[0187] 25. 실시양태 19, 23, 또는 25에 있어서, Y가 Q,  $-L^2-OR^{10}$ ,  $-L^2-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-N^+(R^{11})_3$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$ ,  $-L^2-O-C(O)OR^{10}$ ,  $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ ,  $-CON(R^{10})_2$ ,  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ , 및  $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$ 으로부터 선택된 것인 화합물.

[0188] 대안적으로, 실시양태 19, 23, 또는 24에 있어서, Y가 화학식  $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$ 를 가지며, 예를 들어 Y가

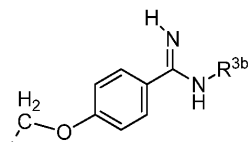
$-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 와 같은 기일 수 있는 것인 화합물; 이들 화합물의 특정한 실시양태에서,  $\text{R}^{10}$ 은 H이다.

[0189] 26. 실시양태 6-25 중 어느 한 실시양태에 있어서,  $\text{R}^3$ 이



[0190] 화학식  를 갖는 것인 화합물.

[0191] 27. 실시양태 26에 있어서,  $\text{R}^3$ 이



[0192] 이며,

[0193] 여기서  $\text{R}^{3b}$ 는 H, 아제티딘, 피롤리딘 및 피페리딘으로부터 선택된 것인

[0194] 화합물.

[0195] 28. 상기 실시양태 1-27 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제약상 허용되는 염인 화합물.

[0196] 29. 상기 실시양태 1-28 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0197] 30. 그람-음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 실시양태 1-27 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 실시양태 29의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 그람-음성 박테리아 감염을 치료하는 방법.

[0198] 31. 실시양태 30에 있어서, 박테리아 감염이 부르크홀데리아, 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 메닌기티디스, 모르가넬라, 슈도모나스, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 아시네토박터, 박테로이데스, 캄필로박터, 네이세리아, 또는 스테노트로포모나스 박테리아의 종으로 인한 것인 방법.

[0199] 32. 실시양태 30에 있어서, 박테리아 감염이 엔테로박테리아세아에의 종으로 인한 병원내 폐렴, 복강내 감염, 또는 요로 감염인 방법.

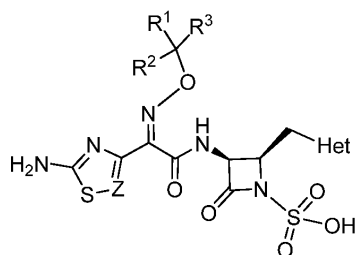
[0200] 33. 실시양태 1-27 중 어느 한 실시양태에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물.

[0201] 34. 실시양태 33에 있어서, 의약이 항박테리아제인 화합물.

[0202] 35. 실시양태 33에 있어서, 항박테리아제가 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라, 슈도모나스, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 아시네토박터, 박테로이데스, 부르크홀데리아, 캄필로박터, 네이세리아, 또는 스테노트로포모나스의 종으로 인한 그람-음성 박테리아 감염의 치료를 위한 것인 화합물.

[0203] 36. 실시양태 1-27 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 제약 조합물.

[0204] 상기 기재된 화학식 I의 화합물 및 다양한 실시양태에서, 옥심은 바람직하게는 하기 제시된 배위를 갖는다.



[0205]

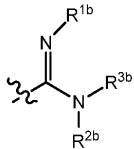
[0206] 상기 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태의 일부 경우에, 달리 명시되지 않는 한,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$  둘 다가 아닌 1개



만이 -COOH를 나타낸다.

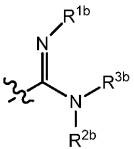
[0207] 상기 기재된 화합물의 다수의 실시양태에서, Het는 피리딘이 아니다. 바람직한 실시양태에서, Het는 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리이다.

[0208] 상기 실시양태 중 임의의 실시양태에서  $R^3$ 이 화학식  $-L^1-W-(CH_2)_{0-2}-X-R^5$ 를 갖는 경우에, X는 페닐일 수 있다. 이들 실시양태의 일부에서,  $L^1$ 은  $CH_2$ 이다. 일부 이러한 실시양태에서, W는 O이다. 이들 실시양태의 일부에서,  $R^5$ 는 하기 화학식의 기이며,



[0209]

[0210] 여기서  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 상기 실시양태 1에 기재된 바와 같다. 특정의 이들 실시양태에서,  $R^5$ 는 화학식



를 가지며, 여기서  $R^{1b}$  및  $R^{2b}$ 는 각각 H를 나타내고,  $R^{3b}$ 는 H, 또는 헤테로시클릭 기 예컨대 4-피페리디닐일 수 있다. 적합하게는, 이들 실시양태에서  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 H 또는 COOH이다.

[0211] 추가 측면에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0212] • (a) 본 발명의 화합물, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위화학식인 제1 치료제, 및 b) 상기 기재된 바와 같은 제2 치료제를 포함하는 제약 조합물.

[0213] • 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위화학식, 및 상기 기재된 바와 같은 제2 치료제의 공투여, 예를 들어 병용 또는 순차적 투여를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 방법.

[0214] 본원에 사용된 용어 "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은, 단일 환자에게 선택된 치료제를 투여하는 것을 포괄하는 것을 의미하고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 고정 조합물 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 본 발명의 제약 조합물의 투여는 그의 제약 활성 성분 중 1종만을 적용하는 단독요법과 비교하여 유의한 효과, 예를 들어 상승작용적 치료 효과를 발생시킨다.

[0215] 본 발명에 따른 조합물의 각각의 성분은 개별적으로, 함께 또는 그의 임의의 조합으로 투여될 수 있다.

[0216] 본 발명의 화합물 및 임의의 추가의 작용제는 개별 투여 형태로 제제화될 수 있다. 대안적으로, 환자에게 투여되는 투여 형태의 수를 감소시키기 위해서, 본 발명의 화합물 및 임의의 추가의 작용제는 임의의 조합으로 함께 제제화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 억제제 화합물은 하나의 투여 형태로 제제화될 수 있고, 추가의 작용제는 또 다른 투여 형태로 함께 제제화될 수 있다. 임의의 개별 투여 형태는 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0217] 대안적으로, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 추가의 작용제를 포함한다. 각각의 성분은 개별 조성물, 조합 조성물, 또는 단일 조성물로 존재할 수 있다.

[0218] 본 발명의 화합물은 하기 일반적 합성 경로에 의해 합성될 수 있으며, 그 중 구체적 예는 실시예에 보다 상세히 기재된다.

[0219] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[0220] 본문의 범주 내에서, 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 특정한 목적하는 최종 생성물의 구성

성분이 아닌, 단지 용이하게 제거가능한 기는 "보호기"로 지정된다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 그의 절단 반응은 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, 및 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특징은 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해에 의해 또는 대안적으로 생리학적 조건 하에 (예를 들어 효소적 절단에 의해) 용이하게 (즉 원치 않는 2차 반응의 발생 없이) 제거될 수 있다는 것이다.

[0221] 적어도 1개의 염-형성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어, 화합물을 금속 화합물, 예컨대 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염으로, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 상응하는 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염으로, 상응하는 칼슘 화합물로, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민으로 처리함으로써 형성될 수 있으며, 바람직하게는 화학량론적 양 또는 단지 약간 과량의 염-형성제가 사용된다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식으로, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리함으로써 수득된다. 산 및 염기성 염-형성 기, 예를 들어 유리 카르복시 기 및 유리 아미노 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 내부 염은, 예를 들어 산 부가염과 같은 염을, 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중화시키거나, 또는 이온 교환체로 처리함으로써 형성될 수 있다.

[0222] 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 유리 화합물로 전환될 수 있다. 금속 및 암모늄 염은, 예를 들어, 적합한 산으로 처리함으로써 전환될 수 있고, 산 부가염은, 예를 들어, 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0223] 본 발명에 따라 수득가능한 이성질체의 혼합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 개별 이성질체로 분리될 수 있고; 부분입체이성질체는, 예를 들어, 다상 용매 혼합물 사이의 분배, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리, 또는 예를 들어 역상 칼럼 상에서의 중압 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는, 예를 들어, 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염 형성, 및 이와 같이 수득가능한 부분입체이성질체의 혼합물의 분리에 의해, 예를 들어 분별 결정화에 의해 또는 광학 활성 칼럼 물질 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0224] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재)결정화 등을 사용하여 후처리 및/또는 정제될 수 있다.

[0225] 하기는 상기 및 하기 본원에 언급된 모든 방법에 일반적으로 적용된다.

[0226] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 모든 공정 단계는 구체적으로 언급된 것들을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 반응 조건 하에 용매 또는 희석제, 예컨대, 예를 들어, 사용된 시약에 대해 불활성이며, 이들을 용해시키는 용매 또는 희석제의 부재 하에 또는 통상적으로는 존재 하에, 촉매, 촉합 또는 중화제, 예를 들어 반응 및/또는 반응물의 성질에 따라 이온 교환체, 예컨대 양이온 교환체, 예를 들어 H<sup>+</sup> 형태의 부재 또는 존재 하에, 감소된 온도, 정상 온도 또는 승온에서, 예를 들어 약 -100°C 내지 약 190°C의 온도 범위, 예컨대, 예를 들어, 대략 -80°C 내지 대략 150°C에서, 예를 들어 -80 내지 -60°C에서, 실온에서, -20 내지 40°C에서 또는 환류 온도에서, 대기압 하에 또는 적절한 압력 하에 밀폐 용기 내에서, 및/또는 불활성 분위기에서, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.

[0227] 모든 반응의 스테이지에서, 형성된 이성질체의 혼합물은 개별 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 임의의 목적하는 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.

[0228] 선택될 수 있는 임의의 특정한 반응에 적합한 용매로부터의 이들 용매는 구체적으로 언급된 것들, 또는 공정의 설명에서 달리 나타내지 않는 한, 예를 들어, 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어

에틸 아세테이트, 에테르, 에컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 에컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 에컨대 메탄올, 에탄올, 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 에컨대 아세토니트릴, 할로겐화 탄화수소, 에컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아마이드, 에컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 에컨대 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 에컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 에컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소헵탄, 메틸시클로헥산, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액을 포함한다. 이러한 용매 혼합물은 또한 후처리에서, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의해 사용될 수 있다.

[0229] 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 수화물의 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정은, 예를 들어, 결정화에 사용된 용매를 포함할 수 있다. 상이한 결정질 형태가 존재할 수 있다.

[0230] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용된 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0231] 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 용어 "키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩가능한 분자를 지칭한다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 그의 절대 배위가 비공지되어 있는 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 및 축을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다.

[0232] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 따라, 가능한 이성질체 중 1종의 형태로 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서 또는 이성질체 혼합물, 에컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 포함한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0233] 이성질체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0234] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득된 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해될 수 있다. 특히, 염기성 모이어티는 따라서, 예를 들어, 광학 활성 산, 예를 들어, 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-O,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해, 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분해하는데 사용될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들어, 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분해될 수 있다.

[0235] 게다가, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 1종 이상의 용매 분

자와의 분자 착물을 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 제약 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어, 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착물을 지칭한다.

[0236] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

[0237] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특징을 보유하고 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0238] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산으로 형성될 수 있고, 예를 들어, 아세트레이트, 아스파르트레이트, 벤조레이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비스페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루탐레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레레이트, 말로네이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세트레이트 염이다.

[0239] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0240] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만텔산, 메탄술포산, 에탄술포산, 톨루엔술포산, 술폰살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0241] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 암모늄 염 및 주기율표의 I 내지 XII족으로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0242] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0243] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등)와 반응시키거나, 유리 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 비-수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세트레이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염은, 예를 들어, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0244] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 본 발명의 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라, 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외한 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다. 본 발명은 본 발명의 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 가 존재하는 화합물, 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$ 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 ( $^{14}\text{C}$  사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어,  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$  사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 양전자 방출 단층



촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) (약물 또는 기질 조직 분포 검정 포함), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, 본 발명의  $^{18}\text{F}$  표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구를 위해 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 이전에 사용된 비-표지 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 첨부 실시예 및 제조예에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0245] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉,  $^2\text{H}$  또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수에서의 개선으로부터 유발되는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 본 문맥에서 중수소가 본 발명의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는, 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0246] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -아세톤,  $\text{d}_6$ -DMSO를 포함한다.

[0247] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 적합한 공-결정 형성제를 사용하여 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 본 발명의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 본 발명의 화합물을 공-결정 형성제와 접촉시키고, 그에 의해 형성된 공-결정을 분리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.

[0248] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 달리 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘 (예를 들어 "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위해 의도되고, 달리 청구된 본 발명의 범주에 대한 제한을 제시하지 않는다.

[0249] 본 발명은 신규 화합물, 상기 화합물을 포함한 제약 제제, 및 그람-음성 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 화합물은 본원에 언급된 종을 포함한, 부르크홀데리아, 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 메닌기티디스, 모르가넬라, 슈도모나스, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 아시네토박터, 박테로이데스, 캄필로박터, 네이세리아 또는 스테노트로포모나스 박테리아로 인한 감염을 치료하는데 사용하기에 적합하다.

[0250] 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉  $^2\text{H}$ 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수에서의 개선으로부터 유발되는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 예를 들어, 교환 불가능한 탄화수소 결합 (예를 들어, C-H)에서의 중수소 치환은 생체내에서 에피머화 및/또는 대사성 산화를 지연시킬 수 있다.

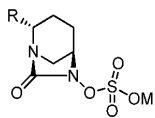
[0251] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 이전의 비-표지 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 첨부 실시예 및 제조예 섹션에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0252] 또 다른 추가 측면에서, 본 발명은 그람-음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 항박테리아 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 염과 제약상 허용되는 담체를 투여하는 단계를 포함하는, 그람-음성 박테리아 감염을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0253] 본 발명의 화합물은 또한 그람-음성 병원체로 인한 폐렴, 폐혈증, 낭성 섬유증, 상처, 합병성 당뇨병성 족부 또는 합병성 요로 감염 및 성 매개 질환을 앓거나 그에 걸리기 쉬운 환자의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아,

슈도모나스, 아시네토박터, 박테로이데스, 부르크홀데리아, 캄필로박터, 네이세리아 또는 스테노트로포모나스의 종으로 인한 상태에 유용하다. 특히, 시트로박터, 엔테로박터, 에스케리키아, 클레브시엘라, 모르가넬라, 프로테우스, 살모넬라, 세라티아, 슈도모나스 또는 아시네토박터의 종으로 인한 박테리아 감염은 본원의 방법에 의해 치료가능하다. 이러한 치료를 위한 특정한 박테리아 종은 시트로박터 프레운디이, 시트로박터 코세리, 엔테로박터 클로아카에, 엔테로박터 파에칼리스, 엔테로박터 파에시움, 에스케리키아 콜라이, 클레브시엘라 뉴모니아에, 클레브시엘라 옥시토카, 모르가넬라 모르가니이, 프로테우스 미라빌리스, 살모넬라 종, 세라티아 마르세센스, 슈도모나스 아에루기노사 및 아시네토박터 바우만니이, 뿐만 아니라 박테로이데스 비비우스, 박테로이데스 프라길리스, 부르크홀데리아 세파시아, 캄필로박터 제주니, 네이세리아 고노레아에 및 스테노트로포모나스 말토필리아를 포함한다.

[0254] 본 발명의 화합물은 또한 대상체에서의 박테리아 감염의 치료를 위해 다른 작용제, 예를 들어, 화학식 I을 갖거나 갖지 않는 추가의 항생제, 또는 강화제 예컨대 베타-락타마제 억제제 (BLI)를 포함한 본 발명의 화합물의 항 박테리아 활성을 증진시키는 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물 및 그의 하위식과 조합하여 사용하기에 적합한 BLI는 아미박탐, 클라불란산, 술박탐, 타조박탐 및 하기 화학식의 다른 화합물을 포함하며,



[0255]

[0256] 여기서 M은 H 또는 제약상 허용되는 양이온이고, R은 CN,  $-C(O)NR^1R^2$ , 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기를 나타낸다. 적합한 아미드는  $R^1$ 이 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고,  $R^2$ 가 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬아미노, 임의로 치환된  $C_{5-6}$  헤테로시클릭 기, 또는  $-NH-C(O)-R^3$ 이고, 여기서  $R^3$ 이 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬아미노, 임의로 치환된  $C_{5-6}$  헤테로시클릭 기인 것들을 포함한다. 이들 화합물 내의 각각의 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기는 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 함유하고, 각각 임의로 치환된 기는 CN, 할로,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 아미노,  $C_{1-4}$  알킬아미노, 디( $C_{1-4}$  알킬)아미노,  $-COO(C_{1-4}$  알킬) 및 5-6원 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1-2개의 기에 의해 치환될 수 있다. 이 화학식의 적합한 화합물은 W02008/039420, W02009/091856, W02013/122888, W02010/126820, W02009/091856, W02013/038330, US2013/0225554, W02013149121, W02013149136, W02014141132 및 W02014/033560에 기재되어 있다.

[0257] 용어 "조합"은, 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합물을 의미하거나, 또는 본 발명의 화합물 및 조합 파트너가 동일한 시간에 독립적으로 투여되거나, 특별히 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들어, 상승작용, 효과를 나타내도록 하는 시간 간격을 두고 개별적으로 투여될 수 있는, 조합 투여를 위한 키트 또는 지침을 의미하거나, 또는 그의 임의의 조합을 의미한다.

[0258] 본 발명의 한 실시양태는 본 발명의 화합물을 제2 치료제와 제약 조합물로 제공한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 항박테리아제이다. 본 발명의 제약 조합물에 사용하기 위한 항박테리아제의 비제한적 예는 하기 군으로부터 선택될 수 있다:

[0259] (1) 마크롤리드 또는 케툴리드 예컨대 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 및 텔리트로마이신;

[0260] (2) 베타-락탐 예를 들어 페니실린 예컨대 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메즐로실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 세팔로스포린 예컨대 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파줄린, 세파만돌, 세푸록심, 세팔렉신, 세프프로질, 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세피네타졸, 세포탁심, 세프티죽심, 세프트리악손, 세포페라존, 세프타지딘, 세픽심, 세프포독심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페피, 및 카르바페넴 예컨대 도리페넴, 이미페넴, 메로페넴 및 PZ-601;

[0261] (3) 당펩티드 예컨대 반코마이신 및 테이코플라닌;

[0262] (4) 퀴놀론 예컨대 날리딕스산, 옥솔리산, 노르플록사신, 펠록사신, 에녹사신, 오픈록사신, 레보플록사신, 시

프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 게미플록사신 및 파주플록사신;

[0263] (5) 항박테리아 숄폰아미드 및 항박테리아 숄파닐아미드, 예컨대 파라-아미노벤조산, 숄파디아진, 숄프이속사졸, 숄파메톡사졸 및 숄파탈리딘;

[0264] (6) 아미노글리코시드 예컨대 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 스펙티노마이신, 시소미신, 디베칼린 및 이세파미신;

[0265] (7) 테트라시클린 예컨대 테트라시클린, 클로르테트라시클린, 데메클로시클린, 미노시클린, 옥시테트라시클린, 메타시클린, 독시시클린, 티게시클린;

[0266] (8) 리파마이신 예컨대 리팜피신 (또한 리팜핀으로 불림), 리파펜틴, 리파부틴, 벤족사지노리파마이신 및 리팜시민;

[0267] (9) 린코사미드 예컨대 린코마이신 및 클린다마이신;

[0268] (10) 스트렙토그라민 예컨대 퀴누프리스틴 및 다플로프리스틴;

[0269] (11) 옥사졸리디논 예컨대 리네졸리드 또는 테디졸리드;

[0270] (12) 폴리믹신, 콜리스틴 및 콜리마이신;

[0271] (13) 트리메토프림 및 바시트라신;

[0272] (14) 유출 펌프 억제제;

[0273] (15) 베타-락타마제 억제제, 예컨대 아비박탐 및 그의 유사체, 및 상기 기재된 것들.

[0274] 제2 항박테리아제는 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 수 있으며, 여기서 제2 항박테리아제는 본 발명의 화합물 또는 화합물들 이전에, 동시에, 또는 이후에 투여된다. 본 발명의 화합물과 제2 작용제의 동시 투여가 바람직하며 투여 경로가 동일한 경우, 본 발명의 화합물은 동일한 투여 형태 내에서 제2 작용제와 함께 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제2 작용제를 함유하는 투여 형태의 예는 정맥내 투여이다. 대안적 예는 본 발명의 화합물 및 제2 작용제를 포함하는 용액의 근육내 투여이다.

[0275] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 면역조절제로서 작용하는 1종 이상의 치료제, 예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제, 또는 면역-억제 분자의 억제제, 또는 백신과 조합되어 사용 또는 투여될 수 있다. 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 단백질은 T 세포 조절제의 확장된 CD28/CTLA4 패밀리의 억제 구성원이다 (Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8). PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 단핵구 상에 발현된다. PD-1은 TCR 신호를 음성적으로 조절하는 면역-억제 단백질이고 (Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745), 만성 감염에서 상향-조절된다. PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용은 면역 체크포인트 트로서 작용할 수 있으며, 이는, 예를 들어, 침윤 림프구에서의 감소, T-세포 수용체 매개 증식에서의 감소 및/또는 암성 또는 감염된 세포에 의한 면역 회피로 이어질 수 있다 (Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). 면역 억제는 PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2의 국부 상호작용을 억제함으로써 역행될 수 있고; 효과는 PD-1과 PD-L2의 상호작용이 또한 차단되는 경우에 상가적이다 (Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66). 면역조절은 면역-억제 단백질 (예를 들어, PD-1)에 결합하거나 억제 단백질을 조정하는 단백질 (예를 들어, PD-L1, PD-L2)에 결합하여 달성될 수 있다.

[0276] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 면역 체크포인트 분자의 억제 분자의 억제제 또는 길항제인 면역조절제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서 면역조절제는 면역-억제 체크포인트 분자를 자연적으로 억제하는 단백질에 결합한다. 항박테리아 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 이들 면역조절제는 항미생물 반응을 증진시키며, 따라서 항박테리아 화합물 단독의 처리에 비해 효능을 증진시킬 수 있다.

[0277] 용어 "면역 체크포인트"는 CD4 및 CD8 T 세포의 세포 표면 상의 분자의 기를 지칭한다. 이들 분자는 효과적으로 "브레이크"로서 기능하여 적응 면역 반응을 하향-조정 또는 억제할 수 있다. 면역 체크포인트 분자는 직접적으로 면역 세포를 억제하는, 프로그램화된 사멸 1 (PD-1), 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 및 LAG3을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법에 유용한 면역 체크포인트

억제제로서 작용할 수 있는 면역요법제는 PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TIGIT 베타의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 억제 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 억제 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)은 억제 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 억제 신호의 억제제는 억제 분자에 결합하는 폴리펩티드, 예를 들어, 가용성 리간드, 또는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

- [0278] "조합되어"는 이들 전달 방법이 본원에 기재된 범주 내일 지라도, 요법 또는 치료제가 동일한 시간에 투여되어야 하고/거나 함께 전달하기 위해 제제화되어야 한다는 것을 암시하는 것으로 의도되지 않는다. 면역조절제는 본 발명의 1종 이상의 화합물, 및 임의로 1종 이상의 추가의 요법 또는 치료제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 조합된 치료제는 임의의 순서로 투여될 것이다. 일반적으로, 각각의 작용제는 해당 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 이러한 조합물에서 사용되는 치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 추가로 인지될 것이다. 일반적으로, 조합되어 사용되는 치료제 각각은 이들이 개별적으로 사용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.
- [0279] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항박테리아 화합물은 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2의 억제제인 1종 이상의 면역조절제와 조합되어 투여된다. 각각의 이러한 억제제는 항체, 그의 항원 결합 단편, 이뮤노어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩티드일 수 있다. 이러한 면역조절제의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0280] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 MDX-1106, 머크(Merck) 3475 또는 CT-011로부터 선택된 항-PD-1 항체이다.
- [0281] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 이뮤노어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드헤신)이다).
- [0282] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 PD-1 억제제 예컨대 AMP-224이다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 PD-L1 억제제 예컨대 항-PD-L1 항체이다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된 항-PD-L1 결합 길항제이다. BMS-936559로서 또한 공지된 MDX-1105는 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70은 WO 2010/077634에 기재된 항-PD-L1이다.
- [0285] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 니볼루맵 (CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맵을 위한 대체 명칭은 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, 또는 BMS-936558을 포함한다. 니볼루맵은 완전 인간 IgG4 모노클로날 항체이며, 이는 특이적으로 PD-1을 차단한다. 니볼루맵 (클론 5C4) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 모노클로날 항체는 US 8,008,449, EP2161336 및 WO2006/121168에 개시되어 있다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 항-PD-1 항체 램브롤리주맵이다. 램브롤리주맵 (람브롤리주맵으로서 또한 지칭됨, MK-3475, MK03475, SCH-900475 또는 키트루다(KEYTRUDA)®; 머크)은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다. 램브롤리주맵 및 다른 인간화 항-PD-1 항체는 문헌 [Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44], US 8,354,509, WO2009/114335, 및 WO2013/079174에 개시되어 있다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 피딜리주맵 (CT-011; 큐어 테크(Cure Tech)), PD1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로날 항체이다. 피딜리주맵 및 다른 인간화 항-PD-1 모노클로날 항체는 WO2009/101611에 개시되어 있다.
- [0288] 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 면역조절제로서 유용한 다른 항-PD1 항체는 AMP 514 (애플리문(Amplimmune)), 및 US 8,609,089, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시된 항-PD1 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C이다. MSB0010718C (A09-246-2로서 또한 지칭됨; 머크 세로노(Merck Serono))는 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체이다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 MDPL3280A (제넨테크(Genentech) / 로슈(Roche)), PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호: 7,943,743 및 미국 공개 번호: 20120039906에 개시되어 있다. 본 발명의 방법을 위한 면역조절제로서 유용한 다른 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70 (WO2010/077634 참조), MDX-1105 (BMS-936559로서 또한 지칭됨), 및 WO2007/005874에 개시된 항-PD-L1 결합제를 포함한다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 AMP-224 (B7-DCIg; 애플리문; 예를 들어, WO2010/027827 및 WO2011/066342에



개시됨)이고, PD1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

- [0291] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 항-LAG-3 항체 예컨대 BMS-986016이다. BMS-986016 (또한 BMS986016으로서 지칭됨)은 LAG-3에 결합하는 모노클로날 항체이다. BMS-986016 및 다른 인간화 항-LAG-3 항체는 US 2011/0150892, W02010/019570, 및 W02014/008218에 개시되어 있다.
- [0292] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 공동자극 분자 또는 억제 분자의 조절제, 예를 들어, 공동-억제 리간드 또는 수용체를 포함한다.
- [0293] 한 실시양태에서, 공동자극 조절제, 예를 들어, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합)로부터 선택된다.
- [0294] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 공동자극 분자인 면역조절제, 예를 들어, CD28, CD27, ICOS 및/또는 GITR의 공동자극 도메인을 포함하는 양성 신호와 연관된 효능제를 포함한다.
- [0295] 예시적인 GITR 효능제는, 예를 들어, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체 (예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예컨대, 미국 특허 번호: 6,111,090, 유럽 특허 번호: 090505B1, 미국 특허 번호: 8,586,023, PCT 공개 번호: WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질, 또는 예를 들어, 미국 특허 번호: 7,025,962, 유럽 특허 번호: 1947183B1, 미국 특허 번호: 7,812,135, 미국 특허 번호: 8,388,967, 미국 특허 번호: 8,591,886, 유럽 특허 번호: EP 1866339, PCT 공개 번호: WO 2011/028683, PCT 공개 번호: WO 2013/039954, PCT 공개 번호: WO2005/007190, PCT 공개 번호: WO 2007/133822, PCT 공개 번호: WO2005/055808, PCT 공개 번호: WO 99/40196, PCT 공개 번호: WO 2001/03720, PCT 공개 번호: WO99/20758, PCT 공개 번호: WO2006/083289, PCT 공개 번호: WO 2005/115451, 미국 특허 번호: 7,618,632, PCT 공개 번호: WO 2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.
- [0296] 한 실시양태에서, 사용되는 면역조절제는 가용성 리간드 (예를 들어, CTLA-4-Ig) 또는 PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 예를 들어, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체, 예를 들어, 이필리무맙과 조합되어 투여될 수 있다. 예시적인 항-CTLA4 항체는 트레멜리무맙 (티실리무맙으로서 이전에 공지된, 화이자(Pfizer)로부터 입수가 가능한 IgG2 모노클로날 항체, CP-675,206); 및 이필리무맙 (MDX-010로서 또한 공지된 CTLA-4 항체, CAS 번호 477202-00-9)을 포함한다.
- [0297] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물로의 처리 후 투여된다.
- [0298] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 항-LAG-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 항-TIM-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 항-LAG-3 항체 및 항-TIM-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 본원에 언급된 항체의 조합은 개별적으로, 예를 들어, 개별 항체로서 투여되거나, 또는 예를 들어, 이중특이적 또는 삼중특이적 항체 분자로서 연결될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자 및 항-TIM-3 또는 항-LAG-3 항체, 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 이중특이적 항체가 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 언급된 항체의 조합이 사용되어 암, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양)을 치료할 수 있다. 상기 언급된 조합의 효능은 관련 기술분야에 공지된 동물 모델에서 시험될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 및 항-LAG-3의 상승작용적 효과를 시험하기 위한 동물 모델은, 예를 들어, 문헌 [Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27]에 기재되어 있다.
- [0299] 조합 요법에 사용될 수 있는 예시적인 면역조절제는, 예를 들어, 아푸투주맙 (로슈®로부터 입수가 가능함); 페그 필그라스티맙 (뉴라스타(Neulasta)®); 레날리도마이드 (CC-5013, 레블리미드(Revlimid)®); 탈리도마이드 (탈로미드(Thalomid)®), 악티미드 (CC4047); 및 시토카인, 예를 들어, IL-21 또는 IRX-2 (인터류킨 1, 인터류킨 2, 및 인터페론  $\gamma$ 를 포함한 인간 시토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, 아이알엑스 테라퓨틱스(IRX Therapeutics)로부터 입수가 가능함)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0300] 본 발명의 항박테리아 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 이러한 면역조절제의 예시적인 용량은 약 1 내지 10 mg/kg, 예를 들어, 3 mg/kg의 항-PD-1 항체 분자의 용량, 및 약 3 mg/kg의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어, 이필리무맙의 용량을 포함한다.
- [0301] 면역조절제와 조합되는 본 발명의 항박테리아 화합물을 사용하는 방법의 실시양태의 예는 하기를 포함한다:

- [0302] i. 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 면역조정제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법.
- [0303] ii. 실시양태 i에 있어서, 면역조정제가 공동자극 분자의 활성화제 또는 면역 체크포인트 분자의 억제제인 방법.
- [0304] iii. 실시양태 i 또는 실시양태 ii에 있어서, 공동자극 분자의 활성화제가 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, CD160, B7-H3 및 CD83 리간드 중 1종 이상의 효능제인 방법.
- [0305] iv. 상기 실시양태 i-iii 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역 체크포인트 분자의 억제제가 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TIGFR 베타로부터 선택된 것인 방법.
- [0306] v. 실시양태 i-iii 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역 체크포인트 분자의 억제제가 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 또는 CTLA4의 억제제 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 것인 방법.
- [0307] vi. 실시양태 i-v 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역 체크포인트 분자의 억제제가 면역 체크포인트 분자에 결합하는 가용성 리간드 또는 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 방법.
- [0308] vii. 실시양태 i-vi 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 IgG1 또는 IgG4 (예를 들어, 인간 IgG1 또는 IgG4)로부터의 것인 방법.
- [0309] viii. 실시양태 i-vii 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 변경, 예를 들어, 변이되어 Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능, 또는 보체 기능 중 1종 이상을 증가 또는 감소시키는 것인 방법.
- [0310] ix. 실시양태 i-viii 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 분자가 PD-1 또는 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성 및 TIM-3, LAG-3, 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자인 방법.
- [0311] x. 실시양태 i-ix 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역조정제가 니볼루맙, 펙트롤리주맙 또는 피딜리주맙으로부터 선택된 항-PD-1 항체인 방법.
- [0312] xi. 실시양태 i-x 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역조정제가 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된 항-PD-L1 항체인 방법.
- [0313] xii. 실시양태 i-x 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역조정제가 항-LAG-3 항체 분자인 방법.
- [0314] xiii. 실시양태 xii에 있어서, 항-LAG-3 항체 분자가 BMS-986016인 방법.
- [0315] xiv. 실시양태 i-x 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역조정제가 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어, 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 용량으로, 예를 들어, 1주 1회 내지 2, 3, 또는 4주마다 1회 주사 (예를 들어, 피하로 또는 정맥내로)에 의해 투여되는 항-PD-1 항체 분자인 방법.
- [0316] xv. 실시양태 xiv에 있어서, 항-PD-1 항체 분자가 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주로 투여되는 것인 방법.
- [0317] xvi. 실시양태 xv에 있어서, 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 니볼루맙이 약 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 예를 들어, 약 1 mg/kg, 2 mg/kg 또는 3 mg/kg의 용량으로 2주마다 정맥내로 투여되는 것인 방법.
- [0318] xvii. 실시양태 xv에 있어서, 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 니볼루맙이 약 2 mg/kg의 용량으로 3-주 간격으로 정맥내로 투여되는 것인 방법.
- [0319] 어휘 화합물의 "유효량"은 본원에 기재된 박테리아 감염 및/또는 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 필요한 또는 충분한 양이다. 한 예에서, 유효량의 화합물은 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는데 충분한 양이다. 또 다른 예에서, 유효량의 화합물은 대상체에서 박테리아 감염, 예컨대, 비제한적으로 슈도모나스 아에루기노사 등을 치료하는데 충분한 양이다. 유효량은 대상체의 크기 및 중량, 질병의 유형, 또는 본 발명의 특정한 화합물과 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 선택은 "유효량"을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 함유된 인자를 연구하여, 과도한 실험 없이 본 발명의 화합물의 유효량과 관련한 결정을 내릴 수 있을 것이다.
- [0320] 투여 요법은 유효량을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 화합물은 박테리아 감염의 발병 전 또는 후에 대상체에 투여될 수 있다. 전형적으로, 화합물은 박테리아 감염을 갖는 것으로서 진단되고, 그에 대한 치

료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 추가로, 여러 분할 투여량, 뿐만 아니라 교차 투여량은 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 용량은 연속적으로 주입될 수 있거나, 볼루스 주사될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물(들)의 투여량은 치료적 또는 예방적 상황의 위급성에 의해 나타내어진 바와 같이 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 적어도 5일, 보다 통상적으로 적어도 7일 또는 적어도 10일 또는 적어도 14일의 과정에 걸쳐 투여될 것이다.

[0321] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 상태, 장애 또는 질환의 치료에 사용될 수 있거나, 또는 이들 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명은 이들 질환의 치료에서의 본 발명의 화합물의 사용 방법 또는 이들 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물을 갖는 제약 제제를 제공한다.

[0322] 어휘 "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하기에 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물이 포유동물, 예를 들어 인간에게 제약으로서 투여되는 경우, 이들은 그 자체로 제공되거나, 또는 예를 들어 0.1 내지 99.5% (보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.

[0323] 어구 "제약상 허용되는 담체"는 관련 기술분야에 인지되어 있고, 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여하는데 적합한 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 포함한다. 담체는 대상 작용제를 하나의 기관 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반 또는 수송하는데 수반된 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에 유해하지 않다는 관점에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 무함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜; 포스페이트 완충제 용액; 및 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성의 상용성 물질. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 본 발명의 화합물과의 조합 전에 멸균된다.

[0324] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 넘버링된 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 넘버링된 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 적어도 2종의 제약상 허용되는 담체 및 부형제를 포함한다.

[0325] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼프제, 보존제 및 향산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0326] 제약상 허용되는 향산화제의 예는 하기를 포함한다: 수용성 향산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 아황산나트륨, 나트륨 메타비술파이트, 나트륨 술파이트 등; 지용성 향산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트,  $\alpha$ -토코페롤 등; 및 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.

[0327] 본 발명의 제제는 경구, 비측, 흡입, 국소, 경피, 협측, 질하, 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 정맥내로, 종종 등장성, 예컨대 염수 또는 글루코스 용액인 용액의 형태로 투여될 것이다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 나타내어질 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 100 퍼센트 중 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는 약 5 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트 범위의 활성 성분일 것이다.

[0328] 이들 제제 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 임의로, 1종 이상의 보조 성분과 혼합 되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합되도록 하고, 이어서, 필요한 경우에, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0329] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐, 카세트, 환제, 정제, 로렌지 (향미 기재, 통상적으로 수크로스 및 아

카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸 (불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 및/또는 구강 세정제 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0330] 구강 투여를 위한 본 발명의 고체 투여 형태 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리디논, 수크로스, 및/또는 아카시아; 습윤제, 예컨대 글리세롤; 봉해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; 용해 지연제, 예컨대 파라핀; 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술포이트, 및 이들의 혼합물; 및 착색제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐 내 충전제로서 사용될 수 있다.

[0331] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 표면-활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0332] 정제, 및 본 발명의 제약 조성물의 다른 고체 투여 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 과립은, 임의로 스킨코팅될 수 있거나, 또는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅 및 제약-제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어, 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로구체를 사용하여, 내부의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이들은 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과 또는 멸균화제의 혼입을 통해 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 단지 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 위장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우에, 상기 기재된 부형제 중 1종 이상을 갖는 마이크로캡슐화 형태일 수 있다.

[0333] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0334] 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 퍼프제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0335] 현탁액은, 활성 화합물에 더하여, 현탁화제, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0336] 직장 또는 질 투여를 위한 본 발명의 제약 조성물의 제제는 좌제로서 제공될 수 있으며, 이는 본 발명의 1종 이상의 화합물을, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 이는 실온에서는 고체이지만, 체온에서는 액체이며, 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0337] 질 투여에 적합한 본 발명의 제제는 또한 관련 기술분야에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페사리,



탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제를 포함한다.

- [0338] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0339] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 발명의 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0340] 분말 및 스프레이는, 본 발명의 화합물에 더하여, 부형제 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로히드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0341] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제가 또한 사용되어 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시킬 수 있다. 이러한 유동 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 활성 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0342] 안과용 제제, 안연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범주 내인 것으로서 고려된다.
- [0343] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을, 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 포함하며, 이는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.
- [0344] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0345] 이들 조성물은 또한 아주반트 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능한 제약 형태의 장기간 흡수는, 흡수를 지속시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0346] 일부 경우에, 약물의 효과를 지속시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구-투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0347] 주사가능한 데포 형태는 대상 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가능한 데포 제제는 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 약물을 포획시킴으로써 제조된다.
- [0348] 본 발명의 제제는 경구로, 비경구로, 국소로 또는 직장으로 제공될 수 있다. 이들은 물론 각각의 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어, 이들은 정제 또는 캡슐 형태로, 주사, 주입, 안 로션, 연고, 좌제 등에 의해, 주사, 주입 또는 흡입에 의한 투여로; 로션 또는 연고에 의해 국소적으로; 및 좌제에 의해 직장투여된다. 정맥 투여가 바람직하다.
- [0349] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"은 통상적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 폐내,

복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0350] 본원에 사용된 어구 "전신 투여", "전신 투여된", "말초 투여" 및 "말초 투여된"은 화합물, 약물 또는 다른 물질이 환자의 계로 진입하여 대사 및 다른 유사 과정의 대상이 되게 하는, 중추 신경계로의 직접 투여 이외의 화합물, 약물 또는 다른 물질의 투여, 예를 들어 피하 투여를 의미한다.

[0351] 이들 화합물은 요법을 위해 인간 및 다른 동물에게 임의의 적합한 투여 경로에 의해, 예컨대 경구로, 예를 들어, 스프레이에 의해 비강으로, 직장으로, 질내로, 비경구로, 수조내로, 및 분말, 연고 또는 점적에 의해 국소로, 예컨대 협측으로 및 설하로 투여될 수 있다.

[0352] 선택된 투여 경로에 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.

[0353] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적이며 환자에 대해 독성이 없는 활성 성분의 양이 수득되도록 변경될 수 있다.

[0354] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정한 화합물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용된 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자들을 포함한 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다.

[0355] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 유효한 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 정맥내 및 피하 용량은, 지시된 항바이러스 효과에 대해 사용되는 경우, 약 5 내지 약 150 mg/체중 kg/일, 보다 바람직하게는 약 15 내지 약 115 mg/kg/일, 및 보다 더 바람직하게는 약 20 내지 약 85 mg/kg/일의 범위일 것이다. 유효량은 박테리아 감염을 치료하는 양이다.

[0356] 원하는 경우에, 활성 화합물의 유효 1일 용량은 1일에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 초과와 하위-용량으로서, 임의로, 단위 투여 형태로, 또는 연속 주입으로서 투여될 수 있다.

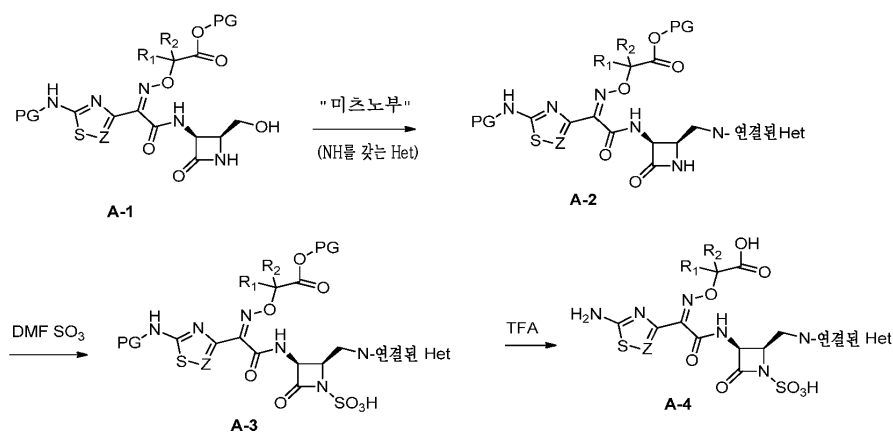
[0357] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 조성물로서 투여하는 것이 바람직하다.

[0358] 실시양태에 정의된 바와 같은 화합물은 하기 일반적 합성 경로에 의해 합성될 수 있으며, 그의 구체적 예는 실시예에 보다 상세히 기재된다.

[0359] 일반적 합성 반응식

[0360] 화학식 I을 갖는 화합물을 합성하는 하나의 방법이 반응식 A에 기재된다. 알콜 A-1은 "미츠노부(Mitsunobu)" 프로토콜에 따라 A-2로 전환될 수 있으며, 단 헤테로사이클은 미츠노부 반응에 관여하도록 충분히 산성이다. A-2의 술폹화는 A-3을 제공하며, 이는 TFA 또는 포름산으로 비보호되어 A-4를 제공할 수 있다.

[0361] <반응식 A>

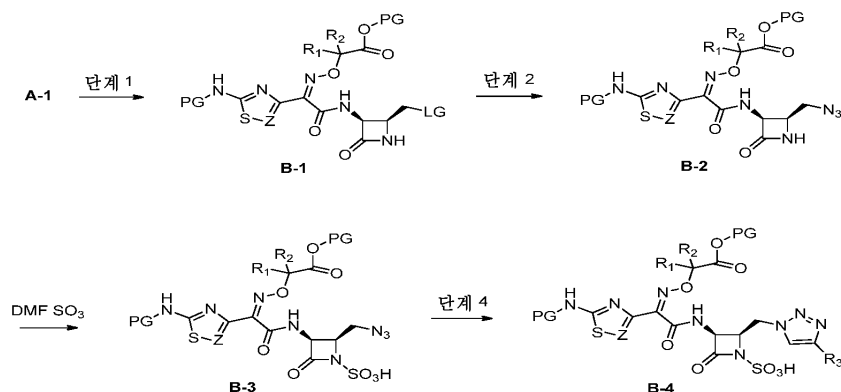


[0362]

[0363] 중간체 A-3의 1-연결된 1,2,3 트리아졸 유사체는 반응식 B에 개략된 바와 같이 접근될 수 있다. A-1 내의 알콜

은 이탈기로 전환되고, 이탈기는 아지드로 대체되어 B-2를 제공하며, 이는 술폰화되고, 샤프리스(Sharpless)에 의한 방법에 따라 "클릭 화학" 하에 알킨과 반응하여 B-4를 제공할 수 있다. 대안적으로 "클릭 화학"은 술폰화 전에 B-2로 수행될 수 있다.

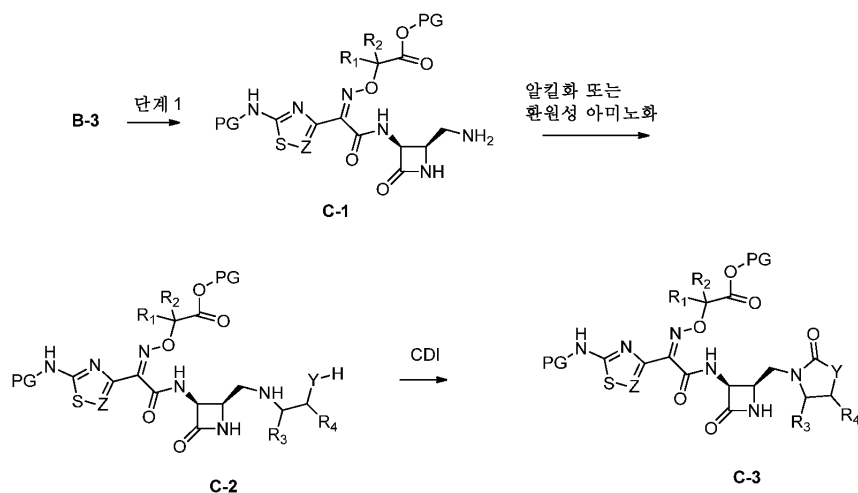
[0364] <반응식 B>



[0365]

[0366] 헤테로사이클릭 중간체 A-2는 또한 반응식 C에 개략된 바와 같이, 아민 예컨대 C-1의 알킬화에 의해 수득될 수 있다. 적합한 알킬화 시약은 알킬 할라이드 또는 에폭시드를 포함한다. C-1의 알킬화는 또한 적절하게 관능화되고 보호된 알데히드와의 환원성 아미노화에 의해 수행될 수 있다. C-2의 고리화는 CDI와 같은 카르보닐화제를 사용하여 수행될 수 있다. 이들 화합물 내의 기 Y의 예는 산소 또는 NR<sup>5</sup>, 예를 들어, NH를 포함한다.

[0367] <반응식 C>

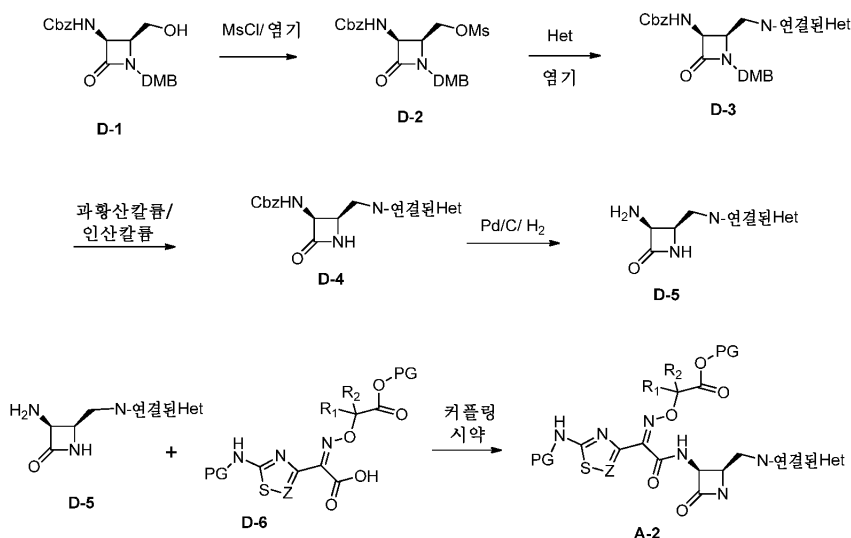


[0368]

[0369] 관능화 아민 C-2는 대안적으로 관능화 아민을 갖는 B-1로부터 알킬화에 의해 수득되었다. 락탐 헤테로사이클은 유사하게 브로민화 카르복실산 에스테르를 갖는 C-1의 알킬화에 이어서, 염기 촉매 고리화에 의해 수득될 수 있다.

[0370] 헤테로사이클이 도입되어 적절하게 보호된 아제티딘은 중간체 내의 이탈기의 치환에 의해, 중간체 A-2를 제공할 수 있다. 적합한 보호 기는 아민을 위한 Cbz 및 아제티딘을 위한 DMB를 포함한다. 반응식 D에 개략된 바와 같이, Cbz 기의 탈보호에 이은 적절하게 관능화되고 보호된 산 D-6을 사용한 아실화는 A-2를 제공하였다.

[0371] <반응식 D>

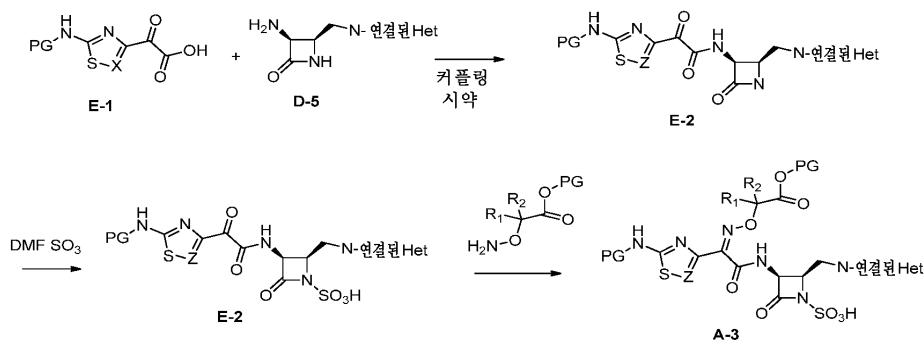


[0372]

[0373] 보호된 중간체 예컨대 D-1은 또한 반응식 A에 개략된 바와 같이 미즈노부 조건 하에 헤테로사이클의 도입에 사용될 수 있다. D-1은 또한 상응하는 아지드로 전환될 수 있으며, 이는 반응식 B에 개략된 바와 같은 유사한 순서에 따라 "클릭 화학"에 사용되어 1-연결된 1,2,3 트리아졸을 도입하였다. D-1은 또한 반응식 C에 기재된 바와 같이 관능화 아민 유도체를 제공하는데 사용될 수 있으며, 이는 헤테로사이클로 전환될 수 있다.

[0374] 유형 A-3의 중간체는 또한 반응식 E에 개략된 순서에 의해 어셈블리될 수 있으며, 여기서 옥심 모이어티는 커플링 단계 후에 도입된다.

[0375] <반응식 E>



[0376]

[0377] 화학식 I의 화합물은 이들 반응식 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차와 본원에 제공된 방법 및 실시예를 사용하여 통상적으로 이용가능한 화합물로부터 제조된다.

[0378] 실시예

[0379] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 이는 추가로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예 전반에 사용된 검정이 허용된다. 이들 검정에서의 효능의 입증은 대상체에서의 효능을 예측한다.

[0380] 일반적 조건

[0381] 질량 스펙트럼은 하기 구성의 기기의 범위로부터의 전기분무, 화학 및 전자 충격 이온화 방법을 사용하여 LC-MS, SFC-MS 또는 GC-MS 시스템 상에서 얻었다: ZQ 2000 또는 SQD MS 시스템이 구비된 워터스 액티비티(Waters ACQUITY) UPLC 시스템, 여기서 (M+1)은 화학 종의 양성자화 분자 이온을 지칭하고, (M+)는 비양성자화 4급 암모늄 양이온을 지칭하고, (M+Na)는 나트륨-혼입된 이온을 지칭하고, (M-1)은 화학 종의 비양성자화 분자 이온을 지칭한다.



- [0382] NMR 스펙트럼은 탑스핀(TopSpin) 프로그램 제어 하에, 아이콘(ICON)-NMR을 사용하여 브루커 아반스(Bruker AVANCE) 500MHz 또는 배리안(Varian) 400MHz NMR 분광계 상에서 실행하였다. 스펙트럼은 달리 나타내지 않는 한 298K에서 측정하였고, 용매 공명에 관해 참조하였다.
- [0383] 기기
- [0384] MS 방법: 애질런트(Agilent) 6110 질량 분광계를 갖는 애질런트 1100 HPLC 시스템을 사용
- [0385] 방법 2m\_산성:
- [0386] 칼럼 키네텍스(Kinetex) C18 50 x 2.1 mm, 2.6  $\mu$ m
- [0387] 칼럼 온도 50°C
- [0388] 용리액 A: H<sub>2</sub>O, B: 아세토니트릴, 둘 다 0.1% TFA 함유
- [0389] 유량 1.2 mL/분
- [0390] 구배 1.30분 내 2%에서 88% B, 0.15분 95% B
- [0391] 방법 2m\_산성\_극성:
- [0392] 칼럼 키네텍스 C18 50 x 2.1 mm, 2.6  $\mu$ m
- [0393] 칼럼 온도 50°C
- [0394] 용리액 A: H<sub>2</sub>O, B: 아세토니트릴, 둘 다 0.1% TFA 함유
- [0395] 유량 1.2 mL/분
- [0396] 구배 1.30분 내 1%에서 30% B, 0.15분 98% B
- [0397] 약어:
- [0398] ACN 아세토니트릴
- [0399] aq 수성
- [0400] app 겔보기
- [0401] ATP 아데노신 5'-트리포스페이트
- [0402] BINAP 라세미 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- [0403] Boc 3급 부틸 카르복시
- [0404] br 넓음
- [0405] brs 넓은 단일선
- [0406] BSA 소 혈청 알부민
- [0407] CDI 1,1'-카르보닐디이미다졸
- [0408] d 이중선
- [0409] dd 이중선의 이중선
- [0410] DCM 디클로로메탄
- [0411] DCE 1,2-디클로로에탄
- [0412] DIAD 디이소프로필아조디카르복실레이트
- [0413] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0414] DME 1,4-디메톡시에탄
- [0415] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0416]	DMSO 디메틸설폭시드
[0417]	EDTA 에틸렌디아민 테트라아세트산
[0418]	ESI 전기분무 이온화
[0419]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0420]	g 그램
[0421]	h 시간
[0422]	HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0423]	HBTU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-벤조트리아졸륨헥사플루오로포스페이트(1-) 3-옥시드
[0424]	HCl 염산
[0425]	HOBt 1-히드록시벤조트리아졸
[0426]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[0427]	LCMS 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법
[0428]	m 다중선
[0429]	m-CPBA 3-클로로퍼벤조산
[0430]	MeOH 메탄올
[0431]	MS 질량 분광측정법
[0432]	mg 밀리그램
[0433]	min 분
[0434]	mL 밀리리터
[0435]	mmol 밀리몰
[0436]	m/z 질량 대 전하 비
[0437]	NMR 핵 자기 공명
[0438]	p 오중선
[0439]	PdCl <sub>2</sub> (dppf)-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물
[0440]	PPh <sub>3</sub> 트리페닐포스핀
[0441]	ppm 백만분율
[0442]	PyBOP 벤조트리아졸-1-일옥시트리피클리노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0443]	q 사중선
[0444]	rac 라세미
[0445]	rt 실온
[0446]	R <sub>t</sub> 체류 시간
[0447]	s 단일선
[0448]	satd 포화
[0449]	t 삼중선
[0450]	TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0451] TBME 메틸 tert-부틸 에테르

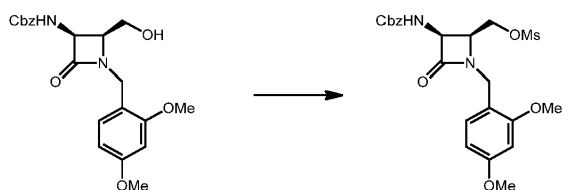
[0452] TFA 트리플루오로아세트산

[0453] THF 테트라히드로푸란

[0454] Tris · HCl 아미노트리스(히드록시메틸)메탄 히드로클로라이드

[0455] 중간체의 제조

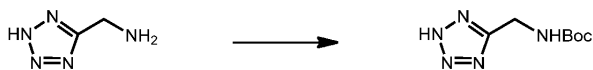
[0456] 중간체 A: ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸 메탄술포네이트.



