



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월06일

(11) 등록번호 10-1542516

(24) 등록일자 2015년07월31일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/44</i> (2006.01)
 <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>C07D 401/02</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7023036</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년04월02일
 심사청구일자 2013년04월02일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년11월03일</p> <p>(65) 공개번호 10-2009-0127437</p> <p>(43) 공개일자 2009년12월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/059164</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/124450
 국제공개일자 2008년10월16일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/907,478 2007년04월03일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 US20050075331 A1</p> | <p>(73) 특허권자
 애나디스 파마슈티칼스, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 200 5781
 오버린 드라이브</p> <p>(72) 발명자
 트랜 찰 비엣
 미국 캘리포니아 92126 샌디에고 10790 테브니 드
 라이브 2
 루에베삼 프랑크
 미국 캘리포니아 92116 샌디에고 4517 코프랜드
 애비뉴
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 석혜선, 김용인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물

(57) 요약

본 발명은 C형 간염 바이러스 감염증을 치료하는데 이용할 수 있는 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물들과 이런 화합물들을 포함하는 약학적 조성물들에 관한 것이다.

(72) 발명자

머피 더글라스 에릭

미국 캘리포니아 92128 샌디에고 14822 헤더 글렌
웨이

드래고비치 피터 에스

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 5504 새턴 리지
레인

주 위에편

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 11425 하니 리지

천 리지양

미국 캘리포니아 92024 엔시니타스 1410 아베니다
라 포스타

큐세라 데이비드 존

미국 캘리포니아 92014 텔마 14099 리퀘도 드라이
브

블라터 프리츠

스위스 체하-4153 라이나흐 외린스트라체 67

피어텔하우스 마틴

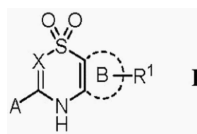
독일 테-54516 비틀리히 상크트 로후스 지들룽 3

명세서

청구범위

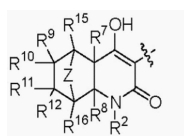
청구항 1

식I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

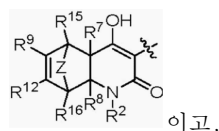


여기서 X는 N 또는 CR³이고,

A 는



또는



이고,

고리 B는 1-3개의 R¹ 모이어티에 의하여 치환된 6-원 아릴 또는 피리딜이며, 여기서 R¹은 H, 할로, -CHR⁴-S(O)₂R⁵, -C(S(O)₂R⁵)=CHR⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)₂R⁵, 또는 -NR⁴S(O)₂NR⁵R⁶이고, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C(O)O-(C₁-C₆알킬), 페닐 또는 피리딜이거나, 또는 R⁴와 R⁵ 또는 R⁵와 R⁶이 자기들이 결합한 원자들과 함께 5-원 헤테로사이클일 고리를 형성하며,

R²는 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -C₁-C₆ 알킬렌(C₃-C₈ 사이클로알킬), -C₁-C₆ 알킬렌(페닐), 또는 -C₁-C₆ 알킬렌(피리딜)이고,

R³은 H이며,

Z는 -(CR¹³R¹⁴)_n-, 또는 O이고,

n은 1 또는 2이며,

R⁷과 R⁸은 H이고,

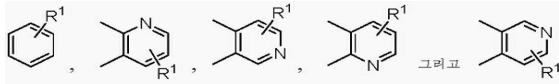
R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, 및 R¹⁶은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, 또는 할로이며,

여기서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에 있는 상기 알킬, 알킬렌, 아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클일 모이어티는 존재하는 경우 각각 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로, 하이드록시로부터 선택된 1-3개의 치환기들로 선택적이며 독립적으로 치환된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

고리 B는

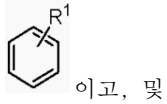


로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

고리 B는



R^1 는 H, 할로, $-CHR^4-S(O)_2R^5$, $-C(S(O)_2R^5)=CHR^4$, $-NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_2R^5$, 또는 $-NR^4S(O)_2NR^5R^6$ 인 화합물.

청구항 4

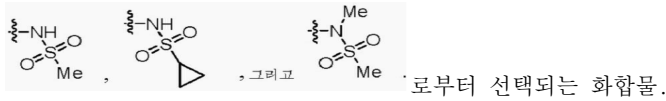
제 3 항에 있어서,

R^1 이 $-NR^4S(O)_2R^5$ 이고, R^4 와 R^5 는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬인 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

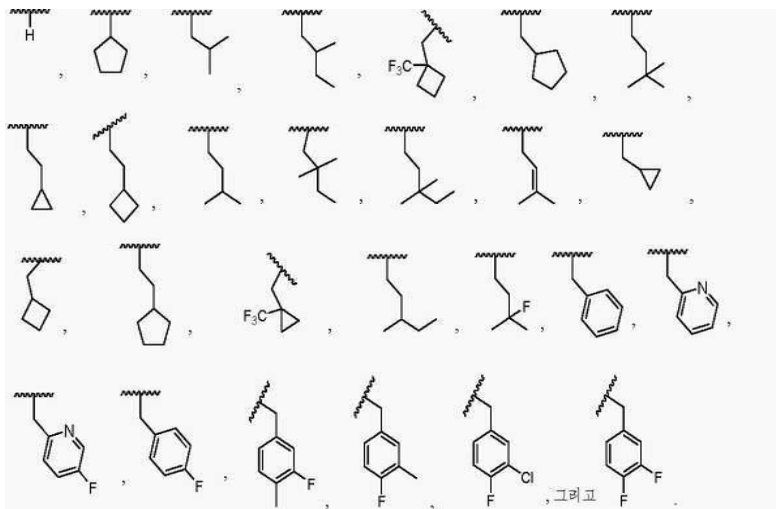
R^1 은



청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^2 는

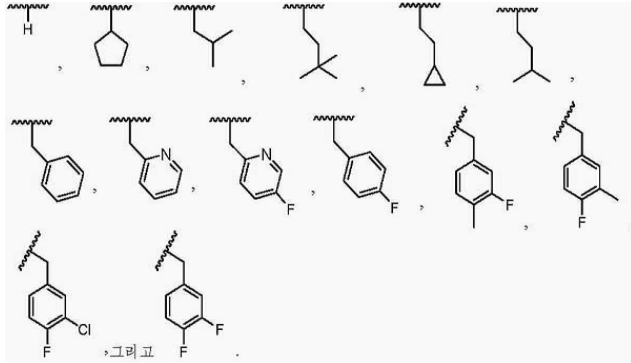


로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

R²는

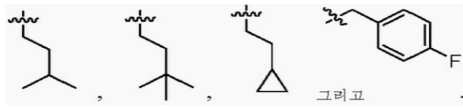


로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

R²는



로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

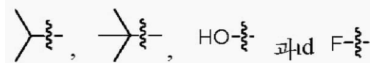
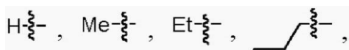
청구항 11

삭제

청구항 12

제 1 항에 있어서,

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로



로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로



로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 H 또는 하이드록시인 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 H인 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

n은 1인 화합물.

청구항 17

(rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엔도)-N-{3-[3-(5-플루오로-파이리딘-2-일-메틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(1S,2S,7R,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(1R,2R,7S,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.

1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸부틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트리-사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-Di 플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-Di 플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-N-메틸-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-N-메틸-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-4,5-다이하이드로-1H-1λ⁶-티오펜-2-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-테트라하이드로-1λ⁶-티오펜-2-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-N-메틸-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2.7}]운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-

1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-5-(7-아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(3-메틸-부틸)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 사이클로프로판술폰산(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-N-메틸-메탄술폰아마이드,
 사이클로프로판술폰산(3-(1R,2S,7R,8S)-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-벤젠술폰아마이드,
 (rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
 (rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산(3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드

트,

N-[3-(1R,2S,7R,8S)-3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,

(rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,

N-[3-(1R,2S,7R,8S)-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드-N-이소프로필카르복실산염,

(rac-다이-엑소)-N-[3-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(2S,7R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]-도데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

시스-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]-도데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

rac-N-{3-[(1R,2R,7S,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]-트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

rac-N-{3-[(1R,2S,7R,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]-트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-7-피롤리딘-1-일-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-4-온,

파이리딘-3-술폰산{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,

(1R,2S,7R,8S)-N-[3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-술폰아마이드,

(1R,2S,7R,8S)-N-[3-(3-벤질-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

(1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-3-이소부틸-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

(1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,

(rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-N-메틸-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[3,2-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6,9-디하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-아르기닌염,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-리신염,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 헤미 마그네슘염,
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 나트륨염, 및
 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 칼륨염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-아르기닌염,

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔

-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-리신염,

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 헤미 마그네슘염,

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 나트륨염, 및

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 칼륨염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

제 17 항에 있어서,

N-{3-[(1S,2S,7R,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

N-{3-[(2S,7R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 및

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 화합물이 결정 형태이며, 결정 형태는 6.2° , 17.9° , 19.7° , 20.5° , 22.6° 및 24.8° ± 0.3° 의 각에서 관찰된 강한 선, 및 12.4° , 16.5° , 18.7° , 21.6° , 23.2° , 24.1° , 25.6° , 26.6° , 27.1° , 28.5° , 및 29.3° 에서의 보다 덜 강한 선들을 갖는 X선 회절(2-썸타)을 가진 것인 화합물.

청구항 22

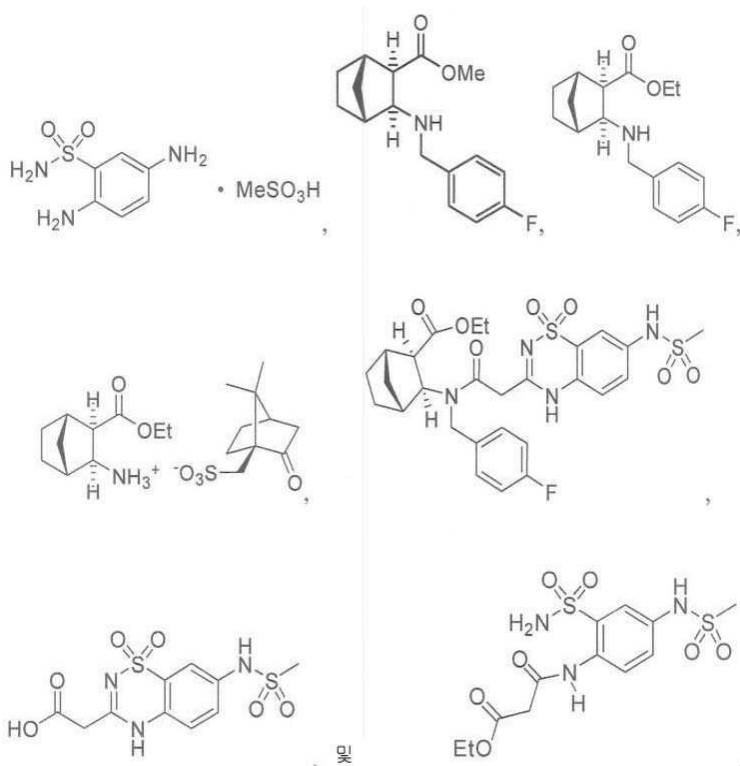
제 21 항에 있어서,

결정 형태가 1617, 1524, 1321, 1260, 1229, 1217 및 1163 cm⁻¹에서 IR-특성 흡수띠를 가지며, 1498, 1465, 1147, 836, 727 및 406 cm⁻¹에서 약한 띠를 가지는 것인 화합물.

청구항 23

삭제

청구항 24



로부터 선택된 화합물.

청구항 25

C형 간염 바이러스 복제를 억제하기 위한 제 1 항의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

포유류의 C형 간염 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제 1 항의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

포유류는 사람인 약학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

제 27 항에 있어서,

화합물은 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 약학적 조성물.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

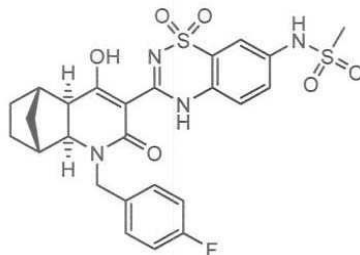
다노프레비어(danoprevir) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 보조 치료제를 더 포함하는 약학적 조성물.

청구항 33

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 및 다노프레비어(danoprevir) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 포유류의 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 약학적 조성물.

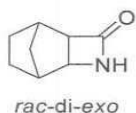
청구항 34

아래 화학식의 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물:

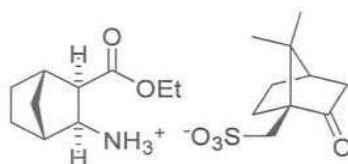


을 제조하는 방법으로서,

(i) 아래 화학식의 3환 화합물:

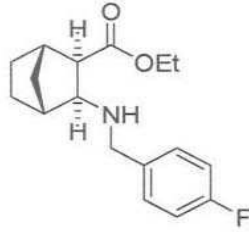


을 에틸 아세테이트와 에탄올의 존재하에서 (1S)-(+)-10-캄포술폰산과 반응시켜 아래 화학식의 캄포술폰산염:



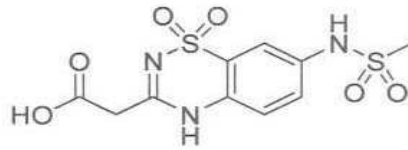
을 형성하는 단계;

(ii) 단계(i)의 캄포술폰산염 화합물에 4-플루오로벤즈알데하이드를 첨가하여 환원성 아민 반응을 실행하여 아래 화학식의 에스터 화합물을 형성하는 단계;

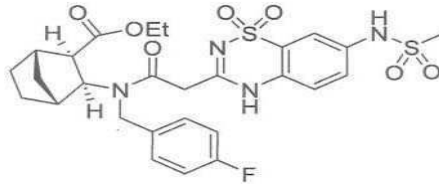


을 형성하는 단계;

(iii) 단계(ii)의 에스터 화합물과 아래 화학식의 아세트산 화합물:

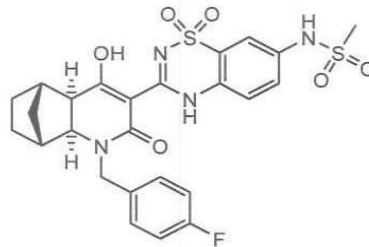


을 커플링하여 아래 화학식의 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물:



을 형성하는 단계; 및

(iv) 단계(iii)의 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물을 고리화하여 아래 화학식의 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물:



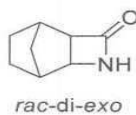
을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

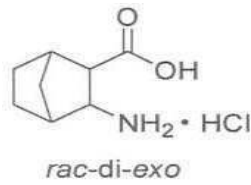
제 34 항에 있어서,

단계(i)은

(a) 아래 화학식의 3환 고리 화합물:

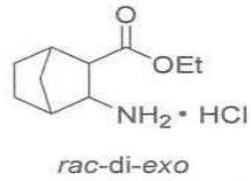


의 아제티딘은 고리를 개방시켜 아래 화학식의 2환 화합물:



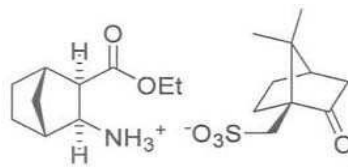
을 형성하는 단계;

(b) 단계(a)의 2환 화합물을 티온일 클로라이드와 에탄올로 처리하여 아래 화학식의 에스터:



를 형성하는 단계; 및

(c) 염기를 첨가한 후 (1S)-(+)-10-캄포술포산 용액을 첨가하여 아래 화학식의 캄포술포산염:



을 형성하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

단계(a)의 고리 개방 과정은 수성 염산 용액의 존재하에서 실행되는 방법.

청구항 37

제 34 항에 있어서,

단계(ii)에서 이진 환원은 시아노붕소수산화나트륨, 붕수산화나트륨, 트리아세톡시붕소수산화나트륨에 의해 또는 팔라듐 또는 백금 촉매에 의한 수소화에 의해 실행되는 방법.

청구항 38

제 34 항에 있어서,

단계(iii)의 커플링 반응은 4-다이메틸아미노파이리딘 또는 N-메틸모르폴린 및 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드의 존재하에서 실행되는 방법.

청구항 39

제 34 항에 있어서,

단계(iv)의 고리화 반응은 에탄올 또는 트리에틸아민 속 에톡시화나트륨의 존재하에서 실행되는 방법.

발명의 설명

기술분야

본 발명은 C형 간염 바이러스(HVC) 감염증 치료에 이용할 수 있는 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물들

[0001]

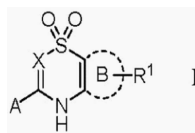
과 그러한 화합물들을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

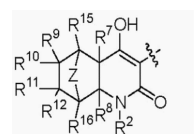
- [0002] C형 간염은 세계적으로 보건분야에서 기본적으로 제기되는 문제이다. 세계보건기구는 세계적으로 1억7천만명의 사람들이 만성C형간염 바이러스(HCV)보균자이며 미국에서만도 4백만명의 보균자가 있다고 보고 있다. 미국에서는 만성간장질환의 40%가 HCV감염증이며 이것이 간장이식을 요하는 가장 주되는 원인으로 되고 있다. HCV감염증은 만성감염증으로서 감염자의 대략 70%는 간에서 만성조직학적변화(만성간염)를 일으키며 그중 10-40%는 간경변증, 대략 4%는 간세포암이 발생할 수 있다. 세계질병센터는 매해 미국에서 새롭게 발생하는 HCV감염증건수는 3만 5천건이며 HCV감염증으로 인한 사망자수는 대략 만명이 될 것이라고 보고 있다.
- [0003] 최근 치료기준은 대략 3만1천\$/년의 금액에 달하는 PEG화된 인터페론/리바비린 병합요법이다. 이 약물들은 투약하기가 힘들고 진단된 환자들 중 거의 절반의 환자들에서 부작용으로 하여 사용하지 못하고 있다. PEG화된 인터페론요법은 위협적인 감기유사증상, 과민성, 농축불능성, 자살의욕, 백혈구감소증을 발생시키며 리바비린은 용혈성빈혈과 선천성결손을 발생시킨다.
- [0004] 이러한 기본요법에 대한 총체적인 응답률은 낮은 대략 3분의 1의 환자들이 치료에 반응이 없다. 그리고 반응이 있는 환자들 중 많은 사람이 6-12달 동안의 치료를 끝마친 후 6달 내에 재발하였다. 결과 치료에 들어간 환자들 모두에 대한 장기반응률은 대략 50%밖에 되지 않는다. 최근의 항HCV약물요법에 대한 치료반응률이 상대적으로 낮고 부작용이 많은 것으로 하여 HCV감염증이 부정적인 만성질환으로 되게 되었으며 그 결과 의학계에서는 계속 개선된 요법이 요구되고 있다. HCV와 같은 RNA바이러스질환을 치료하는 항바이러스성 약물은 그 가지 수가 많지 않으며 위에서 언급한 바와 같이 흔히 여러가지의 부작용이 나타난다.
- [0005] 많은 문헌들에서 C형간염감염증치료에 이용할 수 있는 NS5B억제제를 서술하였다. 그러한 문헌들의 실례로 미국 특허출원공보 US 2008/0031852 ([1,2-b] 피리다지논화합물에 대하여 언급하였음); 미국특허출원공보 US 2006/0189602 (몇가지 피리다지논화합물들을 공개함); 미국특허출원공보 US 2006/0252785 (선택된 헥테로사이클 일화합물들을 공개함); 국제특허출원공보 WO 03/059356와 WO 2002/098424, WO 01/85172 (이 문헌들은 각각 특정한 부류의 치환성티아디아진화합물들에 대하여 서술함).
- [0006] 질병증후군을 감퇴시키는데 이용할 수 있는 약물들이 일부 있지만 기본바이러스의 복제를 효과적으로 억제하는 약물은 얼마 되지 않는다. C형간염바이러스에 의한 만성감염증뿐만이 아니라 RNA바이러스질환들이 가지는 중요성과 이 질병들의 유병률 그리고 최근에 이용되는 항바이러스약제의 제한된 생물학적유효성과 효과는 이 질병을 치료할 수 있는 새로운 약제에 대한 요구가 계속 제기되고 있다.