[0457]

[0458] 0℃에서 DCM 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (5.37 g, 13.41 mmol) 및 TEA (3.72 mL, 26.8 mmol)의 용액에 MsCl (1.15 mL, 14.75 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 물/DCM으로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 톨루엔에 녹이고 농축시켜 (2x) 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 이것을 후속 반응에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.86분, m/z = 479.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

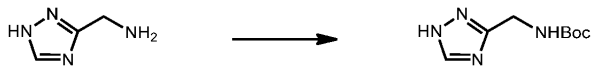
[0459] 중간체 B: tert-부틸 ((2H-테트라졸-5-일)메틸)카르바메이트.



[0460]

[0461] (2H-테트라졸-5-일)메틸아민 (1.67 g, 16.85 mmol), Boc 무수물 (3.86, 17.70 mmol) 및 물 (16.85 mL)이 채워진 플라스크에 NaOH (4 N, 4.42 mL, 17.70 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시킨 뒤, pH = 4-5까지 HCl (1N)을 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 모액을 0℃로 냉각시키고, pH = 4-5까지 HCl (1N)로 재산성화시켰다. 추가량의 침전물을 수집하고, 제1 배치와 합하고, 로트를 헵탄으로 세척하여 표제 화합물 (2.74 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.38분, m/z = 200.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

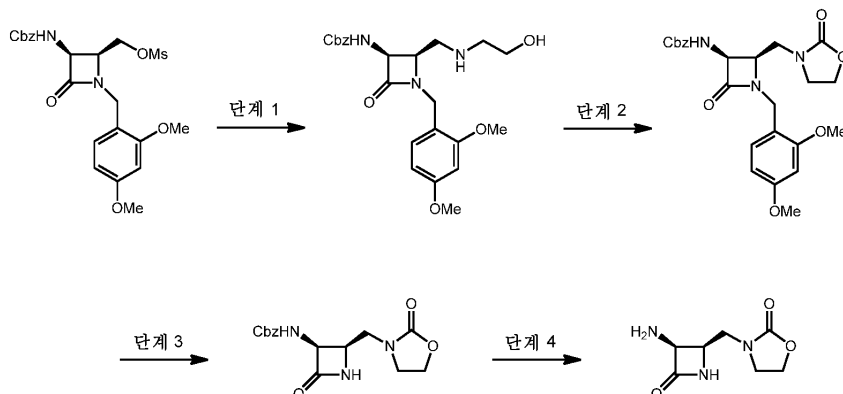
[0462] 중간체 C: tert-부틸 ((1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)카르바메이트.



[0463]

[0464] 물 (5.78 mL) 중 2H-[1,2,4]트리아졸-3-일-메틸아민 히드로클로라이드 (583 mg, 4.33 mmol) 및 Boc-무수물 (993 mg, 4.55 mmol)의 용액에 NaOH (4N, 1.137 mL, 4.55 mmol)를 첨가하였다. 48시간 동안 교반한 후, 백색 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 헵탄 중에 현탁시키고, 초음파처리한 다음, 여과하고, 필터 케이크를 헵탄으로 세척하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.41분, m/z = 199.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0465] 중간체 D: 3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온.



[0466]

[0467] 단계 1: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(((2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 아세트니트릴 (44.8 ml) 중 ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (6.43g, 13.4 mmol)의 용액에 에탄올아민 (8.13 ml, 134 mmol)에 이어서 DIPEA (7.0 ml, 40 mmol)를 첨가하였다. 용액을 80℃로 20시간 동안 가열한 뒤, 이것을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (4.47 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.60분, m/z = 444.2 (M+1).

[0468]

단계 2: 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트. 클로로포름 (50 ml) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(((2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (4.47g, 10.08 mmol)의 용액에 CDI (4.90 g, 30.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.84 g, 81%)을 백색 발포체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.76분, m/z = 470.1 (M+1).

[0469]

단계 3: 벤질 ((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 136 mL) 중 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트 (3.84 g, 8.18 mmol), K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (3.10 g, 11.5 mmol) 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1.852 g, 10.6 mmol)를 사용하여 90℃에서 40분 동안 가열하면서 제조하였다. 추가의 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (663 g, 2.45 mmol) 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (370 mg, 2.13 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 3시간 동안 가열하였다. 추가의 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (332 mg, 1.23 mmol) 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (185 mg, 1.06 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 2시간 동안 가열한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시켜, 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 염수/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100% 이어서 MeOH-DCM, 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.61 g, 62%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.51분, m/z = 320.0 (M+1) 방법 2m<sub>2</sub>산성.

[0470]

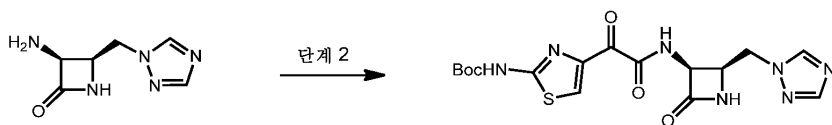
단계 4: 3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온.

[0471]

실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOH:MeOH (4:1, 1.5 mL) 중 벤질 ((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트 (96 mg, 0.30 mmol) 및 Pd/C 10% 데구사 유형 101 (10%, 64 mg)을 사용하여 1시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.11분, m/z = 186.0 (M+1) 방법 2m<sub>2</sub>산성.

[0472]

중간체 E: tert-부틸 (4-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)티아졸-2-일)카르바메이트.



[0473]

[0474]

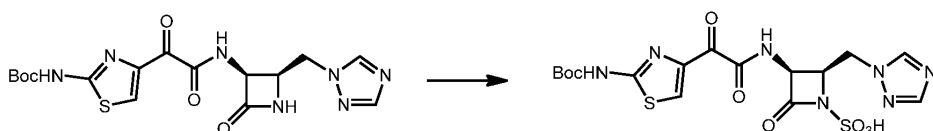
0℃에서 DCM:DMF (3:1, 33.3 mL) 중 2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소아세트산 (2.72 g, 9.99 mmol) 및 HATU (3.80, 10.0 mmol)의 슬러리에 DIPEA (2.91 mL, 16.7 mmol)를 첨가하였다. DCM:DMF (1:1, 32 mL) 중 (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온 (1.39 g, 8.33 mmol)의 용액을 첨가하고, 이어서 DMF (3 mL) 세척액을 첨가하였다. 48시간 동안 교반한 후, 암색 용액을 EtOAc (150 mL)/염수 (140 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (70 mL)로 세척하였다. 염수 층 세척액을 EtOAc로 재추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.38 g, 68%)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.59분, m/z = 422.0 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0475]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H), 9.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.28 (ddd, J = 9.3, 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0476]

중간체 F: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산.



[0477]

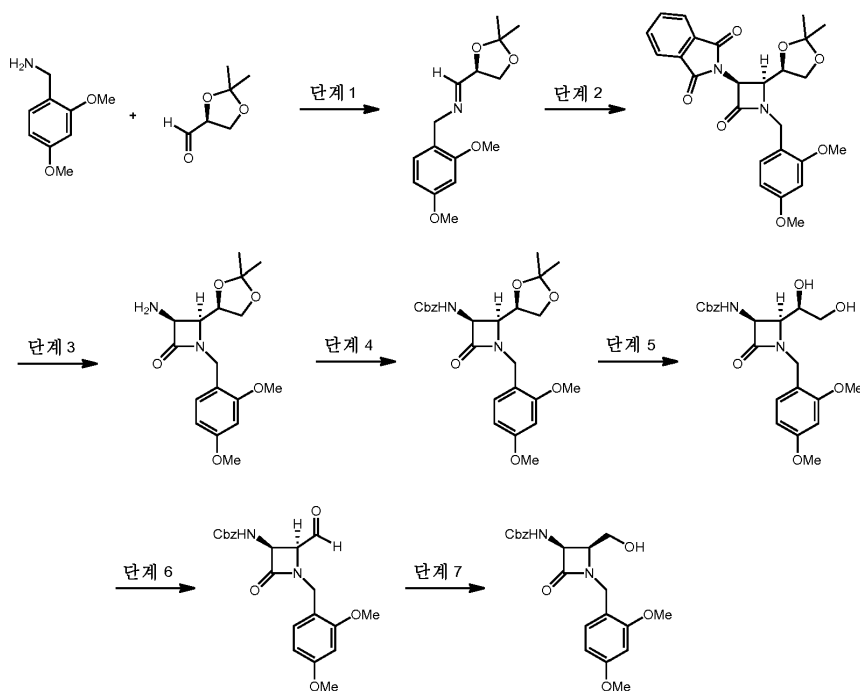
[0478]

0℃에서 DMF (4.75 mL) 중 tert-부틸 (4-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트)티아졸-2-일) 카르바메이트 (200 mg, 0.475 mmol)의 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF (367 mg, 2.40 mmol)를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 0-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 46%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.54분, m/z = 501.9 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0479]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.87 (s, 1H), 9.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

[0480] 중간체 G: 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트



[0481]

[0482] 단계 1: (R,E)-1-(2,4-디메톡시페닐)-N-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸렌)메탄아민. 문헌 [Hubschwerlen, C. and Schmid, G. Helv. Chim. Acta 1983, 66, 2206-2209]에 의해 기재된 절차에 따라  $\text{MgSO}_4$ 를 첨가하여 제조하였다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 DCM (1.5 L) 중 (S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카르보알데히드 (카르보신티엘엘씨(Carbosynth LLC), 346 g, DCM 중 43%, 1.143 mol) 및  $\text{MgSO}_4$  (278 g)의 현탁액에 2,4-디메톡시벤질아민 (193 g, 1.154 mol)을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이것을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (2 x 250 mL)으로 세척하였다. 모액을 단계 2에 직접 사용하였다.

[0483]

단계 2: 2-((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-4-옥소아제티딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온. 문헌 [Hubschwerlen, C. and Schmid, G. Helv. Chim. Acta 1983, 66, 2206-2209]에 의해 기재된 절차에 따라 제조하였다. TEA (322 mL, 2.31 mol)를 단계 1로부터의 조 모액에 첨가한 후, 이것을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 이어서 DCM (1 L) 중 2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)아세트릴 클로라이드 (284.3 g, 1.272 mol)의 용액을 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반한 뒤, 이것을 물 (2 x 1 L)로 세척하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수정, 1 L), 염수 (1 L)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (631 g, 정량적으로 가정됨)을 연황색 고체로서 수득하였다. 정제된 샘플 (EtOAc-헵탄, 40-60%)의  $^1\text{H}$  NMR은 문헌 보고된 데이터와 동일한 매치였다.

[0484]

단계 3: (3S,4S)-3-아미노-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)아제티딘-2-온. EtOH (8.2 L) 중 조 2-((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-4-옥소아제티딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (631 g, 1.143 mol, 단계 2로부터 가정된 정량적 전환율)의 용액에 히드라진 수화물 (235 mL, 50-60%, ~4 mol)을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (4 L) 중에 슬러리화하고, 여과하고, 물 (2 x 1 L)로 세척하였다.

[0485]

단계 4: 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 단계 3으로부터의 조 유기 용액 (EtOAc, 4 L)에 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수정, 2.05 L)에 이어서 벤질 클로로포르메이트 (205 mL, 1.43 mol)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 MeOH (2 L)로 처리하고, 여과하고, MeOH (2 x 200 mL)로 세척하여 순수한 표제 화합물 (155 g)을 백색 고체로서 수득하였다. 모액을  $-20^\circ\text{C}$ 로 12시간 동안 냉각시키고,

생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 추가의 표제 화합물 (90 g)을 합한 45% 수율에 대해 4 단계에 걸쳐 수득하였다. LCMS:  $m/z = 471.1$  (M+1).

[0486] 단계 5: 벤질 ((2S,3S)-2-((R)-1,2-디히드록시에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. THF (3 L) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (267 g, 0.567 mol)의 용액에 물 (0.75 L) 중 TsOH·H<sub>2</sub>O (43.6 g, 0.229 mol)의 용액을 첨가하였다. 2층을 70℃로 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)을 사용하여 pH = 7로 중화시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (240 g, 98%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 431.1$  (M+1).

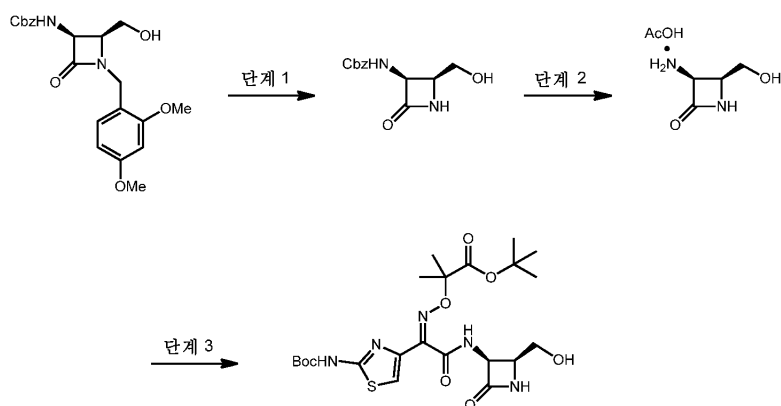
[0487] 단계 6: 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. EtOAc (4.5 L) 중 벤질 ((2S,3S)-2-((R)-1,2-디히드록시에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (240 g, 0.557 mol)의 용액에 물 (1.125 L) 중 과아이오딘산나트륨 (132 g, 0.617 mol)의 용액을 첨가하고, 2층을 50℃로 2시간 동안 가열한 뒤, 이것을 실온으로 냉각시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (500 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (218 g, 98%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 399.0$  (M+1).

[0488] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

[0489] 단계 7: 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 DCM:MeOH의 혼합물 (4:1, 2.25 L) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (218 g, 0.546 mol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (41.3 g, 1.09 mol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 뒤, 이것을 냉수 (1 L)로 30분 동안 켄칭하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (3 x 200 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (208 g, 95%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 401.2$  (M+1);

[0490] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 5.82 (bd, J = 9.6 Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 3H), 4.45 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H).

[0491] 중간체 H: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트



[0492]

[0493] 단계 1: 벤질 ((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 문헌 [Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190]에 따라 제조하였다. ACN (4 L) 중 중간체 G (208 g, 0.529 mol)의 용액에 과황산 칼륨 (243 g, 0.899 mol)에 이어서 물 (2 L) 중 인산이칼륨 (147.4 g, 0.846 mol)의 용액을 첨가하였다. 생성



된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (1 L, 2 x 200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 50-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (86g, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석 데이터는 문헌에 보고된 것과 동일한 매치였다.

[0494] 단계 2: (2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-암모늄 아세테이트. MeOH (350 mL) 중 벤질 ((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (25 g, 100 mmol)의 용액에 C 상 Pd (10% 습윤, 2.5 g)에 이어서 AcOH (11.4 mL, 200 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 다시 채우고, 최종 압력을 50 psi로 만들었다. 이것을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 배출하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조 표제 화합물 (22 g)을 담갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 단계 3에 사용하였다.

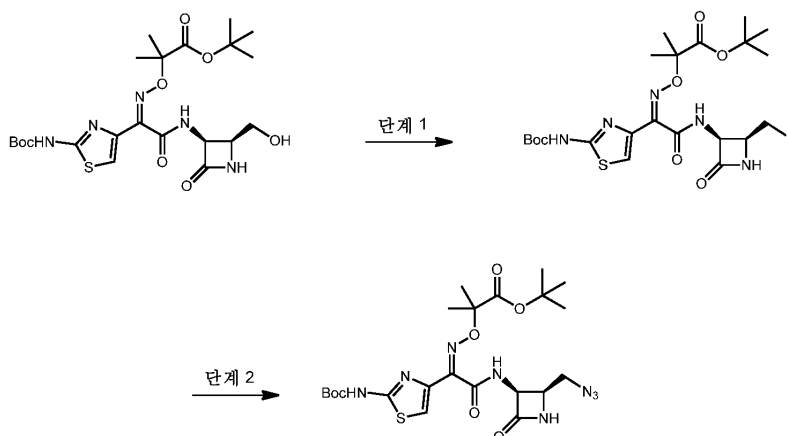
[0495] 단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. 0℃에서 DMF (200 mL) 중 (Z)-tert-부틸 2-(((2-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (85 g, 116.4 mmol)의 용액에 DMF (100 mL) 중 (2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-암모늄 아세테이트 (22 g, 100 mmol, 단계 2로부터 정량적으로 가정됨)의 용액에 이어서 DIPEA (52.2 mL, 300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 25-100%)에 의해 정제하여 조 표제 화합물 (44 g, 83%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 526.1 (M-1);

[0496] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (9H, s).

[0497] 중간체 I: (Z)-tert-부틸 2-(((2-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트

[0498] DCM (1 L) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (50 g, 116.4 mmol) 및 2,2'-디벤조티아졸릴 디설피드 (54.2 g, 163 mmol)의 현탁액에 트리페닐포스핀 (44.3 g, 168.8 mmol)에 이어서 TEA (22.7 mL, 163 mmol)를 적가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 중간체 H의 제조에 직접 사용하였다. LCMS: m/z = 579.0 (M+1).

[0499] 중간체 J: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(아지도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트



[0500]

[0501] 단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(아이오도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. DCM 중 중간체 H (44.0 g, 83.4 mmol), 트리페닐포스핀 (43.7 g, 166.8 mmol) 및 이미다졸 (11.4 g, 166.8 mmol)의 용액에 아이오딘 (42.3 g, 166.8 mmol)을 5분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 이것을 DCM (300



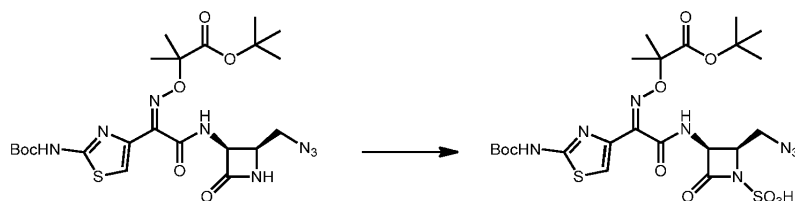
mL)으로 희석하고, 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (수정, 200 mL), 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 25-75%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (33 g, 62%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 638.0$  (M-1).  $^1\text{H}$  NMR 데이터는 W02012073138(A1)에 기재된 것과 동일한 매치였다.

[0502]

단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(아지도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. 0°C에서 THF (200 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(아이오도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (24.0 g, 37.6 mmol)의 용액에 TEA (10.5 mL, 75.2 mmol)에 이어서 테트라부틸암모늄 아지드 (13.9 g, 48.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반한 뒤, 이것을 빙수 (200 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.0 g, 82%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 551.0$  (M-1).  $^1\text{H}$  NMR 데이터는 W02012073138(A1)에 기재된 것과 동일한 매치였다.

[0503]

중간체 K: (2R,3S)-2-(아지도메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산



[0504]

[0505]

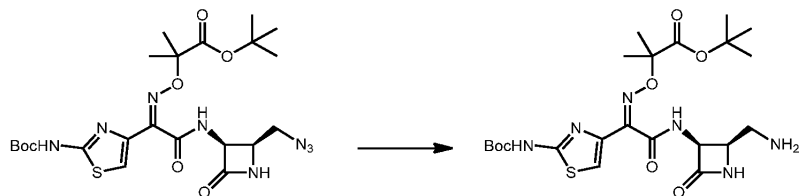
DMF (8 mL) 중 중간체 J (500 mg, 0.905 mmol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (1.38 g, 9.05 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물에 이어서 염수로 pH = 7까지 세척하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (500 mg, 87%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 629.85$  (M-1);

[0506]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.37 - 5.13 (m, 1H), 3.83 - 3.54 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 7H).

[0507]

중간체 L: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(아미노메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트

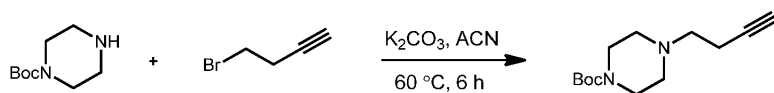


[0508]

[0509]

EtOH (300 mL) 중 중간체 J (17.0 g, 30.8 mmol)의 용액에 질소 하에 C 상 Pd (10%, 습윤, 2.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 다시 채우고, 최종 압력을 50 psi로 만들었다. 이것을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 배출하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조 표제 화합물 (15.5 g, 96%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 527.1$  (M-1).  $^1\text{H}$  NMR 데이터는 W02012073138(A1)에 기재된 것과 동일한 매치였다.

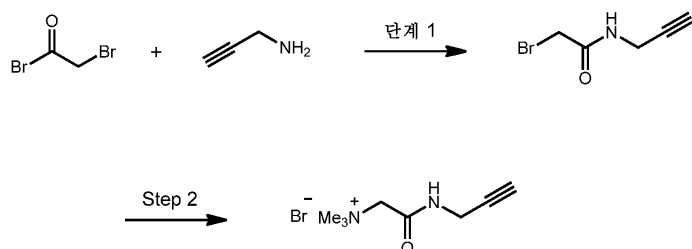
[0510] 중간체 M: tert-부틸 4-(부트-3-인-1-일)피페라진-1-카복실레이트



[0511]

[0512] 아세트니트릴 (2.5 mL) 중 1-Boc-피페라진 (0.5 g, 2.68 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.55 g, 4.02 mmol)에 이어서 4-브로모-1-부틴 (0.39 g, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하고, 실온이 되도록 하고, 물로 희석하고, EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.55 g, 86%)을 수득하였다; LCMS: m/z = 239.10 (M+1). 방법 2minLowp.

[0513] 중간체 N: N,N,N-트리메틸-2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)에탄아미늄 브로마이드



[0514]

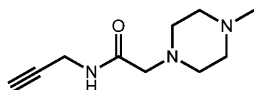
[0515] 단계 1: 2-브로모-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 0℃로 냉각시킨 DCM (20 mL) 중 브로모아세틸 브로마이드 (2.1 g, 10.34 mmol) 및 트리에틸아민 (1.5 mL, 10.34 mmol)의 용액에 DCM (10 mL) 중 프로파르길아민 (0.57 g, 10.34 mmol)의 용액을 5분의 기간에 걸쳐 적가하면서, 전반적으로 교반을 유지하였다. 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반한 뒤, 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬 실리카, 50% EtOAc: 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.3 g, 72%)을 희백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 176.2 (M+1);

[0516] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.68 (brs, 1H), 4.09 (dd, J = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.28 (t, J = 2.6 Hz, 1H).

[0517] 단계 2: N,N,N-트리메틸-2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)에탄아미늄 브로마이드. 아세트니트릴 (5 mL) 중 2-브로모-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (0.6 g, 3.4 mmol)의 용액에 트리메틸아민 (MeOH 중 30%, 5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물 (780 mg, 97%)을 생성하였다; LCMS: m/z = 155.1 (M+1);

[0518] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 9H), 2.09 (s, 1H).

[0519] 중간체 O: 2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드



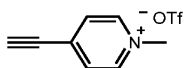
[0520]

[0521] DCM (10 mL) 중 2-브로모-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (0.7 g, 3.98 mmol)의 용액에 N-메틸 피페라진 (0.66 mL, 5.96 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 에테르-펜탄으로 연화처리하여 표제 화합물 (0.38 g, 49%)을 수득하였다; LCMS: m/z = 196.15 (M+1);

[0522] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 2.5

Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 8H), 2.15 (s, 3H).

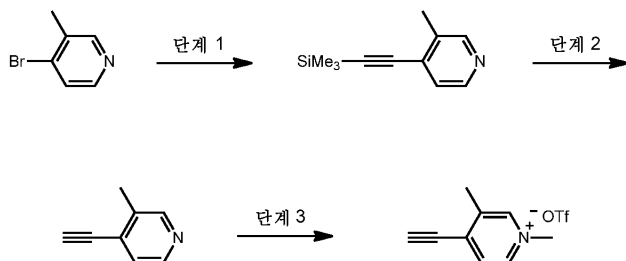
[0523] 중간체 P: 4-에티닐-1-메틸피리딘-1-옴 트리플루오로메탄술포네이트



[0524]

[0525] 문헌 [Rubinsztajn et al. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824]에 따라 제조하였다. 0℃에서 DCM (50 mL) 중 4-에티닐피리딘 히드로클로라이드 (500 mg, 3.58 mmol)의 현탁액에 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (수성, 포화, 10 mL)을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 10분 동안 고진공으로 처리하였다. 조 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 메틸 트리플레이트 (450 μL, 3.94 mmol)를 적가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 에테르를 첨가하고, 침전물을 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 (870 mg, 91%)을 담갈색 고체로서 수득하였다. 분석 데이터는 문헌 보고된 값과 동일하였다.

[0526] 중간체 Q: 4-에티닐-1,3-디메틸피리딘-1-옴 트리플루오로메탄술포네이트



[0527]

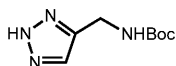
[0528] 단계 1: 3-메틸-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘. THF (탈기됨, 80 mL) 중 4-브로모-3-메틸 피리딘 히드로클로라이드 (5.0 g, 24.0 mmol)의 용액에 아이오딘화구리 (450 mg, 2.40 mmol) 및 트리에틸아민 (20.0 mL, 143.9 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 탈기시킨 후, 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 (830 mg, 0.72 mmol) 및 트리메틸실릴아세틸렌 (6.10 mL, 43.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.95 g, 87%)을 투명하지만 암색인 오일로서 수득하였다.

[0529] 단계 2: 4-에티닐-3-메틸피리딘. W02013/028590에 기재된 방법에 따라 제조하였다. THF (50 mL) 중 4-에티닐-3-메틸피리딘 (3.79 g, 20 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1M, 40 mL, 40 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 20-40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.70 g, 72%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0530] 단계 3: 4-에티닐-1,3-디메틸피리딘-1-옴 트리플루오로메탄술포네이트

[0531] 문헌 [Rubinsztajn et al. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824]에 따라 제조하였다. 0℃에서 DCM (10 mL) 중 4-에티닐-3-메틸피리딘 (420 mg, 3.58 mmol)의 용액에 메틸 트리플레이트 (450 μL, 3.94 mmol)를 적가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 에테르를 첨가하고, 침전물을 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 (863 mg, 86%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

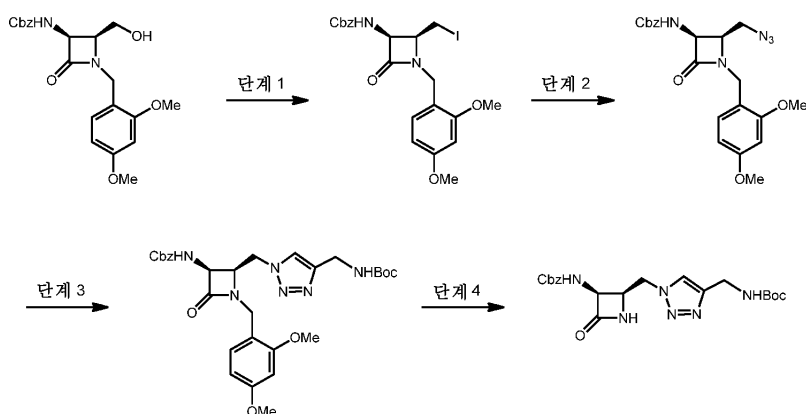
[0532] 중간체 R: tert-부틸 ((2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트



[0533]

[0534] DMF:MeOH의 혼합물 (4:1, 10 mL) 중 N-Boc-프로파르길 아민 (1.60 g, 10.3 mmol)의 용액에 트리메틸실릴아지드 (2.0 mL, 15.2 mmol) 및 CuI (95 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.0 g, 99%)을 담황색 오일로서 수득하였다; LCMS: m/z = 196.9 (M-1).

[0535] 중간체 S:



[0536]

[0537] 단계 1: 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(아이오도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 DCM (150 mL) 중 중간체 G (10 g, 25 mmol), 트리페닐포스핀 (19.6 g, 75 mmol) 및 이미다졸 (5.1 g, 75 mmol)의 용액에 아이오딘 (19 g, 75 mmol)을 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 이것을 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (수성) 용액, 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 EtOAc (150 mL) 중에 현탁시키고, 16시간 동안 교반한 뒤, 이것을 여과한 다음, 아세톤 및 MeOH로 세척하여 표제 화합물 (9.8 g, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 510.8$  (M+1).

[0538]

단계 2: 벤질 ((2R,3S)-2-(아지도메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 THF (100 mL) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(아이오도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (5.00 g, 9.80 mmol)의 용액에 TEA (2.73 g, 19.6 mmol)에 이어서 THF 중 테트라부틸암모늄 아지드 (3.62 g, 12.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 이것을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.4 g, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다.

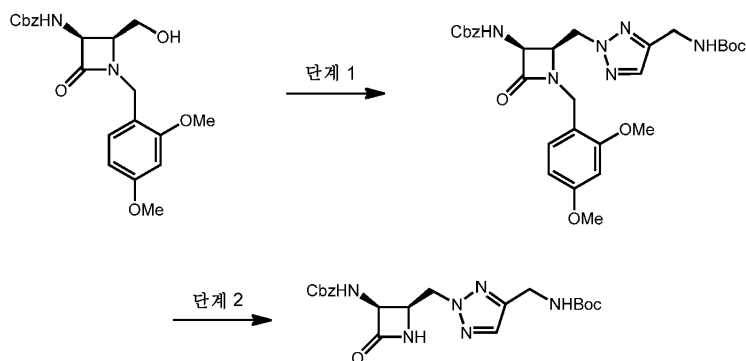
[0539]

단계 3: DCM (6 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-(아지도메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (3.00 g, 7.06 mmol)의 용액에 DMSO: 물: tert-부탄올 (1: 1: 1, 6 mL), tert-부틸 부트-3-인-1-일카르바메이트 (2.19 g, 14.1 mmol),  $\text{CuSO}_4$  (56 mg, 0.35 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (2.01 mg, 10.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 물을 첨가한 뒤, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 DCM 중에 현탁시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0540]

단계 4: ACN (50 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 (7.06 mmol)의 용액에 과황산칼륨 (3.82 g, 14.1 mmol)에 이어서 물 (25 mL) 중 인산이칼륨 (3.08 g, 17.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 대부분의 ACN을 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 및 아세톤으로 세척하여, 표제 화합물 (2-단계에 걸쳐 1.72 g, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z = 431.1$  (M+1).

[0541] 중간체 T

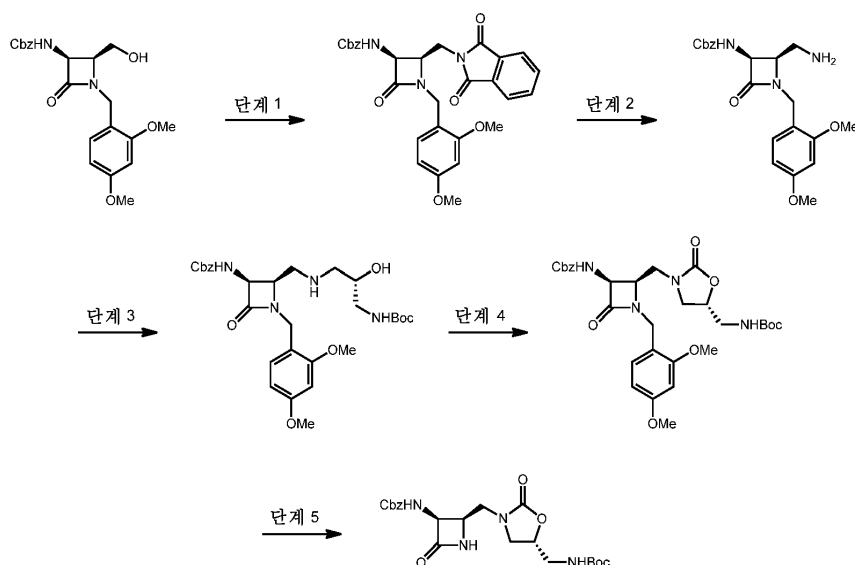


[0542]

[0543] 단계 1: 미츠노부 반응에 대한 일반적 절차를 따랐다. 중간체 G (5.00 g, 12.5 mmol)의 용액에, THF (100 mL) 중 tert-부틸 ((2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 (2.97 mg, 15.0 mmol), 트리페닐포스핀 (3.93 mg, 15.0 mmol) 및 DIAD (3.0 mL, 15 mmol)를 첨가하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.6 g, 트리페닐포스핀 옥시드로 오염됨)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0544] 단계 2: ACN (150 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 (12.5 mmol)의 용액에 물 (75 mL) 중 과황산칼륨 (6.76 g, 25.0 mmol) 및 인산이칼륨 (5.44 g, 31.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2-단계에 걸쳐 2.23 g, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 428.9 (M-1).

[0545] 중간체 U:



[0546]

[0547] 단계 1: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 미츠노부 반응에 대한 일반적 절차를 중간체 G (5.00 g, 12.5 mmol), 프탈이미드 (1.83 g, 12.5 mmol), 트리페닐포스핀 (3.93 g, 15.0 mmol), DIAD (3.03 g, 15.0 mmol) 및 THF (150 mL)를 사용하여 따랐다. 16시간 동안 교반한 후, 형성된 침전물을 여과하여 표제 화합물 (5.67 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0548] 단계 2: 벤질 ((2R,3S)-2-(아미노메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. DCM:MeOH (5:1, 60 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (4.40 g, 8.31 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (1.50 g, 25.0 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

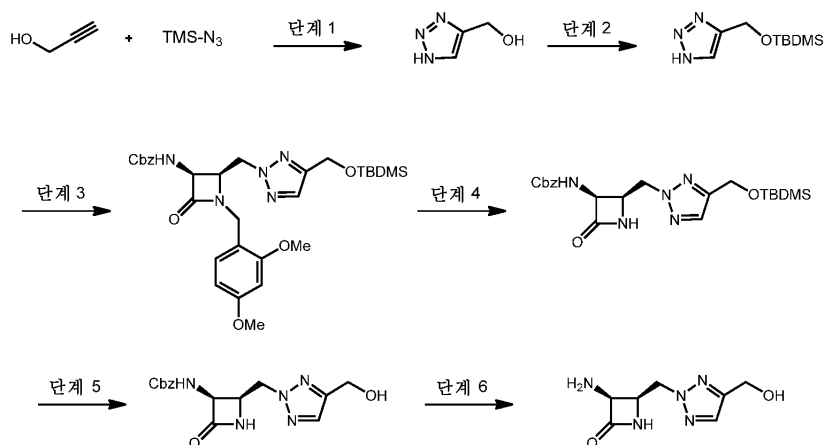
[0549] 단계 3: DCM:MeOH (13:1, 43 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-(아미노메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (8.31 mmol)의 용액에 (R)-

tert-부틸 (옥시란-2-일메틸)카르바메이트를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.2 g, 46%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0550] 단계 4: 0℃에서 DCM (100 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 (2.20 g, 3.85 mmol)의 용액에 CDI (1.12 g, 6.92 mmol)를 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 1-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.10 g, 91%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0551] 단계 5: ACN (40 mL) 중 단계 4로부터의 생성물 (2.10 g, 3.51 mmol)의 용액에 물 (20 mL) 중 과황산칼륨 (1.89 g, 7.02 mmol) 및 인산이칼륨 (1.52 g, 8.75 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (660 mg, 42%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 449.09 (M+1).

[0552] 중간체 V:



[0553]

[0554] 단계 1: (1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올. DMF (160 mL) 및 MeOH (40 mL) 중 프로파르길 알콜 (11.2 g, 200 mmol)의 용액에 CuI (1.9 g, 10 mmol) 및 트리메틸실릴 아지드 (34.6 g, 300 mmol)를 첨가하였다. 100℃로 16시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. 조 화합물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.

[0555] 단계 2: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸. DCM (160 mL) 중 (1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올 (30 g, 200 mmol)의 용액에 이미다졸 (20.4 g, 300 mmol)에 이어서 고체로서의 TBDMS-Cl (33.3 g, 220 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 5-30%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30.2 g, 71%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0556] 단계 3: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 THF (20 mL) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (0.94 g, 2.34 mmol), 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸 (0.5 g, 2.34 mmol), 및 PPh<sub>3</sub> (0.74 g, 2.81 mmol)의 용액에 DIAD (0.57 g, 2.81 mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 20-30%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.25 g, 89%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 594.3 (M-1).

[0557] 단계 4: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. CH<sub>3</sub>CN (20 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.25 g, 2.1 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (0.73 g, 2.7 mmol)에 이어서 물 (10 mL) 중 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.84 g, 4.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 90℃에서

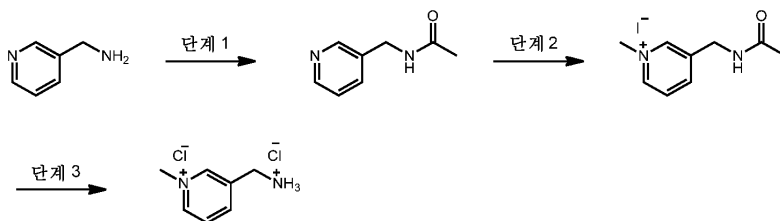


1시간 동안 교반한 후, 추가의  $K_2S_2O_8$  (0.23 g, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 90℃에서 추가로 2시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 1-3%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.44 g, 47%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 446.2 (M+1).

[0558] 단계 5: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. THF (100 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (10.8 g, 24.4 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1 M, 26.6 mL, 26.6 mmol)를 15분의 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 1-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.8 g, 85%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 330.0 (M+1).

[0559] 단계 6: (3S,4R)-3-아미노-4-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-2-온. EtOH (50 mL) 및 EtOH (25 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.54 g, 4.65 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 0.51 g, 4.65 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. 조 물질을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.12분,  $m/z$  = 198.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0560] 중간체 W: 3-(암모니오메틸)-1-메틸피리딘-1-움 클로라이드



[0561]

[0562] 단계 1: N-(피리딘-3-일메틸)아세트아미드

[0563] 문헌 [Plater et al. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 1633]에 따라 제조하였다. 10℃에서 물 (103 mL) 중 피리딘-3-일메탄아민 (9.42 mL, 92 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (10.47 mL, 111 mmol)을 첨가하고, 내부 온도가 25℃를 초과하지 않는 속도로 교반하였다. 추가로 18시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시킨 다음, 톨루엔 (3x)으로 공증발시켜 표제 화합물 (14.22 g, 정량적)을 투명한 오일로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.12분,  $m/z$  = 151.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0564]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H) 7.65 (dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H) 7.30-7.24-(m, 1 H) 6.59-6.49 (m, 1 H) 4.43 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H) 2.02 (s, 3H).

[0565] 단계 2: 3-(아세트아미도메틸)-1-메틸피리딘-1-움 아이오다이드

[0566] 0℃에서 DCM 중 N-(피리딘-3-일메틸)아세트아미드 (13.89 g, 92 mmol)의 용액에 메틸 아이오다이드 (8.10 mL, 129 mmol)를 첨가하였다. 냉각 조를 10분 후에 제거하고, 용액을 실온에서 19시간 동안 교반한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시키고, 단계 3에 조물질로서 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.18분,  $m/z$  = 164.9 ( $M^+$ ) 방법 2m\_산성.

[0567]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.91-8.87 (m, 2H) 8.58 (brs, 1H) 8.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) 8.09 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H) 4.43 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H) 4.35 (s, 3H) 1.92 (s, 3H)

[0568] 단계 3: 3-(암모니오메틸)-1-메틸피리딘-1-움 클로라이드

[0569] HCl (6N, 307 mL, 1.84 mol) 중 3-(아세트아미도메틸)-1-메틸피리딘-1-움 아이오다이드 (26.9 g, 92 mmol)의

현탁액을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 감압 (조 온도 80℃) 하에 농축시켰다. 생성된 적색 오일을 밤새 고체화시키고, MeOH로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물 (8.76 g, 49%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 여과물을 적색 오일로 농축시킨 후, 4일 동안 정치시키고, 형성된 고체를 수집하고, 차가운 MeOH로 세척하여 제 2 수확물 (6.5 g, 36%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.11$ 분,  $m/z = 123.0$  ( $M^+$ ) 방법 2m\_산성.

[0570]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.18 (s, 1H) 9.03 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H) 8.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) 8.45 (br s, 3H) 8.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H) 4.38 (s, 3H) 4.30 (s, 2H).

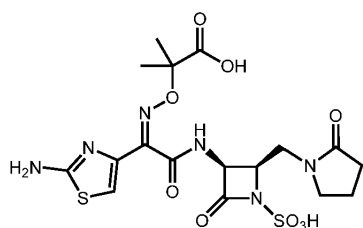
[0571] 상기 기재된 중간체, 및 동일한 방법에 의해 제조된 유사한 화합물은 본원에 제공된 합성 반응식에 의해 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 하기 실시예는 선택된 화학식 I의 화합물의 합성을 예시하며, 다른 화학식 I의 화합물의 합성에 적합화될 수 있는 방법을 제공한다.

[0572] 실시예 1. 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-1-술포아세티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0573] 단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)아세티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. DMF (1.3 mL) 중 중간체 L (100 mg, 0.190 mmol), 메틸-4-브로모부타레이트 (25  $\mu\text{L}$ , 0.194 mmol) 및 TEA (27  $\mu\text{L}$ , 0.194 mmol)의 용액을 70℃로 16시간 동안 가열하면서 교반한 뒤, 이어서 열을 90℃로 상승시켰다. 6시간의 추가 가열 후, 이것을 HCl (1N) 및 EtOAc로 희석하였다. 수층 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl 용액 (5% 수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 50-100% 이어서 MeOH-EtOAc, 0-7%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 18%)을 발포체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.88$ 분,  $m/z = 595.4$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성.

[0574] 단계 2: (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)아세티딘-1-술포산. DMF (725  $\mu\text{L}$ ) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)아세티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (43 mg, 0.072 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (111 mg, 0.725 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, LiCl 용액 (5% 수성)에 부었다. 수층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (55 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.77$ 분,  $m/z = 675.3$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성. 이것을 단계 3에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0575] 단계 3: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-1-술포아세티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0576]

[0577] (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)아세티딘-1-술포산 (55 mg, 0.072 mmol), DCM (720  $\mu\text{L}$ ) 및 TFA (333  $\mu\text{L}$ , 4.32 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트(XSelect) CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6 mg, 16%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.35$ 분,  $m/z = 519.0$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성;

[0578]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.17 (s, 1H), 5.46 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J =$



14.7, 8.7 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 14.7, 4.1 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

[0579] 실시예 2: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0580] 단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. ACN (3.2 mL) 중 중간체 L (500 mg, 0.949 mmol) 및 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (204  $\mu$ l, 0.949 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 중에서 80℃에서 30분 동안 가열한 다음, 실온에서 12시간 동안 유지하였다. 이것을 마이크로웨이브 중에서 100℃로 45분 동안 재가열한 다음, 실온에서 12시간 동안 유지한 뒤, 이것을 EtOAc로 희석하고, 탄산나트륨 (2 M, 수성)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100% 이어서 MeOH-DCM, 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (111 mg, 17%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.03분, m/z = 685.4 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성;

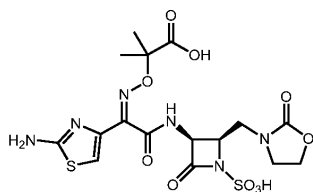
[0581] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H) 5.57-5.50 (m, 1H) 4.09-4.01 (m, 1H) 3.77-3.61 (m, 3H) 3.09 (dd, J = 12.6, 3.7 Hz, 1H) 2.87-2.71 (m, 3H) 1.56 (s, 6H) 1.53 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 0.86 (s, 9H) 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[0582] 단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 문헌 [Seki et al. Synlett 1995, 609-611]에 따라 제조하였다. DMF:NMP (2.7:1, 1.62 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (111 mg, 0.162 mmol)의 용액에 암모늄 플루오라이드 히드로플루오라이드 (37.0 mg, 0.648 mmol)를 첨가하였다. 65시간 동안 교반한 후, 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (92 mg, 99%)을 수득하였다. 조 물질을 직접 단계 3에 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.76 분, m/z 571.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성.

[0583] 단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. PCT Int. Appl. 2011061760에 따라 제조하였다. 클로로포름 (806  $\mu$ l) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (92 mg, 0.161 mmol)의 용액을 CDI (131 mg, 0.806 mmol)로 처리하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (91 mg, 95%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.86분, m/z = 597.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성.

[0584] 단계 4: (3S,4R)-3-(((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술포산. DMF (부피: 763  $\mu$ l) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (91 mg, 0.153 mmol)의 용액을 SO<sub>3</sub>·DMF (234 mg, 1.525 mmol)로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 염수 (3 x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (100 mg, 97%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.78분, m/z = 677.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성.

[0585] 단계 5: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0586]

[0587]

(3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (100 mg, 0.148 mmol), DCM (1.5 mL) 및 TFA (569  $\mu$ l, 7.39 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 12%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.32분, m/z = 521.0 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성;

[0588]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H 가정됨; 물에 의해 가려짐), 3.60-3.51 (m, 1H 가정됨; 물에 의해 가려짐), 3.34 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0589]

실시예 3: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0590]

단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. DCE (12.3 ml) 중 중간체 L (650 mg, 1.234 mmol) 및 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (365 mg, 1.234 mmol)의 용액을 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (1.377 g, 6.17 mmol)로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 이것을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (435 mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.00분, m/z = 792.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성;

[0591]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.76 (ddd, J = 8.8, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0592]

단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. DMF (2.75 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (435 mg, 0.549 mmol)의 용액을 피페리딘 (1.1 mL, 11 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 톨루엔으로 희석하고, 농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (238 mg, 64%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.68분, m/z = 570.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성;

[0593]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.81-2.51 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0594]

단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 클로로

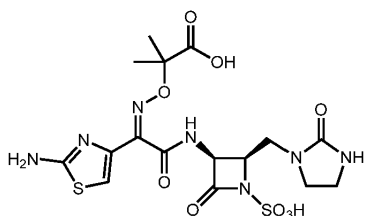
포름 (756  $\mu$ l) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (100 mg, 0.151 mmol)의 용액에 CDI (98 mg, 0.604 mmol)에 이어서 TEA (105  $\mu$ l, 0.756 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (73 mg, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이것을 단계 4에서 조물질로서 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.70분, m/z = 596.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0595]

단계 4: (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. DMF (613  $\mu$ l) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((1-(tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (73 mg, 0.123 mmol)의 용액을 SO<sub>3</sub>·DMF (94 mg, 0.613 mmol)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 염수 (3x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (99 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.74분, m/z = 676.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0596]

단계 5: 2-(((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술폰산.



[0597]

[0598]

(3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (99 mg, 0.147 mmol), DCM (1.47 mL) 및 TFA (566  $\mu$ l, 7.35 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.8 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.31분, m/z = 520.0 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성;

[0599]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.25 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.21 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H 가정됨; 물에 의해 가려짐), 3.25 (dd, J = 14.5, 6.9 Hz, 2H 가정됨; 물에 의해 가려짐), 3.17 (ddd, J=16.7, 8.6, 6.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

[0600]

실시예 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-((아미노메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0601]

단계 1: 75 mL 압력 용기에 중간체 A (1.50 g, 3.13 mmol), 중간체 B (1.108g, 4.70 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.733 g, 12.54 mmol), NaI (564 mg, 3.76 mmol) 및 DMF (10 mL)로 채운 다음, 70°C로 가열하면서 교반하였다. 3시간 후, 추가의 중간체 B (1.108g, 4.70 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.733 g, 12.54 mmol) 및 NaI (394 mg, 2.63 mmol)를 첨가하고, 가열을 계속하였다. 총 8시간의 가열 후, 실온으로 냉각시키고, EtOAc/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 동일한 스케일 및 절차의 또 다른 샘플과 합하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 0-30%)에 의해 정제하여 2H-테트라졸 이성질체 (2.15 g, 60%) 및 1H-테트라졸 이성질체 (443 mg, 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. A-LCMS: R<sub>t</sub> = 0.97분, m/z = 582.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성; B-LCMS: R<sub>t</sub> = 0.93분, m/z = 582.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0602]

단계 2: 문헌 [Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190]에 따라 제조하였다. ACN:물 (2:1, 61.5 mL)

중 단계 1로부터의 2H-테트라졸 이성질체 (2.15 g, 3.70 mmol)의 용액에  $K_2S_2O_8$  (1.40 g, 5.18 mmol)에 이어서  $K_2HPO_4$  (837 mg, 4.81 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 1.5시간 동안 가열한 뒤, 추가의  $K_2S_2O_8$  (300 mg, 1.11 mmol) 및  $K_2HPO_4$  (167 mg, 0.961 mmol)를 첨가하였다. 90℃에서 추가로 3.5시간 가열한 후, 이것을 ACN으로 희석하고, 진공 하에 농축시켜, 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 물/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (5x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (785 mg, 49%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.77분,  $m/z$  = 432.3 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0603]  $^1H$  NMR (500 MHz, ACN- $d_3$ )  $\delta$  7.49-7.30 (m, 5H), 6.76 (br s, 1H), 6.55-6.41 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.03-5.21 (m, 3H), 4.88-4.71 (m, 2H), 4.52-4.43 (m, 3H), 4.39-4.24 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 9H).

[0604] 단계 3: tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메틸)카르바메이트. 문헌 [Malmstroem et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. EtOAc:MeOH (5:1, 65 mL) 중 단계 2로부터의 화합물 (785 mg, 1.819 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (2x)으로 재충전하고, 이어서 C 상 Pd (10%, 581 mg)을 첨가하였다. 시스템을 배기시키고,  $H_2$  (3x)로 재충전하였다. 21시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공 하에 농축시키고, 톨루엔에 녹이고, 재농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.37분,  $m/z$  = 298.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

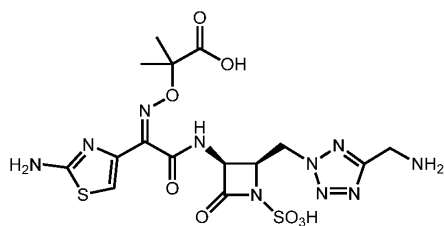
[0605] 단계 4: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트.

[0606] 0℃에서 DCM:DMF (5:1, 8.5 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (938 mg, 2.18 mmol)의 용액에 DIPEA (953  $\mu$ L, 5.46 mmol)에 이어서 HATU (830 mg, 2.18 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 DCM:DMF (5:1, 8.5 mL) 중 tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메틸)카르바메이트 (541 mg, 1.82 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축시키고, EtOAc 중에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3x)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 30-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (897 mg, 70%)을 자주색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.01분,  $m/z$  = 709.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0607] 단계 5: (2R,3S)-3-(((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산.

[0608] DMF (2 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (200 mg, 0.282 mmol)를  $SO_3 \cdot DMF$  (432 mg, 2.82 mmol)로 처리하였다. 자주색 용액은 즉시 녹색이 되었다. 20분 동안 교반한 후, 추가의  $SO_3 \cdot DMF$  (432 mg, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 추가로 20분 후, 추가의  $SO_3 \cdot DMF$  (432 mg, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 용액을 EtOAc/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (185 mg, 83%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.91분,  $m/z$  = 789.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0609] 단계 6: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((5-(아미노메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0610]

[0611]

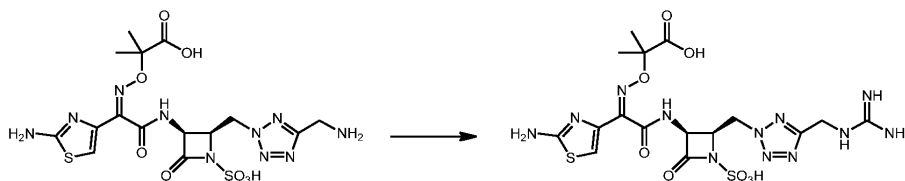
(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (185 mg, 0.234 mmol), DCM (2.34 mL) 및 TFA (1.08 mL, 14.06 mmol)를 사용하여 1.5 시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (55.5 mg, 45%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.30분,  $m/z$  = 533.0 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0612]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (br s, 3H), 7.34 (br s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 1.38 (s, 3H) 1.34 (s, 3H).

[0613]

실시예 5: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-(구아니디노메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0614]

[0615]

DMF (376  $\mu$ L) 중 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (20 mg, 0.038 mmol) 및 피라졸-1-카르복사미드 히드록로라이드 (11.6 mg, 0.079 mmol)의 용액에 DIPEA (26.2  $\mu$ L, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 이것을 재 농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 45%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 575.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0616]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.49-7.04 (m, 5H), 6.74 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[0617]

실시예 6: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0618]

단계 1: 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 12.6 mL) 중 실시예 4 내의 단계 1에서 수득된 적절 한 1H-테트라졸 이성질체 (442 mg, 0.760 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (288 mg, 1.064 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (172 mg, 0.988 mmol)를 사용하여 90°C에서 1.5시간 동안 제조하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (62 mg, 0.228 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (42 mg, 0.198 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 3.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, ACN으로 희석하고, 진공 하에 농축시켜 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 물/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (5x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아 세톤-DCM, 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (179 mg, 54%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.72분,  $m/z$  = 432.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0619]

단계 2: tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-테트라졸-5-일)메틸)카르바메이트.



실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOAc:MeOH (10:1, 13.8 mL) 중 단계 1의 생성물 (179 mg, 0.415 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 132 mg)을 사용하여 21시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.37$ 분,  $m/z = 298.3$  (M+1) 방법 2m\_산성.

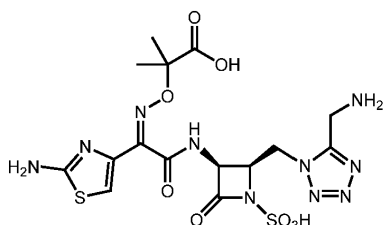
[0620] 단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트.