발명의 상세한 설명

- [0007] 본 발명은 환자에게 치료상로나 예방학적으로 효과적인 양의 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물들을 투약하여 C형간염바이러스감염증을 치료하거나 예방하는데 이용할 수 있으며 새로운 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물과 그의 약학적으로 허용할 수 있는 염들에 대하여 서술한다.
- [0008] 일반적으로 본 발명은 식I의 화합물이나 이 화합물의 약학적으로 허용할 수 있는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체들에 관한 것이다.

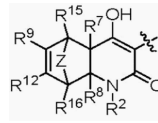


- [0009]
- [0010] 여기서 X는 N 또는 CR³이고
- [0011] A 는



- [0012]

[0013] 또는



[0014] 이고,

[0015] 고리 B는 6-원의 아릴이나 헤테로사이클일고리인데 이것은 경우에 따라 1-3개의 R¹ 모이어티에 의하여 치환될 수 있고, 여기서 R¹ 는 H, 할로, 니트로, -CHR⁴-S(O)₂R⁵, -C(S(O)₂R⁵)=CHR⁴-, -NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)₂R⁵, 또는 -NR⁴S(O)₂NR⁵R⁶ 이다. R⁴과 R⁵, R⁶은 각각 H, C₁-C₆알킬이나, C₃-C₈ 사이클로 알킬, C(O)O-(C₁-C₆알킬), 아릴, 헤테로사이클일기 이거나 R⁴ 과 R⁵ 혹은 R⁵ 과 R⁶이 자기들이 결합한 원자들과 함께 5-원 혹은 6-원 헤테로사이클일고리를 형성할 수 있고,

[0016] R² 은 H 또는 C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬, -C₁-C₆ 알킬렌(C₃-C₈ 사이클로알킬), -C₁-C₆ 알킬렌(아릴), -C₁-C₆알킬렌(헤테로사이클일), 아릴, 헤테로사이클일기이고,

[0017] R³ 은 H 또는 할로, C₁-C₆ 알킬,

[0018] Z 는 -(CR¹³R¹⁴)_n-, 혹은 O,

[0019] n 은 1 또는 2이고,

[0020] R⁷과 R⁸은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬,

[0021] R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, 할로기이고.

[0022] 여기서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에 있는 상기의 알킬 혹은 알킬렌, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클일 모이어티는 각각 경우에 따라 알킬아민, 아미노, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬아민, C₁-C₆ 다이알킬아민, C₂-C₆알케닐 혹은 C₂-C₆ 알카이닐기중에서 선택한 1 내지 3개의 치환기들로 치환되며, 이때 치환기들은 각각 한개 혹은 그 이상의 헤테로원자,

[0023] 카르복실기,

[0024] 시아노기,

[0025] 할로,

[0026] 하이드록시,

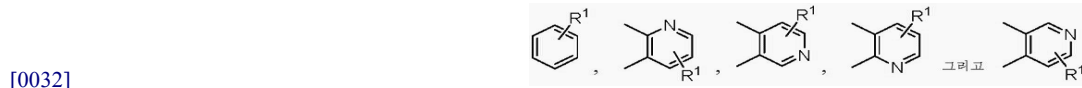
[0027] 케토기,

[0028] 니트로기,

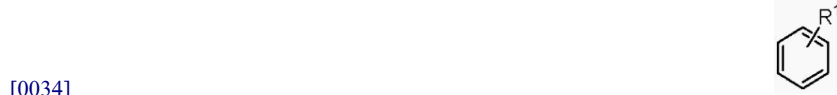
[0029] -C(O)OH과 -C(O)NH₂, -C(O)(C₁-C₆ 알킬아민), -C(O)(C₁-C₆ 다이알킬아민), -C(O)₂-(C₁-C₆알킬), -C(O)₂-(C₃-C₈사이클로알킬), -C(O)₂- (아릴), -C(O)₂-(헤테로사이클일), -C(O)₂-(C₁-C₆알킬렌)아릴, -C(O)₂-(C₁-C₆ 알킬렌)헤테로사이클일, -C(O)₂-(C₁-C₆알킬렌)사이클로알킬, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₃-C₈사이클로알킬), -C(O)(아릴), -C(O)(헤테로사이클일), -C(O)(C₁-C₆ 알킬렌)아릴, -C(O)(C₁-C₆알킬렌)헤테로사이클일, -C(O)(C₁-C₆알킬렌)사이클로알킬기들을 포함할 수 있다.

[0030] 이 치환기들은 각각 다시 아미노기와 시아노, 할로, 하이드록시, 니트로, C₁-C₆ 알킬아민, C₁-C₆ 다이알킬아민, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆알케닐, C₁-C₆하이드록시알킬기들 중에서 선택한 1-5개의 치환기들로 치환될 수 있다. 그리고 치환기들에 있는 알킬기는 경우에 따라 하나 혹은 그 이상의 할로젠기로 치환될 수 있다.

[0031] 또 다른 실시예로서 본 발명은 고리 B가 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식 I의 화합물들에 관한 것이다.



[0033] 또 다른 실시예로서 고리B는 아래와 같다.



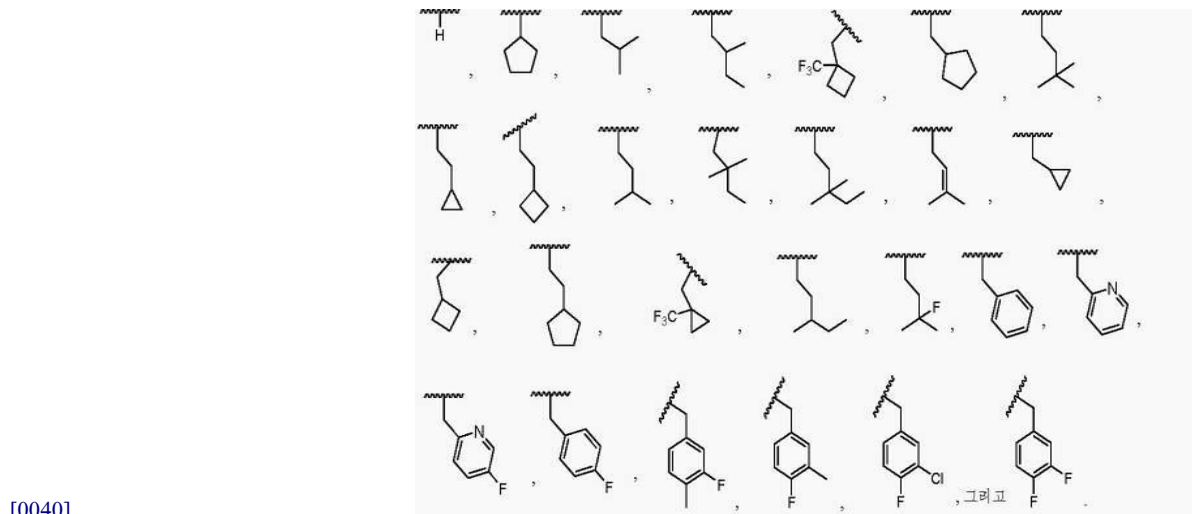
[0035] 여기서 R¹는 H, 할로, 니트로, -CHR⁴-S(O)₂R⁵, -C(S(O)₂R⁵)=CHR⁴-, -NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)₂R⁵, 또는 -NR⁴S(O)₂NR⁵R⁶이다.

[0036] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R¹가 -NR⁴S(O)₂R⁵인 식 I의 화합물에 관한 것이다. 여기서 R⁴과 R⁵은 각각 H, C₁-C₆알킬, 또는 C₃-C₈사이클로알킬기이다.

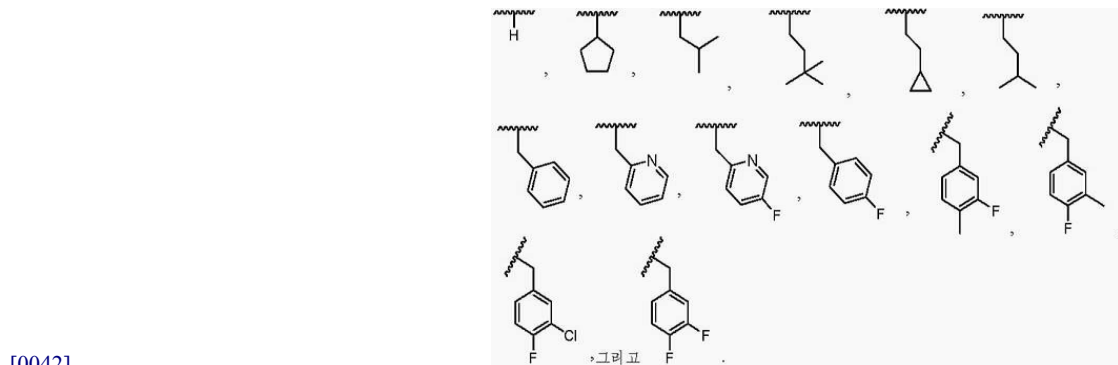
[0037] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R¹를 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.