[0621] 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 0°C에서 DCM:DMF (5:1, 3.6 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (214 mg, 0.498 mmol), DIPEA (953  $\mu$ L, 5.46 mmol) 및 HATU (830 mg, 2.18 mmol)를 사용하고, 이어서 DCM:DMF (4.3:1, 3.7 mL) 중 tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-테트라졸-5-일)메틸)카르바메이트 (123 mg, 0.415 mmol)의 용액을 사용하여 제조하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 동일한 후처리에 처리한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (174 mg, 59%)을 밝은 자주색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.03$ 분,  $m/z = 709.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0622] 단계 4: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산.

[0623] 실시예 4, 단계 4와 유사한 방식으로, DMF (1.4 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (100 mg, 0.141 mmol) 및  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (216 mg, 1.41 mmol)를 사용하여 실온에서 20분 동안 제조하였다. 동일한 후처리에 적용하여 표제 화합물 (100 mg, 89%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.91$ 분,  $m/z = 789.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0624] 단계 5: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0625]

[0626] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (100 mg, 0.126 mmol), DCM (1.26 mL) 및 TFA (584  $\mu$ L, 7.58 mmol)를 사용하여 1.5 시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.7 mg, 28%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.31$ 분,  $m/z = 533.2$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[0627]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.35 (dd,  $J = 8.8$ , 5.8 Hz, 1H), 4.79-4.61 (m, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 1.36 (br s, 6H).

[0628] 실시예 7: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0629] 단계 1, 화합물 1: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.

[0630] 단계 1, 화합물 2: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.

- [0631] 실시예 4, 단계 1과 유사한 방식으로 DMF (10 mL) 중 중간체 A (1.0 g, 2.1 mmol), 5-메틸-2H-테트라졸 (527 mg, 6.27 mmol),  $K_2CO_3$  (1.44 g, 10.5 mmol), NaI (470 mg, 3.13 mmol)를 사용하여 70°C에서 4시간 동안 제조하였다. 어떠한 추가의 시약 첨가도 필요하지 않았다. 실온으로 냉각시킨 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 1 (680 mg, 70%) 및 표제 화합물 2 (221 mg, 23%)를 고체로서 수득하였다. 1-LCMS:  $R_t$  = 0.87분,  $m/z$  = 467.2 (M+1) 방법 2m\_산성; 2-LCMS:  $R_t$  = 0.80분,  $m/z$  = 467.2 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [0632] 단계 2: 벤질 ((2R,3S)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 7.4 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (202 mg, 0.433 mmol),  $K_2S_2O_8$  (164 mg, 0.606 mmol) 및  $K_2HPO_4$  (98 mg, 0.563 mmol)를 사용하여 90°C에서 1.5시간 동안 제조하였다. 추가의  $K_2S_2O_8$  (35 mg, 0.13 mmol) 및  $K_2HPO_4$  (20 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (111 mg, 81%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.58분,  $m/z$  = 317.2 (M+1) 방법 2m\_산성;
- [0633]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43-7.30 (m, 5H), 6.34 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.28-5.21 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 3H), 4.92 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 4.48-4.27 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).
- [0634] 단계 3: (3S,4R)-3-아미노-4-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)아제티딘-2-온. 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOAc:MeOH (5:1, 7.0 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (111 mg, 0.351 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 50 mg)을 사용하여 3시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.14분,  $m/z$  = 183.2 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [0635] 단계 4: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트. 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 0°C에서 DCM:DMF (2:1, 3.0 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (130 mg, 0.302 mmol), DIPEA (158  $\mu$ L, 0.906 mmol) 및 HATU (138 mg, 0.362 mmol)를 사용하고, 이어서 DCM:DMF (2:1, 3.0 mL) 중 (3S,4R)-3-아미노-4-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)아제티딘-2-온 (55 mg, 0.30 mmol)의 용액을 사용하여 제조하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, EtOAc 중에 용해시키고, 물 이어서 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 용해시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (179 mg, 99%)을 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.93분,  $m/z$  = 594.3 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [0636] 단계 5: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산.
- [0637] 실시예 4, 단계 4와 유사한 방식으로 DMF (3.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (179 mg, 0.302 mmol) 및  $SO_3$  · DMF (462 mg, 3.02 mmol)를 사용하여 실온에서 1시간 동안 제조하였다. 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.80분,  $m/z$  = 674.1 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [0638] 단계 6: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-

메틸-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (203 mg, 0.302 mmol), DCM (3.0 mL) 및 TFA (1.39 mL, 18.1 mmol)를 사용하여 2시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (37 mg, 24%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.35분,  $m/z$  = 518.1 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0639]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.03 (s, 1H), 5.37 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

[0640] 실시예 8: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0641] 단계 1: 벤질 ((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 7.9 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (221 mg, 0.474 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (179 mg, 0.663 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (107 mg, 0.616 mmol)를 사용하여 90°C에서 1.5시간 동안 제조하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (38.4 mg, 0.142 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (21.5 mg, 0.123 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (97 mg, 65%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.00분,  $m/z$  = 317.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0642] 단계 2: (3S,4R)-3-아미노-4-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)아제티딘-2-온.

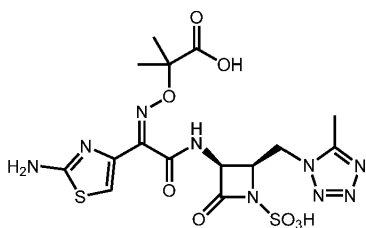
[0643] 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOH:MeOH (5:1, 3.0 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (97 mg, 0.31 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 50 mg)을 사용하여 3시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.11분,  $m/z$  = 183.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0644] 단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (130 mg, 0.302 mmol), DIPEA (158  $\mu$ L, 0.906 mmol) 및 HATU (115 mg, 0.302 mmol)를 사용하고, 이어서 DCM:DMF (2:1, 3.0 mL) 중 (3S,4R)-3-아미노-4-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)아제티딘-2-온 (55 mg, 0.30 mmol)의 용액을 사용하여 제조하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, EtOAc 중에 용해시키고, 물 이어서 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (133 mg, 74%)을 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.92분,  $m/z$  = 594.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0645] 단계 4: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. 실시예 4, 단계 4와 유사한 방식으로 DMF (2.24 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도 (133 mg, 0.224 mmol) 및  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (343 mg, 2.24 mmol)를 사용하여 실온에서 1시간 동안 제조하였다. 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.85분,  $m/z$  = 674.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0646] 단계 5: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.





[0647]

[0648]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-메틸-1H-테트라졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (151 mg, 0.224 mmol), DCM (2.24 mL) 및 TFA (1.04 mL, 13.45 mmol)를 사용하여 2시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적인 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (14.4 mg, 11%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.55분,  $m/z$  = 518.1 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0649]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.04 (s, 1H), 5.37 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.76-4.54 (m, 2H) 가 정됨; 용매에 의해 가려짐), 2.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[0650]

실시예 9: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0651]

단계 1: 벤질 ((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 중간체 A (250 mg, .0522 mmol), 1,2,4-트리아졸 (54 mg, 0.784 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (215 mg, 1.56 mmol), NaI (94 mg, 0.63 mmol) 및 DMF (2 mL)를 채운 다음, 70°C로 가열하면서 교반하였다. 4시간 후, 추가의 1,2,4-트리아졸 (54 mg, 0.784 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (215 mg, 1.56 mmol) 및 NaI (94 mg, 0.63 mmol)를 첨가하고, 가열을 계속하였다. 총 7시간의 가열 후, 이것을 실온으로 냉각시킨 후, DCM/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 이것을 진공 (40°C 조) 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-헵탄, 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (156 mg, 66%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.77분,  $m/z$  = 452.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0652]

단계 2: 벤질 ((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 61.5 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (101 mg, 0.224 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (85 mg, 0.313 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (50.7 mg, 0.291 mmol)를 사용하여 90°C에서 2시간 동안 가열하면서 제조하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (18.1 mg, 0.067 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (10.1 mg, 0.058 mmol)를 첨가하고, 추가로 1.5시간 동안 가열하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (18.1 mg, 0.067 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (10.1 mg, 0.058 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 더 가열하였다. 이것을 ACN으로 희석하고, 진공 하에 농축시켜, 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 물/DCM으로 희석한 다음, EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (5x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (38 mg, 56%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.50분,  $m/z$  = 302.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0653]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, ACN- $d_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 6.82-6.74 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.18-5.01 (m, 3H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.21 (q,  $J$  = 5.4 Hz, 1H).

[0654]

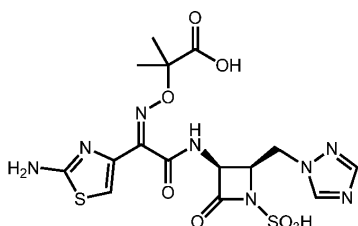
단계 3: (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온. MeOH (5 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (38 mg, 0.126 mmol)의 용액에 Pd 블랙 (6.7 mg, 0.063 mmol)에 이어서 포름산 (339  $\mu$ L, 8.83 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 용액을 동결건조시키고, 조 물질을 직접 후속 단계에 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.14분,  $m/z$  = 168.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0655] 단계 4: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트. 0℃에서 DCM (800  $\mu$ L) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (81 mg, 0.19 mmol)의 슬러리에 DIPEA (88  $\mu$ L, 0.504 mmol)에 이어서 HATU (72 mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 몇 방울의 DMF를 첨가하여 혼합물을 균질화하였다. 생성된 용액에 DCM (1 mL) 중 (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온 (21 mg, 0.126 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 이것을 물/DCM으로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (47 mg, 65%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.88분, m/z = 579.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0656] 단계 5: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산.

[0657] DMF (760  $\mu$ L) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (44 mg, 0.076 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (116 mg, 0.760 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.81분, m/z = 659.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0658] 단계 6: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0659]

[0660] (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (50.1 mg, 0.076 mmol), DCM (760  $\mu$ L) 및 TFA (351  $\mu$ L, 4.56 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (14.8 mg, 34%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.31분, m/z = 503.1 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0661] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.39 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H) 1.41 (s, 3H).

[0662] 실시예 10: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0663] 단계 1: ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸 메탄술폰에이트 (3.10 g, 6.48 mmol), tert-부틸 ((1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)카르바메이트 (1.926 g, 9.72 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35 g, 9.72 mmol) 및 NaI (1.165 g, 7.78 mmol)를 DMF (20 mL) 중에 슬러리화하고, 70℃로 가열하면서 교반하였다. 3시간 후, 추가의 tert-부틸 ((1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)카르바메이트 (1.926 g, 9.72 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35 g, 9.72 mmol) 및 NaI (777 mg, 8.10 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 4시간 가열한 뒤, 이것을 EtOAc/물로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3x)

로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-헥산, 0-70%)에 의해 정제하여 3-치환된 이성질체 (1.16 g, 31%)를 5-치환된 이성질체 (375 mg, 10%)와 함께 수득하였다. A-LCMS: R<sub>t</sub> = 0.87분, m/z = 581.2 (M+1) 방법 2m\_산성; B-LCMS: R<sub>t</sub> = 0.94분, m/z = 581.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0664] B-<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.29 (s, 3H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49-6.37 (m, 2H), 5.25-5.04 (m, 3H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 3H), 4.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90-3.71 (m, 7H), 1.36-1.51 (m, 9H).

[0665] 단계 2: 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 33.3 mL) 중 단계 1로부터의 3-치환된 이성질체 (1.16 g, 2.00 mmol), K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (756 mg, 2.80 mmol) 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (452 mg, 2.60 mmol)를 사용하여 90℃에서 1.5시간 동안 가열하면서 제조하였다. 추가의 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (162 mg, 0.599 mmol) 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (90 mg, 0.52 mmol)를 첨가하고, 추가로 3.5시간 동안 가열한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시켜 대부분의 ACN 을 제거하였다. 혼합물을 물/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (5x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (416 mg, 48%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.71분, m/z = 431.3 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0666] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 7.49-7.25 (m, 5H), 6.82-6.60 (m, 2H), 5.81-5.62 (m, 1H), 5.21-5.03 (m, 3H), 4.48-4.07 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 9H).

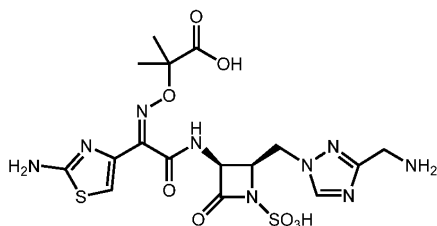
[0667] 단계 3: tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)카르바메이트. 문헌 [Malmstroem et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. EtOAc:MeOH (5:1, 32.2 mL) 중 단계 2의 생성물 (416 mg, 0.966 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (2x)으로 재충전하고, 이어서 C 상 Pd (10%, 103 mg)을 첨가하였다. 시스템을 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 재충전하였다. 21시간 동안 교반한 후, MeOH (282 μL)를 첨가하였다. 추가로 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공 하에 농축시키고, 톨루엔에 녹이고, 재농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.33분, m/z = 297.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0668] 단계 4: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트.

[0669] 0℃에서 DCM:DMF (12:1, 6.5 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (47 mg, 0.109 mmol)의 슬러리에 DIPEA (505 μL, 2.89 mmol)에 이어서 HATU (440 mg, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 DCM:DMF (14:1, 7.5 mL) 중 tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)카르바메이트 (286 mg, 0.964 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 이것을 물/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 70%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (428 mg, 63%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.99분, m/z = 708.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0670] 단계 5: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (200 mg, 0.283 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (433 mg, 2.83 mmol)로 처리하였다. 20분 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가짐)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.91분, m/z = 788.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0671] 단계 6: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

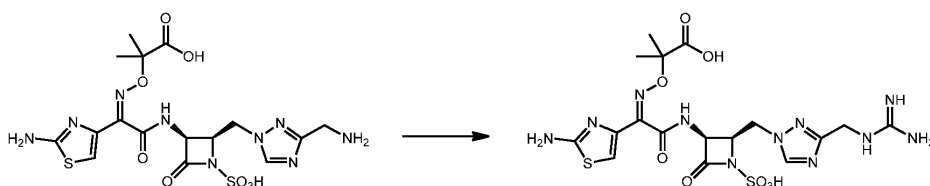


[0672]

[0673] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (223 mg, 0.283 mmol), DCM (2.89 mL) 및 TFA (1.31 mL, 16.98 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질체 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (99 mg, 65%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 532.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0674]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (br s, 3H), 7.32 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.23 (dd,  $J$  = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 1.36 (s, 3H) 1.43 (s, 3H).

[0675] 실시예 11: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-(구아니디노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0676]

[0677] DMF (470 μL) 중 용액 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (25 mg, 0.047 mmol) 및 피라졸-1-카르복사미드 히드로클로라이드 (10.9 mg, 0.099 mmol)에 DIPEA (33 μL, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 이것을 재 농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질체 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 52%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 574.3 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0678]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.31 (br s, 3H), 6.74 (br s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 1.35 (s, 3H) 1.41 (s, 3H).

[0679] 실시예 12: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0680] 단계 1: 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 10.4 mL) 중 실시예 10 내의 단계 1로부터의 5-치환된 이성질체 (361 mg, 0.622 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (235 mg, 0.870 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (115 mg, 0.808 mmol)를 사용하여 90°C에서 1.5시간 동안 가열하면서 제조하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (50 mg, 0.187 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (23 mg, 0.162 mmol)를 첨가하고, 추가로 3.5시간 동안 가열한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시켜 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 물/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (5x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (155 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.71$ 분,  $m/z = 431.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0681]

단계 2: tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)카르바메이트. 실시예 7, 단계 3에 따라 제조하였다. EtOAc:MeOH (5:1, 10.4 mL) 중 단계 1의 생성물 (134 mg, 0.311 mmol)의 용액을 평가하고, 아르곤 (2x)으로 재충전하고, 이어서 C 상 Pd (10%, 33 mg)을 첨가하였다. 시스템을 배기시키고,  $H_2$  (3x)로 재충전하였다. 21시간 동안 교반한 후, MeOH (282  $\mu$ L)를 첨가하였다. 추가로 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공 하에 농축시키고, 톨루엔에 녹이고, 재농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.38$ 분,  $m/z = 297.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0682]

단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트.

[0683]

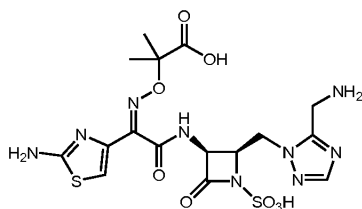
0°C에서 DCM:DMF (30:1, 3.1 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (160 mg, 0.373 mmol)의 슬러리에 DIPEA (163  $\mu$ L, 0.933 mmol)에 이어서 HATU (142 mg, 0.373 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 DCM:DMF (30:1, 3.1 mL) 중 tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)카르바메이트 (92 mg, 0.311 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/염수에 녹였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3x)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 70%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (128 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.97$ 분,  $m/z = 708.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0684]

단계 4: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (1.3 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (128 mg, 0.181 mmol)를  $SO_3 \cdot DMF$  (277 mg, 1.81 mmol)로 처리하였다. 20분 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.90$ 분,  $m/z = 788.3$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0685]

단계 5: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0686]

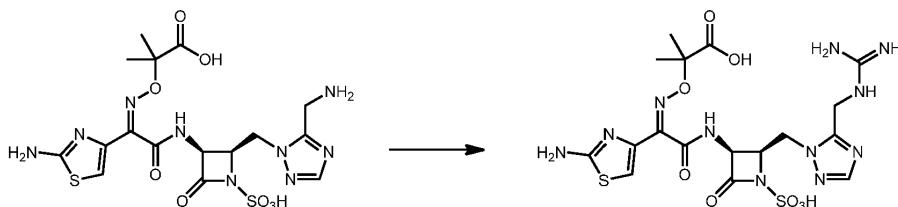
[0687]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (143 mg, 0.181 mmol), DCM (1.81 mL) 및 TFA (837  $\mu$ L, 10.9 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 62%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.28$ 분,  $m/z = 532.2$  (M+1) 방법 2m\_산성;



[0688]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.23 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (br s, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.59-7.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 3H), 4.25 (dd,  $J$  = 15.3, 5.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 6H).

[0689] 실시예 13: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5-(구아니디노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0690]

[0691] DMF (470  $\mu\text{L}$ ) 중 용액 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (25 mg, 0.047 mmol) 및 피라졸-1-카르복사미딘 히드로클로라이드 (10.9 mg, 0.099 mmol)에 DIPEA (33  $\mu\text{L}$ , 0.188 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 이것을 재농축시켰다 (3x). 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 42%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.29분,  $m/z$  = 574.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0692]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.96-7.78 (m, 1H), 7.41-6.96 (m, 5H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H) 1.34 (s, 3H).

[0693] 실시예 14: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0694] 단계 1: 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트. ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (860 mg, 1.80 mmol), 피리딘-2(1H)-온 (855 mg, 8.99 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.74 g, 12.6 mmol) 및 NaI (746 mg, 4.49 mmol)를 DMF (6.9 mL) 중에 슬러리화하고, 80°C로 가열하면서 교반하였다. 4시간 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (304 mg, 35%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.79분,  $m/z$  = 478.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0695]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 6H), 7.07 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.93 (br s, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.97 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.88 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

[0696] 단계 2: 벤질 ((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 9.9 mL) 중 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트 (361 mg, 0.622 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (225 mg, 0.833 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (135 mg, 0.773 mmol)를 사용하여 90°C에서 1.5시간 동안 가열하면서 제조하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (45 mg, 0.17 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (26.9 mg, 0.155 mmol)를 첨가하고, 추가로 30분 동안 가열한 뒤, 이것을 농축시키고, EtOAc 중에 재용해시키고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (157 mg, 81%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.56분,  $m/z$  = 328.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0697] 단계 3, 화합물 1: 1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)피리딘-2(1H)-온.

[0698] 단계 3, 화합물 2: 1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온. 실시예 7, 단계 3에 따라 제조하였다. EtOH:MeOH (5:1, 4.8 mL) 중 벤질 ((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-3-일)카르바메이트 (157 mg, 0.480 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (2x)으로 재충전하고, 이어서 C 상 Pd (10%, 33 mg)을 첨가하였다. 시스템을 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 재충전하였다. 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.

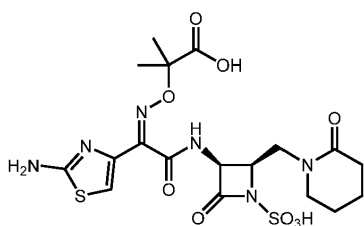
[0699] 단계 4, 화합물 1: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트.

[0700] 단계 4, 화합물 2: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트.

[0701] 0℃에서 DCM:DMF (1:1, 1.4 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (60 mg, 0.14 mmol)의 슬러리에 DIPEA (73 µL, 0.42 mmol)에 이어서 HATU (63.7 mg, 0.168 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에, 20분 후, DCM (200 µL) 중 1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)피리딘-2(1H)-온 및 1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온 (90 mg, ~0.46 mmol)의 혼합물 용액을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, EtOAc에 녹이고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 1 (54 mg) 및 표제 화합물 2 (30 mg)를 수득하였다. 1-LCMS: R<sub>t</sub> = 0.88분, m/z = 605.2 (M+1) 방법 2m\_산성; 2-LCMS: R<sub>t</sub> = 0.90분, m/z = 609.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0702] 단계 5: (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술포산. DMF (493 µL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (30 mg, 0.049 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (151 mg, 0.986 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.78분, m/z = 689.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0703] 단계 6: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피페리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0704]

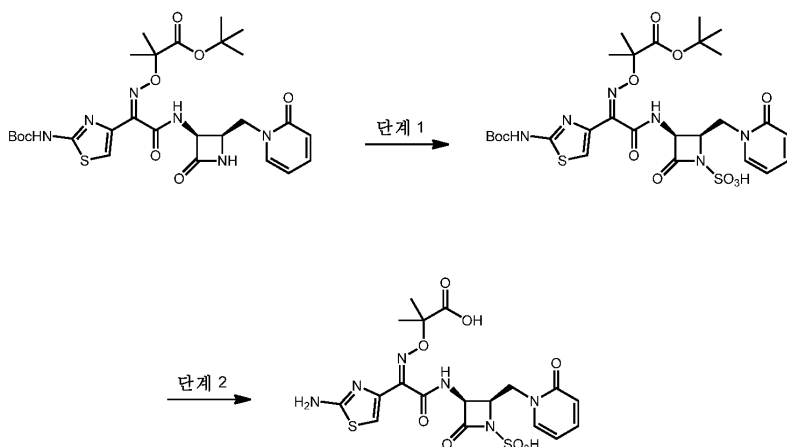
[0705] (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술포산 (34 mg, 0.049 mmol), DCM (494 µL) 및 TFA (228 µL, 2.96 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 µm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.2 mg, 17%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.63분, m/z = 533.1 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0706] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.02 (s, 1H), 5.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 3.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.34-2.13 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 4H), 1.39 (br

s, 6H).

[0707]

실시예 15: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0708]

[0709]

단계 1: (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-1-술포산. DMF (893  $\mu$ L) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (54 mg, 0.089 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (205 mg, 1.34 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.76$ 분,  $m/z = 685.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0710]

단계 2: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산. (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)아제티딘-1-술포산 (61 mg, 0.089 mmol), DCM (891  $\mu$ L) 및 TFA (412  $\mu$ L, 5.35 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.6 mg, 19%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.57$ 분,  $m/z = 529.1$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0711]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.50 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.39 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 14.5, 2.7$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 14.5, 8.6$  Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

[0712]

실시예 16: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0713]

단계 1: (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온. 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOH:MeOH (4:1, 8.3 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (250 mg, 0.830 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 125 mg)을 사용하여 3시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.13$ 분,  $m/z = 168.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0714]

단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트. 0°C에서 DCM:DMF (1:1, 3 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트산 (129 mg, 0.299 mmol)의 슬러리에 DIPEA (157  $\mu$ L, 0.897 mmol)에 이어서 HATU (136 mg, 0.359 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에, 20분 후, DCM 중 (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온 (50 mg, 0.299 mmol)의 용액을 첨가하였다.



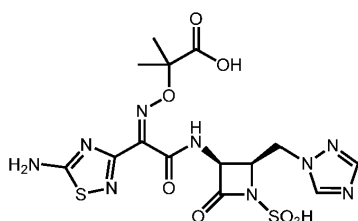
2시간 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, EtOAc에 녹이고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.82분, m/z = 580.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0715]

단계 3: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (1.7 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (100 mg, 0.173 mmol)를 SO<sub>3</sub> · DMF (396 mg, 2.59 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.74분, m/z = 660.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0716]

단계 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0717]

[0718]

(2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (114 mg, 0.173 mmol), DCM (1.7 mL) 및 TFA (800 μL, 10.4 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (46 mg, 46%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.42분, m/z = 504.0 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성\_극성;

[0719]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.10 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.28 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[0720]

실시예 17: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)아세트산.

[0721]

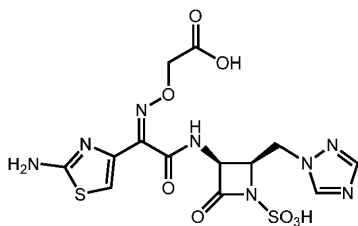
단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)아세트에이트. 0°C에서 DCM (2.7 mL) 중 (Z)-2-((2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (108 mg, 0.269 mmol)의 용액에 DIPEA (141 μL, 0.808 mmol)에 이어서 HATU (113 mg, 0.296 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에, 20분 후, DCM 중 (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온 (50 mg, 0.299 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (106 mg, 72%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.78분, m/z = 551.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0722]

단계 2: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-((2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (1.8 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)아세트에이트 (100 mg, 0.182 mmol)를 SO<sub>3</sub> · DMF (278 mg, 1.82 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 빙냉수, 염수로 세척하고,

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다.  
LCMS: R<sub>t</sub> = 0.71분, m/z = 631.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0723] 단계 3: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)아세트산.



[0724]

[0725] (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-((2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸리텐)아미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (97 mg, 0.154 mmol), DCM (1.54 mL) 및 TFA (711  $\mu$ l, 9.23 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22.7 mg, 22%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.28분, m/z = 475.0 (M+1) 방법 2m\_산성;

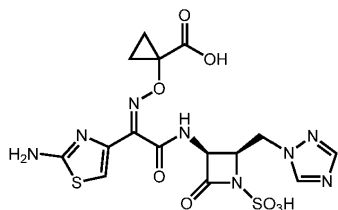
[0726] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.69-4.49 (m, 4H), 4.36 (dt, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H).

[0727] 실시예 18: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[0728] 단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C 에서 DCM:DMF (1:1, 2.8 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (문헌 [Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732]에 따라 제조됨) (150 mg, 0.279 mmol)의 용액에 DIPEA (146  $\mu$ L, 0.837 mmol)에 이어서 HATU (127 mg, 0.335 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에, 20분 후, DCM 중 (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온 (51 mg, 0.31 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (147 mg, 77%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.98분, m/z = 687.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0729] 단계 2: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (2.14 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (147 mg, 0.214 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (328 mg, 2.14 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 빙냉수, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.89분, m/z = 767.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0730] 단계 3: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[0731]

[0732]

(2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (164 mg, 0.214 mmol), DCM (2.14 mL) 및 TFA (989  $\mu$ l, 12.8 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 41%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.29분,  $m/z$  = 501.1 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0733]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.31 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.26 (dd,  $J$  = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J$  = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.33 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.5, 4.3 Hz, 1H), 1.34-1.27 (m, 4H).

[0734]

실시예 19: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카복실산.

[0735]

단계 1: tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트. 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOAc:MeOH (5:1, 24 mL) 중 중간체 T (1.20 g, 2.79 mmol) 및 C 상 Pd 중 (10%, 830 mg)을 사용하여 19시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.41분,  $m/z$  = 297.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0736]

단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카복실레이트. 0°C에서 DCM (15 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (문헌 [Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732]에 따라 제조됨) (1.50 g, 2.79 mmol)의 용액에 DIPEA (1.22 mL, 6.98 mmol) 및 HATU (1.11 g, 2.93 mmol)를 첨가하였다. 실온으로 가온한 후, DCM:DMF (1.7:1, 12.7 mL) 중 tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 (827 mg, 2.79 mmol)의 용액. 1시간 교반한 후, 이것을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.92 g, 84%)을 자주색 오일로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.08분,  $m/z$  = 816.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

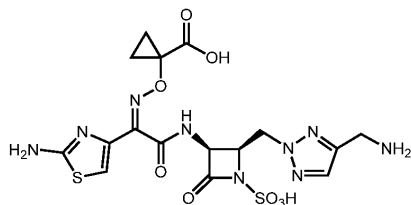
[0737]

단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (20 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카복실레이트 (1.92 g, 2.35 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (3.60 g, 23.5 mmol)로 처리하였다. 30분 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/물로 희석하고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.98 g, 94%)을 자주색 발포체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 896.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0738]

단계 4: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)

-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.



[0739]

[0740]

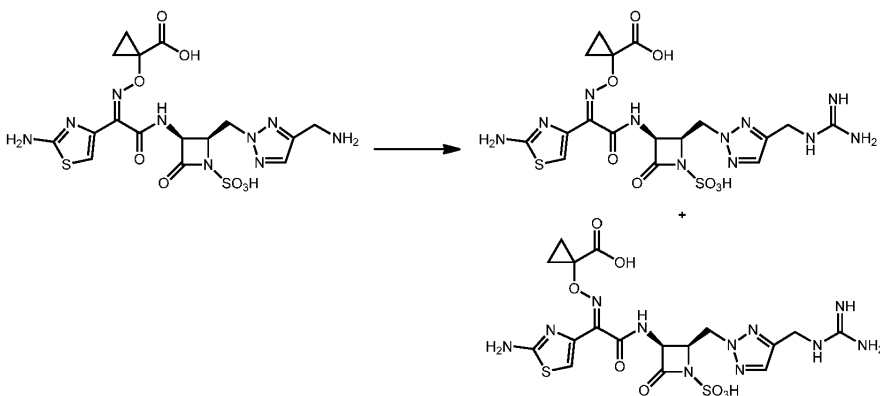
(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (1.98 g, 2.21 mmol), DCM (18.4 mL) 및 TFA (10.2 mL, 133 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물의 질량을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (300 mg, 대략 50%)을 회백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.29분,  $m/z$  = 530.1 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0741]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 2H).

[0742]

실시예 20: 1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.



[0743]

[0744]

0°C에서 DMF (12 mL) 중 1-(((Z)-1-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산 (582 mg, 1.10 mmol)의 용액에 피라졸-1-카르복사미딘 히드로클로라이드 (322 mg, 2.20 mmol) 및 DIPEA (1.54 mL, 8.80 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 (60 mL)으로 희석하여, 고밀도 오일이 분리되도록 하였다. 상부 층을 가만히 따르고, 나머지 오일을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (240 mg, 37%)을 회백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 572.2 (M+H) 방법 2m\_산성;

[0745]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.59 (s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.91-4.75 (m, 2H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.70 (dd,  $J$  = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 1.20 (br s, 2H), 1.05 (br s, 2H). E-이성질체를 또한 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.33분,  $m/z$  = 572.2 (M+H) 방법 2m\_산성;

[0746]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.58 (s, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.84 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 1.33-1.08 (m, 4H).

[0747]

실시예 21: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)아세트산.

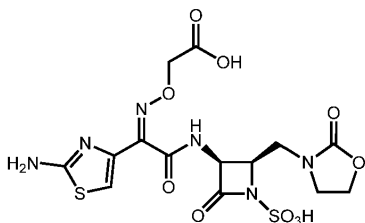
[0748]

단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-

(2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아세트딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)아세테이트. DMF (1.25 mL) 중 (Z)-2-((2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (100 mg, 0.249 mmol), 중간체 D (51 mg, 0.27 mmol) 및 HATU (123 mg, 0.324 mmol)의 용액에 DIPEA (131  $\mu$  L, 0.747 mmol)를 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (118 mg, 83%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.81분, m/z = 569.1 (M+1) 방법 2m 산성.

[0749] 단계 2: (3S,4R)-3-((Z)-2-((2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)아미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. DMF (2.14 mL) 중 tert-부틸 2-((Z)-2-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)아세테이트 (118 mg, 0.208 mmol)를 SO<sub>3</sub> · DMF (159 mg, 1.04 mmol)로 처리하였다. 30분 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 빙냉 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.72분, m/z = 649.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0750] 단계 3: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)아세트산.



[0751]

[0752] (3S,4R)-3-((Z)-2-((2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (135 mg, 0.208 mmol), DCM (1.04 mL) 및 TFA (801  $\mu$ l, 10.4 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 23%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.25분,  $m/z$  = 493.0 (M+1)

방법 2m 산성;

[0753] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 5.24 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H) 4.62 (s, 2H) 4.20-4.11 (m, 3H) 3.72-3.63 (m, 2H) 3.40-3.31 (m, 2H 가정됨; 물에 의해 가려짐).

[0754] 실시예 22: 1-(((Z)-(1-(2-아미노노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[0755] 단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. DMF (7.9 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (854 mg, 1.59 mmol), 중간체 D (324 mg, 1.75 mmol) 및 HATU (785 mg, 2.07 mmol)의 용액에 DIPEA (832  $\mu$ L, 4.77 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 이것을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 염수를 수성 층에 첨가하고, 이것을 추가로 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.09 g, 97%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.97분, m/z = 705.3 (M+1) 방법 2m 산성.

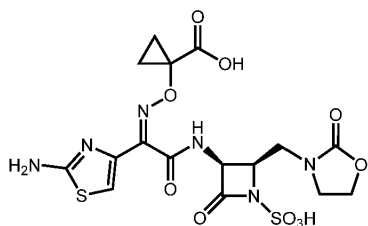
[0756] 단계 2:  
 (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미



노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. 0℃에서 DMF (7.0 mL) 중 벤즈히드릴 1-((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (1.00 g, 1.42 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (448 mg, 2.84 mmol)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 빙냉 염수에 붓고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.90분, m/z = 785.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0757]

단계 3: 1-((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[0758]

[0759]

(3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (1.10 g, 1.40 mmol), DCM (7.0 mL) 및 TFA (5.39 mL, 70.0 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 추가의 TFA (3.24 mL, 42.0 mmol)를 1시간 후에 실온에서 첨가하고, 용액을 DCM으로 희석하고, 진공 하에 추가로 30분 후에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (178 mg, 23%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.30분, m/z = 518.9 (M+1) 방법 2m\_산성;

[0760]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H) 6.92 (s, 1H) 5.23 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H) 4.12-4.23 (m, 3H) 3.72-3.62 (m, 2H 가정됨; 물에 의해 가려짐) 3.61-3.52 (m, 1H 가정됨; 물에 의해 가려짐) 3.26 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H) 1.36 (s, 4H).

[0761]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.23 (s, 1H), 5.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.44 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 14.9, 4.9 Hz, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).

[0762]

실시예 23: 2-((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산

[0763]

단계 1: tert-부틸 2-((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((R)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. DCM (1.9 mL) 중 중간체 L (500 mg, 0.949 mmol) 및 (R)-프로필렌 옥시드 (996 μl, 14.2 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 뒤, 침전이 관찰되었다. 추가의 (R)-프로필렌 옥시드 (332 μl, 4.75 mmol)를 첨가하였다. 추가로 3시간 후, 추가의 (R)-프로필렌 옥시드 (500 μl, 7.14 mmol)를 첨가하였다. 추가로 24시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (185 mg, 33%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.82분, m/z = 585.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0764]

단계 2: tert-부틸 2-((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 클로로포름 (3.16 mL) 중 tert-부틸 2-((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((R)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (185 mg, 0.316 mmol)의 용액에 CDI (257 mg, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/물로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM, 0-100%)에 의

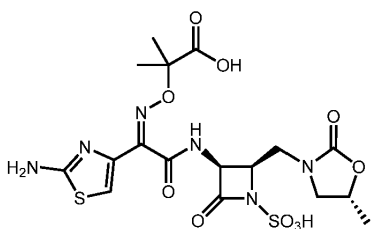
해 정제하여 표제 화합물 (81 mg, 42%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.92$ 분,  $m/z = 611.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0765]

단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (1.33 mL) 중 tert-부틸 2-((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (81 mg, 0.133 mmol)를  $SO_3 \cdot DMF$  (203 mg, 1.33 mmol)로 처리하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.84$ 분,  $m/z = 691.0$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0766]

단계 4: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산



[0767]

[0768]

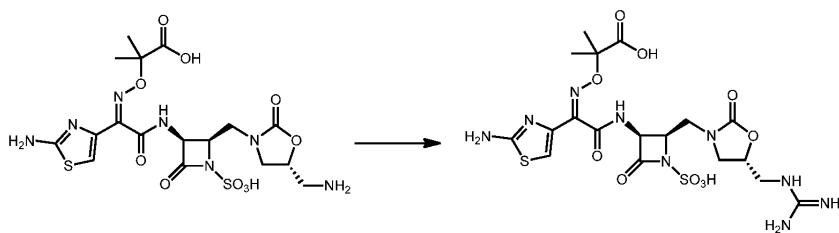
(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (92 mg, 0.133 mmol), DCM (1.33 mL) 및 TFA (615  $\mu$ L, 7.98 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.6 mg, 23%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.39$ 분,  $m/z = 535.1$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[0769]

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.22 (dd,  $J = 8.8, 5.7$  Hz, 1H), 4.55 (dt,  $J = 13.5, 6.5$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

[0770]

실시예 24: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0771]

[0772]

DMF (548  $\mu$ L) 중 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (30.1 mg, 0.055 mmol) 및 피라졸-1-카르복스아미딘 히드로클로라이드 (16.1 mg, 0.110 mmol)의 용액에 DIPEA (38.3  $\mu$ L, 0.219 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고, 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.5 mg, 49%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.30$ 분,  $m/z = 592.2$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[0773]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  6.97 (s, 1H), 5.31 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.74 (dtd,  $J = 9.3, 5.9, 3.2$  Hz, 1H), 4.55 (ddd,  $J = 9.2, 5.9, 3.1$  Hz, 1H), 3.86 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 15.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.53

(dd, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

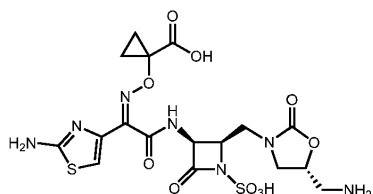
[0774] 실시예 25: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.

[0775] 단계 1: tert-부틸 (((R)-3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트. 실시예 4, 단계 3과 유사한 방식으로 EtOH:MeOH (5:1, 3 mL) 중 중간체 U (1.16 g, 2.28 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 246 mg)을 사용하여 19시간 동안 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.

[0776] 단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 DMF:DCM (3:1, 9.0 mL) 중 (Z)-2-(((1-(((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (1.29 g, 2.28 mmol) 및 HATU (909 mg, 2.39 mmol)의 용액에 DIPEA (1.0 mL, 5.72 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 15분 교반한 후, tert-부틸 (((R)-3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트 (715 mg, 2.28 mmol)를 DMF:DCM (1:1, 9 mL) 중에 용액으로서 첨가하고, 이어서 DMF (1.5 mL) 세척액을 첨가하였다. 실온에서 1.2시간 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5% 수성)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), NaHCO<sub>3</sub> (수성 포화), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 5-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.357 g, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.04분, m/z = 834.4 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0777] 단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0°C에서 DMF (8.1 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (1.357 g, 1.627 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (748 mg, 4.88 mmol)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc/LiCl (5% 수성)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.96분, m/z = 914.4 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[0778] 단계 4: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.



[0779]

[0780] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (725 mg, 0.794 mmol), DCM (8.0 mL) 및 TFA (3.7 mL, 48.0 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (231 mg, 52%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.41분, m/z = 548.1 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성\_극성;

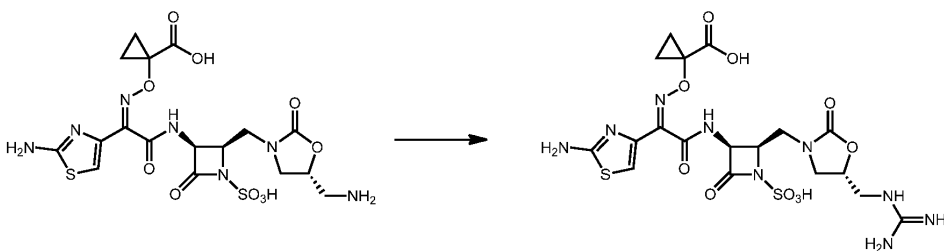
[0781] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 4.68 (tdd, J = 9.0, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 4.24 (ddd, J = 9.3, 5.9, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H 가정됨; 물에 의해 가려짐), 3.61 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H 가정됨; 물에 의해 가려



짐), 3.41 (dd, J = 14.7, 9.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 14.7, 3.7 Hz, 1H), 3.25-3.05 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H).

[0782]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.70 (ddd, J = 9.2, 5.8, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H).

[0783] 실시예 26: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.



[0784]

[0785] DMF (7.0 mL) 중 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판-카르복실산 (0.795 mmol) 및 피라졸-1-카르복사미딘 히드로클로라이드 (234.8 mg, 1.602 mmol)의 용액에 DIPEA (1.20 mL, 8.06 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 19시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고, 역상 정제용 HPLC (엑스 셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (177 mg, 37%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.47분,  $m/z$  = 590.1 (M+H) 방법 2m\_산성\_극성;

[0786]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.24 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.23 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.23 (ddd, J = 9.0, 5.8, 3.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 3H), 1.38-1.24 (m, 4H).

[0787] 실시예 27: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.

[0788] 단계 1: tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트. EtOAc/MeOH (5:1, 16.8 mL) 중 탄소 상 팔라듐 (823 mg, 0.774 mmol)의 현탁액에 중간체 S (1.11 g, 2.58 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 시스템을 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 재충전하였다. 19시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH-EtOAc (20%, 100 mL x 3)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (730 mg)을 회백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.37분,  $m/z$  = 297.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0789] 단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 DCM (12 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (1.32 g, 2.46 mmol)의 슬러리에 DIPEA (1.08 mL, 6.16 mmol)에 이어서 HATU (0.984 g, 2.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, tert-부틸 ((1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 (0.73 g, 2.5 mmol)를 DCM:DMF (1.7:1, 9.6 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 1.3시간 동안 교반한 후, 황색으로부터 암자색으로의 색 변화가 관찰된 뒤, 이것을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.62 g, 81%)을 자주색 발포체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.05분,  $m/z$  = 816.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0790]

단계

3:

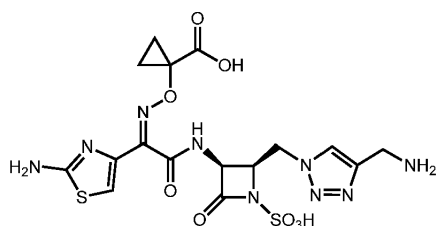
(2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (15 mL) 중 벤즈히드릴 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (1.58 g, 1.94 mmol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  착물 (2.97 g, 19.4 mmol)을 첨가하였다. 45분 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc (120 mL), 염수 (80 mL), 물 (40 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 자주색 발포체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.96$ 분,  $m/z = 896.4$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0791]

단계

4:

1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.



[0792]

[0793]

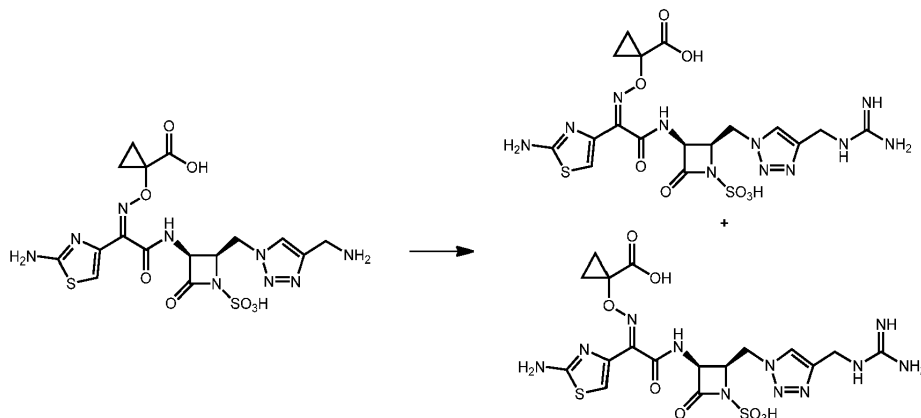
(2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (1.74 g, 1.94 mmol), DCM (19.4 mL) 및 TFA (8.95 mL, 116 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 실온에서 3시간 후, 이것을 0°C로 냉각시키고, 추가의 TFA (200  $\mu\text{L}$ , 2.6 mmol)를 첨가한 뒤, 이것을 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 추가로 1시간 후, 이것을 0°C로 냉각시키고, 추가의 TFA (200  $\mu\text{L}$ , 2.6 mmol)를 첨가한 다음, 다시 실온으로 가온되도록 하였다. 실온에서 추가로 1시간 후, 이것을 DCM으로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물의 절반을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 대략 23%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.27$ 분,  $m/z = 530.1$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[0794]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H) 5.42-5.31 (m, 1H), 4.88-4.74 (m, 2H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.23-1.07 (m, 2H).

[0795]

실시예 28: 1-((Z)-2-((1-((2-아미노티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-시클로프로판카르복실산.



[0796]

- [0797] DMF (12 mL) 중 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판-카르복실산 (559 mg, 1.06 mmol) 및 피라졸-1-카르복스아미딘 히드로클로라이드 (310 mg, 2.12 mmol)의 용액에 DIPEA (1.48 mL, 8.45 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 (20 mL)으로 희석하여, 고밀도 오일이 분리되도록 하였다. 상부 층을 가만히 따르고, 나머지 오일을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (240 mg, 39%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.28분,  $m/z$  = 572.0 (M+H) 방법 2m\_산성;
- [0798]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.52 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J$  = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 4.91 (q,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.55 (s, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 2H). E-이성질체를 또한 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.32분,  $m/z$  = 572.0 (M+H) 방법 2m\_산성.
- [0799]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.37 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.18 (dd,  $J$  = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H), 4.76-4.58 (m, 1H), 4.52 (dd,  $J$  = 16.11, 7.70 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 2H), 1.86-2.08 (m, 1 H), 1.34-1.07 (m, 6 H).
- [0800] 실시예 29: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)프로판산.
- [0801] 단계 1: (R)-tert-부틸 2-클로로프로파노에이트. 문헌 [Wright et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345]에 따라 제조하였다. 500 mL 유리 용기를 황산마그네슘 (4.21 g, 35.0 mmol) 및 DCM (43.8 mL)으로 채웠다. 이 현탁액에 황산 (486  $\mu$ L, 8.75 mmol)을 첨가하고, 적가하면서 격렬히 교반하였다. 15분 교반한 후, (R)-2-클로로프로판산 (950 mg, 8.75 mmol)을 첨가하고, 이어서 tert-부탄올 (4.20 mL, 43.8 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 실온에서 19시간 동안 교반한 뒤, 중탄산나트륨 (수성 포화, 100 mL)을 조심스럽게 첨가하였으며, 이때 모든 고체는 용해되었다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기부 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 (20°C 조, 50 mBar) 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.36 g, 94%)을 담 분홍색 오일로서 수득하였다.
- [0802]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.29 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H) 1.65 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) 1.49 (s, 9H).
- [0803] 단계 2: (S)-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)옥시)프로파노에이트. 문헌 [Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6716]에 따라 제조하였다. DMF (4.5 mL) 중 N-히드록시프탈이미드 (517 mg, 3.17 mmol) 및 탄산칼륨 (657 mg, 4.76 mmol)의 슬러리에 (R)-tert-부틸 2-클로로프로파노에이트 (522 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 추가의 DMF (4.5 mL)를 슬러리가 점성이 된 후에 첨가하였다. 5일 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, LiCl 용액 (5% 수성, 90 mL)에 부었다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (348 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.89분,  $m/z$  = 314.0 (M+23) 방법 2m\_산성;
- [0804]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J$  = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 4.79 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).
- [0805] 단계 3: (S)-tert-부틸 2-(아미노옥시)프로파노에이트. 0°C에서 DCM (부피: 500  $\mu$ L) 중 (S)-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)옥시)프로파노에이트 (73.3 mg, 0.252 mmol)의 용액에 메틸 히드라진 (13.5  $\mu$ L, 0.252 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 3시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 투명한 오일로서 수득하였다.
- [0806] 단계 4: (S)-tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-프로파노에이트. 0°C에서 MeOH (1 mL) 중 중간체 E (62.2 mg, 0.148 mmol)의 용액에 DCM (300  $\mu$ L) 중 (S)-tert-부틸 2-(아미노옥시)프로파노에이트 (24 mg, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 6 일 동안 교반한 후, 아세트산 (8.5  $\mu$ L, 0.15

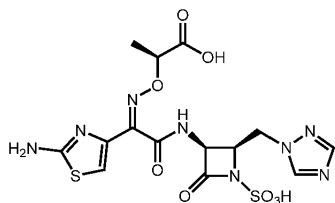
mmol)을 첨가하였다. 4일 후, 추가의 아세트산 (8.5  $\mu$ l, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 추가로 24시간 후, 이것을 진공 하에 부분적으로 농축시킨 다음, EtOAc/물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.2 mg, 24%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.81분, m/z = 565.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0807]

단계 5: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((S)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (400  $\mu$ l) 중 (S)-tert-부틸 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)프로파노에이트 (20.2 mg, 0.036 mmol)의 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF (54.8 mg, 0.358 mmol)를 첨가하였다. 2.5시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc/LiCl (5% 수성)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 건조시켰다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.74분, m/z = 645.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0808]

단계 6: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)프로판산.



[0809]

[0810]

(2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((S)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (23 mg, 0.036 mmol), DCM (357  $\mu$ L) 및 TFA (165  $\mu$ L, 2.14 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.9 mg, 36%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.40분, m/z = 489.0 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0811]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.96-4.67 (m, 4H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0812]

실시예 30: (R)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)프로판산.

[0813]

단계 1: (S)-tert-부틸 2-클로로프로파노에이트. 문헌 [Wright et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345]에 따라 제조하였다. 500 mL 유리 용기를 황산마그네슘 (21.7 g, 181 mmol) 및 DCM (182 mL)으로 채웠다. 이 현탁액에 황산 (2.5 mL, 45 mmol)을 첨가하고, 적가하면서 격렬히 교반하였다. 15분 교반한 후, (S)-2-클로로프로판산 (5.0 g, 45 mmol)을 첨가하고, 이어서 tert-부탄올 (21.6 mL, 226 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 실온에서 19시간 동안 교반한 뒤, 이것을 0°C로 냉각시키고, 중탄산나트륨 (수성 포화, 350 mL)을 조심스럽게 첨가하였으며, 이때 모든 고체는 용해되었다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기부 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 (20°C 조, 50 mBar) 하에 농축시켜 표제 화합물 (7.64 g, 96%)을 담황색 오일 (93% 순도)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR 데이터는 상기 제조된 거울상이성질체와 동일한 매치였다.

[0814]

단계 2: (R)-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)옥시)프로파노에이트. DMF (55 mL) 중 N-히드록시프탈이미드 (3.71 g, 22.1 mmol) 및 탄산칼륨 (4.58 g, 33.1 mmol)의 슬러리에 (S)-tert-부틸 2-클로로프로파노에이트 (4.30 g, 24.3 mmol)를 첨가하였다. 72시간 동안 교반한 후, 슬러리를 40°C로 추가로 16시간 동안 가열하

였으며, 이때 이것을 EtOAc/LiCl (5% 수성)로 회석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (5.45 g, 85%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.88분, m/z = 313.9 (M+23) 방법 2m\_산성.

[0815]

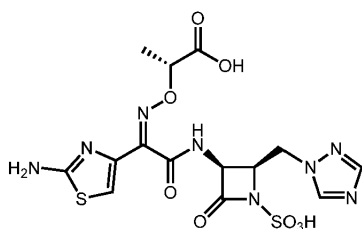
단계 3: (R)-tert-부틸 2-(아미노옥시)프로파노에이트. 0℃에서 DCM (478 μL) 중 (R)-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)옥시)프로파노에이트 (69.6 mg, 0.239 mmol)의 용액에 메틸 히드라진 (12.8 μL, 0.239 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0816]

단계 4: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((R)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0℃에서 MeOH (2 mL) 중 중간체 F (110 mg, 0.219 mmol)의 용액에 DCM:MeOH (2:1, 600 μL) 중 (R)-tert-부틸 2-(아미노옥시)프로파노에이트 (38.5 mg, 0.239 mmol)의 용액에 이어서 DCM (400 μL) 세척액을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 부분적으로 농축시킨 다음, EtOAc/물로 회석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.74분, m/z = 645.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0817]

단계 5: (R)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)프로판산.



[0818]

[0819]

(2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((R)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (141 mg, 0.219 mmol), DCM (2.19 mL) 및 TFA (1.0 mL, 13 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35.5 mg, 29%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.42 분, m/z = 489.0 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0820]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81-4.52 (m, 4H 가정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0821]

실시예 31: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)-페녹시)프로판산.

[0822]

단계 1: tert-부틸 4-(4-((S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈이미드아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (854 μL) 중 (S,Z)-2-(((1-(벤즈히드릴옥시)-3-(4-(N-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (WO2013110643에 따라 제조됨, 72 mg, 0.085 mmol), (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온 (15.7 mg, 0.094 mmol) 및 HATU (42.2 mg, 0.111 mmol)의 용액에 DIPEA (44.8 μL, 0.256 mmol)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 회석하고, 물, NaHCO<sub>3</sub> (수성 포화), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (82 mg, 87%)을 올리브 필름으로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.97분, m/z = 992.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[0823]

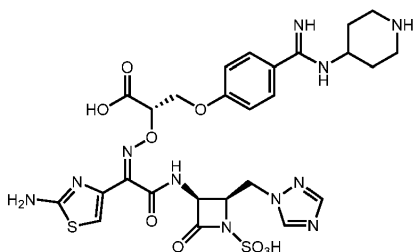
단계 2: (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((S)-1-(벤즈히드릴옥시)-3-(4-(N-(1-(tert-부



톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산.

[0824] DMF (500  $\mu$ L) 중 tert-부틸 4-(4-((S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈이미드아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (99 mg, 0.10 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (45.9 mg, 0.299 mmol)로 처리하였다. 40분 동안 교반한 후, 추가의  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (45.9 mg, 0.299 mmol)를 첨가하였다. 1.3시간 후, 추가의  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (45.9 mg, 0.299 mmol)를 첨가하였다. 추가로 30분 동안 교반한 후, 용액을 빙냉 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.97$ 분,  $m/z = 1073.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[0825] 단계 3: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)-페녹시)프로판 산.