[0039] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R²을 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.



[0041] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R²을 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.



[0043] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R² 을 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.



[0045] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R³ 을 수소나 C₁-C₆ 알킬 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.

[0046] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R³ 을 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.

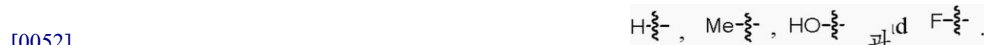


[0048] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R⁷ 과 R⁸이 H인 식I의 화합물에 관한 것이다.

[0049] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 이 독립적으로 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.



[0051] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 이 독립적으로 다음과 같은 것들 중에서 선택한 식I의 화합물에 관한 것이다.



[0053] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 이 H 또는 하이드록시기인 식I의 화합물에 관한 것이다.

[0054] 또 다른 한가지 실시예로서 본 발명은 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶이 H인 식I의 화합물에 관한 것이다.

[0055] 또 다른 한가지 실시예에서 n은 1이다.

[0056] 또 다른 한가지 실시예에 따르는 본 발명은 다음과 같은 것들 중에서 선택된 화합물들에 관한 것이다.

[0057] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

[0058] (rac-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

[0059] (rac-다이-엔도)-N-{3-[3-(5-플루오로-파이리딘-2-일-메틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

[0060] N-{3-[(1S,2S,7R,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

[0061] N-{3-[(1R,2R,7S,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

[0062] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

- [0063] N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0064] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0065] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0066] (rac-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0067] N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0068] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0069] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸부틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0070] N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트리-사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0071] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0072] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-Di플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0073] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-Di플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-N-메틸-메탄술폰아마이드,
- [0074] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-N-메틸-메탄술폰아마이드,
- [0075] (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
- [0076] (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-4,5-다이하이드로-1H-1λ⁶-티오펜-2-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
- [0077] (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-테트라하이드로-1λ⁶-티오펜-2-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,

- [0078] (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0079] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0080] (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-N-메틸-메탄술폰아마이드,
- [0081] (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0082] (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-4-온,
- [0083] (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0084] (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-4-온,
- [0085] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드,
- [0086] (1R,2S,7R,8S)-5-(7-아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-4-온,
- [0087] (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0088] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0089] (rac-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(3-메틸-부틸)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-4-온,
- [0090] (1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-4-온,
- [0091] 사이클로프로판술폰산{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0092] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0093] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일}-메탄술폰아마이드,
- [0094] (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-운데카-5,9-

디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일}-메탄술폰아마이드,

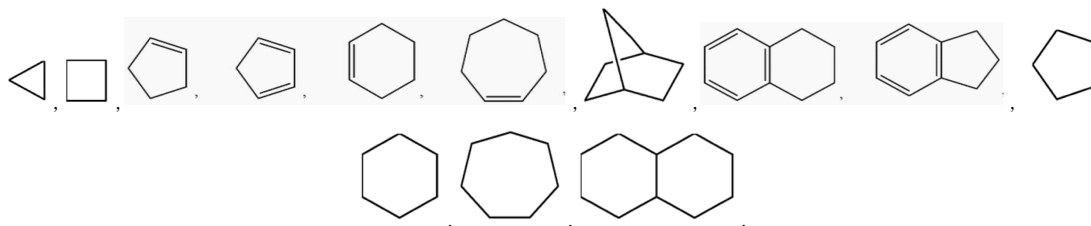
- [0095] (rac-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-N-메틸-메탄술폰아마이드,
- [0096] 사이클로프로판술폰산{3-(1R,2S,7R,8S)-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0097] (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-벤젠술폰아마이드,
- [0098] (rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0099] (rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0100] N-[3-(1R,2S,7R,8S)-3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0101] (rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0102] (rac-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0103] N-[3-(1R,2S,7R,8S)-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드-N-이소프로필카르바미산염,
- [0104] (rac-다이-엑소)-N-[3-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0105] N-{3-[(2S,7R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0106] 시스-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
rac-N-{3-[(1R,2R,7S,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0107] rac-N-{3-[(1R,2S,7R,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0108] 삭제
- [0109] (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-7-피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일]-6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,

- [0110] 파이리딘-3-술폰산{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-아마이드,
- [0111] (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-술폰아마이드,
- [0112] (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(3-벤질-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0113] (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-3-이소부틸-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0114] (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0115] (rac-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-N-메틸-메탄술폰아마이드,
- [0116] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0117] (1R,2S,7R,8S)-5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
- [0118] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0119] (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
- [0120] (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
- [0121] (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[3,2-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온,
- [0122] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0123] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6,9-디하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드,
- [0124] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드, L-아르기닌염,
- [0125] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드, L-리신염,

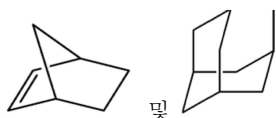
- [0126] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 헤미 마그네슘염,
- [0127] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 나트륨염, 그리고
- [0128] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로-[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 칼륨염.
- [0129] 본 발명은 또한 식I 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용가능한 용매화물과 직접 관련된다. 그리고 식I의 화합물들을 만드는 좋은 방법들에 대해서도 서술한다.
- [0130] 한가지 측면에서 보면 본 발명은 C형간염바이러스감염증을 치료 또는 예방하는 방법으로서 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물, 바람직하게는 사람에게 치료 또는 예방학적으로 유효량만큼 투약하는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 한가지 실시예에서 본 발명은 C형간염바이러스감염증을 치료하거나 예방하여야 하는 환자에게 HCV NS5B 폴리메라제 억제제인 식I의 화합물을 치료유효량 혹은 예방유효량 투약함으로써 이 감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0131] 또 다른 측면에서 본 발명은 C형간염바이러스감염증을 치료 또는 예방하는 방법으로서 이러한 감염증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료유효량 혹은 예방유효량의 식I화합물과 약학적으로 허용가능한 부형제 혹은 운반체, 용매제를 투약하는것을 포함하는 방법을 포함한다.
- [0132] 또 다른 측면에서 본 발명은 C형간염바이러스감염증을 치료 또는 예방하는 방법으로서 이러한 감염증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료유효량 혹은 예방유효량의 식I화합물과 보조치료약제 좋기는 보조 항바이러스약제나 면역조절제를 투약하는 것을 포함하는 방법을 준다.
- [0133] 설명서에서 다음과 같은 용어들이 이용되는데 그러한 용어들을 다음과 같이 정의한다.
- [0134] 용어 《포함하는》(comprising, having and including)은 여기서 개방형, 그리고 비제한형으로 이용된다.
- [0135] 여기서 이용된 용어 《알킬》은 다르게 지적하지 않은 이상 직쇄부분 혹은 가지부분, 사이클일 모이어티(축합사이클일 모이어티와 결합사이클일 모이어티, 스피로사이클일 모이어티를 포함함)을 가지거나 혹은 언급된 부분들이 섞여있는 1가의 C₁-C₁₂ 포화탄화수소를 포함한다. 사이클일 모이어티를 가지는 알킬기인 경우에는 탄소원자수가 3개 이상 되어야 한다.
- [0136] 여기서 이용된 용어 《알킬렌》은 다르게 지적하지 않은 이상 알킬기로부터 유도된 2가의C₁-C₁₂ 라디칼이 속하는데 그 실례로는 -CH₂CH₂CH₂CH₂-를 들 수 있다.
- [0137] 여기서 이용된 용어 《알케닐》은 다르게 지적하지 않은 이상 한개이상의 탄소-탄소 2중결합을 가지는 C₁-C₁₂ 알칼모이어티가 속한다. 여기서 알킬은 위에서 정의한바와 같고 언급된 알케닐부분은 E이성질체와 Z이성질체를 가진다.
- [0138] 여기서 이용된 용어 《알카이닐》은 다르게 지적하지 않은 이상 한 개이상의 탄소-탄소 3중 결합을 가지는 C₁-C₁₂ 알칼모이어티가 속한다. 여기서 알킬은 위에서 정의한 바와 같다.
- [0139] 여기서 이용된 용어 《알콕시》는 다르게 지적하지 않은 이상 0-알킬기들이 속한다. 여기서 알킬기는 위에서 정의한 바와 같다.
- [0140] 용어 《Me》는 메틸기, 《Et》는 에틸기, 《Ac》는 아세틸기를 의미한다.
- [0141] 여기서 이용된 용어 《사이클로알킬》은 다르게 지적하지 않은 이상 비방향성, 포화 혹은 부분포화 모노사이클일 혹은 축합 또는 스피로, 비축합 비사이클일 혹은 트라이사이클일 탄화수소를 의미하여 이때 탄화수소에 포함된 탄소원자의 수는 모두 3-10개, 바람직하게는 5-8개이다. 실시예로 사이클로알킬기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등과 같이 탄소원자의 수가 3-7개, 바람직하게는 3-6개인

모노사이클일고리가 속한다. 사이클로알킬기는 실시예로 다음과 같은 것들로부터 유도되는데 이에만 제한되지 않는다.