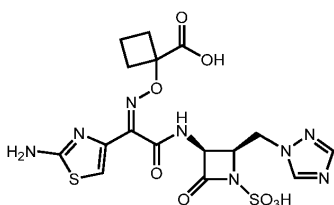


[0826]

[0827] (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((S)-1-(벤즈히드릴옥시)-3-(4-(N-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (0.085 mmol), DCM (850  $\mu$ L) 및 TFA (327  $\mu$ L, 4.25 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스 셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 17%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.41$ 분,  $m/z = 706.2$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0828]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.55 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H) 9.40 (br s, 1H) 9.01 (br s, 1H) 8.53-8.71 (m, 1H) 8.41 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H) 7.21 (br s, 2H) 7.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) 6.76 (s, 1H) 5.17-5.24 (m, 1H) 4.94 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H) 4.46-4.53 (m, 2H) 4.37-4.45 (m, 1H) 4.25-4.32 (m, 1H) 3.88 (br s, 1H) 3.39 (br s, 4H) 2.92 (t,  $J = 11.5$  Hz, 2H) 2.05-2.14 (m, 2H) 1.79 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H).

[0829] 실시예 32: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로부탄카르복실산.



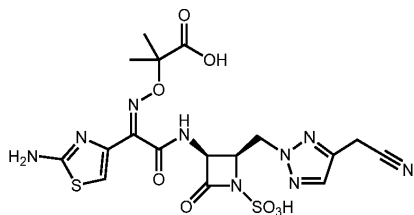
[0830]

[0831] LCMS:  $R_t = 0.58$ 분,  $m/z = 515.0$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0832]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.56 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.78-4.70 (m, 1H 가정됨; 용

매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H).

[0833] 실시예 33: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(시아노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

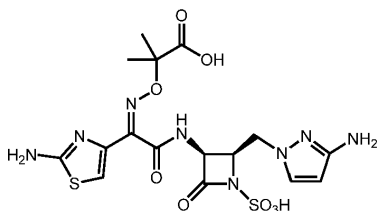


[0834]

[0835] LCMS:  $R_t$  = 0.57분,  $m/z$  = 542.1 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0836]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.43-5.23 (m, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.47 (ddd,  $J$  = 8.71, 5.4, 3.5 Hz, 1H), 4.07 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).

[0837] 실시예 34: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((3-아미노-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

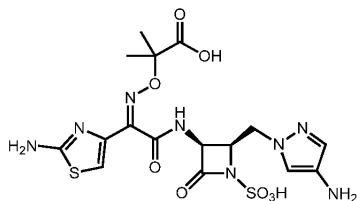


[0838]

[0839] LCMS:  $R_t$  = 0.50분,  $m/z$  = 517.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0840]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.00 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (q,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 1.31 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 6H).

[0841] 실시예 35: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-아미노-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



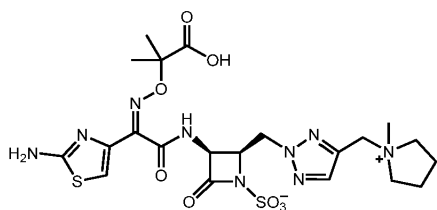
[0842]

[0843] LCMS:  $R_t$  = 0.39분,  $m/z$  = 517.1 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[0844]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.35 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

[0845] 실시예 36: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-2-((4-((1-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.



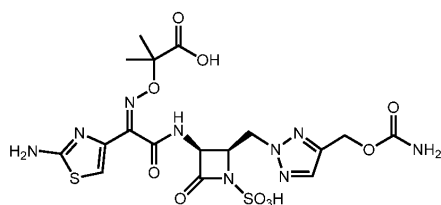


[0846]

[0847] LCMS:  $R_t = 0.55$ 분,  $m/z = 600.3$  ( $M^+$ ) 방법 2m\_산성\_극성;

[0848]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.50 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.33 (dd,  $J = 8.6, 5.6$  Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 15.1, 9.2$  Hz, 1H), 4.69-4.53 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

[0849] 실시예 37: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((카르바모일옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

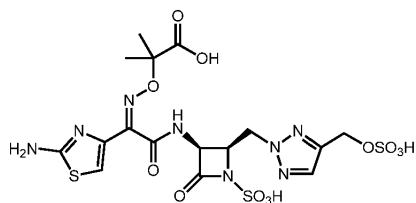


[0850]

[0851] LCMS:  $R_t = 0.53$ 분,  $m/z = 576.0$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성\_극성;

[0852]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.59 (br s, 2H), 5.31 (dd,  $J = 9.2, 5.4$  Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.91 (dd,  $J = 14.3, 3.2$  Hz, 1H), 4.72 (dd,  $J = 14.2, 9.0$  Hz, 1H), 4.42 (ddd,  $J = 8.8, 5.5, 3.1$  Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

[0853] 실시예 38: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-1-술포-4-((4-((술포옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

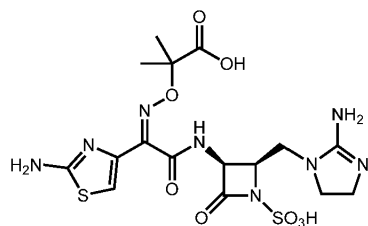


[0854]

[0855] LCMS:  $R_t = 0.43$ 분,  $m/z = 612.9$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성\_극성;

[0856]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 6.96-7.11 (m, 1H), 5.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.93-4.65 (m 3H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 1.34 (s, 6H).

[0857] 실시예 39: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((2-아미노-4,5-디히드로-1H-이미다졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0858]

[0859]

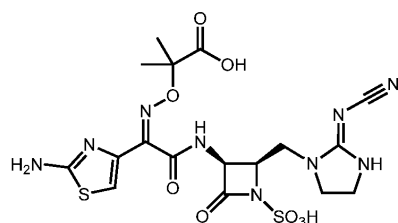
LCMS:  $R_t = 0.30$ 분,  $m/z = 520.1$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[0860]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (br s, 1H) 9.12 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H) 7.74 (d,  $J = 15.3$  Hz, 3H) 7.31-7.49 (m, 2H) 6.77 (s, 1H) 5.22 (dd,  $J = 8.5, 5.8$  Hz, 1H) 4.24 (dt,  $J = 7.1, 5.3$  Hz, 1H) 3.76-3.85 (m, 1H) 3.59-3.73 (m, 2H) 3.43-3.55 (m, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.41, (s, 3H).

[0861]

실시예 40: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((E)-2-(시아노이미노)이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0862]

[0863]

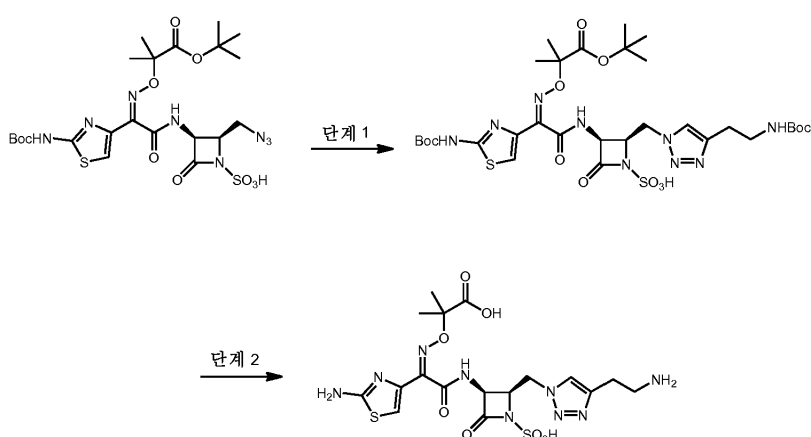
LCMS:  $R_t = 0.33$ 분,  $m/z = 544.0$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[0864]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.29 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H) 7.74 (br s, 1H) 6.85 (s, 1H) 5.20 (dd,  $J = 8.8, 5.7$  Hz, 1H) 4.10-4.17 (m, 1H) 3.72-3.81 (m, 1H) 3.62 (dd,  $J = 14.7, 6.8$  Hz, 1H) 3.48-3.56 (m, 1H) 3.31-3.42 (m, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.41, (s, 3H).

[0865]

실시예 41: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(2-아미노에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산



[0866]

[0867]

단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMSO: 물: tert-부탄올 (1: 1: 1, 3 mL) 중 중간체 K (100 mg, 0.158 mmol) 및 tert-부틸 부트-3-인-1-일카르바메이트 (54 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에  $\text{CuSO}_4$  (13 mg, 0.079 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (32 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상

에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 디에틸 에테르/펜탄으로 세척하여, 표제 화합물 (80 mg, 63%)을 백색 고체로서 세척하였다. LCMS:  $m/z$  = 799.8 (M-1).

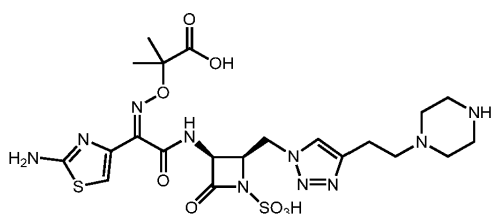
[0868] 단계 2: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(2-아미노에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산. 0℃에서 DCM (1.4 mL) 중 (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (110 mg, 0.137 mmol)의 용액에 TFA: DCM (1:1, 4.2 mL)에 이어서 트리에틸실란 (65  $\mu$ L, 0.411 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 천천히 가온하였다. 실온에서 2시간 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, MTBE:헵탄 (1:2)으로 연화처리한 뒤, 고체가 관찰되었다. 조 고체를 역상 정제용 HPLC (C18 칼럼, 아세트오니트릴: 물 용매계, 0.1% 포름산 개질제 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 7%)을 수득하였다; LCMS:  $m/z$  = 543.9 (M-1);

[0869]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.44 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.95-4.83 (m, 2H 가정됨; 물에 의해 가려짐), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

[0870] 실시예 42: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산

[0871] 단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMSO:물:tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 2.16 mL) 중 중간체 K (90 mg, 0.142 mmol) 및 tert-부틸 4-(부트-3-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트 (34 mg, 0.14 mmol)의 용액에  $\text{CuSO}_4$  (2.5 mg, 0.016 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (5 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 디에틸 에테르/펜탄으로 세척하여 표제 화합물 (120 mg, 조 물질)을 수득하였다; LCMS:  $m/z$  = 871.4 (M+1).

[0872] 단계 2: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산



[0873]

[0874] 0℃에서 DCM (1.4 mL) 중 (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (120 mg, 0.138 mmol)의 용액에 TFA: DCM (1:1, 4.2 mL)에 이어서 트리에틸실란 (65  $\mu$ L, 0.411 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 천천히 가온하였다. 실온에서 2시간 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, MTBE:헵탄 (1:2)으로 연화처리한 뒤, 고체가 관찰되었다. 조 고체를 역상 정제용 HPLC (C18 칼럼, 아세트오니트릴: 물 용매계, 0.1% 포름산 개질제 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.3 mg, 11%)을 수득하였다; LCMS:  $m/z$  = 612.8 (M-1);

[0875]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (dd,  $J$  = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J$  = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 4.24 (td,  $J$  = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.10 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 4H), 2.76 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.64-2.54 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

[0876] 실시예 43: (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-

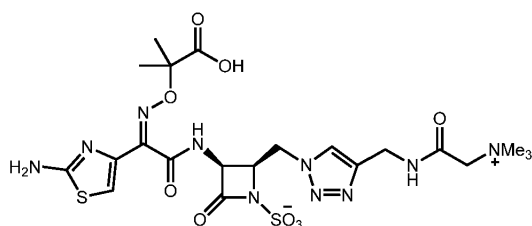
2-옥소-4-((4-((2-(트리메틸암모니오)아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-1-술포네이트.

[0877]

단계 1: 2-(((1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소-1-술포아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-N,N,N-트리메틸-2-옥소에탄아미늄 브로마이드. DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 3 mL) 중 중간체 K (100 mg, 0.158 mmol) 및 N,N,N-트리메틸-2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)에탄아미늄 브로마이드 (50 mg, 0.212 mmol)의 용액에 CuSO<sub>4</sub> (2.5 mg, 0.016 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (5 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 빙냉수로 쿨링한 뒤, 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 조 표제 화합물 (50 mg, 40%)을 수득하였다; LCMS: m/z = 784.85 (M-1).

[0878]

단계 2: (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-2-옥소-4-((4-((2-(트리메틸암모니오)아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-1-술포네이트.



[0879]

[0880]

0℃에서 DCM (640 μL) 중 2-(((1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소-1-술포아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-N,N,N-트리메틸-2-옥소에탄아미늄 브로마이드 (50 mg, 0.0635 mmol)의 슬러리에 TFA: DCM (1:1, 1.92 mL)에 이어서 트리에틸실란 (31 μL, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 천천히 가온하였다. 실온에서 2시간 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, MTBE:헵탄 (1:2)으로 연화처리한 뒤, 고체가 관찰되었다. 조 고체를 역상 정제용 HPLC (C18 칼럼, 아세토니트릴: 물 용매계에 의해 0.1% 포름산 개질제)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 27%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 630.9 (M-1);

[0881]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.89-4.64 (m, 2H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.22 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0882]

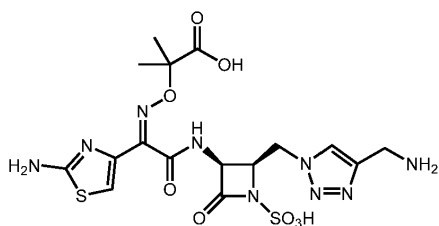
실시예 44: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0883]

단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0℃에서 DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 1.5 mL) 중 중간체 K (100 mg, 0.158 mmol)의 용액에 N-Boc-프로파르길 아민 (50 mg, 0.321 mmol), CuSO<sub>4</sub> (13 mg, 0.079 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (48 mg, 0.237 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 만들고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 EtOAc 및 염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (120 mg, 96%)을 수득하였다; LCMS: m/z = 787.95 (M+1).

[0884]

단계 2: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0885]

[0886]

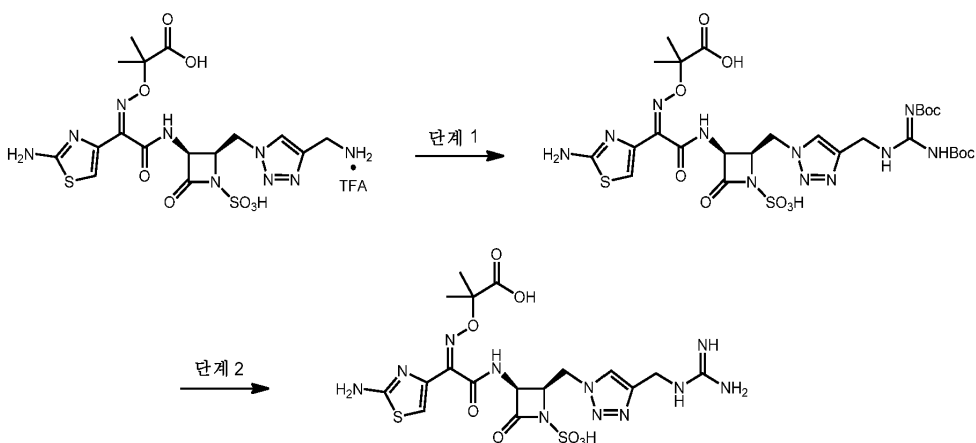
0℃에서 DCM (1.5 mL) 중 (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (120 mg, 0.15 mmol)의 슬러리에 TFA: DCM (1:1, 4.5 mL)에 이어서 트리에틸실란 (72  $\mu$ L, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 천천히 가온하였다. 실온에서 2시간 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, MTBE: 헵탄 (1:2)으로 연화처리한 뒤, 고체가 관찰되었다. 조 고체를 역상 정제용 HPLC (C18 칼럼, 아세토니트릴: 물 용매계에 의해 0.1% 포름산 개질제)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.3 mg, 14%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 528.9 (M-1);

[0887]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.27 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.82 (qd, J = 14.9, 5.0 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[0888]

실시예 45: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0889]

[0890]

단계 1: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산. DCM (10 mL) 중 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(암모니오메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 트리플루오로아세트레이트 (150 mg, 0.122 mmol)의 용액에 DIPEA (100  $\mu$ L, 0.610 mmol)에 이어서 N,N-디-Boc-1H-피라졸-1-카르복스아미드 (42 mg, 0.134 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시키고, 물을 첨가하고, 이것을 72시간 동안 동결건조시켜 조 표제 화합물 (210 mg, 정량적으로 가정된 전환율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 772.1 (M-1).

[0891]

단계 2: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0892]

산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차. 0℃에서 DCM (1.5 mL) 중 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (0.15 mmol, 정량적으로 가정된 전환율)의 용액에 TFA (689  $\mu$ L, 9 mmol)를 첨가하였다. 냉각 조를 10분 후에 제거하였다. 실온에서 4시간 후,

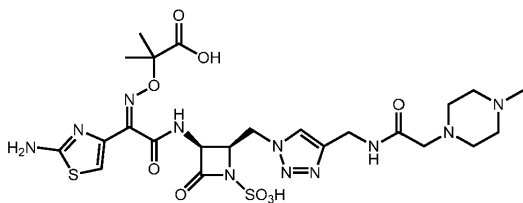
이것을 DCM (1.5 mL)으로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스-브리지, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; 아세트니트릴-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.7 mg, 3%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 572.0 (M-1);

[0893]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[0894] 실시예 46: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0895] 단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0°C에서 DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 1 mL) 중 중간체 K (100 mg, 0.158 mmol)의 용액에 2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (47 mg, 0.24 mmol),  $\text{CuSO}_4$  (13 mg, 0.079 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (48 mg, 0.237 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 만들고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 EtOAc 및 염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (110 mg, 84%)을 수득하였다; LCMS:  $m/z$  = 829.1 (M+1).

[0896] 단계 2: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0897]

[0898] 0°C에서 DCM (1.3 mL) 중 (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (120 mg, 0.13 mmol)의 슬러리에 TFA: DCM (1:1, 3.9 mL)에 이어서 트리에틸실란 (62  $\mu$ L, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 천천히 가온하였다. 실온에서 2시간 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, MTBE: 헵탄 (1:2)으로 연화처리한 뒤, 고체가 관찰되었다. 조 고체를 역상 정제용 HPLC (C18 칼럼, ACN-물 용매계에 의해 0.1% 포름산 개질제)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9 mg)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 669.75 (M-1);

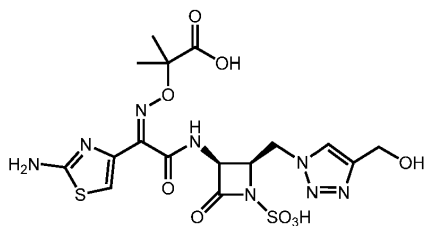
[0899]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 4.88-4.60 (m, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.20-2.87 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

[0900] 실시예 47: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0901] 단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0°C에서 DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 1.5 mL) 중 중간체 K (126 mg, 0.20 mmol)의 용액에 프로파르길 알콜 (24  $\mu$ L, 0.40 mmol),  $\text{CuSO}_4$  (16 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, 소듐 L-아스코르베이트 (59 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 만들고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 동결시키고, 동결건조시켰다. 조 잔류물을 HP21 수지 (ACN-물, 10-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 담갈색 고체 (100 mg, 73%)로서 수득하였다; LCMS:  $m/z$  = 687.1 (M-1).



[0902] 단계 2: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0903]

[0904] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (100 mg, 0.145 mmol), DCM (4 mL) 및 TFA (1 mL, 13 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적인 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (T3, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; 아세트니트릴-물에 의해 0.1% 포름산 개질제, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 29%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 530.9 (M-1);

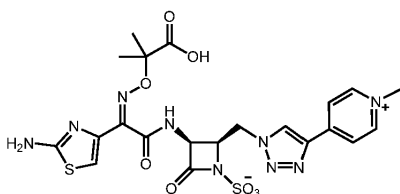
[0905]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.50 (br s, 1H), 9.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (br s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 8.8, 5.2, Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[0906] 실시예 48: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-2-((4-(1-메틸피리딘-1-일)-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.

[0907] 단계 1: 4-(1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-메틸피리딘-1-일) 트리플루오로메탄술포네이트. 0°C에서 DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 1.0 mL) 중 중간체 K (85 mg, 0.134 mmol)의 용액에 4-에틸닐-1-메틸피리딘-1-일 트리플루오로메탄술포네이트 (72  $\mu$ L, 0.27 mmol), CuSO<sub>4</sub> (11 mg, 0.067 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (40 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 만들고, 3시간 동안 교반한 뒤, 이것을 물 (5 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 물 (2 mL)로 세척하고, N<sub>2</sub> 스트림을 통해 건조시키고, 표제 화합물 (80 mg)을 혼합물로서 그의 N-술포닐화 아제티딘 유사체와 함께 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 748.1 (M-1).

[0908] 단계 2: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(1-메틸피리딘-1-일)-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트. DMF (1 mL) 중 4-(1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-메틸피리딘-1-일) 트리플루오로메탄술포네이트 (70 mg, 0.10 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (80 mg, 0.52 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg, 31%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 748.1 (M-1).

[0909] 단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-2-((4-(1-메틸피리딘-1-일)-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.



[0910]

[0911] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보



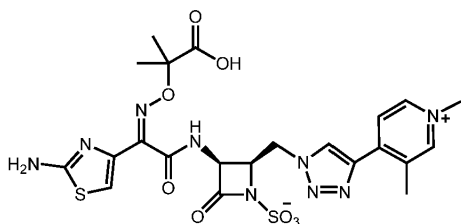
닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(1-메틸피리딘-1-옴-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소  
아제티딘-1-술포네이트 (24 mg, 0.032 mmol), DCM (1.2 mL) 및 TFA (0.3 mL, 3.9 mmol)를 사용하여 산 매개 탈  
보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스브리지, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼  
럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.9 mg, 41%)을 백색 고체로서  
수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 592.0 (M-1);

[0912] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98-4.81 (m, 2H; 잔류 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.66-4.54 (m, 1H 가정됨; 잔류 용매 피크에 의해 가려짐), 4.22 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

[0913] 실시예 49: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-2-((4-(1,3-디메틸피리딘-1-일)-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.

[0914] 단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(1,3-디메틸피리딘-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트. 0℃에서 DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 1.5 mL) 중 중간체 K (120 mg, 0.19 mmol)의 용액에 4-에틸닐-1,3-디메틸피리딘-1-일 트리플루오로메탄술포네이트 (107 mg, 0.38 mmol), CuSO<sub>4</sub> (15 mg, 0.095 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (56 mg, 0.285 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 만들고, 3시간 동안 교반한 뒤, 이것을 물 (10 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 물 (5 mL)로 세척하고, 건조시켰다. 조 잔류물을 HP21 수지 (ACN-물, 10-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 55%)을 담갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 762.2 (M-1).

[0915] 단계 2: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-2-(((4-(1,3-디메틸피리딘-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-일)술포네이트.



[0916]

[0917] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(1,3-디메틸피리딘-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트 (24 mg, 0.032 mmol), DCM (1.2 mL) 및 TFA (0.3 mL, 3.9 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (T3, 30 x 150 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 606.1 (M-1);

[0918] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97-4.88 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[0919] 실시예 50: 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아세트딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0920] 단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 0°C에서 DMSO:물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 2.0 mL) 중 중간체 J (120 mg, 0.19 mmol)의 용액에 트리메틸실릴아세틸렌 (100  $\mu$ L, 0.724 mmol), CuSO<sub>4</sub> (29 mg, 0.181 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (108 mg, 0.543 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 만들고, 4시간 동안 교반한 뒤, 이것을 염수 (5 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 7%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (170 mg,

72%)을 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 651.2 (M+1).

[0921]

단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트.

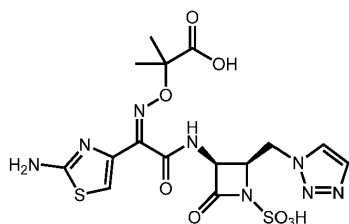
W02013/028590에 기재된 방법에 따라 제조하였다. THF (4 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (140 mg, 0.261 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1M, 860  $\mu$ L, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 추가의 TBAF (THF 중 1M, 1.0 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 추가로 48시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 7%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (84 mg, 68%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 579.2 (M+1).

[0922]

단계 3: (2R,3S)-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (2 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (84 mg, 0.145 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (222 mg, 1.45 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc (50 mL) 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물을 담황색 고체 (84 mg, 88%)로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 657.1 (M-1).

[0923]

단계 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0924]

[0925]

(2R,3S)-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (80 mg, 0.121 mmol), DCM (4 mL) 및 TFA (1 mL, 13 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (T3, 30 x 150 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 500.9 (M-1);

[0926]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 1.34 (s, 6H).

[0927]

실시예 51: 1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미도)-4-옥소-1-술포아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산.

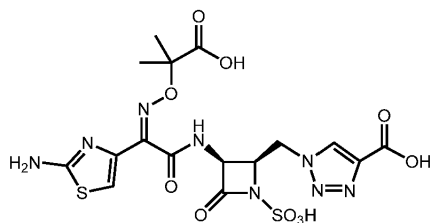
[0928]

단계 1: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(tert-부톡시카르보닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. 0°C에서 DMSO: 물: tert-부탄올의 혼합물 (1:1:1, 2.0 mL) 중 중간체 K (157 mg, 0.248 mmol)의 용액에 tert-부틸 프로피올레이트 (68  $\mu$ L, 0.496 mmol),  $\text{CuSO}_4$  (20 mg, 0.124 mmol) 및 소듐 L-아스코르베이트 (198 mg, 0.372 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 만들고, 3시간 동안 교반한 뒤, 이것을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 물 중에 용해시키고, 동결건조시켜 표제 화합물 (180 mg, 96%)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS:  $m/z$  = 759.3 (M+1).

[0929]

단계 2: 1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2-카르복시프로판-2-일)옥시)이미노)아세트아미

도)-4-옥소-1-술포아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산.



[0930]

[0931]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(tert-부톡시카르보닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (180 mg, 0.237 mmol), DCM (8 mL) 및 TFA (2 mL, 26 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (T3, 30 x 150 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 544.9 (M-1);

[0932]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.43 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92-4.71 (m, 3H; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 1.33 (s, 6H).

[0933]

실시예 52: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0934]

단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산에이트.

[0935]

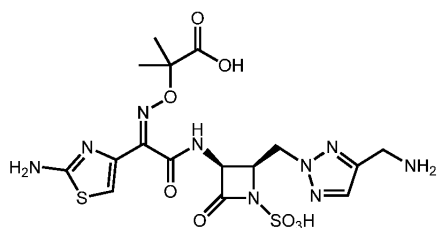
미츠노부 반응에 대한 일반적 절차. 0°C에서 THF (10 mL) 중 중간체 H (300 mg, 0.569 mmol), tert-부틸 ((2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 (135 mg, 0.682 mmol) 및 트리페닐포스핀 (178 mg, 0.682 mmol)의 용액에 DIAD (145 mg, 0.682 mmol)를 적가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (300 mg, 75%)을 황색 발포체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 706.2 (M+1).

[0936]

단계 2: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산에이트 (220 mg, 0.311 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (476 mg, 3.11 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 이어서 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (82 mg, 33%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 786.2 (M-1).

[0937]

단계 3: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0938]

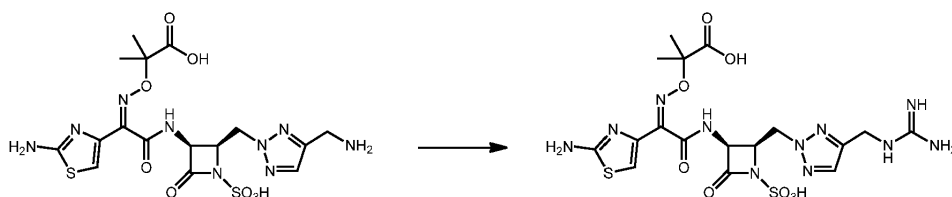
[0939]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보

닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (82 mg, 0.104 mmol)을 포름산 (2.0 mL)으로 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이것으로 2개의 Boc 기를 제거하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 이 물질을 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, TFA (0.5 mL, 6.5 mmol)로 1시간 동안 처리한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (T3, 30 x 150 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.2 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 529.9 (M-1);

[0940]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.67 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 3H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.16 (s, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (3H, s).

[0941] 실시예 53: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(구아니디노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0942]

[0943] DMF (3 mL) 중 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (60 mg, 0.089 mmol) 및 피라졸-1-카르복사미드 히드록로라이드 (16 mg, 0.11 mmol)의 용액에 DIPEA (45 μL, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시키고, 에테르로 세척하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스브리지, 30 x 150 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.5 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 571.9 (M-1);

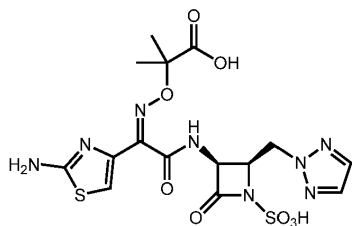
[0944]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.76-4.72 (m, 2H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.32 (s, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

[0945] 실시예 54: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0946] 단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 중간체 H (300 mg, 0.569 mmol), 1,2,3-트리아졸 (47 mg, 0.682 mmol), 트리페닐포스핀 (178 mg, 0.682 mmol), DIAD (145 mg, 0.682 mmol) 및 THF (10 mL)를 사용하여 미츠노부 반응에 대한 일반적 절차를 따랐다. 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (320 mg, 97%)을 황색 발포체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 579.2 (M+1).

[0947] 단계 2: (2R,3S)-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (320 mg, 0.553 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (846 mg, 5.53 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 19%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 657.1 (M-1).

[0948] 단계 3: 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0949]

[0950]

(2R,3S)-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (70 mg, 0.11 mmol)을 포름산 (2.0 mL)과 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스브리지, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.1 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 500.9 (M-1);

[0951]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.60 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), , 4.83-4.78 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[0952]

실시예 55: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0953]

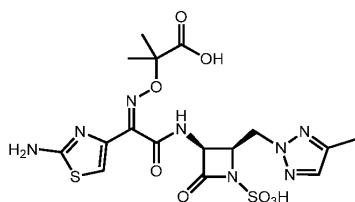
단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 중간체 H (300 mg, 0.569 mmol), 4-메틸-1,2,3-트리아졸 (83 mg, 0.683 mmol), 트리페닐포스핀 (179 mg, 0.683 mmol), DIAD (138 mg, 0.648 mmol) 및 THF (8 mL)를 사용하여 미즈노부 반응에 대한 일반적 절차를 따랐다. 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-4%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 47%)을 황색 발포체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 591 (M-1).

[0954]

단계 2: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (160 mg, 0.270 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (413 mg, 2.70 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (77 mg, 43%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 671.1 (M-1).

[0955]

단계 3: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0956]

[0957]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (67 mg, 0.10 mmol)을 포름산 (1.5 mL)과 함께 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스브리지, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13.7 mg, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 514.9 (M-1);

[0958]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.39 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 2.10 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[0959]

실시예 56: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-



(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0960]

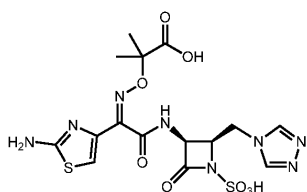
단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. MeOH (5 mL) 중 포름산 히드라지드 (27.4 mg, 0.456 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (67.6 mg, 0.456 mmol)의 용액을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 40℃로 냉각시킨 후, 중간체 L (120 mg, 0.228 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 추가로 20시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH-EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (95 mg, 72%)을 발포체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 529.1 (M+1).

[0961]

단계 2: (2R,3S)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (2 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (95 mg, 0.16 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (251 mg, 1.64 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한 뒤, 추가의 SO<sub>3</sub>·DMF (502 mg, 3.28 mmol)를 첨가하고, 용액을 추가로 72시간 동안 교반하였다. 이것을 물로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (77 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 657.1 (M-1).

[0962]

단계 3: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0963]

[0964]

(2R,3S)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (77 mg, 0.117 mmol), DCM (3 mL) 및 TFA (1 mL, 13.0 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 2시간 동안 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스브리지, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 1 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.6 mg, 10%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: m/z = 500.8 (M-1);

[0965]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.52 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.42 (q, 1H), 1.30 (s, 6H).

[0966]

실시예 57: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0967]

단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. DCM (3 mL) 중 중간체 L (250 mg, 0.475 mmol) 및 (R)-tert-부틸 (옥시란-2-일메틸)카르바메이트 (410 mg, 2.38 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 4-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 698.1 (M-1).

[0968]

단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. 0℃에서 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((1-(tert-부톡시카르보

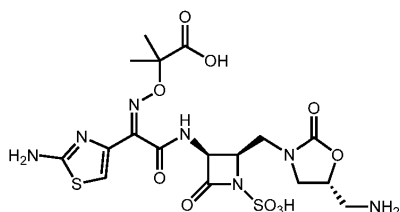
닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (250 mg, 0.357 mmol)의 용액에 CDI (104 mg, 0.643 mmol)를 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 3-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (155 mg, 60%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 724.0 (M-1).

[0969]

단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (155 mg, 0.213 mmol)를 SO<sub>3</sub> · DMF (130 mg, 0.854 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-50%)로 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 804.0 (M-1).

[0970]

단계 4: 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0971]

[0972]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (160 mg, 0.199 mmol), DCM (1.5 mL) 및 TFA (500 μL, 6.49 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (85.8 mg, 78%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: m/z = 548.0 (M+1);

[0973]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 6.93 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.84 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=14.8, 9.6 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.21-3.11(m, 2H), 1.34(s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[0974]

실시예 58: 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((S)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[0975]

단계 1: tert-부틸 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. DCM (4 ml) 중 중간체 L (400 mg, 0.760 mmol) 및 (S)-tert-부틸 (옥시란-2-일메틸)카르바메이트 (658 mg, 3.80 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 4-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (390 mg, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 700.1 (M+1).

[0976]

단계 2: tert-부틸 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((S)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. 0℃에서 DCM (20 mL) 중 tert-부틸 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (390 mg, 0.557 mmol)의 용액에 CDI (162 mg, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 3-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (168 mg,



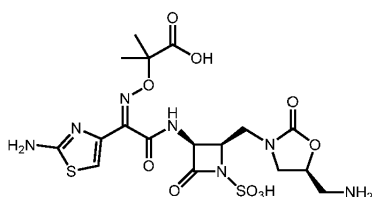
41%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 726.1 (M+1).

[0977]

단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((S)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (168 mg, 0.231 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (142 mg, 0.926 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 뒤, 이것을 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (155 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 804.0 (M-1).

[0978]

단계 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0979]

[0980]

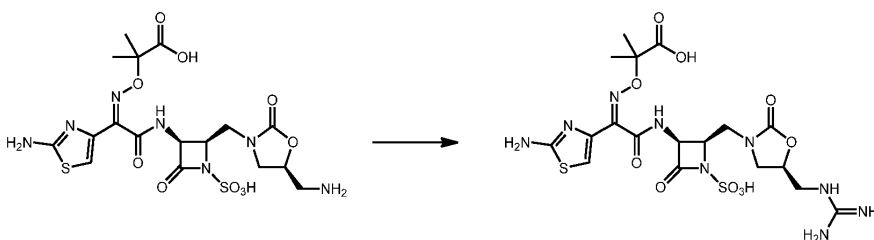
(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((S)-5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (155 mg, 0.192 mmol), DCM (1.5 mL) 및 TFA (500  $\mu\text{L}$ , 6.49 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물의 절반을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (21.8 mg, 대략 82%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 547.8 (M-1);

[0981]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 6.96 (s, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[0982]

실시예 59: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(구아니디노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0983]

[0984]

DMF (3 mL) 중 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(아미노메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (0.096 mmol) 및 피라졸-1-카르복시아미딘 히드로클로라이드 (21 mg, 0.144 mmol)의 용액에 DIPEA (100  $\mu\text{L}$ , 0.576 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고, 에테르로 세척하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (29 mg, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS  $m/z$  = 589.8 (M-1);

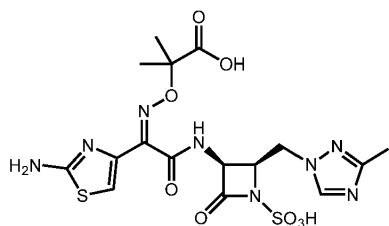
[0985]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 6.93 (s, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[0986]

실시예 60: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

- [0987] 단계 1, 화합물 A: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.
- [0988] 단계 1, 화합물 B: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.
- [0989] ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (3.74 g, 8.0 mmol), 3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (2.00 g, 24.0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.64 g, 48.0 mmol) 및 NaI (2.88 g, 17.2 mmol)를 DMF (16 mL) 중에 슬러리화하고, 70℃로 가열하면서 교반하였다. 24시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.64 g, 합하여 44%)을 회백색 고체 (분리불가능한 혼합물)로서 수득하였다. LCMS: m/z = 466.2 (M+1).
- [0990] 단계 2, 화합물 A: 벤질 ((2R,3S)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.
- [0991] 단계 2, 화합물 B: 벤질 ((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트.
- [0992] 문헌 [Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190]에 따라 제조하였다. ACN:물 (2:1, 45 mL) 중 화합물 A/B, 단계 1 (1.60 g, 3.44 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1.86 g, 6.88 mmol)에 이어서 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1.50 g, 8.60 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한 뒤, 이것을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (혼합물, 670 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 추가로 키랄 HPLC (키랄셀-OJ, 2 x 25 cm, EtOH-헥산, 18%)에 의해 추가로 정제하여 화합물 A (250 mg) 및 화합물 B (240 mg)를 수득하였다.
- [0993] 단계 3: (3S,4R)-3-아미노-4-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-2-온.
- [0994] MeOH (20 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (250 mg, 0.79 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 100 mg)의 슬러리를 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 재충전하고, 최종 압력을 35 psi로 만들었다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.
- [0995] 단계 4: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트. 0℃에서 DMF (5 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (310 mg, 0.72 mmol), (3S,4R)-3-아미노-4-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-2-온 (130 mg, 0.72 mmol) 및 EDCI (150 mg, 0.79 mmol)의 용액에 피리딘 (64 µL, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 추가의 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (310 mg, 0.72 mmol) 및 EDCI (150 mg, 0.79 mmol)를 HOBt (110 mg, 0.79 mmol) 및 DIPEA (250 µL, 1.44 mmol)와 함께 첨가하였다. 추가로 16시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 593.0 (M+1).
- [0996] 단계 5: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (4 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (230 mg, 0.388 mmol)를 SO<sub>3</sub>·DMF (594 mg, 3.88 mmol)로 처리하였다. 24시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 HP21 수지 (ACN-물, 5-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 38%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 673.1 (M+1).
- [0997] 단계 6: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[0998]

[0999]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (100 mg, 0.149 mmol), DCM (4.0 mL) 및 TFA (1.0 mL, 13.0 mmol)를 사용하여 3시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일 반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 65%)을 백색 분말로서 수득 하였다. LCMS: m/z = 514.7 (M-1);

[1000]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 6.0, 5.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

[1001]

실시예 61: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[1002]

단계 1: (3S,4R)-3-아미노-4-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-2-온.

[1003]

MeOH (20 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (240 mg, 0.76 mmol) 및 C 상 Pd (10%, 100 mg)의 슬러리를 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 재충전하고, 최종 압력을 35 psi로 만들었다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.

[1004]

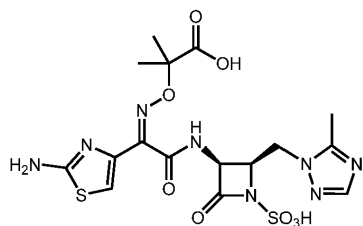
단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. 0°C에서 DMF (5 mL) 중 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시 카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (310 mg, 0.72 mmol), (3S,4R)-3-아미노-4-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)아제티딘-2-온 (130 mg, 0.72 mmol) 및 EDCI (150 mg, 0.79 mmol)의 용액에 피리딘 (64  $\mu$ L, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (190 mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 593.0 (M+1).

[1005]

단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (4 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이 트 (180 mg, 0.304 mmol)를  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (466 mg, 3.04 mmol)로 처리하였다. 24시간 동안 교반한 후, 용액을 진 공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 HP21 수지 (ACN-물, 0-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 39%)을 백 색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 671.0 (M+1).

[1006]

단계 4: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1007]

[1008]

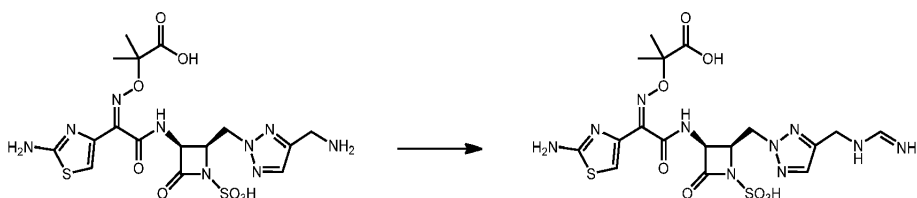
(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (80 mg, 0.119 mmol), DCM (4.0 mL) 및 TFA (1.0 mL, 13.0 mmol)을 사용하여 3시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일 반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 24%)을 백색 분말로서 수득 하였다. LCMS: m/z = 514.8 (M-1);

[1009]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

[1010]

실시예 62: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(포름아미도메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1011]

[1012]

DMF (1 mL) 중 2-(((Z)-1-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미도메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 (100 mg, 0.159 mmol) 및 에틸포름아미데이트 히드로클로라이드 (17.4 mg, 0.159 mmol)의 용액에 DIPEA (41 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 추가의 에틸포름아미데이트 히드로클로라이드 (9.0 mg, 0.082 mmol) 및 DIPEA (20 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 추가로 4시간 후, 용액을 농축시키고, 에테르로 세척하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.5 mg, 18%)을 아미딘 호변이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z = 556.8 (M-1);

[1013]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.73 (s, 0.4H), 7.65 (s, 0.6H), 7.57 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80-4.61(m, 3H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐) 4.48 (s, 0.4H), 4.45 (s, 0.6H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

[1014]

실시예 63: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((S)-5-(히드록시메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

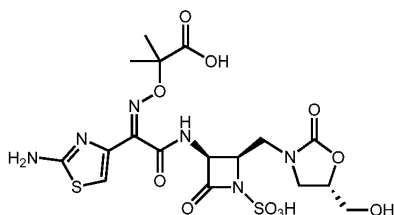
[1015]

단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((S)-9-히드록시-2,2-디메틸-5,7-디옥사-11-아자-2-실라도데칸-12-일)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트. DCM (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-1-(2-(((2R,3S)-2-(아미도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판오에이트 (500 mg, 0.95 mmol)의 용액에 (S)-트리메틸(2-((옥시란-2-일메톡시)메톡시)에틸)실란 (485 mg, 2.38 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 추가의 2.5 당량의 (S)-트리메틸(2-((옥시란-2-일메톡시)메톡시)에틸)실란을 첨가하였다. 실온에서 추가로 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (155 mg, 22%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 731.4 (M+1).

[1016] 단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-(((S)-2-옥소-5-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸)옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. 0℃에서 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((S)-9-히드록시-2,2-디메틸-5,7-디옥사-11-아자-2-실라도데칸-12-일)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (155 mg, 0.21 mmol)의 용액에 CDI (62 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. <15℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 3-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 81%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 755.3 (M-1).

[1017] 단계 3: (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-(((S)-2-옥소-5-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸)옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-(((S)-2-옥소-5-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸)옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (130 mg, 0.17 mmol)의 용액에 SO<sub>3</sub> · DMF (105 mg, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 HP21 수지 (ACN-물, 10-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 97%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 705.42 (M-SEM).

[1018] 단계 4: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(히드록시메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1019] (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-(((S)-2-옥소-5-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸)옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (140 mg, 0.17 mmol), DCM (2 mL) 및 TFA (1 mL)를 사용하여 3시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (28 mg, 30%)을 수득하였다 LCMS: m/z = 549.0 (M-1);

[1021] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.00 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.77 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

[1022] 실시예 64: (S)-2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.

[1023] 단계 1: tert-부틸 (4-(2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)아세틸)티아졸-2-일)카르바메이트.

[1024] DMF (20 mL) 중 중간체 D (0.776 g, 4.19 mmol), 2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소아세트산 (1.141 g, 4.19 mmol), HATU (3.071 g, 8.08 mmol)에 이어서, DIPEA (3.66 mL, 20.95 mmol)를 사용하여 중간체 E와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.60분, m/z = 440.1 (M+1) 방법 2m<sub>산</sub>성.

[1025] 단계 2: (3S,4R)-3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. DMF (5.7 mL) 중 tert-부틸 (4-(2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)아세틸)티아졸-2-일)카르바메이트 (500 mg, 1.138 mmol), SO<sub>3</sub> · DMF (523 mg, 3.41 mmol)를 사용하여 중간체 F와 유사한 방식으로 제조하였다. LC/MS: R<sub>t</sub> = 0.54분; m/z =



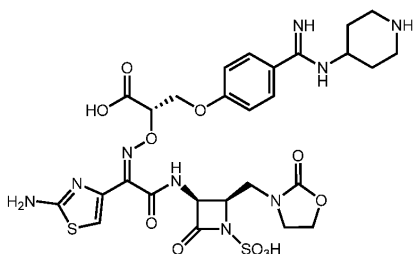
520.0 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

[1026]

단계 3: (3S,4R)-3-((Z)-2-((((S)-1-(벤즈히드릴옥시)-3-(4-(N-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. CHCl<sub>3</sub> (2 mL, 비: 1) 및 EtOH (6 mL, 비: 3) 중 (3S,4R)-3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (170 mg, 0.328 mmol)의 용액에 (S)-tert-부틸 4-(4-(2-(아미노옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈이미드아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (WO2013110643에 따라 제조됨, 193 mg, 0.328 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, AcOH (19 µL, 0.328 mmol)를 첨가하였다. 12시간 후, 추가의 용액의 3:1 CHCl<sub>3</sub>:EtOH 중 (3S,4R)-3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (170 mg, 0.328 mmol)을 첨가하였다. 45시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 HP21 수지 (10-100% ACN-물)에 의해 정제하여 표제 화합물 (117 mg, 33%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.96분, m/z = 1091.1 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

[1027]

단계 4: (S)-2-(((Z)-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.



[1028]

[1029]

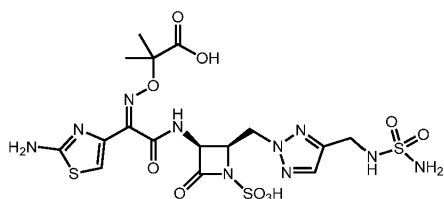
(3S,4R)-3-((Z)-2-((((S)-1-(벤즈히드릴옥시)-3-(4-(N-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)아제티딘-1-술폰산 (117 mg, 0.107 mmol), DCM (5.3 mL) 및 TFA (0.413 mL, 5.37 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 µM, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 28%)을 백색 분말로서 수득하였다. LC/MS: R<sub>t</sub> = 0.42분, m/z = 724.5 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성\_극성;

[1030]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.53 (d, J = 7.57 Hz, 1 H), 9.43-9.36 (m, 2H), 9.01 (br s, 1 H), 8.53-8.36 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.26 (br s, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.19 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H) 2.13-2.04 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H).

[1031]

실시예 65: 2-(((Z)-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((술포아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1032]

[1033]

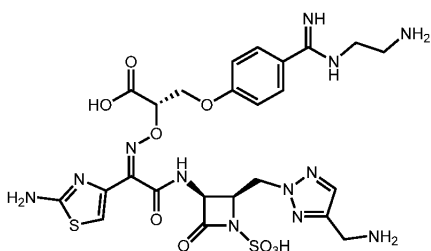
2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 TFA 염, 조 화합물 (200 mg, 0.318

mmol), tert-부틸 클로로술포닐카르바메이트 (68 mg, 0.318 mmol), DIPEA (113 mL, 0.636 mmol) 및 DMF (1 mL)를 사용하여 실시예 53과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 609.1 (M-1).

[1034]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.65 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[1035] tert-부틸 클로로술포닐카르바메이트의 제조: 벤젠 (13 mL) 중 tert-부탄올 (3.2 g, 36.9 mmol)의 용액에 술폰리소시아네이트도일 클로라이드 (3.5 mL, 36.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응혼합물을 헥산으로 침전하였다. 혼합물을 빙조 중에 냉각시켜, 백색 고체 침전을 발생시켰다. 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조시키고, 후속 단계 즉시 사용하였다 (3.2 g, 41%).

[1036] 실시예 66: (S)-3-(4-(N-(2-아미노에틸)카르바미미도일)페녹시)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)프로판산.

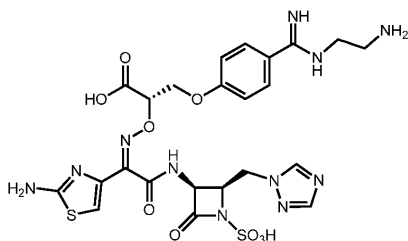


[1037]

[1038] tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 및 (S,Z)-2-(((1-(벤즈히드릴옥시)-3-(4-(N-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)카르바미미도일)페녹시)-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (WO2013110643에 따라 제조됨)을 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{M}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)을 사용하여 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.25분, m/z = 695.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성;

[1039]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 3H), 8.99 (s, 1H), 8.21 (s, 4H), 7.89 (s, 4H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 4.90 (ddd, J = 12.8, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.13 (s, 2H).

[1040] 실시예 67: (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(2-아미노에틸)카르바미미도일)페녹시)프로판산.



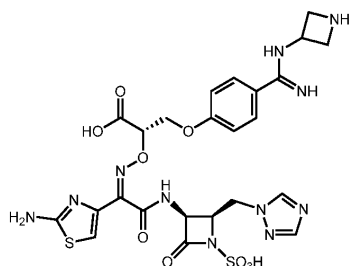
[1041]

[1042] (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-아미노아제티딘-2-온을 사용하여 실시예 66과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{M}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)을 사용하여 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.25분, m/z = 666.1 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1043] 실시예 68: (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-(아제티딘-3-일)카르바미미도일)페녹시)프로판산.



로판산.



[1044]

[1045]

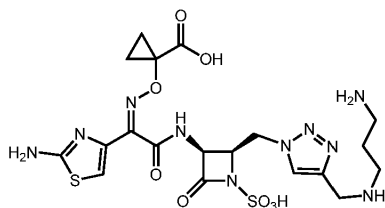
중간체 F 및 (S)-tert-부틸 3-(4-(2-(아미노옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈이미드아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (W02013110643에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 64와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ M, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)를 사용하여 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.35분,  $m/z$  = 678.2 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1046]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.68-13.03 (m, 1 H), 10.02 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1 H), 9.57-9.51 (m, 2 H), 9.05 (br s, 1 H), 8.91-8.76 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.69 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 7.30 (br s, 2 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 3H), 4.31-4.16 (m, 5 H).

[1047]

실시예 69: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-아미노프로필)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산 화합물과 포름산 (1:1).



[1048]

[1049]

1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산 (20 mg, 0.038 mmol), tert-부틸 (3 브로모프로필)카르바메이트 (60 mg, 0.252 mmol), DIPEA (0.1 mL, 0.572 mmol), 및 DMF (0.5 mL)를 사용하여 실시예 28과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ M, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)를 사용하여 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.29분,  $m/z$  = 587.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1050]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.29 (s, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 1.96 (p,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 2H).

[1051]

실시예 70: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-아미노에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[1052]

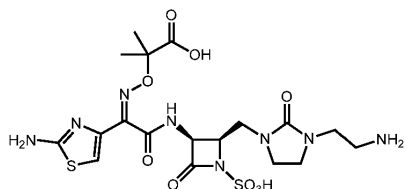
단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((11,11-디메틸-9-옥소-10-옥사-2,5,8-트리아자도데실)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. DCE (1.8 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (100 mg, 0.176 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (27.9 mg, 0.176 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (112 mg, 0.527 mmol)를 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고,

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이것을 단계 2에서 조물질로서 사용하였다.

[1053] 단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (135 mg, 0.189 mmol), CDI (46.1 mg, 0.284 mmol), TEA (132  $\mu$ l, 0.947 mmol) 및 클로로포름 (1.9 mL)을 사용하여 실시예 3 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LC/MS: R<sub>t</sub> = 1.02분, m/z = 739.4 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1054] 단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (60 mg, 0.081 mmol), SO<sub>3</sub> · DMF (124 mg, 0.812 mmol), DMF (812  $\mu$ l)를 사용하여 실시예 3, 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LC/MS: R<sub>t</sub> = 0.94분, m/z = 819.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1055] 단계 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-아미노에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

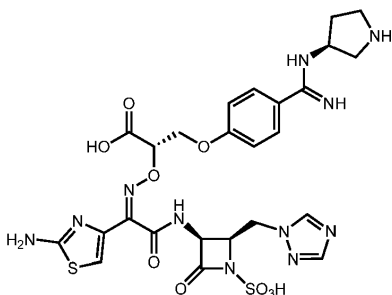


[1056]

[1057] DCM (500  $\mu$ L) 중 (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (42 mg, 0.051 mmol), TFA (237  $\mu$ l, 3.08 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ M, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.2 mg, 4%)을 수득하였다. LC/MS: R<sub>t</sub> = 0.35분, m/z = 563.2 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성;

[1058] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  1H NMR 6.99 (s, 1 H), 5.32 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.56-4.50 (m, 1 H), 3.70 (dd, J = 15.1, 9.6 Hz, 1 H), 3.59-3.49 (m, 1 H), 3.46 3.30 (m, 4 H), 3.29-3.20 (m, 2 H), 3.08-3.02 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H).

[1059] 실시예 71: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-((S)-피롤리딘-3-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.



[1060]

[1061] 중간체 F 및 (R)-tert-부틸 3-(4-((S)-2-(아미노옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈이미드아미도)피

롤리딘-1-카르복실레이트 (W02013110643에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 64와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ M, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)를 사용하여 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.39분,  $m/z$  = 692.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1062]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 9.11 (br s, 1 H), 8.92-8.78 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.67 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.30 (br s, 2 H), 6.90 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 5.11-5.04 (m, 2 H), 4.58-4.51 (m, 1 H), 4.48-4.35 (m, 4 H), 4.25-4.20 (m, 1 H), 3.53-3.44 (m, 1 H), 2.35-2.25 (m, 1 H), 2.20-2.11 (m, 1 H).

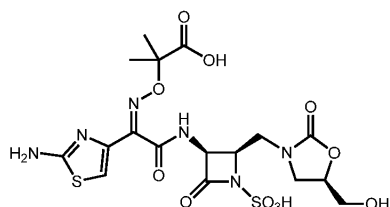
[1063] 실시예 72: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(히드록시메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[1064] 단계 1: tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(아미노메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (200 mg, 0.38 mmol), (R)-2-((벤질옥시)메틸)옥시란 (623 mg, 3.8 mmol), DCM (2 mL)을 사용하여 실시예 63 단계 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 4-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (126 mg, 48%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 691.3 (M+1).