[0142]



[0143]



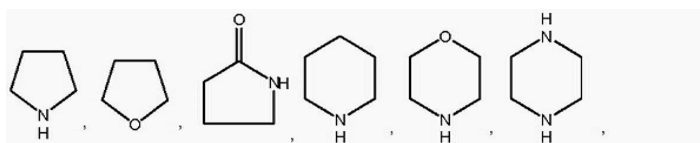
[0144]

여기서 이용된 용어 《아릴》은 다르게 지적하지 않은 이상 페닐이나 나프틸과 같이 방향족탄화수소로부터 한개의 수소를 제거하여 얻은 라디칼로서 포함되어 있는 탄소원자의 수가 모두 6-10개인 유기라디칼이 속한다.

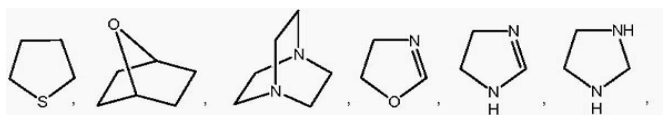
[0145]

여기서 이용된 용어 《헤테로사이클일》 혹은 《헤테로사이클일》은 다르게 지적하지 않은 이상 O와 S, N중에서 선택한 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족헤테로사이클일 (실시예로 헤테로아릴) 혹은 비방향족헤테로사이클일기가 속한다. 이때 각각의 헤테로사이클일기의 고리계 안의 원자수는 4-10개이며 고리에는 두 개의 린접 0원자를 포함하지 않는다. 비방향족헤테로사이클일기에는 고리계에 3개밖에 되지 않는 탄소원자들을 가지는 원자단들이 속하지만 방향족헤테로사이클일기는 고리계에 5개이상의 탄소원자를 가져야 한다. 헤테로사이클일기에는 벤조-축합고리계가 속한다. 4-원 헤테로사이클일기의 실시예로는 아제티딘(아제티딘에서 유도됨)을 들 수 있다. 5원 헤테로사이클일기의 실시예로는 티아졸리딘을 들 수 있고 10원 헤테로사이클일기의 실시예로는 퀴놀리딘기를 들 수 있다. 비방향족헤테로사이클일기의 실시예로는 파이롤리딘, 테트라하이드로푸라, 다이하이드로푸라, 테트라하이드로티에, 테트라하이드로피라, 다이하이드로피라, 테트라하이드로티오피라, 테트라하이드로티오피라, 피페리도, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사, 피페라지, 아제티딘, 옥세타, 티에타, 호모피페리딘, 옥세파, 티에파, 옥사제피, 디아제피, 티아제피, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 2-파이롤리, 3-파이롤리, 인돌리, 2H-피라, 4H-피라, 디옥사, 1,3-다이옥솔라, 피라졸리, 다이티아, 다이티올라, 다이하이드로피라, 다이하이드로티에, 다이하이드로푸라, 피라졸리딘, 이미다졸리, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타, 3H-인돌, 키놀리지가 속한다. 방향족헤테로사이클일기의 실시예로는 피리디, 이미다졸, 피리미디, 피라졸, 트리아졸, 피라지, 테트라졸, 푸, 티에, 이속사졸, 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 파이롤, 키놀리, 이소키놀리, 인돌, 벤즈이미다졸, 벤조푸라, 씨놀리, 인다졸, 인돌리, 프탈라지, 피리다지, 트리아지, 이소인돌, 프페리, 푸리, 옥사디아졸, 티아디아졸, 푸라자, 벤조푸라, 벤조티오페, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 키나졸리, 키놀살리, 나프티리, 푸로피리디니들이 속한다. 상기한 원자단들로부터 유도된 앞의 원자단들은 가능한 경우에는 C-결합 또는 N-결합을 형성하면서 결합될 수 있다. 실시예로 파이롤기로부터 유도된 원자단은 파이롤-1-일(N-결합성) 혹은 파이롤-2-일(C-결합성)이 될 수 있다. 또한 이미다졸기로부터 유도된 원자단은 이미다졸-1-일(N-결합성) 혹은 이미다졸-2-일(C-결합성)이 될 수 있다. 4-10원 헤테로사이클일기는 경우에 따라 매 고리안의 임의의 탄소 또는 유황, 질소에서 1-2개의 옥소 모이어티로 치환될 수 있다. 고리안의 두개의 탄소원자가 옥소 모이어티로 치환된 헤테로사이클일기의 실례로는 1,1-다이옥소-티오모르폴리니기를 들 수 있다. 4-10원헤테로사이클일기에 대한 다른 실예들은 아래의 원자 단들로부터 유도될 수 있는데 이에만 제한되지 않는다.

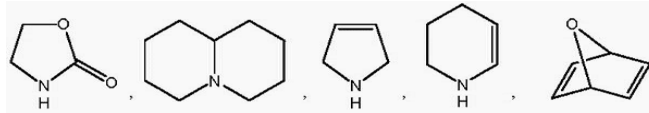
[0146]



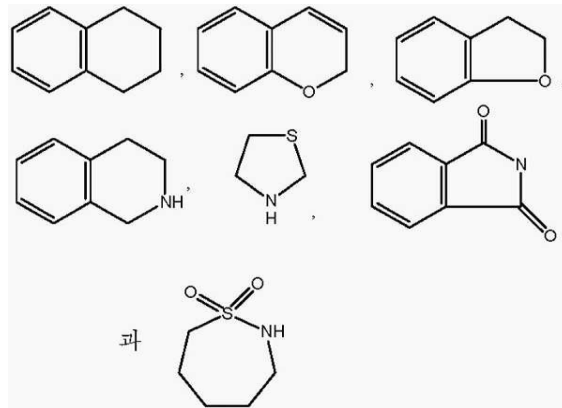
[0147]



[0148]



[0149]



[0150]

다르게 정의하지 않은 이상 《알킬》 혹은 《알킬렌》, 《알케닐》, 《알카이닐》, 《아릴》, 《사이클로알킬》, 《헤테로사이클일》은 경우에 따라 각각 알킬아민이나 아미노, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로 사이클일, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬아민, C₁-C₆ 다이알킬아민, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆ 알카이닐기들 중에서 선택된 1-3개의 치환기로 치환될 수 있는데 이때 매 치환 기안에는 한 개 혹은 그 이상의 헤테로 원자와 카르복실, 시아노, 할로, 하이드록시, 니트로, -C(O)OH, -C(O)₂-(C₁-C₆ 알킬), -C(O)₂-(C₃-C₈ 사이클로알킬), -C(O)₂-(아릴), -C(O)₂-(헤테로사이클일), -C(O)₂-(C₁-C₆ 알킬렌)아릴, -C(O)₂-(C₁-C₆ 알킬렌)헤테로사이클일, -C(O)₂-(C₁-C₆ 알킬렌)사이클로알킬, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₃-C₈ 사이클로알킬), -C(O)(아릴), -C(O)(헤테로사이클일), -C(O)(C₁-C₆ 알킬렌)아릴, -C(O)(C₁-C₆ 알킬렌)헤테로사 이클일, -C(O)(C₁-C₆ 알킬렌)사이클로알킬기가 포함될수 있고 이것들은 경우에 따라 다시 아미노기와 시아노, 할 로, 하이드록시, 니트로, C₁-C₆ 알킬아민, C₁-C₆ 다이알킬아민, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆알케닐, C₁-C₆ 하 이드록시알킬 중에서 선택된 1-5개의 치환기로 치환될 수 있다. 그리고 매 치환에서 알킬기는 경우에 따라 한 개 혹은 그 이상의 할로 치환기 실예로 CF₃으로 치환된다.

[0151]

용어 《면역조절제》는 자극 또는 억제에 의하여 정상 또는 이상성 면역계를 변화시킬 수 있는 천연 혹은 합성생 성물을 의미한다.

[0152]

용어 《예방하기》는 본 발명의 화합물 혹은 조성물이 여기서 정의된 질병을 앓거나 그러한 질병이 발생할 위험 이 있는것으로 진단된 환자에게서 이러한 질병을 예방할 수 있다는 것을 의미한다. 이 용어는 또한 그러한 질병 을 이미 앓고 있거나 그러한 질병의 증후군을 가지는 환자에게서 질병진행을 막는 것을 포함한다.

[0153]

용어 《환자》 혹은 《대상》은 키메라성 및 형질전환성 동물과 포유동물을 비롯한 동물(실시예로 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추리, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼, 모르모트 등) 이나 포유동물을 의미한다. HCV감염증 을 치료 또는 예방하는 측면에서 볼 때 용어 《환자》 혹은 《대상》은 바람직하게는 원숭이나 사람, 가장 바람 직하게는 사람을 의미한다. 특정한 실시예에서는 환자 또는 대상을 C형간염바이러스로 감염 또는 접촉시킨다. 일부 실시예들에서 환자는 유아 (0-2세) 혹은 어린이 (2-17세), 청년(12-17세), 어른(18세 이상), 노인(70세 이 상)의 환자이다. 그 외에도 HIV양성환자와 같은 면역장애환자 혹은 암환자, 면역치료나 화학치료를 받는 환자 들이 속한다. 특정한 실시예에서 환자는 건강한 개체 즉 다른 바이러스성감염증의 증후군이 나타나지 않는 개체 이다.

[0154]

용어 《치료유효량》은 바이러스성 질병의 치료 또는 예방에 좋은 효과를 주거나 바이러스성감염증과 연관된 증 후군발생을 지연 또는 최소화시키거나 질병 또는 감염증 또는 그의 원인을 치유 또는 회복시키는데 충분한 발명 의 화합물 양을 의미한다. 특히 치료유효량은 체내에서 치료상 좋은 효과를 내는데 충분한 양을 의미한다. 발 명의 화합물의 양과 연관시켜 이용한다면 이 용어는 바람직하게는 치료 전체를 개선하거나 증후군 또는 질병의 원인을 경감 또는 피하거나 치료효과를 높이고 다른 치료제와 협동하는 무독성 양을 의미한다.