[1065] 단계 2: tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트. tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (126 mg, 0.182 mmol), CDI (53 mg, 0.33 mmol), DCM (5 mL)을 사용하여 실시예 63 단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 3-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (76 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 715.3 (M-1).

[1066] 단계 3: tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (2R,3S)-2-(((R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트. tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (76 mg, 0.11 mmol),  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (65 mg, 0.42 mmol), DMF (1 mL)를 사용하여 실시예 63 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 HP21 수지 ( $\text{CH}_3\text{CN}$ -물, 10-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 95%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 797.3 (M+1).

[1067] 단계 4: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(히드록시메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



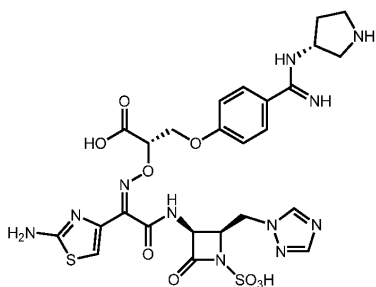
[1068]

[1069] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판노에이트 (2R,3S)-2-(((R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트 (80 mg, 0.1 mmol)의 용액에  $\text{BCl}_3$  (DCM 중 1 M, 0.6 mL)을 첨가하였다.

실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOH로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.1 mg, 2%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 549.0 (M-1);

[1070]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  6.96 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.73-3.35 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[1071] 실시예 73: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-((R)-피롤리딘-3-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.

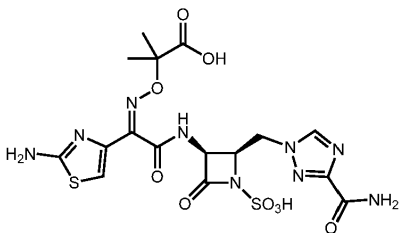


[1072]

[1073] 중간체 F 및 (S)-tert-부틸 3-(4-((S)-2-(아미노옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈이미드아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (W02013110643에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 64와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ M, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)를 사용하여 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.39분, m/z = 692.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1074]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.52 (d, J = 7.6 Hz, 3 H), 9.11 (br s, 1 H), 8.92-8.78 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H) 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.30 (br s, 2 H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 5.11-5.04 (m, 2 H), 4.51-4.58 (m, 1 H), 4.48-4.35 (m, 4 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 3.53-3.44 (m, 1 H), 2.35-2.26 (m, 1 H), 2.29-2.11 (m, 1 H).

[1075] 실시예 74: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-카르바모일-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

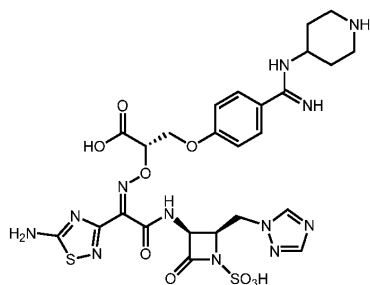


[1076]

[1077] tert-부틸 (1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)카르바메이트를 사용하여 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 544.0 (M-1);

[1078]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.41 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.75-4.50 (m, 3H, 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 1.23 (s, 6H).

[1079] 실시예 75: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.



[1080]

[1081]

2-(5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-옥소아세트산을 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.305$ 분,  $m/z = 707.4$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1082]

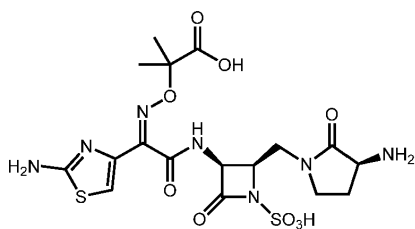
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.02 (s, 1 H), 7.66

[1083]

(s, 1 H), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.77 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 5.24 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 5.10-5.06 (m, 1 H), 4.44-4.29 (m, 4 H), 4.01-3.88 (m, 1 H), 3.49 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2 H), 3.21-2.99 (m, 2 H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H).

[1084]

실시예 76: 2-(((*Z*)-(2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1085]

[1086]

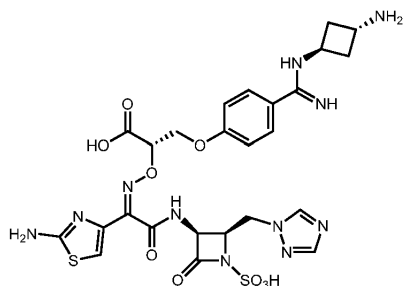
(S)-메틸 4-브로모-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $m/z = 532.0$  (M-1);

[1087]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  6.99 (s, 1H), 5.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.02 (t,  $J = 9.6$ , 9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 9.6$ , 9.2 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.34 (dd,  $J = 14.8$ , 2.4 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

[1088]

실시예 77: (S)-2-(((*Z*)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-((1r,3S)-3-아미노시클로부틸)카르바미미도일)페녹시)프로판산.



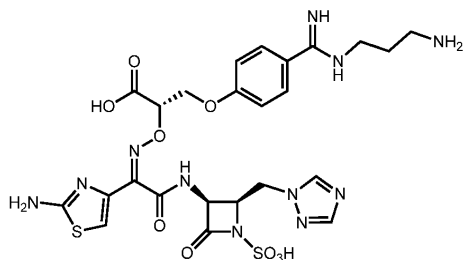
[1089]

[1090]

(S)-벤즈히드릴 2-(아미노옥시)-3-(4-(N-((1r,3S)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로부틸)카르바미미도일)페녹시)프로판노에이트를 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.39$ 분,  $m/z = 692.1$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1091]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.83-9.76 (m, 1H), 9.51 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.47-4.33 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 4H).

[1092] 실시예 78: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노옥시)-3-(4-(N-(3-아미노프로필)카르바미도일)페녹시)프로판산.

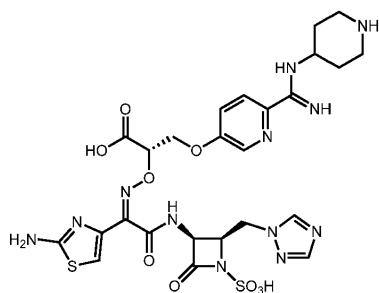


[1093]

[1094] (S)-벤즈히드릴 2-(아미노옥시)-3-(4-(N-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바미도일)페녹시)프로판노에이트 (WO2013110643에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 67과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.38분,  $m/z$  = 680.2 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1095]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59-9.47 (m, 2H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.67 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J$  = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.26-4.19 (m, 1H), 2.90 (dd,  $J$  = 8.9, 5.5 Hz, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H).

[1096] 실시예 79: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노옥시)-3-((6-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)피리딘-3-일)옥시)프로판산.



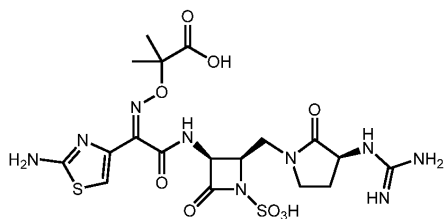
[1097]

[1098] 중간체 F 및 (R)-tert-부틸 4-(5-(2-(아미노옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)피콜린이미드아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (WO2013110643에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 68과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.29분,  $m/z$  = 707.0 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1099]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.71 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 9.58 (br s, 1 H), 9.24 (br s, 1 H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.24 (br s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.18-5.11 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.23 (q,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H).

[1100] 실시예 80: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-구아니디노-2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노옥시)-2-메틸프로판산.





[1101]

[1102]

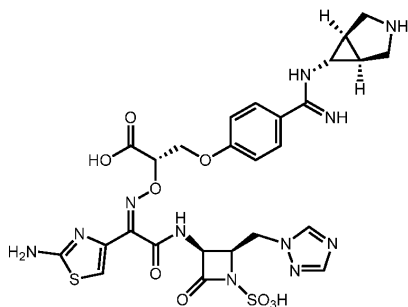
2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 및 1H-피라졸-1-카르복시이미드아미드 HCl 을 사용하여 실시예 20과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $m/z = 576.2$  (M+1);

[1103]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  6.95 (s, 1H), 5.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 4.27 (t,  $J = 9.6$  & 9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.59 (t,  $J = 9.2, 8.8$  Hz, 1H), 3.49 (q, 1H), 3.34 (dd, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1104]

실시예 81: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.



[1105]

[1106]

(1R,5S,6s)-tert-부틸 6-(4-((R)-2-(아미노옥시)-3-(벤즈히드릴옥시)-3-옥소프로폭시)벤즈아미드아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 수화물을 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.42$ 분,  $m/z = 704.2$  (M+1) 방법 2m<sub>2</sub>산성;

[1107]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.70 (br s, 1H), 9.56-9.45 (m, 2H), 9.14-8.96 (m, 2H), 8.54 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.28 (br s, 2H), 6.88 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 2H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 4H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.25 (br s, 2H).

[1108]

실시예 82: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)이속사졸-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[1109]

단계 1: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((E)-2-메톡시비닐)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. -78 °C에서 THF (100 mL) 중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (10.34 g, 30.2 mmol)의 현탁액에 KHMDS (톨루엔 중) (66.3 mL, 33.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 상기 제조된 일리드 용액을 -78 °C에서 THF (38 mL) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (3 g, 7.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성, 60 mL)으로 켄칭하고, 이것을 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.6 g, 49%)을 트랜스-이성질체 (0.8 g, 25%)와 함께 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.91$ 분,  $m/z = 427.0$  (M+1). 방법 2m<sub>2</sub>산성.

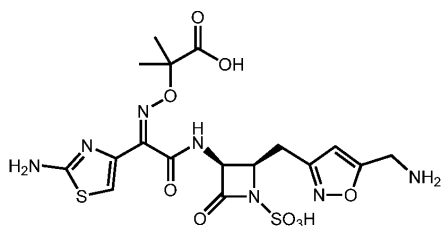
- [1110] 단계 2: 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-(2-옥소에틸)아제티딘-3-일)카르바메이트. 디옥산 (37 ml) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((E)-2-메톡시비닐)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.58 g, 3.70 mmol)의 용액에 HCl (7.4 ml, 7.4 mmol)을 첨가하고, 50℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-80%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.89 g, 58%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.86분, m/z = 413.0 (M+1). 방법 2m\_산성.
- [1111] 단계 3: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((E)-2-(히드록시이미노)에틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 물 (6 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (160 mg, 2.25 mmol) 및 중탄산나트륨 (2.4 mL, 2.23 mmol)의 용액에 EtOH (200 µL) 중 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-(2-옥소에틸)아제티딘-3-일)카르바메이트 (886 mg, 2.15 mmol)의 용액에 이어서 EtOH (200 µL) 세척액을 첨가하였다. 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 부분적으로 농축시키고, DCM과 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.76분, m/z = 428.1 (M+1). 방법 2m\_산성.
- [1112] 단계 4: 0℃에서 DCM (12 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((E)-2-(히드록시이미노)에틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (403 mg, 0.94 mmol) 및 N-Boc-프로파르길아민 (156 mg, 0.97 mmol)의 용액에 차아염소산나트륨 (5%, 2.6 mL, 1.89 mmol)을 적가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-80%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (127 mg, 23%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.96분, m/z = 581.2 (M+1). 방법 2m\_산성.
- [1113] 단계 5: 아세트니트릴 (4.6 mL, 비: 2) 및 물 (2.3 mL, 비: 1) 중 단계 4로부터의 중간체 (279 mg, 0.48 mmol)의 용액에 칼륨 퍼옥시디술페이트 (169 mg, 0.62 mmol), 및 인산칼륨, 이염기성 (192 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 90℃로 가열하였다. 3시간 후, 추가의 칼륨 퍼옥시디술페이트 (81 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고, 90℃로 가열하였다. 2시간의 추가의 가열 후, 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-80%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (71 mg, 34%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.77분, m/z = 431.0 (M+1). 방법 2m\_산성.
- [1114] 단계 6: tert-부틸 ((Z)-4-아미노-5-((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)-2-옥소헵트-3-엔-1-일)카르바메이트. EtOH (1.9 mL, 비: 2) 및 MeOH (0.93 mL, 비: 1) 중 단계 5로부터의 중간체 (84 mg, 0.20 mmol)의 용액에 Pd-C (22 mg, 20 µmol)를 첨가하고, N<sub>2</sub>로 피징하였다. 플라스크를 H<sub>2</sub> 풍선으로 피팅하고, 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 재충전하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 MeOH 세척액 (3x)으로 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 톨루엔으로 공비혼합하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.39분, m/z = 229.1 (M+1). 방법 2m\_산성.
- [1115] 단계 7: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((Z)-2-아미노-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소헵트-2-엔-1-일)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트.
- [1116] (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (100 mg, 0.23 mmol), HATU (89 mg, 0.23 mmol), DIPEA (68 µl, 0.39 mmol), tert-부틸 ((Z)-4-아미노-5-((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)-2-옥소헵트-3-엔-1-일)카르바메이트 (58 mg, 0.19 mmol) 및 DCM:DMF (3:1, 2 mL)를 사용하여 실시예 4 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 79 mg. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.98분, m/z = 710.4 (M+1). 방법 2m\_산성.
- [1117] 단계 8: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이속사졸-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트. 에탄올 (0.4 mL) 중 tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((Z)-2-아미노-5-((tert-부톡

시카르보닐)아미노)-4-옥소펜트-2-엔-1-일)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (77 mg, 0.108 mmol)의 용액에 히드록실아민 히드로클로라이드 (19 mg, 0.27 mmol) 및 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 60℃로 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 부분적으로 농축시키고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 5-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 17%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.04분, m/z = 708.3 (M+1). 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1118] 단계 9: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이속사졸-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산.

[1119] tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이속사졸-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (13 mg, 18 μmol), SO<sub>3</sub>·DMF (16.8 mg, 0.11 mmol), DMF (200 μl)를 사용하여 실시예 4 단계 5와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.94분, m/z = 788.4 (M+1). 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1120] 단계 10: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(아미노메틸)이속사졸-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

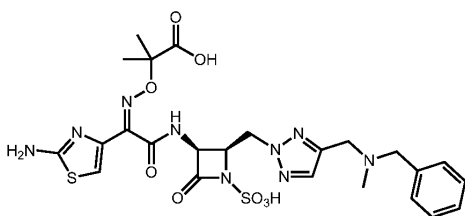


[1121]

[1122] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)이속사졸-3-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (10.9 mg, 14 μmol), TFA (70 μl, 0.91 mmol), 및 DCM (0.2 mL)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5 μM, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.7 mg, 17%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.48분, m/z = 532.1 (M+1). 방법 2m<sub>1</sub>산성\_극성.

[1123] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.85 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 16.2, 7.1 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

[1124] 실시예 83: 2-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((벤질(메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



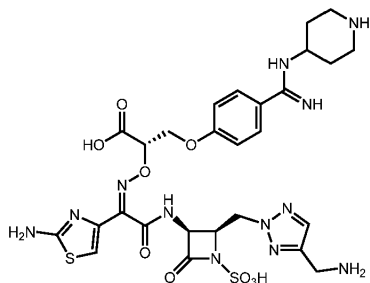
[1125]

[1126] N-((2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-N-메틸-1-페닐메탄아민을 사용하여 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 634.1 (M-1).

[1127] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.79 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 5.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96-

4.89 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 2H, D<sub>2</sub>O 신호와 부분적으로 중첩됨), 4.36 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

[1128] 실시예 84: (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-(N-(피페리딘-4-일)카르바미도일)페녹시)프로판산.



[1129]

[1130] tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.44분, m/z = 735.3 (M+1). 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1131] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63-9.48 (m, 1H), 9.45-9.33 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.26 (br s, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 3H), 4.08 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H).

[1132] 실시예 85: 1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아제티딘-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1133] 단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 DCM (5 mL) 및 DMF (1 mL) 중 (Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (218 mg, 0.39 mmol)의 용액에 DIPEA (0.11 mL, 0.61 mmol), HATU (170 mg, 0.446 mmol), 및 (3S,4R)-3-아미노-4-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-2-온 (80 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 86%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.98분, m/z = 717.3 (M+1). 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1134] 단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. THF (4 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (440 mg, 0.614 mmol)의 용액에 MnO<sub>2</sub> (1.2 g, 13.51 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 THF 세척액 (20 mL)으로 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (300 mg, 68%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.04분, m/z = 715.3 (M+H). 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1135] 단계 3: tert-부틸 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트. 0°C에서 DCE (4 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (150 mg, 0.21 mmol)의 용액에

tert-부틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (78 mg, 0.420 mmol), 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (66.7 mg, 0.315 mmol), 및 DMF (0.4 mL)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 채우고, 10% EtOH/DCM (40 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.55$  분,  $m/z = 885.5$  (M+1). 방법 2m\_산성.

[1136]

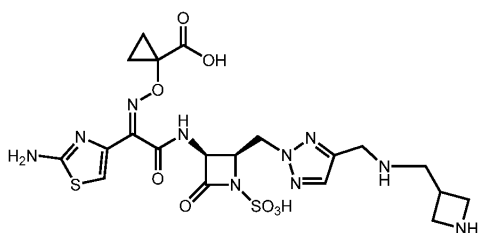
단계 4: tert-부틸 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트. DCM (4 mL) 중 tert-부틸 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (186 mg, 0.21 mmol) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성, 4 mL, 0.210 mmol)의 용액에  $\text{Boc}_2\text{O}$  (137 mg, 0.630 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-Hept, 50-80%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.24$ 분,  $m/z = 985.7$  (M+1). 방법 2m\_산성.

[1137]

단계 5: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((4-(((tert-부톡시카르보닐)((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. tert-부틸 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.122 mmol),  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (192 mg, 1.22 mmol), 및 DMF (1.2 mL)를 사용하여 실시예 19 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 1.12$ 분,  $m/z = 1065.7$  (M+1). 방법 2m\_산성.

[1138]

단계 6: 1-(((Z)-2-((1-((2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((아제티딘-3-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1139]

[1140]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((4-(((tert-부톡시카르보닐)((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (130 mg, 0.122 mmol), TFA (0.56 mL, 7.32 mmol), 및 DCM (1.5 mL)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 6.3 mg. LCMS:  $R_t = 0.47$ 분,  $m/z = 599.3$  (M+1). 방법 2m\_산성\_극성.

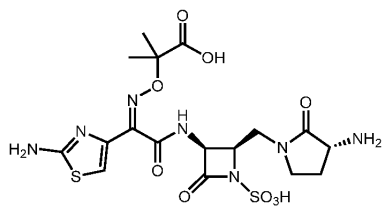
[1141]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.82 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.61 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 5.01 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.95-4.85 (m, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.26-4.15 (m, 2 H), 4.11-3.97 (m, 2 H), 3.46-3.30 (m, 3 H), 1.26 (s, 2 H), 1.20 - 1.05 (m, 2 H).

[1142]

실시예 86: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.





[1143]

[1144]

(R)-메틸 4-브로모-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트를 사용하여 실시예 76과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 532.0 (M-1);

[1145]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 6.96 (s, 1H), 5.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.96 (t, J = 10.0 & 9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.4 & 10.0 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[1146]

실시예 87: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

[1147]

단계 1: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 중간체 G (10.0 g, 25 mmol), 이미다졸리딘-2,4-디온 (2.5 g, 25 mmol), 트리페닐포스핀 (7.9 g, 30 mmol), DIAD (6.1 g, 30 mmol) 및 THF (200 mL)를 사용하여 미츠노부 반응에 대한 일반적 절차를 따랐다. 트리페닐포스핀 옥시드로 약간 오염된 생성된 침전물 (8.3 g, 69%)을 여과에 의해 수집하였다. LCMS: m/z = 481.0 (M-1).

[1148]

단계 2: tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트. DCM (55 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (4.60 g, 9.54 mmol) 및 디-tert-부틸디카르보네이트 (2.30 g, 10.5 mmol)의 용액에 DMAP (0.150 g, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 물을 첨가한 뒤, 층을 분리하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.20 g, 75%)을 수득하였다.

[1149]

단계 3: tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 30 mL) 중 tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.70 mmol), K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (280 mg, 2.89 mmol), 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (680 mg, 2.91 mmol)를 사용하면서 90°C에서 4시간 동안 가열하여 제조하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 대부분의 ACN을 제거하였다. 혼합물을 물/EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-6%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (170 mg, 23%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 431.0 (M-1).

[1150]

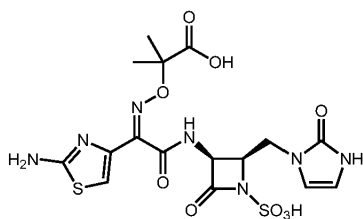
단계 4: tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4-히드록시-2-옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트. 0°C에서 EtOH (10 mL) 중 tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.390 mmol)의 용액에 수산화붕소나트륨 (30 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 3시간 후, 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (수성)로 킨칭하고, 진공 하에 부분적으로 농축시켰다. 2층을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 단계 5에 그대로 사용하였다. LCMS: m/z = 457.1 (M+Na).

[1151]

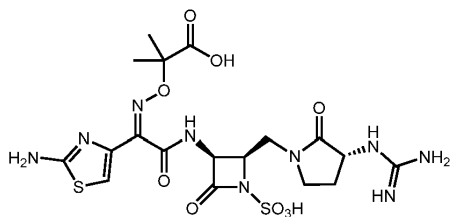
단계 5: tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트. 0°C에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4-히드록시-2-옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.368 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (31 μL, 0.41 mmol)에 이어서 TEA (0.15 mL, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 2-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 65%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 415.1 (M-1);



- [1152]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.21-5.09 (m, 3H), 4.30 (dd,  $J$  = 14.4, 9.6 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 14.8, 3.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).
- [1153] 단계 6: tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트. MeOH (60 mL) 중 tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (490 mg, 1.18 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (10wt%, 140 mg)의 혼합물을 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 재충전하고, 최종 압력을 30 psi로 만들었다. 2시간 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 6%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 25%)을 수득하였다.
- [1154] 단계 7: tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트. (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (117 mg, 0.276 mmol), HATU (105 mg, 0.276 mmol), DIPEA (36 mg, 0.28 mmol), tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (65 mg, 0.23 mmol) 및 DMF (5 mL)를 사용하여 실시예 4 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 3%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 88%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 694.0 ( $M+1$ ).
- [1155] 단계 8: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((3-(tert-부톡시카르보닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (1.0 mL) 중 tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.202 mmol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (185 mg, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 후, 용액을 진공 하에 농축시키고, HP21 수지 (ACN-물, 10-50%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 772.3 ( $M-1$ ).



- [1156]
- [1157] 단계 9: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산. tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (tert-부틸 3-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-카르복실레이트로부터 제조됨) (90 mg, 1.16 mmol), TFA (0.5 mL, 6.4 mmol) 및 DCM (1.5 mL)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적인 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.6 mg, 60%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $m/z$  = 516.0 ( $M-1$ );
- [1158]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  6.98 (s, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).
- [1159] 실시예 88: 2-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((R)-3-구아니디노-2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1160]

[1161]

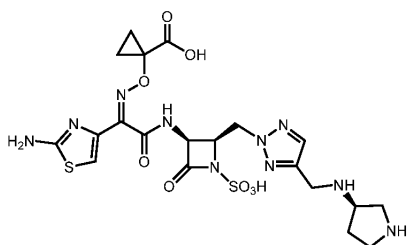
2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산 및 1H-피라졸-1-카르복시이미드아미드 HCl 을 사용하여 실시예 20과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 574.1 (M-1);

[1162]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 6.93 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.24 (t, J = 9.6 & 9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.2 & 9.2 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (t, J = 9.2 & 8.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[1163]

실시예 89: 1-(((Z)-2-((1-2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((R)-피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1164]

[1165]

(R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 85와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.46분, m/z = 599.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1166]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.86 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 5.60 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.90 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 4.46 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.20-4.14 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 1 H), 3.65-3.38 (m, 2 H), 2.67 - 2.57 (m, 1 H), 2.31-2.20 (m, 1 H), 1.34 (t, J = 4.3 Hz, 3 H), 1.25-1.19 (m, 2 H).

[1167]

실시예 90: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-아미노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1168]

단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판 카르복실레이트. 0℃에서 DCM (78 mL) 및 DMF (15 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로판 옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (2.5 g, 4.43 mmol)의 용액에 DIPEA (1.2 mL, 7.00 mmol), HATU (1.9 g, 5.13 mmol), 및 (3S,4R)-3-아미노-4-((4-((히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아 졸-2-일)메틸)아제티딘-2-온 (0.92 g, 4.67 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물 을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실 리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 75%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.98분, m/z = 717.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1169]

단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레 이트. THF (21 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)

시클로프로판카르복실레이트 (1.8 g, 2.57 mmol)의 용액에 MnO<sub>2</sub> (4.9 g, 56.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 THF 세척액 (250 mL)으로 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.4 g, 76%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.04분, m/z = 715.3 (M+H). 방법 2m\_산성.

[1170]

단계 3: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 DCE (4 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (370 mg, 0.52mmol)의 용액에 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (180 mg, 1.04 mmol) 및 소듐 트리아세톡시히드로보레이트 (165 mg, 0.78 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.99분, m/z = 873.2 (M+1). 방법 2m\_산성.

[1171]

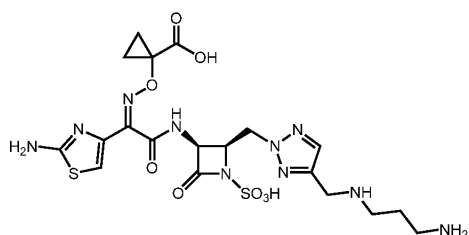
단계 4: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 DMF (6 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (0.45 g, 0.52 mmol)의 용액에 Boc-무수물 (0.24 mL, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, DIPEA (0.18 mL, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 36시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 5% LiCl, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.40 g, 80%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.26분, m/z = 973.3 (M+H). 방법 2m\_산성.

[1172]

단계 5: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0°C에서 DMF (5 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (0.40 g, 0.41 mmol)의 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF (0.63 g, 4.12 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5%LiCl (수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.42 g, 97%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.10분, m/z = 1053.6 (M+H). 방법 2m\_산성.

[1173]

단계 6: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-아미노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1174]

[1175]

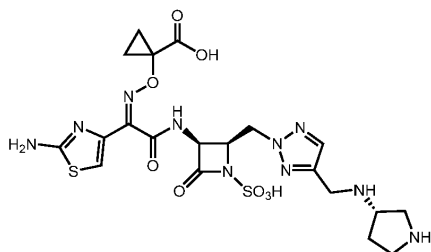
(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산.

노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (0.5 g, 0.48 mmol), DCM (2.5 mL), 및 TFA (1 mL, 13 mmol)를 사용하여 1.5시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (123 mg, 42%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 587.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1176]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.39 (br s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 5.33 (dd,  $J$  = 9.0, 5.5 Hz, 1 H), 4.84 (dd,  $J$  = 14.3, 4.5 Hz, 1 H), 4.73-4.61 (m, 1 H), 4.61-4.48 (m, 1 H), 4.27-4.14 (m, 2 H), 3.02-2.89 (m, 3 H), 2.85 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 1.85 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 3H) 1.32-1.04 (m, 6 H);

[1177]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.67 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 5.04-4.88 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.16 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 1.26-1.08 (m, 2H).

[1178] 실시예 91: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((S)-피롤리딘-3-일아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

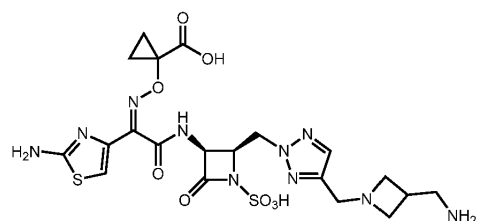


[1179]

[1180] 단계 3에서 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.3분,  $m/z$  = 599.0 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1181]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.18 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 9.04-8.59 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.24 (br s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 5.35 (dd,  $J$  = 9.0, 5.5 Hz, 1 H), 4.93-4.81 (m, 1 H), 4.68-4.60 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.24 (br s, 2 H), 3.95-3.79 (m, 1 H), 2.27-2.11 (m, 1 H), 2.04-1.90 (m, 1 H), 1.38-1.06 (m, 4 H).

[1182] 실시예 92: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(아미노메틸)아제티딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



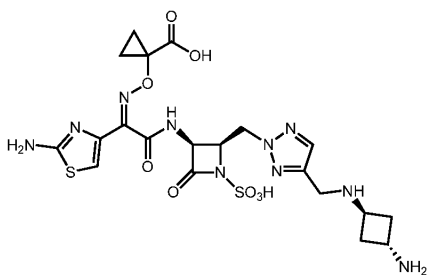
[1183]

[1184] 단계 3에서 tert-부틸 (아제티딘-3-일메틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다.

LCMS:  $R_t = 0.46$ 분,  $m/z = 599.4$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1185]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.84 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 5.56 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.89 (m, 2 H) 4.52 (s, 2 H) 4.35 (m, 2 H) 4.23-4.03 (m, 2 H) 3.38 - 3.21 (m, 3 H) 1.31 (m, 2 H) 1.18 (m, 2 H).

[1186] 실시예 93: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((1r,3R)-3-아미노시클로부틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

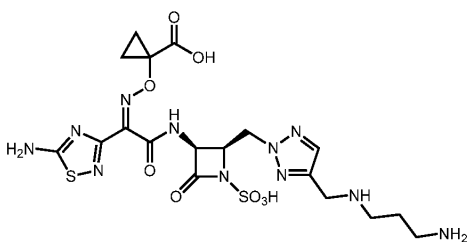


[1187]

[1188] 단계 3에서 tert-부틸 ((1r,3r)-3-아미노시클로부틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시 카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.46$ 분,  $m/z = 599.3$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1189]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.82 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.58 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 5.04-4.84 (m, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 4.14-4.00 (m, 2 H), 2.81-2.60 (m, 4 H) 1.26 (s, 2 H), 1.19-1.06 (m, 2 H).

[1190] 실시예 94: (((Z)-1-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-아미노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판 카르복실산.

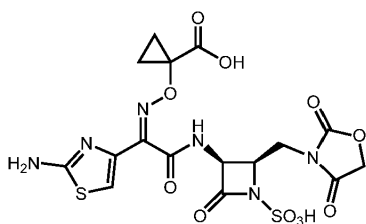


[1191]

[1192] (Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트산을 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.29$ 분,  $m/z = 588.0$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1193]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.53-9.29 (m, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H) 5.40-5.28 (m, 1 H), 4.82-4.69 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.21 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H), 3.00-2.91 (m, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 1.91-1.74 (m, 2 H), 1.37-1.04 (m, 4 H).

[1194] 실시예 95: 1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((2,4-디옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1195]

[1196]

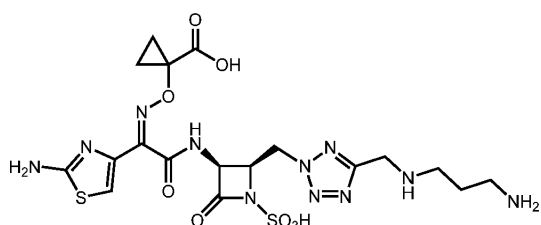
벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 및 옥사졸리딘-2,4-디온을 사용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.31$ 분,  $m/z = 533.0$  (M+1) 방법 2m<sub>2</sub>산성;

[1197]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.23 (s, 1 H), 5.42 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.86-4.83 (m, 3 H), 4.07 (dd, J = 14.5, 9.8 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J = 14.5, 3.9 Hz, 1 H), 1.58-1.52 (m, 2 H), 1.51-1.45 (m, 2 H).

[1198]

실시예 96: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-((3-아미노프로필)아미노)메틸)-2H-테트라졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1199]

[1200]

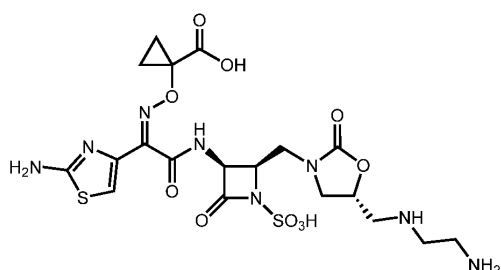
벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 및 5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-테트라졸을 사용하여 실시예 54 및 90에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.31$ 분,  $m/z = 588.4$  (M+1) 방법 2m<sub>2</sub>산성;

[1201]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.41 (br s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.38-5.32 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1 H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 2 H), 1.18-1.08 (m, 1 H).

[1202]

실시예 97: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((2-아미노에틸)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1203]

[1204]

tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 26과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.380$ 분,  $m/z = 591.1$  (M+1) 방법 2m<sub>2</sub>산성;

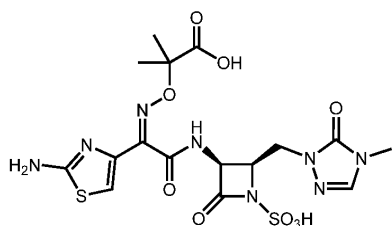
[1205]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  6.93 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J



= 15.0, 8.1 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.25-3.01 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 2H).

[1206] 실시예 98: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

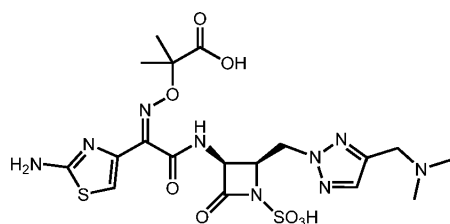


[1207]

[1208] 1-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 및 (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산을 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 531.0 (M-1);

[1209]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H, 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.14 (dd, J = 15.2 및 7.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 15.2 및 4.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[1210] 실시예 99: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((디메틸아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

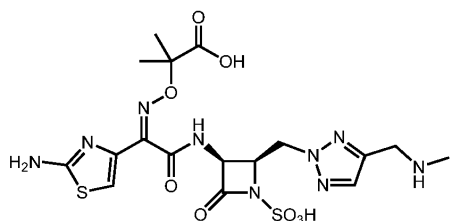


[1211]

[1212] N,N-디메틸-1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄아민을 사용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 560.2 (M+1);

[1213]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

[1214] 실시예 100: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((메틸아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



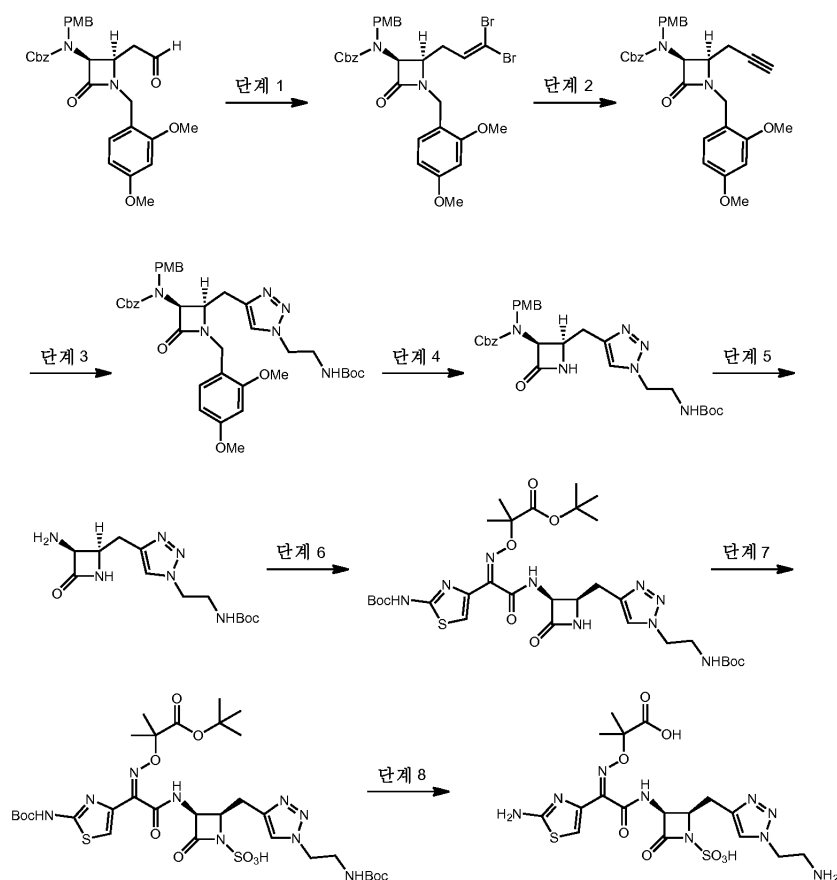
[1215]

[1216] tert-부틸 ((2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: m/z = 544.1 [M-H]<sup>-</sup>;

[1217]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.73 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

[1218]

실시예 101: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-아미노에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1219]

[1220]

단계 1: 벤질 ((2R,3S)-2-(3,3-디브로모알릴)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트. 0°C에서 DCM (1 mL) 중 PPh<sub>3</sub> (302.4 mg, 1.15 mmol)의 용액에 CBr<sub>4</sub> (192 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, DCM (800 µL) 중 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-(2-옥소에틸)아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (152.7 mg, 0.29 mmol)의 용액에 이어서 DCM (800 µL) 세척액을 적가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% EtOAc-Hept)에 의해 정제하여 표제 화합물 (162 mg, 82%)을 획득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.2분, m/z = 689.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1221]

벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-(2-옥소에틸)아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트의 제조: -10°C (염-빙조)에서 DMF (33.8 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((E)-2-메톡시비닐)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (실시예 82, 단계 1, 1.44 g, 3.38 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 162 mg, 4.05 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, p-메톡시벤질클로라이드 (506, µL, 3.71 mmol)를 첨가하였다. 0°C로 가온하고, 추가로 30분 동안 교반한 후, 이것을 NH<sub>4</sub>Cl (수성, 포화)로 킨칭한 다음, EtOAc 및 LiCl (5% 수성)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 물질을 실시예 82, 단계 2에 기재된 조건으로 처리한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-Hept, 0-70%)로 정제하여 표제 화합물 (684 mg, 38%)을 획득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.97분, m/z = 533.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1222]

단계 2: 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-(프로프-2-인-1-일)아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트. tert-부틸리튬 (0.291 mL, 0.494 mmol)을 -78°C에서 THF (부피: 3.4 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-(3,3-디브로모알릴)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (162 mg, 0.235 mmol)의

용액에 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켄칭하고, 물 및  $\text{EtOAc}$ 로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을  $\text{EtOAc}$  (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 ( $\text{EtOAc}$ -Hept, 0-40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (98 mg, 79%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.08분,  $m/z$  = 529.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1223] 단계 3: 벤질 ((2R,3S)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트. DMSO (1.2 mL), tert-부탄올 (1.2 mL) 및 물 (1.2 mL)의 혼합물 중 벤질 ((3S,4R)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-4-(프로프-2-인-1-일)아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (95.6 mg, 0.18 mmol)의 용액에 황산구리 (II) 5수화물 (4.5 mg, 0.018 mmol), 소듐 L-아스코르베이트 (35.8 mg, 0.18 mmol) 및 N-Boc-2-아지도에틸아민 (76 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 12시간 동안 교반한 후, 추가의 황산구리 (II) 5수화물 (10.6 mg, 0.23 당량), 소듐 L-아스코르베이트 (37.4 mg, 1.04 당량) 및 N-Boc-2-아지도에틸아민 (82.1 mg, 2.44 당량)을 첨가하였다. 총 4일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을  $\text{EtOAc}$  및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을  $\text{EtOAc}$  (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{LiCl}$  (5% 수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 ( $\text{EtOAc}$ -Hep, 0-40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (57.2 mg, 44%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.06분,  $m/z$  = 715.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1224] 단계 4: 벤질 ((2R,3S)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트. 벤질 ((2R,3S)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (57.2 mg, 0.080 mmol),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (762  $\mu\text{l}$ ), 물 (381  $\mu\text{l}$ ), 칼륨 퍼옥시디술페이트 (31 mg, 0.12 mmol), 및 인산칼륨, 이염 기성 (19 mg, 0.109 mmol)을 사용하여 실시예 82 단계 5와 유사한 방식으로 제조하였다. 20.2 mg. LCMS:  $R_t$  = 0.89분,  $m/z$  = 565.3 (M+1). 방법 2m\_산성.

[1225] 단계 5: tert-부틸 2-(4-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)카르바메이트. MeOH (0.68 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (20.2 mg, 0.036 mmol)의 슬러리에 Pd 블랙 (19 mg, 0.018 mmol) 및 포름산 (31  $\mu\text{l}$ , 0.711 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 추가의 Pd 블랙 (9.7 mg)을 첨가하였다. 실온에서 추가로 5.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀룰로스를 통해 MeOH 용리액으로 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 이것을 단계 6에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.396분,  $m/z$  = 311.1 (M+1). 방법 2m\_산성.

[1226] 단계 6: tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트.

[1227] (Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (18.55 mg, 0.043 mmol), HATU (17.7 mg, 0.047 mmol), DCM:DMF (1:3, 800  $\mu\text{l}$ ), DIPEA (18.86  $\mu\text{l}$ , 0.108 mmol), tert-부틸 2-(4-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)카르바메이트 (11.17 mg, 0.036 mmol)를 사용하여 실시예 82 단계 7과 유사한 방식으로 제조하였다. 6.5 mg. LCMS:  $R_t$  = 0.971분,  $m/z$  = 722.4 (M+1). 방법 2m\_산성.

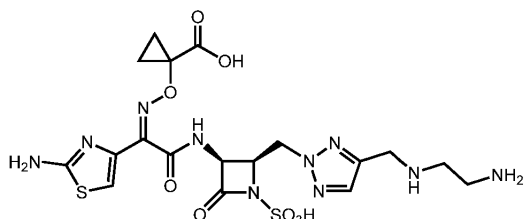
[1228]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.34 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 4.19 (dt, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 3H), 3.13 (ddd, J = 15.0, 11.8, 6.0 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 15.2, 9.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.53 (d, J = 1.4 Hz, 14H), 1.49 (s, 7H), 1.46 (d, J = 1.7 Hz, 15H), 1.38 (s, 14H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1229] 단계 7: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. tert-부틸 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (6.5 mg, 9.00  $\mu\text{mol}$ ), DMF (200  $\mu\text{l}$ ),  $\text{SO}_3 \cdot$

DMF (5.8 mg, 0.037 mmol)를 사용하여 실시예 82 단계 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 이것을 단계 8에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.911분,  $m/z$  = 802.1 (M+1). 방법 2m\_산성.

[1230] 단계 8: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-아미노에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)-2-메틸프로판산. ((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(tert-부톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-(((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (7.22 mg, 9.00  $\mu$ mol), DCM (200  $\mu$ l) 및 TFA (50  $\mu$ l, 649  $\mu$ mol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.2 mg, 24%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.487분,  $m/z$  = 546.2 (M+1). 방법 2m\_산성.

[1231] 실시예 102: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

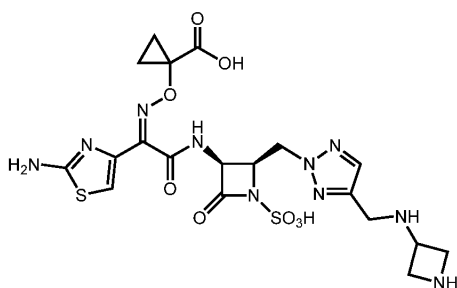


[1232]

[1233] 단계 3에서 tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 573.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1234]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1.0 H), 7.75 (s, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 5.42-5.28 (m, 1 H), 4.86 (dd,  $J$  = 14.3, 4.1 Hz, 1 H), 4.72-4.59 (m, 1 H), 4.53 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.5, 4.3 Hz, 1 H), 4.24-4.09 (m, 2 H), 3.10-2.97 (m, 5 H), 1.34-1.19 (m, 3 H), 1.19-1.06 (m, 1H).

[1235] 실시예 103: 1-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아제티딘-3-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



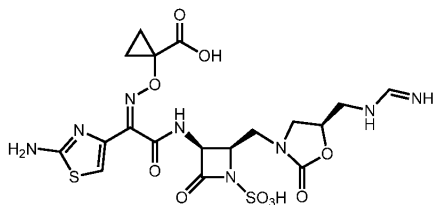
[1236]

[1237] 단계 3에서 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 585.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1238]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.04-4.87 (m, 3H), 4.52-4.36 (m, 5H), 4.35 (s, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H).

[1239] 실시예 104: 1-(((Z)-2-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(포름이미드아미도)메틸)-2-옥소옥사졸

리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



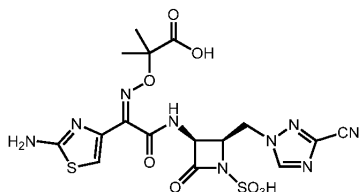
[1240]

[1241]

에틸 포름아미데이트-HCl을 사용하여 실시예 26과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.29$ 분,  $m/z = 575.0$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성.

[1242]

실시예 105: 2-(((Z)-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.



[1243]

[1244]

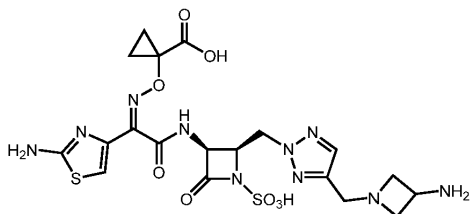
1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴을 사용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $m/z = 526.0$  [ $M-H$ ];

[1245]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.20-4.77 (m, 3H), 1.31 (s, 6H).

[1246]

실시예 106: 1-(((Z)-((2-(((2R,3S)-2-((4-((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1247]

[1248]

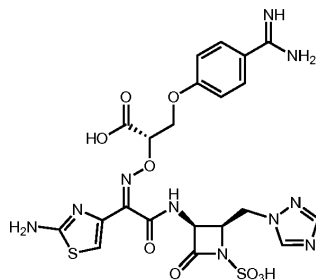
단계 3에서 tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-((1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 술폰닐화 단계에서 추가의 후처리가 존재하였음을 제외하고는 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 술폰닐화 생성물을 MeOH 중 피리딘으로 40°C에서 1시간 동안 처리하여 아제티딘 상 과다-술폰닐화 생성물을 제거하였다. LCMS:  $R_t = 0.30$ 분,  $m/z = 585.2$  ( $M+1$ ) 방법 2m\_산성;

[1249]

$^1H$  NMR (500 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.76 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.50 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 4.97-4.89 (m, 1 H), 4.89-4.77 (m, 2 H), 4.56-4.48 (m, 3 H), 4.46-4.35 (m, 3 H), 1.29-1.18 (m, 2 H), 1.15-1.08 (m, 2 H).

[1250]

실시예 107: (S)-2-(((Z)-((2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-3-(4-카르바미도일페녹시)프로판산.



[1251]

[1252] (R)-벤즈히드릴 2-(아미노옥시)-3-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)카르바미도일)페녹시)프로파노에이트 (WO2013110643에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 68과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.30분,  $m/z$  = 623.4 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1253]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.14 (s, 2 H), 8.68 (br s, 2 H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2 H), 7.28 (br s, 2 H), 6.95 (br s, 1H), 6.79 (s, 1 H), 6.55 (br s, 1 H), 5.19-5.11 (m, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 4.28-4.22 (m, 1H).

[1254] 실시예 108:  
1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1255] 단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. DCM (61.9 ml, 비: 1) 및 DMF (61.9 ml, 비: 1) 중 0°C의 (Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (6.66 g, 12.38 mmol)의 용액에 DIPEA (6.49 ml, 37.2 mmol) 및 HATU (5.65 g, 14.86 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, (3S,4S)-3-아미노-4-(히드록시메틸)아제티딘-2-온 (1.44 g, 12.38 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세톤-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.4 g, 56%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.97분,  $m/z$  = 636.1 (M+1), 방법 2m\_산성.

[1256]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.80 (br s, 1H), 9.08 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.48-7.32 (m, 5 H), 7.32-7.15 (m, 6 H), 6.84 (s, 1 H), 5.20 (ddd,  $J$  = 9.2, 5.1, 0.9 Hz, 1 H), 4.77 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 1 H), 3.47-3.33 (m, 1 H), 1.56-1.33 (m, 13 H).

[1257] 단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2S,3S)-2-((메틸술포닐)옥시)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. THF (15.7 ml) 중 0°C의 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (1 g, 1.57 mmol)의 용액에 TEA (0.66 ml, 4.7 mmol) 및  $\text{MsCl}$  (25  $\mu\text{l}$ , 0.32 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 714.1 (M+1), 방법 2m\_산성.

[1258] 단계 3: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(아지도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. DMF (20 ml) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2S,3S)-2-((메틸술포닐)옥시)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (1.3 g, 1.82 mmol)의 용액에  $\text{NaI}$  (0.82 g, 5.5 mmol) 및 아지드화나트륨 (0.83 g, 12.8 mmol)을 첨가하였다. 60°C에서 6시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙냉수로 쿨링하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (689 mg, 57%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.02분,  $m/z$  = 661.1 (M+1), 방법 2m\_산



성.

[1259] 단계 4: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(아미노메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. THF (10 mL) 및 MeOH (1.3 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(아지도메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (689 mg, 1.04 mmol)의 용액에 Ph<sub>3</sub>P (301 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (369 mg, 56%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.88분, m/z = 635.1 (M+1), 방법 2m\_산성.

[1260] 단계 5: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. DCE (2.9 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(아미노메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (199 mg, 0.29 mmol)의 용액에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (84 mg, 0.30 mmol) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (181 mg, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.10분, m/z = 900.0 (M+1), 방법 2m\_산성.

[1261] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.16 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.45-7.18 (m, 16 H), 6.83 (s, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.28 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.79-3.67 (m, 1 H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 13H).

[1262] 단계 6: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. DCM (1.7 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (150 mg, 0.167 mmol)의 용액에 피페리딘 (16.50 μl, 0.167 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, CH<sub>3</sub>CN/물 혼합물 중에 동결건조시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.93분, m/z = 678.5 (M+1), 방법 2m\_산성.

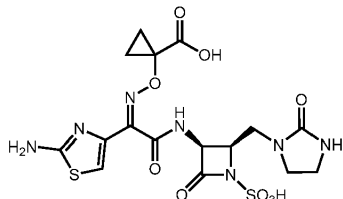
[1263] 단계 7: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 클로로포름 (2.7 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (90 mg, 0.133 mmol)의 용액에 CDI (43.1 mg, 0.266 mmol) 및 TEA (111 μl, 0.797 mmol)를 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (46 mg, 49%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.95분, m/z = 704.0 (M+1), 방법 2m\_산성.

[1264] 단계 8: (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술폰산, (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((3-옥소-1,2,4-트리아지딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. DMF (654 μl) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (46 mg, 65 μmol)의 용액에 SO<sub>3</sub> · DMF (100 mg, 0.654 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로

회석하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (50 mg, 98%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.84분, m/z = 784.0 (M+1), 방법 2m\_산성. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.

[1265]

단계 9: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1266]

[1267]

(3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술포산, (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((3-옥소-1,2,4-트리아지딘-1-일)메틸)아제티딘-1-술포산 (48 mg, 61 μmol), DCM (0.61 mL), 및 TFA (0.28 mL, 3.7 mmol)를 사용하여 4시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.6 mg, 10%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.45분, m/z = 518.1 (M+1), 방법 2m\_산성;

[1268]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.01 (s, 1 H), 5.32 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.53-4.39 (m, 1 H), 3.61 (dd, J = 14.8, 6.9 Hz, 1 H), 3.56- 3.41 (m, 2 H), 3.35-3.21 (m, 3 H), 1.46-1.19 (m, 4 H).

[1269]

실시예 109: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4,5-비스(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1270]

단계 1: 0°C에서 DMF (14 mL) 중 디-tert-부틸이미노디카르보네이트 (1.02 g, 4.60 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.19 g, 4.83 mmol)을 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 추가의 DMF (20 mL)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 1,4-디클로로부트-2-인 (0.91 mL, 9.20 mmol)을 신속하게 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 LiCl의 차가운 용액 (5% 수성)에 부었다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (467 mg, 33%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.07분, m/z = 326.0 (M+Na), 방법 2m\_산성;

[1271]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.13 (t, J = 1.9 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=1.9 Hz, 2 H), 1.57-1.51 (m, 18H).

[1272]

단계 2: 문헌 [Sharpless, K. B. Synthesis. 2005, 9, 1514]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 1,4-디옥산 (5.8 mL) 및 물 (1.9 mL) 중 단계 1로부터의 중간체 (466 mg, 1.53 mmol)의 용액에 아지드화나트륨 (401 mg, 6.17 mmol)에 이어서 염화암모늄 (167.8 mg, 3.14 mmol)을 첨가하였다. 75°C로 11시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵, 0-40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (224 mg, 41%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.90분, m/z = 354.1 (M+1), 방법 2m\_산성;

[1273]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.87 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.50 (s, 18H).

[1274]

단계 3: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아지도메틸)-5-((비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 THF (4 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-

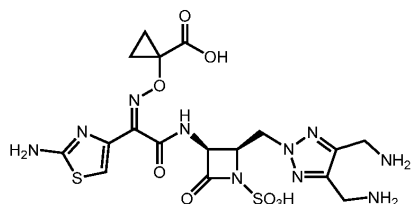
((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2S,3S)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (202 mg, 0.32 mmol), 단계 2로부터의 중간체 (136 mg, 0.38 mmol) 및 트리페닐포스핀 (100 mg, 0.38 mmol)의 슬러리에 DIAD (0.079 mL, 0.38 mmol)를 적가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-Hep, 0-70%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.27분,  $m/z$  = 971.5 (M+1), 방법 2m\_산성;

[1275]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.38 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.56 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 7H), 6.84 (s, 1H), 5.41 (dd,  $J$  = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 2H), 4.51 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 39.1 Hz, 31H).

[1276] 단계 4: (2R,3S)-2-((4-(아지도메틸)-5-((비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. 0°C에서 DMF (530  $\mu$ l) 중 벤즈히드릴 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아지도메틸)-5-((비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (103 mg, 0.11  $\mu$ mol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (33.5 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.16분,  $m/z$  = 1051.6 (M+1), 방법 2m\_산성. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다.

[1277] 단계 5: (2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-((비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산.  $\text{N}_2$  하에 EtOAc (1.1 mL) 및 EtOH (0.22 mL) 중 (2R,3S)-2-((4-(아지도메틸)-5-((비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (111 mg, 0.11 mmol)의 용액에 Pd-C (22 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 재충전하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 EtOAc 및 EtOH 세척액으로 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.06분,  $m/z$  = 1025.7 (M+1), 방법 2m\_산성.

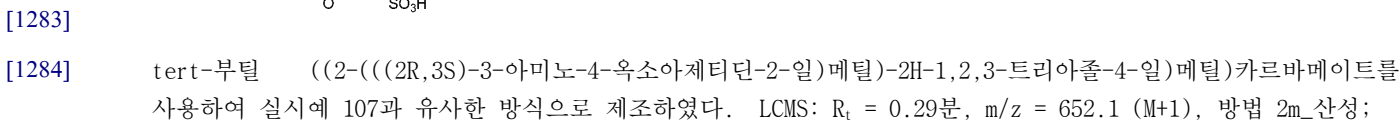
[1278] 단계 6: 1-(((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1279]

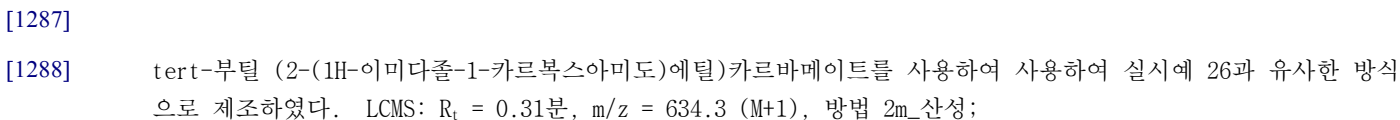
[1280] (2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-((비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (109 mg, 0.11  $\mu$ mol), DCM (1.1 mL), 및 TFA (0.49 mL, 6.36 mmol)를 사용하여 2시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 19%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.46분,  $m/z$  = 559.2 (M+1), 방법 2m\_산성;

[1281]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.16 (s, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.07-4.88 (m, 3H), 4.34 (s, 4H), 1.39-1.13 (m, 4H).



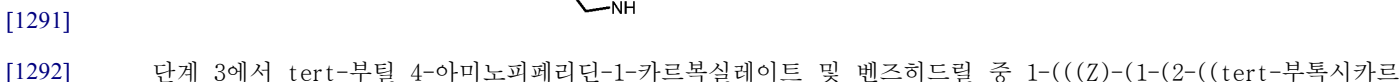
[1285] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.35-5.28 (m, 1 H), 4.97-4.91 (m, 1 H), 4.77-4.70(m, 1 H), 4.61-4.55 (m, 2 H), 4.38-4.29(m, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.00(s, 2H).

[1286] 실시예 111: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((3-(2-아미노에틸)우레이도)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판 카르복실산.



[1289] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.68 (br s, 2 H), 7.28 (br s, 2 H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31-6.20 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 8.9, 5.83 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.24-4.12(m, 1H), 3.69-3.58(m, 1H), 2.90-2.75(m, 2H), 1.38-1.27 (m, 4H).

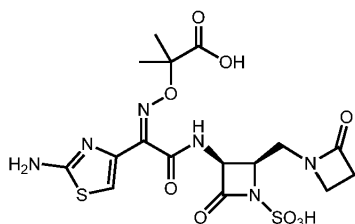
[1290] 실시예 112: 1-((Z)-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((피페리딘-4-일아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아세티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카복실산.



보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.31$ 분,  $m/z = 613.5$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1293]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.73 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.90 (q,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 4.85-4.74 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.53-3.37 (m, 2 H), 3.09-2.88 (m, 2 H), 2.29 (t,  $J = 12.5$  Hz, 2 H), 1.87-1.66 (m, 2 H), 1.25-1.12 (m, 2 H), 1.11-0.95 (m, 2 H).

[1294] 실시예 113: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((2-옥소아제티딘-1-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

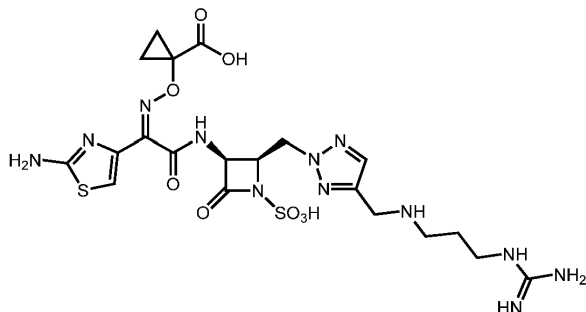


[1295]

[1296] 3-브로모프로판산을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $m/z = 503.0$  [M-H];

[1297]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6.95 (s, 1H), 5.27 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.76 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[1298] 실시예 114: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-구아니디노프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

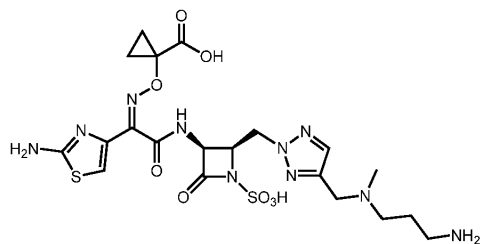


[1299]

[1300] 단계 3에서 N-(3-아미노프로필)-N'-tert-부톡시카르보닐 구아니딘 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.55$ 분,  $m/z = 629.4$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1301]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.80 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.68-5.57 (m, 1 H), 5.05-4.90 (m, 2 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.29-3.21 (m, 2 H), 3.19-3.08 (m, 2 H), 2.02-1.91 (m, 2 H), 1.29-0.94 (m, 4 H).

[1302] 실시예 115: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-아미노프로필)(메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1303]

[1304]

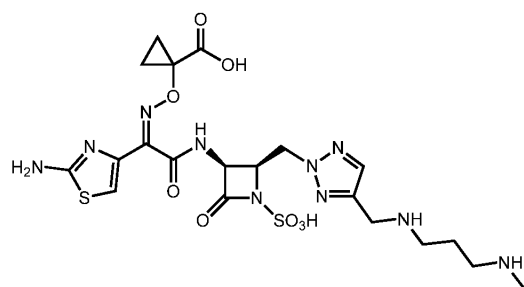
단계 3에서 tert-부틸 (3-(메틸아미노)프로필)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.53$ 분,  $m/z = 601.4$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1305]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.91 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 5.55 (d, 1 H,  $J = 6.1$  Hz), 5.06-4.88 (m, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.06 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.89 (s, 3 H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.30-1.07 (m, 4H).

[1306]

실시예 116: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1307]

[1308]

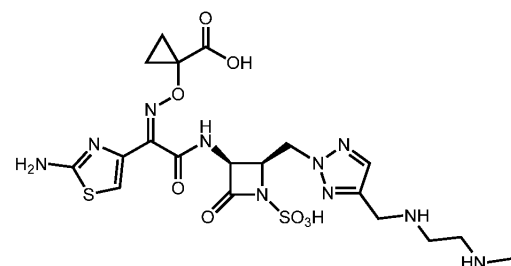
단계 3에서 tert-부틸 (3-아미노프로필)(메틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.48$ 분,  $m/z = 601.4$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1309]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.82 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.66-5.53 (m, 1 H), 5.03-4.87 (m, 3 H), 4.37 (s, 2 H), 3.21-3.05 (m, 4 H), 2.68 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 2 H), 1.30-1.04 (m, 4 H).

[1310]

실시예 117: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1311]

[1312]

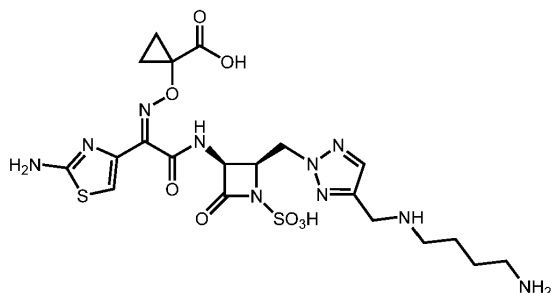
단계 3에서 tert-부틸 중 (2-아미노에틸)(메틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.48$ 분,  $m/z = 601.4$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;



노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.44$ 분,  $m/z = 587.2$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1313]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.82 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.58 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 5.02-4.82 (m, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 3.55-3.40 (m, 4H), 2.75 (s, 3 H), 1.30-1.04 (m, 4 H).

[1314] 실시예 118: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((4-아미노부틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1315]

[1316] 단계 3에서 tert-부틸 (4-아미노부틸)카르바메이트 및 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.32$ 분,  $m/z = 601.3$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1317]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.71 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.48 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.95-4.69 (m, 3 H), 4.24 (s, 2 H), 3.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.77-1.51 (m, 4 H), 1.23-1.12 (m, 2 H), 1.12-0.90 (m, 2 H).

[1318] 실시예 119: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1319] 단계 1: tert-부틸 (3-(3-벤조일티오우레이도)프로필)카르바메이트. 문헌 [Jubian et al. Angew.Chem, 1995, 107, 1343 and Rasmussen et al. Synthesis, 1988, 456]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 아세톤 (10 mL) 중 벤조일 이소티오시아네이트 (0.93 g, 5.70 mmol)의 용액에 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (0.95 g, 5.45 mmol)를 첨가하였다. 60°C에서 2.5시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.83 g, 43%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.93$ 분,  $m/z = 338.0$  (M+1) 방법 2m\_산성.

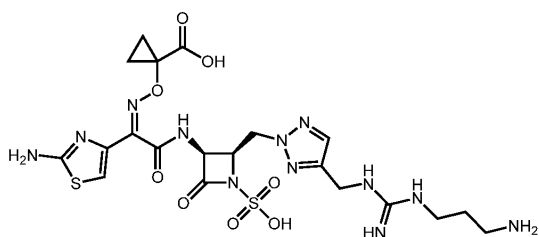
[1320] 단계 2: tert-부틸 (3-티오우레이도프로필)카르바메이트. MeOH (15 mL) 중 tert-부틸 (3-(3-벤조일티오우레이도)프로필)카르바메이트 (0.83 g, 2.45 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (1.96 mL, 2.45 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 9%, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  함유)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.83 g, 43%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.47$ 분,  $m/z = 234.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1321] 단계 3: tert-부틸 (3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)프로필)카르바메이트. MeOH (8 mL) 중 tert-부틸 (3-티오우레이도프로필)카르바메이트 (0.29 g, 1.28 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (80  $\mu\text{L}$ , 1.29 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 중합체 지지체 상 중탄산염 (0.5 g, 3.5mmol  $\text{NaCO}_3/\text{g}$  수지)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 목적 생성물을 N-메틸화 생성물, tert-부틸 (3-(3-메틸티오우레이도)프로필)카르바메이트 (0.28 g, 87%, 2:1 비)와 함께 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.44$ 분 및 0.49분,  $m/z = 248.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1322] 단계 4: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(3-이미노-11,11-디메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-

트리아자도데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산. 실온에서 디옥산 (1 mL, 비: 2) 중 tert-부틸 (3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)프로필)카르바메이트 (32.1 mg, 87  $\mu$ mol)의 용액에 트리에틸아민 (30  $\mu$ L, 0.22 mmol), 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산 (실시예 19, 23 mg, 43  $\mu$ mol), 및 DMF (0.5 mL, 비: 1)를 첨가하였다. 60°C로 17시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 톨루엔으로 공비혼합하고, 고진공 상에 건조시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.51분,  $m/z$  = 729.6 (M+1), 방법 2m\_산성.

[1323] 단계 5: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

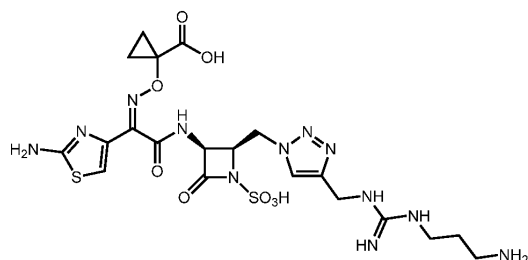


[1324]

[1325] 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(3-이미노-11,11-디메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자도데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산 (37 mg, 15  $\mu$ mol), DCM (0.8 mL), 및 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)를 사용하여 1.5시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.2 mg, 20%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.39분,  $m/z$  = 629.2 (M+1), 방법 2m\_산성;

[1326]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.98-4.89 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.01 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H).

[1327] 실시예 120: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



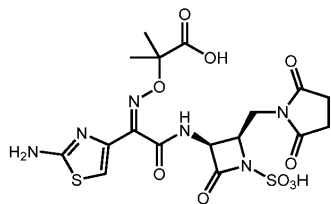
[1328]

[1329] tert-부틸 (3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)프로필)카르바메이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.30분,  $m/z$  = 629.1 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1330]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.97 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.42 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.87-4.78 (m, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.98-2.93 (m, 1 H), 2.64 (s, 1 H), 1.87 (dt, J = 14.9, 7.18 Hz, 3 H), 1.33-1.25 (m, 3 H), 1.21-1.10 (m, 4 H).

[1331] 실시예 121: 2-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)-2-메틸프로판산.

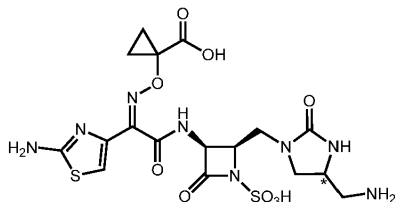


[1332]

[1333] 피롤리딘-2,5-디온을 사용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.55$ 분,  $m/z = 533.3$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1334]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ : $\text{D}_2\text{O}$  (1:1)):  $\delta$  6.94 (s, 1 H), 5.18 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 4.53-4.43 (m, 1 H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1 H) 2.53 (s, 4 H), 1.40 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H).

[1335] 실시예 122: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



[1336]

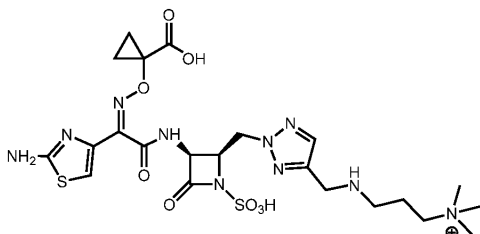
[1337] 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-((tert 부톡시 카르보닐)아미노)프로필)아미노)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트를 사용하여 실시예 108과 유사한 방식으로 제조하였다. 부분입체이성질체 A: 3.1 mg. LCMS:  $R_t = 0.65$ 분,  $m/z = 547.1$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1338]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.12 (s, 1H), 5.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.84 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 1.46 (br s, 3H), 1.36 (br s, 3H).

[1339] 부분입체이성질체 B: 2.9 mg, LCMS:  $R_t = 0.65$ 분,  $m/z = 547.1$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1340]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.12 (s, 1H), 5.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 3H), 1.47 (br s, 3H), 1.37 (br s, 3H).

[1341] 실시예 123: 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((1-카르복시시클로프로폭시)이미노)아세트 아미도)-4-옥소-1-술포아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-N,N,N-트리메틸프로판-1-아미늄.



[1342]

[1343]  $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^1$ -트리메틸프로판-1,3-디아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.51$ 분,  $m/z = 629.5$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1344]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.81 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.70-5.63 (m, 1 H), 5.03-4.93 (m, 3 H), 4.83-

4.82 (m, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.44-3.37 (m, 2 H), 3.22-3.16 (m, 2 H), 3.07 (s, 9 H), 2.26-2.17 (m, 2 H), 1.29-1.10 (m, 4 H).

[1345] 실시예 124: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-아미노부탄아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1346] 단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((메틸술포닐)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0℃에서 DCM (2.5 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (178 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA (65  $\mu$ L, 0.37 mmol)의 용액에 MsCl (25  $\mu$ L, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1 시간 후, 반응 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 0.2 N HCl 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (190 mg, 96%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.05분, m/z = 795.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

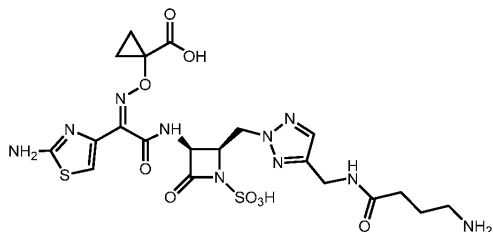
[1347] 단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. EtOH (2 mL, 비:1) 및 THF (2 mL, 비:1) 중 수성 NH<sub>4</sub>OH (2 mL, 28-30wt%)의 용액에 -5℃에서 THF (1 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((메틸술포닐)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (190 mg, 0.24 mmol)의 용액을 적가하였다. -5℃에서 1시간 및 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 40 mL로 희석하고, 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성) 10 mL로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 5-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 49%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.87분, m/z = 716.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1348] 단계 3: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0℃에서 DCM (2 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산 (30.7 mg, 0.15 mmol)의 용액에 DIPEA (35  $\mu$ L, 0.20 mmol) 및 HATU (65 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (90 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM (40 mL)으로 희석하고, 2M 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 5-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 46%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.07분, m/z = 901.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1349] 단계 4: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (0.47 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (42 mg, 47  $\mu$ mol)의 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF (74 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 추가로 10 당량의 SO<sub>3</sub>·DMF를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (60 mL) 및 염수 (40 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (45.3 mg, 99%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.96분, m/z = 981.6 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1350] 단계 5: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-아미노부탄아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포

포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1351]

[1352]

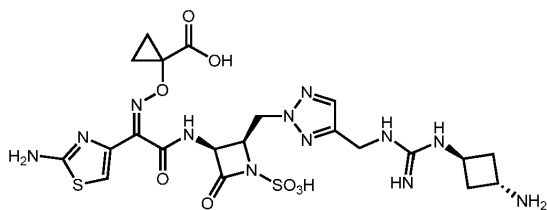
(2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (47 mg, 48  $\mu$ mol), DCM (0.5 mL), 및 TFA (0.2 mL, 2.87 mmol)를 사용하여 2시간 동안 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM과 빙수 사이에 분배하였다. 수층을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 LCMS:  $R_t$  = 0.53분,  $m/z$  = 615.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1353]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.63 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.58-5.49 (m, 1 H), 4.96-4.83 (m, 3 H), 4.41 (br s, 2 H), 3.06-2.90 (m, 2 H), 2.44-2.28 (m, 2 H), 1.98-1.83 (m, 2 H), 1.38-1.04 (m, 4 H).

[1354]

실시예 125: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1355]

[1356]

tert-부틸 ((1R,3R)-3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)시클로부틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.33분,  $m/z$  = 641.0 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1357]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.72 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.58 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.53 (s, 2 H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H).

[1358]

실시예 126: 1-(((Z)-2-((1-2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-((아제티딘-3-일)메틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1359]

단계 1: tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트.

[1360]

벤질 ((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 제조. DCM (4 mL) 중 NH-Boc [벤질 ((2R,3S)-2-((4-((아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트] (368 mg, 0.86 mmol)의 용액에 TFA (1.05 mL, 13.68 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 TFA 염 (정량적으로 가정됨)으로서 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.43분,  $m/z$  = 331.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1361]

tert-부틸 3-((N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복스이미드)아미도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트



이트의 제조. 0℃에서 THF (80 mL) 중 비스-Boc-피라졸카르복시아미딘 (2.49 g, 8.01 mmol), N-Boc-3-히드록시메틸아제티딘 (1.50 g, 8.01 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.10 g, 8.01 mmol)의 용액에 DIAD (1.62 g, 8.01 mmol)를 적가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 10% EtOAc/헵탄 중에 용해시켜 트리페닐포스핀 옥시드로 연화처리하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-35%)에 의해 크로마토그래피하여 표제 화합물 (1.6 g, 41%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.12분,  $m/z$  = 480.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1362] tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조. 디옥산 (6 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (340 mg, 0.77 mmol)의 용액에 DIPEA (0.147 mL, 0.842 mmol) 및 디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 3-((N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복시이미드아미도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (367 mg, 0.765 mmol)의 용액을 첨가하였다. 60℃로 12시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-95%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (390 mg, 69%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.94분,  $m/z$  = 742.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1363] 단계 2: tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트. EtOH (10 mL) 및 MeOH (10.00 mL) 중 tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (390 mg, 0.526 mmol)의 용액에 Pd/C (5%, 112 mg, 53  $\mu$ mol)를 첨가하고, 수소 풍선을 배기 후에 첨가하고, H<sub>2</sub>로 재충전 하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (302 mg, 95%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.74분,  $m/z$  = 608.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

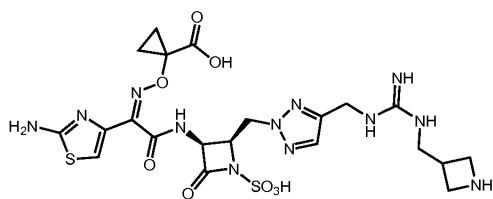
[1364] 단계 3: tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트. DMF (6 mL, 비: 1) 및 DCM (6 mL, 비: 1) 중 tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (309 mg, 0.51 mmol) 및 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (273 mg, 0.51 mmol)의 용액에 HATU (232 mg, 0.61 mmol)에 이어서 DIPEA (0.22 mL, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, EtOAc를 반응 혼합물에 첨가하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-95%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (330 mg, 58%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.15분,  $m/z$  = 1127.8 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1365] 단계 4: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0℃에서 DMF (2 mL) 중 tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (330 mg, 0.29 mmol)의 용액에 DMF (1 mL) 중 SO<sub>3</sub> · DMF (359 mg, 2.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (300 mg, 85%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.25분,  $m/z$  = 1208.7 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1366] 단계 5: 1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(아제티딘-3-일)메틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카



르복실산.



[1367]

[1368]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)-3-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (300 mg, 0.248 mmol), DCM (3 mL) 및 TFA (1.90 mL, 24.85 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 24 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19 mg, 12%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.32분,  $m/z$  = 641.3 (M+1), 방법 2m\_산성;

[1369]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.26 (br s, 1 H), 8.79 (br s, 3 H), 7.78-7.54 (m, 3H), 7.14 (s, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 5.06 (br s, 1 H), 4.88 (dd,  $J$  = 14.1, 3.94 Hz, 1 H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2 H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 1.30-1.09 (m, 4H).

[1370]

실시예 127: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1371]

단계 1: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. MeOH (60 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.8 g, 4.04 mmol)의 용액에 MeOH 사전-세척된 다우엑스(DOWEX)-50W-X4 100-200 (3.60 g, 4.04 mmol) 수지를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.52분,  $m/z$  = 332.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1372]

단계 2: tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트. THF (50 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.33 g, 4.01 mmol) 및 비스-Boc-피라졸카르복사미딘 (1.37 g, 4.42 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (1.16 g, 4.42 mmol)에 이어서 DIAD (0.89 g, 4.42 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.73 g, 69%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 624.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1373]

단계 3: CH<sub>3</sub>CN (2 mL) 중 tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (320 mg, 0.51 mmol)의 용액에 Boc-아미노메틸아제티딘 (105 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 70°C로 1시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.91분,  $m/z$  = 742.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1374]

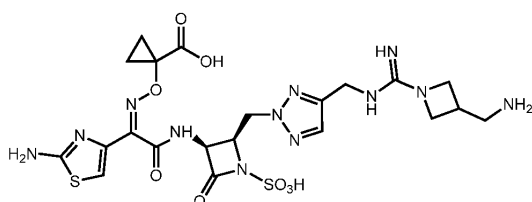
단계 4: tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-일)((tert-부톡시카르보닐)이미노)메틸)카르바메이트. EtOH (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 단계 3으로부터의 화합물 (570 mg, 0.77 mmol)의 용액에 Pd/C (5%, 16.35 mg, 77  $\mu$ mol) 및 수소 풍선을 배기 후 첨가하고, H<sub>2</sub>로 재충전하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (302 mg, 95%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계

에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.68$ 분,  $m/z = 608.4$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1375] 단계 5: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-일)((tert-부톡시카르보닐)이미노)메틸)카르바메이트 (460 mg, 0.76 mmol), (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (407 mg, 0.76 mmol), DMF (8 mL), DCM (8 mL), HATU (345 mg, 0.91 mmol) 및 DIPEA (0.33  $\mu$ L, 1.89 mmol)를 사용하여 실시예 126 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.65 g, 76%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.15$ 분,  $m/z = 1127.9$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1376] 단계 6: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0°C에서 DMF (3 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (650 mg, 0.58 mmol)의 용액에 0°C에서 DMF (1 mL) 중  $SO_3 \cdot DMF$  (883 mg, 5.77 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 1.18$ 분,  $m/z = 1208.5$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1377] 단계 7: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-((아미노메틸)아제티딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



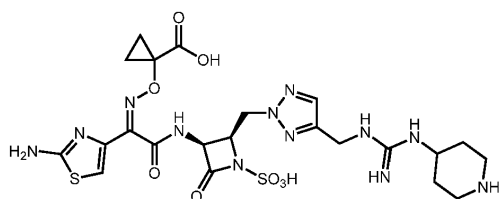
[1378]

[1379] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (690 mg, 0.57 mmol), DCM (3 mL) 및 TFA (2.1 mL, 27.4 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (98 mg, 27%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.32$ 분,  $m/z = 641.3$  (M+1), 방법 2m\_산성;

[1380]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72-7.54 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.25 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H), 4.88 (dd,  $J = 14.2, 4.3$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 14.2, 7.7$  Hz, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 7.6, 5.6, 4.4$  Hz, 1H), 4.46-4.31 (m, 2H), 4.15 (td,  $J = 8.7, 5.0$  Hz, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H 가정됨; 부분적으로 물에 의해 가려짐), 2.91 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.26-1.11 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 2H).

[1381] 실시예 128: 1-(((Z)-2-((1-((2-((아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((3-((피페리딘-4-일)구아니

디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1382]

[1383]

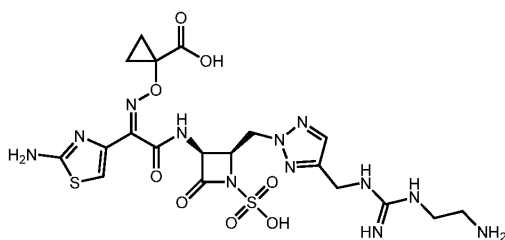
tert-부틸 4-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.32$ 분,  $m/z = 655.1$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1384]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.73 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 5.01-4.94 (m, 1 H), 4.90-4.84 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.80-3.71 (m, 1 H), 3.48 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2 H), 3.10 (t,  $J = 12.5$  Hz, 2 H), 2.21 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2 H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2 H), 1.24-1.16 (m, 2 H).

[1385]

실시예 129: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(2-아미노에틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1386]

[1387]

tert-부틸 (2-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.31$ 분,  $m/z = 615.4$  (M+1) 방법 2m\_산성;

[1388]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.63 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 5.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.88 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.77 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.48 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.14 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 1.28-1.15 (m, 2 H), 1.12-1.00 (m, 2 H).

[1389]

실시예 130: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((1-(3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1390]

단계 1: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. MeOH (15 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (500 mg, 1.12 mmol)의 용액에 다우엑스-50W-X4 100-200 (1 g, 1.12 mmol) 수지를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.51$ 분,  $m/z = 332.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1391]

단계 2: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. THF (10 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (385 mg, 1.16 mmol)의 용액에 이산화망가니즈 (2.0 g, 23 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 또 다른  $\text{MnO}_2$  1 g을 첨가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 MeOH 세척액으로 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (340 mg, 89%)을 수득하였다. 조 잔

류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.61$ 분,  $m/z = 330.0$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1392] 단계 3: 0℃에서 DCE (16 mL) 및 THF (6 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (340 mg, 1.03mmol) 및 Boc-1,3-디아미노프로판 (360 mg, 2.07 mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (328 mg, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM 중에 재용해시키고, 5% 중탄산나트륨, 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (470 mg, 93%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.64$ 분,  $m/z = 488.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

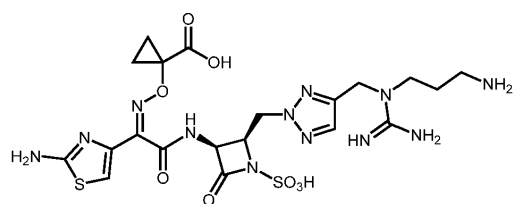
[1393] 단계 4: 디옥산 (15 mL) 중 DIPEA (0.17 mL, 0.96 mmol) 및 단계 3으로부터의 생성물 (470 mg, 0.96 mmol)의 용액에 비스-Boc-피라졸카르복사미딘 (359 mg, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 60℃로 3시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 20-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 18%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.93$ 분,  $m/z = 730.5$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1394] 단계 5: 단계 4로부터의 생성물 (130 mg, 0.178 mmol), EtOH (5 mL) 및 메탄올 (3 mL), Pd/C (5%, 37.9 mg, 18  $\mu$ mol)를 사용하여 실시예 126 단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계 (100 mg, 94%)에 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.70$ 분,  $m/z = 596.0$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1395] 단계 6: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)-1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 단계 5로부터의 생성물 (100 mg, 0.168 mmol), tert-부틸 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1,2-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (309 mg, 0.51 mmol) 및 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (90 mg, 0.17 mmol), DMF (3 mL), DCM (2 mL), HATU (83 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA (73  $\mu$ L, 0.42 mmol)를 사용하여 실시예 126 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 15-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 59%)을 비스-Boc 생성물과 함께 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.13$ 분,  $m/z = 1115.7$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1396] 단계 7: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)-1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)-1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (110 mg, 99  $\mu$ mol), DMF (2 mL), DMF (1 mL) 중  $SO_3 \cdot DMF$  (121 mg, 0.79 mmol)의 용액에 이어서 또 다른  $SO_3 \cdot DMF$  140 mg을 사용하여 실시예 126 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다 (정량적으로 가정됨). LCMS:  $R_t = 1.15$ 분,  $m/z = 1195.9$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1397] 단계 8: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((1-(3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

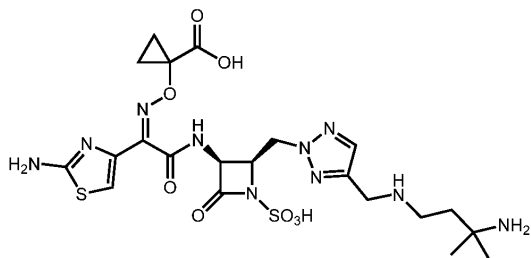


[1398]

[1399] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노

노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)-1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (118 mg, 99  $\mu$ mol), DCM (2 mL) 및 TFA (2.0 mL, 26 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.1 mg, 8%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.28분,  $m/z$  = 629.4 (M+1). 방법 2m\_산성.

[1400] 실시예 131: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-아미노-3-메틸부틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판 카르복실산.

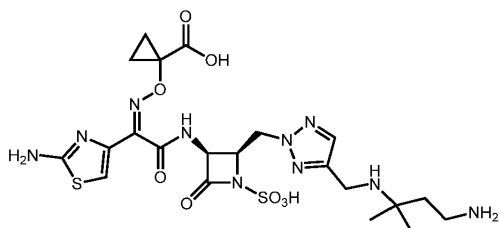


[1401]

[1402] tert-부틸 (4-아미노-2-메틸부탄-2-일)카르바메이트를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.33분,  $m/z$  = 615.3 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1403]  $^1$ H NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  7.76 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.52 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.97-4.90 (m, 1 H), 4.88-4.74 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.18-3.08 (m, 2 H), 2.04-1.94 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H), 1.23-1.18 (m, 2 H), 1.14-0.99 (m, 2 H).

[1404] 실시예 132: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((4-아미노-2-메틸부탄-2-일)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판 카르복실산.



[1405]

[1406] tert-부틸 (3-아미노-3-메틸부틸)카르바메이트 (Boc 보호는 장애 아민으로 인해 필요하지 않았음)를 사용하여 실시예 90과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.49분,  $m/z$  = 615.3 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1407]  $^1$ H NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  7.86 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 5.62 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.07-4.91 (m, 2 H), 4.88-4.79 (m, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 3.23-3.13 (m, 2 H), 2.22-2.12 (m, 2 H), 1.49 (s, 6 H), 1.39-1.11 (m, 4H).

[1408] 실시예 133: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-아미노에톡시)카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판 카르복실산.

[1409] 단계 1: 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸 1H-이미다졸-1-카르복실레이트. DCM (4 mL) 중 CDI (218 mg,

1.30 mmol)의 용액에 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (0.22 mL, 1.37 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 직접 DCM 중에서 후속 단계에 사용하였다.

[1410]

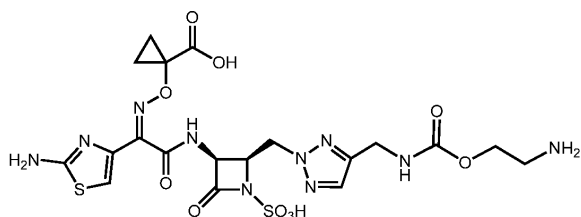
단계 2: 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(10,10-디메틸-3,8-디옥소-4,9-디옥사-2,7-디아자운데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0°C에서 DCM (2 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (90 mg, 0.13 mmol)의 용액에 DCM (0.6 mL) 중 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸 1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (0.59 mL, 0.19 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 추가로 3 당량의 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸 1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (1.18 mL, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 추가로 60시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM (40 mL)과 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (64 mg, 56%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.09분, m/z = 903.5 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1411]

단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(10,10-디메틸-3,8-디옥소-4,9-디옥사-2,7-디아자운데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. DMF (1.2 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(10,10-디메틸-3,8-디옥소-4,9-디옥사-2,7-디아자운데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (108 mg, 0.120 mmol)의 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF (189 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (60 mL) 및 염수 (20 mL)로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (68 mg, 58%)을 수득하였다. 조 잔류물을 하기 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.96분, m/z = 983.6 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성.

[1412]

단계 4: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-아미노에톡시)카르보닐)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1413]

[1414]

(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(10,10-디메틸-3,8-디옥소-4,9-디옥사-2,7-디아자운데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (68 mg, 69 μmol), DCM (0.7 mL) 및 TFA (0.32 mL, 4.15 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19 mg, 44%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.54분, m/z = 617.3 (M+1) 방법 2m<sub>1</sub>산성\_극성;

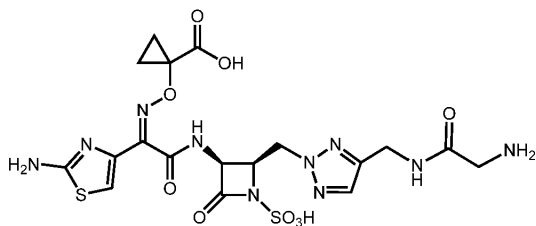
[1415]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.67 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.60-5.52 (m, 1 H), 5.01-4.84 (m, 3 H), 4.43-4.37 (s, 2 H), 4.35-4.27 (m, 2 H), 3.33-3.25 (m, 2 H), 1.36-1.13 (m, 4 H).

[1416]

실시예 134: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((2-아미노아세트아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.





[1417]

[1418]

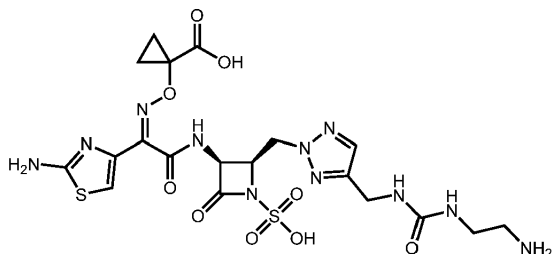
2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산을 사용하여 실시예 124와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)를 사용하여 정제하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.48분, m/z = 587.2 (M+1) 방법 2m 산성 극성;

[1419]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.68 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 5.57–5.53 (m, 1 H), 4.96 (m, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 1.35 (m, 4 H).

[1420]

실시예 135: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((3-(2-아미노에틸)우레이도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1421]

[1422]

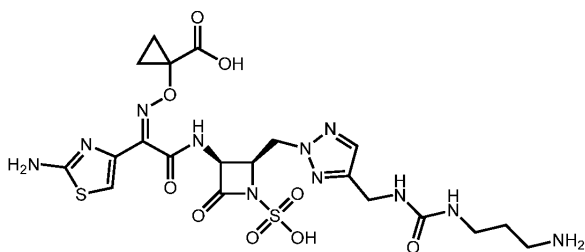
단계 2에서 tert-부틸 (2-(1H-이미다졸-1-카르복스아미도)에틸)카르바메이트 (추가적 염기 없음)를 사용하여 실험에 133과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$  m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.51분,  $m/z$  = 616.3 (M+1) 방법 2m 산성 극성;

[1423]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.62 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 4.97-4.86 (m, 3H), 4.34(s, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 1.36-1.10 (m, 4H).

[1424]

실시예 136: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-((3-(3-아미노프로필)우레이도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

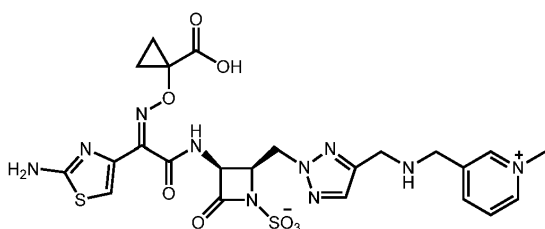


[1425]

[1426]

단계 2에서 tert-부틸 (3-(1H-이미다졸-1-카르복사미도)프로필)카르바메이트 (추가적 염기 없음)를 사용하여 실시예 133과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.52분,  $m/z$  = 630.4 (M+1) 방법 2m 산성 극성;

- [1427]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.60 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1 H), 4.97-4.86 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.18(m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.79 (m, 2 H), 1.33 (m, 4H).
- [1428] 실시예 137: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((1-카르복시시클로프로폭시)-이미노)아세트아미도)-2-((4-(((1-메틸피리딘-1-옴-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.
- [1429] 단계 1: 3-((((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)-1-메틸피리딘-1-옴 클로라이드.
- [1430] THF:EtOH (1:1, 1.26 mL) 중 3-(암모니오메틸)-1-메틸피리딘-1-옴 (147 mg, 0.755 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (175  $\mu\text{l}$ , 1.26 mmol)에 이어서 THF (500  $\mu\text{L}$ ) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판-카르복실레이트 (200 mg, 0.252 mmol)의 용액을 적가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, DMSO 중에 재용해시키고, 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.85분,  $m/z$  = 821.3 ( $M^+$ ) 방법 2m\_산성.
- [1431] 단계 2: 3-((((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸피리딘-1-옴 클로라이드.
- [1432] 3-((((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)-1-메틸피리딘-1-옴 클로라이드 (50 mg, 0.058 mmol), Boc-무수물 (0.027 mL, 0.115 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (포화수정, 1.22 mL) 및 DCM (1.15 mL)을 사용하여 실시예 85, 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 921.3 ( $M^+$ ) 방법 2m\_산성.
- [1433] 단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)((1-메틸피리딘-1-옴-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.
- [1434] 3-((((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸피리딘-1-옴 클로라이드 (49 mg, 0.051 mmol),  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (78 mg, 0.51 mmol) 및 DMF (1 mL)를 사용하여 실시예 19, 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 1002 ( $M^+$ ) 방법 2m\_산성.
- [1435] 단계 4: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((1-카르복시시클로프로폭시)-이미노)아세트아미도)-2-((4-(((1-메틸피리딘-1-옴-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.



[1436]

[1437] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)((1-메틸피리딘-1-옴-3-일)메틸)아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트 (53 mg, 0.053 mmol), TFA (81  $\mu$ l, 1.1 mmol) 및 DCM (72 mL)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 35%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.30분,  $m/z$  = 635.3 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1438]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.78-8.67 (m, 2H), 7.97 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.75 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J$  = 14.4, 3.7 Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.70-4.46 (m, 4H), 4.38 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.20-1.10(m, 2H), 0.93-0.82 (m, 1H).

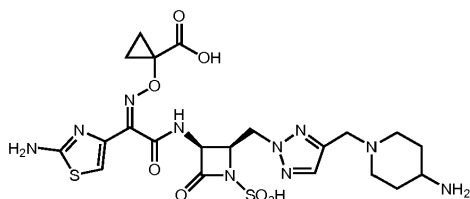
[1439] 실시예 138: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1440] 단계 1: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트.

[1441] 벤즈히드릴  
1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-((2R,3S)-2-((4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (64 mg, 0.081 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (18.1 mg, 0.121 mmol)을 DMF (700  $\mu$ L) 중에 14시간 동안 교반한 뒤, 탄산세슘 (33.4 mg, 0.103 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (17.7 mg, 0.089 mmol)를 첨가하였다. 3시간의 추가 교반 후, 혼합물을 EtOAc 및 LiCl (5% 수성) 용액으로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성) 용액, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1-8% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (52.6 mg, 73%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.98분,  $m/z$  = 899.7 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1442] 단계 2:  
(2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0°C에서 DMF (293  $\mu$ L) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (53 mg, 59  $\mu$ mol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (24.3 mg, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 추가의  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (24.3 mg, 81  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 16시간의 추가 교반 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 직접 단계 3에 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.97분,  $m/z$  = 979.9 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1443] 단계 3: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1444]

[1445] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (58 mg, 59  $\mu$ mol), DCM (590  $\mu$ L), 아니솔 (13  $\mu$ L, 0.12 mmol) 및 TFA (273  $\mu$ L, 3.54 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용

HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.7 mg, 7.3%)을 회백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.50분,  $m/z$  = 613.4 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1446]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.59 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.33 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.38-1.11 (m, 4H).

[1447] 실시예 139: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-((1-카르복시시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일)-6-일)티오)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.

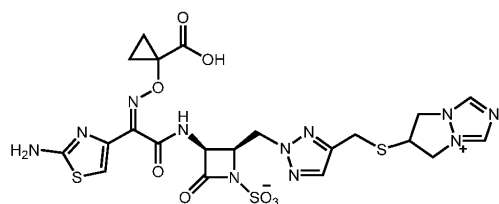
[1448] 단계 1: 6-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)티오)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일) 클로라이드.

[1449] 벤즈히드릴  
1-(((Z)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (54 mg, 0.068 mmol), 아이오딘화나트륨 (17.2 mg, 0.115 mmol), 탄산세슘 (24.5 mg, 0.075 mmol), 6-메르캅토-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일) 클로라이드 (13.4 mg, 0.075 mmol) 및 DMF (600  $\mu$ L)를 사용하여 실시예 138, 단계 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 슬러리를 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19.7 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.91분,  $m/z$  = 840.4 ( $\text{M}^+$ ) 방법 2m\_산성.

[1450] 단계 2:  
(2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일)-6-일)티오)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.

[1451] 6-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)티오)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일) 클로라이드 (21 mg, 0.025 mmol), DMF (250  $\mu$ L),  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (18.9 mg, 0.123 mmol)에 이어서 추가의  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (22.3 mg, 0.146 mmol)를 사용하여 실시예 138, 단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 조 물질을 직접 단계 3에 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.92분,  $m/z$  = 921.7 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1452] 단계 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일)-6-일)티오)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트.



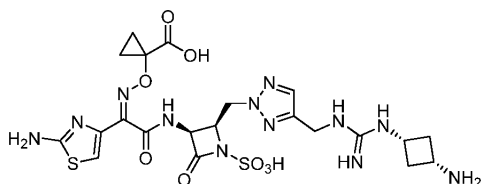
[1453]

[1454] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-4-일)-6-일)티오)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포네이트 (23 mg, 0.025 mmol), 아니솔 (5.5  $\mu$ L, 0.050 mmol), TFA (116  $\mu$ L, 1.50 mmol) 및 DCM (300  $\mu$ L)을 사용하여 실시예 138, 단계 3과 유사한 방식으로

제조하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.5 mg, 8%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.60분,  $m/z$  = 654.4 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1455]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.65 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 5.12-4.97 (m, 3H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H).

[1456] 실시예 140: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-((1S,3S)-3-아미노시클로부틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

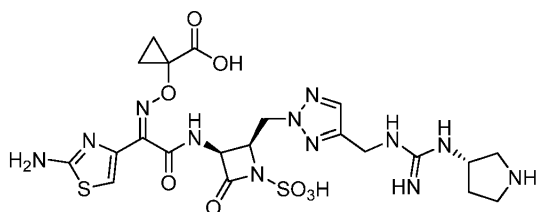


[1457]

[1458] tert-부틸 ((1S,3S)-3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)시클로부틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.49분,  $m/z$  = 641.2 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1459]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7.61 (s, 1H) 7.00 (s, 1H) 5.47 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H) 4.91-4.84 (m, 1H) 4.79-4.76 (m, 3H) 4.41 (s, 3H) 3.78 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) 3.51 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) 2.84-2.67 (m, 1H) 2.12 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H) 1.23-1.19 (m, 2H) 1.05 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H).

[1460] 실시예 141: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((3-((S)-피롤리딘-3-일)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

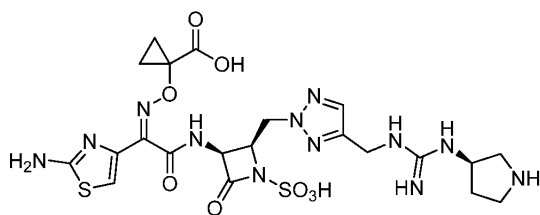


[1461]

[1462] (S)-tert-부틸 3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.49분,  $m/z$  = 640.8 (M+1) 방법 2m\_산성;

[1463]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7.62 (s, 1H) 7.00 (s, 1H) 5.49 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H) 4.83 - 4.91 (m, 1H) 4.80-4.75 (m, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.30 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H) 3.60-3.18 (m, 5H) 2.38-2.24 (m, 1H) 2.04 (dq,  $J$  = 12.5, 6.5 Hz, 1H) 1.24-1.12 (m, 2H) 1.04 (br s, 2H).

[1464] 실시예 142: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((3-((R)-피롤리딘-3-일)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-술포아제티딘-3-일)아미노)에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



[1465]

[1466]

(R)-tert-부틸 3-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.29분,  $m/z$  = 641.1 (M+1) 방법 2m;

[1467]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7.62 (s, 1H) 7.01 (s, 1H) 5.49 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H) 4.87 (q,  $J$  = 5.7 Hz, 1H) 4.80-4.75 (m, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.31 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H) 3.61-3.20 (m, 4H) 2.41-2.21 (m, 1H) 2.08-2.00 (m, 1H) 1.18 (m, 2H) 1.14 (m, 2H).

[1468]

실시예 143: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카복실산

[1469]

단계 1: 4-(아지도메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸 1,4-디옥산 /물 (3:1, 36 mL) 중 1-브로모-2-부틴 (640  $\mu$  L, 7.31 mmol)의 용액에 아지드화나트륨 (1.901 g, 29.2 mmol)에 이어서 염화암모늄 (782 mg, 14.6 mmol)을 첨가하였다. 슬러리를 75°C로 8시간 동안 가열하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 물질 (833 mg, 78%)을 수득하였으며, 이것을 직접 단계 2에 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.35분,  $m/z$  = 138.9 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1470]

단계 2: tert-부틸 ((5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 EtOH (39 mL) 중 4-(아지도메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸 (803 mg, 5.81 mmol), Boc-무수물 (1.36 mL, 5.88 mmol) 및 Pd-C (157 mg, 0.148 mmol)의 슬러리를 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 다시 채웠다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2$  하에 1시간 45분 동안 교반하였다. 생성된 흑색 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 용리시켰다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (878 mg, 71%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.82분,  $m/z$  = 213.0 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1471]

단계 3: 0°C에서 THF (8.3 mL) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (331 mg, 0.826 mmol), tert-부틸 ((5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 (235.3 mg, 1.109 mmol) 및 트리페닐포스핀 (265.6 mg, 1.013 mmol)의 용액에 DIAD (0.210 mL, 1.016 mmol)를 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-60%)에 의해 정제하여 목적 화합물 (360 mg, 73%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 595.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1472]

단계 4: ACN/물 (2:1, 9.4 mL) 중 상기 단계 (단계 4)로부터의 생성물 (396.8 mg, 0.667 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (243 mg, 0.870 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (268.1 mg, 1.539 mmol)의 슬러리를 90°C로 2시간 동안 가열하였다. 추가의  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (55.6 mg, 0.200 mmol)을 첨가하고, 가열을 추가로 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 부분적으로 농축시킨 다음,  $\text{NaHCO}_3$ 으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-90%)에 이어서 HPLC (OBD C18, 5  $\mu$ , 30x100 mm, 30-70% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  w/0.1% TFA 완충제 18분에 걸침, 60 mL/분)에 의해 정제하여 목적 화합물 (157 mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.80분,  $m/z$  = 445.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1473]

단계 5: tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트. 상기 단계로부터의 생성물 (93.2 mg, 0.210 mmol) 및 Pd-C (18 mg)를 함유하는  $\text{N}_2$  플러싱된 플라스크에 에탄올 (1.6 mL)에 이어서 메탄올 (0.4 mL)을 첨가하였다. 슬러리를 배기시키고,  $\text{H}_2$  (3x)로 재충전하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2$  하에 2시간 동안 교반하였다. 생성된 흑색 현탁액을 셀라이트를 통해 메탄올로 용리시

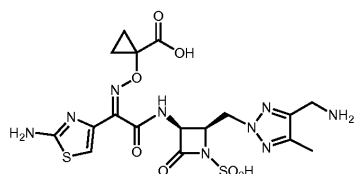


키면서 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 단계 6에서 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 0.46$ 분,  $m/z = 311.1$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1474] 단계 6: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0℃에서 DMF (2.1 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (120 mg, 0.213 mmol), tert-부틸 ((2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)카르바메이트 (65.2 mg, 0.210 mmol) 및 HATU (86 mg, 0.22 mmol)의 용액에 DIPEA (0.073 mL, 0.420 mmol)를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, LiCl 용액 (5% 수성)으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl 용액 (5% 수성), 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (144 mg, 82%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.12$ 분,  $m/z = 830.5$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1475] 단계 7: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0℃에서 DMF (848  $\mu\text{l}$ ) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (140 mg, 0.170 mmol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (54.4 mg, 0.355 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반한 뒤, 추가의  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (27.4 mg, 0.170 mmol)를 첨가하였다. 추가로 22시간 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 차가운 LiCl 용액 (5%, 수성)에 부었다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 물질 163.1 mg을 수득하였으며, 이를 단계 8에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS:  $R_t = 1.01$ 분,  $m/z = 910.5$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1476] 단계 8: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



[1477]

[1478] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (155 mg, 0.170 mmol), DCM (1.70 mL), 아니솔 (37  $\mu\text{L}$ , 0.34 mmol) 및 TFA (0.787 mL, 10.2 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 C18, 5  $\mu$ , 30x100 mm, ACN- $\text{H}_2\text{O}$  w/o.1% 포름산 완충제, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (55 mg, 57%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.49$ 분,  $m/z = 544.1$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

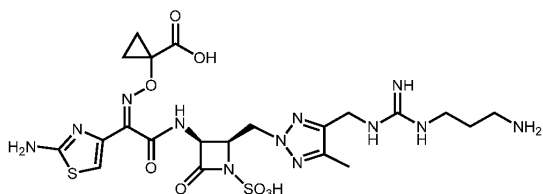
[1479]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.04 (s, 1H), 5.46 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.13 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.18-1.00 (m, 2H).

[1480] 실시예 144: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

[1481] 단계 1: tert-부틸 (3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트. THF (16 mL) 중에 용해시킨 tert-부틸 (((tert-부톡시카르보닐)아미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (500 mg, 1.611 mmol), tert-부틸 (3-히드록시프로필)카르바메이트 (282 mg, 1.611 mmol) 및 트리페닐포스핀 (634 mg, 2.417 mmol)의 빙냉 용액에 DIAD (470  $\mu$ l, 2.417 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 80%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.02분,  $m/z$  = 468.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1482] 단계 2: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((Z)-4-(tert-부톡시카르보닐)-3-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-11,11-디메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자도데실)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산. 0°C에서 DMF (624  $\mu$ l) 중 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산 (33.9 mg, 0.062 mmol) 및 tert-부틸 (3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (54.2 mg, 0.116 mmol)의 용액에 DIPEA (32.7  $\mu$ l, 0.187 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고, 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.75분,  $m/z$  = 943.7 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1483] 단계 3: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



[1484]

[1485] 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((Z)-4-(tert-부톡시카르보닐)-3-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-11,11-디메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자도데실)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산 (58.5 mg, 0.062 mmol), DCM (621  $\mu$ L), 아니솔 (20.4  $\mu$ L, 0.186 mmol) 및 TFA (427  $\mu$ L, 4.55 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 반응 혼합물을 빙냉수 (1 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (1 mL)로 추출하고, 합한 수성 층을 DCM (1 mL)으로 세척한 다음, 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 C18, 5  $\mu$ , 30x100 mm, 1-20% ACN/H<sub>2</sub>O w/0.1% 포름산 완충제 18분에 걸침, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19 mg, 44%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.54분,  $m/z$  = 643.2 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

[1486] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 5.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.91-4.74 (m, 2H) 가 정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 4.50 (br s, 2H), 3.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.21-1.05 (m, 2H).

[1487] 실시예 145: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(1-(3-(3-아미노프로필)구아니디노)메틸)-5-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

[1488] 단계 1: 1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄올. DMF (40 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 부트-3-인-2-올 (3.63 g, 50.2 mmol)의 용액에 아지도트리메틸실란 (10.22 mL, 75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 ~25 mL로 농축시키고, 직접 후속 단계에 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.16분,  $m/z$  = 113.8 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

[1489] 단계 2: 4-(1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸. 0°C에서 DCM (50 mL) 중 1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄올 (50.2 mmol) 및 이미다졸 (5.13 mg, 75 mmol)의 용액에 TBDPSCl (14.6 mL, 55.2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, 농축 건조시켰다. 생성

된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 5-25%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.16 g, 46%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.09분,  $m/z$  = 352.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1490]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.71 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H) 7.64-7.54 (m, 3 H) 7.49-7.28 (m, 6H) 5.14 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 1H) 1.46 (dd,  $J$  = 6.3, 3.0 Hz, 3H) 1.08 (s, 9H).

[1491] 단계 3: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0°C에서 THF (35 ml) 중 4-(1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸 (2.42 g, 6.88mmol), 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (2.76 g, 6.88 mmol), 및  $\text{PPh}_3$  (2.17 mg, 8.26 mmol)의 용액에 DIAD (1.60 ml, 8.26 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 30-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.32 g, 85%)을 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.12분,  $m/z$  = 734 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1492] 단계 4: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 실온에서 ACN/물 (2:1, 45 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (2.50 g, 3.41 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1.57 mg, 5.79 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (949 mg, 5.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 교반하면서 90°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 ACN을 제거하였다. 생성된 슬러리에 EtOAc 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기부를 합하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 30-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.35 g, 68%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.18분,  $m/z$  = 584.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1493] 단계 5: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(1-히드록시에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. THF (23 ml) 중 ((2R,3S)-2-((4-(1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.35 g, 2.31 mmol) 및 TBAF (THF 중 1 M, 4.63 ml, 4.63 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 56%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.53분,  $m/z$  = 346.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1494] 단계 6: tert-부틸 (1-(2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)((Z)-((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트. 0°C에서 THF (7 ml) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(1-히드록시에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (460 mg, 1.33mmol), (E)-tert-부틸 (((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (455 mg, 1.465 mmol), 및 트리페닐포스핀 (419 mg, 1.60 mmol)의 용액에 DIAD (0.311 ml, 1.598 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 30-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (190 mg, 22%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.99분,  $m/z$  = 638.4 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1495] 단계 7: ACN (1490  $\mu\text{l}$ ) 중 tert-부틸 (1-(2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)((Z)-((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (190 mg, 0.298 mmol) 및 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (57.1 mg, 0.328 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 50-80%)에 의해 정제하여 목적 화합물 (100 mg, 45%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.91분,  $m/z$  = 744.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

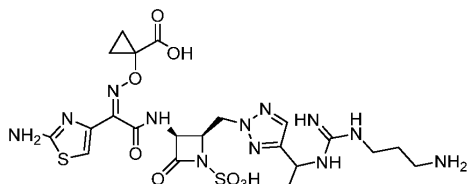
[1496] 단계 8: EtOH (2 ml) 및 MeOH (1 ml) 중 단계 7로부터 수득된 생성물 (100 mg, 0.134 mmol) 및 10% Pd-C (30 mg, 0.134 mmol)의 혼합물을 수소 하에 4시간 동안 교반하였다. 팔라듐을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 단계 9에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.68분,  $m/z$  =

610.4 (M+1) 방법 2m<sub>2</sub> 산성.