[0155] 용어 《예방유효량》이라는 것은 감염증예방 또는 바이러스성감염증의 재발이나 전파를 막는 결과를 내는데 충분한 발명의 화합물 또는 다른 활성성분의 양을 나타낸다. 예방유효량은 초기감염증을 예방하거나 초기감염증이나 이와 관련된 질병을 예방하는데 충분한 양을 나타낼수도 있다. 본 발명의 화합물의 양과 연관시킬때 이 용어는 좋기는 총체적인 예방효과를 개선하거나 높이며 다른 예방 또는 치료제와 협동하는 무독성양을 의미한다.

[0156] 용어 《병합하여》는 한가지 이상의 예방 및/치료제들을 동시에 또는 차례차례 이용하며 그의 응답효과가 가산적이거나 협동적인 방식으로 되는 치료방법을 나타낸다.

[0157] 용어 《치료하기》는 다음과 같은 것을 의미한다. :

[0158] (i) 질병이나 장애 및/혹은 상태를 쉽게 앓을수 있지만 아직까지는 앓는것으로 진단되지 않는 동물에게서 그러한 질병이나 장애 및/혹은 상태가 발생하지 않도록 예방하는 것;

[0159] (ii) 그러한 질병 혹은 장애, 상태를 억제 즉 그 진행을 정지시키는 것; 그리고

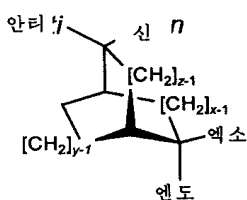
[0160] (iii) 그러한 질병 혹은 장애, 상태를 경감시키는것 즉 그러한 질병 혹은 장애, 상태의 감퇴를 일으키는 것.

[0161] 용어 《R》 와 《S》는 상응하는 화학구조에서 비대칭탄소원자에 결합된 치환기의 특이한 입체화학구조를 나타낸다.

[0162] 용어 《라크-》는 화합물이 라세미화물이라는것을 나타낸다. 라세미화합물은 한 쌍의 거울상 이성질체들의 등물 혼합물로 정의된다. 《라크》 화합물은 광학활성을 나타내지 않는다. 라세미화합물은 화학명이나 화학식에 앞뒤에 (±)- 나 라크-(라셈-)를 붙여 또는 RS와 SR를 붙여 다른 거울상 이성질체와 구별한다.

[0163] 용어 《엔도》, 《엑소》는 바이사이클로[x.y.z]알칸($x \geq y > z > 0$)에서 다리환이 아닌 원자에 결합된 치환기의 상대적인 방향을 나타내는 표식이다.

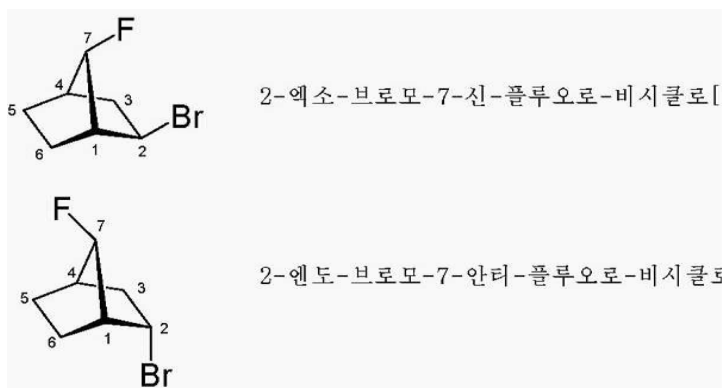
[0164] 용어 《신》, 《안티》는 바이사이클로[x.y.z]알칸($x \geq y > z > 0$)에서 다리환원자에 결합된 치환기의 상대적인 방향을 나타내는 표식이다.



[0165]

[0166] 용어 《엑소》는 가장 큰 번호를 가지는 다리환(아래의 예로서 C-7에서 z다리환)쪽으로 향한 치환기(아래의 예로서 C-2에 결합된 Br)이다.; 만일 가장 큰 번호를 가지는 다리환과 멀어져 가는 방향으로 향해 있으면 이 치환기를 《엔도》형이라고 한다.

[0167] 용어 《신-》은 가장 큰 번호를 가지는 다리환에 결합된 치환기로서 (z는 다리환, 실예로 아래의 실예에서 C-7에 결합된 F) 가장 작은 번호를 가지는 다리환쪽(x는 다리, 실시예로 아래의 실시예에서 C-2과 C-3)으로 향하여 있다. 치환기가 가장 작은 번호를 가지는 다리환과 반대방향으로 향해 있는 경우에는 《안티-》라고 한다.



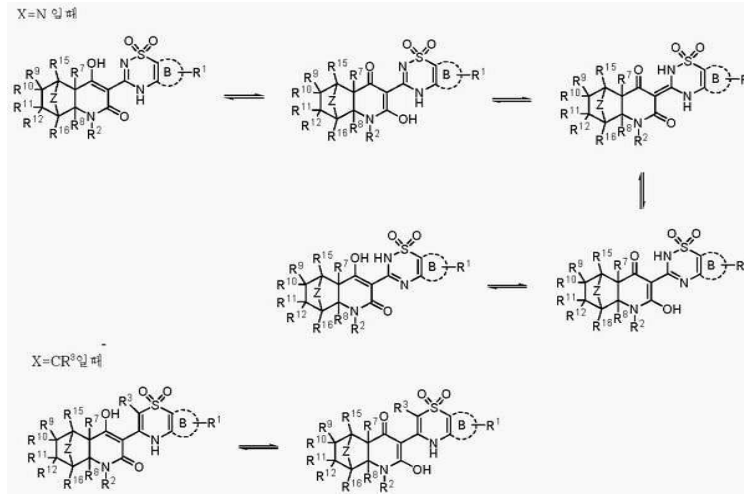
[0168]

[0169] 용어 《시스》, 《트랜스》는 2중 결합으로 결합되거나 고리안에 포함된 개별적인 원자들에 결합된 두 개의 배위

자들 사이의 관계를 보여주는 용어이다. 두 배위자들이 평면에 대하여 같은 쪽에 놓인다면 이 두 배위자들은 서로 시스- 위치에 놓여 있다고 한다. 만일 두 배위자들이 평면에 대하여 서로 반대방향에 있다면 이 두 배위자들의 상대적인 위치는 트랜스라고 한다. 2중 결합의 적당한 기준 평면은 상응하는 σ -결합의 평면에 고유하다. 고리인 경우에 기준평면은 고리의 평균평면이다.

[0170]

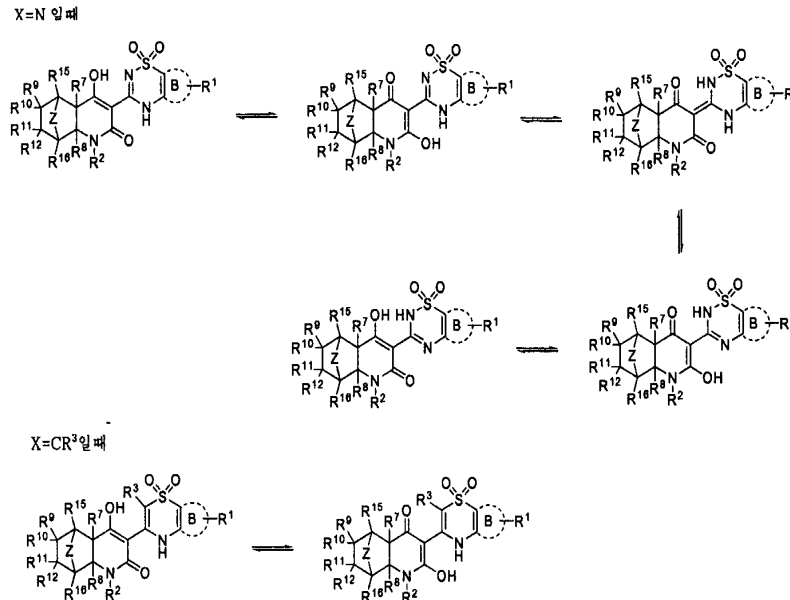
본 발명의 화합물들은 호변이성현상을 나타낼수 있다. 식I를 가지고 가능한 호변이성형을 모두 명백히 그려낼수는 없지만 식I은 묘사된 화합물의 임의의 호변이성형을 나타내며 식으로 나타낸 특정한 화합물들에만 제한되지 않는다고 보아야 한다. 실시예로 그러나 결코 호변이성질체의 범위를 제한하지 않고 식I의 화합물들은 다음과 같은 형태로 존재할 수 있다.



[0171]

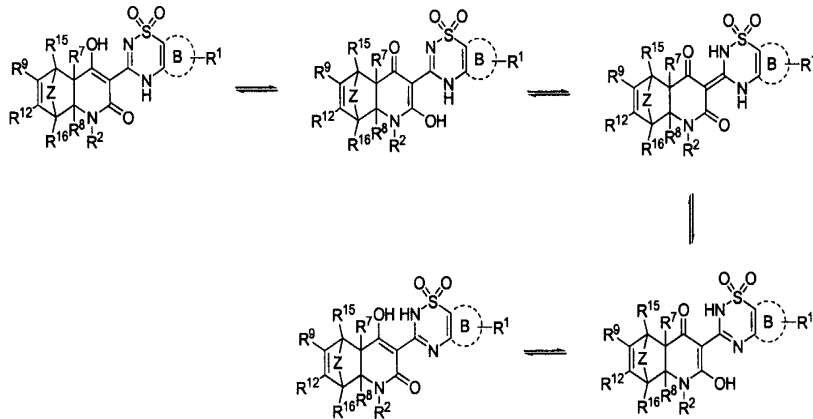
[0172]

또는 식I의 화합물들은 아래와 같이 존재할 수 있다.

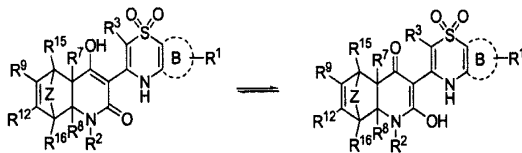


[0173]

X=N 일때



X=CR³일때



[0174]

[0175]

발명의 몇가지 화합물들은 단일한 입체이성질체들(즉 다른 입체이성질체들과 기본적으로 유리된), 라세미화합물들 그리고/또는 광학적이성질체들 그리고/또는 부분입체이성질체들로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 단일 입체이성질체들, 라세미산염들 및 그것들의 혼합물들이 이 발명의 범위에 넣으려고 한다. 광학활성을 가지는 발명의 화합물들은 광학적으로 순수한 형태로 이용하면 좋다.

[0176]

이 부분의 전문가들에게 일반적으로 알려진 것처럼 하나의 키랄중심(즉 하나의 비대칭탄소원자)을 가지는 광학적으로 순수한 화합물은 기본적으로 두 개의 가능한 광학적이성질체들중 하나로 이루어지는 것이며(즉 광학이성적으로 순수하다.) 하나이상의 키랄중심을 가지는 광학적으로 순수한 화합물은 부분입체이성질체적으로도, 그리고 광학이성질체적으로도 순수한 것이다. 본 발명의 화합물들은 그 화합물들의 다른 광학적이성질체들 또는 부분입체이성질체들이 없는, 적어도 90%의 순도를 가지는 형태로, 즉 적어도 단일한 이성질체가 90%를 포함하는 형태로(80%의 거울상이성질체 초과량("e.e.") 또는 부분입체이성질체초과량("d.e.")), 더 바람직하게는 적어도 단일한 이성질체가 95%를 포함하는 형태로(90% e.e 또는d.e), 더 바람직하게는 적어도 단일한 이성질체가 97.5%(95% e.e 또는 d.e.)를 포함하는, 가장 바람직하게는 적어도 단일한 이성질체가 99%(98% e.e 또는 d.e.)를 포함하는 형태로 이용된다.

[0177]

또한 식 I에서는 동일한 구조의 화합물의 용매화되지 않은 형태뿐아니라 용매화된 형태들을 포괄시키려 한다. 실예로 식 I은 수화된 형태와 수화되지 않은 형태의 동일한 구조를 가진 화합물들을 포함한다. 용매화물들의 다른 실예들에서는 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 초산에틸, 초산펜틸, 초산 또는 에탄올아민과 결합된 구조들을 포함한다.

[0178]

식I의 화합물들 외에 발명에서는 약학적으로 허용할 수 있는 프로드럭, 약리활성대사물질들, 이러한 화합물들의 약학적으로 허용할 수 있는 염들, 대사물질들을 포함한다.

[0179]

《약학적으로 허용될 수 있는 프로드럭》이란 생리적조건에서 또는 용매화분해에 의해 그의 약리학적인 효과를 나타내기에 앞서 특정한 화합물로 혹은 이러한 화합물의 약학적으로 허용될 수 있는 염으로 전환될 수 있는 화합물이다. 대표적으로 프로드럭은 화학적안정성과 환자의 접수능력을 개선하며 적응성과 생체접수성을 향상시키며 작용시간을 연장하고 기관특이성과 제제화(예를 들어, 수용성개선)를 개선하며 그리고/또는 부작용(예를 들어, 독성)을 줄이기 위해 만든다. 프로드럭은 버거의 Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, 1, 172-178, 949-982(1995)에서 서술된 것과 같이 기술적으로 이미 알려진 방법들을 이용하여 식 I의 화합물들로부터 쉽게 제조할 수 있다. 또한 Bertolini 등의 J. Med. Chem., 40, 2011-2016(1997); Shan 등의 J.Pharm. Sei., 86(7), 765-767; Bagshaw의 Drug Dev. Res., 34, 220-230(1995); Bodor의 Advances in Drug Res., 13, 224-331(1984); Bundgaard, Design of Prodrugs(Elsevier Press 1985); Larsen의 Design and Application of

Produgs, Drug Design and Development(Krogsgaard Larsen 등이 편집한 Harwood Academic Publishers, 1991); Dear 등의 J. Chromatogra. B, 748, 281-293(2000); Spraul 등의 J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605(1992); Prox 등의 Xenobiol., 3, 103-112(1992)를 보시오.

- [0180] 《약리활성대사물질》은 체내에서 규정된 화합물이나 그의 염의 물질대사를 통해 생산된 약학적으로 활성적인 생성물을 의미한다. 체내에 들어간 후 대부분의 약제들은 그것들의 물리적 성질들과 생리적 작용을 변화시킬 수 있는 화학반응의 기질로 된다. 보통 식 I의 화합물의 극성에 영향을 주는 이 대사적인 변환으로 약들이 체내에 분포되고 인체로부터 배설되는 방법이 변하게 된다. 그러나 어떤 경우에는 약제의 물질대사가 치료적인 효과를 위해 필요하게 된다. 실례로 항대사물질군의 항암제들은 암세포에 운반된 후 활성형태로 전환되어야 한다.
- [0181] 대다수 약제들은 여러가지 대사적변환을 받기때문에 약물대사에서 역할을 수행하는 생화학적반응들은 여러가지 일수 있다. 다른 조직들도 그러하지만 약물질대사의 기본장소는 간이다.
- [0182] 이러한 변환들의 한가지 특징은 대사과정에 본래의 약들보다 때때로 극성이 보다 약한 산물이 생산되기도 하나 대부분의 경우 물질대사산물들 또는 《대사물질들》이 본래의 약들보다 더 극성이 있다는 것이다. 쉽게 막을 통과하는 높은 지질/물 분리 계수를 가진 기질들은 콩팥세뇨관세포들을 통해 세뇨관의 오줌으로부터 혈장 속에 쉽게 확산된다. 따라서 이러한 기질들은 낮은 콩팥청소율을 가지며 오랫동안 체내에서 유지되는 경향이 있다. 만일 약물이 보다 작은 분리 계수를 가진 보다 극성인 화합물로 변형된다면 그의 세뇨관재흡수량은 현저히 줄어들 것이다. 더우기 근위콩팥세뇨관들에서와 실질의 간세포들에서 양이온과 음이온들에 대한 특정분비기전들은 고도로 극성을 가지는 기질들에 대해 작용한다.
- [0183] 특정의 실례로서 페나세틴(아세트페니티딘)과 아세트아닐리드는 둘 다 작용이 뜬 해열 및 진통제들인데 체내에서보다 극성이 강하고 더 효과적인 대사물질인 p-하이드록시아세트아닐리드(아세트아미노펜)로 변형되며 이것은 오늘날 광범위하게 사용되고 있다. 사람에게 아세트아닐리드의 복용량을 주면 혈장에서 연속대사물질들이 최고 수치에 이르렀다가 그 후 속발성으로 떨어진다. 첫 시간 동안에 주요혈장성분으로는 아세트아닐리드가 된다. 두 번째 시간에 아세트아닐리드 준위가 떨어지는 것과 함께 대사물질인 아세트아미노펜농도는 최고값에 도달한다. 마지막으로 약간의 시간이 흐른 후 활성이 없는 대사물질이 주요혈장성분을 이루게 되며 이것은 몸에서 배설될 수 있다. 결국 약학적으로는 약물 자체는 물론이고 하나 또는 그 이상의 대사물질들의 혈장농도가 중요할 수 있다.
- [0184] 《약학적으로 허용할 수 있는 염》이란 특정화합물의 유리산들과 염기들의 생물학적효능을 유지하며 생물학적으로 혹은 다르게 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미한다. 본 발명의 화합물은 충분한 산성, 충분한 염기성을 가지거나 또는 관능기들을 둘 다 포함할 수 있고 따라서 많은 무기염기들 또는 유기염기들 및 무기산과 유기산 중 어느 것과 반응하여 약학적으로 허용할 수 있는 염을 형성한다. 약학적으로 허용할 수 있는 염들은 황산염, 파이로화산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브롬화물, 요드화물, 초산염, 프로피온산염, 데칸산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 개미산염, 이소부틸산염, 카프론산염, 헵타논산염, 프로피온산염, 옥살산염, 말론산염, 호박산염, 수베인산염, 세바친산염, 푸마르산염, 말레인산염, 부틴-1,4-디옥산염, 핵신-1,6-디옥산염, 벤젠산염, 염화벤젠산염, 메틸벤젠산염, 디니트로벤젠산염, 하이드록시벤젠산염, 메톡시벤젠산염, 프탈산염, 술폰산염, 크실릴술폰산염, 페닐초산염, 페닐프로피온산염, 페닐부틸산염, 레몬산염, 젯산염, γ -하이드록시부틸산염, 글리콜산염, 포도주산염, 메탄-술폰산염, 프로판술폰산염, 나프탈렌-1-술폰산염, 나프탈렌-2-술폰산염, 및 만텔산염을 포함하는 염들과 같은 무기물 또는 무기산 또는 무기염기와 본 발명의 화합물들과의 반응에 의해 조제된 염들을 포함한다.
- [0185] 본 발명의 화합물이 염기이면 약학적으로 허용할 수 있는 염은 해당 부분의 기술에서 이용할 수 있는 어떤 적당한 방법, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산 또는 초산, 말레인산, 호박산, 만텔산, 푸마르산, 말론산, 피루빈산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노지딜산 및 글루쿠론산, 갈락투론산, α -하이드록시산, 및 레몬산, 포도주산, 아미노산, 및 아스파라긴산, 글루타민산, 방향족산, 및 벤젠산, 계피산, 술폰산 및 p-톨루엔술폰산, 에탄술폰산 등과 같은 유기산으로 유리염기를 처리하여 제조할 수 있다.
- [0186] 만일 발명화합물이 산이면 어떤 적당한 방법, 실례로 아민(1급, 2급 또는 3급), 알카리금속수산화물 또는 알카리토금속수산화물 등과 같은 무기염기 또는 유기염기로 유리산을 처리하는 방법으로 원하는 약학적으로 허용할 수 있는 염을 제조할 수 있다. 적당한 염들의 실례로는 글리신과 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 1,2,3급 아민들, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진과 같은 환식 아민들로부터 유도된 유기염들과 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 철, 동, 아연, 알루미늄, 리튬에서 유도된 무기염들을 포함한다.