[1497] 단계 9: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((E)-3-(tert-부톡시카르보닐)-4-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-12,12-디메틸-10-옥소-11-옥사-3,5,9-트리아자트리데칸-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. 0℃에서 DCM/DMF (2:1, 1.34 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로포кси)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (76 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA (35.1  $\mu$ l, 0.201 mmol)의 용액에 HATU (61.1 mg, 0.161 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 단계 8로부터 수득된 생성물 (82 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc (60 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 40-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 99%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.12분, m/z = 1129.8 (M+1) 방법 2m<sub>2</sub> 산성.

[1498] 단계 10: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로포кси)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((E)-3-(tert-부톡시카르보닐)-4-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-12,12-디메틸-10-옥소-11-옥사-3,5,9-트리아자트리데칸-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 0℃에서 DMF (1 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((E)-3-(tert-부톡시카르보닐)-4-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-12,12-디메틸-10-옥소-11-옥사-3,5,9-트리아자트리데칸-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (150 mg, 0.133 mmol)의 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF 착물 (203 mg, 1.33 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 차가운 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 단계 11에 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.15분, m/z = 1210.5 (M+1) 방법 2m<sub>2</sub> 산성.

[1499] 단계 11: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((1-(3-(3-아미노프로필)구아니디노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



[1500]

[1501] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로포кси)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((E)-3-(tert-부톡시카르보닐)-4-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-12,12-디메틸-10-옥소-11-옥사-3,5,9-트리아자트리데칸-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (0.133 mmol), TFA (410  $\mu$ l, 5.32 mmol), 아니솔 (29  $\mu$ L, 0.27 mmol) 및 DCM (1.33 mL)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM 및 빙수로 희석한 뒤, 층을 분리하였다. 수성 층을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트, C18 5 $\mu$ m 30x100mm; ACN-물에 의해 0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 39%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.52분, m/z = 643.2 (M+1) 방법 2m<sub>2</sub> 산성\_극성.

[1502] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 보고됨)  $\delta$  7.79 (s, 1H) 7.77 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05-4.73 (m, 8H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.00 (p, J = 7.0 Hz, 4H), 1.64 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.37-1.28 (m, 4H), 1.21-1.12 (m, 4H).

[1503] 실시예 146: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((3-아미노프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



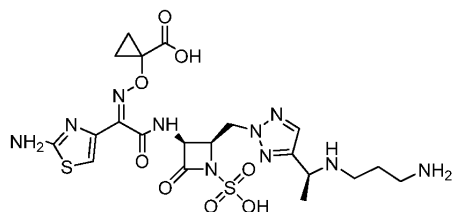
- [1504] 단계 1: (R)-부트-3-인-2-일 메탄술포네이트. 0℃에서 DCM (50 ml) 중 R-(+)-3-부틴-2-올 (1000 mg, 14.27 mmol) 및 DIPEA (3.72 ml, 21.4 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (1.44 mL, 18.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, HCl (0.2 N, 수성)에 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (2.093 g, 99%)을 담오렌지색 오일로서 수득하였다.
- [1505] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.28 (m, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H) 3.12 (s, 3H) 2.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H) 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
- [1506] 단계 2: (S)-tert-부틸 (3-(부트-3-인-2-일아미노)프로필)카르바메이트. ACN (10 ml) 중 (R)-부트-3-인-2-일 메탄술포네이트 (2189 mg, 14.77 mmol)의 용액을 ACN (50 ml) 중 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (2831 mg, 16.25 mmol) 및 탄산칼륨 (2446 mg, 17.72 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 뒤, 슬러리를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-8%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (570 mg, 17%)을 담오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.43분, m/z = 227.0 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1507] 단계 3: (S)-tert-부틸 부트-3-인-2-일(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바메이트. DCM (16.8 mL) 중 (S)-tert-부틸 (3-(부트-3-인-2-일아미노)프로필)카르바메이트 (570 mg, 2.52 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.10 g, 5.04 mmol) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성, 17 mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 뒤, 2개의 층을 분리하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH-DCM, 0-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (710 mg, 86%)을 점성 오일로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.99분, m/z = 327.1 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1508] 단계 4: (S)-tert-부틸 (1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바메이트. DMF/MeOH (1:1, 3.4 mL) 중 (S)-tert-부틸 부트-3-인-2-일(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바메이트 (710 mg, 2.18 mmol), 아지도트리메틸실란 (452 μl, 3.26 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (21 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 100℃로 8시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 30-80%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (636 mg, 79%)을 오일로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.78분, m/z = 370.1 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1509] 단계 5: 0℃에서 THF (8.6 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바메이트 (636 mg, 1.72 mmol), 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (689 mg, 1.72 mmol) 및 트리페닐포스핀 (542 mg, 2.07 mmol)의 용액에 DIAD (402 μl, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 30-60%)에 의해 정제하여 목적 화합물 (970 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.08분, m/z = 752.1 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1510] 단계 6: ACN/물 (2:1, 15 mL) 중 단계 5에서 수득된 생성물 (970 mg, 1.29 mmol), K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (611 mg, 2.19 mmol) 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (360 mg, 2.06 mmol)의 혼합물을 질소 하에 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 ACN을 제거하였다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 50-100%)에 의해 정제하여 목적 화합물 (443 mg, 57%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.95분, m/z = 602.4 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1511] 단계 7: tert-부틸 ((S)-1-(2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바메이트. EtOH/MeOH (2:1, 15 mL) 중 단계 6으로부터 수득된 생성물 (443 mg, 0.736 mmol) 및 10% Pd/C (100 mg)의 혼합물을 수소 하에 4시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였으며, 이를 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.68분, m/z = 468.3 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1512] 단계 8: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아

미노)프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트

[1513] 0℃에서 DCM/DMF (5:1, 7.3 mL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (416 mg, 0.736 mmol), tert-부틸 ((S)-1-(2-((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)카르바메이트 (0.736 mmol) 및 DIPEA (193  $\mu$ l, 1.10 mmol)의 혼합물에 HATU (308 mg, 0.810 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헥산, 50-90%)에 의해 정제하여 목적 화합물 (700 mg, 96%)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.17분,  $m/z$  = 987.7 (M+1) 방법 2m\_산성. 키랄 SFC 분석 (SFC-X5, CO<sub>2</sub>/EtOH=90/10, SFC=5ml/분, AD 칼럼,  $R_t$  = 12.28분)은 이것이 단일 부분입체이성질체임을 확인하였다.

[1514] 단계 9: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((S)-1-((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. 0℃에서 DMF (3.5 mL) 중 벤즈히드릴 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (700 mg, 0.709 mmol)에 SO<sub>3</sub>·DMF (760 mg, 4.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 뒤, 추가의 3 당량의 SO<sub>3</sub>·DMF를 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5%, 수성, 2x), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.07분,  $m/z$  = 1067.6 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1515] 단계 10: 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((3-아미노프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산



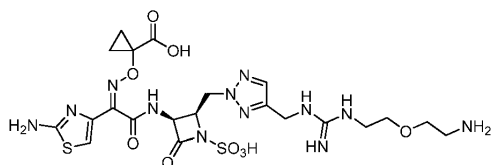
[1516]

[1517] (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-((S)-1-((tert-부톡시카르보닐)(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (0.709 mmol), 아니솔 (153 mg, 1.42 mmol), TFA (273  $\mu$ l, 35.5 mmol) 및 DCM (7.1 mL)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM 및 빙수로 희석하였다. 격렬한 교반 후, 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트, C18, 5 $\mu$ m 30x100mm ACN-물, 0.1 포름산 함유)을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.50분,  $m/z$  = 601.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1518] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.87 (s, 1H) 7.04 (s, 1H) 5.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H) 5.04-4.97 (m, 1 H) 4.89 (d, J = 5.4 Hz, 2H) 4.69-4.62 (m, 1H) 3.13-3.00 (m, 4H) 2.04 (t, J = 4.0 Hz, 2H) 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 1.23 (t, J = 3.9 Hz, 2H) 1.11-1.02 (m, 2H).

[1519] 실시예 147: 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(2-(2-아미노에톡시)에틸)구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산





[1520]

[1521]

tert-부틸 (2-(2-((이미노(메틸티오)메틸)아미노)에톡시)에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 119와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.31$ 분,  $m/z = 659.0$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1522]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7.61 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.47 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.87 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.42 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.32 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.28-0.93 (m, 4H).

[1523]

실시예 148: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(3-아미노프로필)-1-메틸구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카복실산

[1524]

단계 1: tert-부틸 (3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)(((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트. THF (16 mL) 중 tert-부틸 (((tert-부톡시카르보닐)아미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (500 mg, 1.61 mmol), tert-부틸 (3-히드록시프로필)카르바메이트 (282 mg, 1.611 mmol) 및 트리페닐포스핀 (634 mg, 2.42 mmol)의 빙냉 용액에 DIAD (470  $\mu\text{l}$ , 2.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 뒤, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 80%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.02$ 분,  $m/z = 468.4$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1525]

단계 2: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. THF (11 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (360 mg, 1.09 mmol) 및  $\text{MnO}_2$  (2.36 g, 27.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 생성된 물질 (340 mg, 95%)을 단계 3에 그대로 사용하였다.

[1526]

단계 3: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-((메틸아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. DCE (10 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-포르밀-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (340 mg, 1.03 mmol)의 용액에  $\text{MeNH}_2$  (1032  $\mu\text{l}$ , 2.065 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (438 mg, 2.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반한 뒤, 이것을 0°C에서 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 켄칭하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 (정량적으로 가정됨)을 단계 4에 그대로 사용하였다.

[1527]

단계 4: ACN (1800  $\mu\text{l}$ ) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-((메틸아미노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (93 mg, 0.27 mmol), tert-부틸 (3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)(((tert-부톡시카르보닐)이미노)(1H-피라졸-1-일)메틸)카르바메이트 (152 mg, 0.324 mmol), DIPEA (94  $\mu\text{l}$ , 0.540 mmol)의 용액을 90°C로 밤새 가열하였다. 모든 휘발물을 진공 하에 제거하고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.94$ 분,  $m/z = 744.6$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1528]

단계 5: EtOH/MeOH (4:1, 620  $\mu\text{L}$ ) 중 단계 4로부터의 생성물 (46 mg, 0.062 mmol) 및 C 상 Pd (10wt%, 23 mg)의 혼합물을 수소 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시키고, 생성된 물질 (정량적으로 가정됨)을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

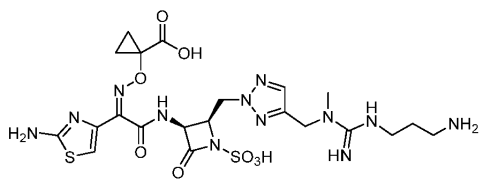
[1529]

단계 6: 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-2,11,11-트리메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카복실레이트. DCM/DMF (1:1, 574  $\mu\text{l}$ ) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-

((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (30.9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (30.1  $\mu$ l, 0.172 mmol) 및 HATU (26.2 mg, 0.069 mmol)의 용액을 20분 동안 교반한 뒤, 단계 5로부터의 생성물 (35 mg, 0.057 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였으며, 이때 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 이 물질을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.11분, m/z = 1029.9 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1530] 단계 7: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-2,11,11-트리메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자도데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산. DMF (283  $\mu$ l) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-2,11,11-트리메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자도데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (32 mg, 0.028 mmol)의 빙냉 용액에 SO<sub>3</sub>·DMF (43.4 mg, 0.283 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이 조 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1531] 단계 8: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(4-(3-(3-아미노프로필)-1-메틸구아니디노)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

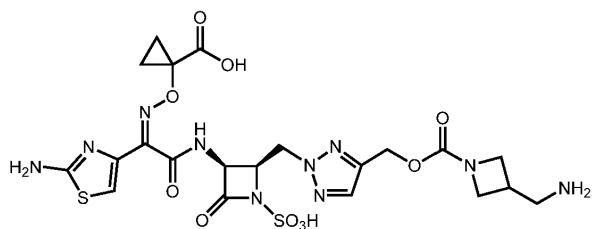


[1532]

[1533] (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((4-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-((tert-부톡시카르보닐)이미노)-2,11,11-트리메틸-9-옥소-10-옥사-2,4,8-트리아자도데실)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술폰산 (27 mg, 0.022 mmol), TFA (103  $\mu$ l, 1.34 mmol) 및 DCM (223  $\mu$ l)을 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (엑스셀렉트 C18, 5  $\mu$ , 30x100 mm, ACN/H<sub>2</sub>O w/0.1% 포름산 완충제)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.1 mg, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.32분, m/z = 643.3 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1534] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm 7.65 (s, 1H) 7.00 (s, 1H) 5.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H) 4.89-4.83 (m, 1H) 4.60-4.45 (m, 2H) 3.25 (td, J = 6.9, 3.6 Hz, 2H) 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H) 2.91 (s, 3H) 1.98-1.74 (m, 2H) 1.23-1.10 (m, 2H) 1.05-1.00 (m, 2H).

[1535] 실시예 149: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(4-(3-(3-아미노메틸)아제티딘-1-카르보닐)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술폰아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1536]

[1537] 단계 2에서

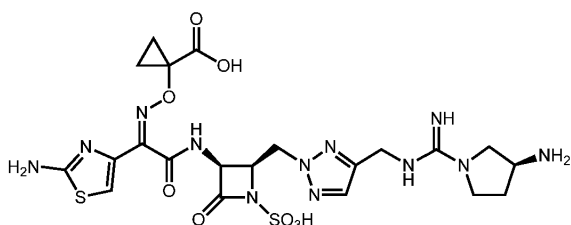
(2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 126과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t = 0.52$ 분,  $m/z = 643.2$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

[1538]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.61 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.93-4.86 (m, 1H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.22 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 2H).

[1539] (2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조. 실시예 4, 단계 2와 유사한 방식으로 ACN:물 (2:1, 7.2 mL) 중 (2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (410 mg, 0.591 mmol),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (272 mg, 1.01 mmol) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (165 mg, 0.946 mmol)를 사용하면서  $90^\circ\text{C}$ 에서 5시간 동안 가열하여 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 30-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 25%)을 고체로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.78$ 분,  $m/z = 544.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1540] (2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조. 20 mL 섬광 바이알에 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (660 mg, 1.37 mmol, 중간체 V의 제조 동안 부산물로서 수득됨), CDI (252 mg, 1.51 mmol) 및 DCM (11.4 mL)으로 채웠다. 2시간 동안 교반한 후, tert-부틸 (아제티딘-3-일메틸)카르바메이트 (383 mg, 2.06 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 40-90%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (410 mg, 43%)을 고체로서 수득하였다.  $R_t = 0.94$ 분,  $m/z = 694.3$  (M+1) 방법 2m\_산성.

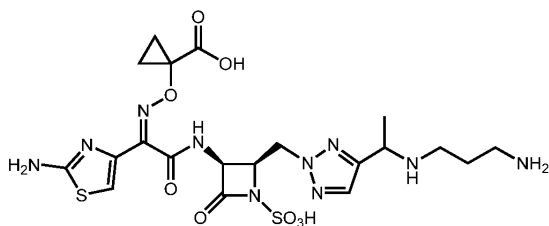
[1541] 실시예 150: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복시이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1542] 단계 3에서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트를 사용하여 실시예 127과 유사한 방식으로 제조하였다.  $R_t = 0.25$ 분,  $m/z = 641.4$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1544]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.55-10.15 (m, 1H), 8.06-7.78 (m, 1H), 7.66 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.74 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.23 (ddd,  $J = 14.6, 8.8, 5.5$  Hz, 1H), 4.90 (dt,  $J = 13.8, 3.7$  Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.59-4.35 (m, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.70-3.38 (m, 3H 가정됨; 물 피크와 중첩됨), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 2H), 1.13-0.98 (m, 2H).

[1545] 실시예 151: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((1-((3-아미노프로필)아미노)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1546]

[1547]

단계 2에서 적색 3-브로모부트-1-인을 사용하여 실시예 146과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.50분,  $m/z$  = 601.2 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

[1548]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 부분입체이성질체의 1.3:1 혼합물로서 보고됨)  $\delta$  7.94 (s, 0.75H), 7.90 (s, 1H), 5.69 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 0.75H), 5.64 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (q,  $J$  = 5.5 Hz, 1.8H), 4.97 (q,  $J$  = 9.3, 7.7 Hz, 3.9H), 4.76-4.68 (m, 1.7H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 3.24-3.02 (m, 7.5H), 2.21-2.02 (m, 3.8H), 1.76 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2.35H), 1.73 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3.1H), 1.41-1.21 (m, 4.9H), 1.20-1.08 (m, 2.5H).

[1549]

실시예 152: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-(((2-아미노에틸)술폰닐)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1550]

단계 1: (2-(((2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 메탄술포네이트. 0°C에서 DCM (3.0 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-(((4-(히드록시메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (100 mg, 0.302 mmol, 중간체 V의 제조 동안 수득됨)의 용액에 TEA (84  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol)에 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (28.2  $\mu\text{L}$ , 0.362 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 DCM으로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.66분,  $m/z$  = 410.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1551]

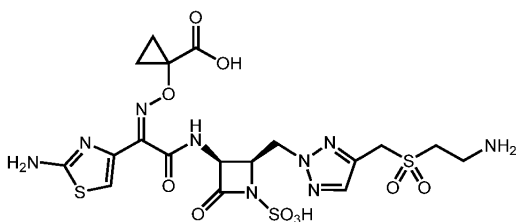
단계 2: DMF (12.8 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 (525 mg, 1.28 mmol), *tert*-부틸 (2-메르캅토에틸)카르바메이트 (273 mg, 1.53 mmol), 아이오딘화나트륨 (192 mg, 1.28 mmol) 및 탄산세슘 (836 mg, 2.56 mmol)을 실시예 138, 단계 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 생성물 (190 mg, 30%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.80분,  $m/z$  = 491.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1552]

단계 3: 0°C에서 DCM (3.9 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (190 mg, 0.387 mmol)의 용액에 *m*-CPBA (147 mg, 0.852 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 이것을 물/DCM 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 생성물 (148 mg, 73%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.72분,  $m/z$  = 523.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1553]

단계 4: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((4-(((2-아미노에틸)술폰닐)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1554]

[1555]

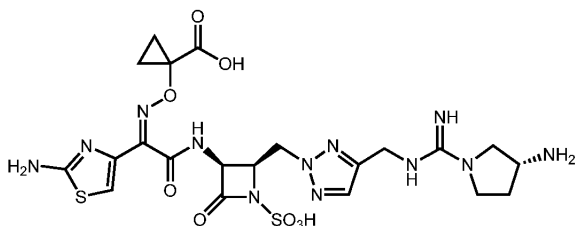
실시예 4, 단계 3-6과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 622.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1556]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.59 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (q,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 가려짐), 3.63-3.58 (m, 2H),

3.54-3.50 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.24 (t, J = 3.2 Hz, 2H).

[1557] 실시예 153: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복스이미드아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1558]

[1559] 단계 3에서 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트를 사용하여 실시예 127과 유사한 방식으로 제조하였다.  $R_t = 0.30$ 분,  $m/z = 641.4$  (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성.

[1560]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.51-9.87 (m, 1H), 8.07-7.75 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (ddd, J = 15.1, 8.8, 5.4 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.59-4.36 (m, 3H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.70-3.38 (m, 3H 가정됨; 물 피크와 중첩됨), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H).

[1561] 실시예 154: 1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-2(4H)-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리텐)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.

[1562] 단계 1: tert-부틸((4-클로로부트-2-인-1-일)옥시)디페닐실란. 0℃에서 DCM (15.3 mL) 중 이미다졸 (691 mg, 10.2 mmol) 및 tert-부틸클로로디페닐실란 (2.65 mL, 10.1 mmol)의 용액에 4-클로로부트-2-인-1-올 (824  $\mu$ L, 9.18 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 이것을 DCM/물로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 디옥산 중에 용해시키고, 재농축 (2x)시킨 다음, 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[1563] 단계 2: 5-(아지도메틸)-4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸. 디옥산/물 (46 mL, 3:1) 중 tert-부틸((4-클로로부트-2-인-1-일)옥시)디페닐실란 (3.15 g, 9.18 mmol)의 용액에 염화암모늄 (982 mg, 18.4 mmol)에 이어서 아지드화나트륨 (2.39 g, 36.8 mmol)을 첨가하였다. 2상 용액을 75℃로 33시간 동안 가열한 뒤, 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-35%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.692 g, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다.  $R_t = 1.11$ 분,  $m/z = 393.2$  (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성.

[1564]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.54 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.49-7.36 (m, 6H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.07 (s, 9H).

[1565] 단계 3: tert-부틸 ((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)카르바메이트. 플라스크에 5-(아지도메틸)-4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸 (1.044 g, 2.420 mmol), Boc-무수물 (581 mg, 2.66 mmol) 및 Pd-C (5%, 200 mg)를 채웠다. N<sub>2</sub>로 시스템을 플라싱한 후, EtOH (24.2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 다시 채웠다. 17시간 동안 격렬히 교반한 후, 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징하고, 슬러리를 셀라이트 상에서 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (777 mg, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.  $R_t = 1.12$ 분,  $m/z = 467.1$  (M+1) 방법 2m<sub>1</sub> 산성.

[1566]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71-7.64 (m, 4H), 7.49-7.36 (m, 6H), 4.87 (s, 2H), 4.40 (br s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).



- [1567] 단계 4: 0℃에서 THF (16.7 mL) 중 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (674 mg, 1.68 mmol), tert-부틸 ((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)카르바메이트 (777 mg, 1.67 mmol) 및 트리페닐포스핀 (525 mg, 2.00 mmol)의 용액에 DIAD (414  $\mu$ L, 1.10 mmol)를 적가하였다. 실온에서 11시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-50%)에 의해 정제하여 생성물 (1.196 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.  $R_t$  = 1.31분,  $m/z$  = 849.4 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1568] 단계 5: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 DCM (3.1 mL) 중 단계 4로부터의 생성물 (265 mg, 0.312 mmol)의 용액에 TFA (721  $\mu$ L, 9.36 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 이것을 DCE로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 재용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (3x)으로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.  $R_t$  = 1.03분,  $m/z$  = 749.4 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1569] 단계 6: 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-5-((2-니트로페닐술폰아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 DCM (3.1 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(아미노메틸)-5-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (234 mg, 0.312 mmol)의 용액에 2-니트로벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (77.2 mg, 0.338 mmol)에 이어서 TEA (87  $\mu$ L, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2.2시간 동안 교반한 후, 이것을 DCM으로 희석하고,  $\text{KHSO}_4$  (2%, 수성)로 세척하였다. 수성 층을 DCM (3x)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-60%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (252 mg, 87%)을 회백색 고체로서 수득하였다.  $R_t$  = 1.24분,  $m/z$  = 934.4 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1570] 단계 7: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((4-(히드록시메틸)-5-((2-니트로페닐술폰아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 THF (2.8 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-2-((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-5-((2-니트로페닐술폰아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (252 mg, 0.270 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1.0 M, 270  $\mu$ L, 0.270 mmol)를 첨가하였다. 2.6시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축시켰다. 추가의 EtOAc를  $\text{KHSO}_4$  (2%, 수성) 및 물과 함께 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (165 mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다.  $R_t$  = 0.83분,  $m/z$  = 696.3 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1571] 단계 8: 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-((2-니트로페닐)술폰)-5,6-디히드로피콜로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-2(4H)-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 THF (11.9 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((4-(히드록시메틸)-5-((2-니트로페닐술폰아미도)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (165 mg, 0.237 mmol), 및 트리페닐포스핀 (91.6 mg, 0.349 mmol)의 용액에 DIAD (72  $\mu$ L, 0.35 mmol)를 적가하였다. 3시간 후, 추가의 트리페닐포스핀 (46.4 mg, 0.177 mmol)을 첨가한 뒤, 이것을 0℃로 냉각시키고, 이어서 DIAD (37  $\mu$ L, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (318 mg)을 수득하였으며, 이것은 트리페닐포스핀 옥시드로 오염되었다.  $R_t$  = 0.93분,  $m/z$  = 678.3 (M+1) 방법 2m\_산성.
- [1572] 단계 9: tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피콜로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트. DMF (3.0 mL) 중 벤질 ((2R,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-((5-((2-니트로페닐)술폰)-5,6-디히드로피콜로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-2(4H)-일)메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (241 mg, ~50%/wt, ~0.178 mmol) 및 탄산칼륨 (77.4 mg, 0.560 mmol)의 슬러리에 티오펜올 (23.8  $\mu$ L, 0.231 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, Boc-무수물 (78 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 추가로 2시간 후, 슬러리를 EtOAc로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 세척하였다.



수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 2종의 유사한 변형으로부터의 잔류물 (15 mg 및 20 mg 스케일)과 합하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (85.5 mg, 합하여 81%)을 수득하였다.  $R_t$  = 0.96분,  $m/z$  = 593.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1573] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.00 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 4.1, 6.2 Hz, 1H), 4.38-4.24 (m, 5H), 4.12 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[1574] 단계 10: tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트. ACN/물 (2 mL, 2:1) 중 tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트 (85.5 mg, 0.144 mmol), 칼륨 퍼옥시디술포이트 (51.8 mg, 0.186 mmol) 및 인산칼륨, 이염기성 (57 mg, 0.33 mmol)을 5분 동안 슬러리화한 다음, 90℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 추가의 칼륨 퍼옥시디술포이트 (13.9 mg, 0.050 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 1시간 동안 가열하였다. 추가의 칼륨 퍼옥시디술포이트 (12.1 mg, 0.043 mmol)를 첨가하고, 이것을 추가로 1시간 동안 가열한 뒤, 슬러리를 진공 하에 부분적으로 농축시킨 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)과 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리한 후, 수층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄, 0-100%)에 의해 정제하여 오염된 생성물 (33 mg)을 수득하였으며, 이것을 역상 HPLC (엑셀렉트 CSH, C18, 5 μ, 30x100 mm, ACN/H<sub>2</sub>O, 0.1% 포름산 완충제, 60 mL/분)로 재정제하였다. 표제 화합물 (12.1 mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다.  $R_t$  = 0.78분,  $m/z$  = 433.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

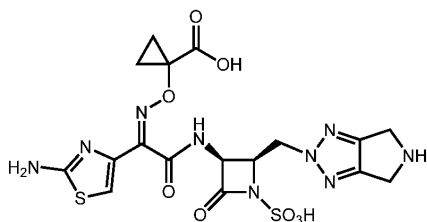
[1575] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 4.22 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

[1576] 단계 11: tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트. N<sub>2</sub> 하에 MeOH/EtOH (740 μl, 1.7:1) 중 tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트 (11.8 mg, 0.027 mmol) 및 Pd-C (5%, 2.3 mg)를 슬러리화한 뒤, 시스템을 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 재충전하였다. 1.7시간 동안 격렬히 교반한 후, 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징하고, 고체를 0.45 μ 시린지 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1577] 단계 12: tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-티아졸-4-일)아세트아미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트. DMF (500 μL) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (15.3 mg, 0.028 mmol), tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트 (8.3 mg, 0.027 mmol) 및 HATU (11.4 mg, 0.029 mmol)의 냉각된 (0℃) 슬러리에 DIPEA (9.5 μL, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5%, 수성)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.1 mg, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다.  $R_t$  = 1.08분,  $m/z$  = 828.5 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1578] 단계 13: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-((tert-부톡시카르보닐)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-2(4H)-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산. 0℃에서 DMF (300 μL) 중 tert-부틸 2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아

미도)-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-4,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-5(2H)-카르복실레이트 (18.1 mg, 0.022 mmol)의 용액에  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (12.3 mg, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 0℃로 냉각시키고, 추가의  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$  (22.2 mg, 0.141 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 추가로 4시간 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5% 수성)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이것을 추가 정제 없이 그대로 (정량적으로 가정됨) 사용하였다.  $R_t = 0.96$ 분,  $m/z = 908.4$  (M+1) 방법 2m\_산성.



[1579]

[1580]

단계 14: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((5,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-2(4H)-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)-시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-((5-(tert-부톡시카르보닐)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]트리아졸-2(4H)-일)메틸)-4-옥소아제티딘-1-술포산 (20 mg, 0.022 mmol), 아니솔 (5  $\mu\text{L}$ , 0.046 mmol), DCM (300  $\mu\text{L}$ ) 및 TFA (51  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol)를 사용하여 산 매개 탈보호에 대한 일반적 절차를 따랐다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (엑셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ , C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제 함유, 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.3 mg, 60%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS:  $R_t = 0.37$ 분,  $m/z = 542.1$  (M+1) 방법 2m\_산성\_극성;

[1581]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.18 (s, 1H), 5.51 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.01-4.92 (m, 2H), 4.87 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.61-4.35 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H).

[1582]

실시예 155: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1,3-디아미노프로필)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

[1583]

실시예 156: 1-(((Z)-(1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((R)-1,3-디아미노프로필)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산

[1584]

단계 1: (S)-tert-부틸 (1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4-옥소부탄-2-일)카르바메이트 0℃에서 DCM (50 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4-히드록시부탄-2-일)카르바메이트 (W02013124826 A1에 기재된 절차에 따라 L-아스파르트산을 사용하여 제조됨) (15.0 g, 33.8 mmol) 및 DIPEA (29.5 mL, 169 mmol)의 용액에 DCM (50 mL) 중 DMSO (7.20 mL, 101 mmol) 및 삼산화황 피리딘 착물 (16.14 g, 101 mmol)의 슬러리를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기부를  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (16.9 g, 정량적으로 가정됨)을 담갈색 오일로서 수득하였다. 이것을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t = 1.20$ 분,  $m/z = 442.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1585]

단계 2: (S)-tert-부틸 (4-(벤질아미노)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)카르바메이트. 0℃에서 DCE (100 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (14.93 g, 33.8 mmol)에 벤질아민 (3.69 mL, 33.8 mmol) 및 소듐 트리아세톡시히드로보레이트 (8.60 g, 40.6 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 이것을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성, 300mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8 g, 44%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t = 1.08$ 분,  $m/z = 533.2$  (M+1) 방법 2m\_산성.

[1586]

단계 3: (S)-tert-부틸 (4-아미노-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)카르바메이트. MeOH (100 mL) 중

(S)-tert-부틸 (4-(벤질아미노)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)카르바메이트 (8.0 g, 15.0 mmol)에 포름산암모늄 (9.47 g, 150 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (1.054 g, 1.502 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 MeOH/EtOAc (1:2, ~800 mL)로 용리시키면서 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 담갈색 잔류물의 표제 화합물 (7 g)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.95분,  $m/z$  = 443.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1587] 단계 4: (S)-디-tert-부틸 (4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-1,3-디일)디카르바메이트. DCM (75 mL) 중 (S)-tert-부틸 (4-아미노-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)카르바메이트 (6.65 g, 15.02 mmol)에 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성, 50 mL) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.24 g, 24.03 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.25 g, 77%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 1.31분,  $m/z$  = 543.2 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1588]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.70-7.58 (m, 4H) 7.49-7.34 (m, 6H) 5.29-5.12 (m, 1H) 4.83-4.56 (m, 1H) 3.72 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H) 3.63-3.51 (m, 1H) 3.48-3.27 (m, 1H) 3.04-2.73 (m, 1H) 1.58 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H) 1.44 (s, 9H) 1.43, (s, 9H), 1.06 (s, 9H).

[1589] 단계 5: (S)-디-tert-부틸 (4-히드록시부탄-1,3-디일)디카르바메이트. MeOH (100 mL) 중 (S)-디-tert-부틸 (4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-1,3-디일)디카르바메이트 (6.25g, 11.51 mmol)의 용액에 물 (20.0 mL) 중 수산화나트륨 (1.38 g, 34.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 부분적으로 농축시켰다. 이어서, DCM을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시킨 뒤, 아세트산 (2.31 mL, 40.3 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성) 및 염수로 세척하였다. 합한 수성부를 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.67 g, 48%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.67분,  $m/z$  = 305.1 (M+1) 방법 2m\_산성.

[1590]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.06 (br s, 1H) 4.83 (br s, 1H) 3.82-3.64 (m, 2H) 3.61 (dd,  $J$  = 10.3, 4.9 Hz, 1H) 3.43-3.25 (m, 1H) 3.11-2.93 (m, 1H) 2.18 (br s, 1H) 1.79-1.65 (m, 1H) 1.64-1.58 (m, 1H) 1.51-1.36 (m, 18H).

[1591] 단계 6: (S)-디-tert-부틸 (4-옥소부탄-1,3-디일)디카르바메이트. 0℃에서 DCM (20 mL) 중 (S)-디-tert-부틸 (4-옥소부탄-1,3-디일)디카르바메이트 (1.67g, 5.49 mmol) 및 DIPEA (3.83 mL, 21.95 mmol)의 용액에 DCM (20 mL) 중 DMSO (1.061 mL, 13.72 mmol) 및 삼산화황 피리딘 착물 (2.183 g, 13.72 mmol)의 슬러리를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (수성)으로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.47 g, 89%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.70분,  $m/z$  = 325.0 (M+Na) 방법 2m\_산성.

[1592] 단계 7: (S)-디-tert-부틸 펜트-4-인-1,3-디일디카르바메이트. MeOH (30 mL) 중 (S)-디-tert-부틸 (4-옥소부탄-1,3-디일)디카르바메이트 (1.47g, 4.86 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.680 g, 12.15 mmol) 및 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트 (1.40 mL, 7.29 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 15시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.943 g, 65%)을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.81분,  $m/z$  = 321.1 (M+Na) 방법 2m\_산성.

[1593] 단계 8: (S)-디-tert-부틸 (1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-디일)디카르바메이트. DMF/MeOH (3.7 mL, 1.2:1) 중 (S)-디-tert-부틸 펜트-4-인-1,3-디일디카르바메이트의 용액에 아지도트리메틸실란 (330  $\mu\text{L}$ , 2.38 mmol) 및 아이오딘화구리 (15 mg, 0.079 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS:  $R_t$  = 0.68분,  $m/z$  = 342.1

(M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

[1594] 단계 9: 0℃에서 THF (13 mL) 중 (S)-디-tert-부틸 (1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-디일)디카르바메이트 (852 mg, 2.50 mmol), 벤질 ((2S,3S)-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-(히드록시메틸)-4-옥소아제티딘-3-일)카르바메이트 (1.05 g, 2.62 mmol) 및 PPh<sub>3</sub> (785 mg, 2.99 mmol)의 용액에 DIAD (0.582 mL, 2.99 mmol)를 적가하였다. 실온에서 7시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 생성물 (1.24 g, 68%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.01분, m/z = 724.5 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

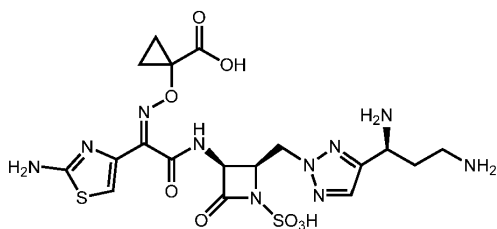
[1595] 단계 10: 아세트니트릴 (20 mL) 중 단계 9의 생성물 (1.240 g, 1.713 mmol)에 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (621 mg, 2.227 mmol) 및 물 (10 mL) 중 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (477 mg, 2.74 mmol)의 용액을 순차적으로 첨가하였다. 90℃에서 격렬히 교반하면서 1시간 동안 가열한 후, 추가의 K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (185 mg, 0.685 mmol)을 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (363 mg, 1.71 mmol)와 함께 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc (120 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 생성물 (590 mg, 60%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.85분, m/z = 574.2 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

[1596] 단계 11: 디-tert-부틸 ((S)-1-(2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-디일)디카르바메이트. EtOH/MeOH (21 mL, 2:1) 중 단계 10의 생성물 (590 mg, 1.03 mmol) 및 Pd-C (10% 200 mg)를 슬러리화한 뒤, 생성물을 배기시키고, H<sub>2</sub> (3x)로 다시 채웠다. 격렬하게 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOH/DCM으로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 0.61분, m/z = 440.2 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

[1597] 단계 12: 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((S)-2,2,12,12-테트라메틸-4,10-디옥소-3,11-디옥사-5,9-디아자트리데칸-6-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트. DCM/DMF (12 mL, 5:1) 중 (Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트산 (582 mg, 1.028 mmol), DIPEA (0.269 mL, 1.543 mmol) 및 HATU (430 mg, 1.131 mmol)의 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디-tert-부틸 ((S)-1-(2-(((2R,3S)-3-아미노-4-옥소아제티딘-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-디일)디카르바메이트 (1.03 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 추가로 30분 동안 교반한 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc-헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (760 mg, 77%)을 수득하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.12분, m/z = 959.6 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

[1598] 단계 13: (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((4-((S)-2,2,12,12-테트라메틸-4,10-디옥소-3,11-디옥사-5,9-디아자트리데칸-6-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-1-술폰산. 0℃에서 DMF (4 mL) 중 벤즈히드릴 1-(((Z)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)-2-옥소-2-(((3S,4R)-2-옥소-4-((4-((S)-2,2,12,12-테트라메틸-4,10-디옥소-3,11-디옥사-5,9-디아자트리데칸-6-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-3-일)아미노)에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실레이트 (760 mg, 0.792 mmol)에 SO<sub>3</sub>·DMF (850 mg, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5% 수성), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (정량적으로 가정됨)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: R<sub>t</sub> = 1.01분, m/z = 1039.6 (M+1) 방법 2m<sub>+</sub>산성.

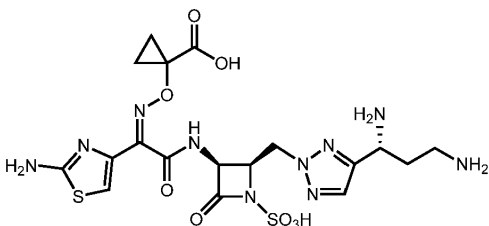
[1599] 단계 14, 화합물 1: 1-(((Z)-1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1,3-디아미노프로필)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1600]

[1601]

단계 14, 화합물 2: 1-(((Z)-((1-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(((2R,3S)-2-((4-((R)-1,3-디아미노프로필)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-4-옥소-1-술포아제티딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸리덴)아미노)옥시)시클로프로판카르복실산.



[1602]

[1603]

0℃에서 포름산 (4 mL) 중 (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-((벤즈히드릴옥시)카르보닐)시클로프로폭시)이미노)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)티아졸-4-일)아세트아미도)-2-옥소-4-((4-((S)-2,2,12,12-테트라메틸-4,10-디옥소-3,11-디옥사-5,9-디아자트리데칸-6-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)아제티딘-1-술포산 (5.55 mmol)에 아니솔 (173  $\mu$ L, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 용액을 40℃에서 2시간 동안 가열한 뒤, 이것을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 DCM (15 mL)에 이어서 빙수 (12 mL)를 첨가하고, 이것을 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 직접 역상 HPLC (엑스셀렉트 CSH, 30 x 100 mm, 5  $\mu$ m, C18 칼럼; ACN-물, 0.1% 포름산 개질제, 60 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 1 (170 mg, 37%) 및 화합물 2 (21 mg, 5%)를 백색 고체로서 수득하였다. 화합물 2는 단계 7 동안 입체중심의 약간의 에피머화로부터 발생된 것으로 간주된다. 1-LCMS:  $R_t$  = 0.31분,  $m/z$  = 573.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

[1604]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7.86 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 5.60 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H) 5.03-4.82 (m, 4H) 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐) 3.12-2.85 (m, 2H) 2.54-2.34 (m, 2H) 1.28-1.08 (m, 4H). 2-LCMS:  $R_t$  = 0.30분,  $m/z$  = 573.3 (M+1) 방법 2m\_산성\_극성.

[1605]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7.86 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 5.58 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H) 5.07-4.85 (m, 4H) 가정됨; 용매 잔류 피크에 의해 부분적으로 가려짐) 3.12-2.84 (m, 2H) 2.53-2.34 (m, 2H) 1.30-1.03 (m, 4H).

[1606]

박테리아 스크린 및 배양

[1607]

박테리아 단리물을 35℃에서 주위 공기에서 5% 혈액 한천 (레멜(Remel), 캔자스주 레넥사) 상에서 -70℃ 동결 원액으로부터 2회 연속 밤새 세대 배양하였다. 품질 관리 및 피. 아에루기노사 (ATCC 27853)는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection) (ATCC; 메릴랜드주 록빌)으로부터의 것이고, PA01을 박사 케이. 풀(K. Poole)로부터 받았다.

[1608]

에스케리키아 콜라이 동질유전자 균주 균주 NB27273-CDY0026 (모), NB27273-CDY0033 (KPC2) 및 NB27273-CDY0030 (SHV12)의 구축

[1609]

균주 NB27273 (BW25113  $\text{pspB}::\text{Km}^r$ )은 케이오(Keio) 트랜스포손 삽입 콜렉션으로부터 얻었다. 균주는 카나마이신 내성 마커 (BW25113  $\text{pspB}::\text{Km}^r$ )에 의해 대체된  $\text{pspB}$  유전자를 갖는다. 이 균주는 공개된 방법론을 사용하여 FLP 레코미나제를 통해  $\text{pspB}$ 에서 트랜스포손을 큐어링하였다. 생성된 균주, BW25113  $\text{pspB}$ 를  $\beta$ -락타마제를 발현하는 멀티카피 벡터에 대한 숙주로서 사용하였다.  $\beta$ -락타마제의 구성적 발현을 지시하는 멀티카피 플라스미드는 하기와 같이 확립되었다: 이. 콜라이 KPC2 및 SHV12  $\beta$ -락타마제를 코딩하는 합성, 코돈 최적화된 유전자를 DNA2.0 (팔로 알토(Palo Alto), 캘리포니아주)에 의해 제조하였다. 각각의 합성 단편은 단백질 발현을 위한



NotI/NcoI 분해된 pET28a(+) 유도체로의 라이게이션이 가능하도록 그의 말단에 NotI 및 NcoI 제한 부위를 함유하도록 설계되었다. 이들 벡터에서의 삽입은 프라이머 쌍 E225 (tcgcCTCGAGgcgactgctgacgaatttgg) (서열식 별번호(SEQ ID NO):1) 및 E202 (aatcGAATTCttactgaccattaacgccaagc) (SEQ ID NO:2) 및 E227 (tcgcCTCGAGgcgagcccgcaaccgctgga) (SEQ ID NO:3) 및 E204 (aatcGAATTCttaacgtgccagtgtctcaatc) (SEQ ID NO:4), 각각을 사용하여, KPC2 및 SHV12를 코딩하는 유전자의 PCR 증폭을 위한 주형 DNA로서 기능하였다. 코돈은 뉴클레오타이드 서열을 최적화하고, 관련 프라이머 인식 정보는 하기 제시된다:

#### SHV12

ATGGGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCTTGAAGTTCTGTTCAGGGGCGCGAG  
 CCCGCAACCGCTGGAGCAGATCAAGCAGTCTGAGAGCCAGCTGAGCGGCGTGTGGGTATGATCGAGA  
 TGGATCTGGCTTCCGGCCGTACGCTGACGGCATGGCGTCCGACGAACGTTTCCCGATGATGTCGACC  
 TTTAAAGTTGTCTGTGTGGTGGCTTGGCACGTGTAGACGCGGGTGACGAACAACCTGGAGCGCAA  
 GATCCATTACCGCCAACAGGACTTGGTCGACTACAGCCCGGTTAGCGAAAAGCACCTGGCGGATGGCA  
 TGACCGTGGGTGAATTTGTGCGCCGTGCGATTACCATGAGCGACAATAGCGCGGCTAATCTGCTGTTG  
 GCGACCGTTGGTGGCCAGCGGGCTTGACCGCATTTCTGCGTCAAATCGGCGATAATGTTACGCGTCT  
 GGATCGCTGGGAAACGAGCTGAACGAGGCACTGCGGGTGATGCGCGTGATACCAAGACTCCTGCTA  
 GCATGGCAGCGACCCCTGCGTAACTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCAGTAGCCAACGCCAGCTG  
 CTGCAATGGATGGTGGATGACCGCGTGGCGGGTCCGCTGATCCGCTCCGTCTGCCAGCAGGCTGGTT  
 CATTGCGGACAAAACCTGGTGCTCTAAGCGTGGTGCCTGGTATCGTCGCGCTGCTGGGTCCGAACA  
 ACAAAGCCGAACGTATTGTGGTTATCTATCTGCGCGACACCCCGCAAGCATGGCCGAGCGCAACCAG  
 CAAATTGCGGGCATTGGTGCAGCACTGATTGAGCACTGGCAGCGTTAAGAACCTCGATT (SEQ ID NO:5)

E227 TCGCCTCGAGGCGAGCCCGCAACCGCTGGA (SEQ ID NO:6)

E204 AATCGAATTCCTTAACGCTGCCAGTGCTCAATC (SEQ ID NO:7)

REV. COMP. E204 GATTGAGCACTGGCAGCGTTAAGAATTCGATT (SEQ ID NO:8)

#### KPC2

ATGGGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCTTGAAGTTCTGTTCAGGGGCGCGACTGCGCTGA  
 CGAATTTGGTGGCCGAGCCGTTTCGCAAAATGGAGCAAGATTTTGGTGGTTCGATCGGTGTCTACGCGAT  
 GGACACCGGTAGCGTGCCACCGTGAGCTACCGTGCCGAAGAGCGTTTTCGCTGTGTAGCTCTTTCAAG  
 GGTCTTCTGGCCGAGCCGTGCTGGCAGCAGCCAAACAGCAAGCGGGCTGCTGGACACCCGATCCGTT  
 ACGGCAAAAATGCGTGGTTCCGTGGAGCCCGATTAGCGAAAAGTACCTGACCACCGCATGACGGTGGC  
 GGAGTTGAGCGCTGCGCGGTTTCAATTTCCGATAACGCTGCGGCAAATCTGCTGCTGAAAGAACTGGGC  
 GGTCCAGCGGGTCTGACGGCTTTCATGCGTTCTATTGGCGACACACCTTTCGTTGGACCGCTGGGAGC  
 TGGAGCTGAACAGCGCGATTCCGGGCGACGACGTGATACGAGCAGCCCGGTGAGTGACCGAGAGCCT  
 GCAGAAGCTGACCCCTGGGAGCGCACTGGCCGACCGCAGCGCAACAGTTCTGCGATTGGCTGAAGGGT  
 AACACCACCGGTAACCATCGTATTGCGCGAGCGGTCCCGGTGATTGGGCGATTGGTGACAAGACTGGTA  
 CGTGCGCGGTTTATGGTACGGCAATGACTACGCGGTGTTTGGCCTACGGGTGCTGCGCCGATCGTCTCT  
 GCGCGTGTATACCGTGCTCCGAACAAGACGATAAACCACTCCGAAGCGTCATCGCCGAGCAGCGCGT  
 CTGGCCCTGGAAGGCTTGGGCGTTAATGGTCAGTAACGCCGGCG (SEQ ID NO:9)

E225 TCGCCTCGAGGCGACTGCGCTGACGAATTTGG (SEQ ID NO:10)

E202 AATCGAATTCCTTACTGACCATTAAACGCCCAAGC (SEQ ID NO:11)

REV. COMP. E202 GCTTGGGCGTTAATGGTCAGTAAGAATTCGATT (SEQ ID NO:12)

밑줄표시 = BL 코딩 DNA

[1610]

[1611]

이어서 PCR 산물을 XhoI 및 EcoRI로 분해하고, 유사하게 분해된 플라스미드 pAH63-pstS(BlaP)로 라이게이션하였다. 플라스미드 pAH63-pstS(BlaP)는 TEM-1 (bla) 프로모터 및 플라스미드 pBAD (J Bacteriol. 1995 Jul. 177(14):4121-30)로부터 플라스미드 pAH63으로의 신호 펩티드 코딩 영역을 클로닝함으로써 제조된 플라스미드 pAH63의 유도체 (J Bacteriol.183(21): 6384-6393)이다. 이 단편은 PstI 및 BamHI로 분해되며, 유사하게 소화된 플라스미드 pAH63에 삽입되는 프라이머 쌍 E192 (ttcaCTGCAGtgaacgttgcaagcaacggc) (SEQ ID NO:13) 및 E194 (TCGAggatcctcgagagcaaaaacaggaaggcaaatgccg) (SEQ ID NO:14)를 사용하여 pBAD로부터 증폭된 PCR이었다.



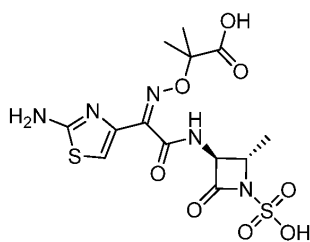
따라서, pAH63-pstS(BlaP) 기반 구축물로부터의  $\beta$ -락타마제의 발현은 구성적이고, 신호 서열은 주변 세포질로 이들 단백질을 지시하도록 제공된다. 플라스미드 pAH63 기재 벡터는 단일 카피로 계놈으로의 삽입에 사용되지 만, 보다 더 높은 발현 수준을 제공하여  $\beta$ -락타마제에 대한 화합물의 감수성의 보다 감수성인 검출을 가능하게 하고, 이들 벡터에 함유된 발현 삽입물을 복제 멀티카피 벡터 pBAD-Kan (J Bacteriol. 1995 Jul. 177(14):4121-30)으로 옮겼다. 이를 달성하기 위해, TEM 프로모터 및 신호 서열과 연관된  $\beta$ -락타마제 유전자를 포괄하는 삽입물을 그의 상응하는 벡터로부터 KPC2 구축을 위한 프라이머 E269 (ccgTCTAGAcggatggcctttttgcgtttc) (SEQ ID NO:15) 및 E202 (aatcGAATTCttactgaccattaacgcccaagc) (SEQ ID NO:16) 및 SHV12 구축을 위한 E204 (aatcGAATTCttaacgctgccagtgtctcaatc) (SEQ ID NO:17)를 사용하여 PCR 증폭 시켰다. 이어서 이들 단편을 XbaI 및 EcoRI로 분해하고, 각각을 동일한 효소로 분해된 바 있는 pBAD18-kan으로 삽입하여 각각 KPC2 및 SHV12를 발현하는 멀티카피 벡터의 쌍을 생성하였다. 이들 벡터를 BW25113 pspB로 형질 전환시켜 균주 NB27273-CDY0033 (KPC2 발현) 및 NB27273-CDY0030 (SHV12 발현)을 생성하였다. pBAD18-kan 벡터는 또한 TEM 프로모터 영역 및 신호 서열을 함유 (그러나 임의의 무손상  $\beta$ -락타마제 유전자가 결여됨)하였고, 표준 프로토콜을 사용하여 BW25113 pspB로 형질전환시켜 대조 균주 NB27273-CDY0026을 생성하였다.  $\beta$ -락타마제의 발현은 KPC2 또는 SHV12의 기질로서 공지되어 있는 예시적인 시험 항생제에 대한 감소된 감수성을 입증함으로써 확인하였다.

[1612] 감수성 시험

[1613] 최소 억제 농도 (MIC)는 클리니칼 및 레보러토리즈 인스티튜트 (CLSI) 가이드라인에 따라 브로쓰 마이크로희석 방법에 의해 결정하였다. 간략히, 신선 배양물 배양물을 멸균 염수 중에 현탁시키고, 0.5 맥파랜드 (McFarland) 탁도 표준으로 조절하였다. 이어서, 박테리아 현탁액을 양이온 조절된 뮐러-힌톤 브로쓰(Mueller-Hinton Broth) (MHB II; BBL) 중에 희석하여 대략  $5 \times 10^5$  콜로니-형성 단위 (CFU)/mL의 최종 접종물을 수득하였다. 항생제의 마스터 플레이트를 100% 디메틸 설폭시드 (DMSO) 중 100배의 가장 높은 목적 최종 농도와 동등한 농도에서 제조하였다. 이어서, 마스터 항생제 플레이트를 다중채널 피펫을 사용하여 연속 2배 희석에 의해 희석하였다. 생성된 화합물의 일련의 희석물을 멸균수로 1:10 희석하여 10% DMSO 최종 농도를 생성하였다. 약물 일련의 희석물 10  $\mu$ L의 부피를 96-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 박테리아 현탁액 90  $\mu$ L로 접종하고, 20 시간 동안 35-37°C에서 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 600nm에서 마이크로타이터 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))를 사용하는 것 뿐만 아니라 판독 거울로의 시각적 관찰에 의해 판독하였다. 시각적 성장을 방지하는 화합물의 가장 낮은 농도를 MIC로서 기록하였다. 검정의 성능은 CLSI의 가이드라인에 따라 실험실 품질 관리 균주에 대해 아스트레오남을 시험함으로써 모니터링하였다.

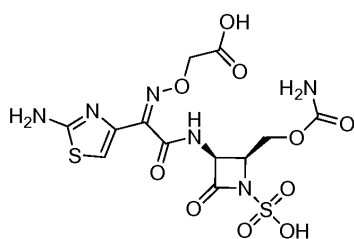
[1614] 참조 화합물: 비교를 위해, 하기 공지된 모노박탐 화합물이 본원에서 사용된다:

[1615] 참조 화합물 1: 아스트레오남



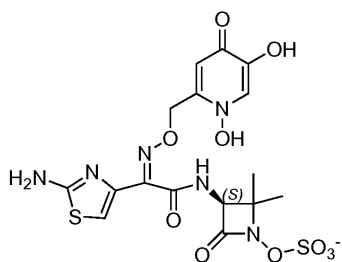
[1616]

[1617] 참조 화합물 2: 카루모남



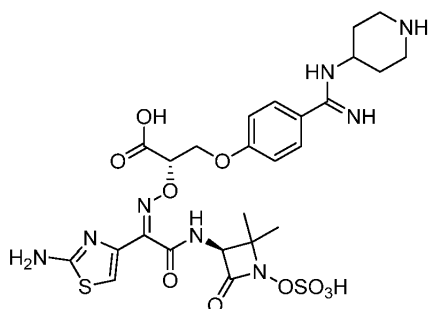
[1618]

[1619] 참조 화합물 3: BAL30072



[1620]

[1621] 참조 화합물 4: 아이쿠리스 W02013110643



[1622]

[1623] <표 A> 다양한 내성 결정자를 보유하는 이. 콜라이의 동질유전자 군주에 대한 최소 억제 농도 (MIC).

실시에 번호	군주 1 MIC (μg/mL)	군주 2 MIC (μg/mL)	군주 3 MIC (μg/mL)
참조 화합물 1	0.125	>32	>32
참조 화합물 2	0.125	1	>32
참조 화합물 3	0.25	0.5	>32
참조 화합물 4	≤ 0.06	0.25	32
실시에 1	1	2	2
실시에 31	0.125	0.25	0.5
실시에 22	≤ 0.06	0.125	0.5
실시에 4	0.5	8	2
실시에 28	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5

[1624]

[1625] 군주 1: 이.콜라이 NB27273-CDY0026 (모)

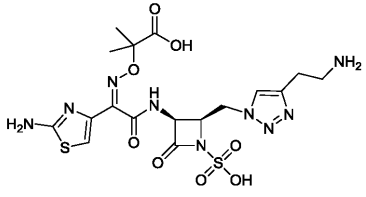
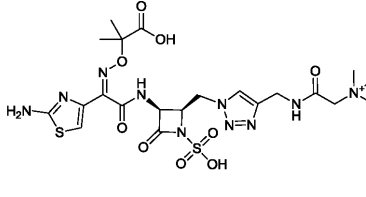
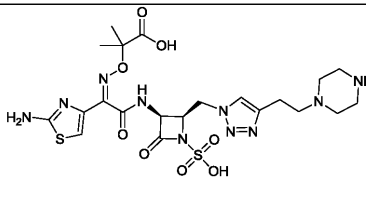
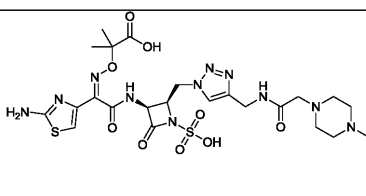
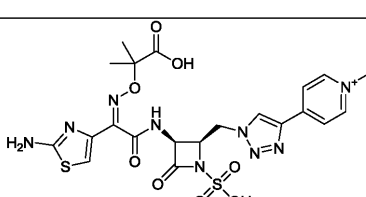
[1626] 군주 2: 이.콜라이 NB27273-CDY0033 (KPC2)

[1627] 군주 3: 이.콜라이 NB27273-CDY0030 (SHV12)

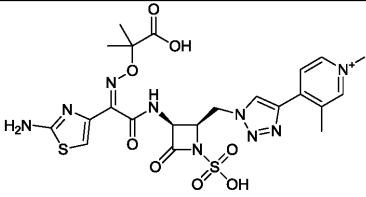
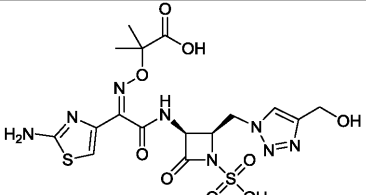
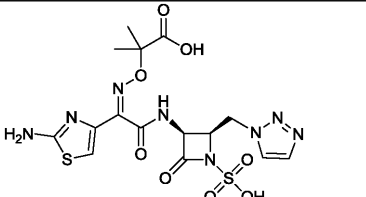
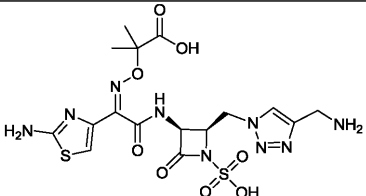
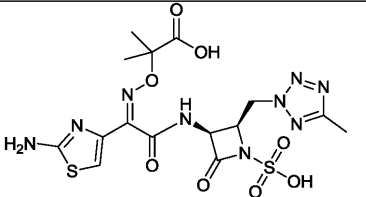
[1628] 표 A의 데이터는 본 발명의 화합물이 이. 콜라이 (여러 공지된 모노박탐 및 솔박탐 항생제에 대한 강한 내성을 나타내는 군주를 포함)에 대해 우수한 항박테리아 효력을 갖는다는 것을 나타낸다.

[1629] 선택된 본 발명의 화합물에 대한 활성 데이터는 하기 표에 제공된다. 화합물을 이. 콜라이 군주 25922 및 KPC-2 (클레브시엘라 뉴모니아에로부터의 공지된 카르바페네마제)를 함유하는 이. 콜라이 상에서 시험하여 최소 억제 농도 (MIC)를 mg/L 단위로 결정하였다. 포르메이트 염으로서 확인된 화합물을 단리 동안 동결건조에 적용시켰으며, 이는 일부 경우에 일부 포름산을 제거하여, 이들 염의 포르메이트 함량이 화학량론적양 미만일 수 있음을 주목한다.

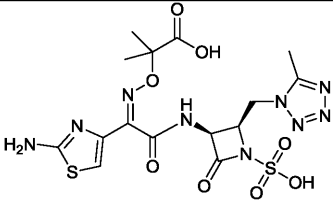
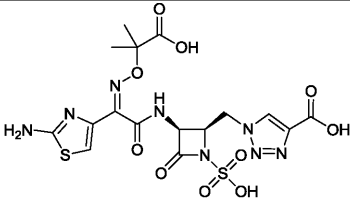
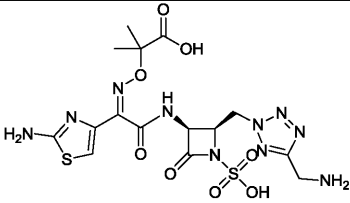
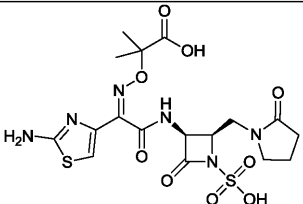
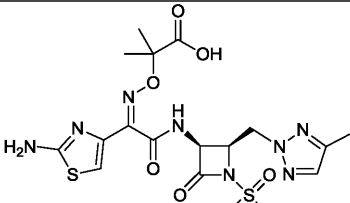
[1630] <표 B> 실시예에서의 화합물의 활성.

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
41		없음	1	2
43		없음	2	2
42		없음	1.4	2
46		없음		
48		없음		

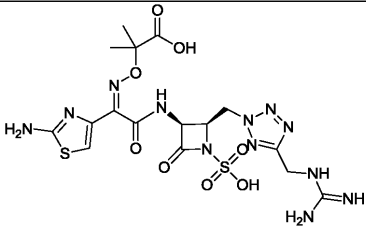
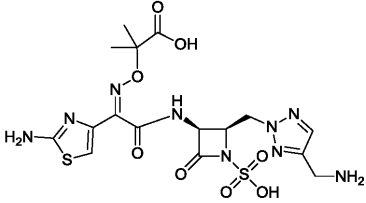
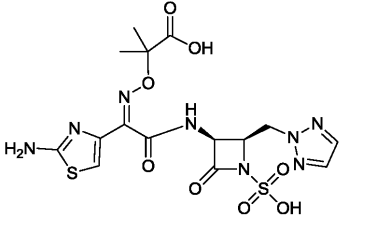
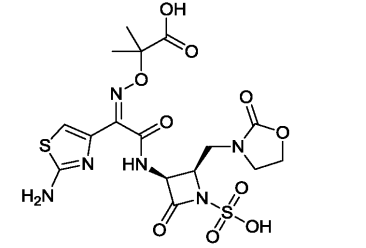
[1631]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
49		없음	2	16
47		없음	2	5
50		없음	2	2.8
44		없음	0.67	1.5
7		포르메이트	4	8

[1632]

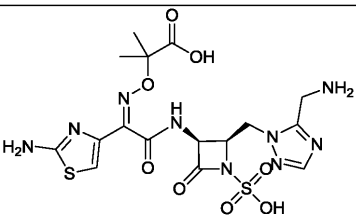
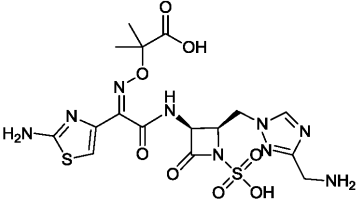
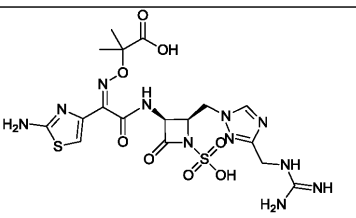
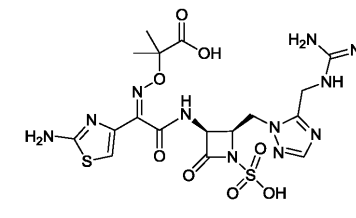
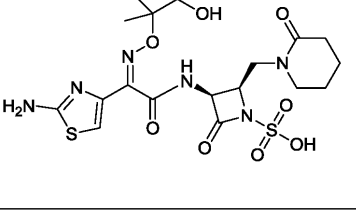
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
8		포르메이트	2	2
51		없음	>64	16
4		포르메이트	1	8
1		없음	16	2
55		없음	16	4

[1633]

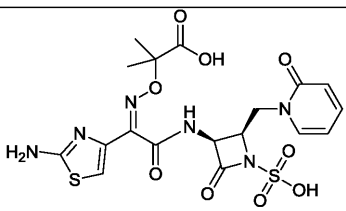
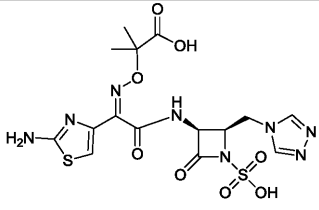
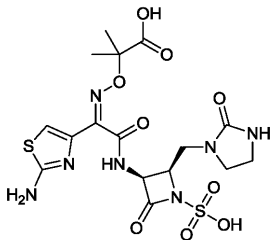
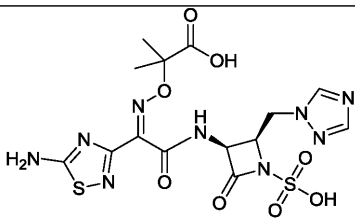
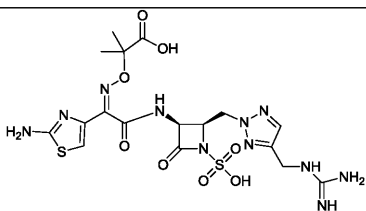
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
5		포르메이트	1	4
52		포르메이트	0.5	1
54		포르메이트	2	1
2		없음	1	0.5

[1634]

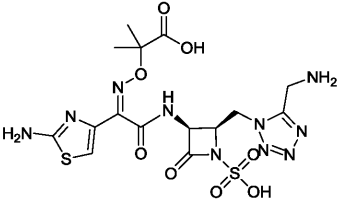
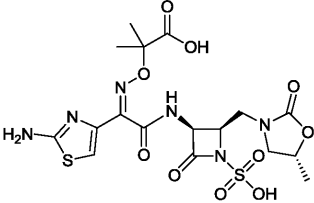
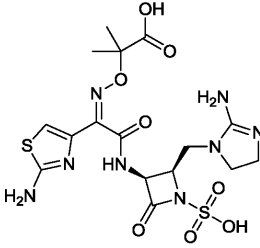
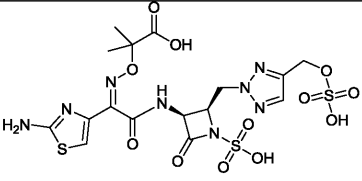


실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
12		포르메이트	4	4
10		포르메이트	4	11
11		포르메이트	4	4
13		포르메이트	16	32
14		포르메이트	16	8

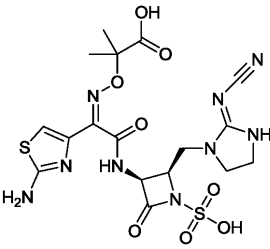
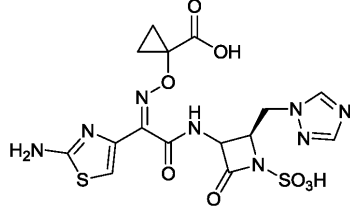
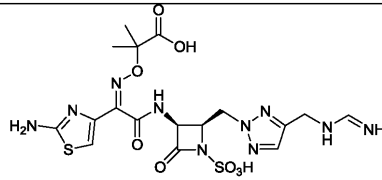
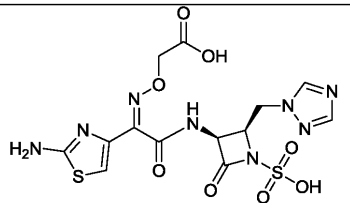
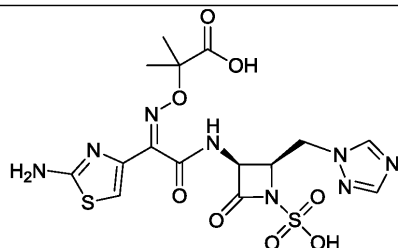
[1635]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
15		포르메이트	16	8
56		포르메이트	4	16
3		없음	2	1
16		포르메이트	4	2
53		포르메이트	1	1

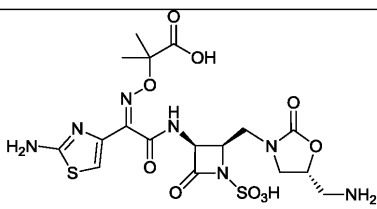
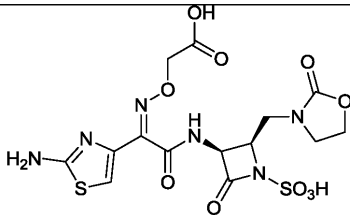
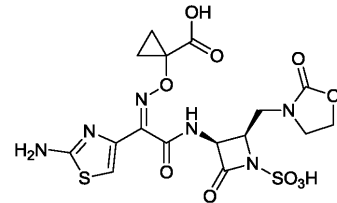
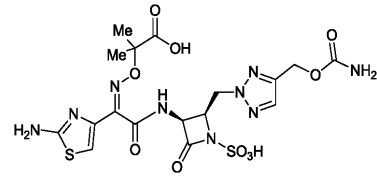
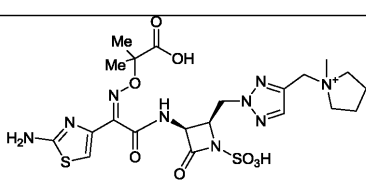
[1636]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
6		포르메이트	4	1
23		포르메이트	2	1
39		없음	64	>64
38		포르메이트	8	4

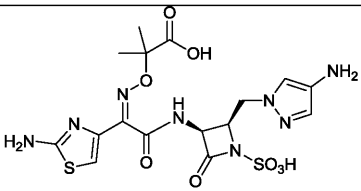
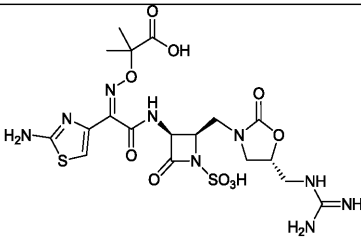
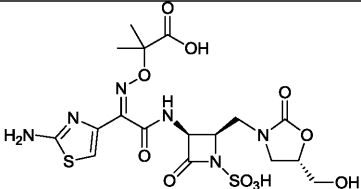
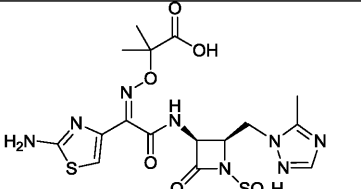
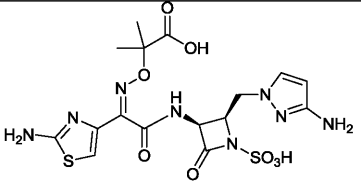
[1637]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
40		없음	2	2
18		포르메이트	0.5	0.25
62		포르메이트	0.5	2
17		포르메이트	0.5	0.25
9		포르메이트	1	1

[1638]

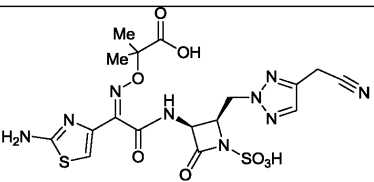
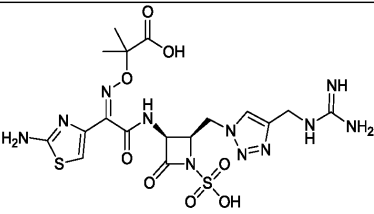
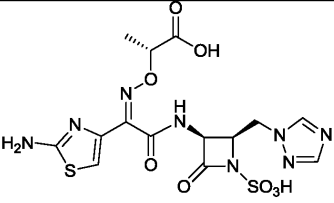
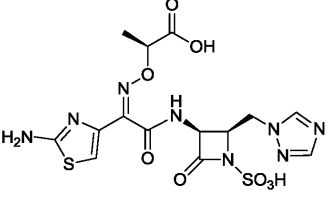
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
57		포르메이트	0.5	1
21		없음	0.25	0.5
22		없음	0.25	0.125
37		포르메이트	2	2
36		포르메이트	2	1

[1639]

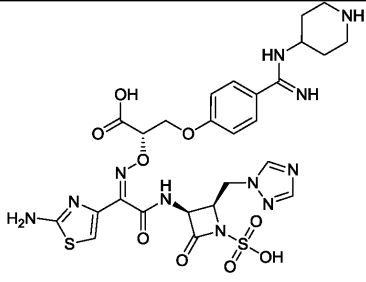
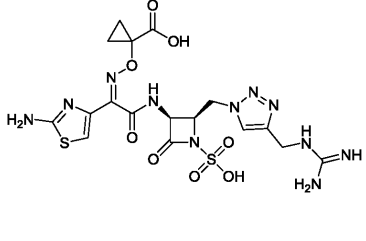
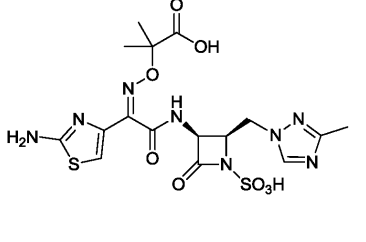
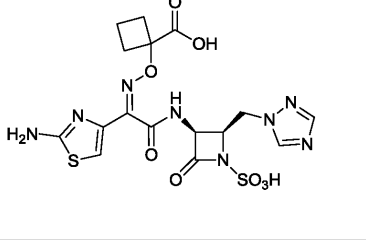
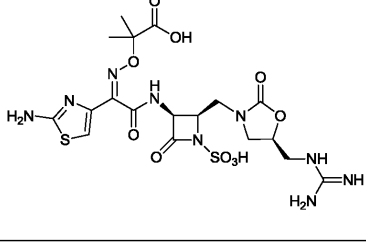
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
35		포르메이트	2	1
24		포르메이트	0.25	1
63		없음	32	32
61		없음	8	2
34		포르메이트	>64	>64

[1640]

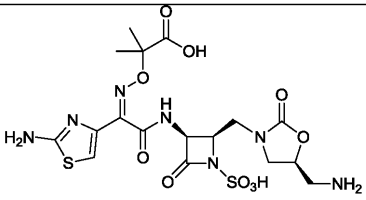
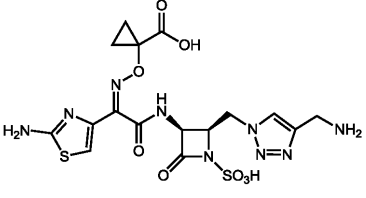
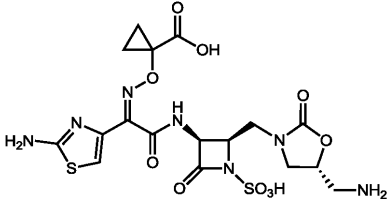
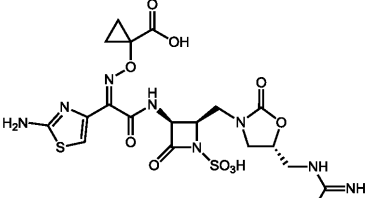
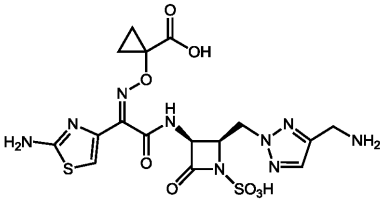


실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
33		포르메이트	2	2
45		포르메이트	0.5	0.5
30		없음	1	1
29		없음	0.25	1

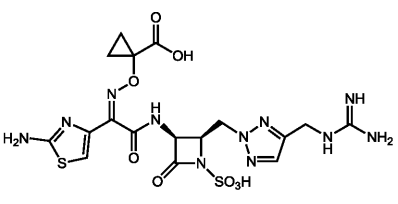
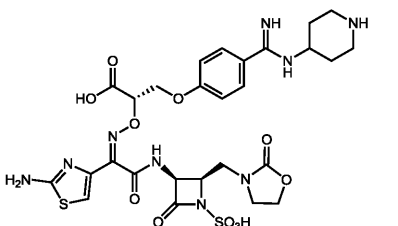
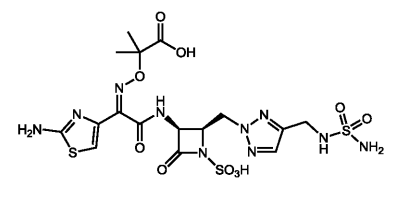
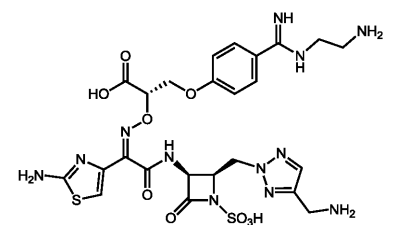
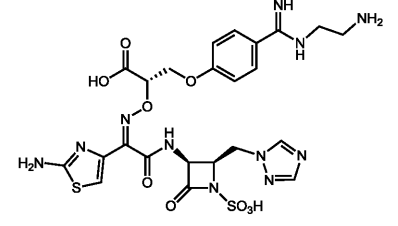
[1641]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
31		포르메이트	0.25	0.25
28		포르메이트	0.25	0.125
60		없음	8	8
32		없음	2	1
59		없음	16	16

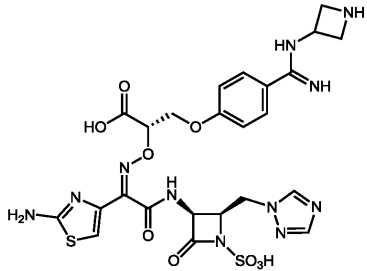
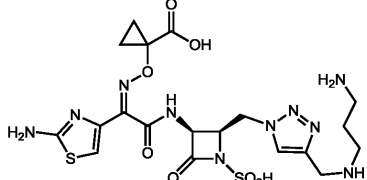
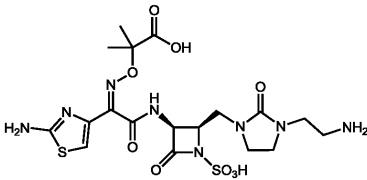
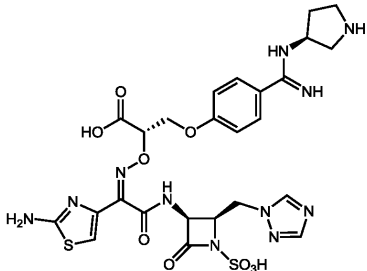
[1642]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
58		염 음	2	1
27		염 음	≤ 0.06	0.125
25		염 음	0.125	≤ 0.06
26		염 음	0.125	≤ 0.06
19		염 음	0.25	0.25

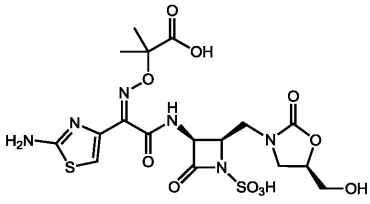
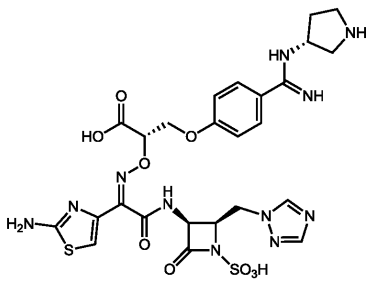
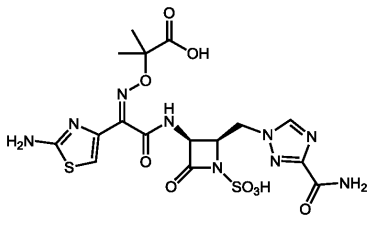
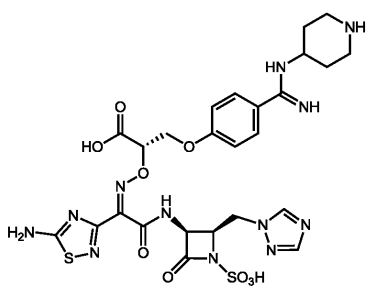
[1643]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
20		없음	$\leq 0.06$	0.125
64		없음	0.5	0.25
65		없음	64	64
66		없음	1	2
67		없음	0.25	0.125

[1644]

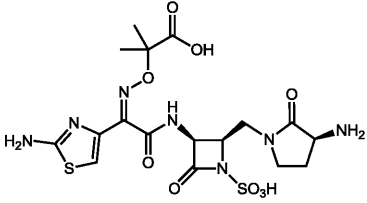
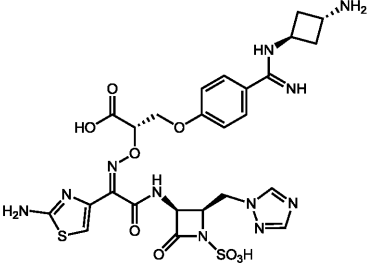
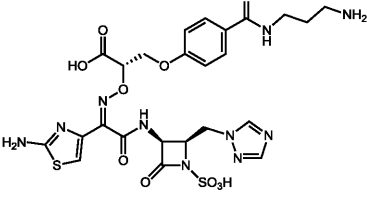
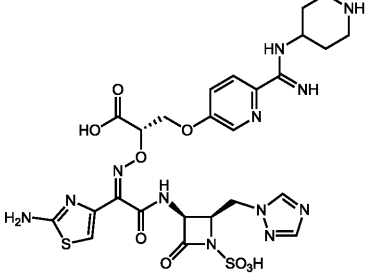
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
68		없음	0.25	0.25
69		포르메이트	0.25	0.125
70		포르메이트	8	8
71		없음	0.25	0.25

[1645]

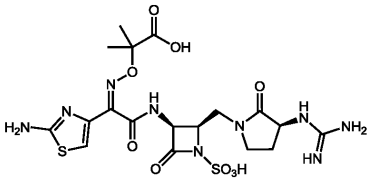
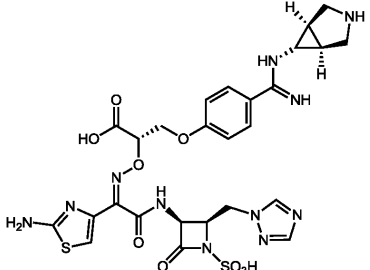
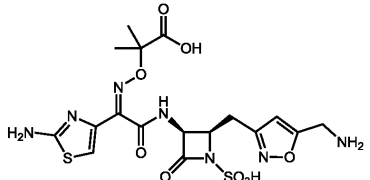
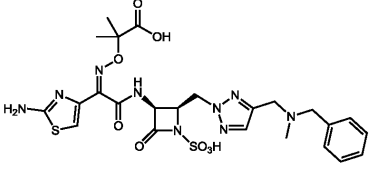
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
72		없음	4	4
73		없음	0.25	0.25
74		없음	8	32
75		포르메이트	0.5	0.5

[1646]

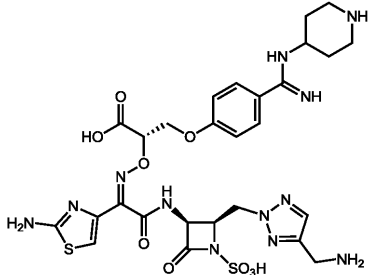
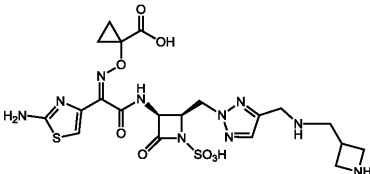
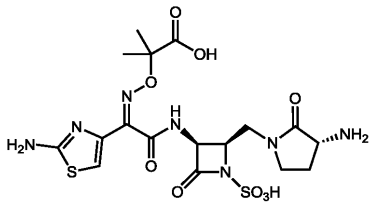
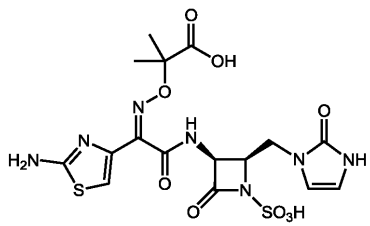


실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
76		없음	1	0.5
77		없음	0.25	0.125
78		없음	≤ 0.06	0.125
79		포르메이트	0.25	0.25

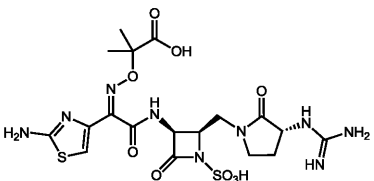
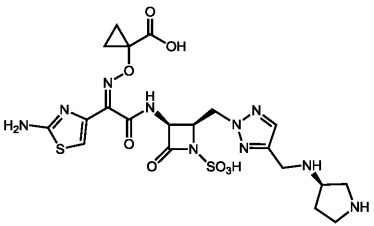
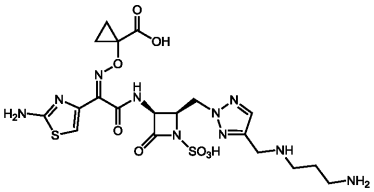
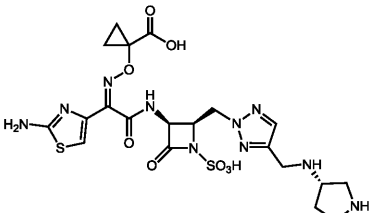
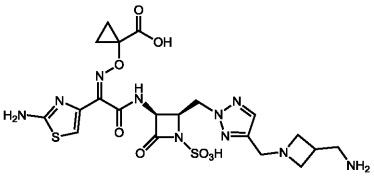
[1647]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
80		염 염	4	4
81		염 염	0.125	0.125
82		염 염	0.5	0.5
83		염 염	32	32

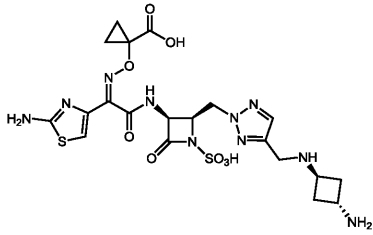
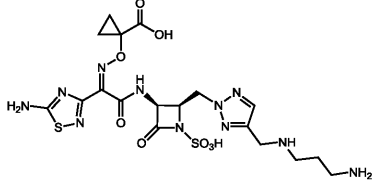
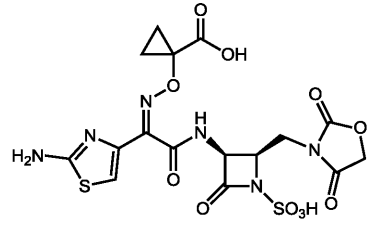
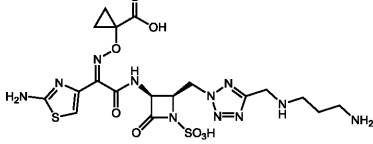
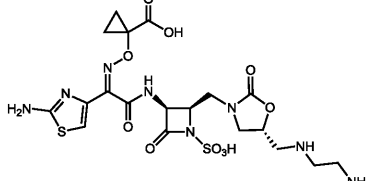
[1648]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
84		없음	0.5	0.5
85		없음	0.5	0.5
86		없음	1	1
87		없음	1	0.5

[1649]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
88		없음	2	4
89		없음	0.5	1
90		없음	0.25	0.25
91		없음	0.125	0.25
92		없음	0.25	0.5

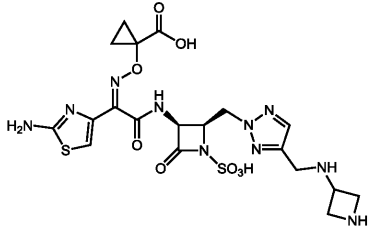
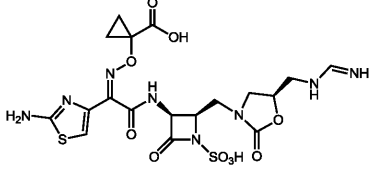
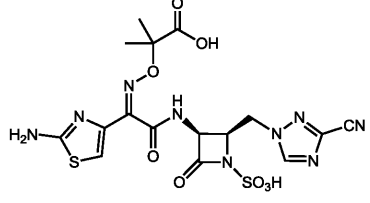
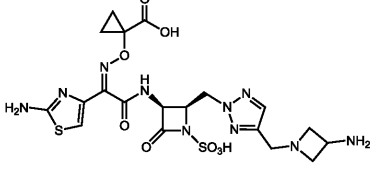
[1650]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
93		없음	0.25	0.5
94		없음	0.5	1
95		없음	0.25	0.125
96		포르메이트	0.25	1
97		없음	0.125	0.125

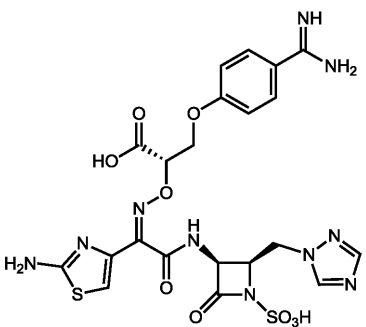
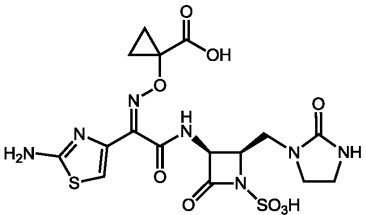
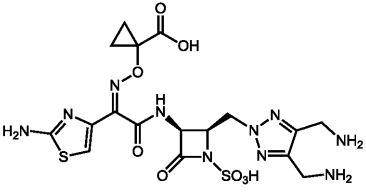
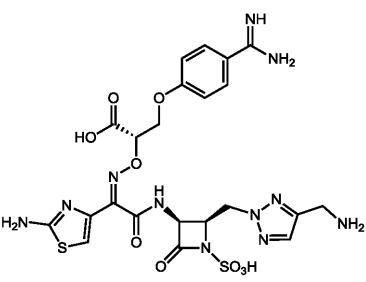
[1651]



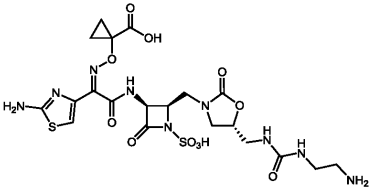
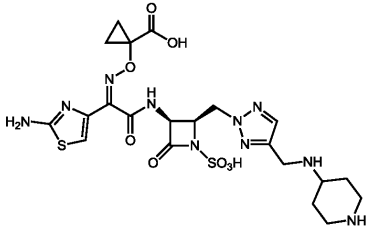
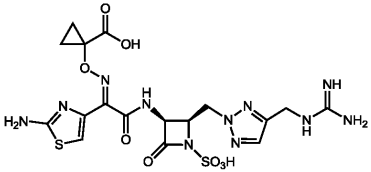
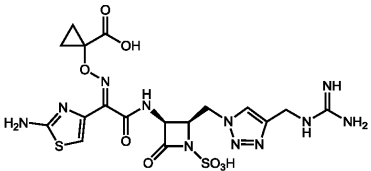
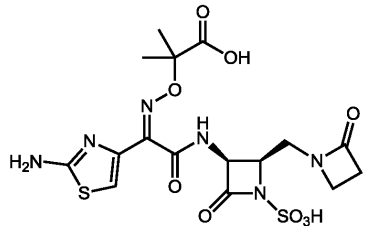


실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
103		없음	0.25	
104		없음	>64	>64
105		없음	16	32
106		없음	≤ 0.06	≤ 0.06

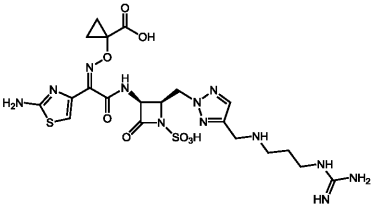
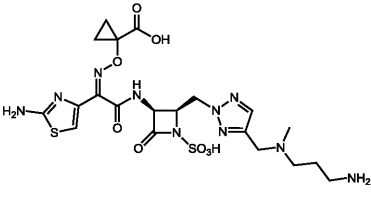
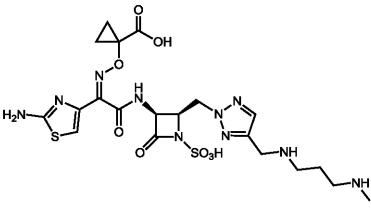
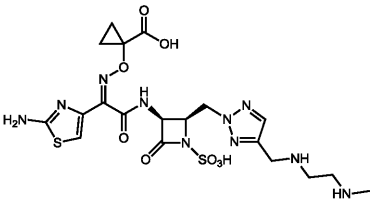
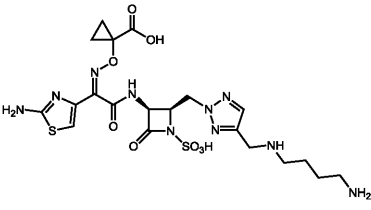
[1653]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
107		포르메이트	0.25	0.25
108		포르메이트	0.125	≤ 0.06
109		없음	0.125	0.25
110		없음	8	8

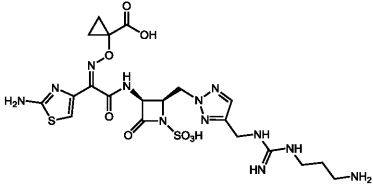
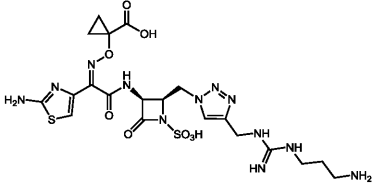
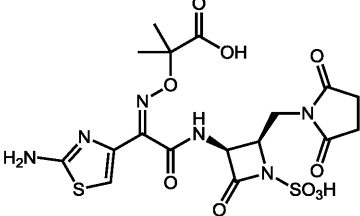
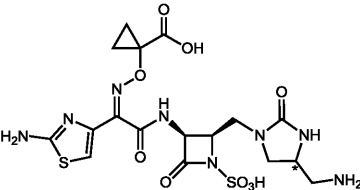
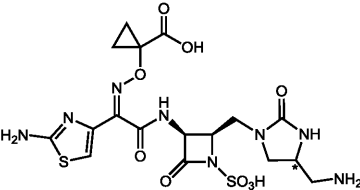
[1654]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
111		포르메이트	≤ 0.06	≤ 0.06
112		포르메이트	0.5	0.5
20		없음	2	4
28		없음	4	8
113		없음	4	4

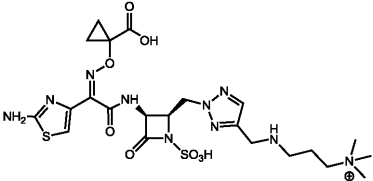
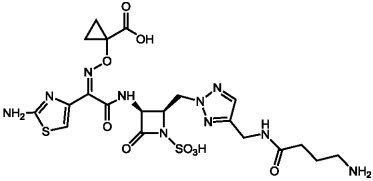
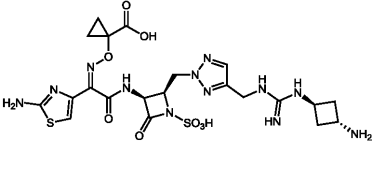
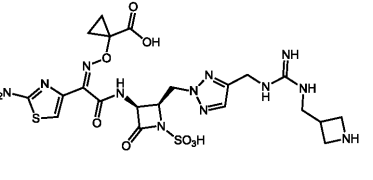
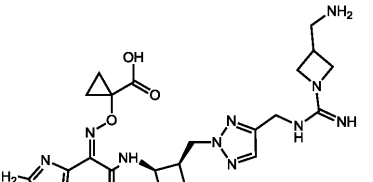
[1655]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
114		없음	0.25	≤ 0.06
115		없음	0.125	0.25
116		없음	0.25	0.125
117		없음	0.5	1
118		없음	0.5	0.25

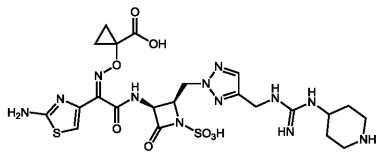
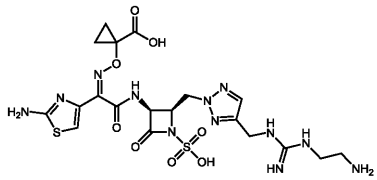
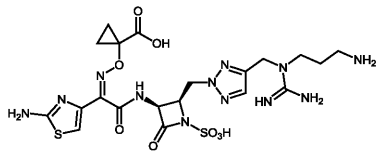
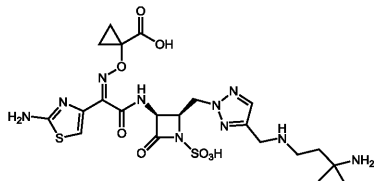
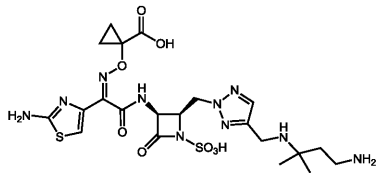
[1656]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
119		없음	0.25	0.25
120		없음	0.25	0.5
121		없음	0.25	0.25
122		포르메이트	0.125	0.125
122		포르메이트	≤ 0.06	≤ 0.06

[1657]

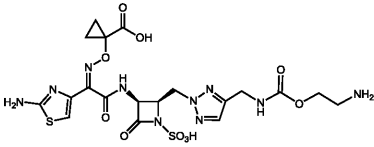
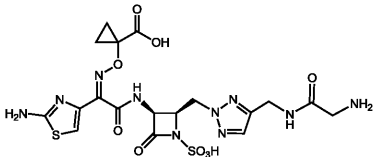
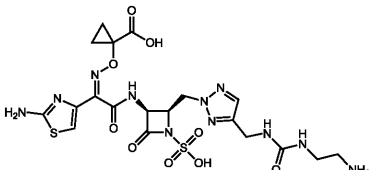
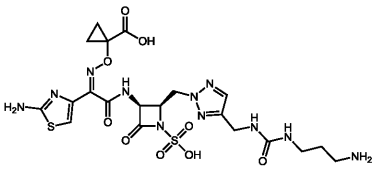
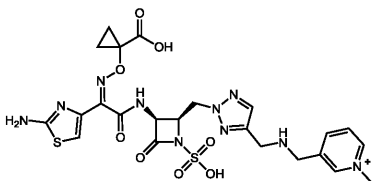
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
123		없음	1	0.5
124		없음	1	1
125		없음	0.25	0.5
126		없음	0.5	0.5
127		없음	0.25	0.25

[1658]

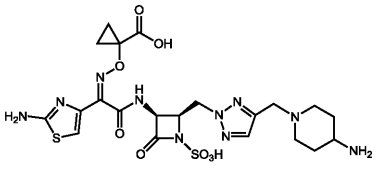
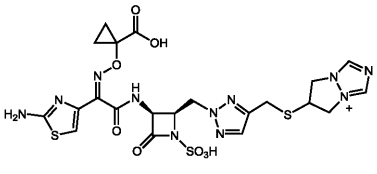
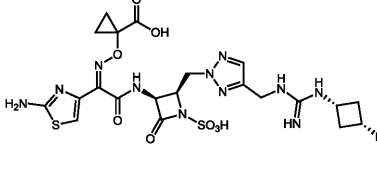
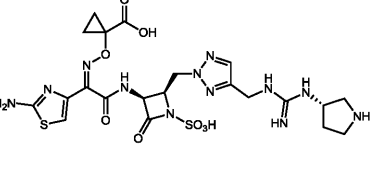
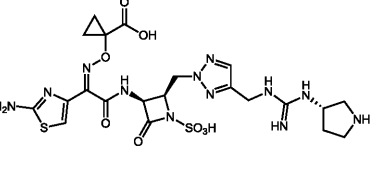
실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
128		없음	0.5	1
129		없음	0.5	1
130		없음	1	2
131		없음	1	2
132		없음	1	1

[1659]

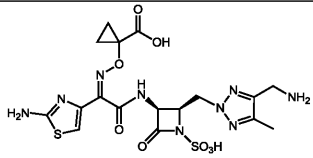
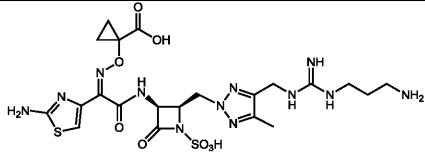
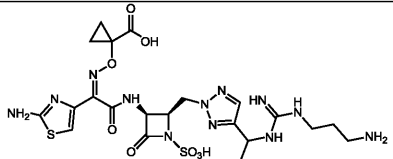
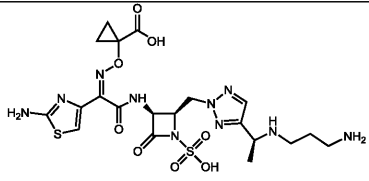
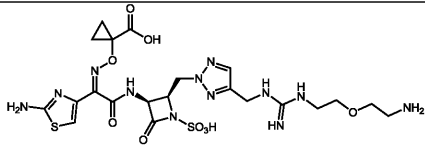


실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
133		없음	1	0.5
134		없음	0.5	0.25
135		없음	0.5	0.5
136		없음	0.5	0.5
137		없음	1	0.5

[1660]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
138		없음	0.5	1
139		없음	1	4
140		없음	0.25	0.25
141		없음	0.5	0.5
142		없음	0.5	0.25

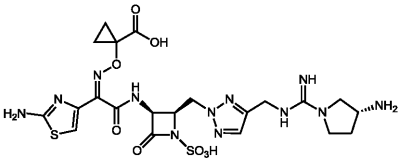
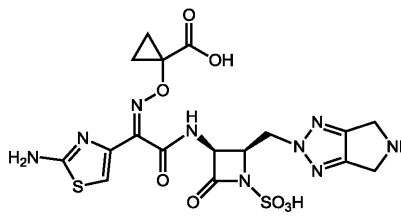
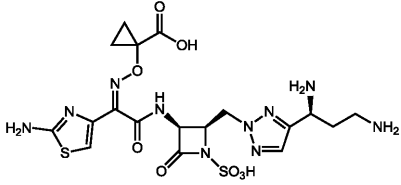
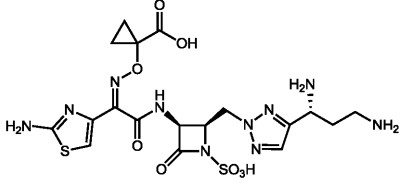
[1661]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
143		없음	0.5	0.25
144		없음	1	1
145		없음	0.5	0.5
146		없음	0.5	0.5
147		없음	0.5	0.5

[1662]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
148		없음	1	1
149		없음	0.5	0.5
150		없음	1	0.5
151		없음	0.5	0.5
152		없음	0.5	0.5

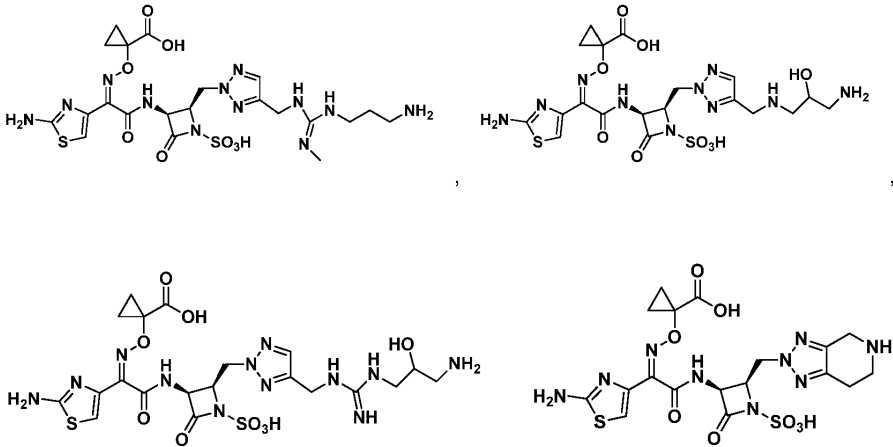
[1663]

실시예 번호		염	Ec 25922	Ec KPC2 단리물
153		없음	1	0.5
154		없음	0.25	0.25
155		없음	0.25	0.25
156		없음	0.25	0.25

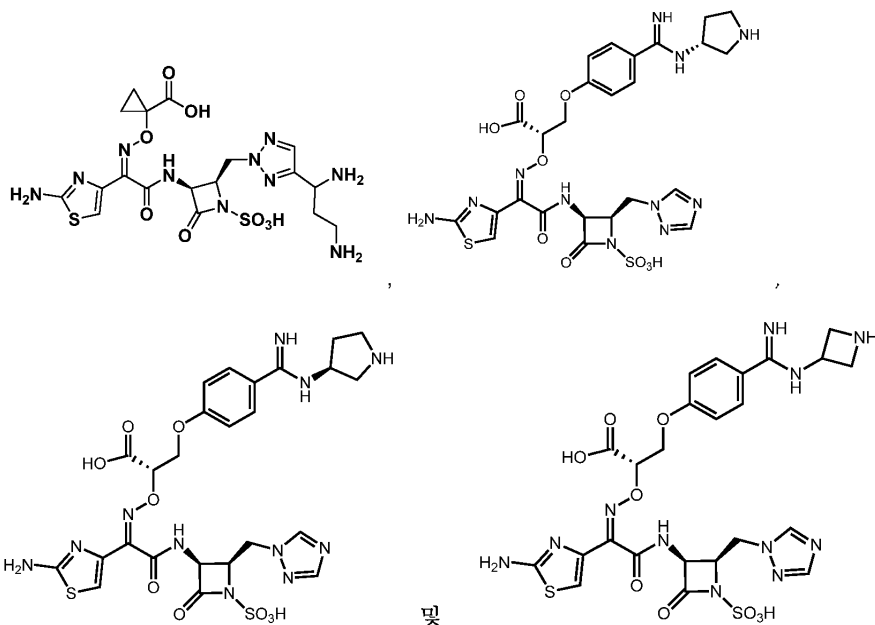
[1664]

[1665]

본원에 기재된 동일한 방법에 의해, 추가의 화합물은 통상의 기술자의 사용으로 공지된 출발 물질로부터 용이하게 제조될 수 있다. 유사한 생물학적 활성을 가질 것으로 예상되는 이들 화합물의 예는 하기를 포함한다:



[1666]



[1667]

[1668]

관련 기술분야의 통상의 기술자는, 상용 실험을 넘지 않는 실험을 이용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태 및 방법에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위의 범주에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> MONOBACTAM ORGANIC COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS

<130> PAT056170-US-PSP02

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 1

tcgcctcgag gcgactgcgc tgacgaattt gg

32

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 2

aatcgaattc ttactgacca ttaacgccca agc 33

<210> 3

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 3

tcgcctcgag gcgagcccgcc aaccgctgga 30

<210> 4

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 4

aatcgaattc ttaacgctgc cagtgtctca tc 32

<210> 5

<211> 866

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 5

atgggccatc atcatcatca tcacagcagc ggccctggaag ttctgttcca ggggcccgcg 60

agcccgcaac cgctggagca gatcaagcag tctgagagcc agctgagcgg ccgtgtgggt 120

atgatcgaga tggatctggc ttccggccgt acgtgacgg catggcgtgc cgacgaacgt 180

ttcccgatga tgcgacctt taaagtgtt ctgtgtggtg cggctctggc acgtgtagac 240

gcgggtgacg aacaactgga gcgcaagatc cattaccgcc aacaggactt ggtcgactac 300

agcccggtta gcgaaaagca cctggcggat ggcatgaccg tgggtgaatt gtgcgccgt 360

gcgattacca tgagcgacaa tagcgcggtc aatctgctgt tggcgaccgt tgggtggcca 420

gcgggcttga ccgcatttct gcgtcaaatt ggcgataatg ttacgcgtct ggatcgctgg 480



gaaacggagc tgaacgaggc actgccgggt gatgccgtg ataccacgac tcctgctagc 540  
atggcagcga ccttgcgtaa actgctgacc agccagcgtc tgagcgcacg tagccaacgc 600  
cagctgctgc aatggatggt ggatgaccgc gtggcgggtc cgctgatccg ctccgtcctg 660  
ccagcaggct gggtcattgc ggacaaaact ggtgcctcta agcgtggtgc gcgtggtatc 720  
gtcgcgtgc tgggtccgaa caacaaagcc gaacgtattg tggttatcta tctgcgcgac 780

accccgga gcatggcga gcgcaaccag caaattgcgg gcattggtgc ggcactgatt 840  
gagcactggc agcgttaacg ccggcg 866

<210> 6

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 6

tcgcctcgag gcgagccgc aaccgtgga 30

<210> 7

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 7

aatcgaattc ttaacgtgc cagtgtcaa tc 32

<210> 8

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 8

gattgagcac tggcagcgtt aagaattcga tt 32

<210> 9

<211> 884

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 9

atgggccatc atcatcatca tcacagcagc ggccctggaag ttctgttcca ggggcccgcg	60
actgcgctga cgaatttggg ggccgagccg ttcgcgaaat tggagcaaga ttttggtggt	120
tcgatcgggtg tctacgcgat ggacaccggt agcggtgcca ccgtgagcta ccgtgccgaa	180

gagcgttttc cgctgtgtag ctctttcaag ggttttctgg ccgcagccgt gctggcacgc	240
agccaacagc aagcgggcct gctggacacc ccgatccgtt acggcaaaaa tgcgctggtt	300
ccgtggagcc cgattagcga aaagtacctg accaccggca tgacggtggc ggagttgagc	360
gctgcggcgg ttcagtattc cgataacgct gcggcaaatc tgctgctgaa agaactgggc	420
ggtccagcgg gtctgacggc tttcatgctg tctattggcg acaccacctt tcgcttggac	480
cgctgggagc tggagctgaa cagcgcgatt ccgggcgacg cacgtgatac gagcagcccg	540
cgtgcagtga ccgagagcct gcagaagctg accctgggca gcgcactggc cgcaccgcag	600

cgccaacagt tcgtcgattg gctgaagggt aacaccaccg gtaaccatcg tattcgcgca	660
gcggtcccgg ctgattgggc agttgggtgac aagactggta cgtgcggcgt ttatggtacg	720
gcgaatgact acgcggttgt ttggcctacg ggtcgtgcgc cgatcgtcct ggcggtgtat	780
acccgtgctc cgaacaaaga cgataaacac tccgaagcgg tcatcgccgc agcagcgcgt	840
ctggccctgg aaggcttggg cgттаатггг cagtaacgcc ggcg	884

<210> 10

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 10

tcgcctcgag gcgactgcgc tgacgaattt gg	32
-------------------------------------	----

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 11

aatcgaattc ttactgacca ttaacgccca agc	33
--------------------------------------	----

<210> 12

<211> 33

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 12  
 gcttggcgt taatggtcag taagaattcg att 33  
 <210> 13  
 <211> 31  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 13  
 ttcaactgcag tgaacgttgc gaagcaacgg c 31  
  
 <210> 14  
 <211> 41  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 14  
 tcgaggatcc tcgagagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc g 41  
 <210> 15  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 15  
 ccgtctagac ggatggcctt tttgcgtttc 30  
 <210> 16  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 16  
 aatcgaattc ttactgacca ttaacgccca agc 33

<210> 17

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligonucleotide

<400> 17

aatcgaattc ttaacgctgc cagtgc tca tc

32