[0187] 약제가 고체인 경우, 전문가들은 발명화합물들과 염들이 각이한 결정, 공동결정 또는 다형성형태들로 존재할 수 있으며 그것들을 모두 본 발명의 범위와 특정한 식의 범위 내에 포함하려 하였다는 것을 알 수 있을 것이다.

[0188] C형 간염바이러스 감염의 치료 및 예방법

[0189] 본 발명에서는 C형 간염바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법들을 제공해준다.

[0190] 본 발명에서는 또한 C형 간염바이러스감염의 치료와/또는 예방에서 환자의 혈류에 식 I의 화합물 또는 이런 화합물들의 결합을 치료적 유효량만큼 주입하기 위한 방법들을 제공한다.

[0191] 급성 혹은 만성감염의 치료나 예방에서 발명의 식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용할 수 있는 염, 용매화물 또는 수화물의 예방이나 치료복용량은 감염의 특성과 중증도, 활성성분이 투여되는 경로에 따라 차이날것이다. 복용량, 일부 경우에는 복용회수도 치료해야 할 감염의 형태, 개별적인 환자의 나이, 체중, 응답 정도에 따라 달라질 것이다. 전문가는 이러한 인자들을 충분히 고려하여 적절한 복용섭생법을 쉽게 선택할 수 있다.

[0192] 본 발명의 방법들은 특히 사람에게 잘 맞는다. 구체적으로 본 발명의 방법들과 복용량은 암환자들, HIV감염환자들, 면역장애성질환을 포함하나 이에 제한되지 질병들을 가진 환자들을 포함하여 면역계통이 손상된 환자들에게 유익할 수 있다.

[0193] 또한 그 방법들은 현재 경계상태에 있는, 면역장애성질환을 가진 환자들에게 유익할 수 있다. 이 발명의 방법들과 복용량은 또한 다른 항바이러스치료를 받는 환자들에게도 유익하다. 이 발명의 예방방법들은 특히 바이러스감염위험이 있는 환자들에게 유익하다. 이런 환자들은 보건부문 종사자들 예들 들어, 의사, 간호사, 병원간호제공자들, 군부직원, 교원, 아동보호 종사들, 사회협조 종사들, 선교사, 외국인 외교관을 포함하여 외국의 장소, 특히 3세계를 여행하거나 거기서 사는 환자들을 포괄하는데 반드시 그들에게만 국한되지는 않는다. 끝으로 그 방법들과 조성물들은 역전사효소억제제, 단백질분해효소억제제 등에 내성을 가지는 환자들과 같이 치료에 내성을 가지는 환자들 혹은 난치성질환의 환자들의 치료에도 쓸 수 있다.

[0194] 복용량

[0195] 본 발명의 화합물들의 독성과 효능은 실제로 LD₅₀(50%의 치사복용량)과 ED₅₀(50%의 치료복용량)를 결정하기 위한 세포배양 또는 실험동물에서 표준적인 약학적인 절차들에 의해 결정할 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 복용량 비율은 치료 지수이며 그것은 비LD₅₀/ED₅₀으로 표현될 수 있다.

[0196] 세포배양분석들과 동물연구에서 얻은 자료들은 사람들에게 이용하기 위한 화합물복용량범위를 정하는데 이용할 수 있다. 이러한 화합물들의 복용량은 독성이 적거나 없이 ED₅₀을 포괄하는 순환농도범위에 놓이면 좋다. 복용량은 약물의 이용형태와 투약경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다. 발명의 방법에 이용된 어떤 화합물에서 치료효과적인 복용량은 세포배양분석으로 먼저 평가할 수 있다. 복용량은 세포배양에서 결정된 IC₅₀ (즉 최대증상을 절반 억제하는 시험화합물의 농도)을 포괄하는 순환혈장농도범위를 얻기 위해 실험동물들을 가지고 정할 수 있다; 달리 말하면 식 I의 화합물의 복용량은 고정된 반응 정도를 얻는데 필요한 농도에 대응하는 화합물의 순환혈장농도범위를 얻기 위해 실험동물들을 가지고 정할 수 있다. 이러한 정보는 사람들에게서 유익한 복용량을 보다 정확히 결정하기 위해 이용될 수 있다. 고성능액체크로마토그래피법과 같은 것에 의해 혈장에서의 준위를 측정할 수 있다.

[0197] 본 발명의 프로토콜들과 조성물들을 인체에 이용하기 전에 필요한 치료적 또는 예방적 활성에 대한 시험을 생체 밖에서, 그 다음에는 생체 내에서 하면 좋다. 실시예로 특정한 프로토콜을 적용하겠다는가를 결정하는데 이용될 수 있는 생체 밖에서의 분석은 생체 밖에서의 세포배양분석을 포함한다. 이 생체 밖에서의 세포배양분석에서 식 I의 화합물들의 효과에 반응하는 세포들은 배위자에 결합되게 되며 반응정도는 적당한 기술로 측정된다. 본 발명의 방법들에서 이용하는 화합물들을 사람에게 실험하기 전에 쥐, 생쥐, 병아리, 암소, 원숭이, 토끼, 비단털쥐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 적당한 동물실험체계에서 실험할 수 있다. 그 다음에 그 화합물들을 적당한 임상실험들에 이용할 수 있다.

[0198] 급성 혹은 만성감염 혹은 급성상태 혹은 만성상태의 치료나 예방에서 본 발명의 식 I의 화합물의 프로드럭 또는 약학적으로 허용할 수 있는 염, 용매화물, 그의 수화물의 예방적 및 치료적 복용량은 감염의 특성과 중증도, 활성성분이 투여되는 경로에 따라 다를 것이다. 복용량과 복용회수도 치료를 진행하여야 할 감염의 형태, 환자의 나이, 체중, 응답 정도에 따라 다를 것이다. 이러한 인자들을 충분히 고려하여 전문가는 적당한 복용섭생법들을 쉽게 선택할 수 있다. 한가지 실시예에서 투여된 복용량은 사용하려는 특정화합물, 환자의 체중과 몸 상태에 따

른다. 또한 그 복용량은 구체적인 식I의 화합물의 종류에 따라서 달라질 수 있다; 앞서 언급한 생체 밖 측정과 동물연구에 기초하여 적중한 복용량들을 예측할 수 있으며 여기서 서술되거나 언급하는 체계들에서 측정할 때 식I의 다른 화합물들보다 낮은 농도에서 효능을 나타내는 식 I의 나머지 화합물들에서는 복용량을 더 적게 해야 할 것이다. 보통 하루당 복용량은 약 0.001~100mg/kg, 종기는 약 1~25 mg/kg, 더 종기는 약 5~15 mg/kg이다. C형 간염바이러스에 감염된 사람들의 치료에는 하루에 1~4번에 걸쳐 약 0.1 mg-약 15 g, 바람직하게는 하루에 100 mg~12 g, 더 바람직하게는 하루에 100 mg~8000 mg 투여한다.

[0199] 또한 매일 이 약만 또는 다른 치료약들과 결합하여 순환식으로 약을 투여할 수 있다. 하나의 실시예에서는 매일의 복용량을 한 번의 복용량으로 또는 균등하게 나눈 여러 번의 복용량으로 투여한다. 하나의 연관된 실시예에서 권고하는 매일의 복용량은 주당 한번, 주당 2번, 주당 3번, 주당 4번, 주당 5번 투여될 수 있다.

[0200] 하나의 실시예에서는 본 발명의 화합물들을 환자에게 계통적으로 그 화합물이 분포되도록 투여한다. 연관된 한 가지 실시예에서는 신체에 전신 효과가 생겨나도록 발명의 화합물들을 투여한다.

[0201] 또 하나의 실시예에서 본 발명의 화합물들을 구강을 통해, 그리고 설하선, 볼, 직장, 코, 질을 포함하는 점막을 통해, 피하, 근육내에, 볼루스주입, 동맥내, 또는 정맥내를 포괄하는 비경구적방법을 통해, 피부를 통해 또는 국부투여를 통해 투여된다. 또다른 특정의 실시예에서는 경구투여로 발명의 화합물들을 투여하지 않는다.

[0202] 해당 분야의 보통정도의 전문가들도 쉽게 알 수 있는 바와 같이 다른 감염들에 다른 치료 유효량들을 적용할 수 있을 것이다. 유사하게 이러한 감염들을 치료하거나 예방하면서도 전통적인 치료법과 관련된 부작용들을 일으키기에 불충분하거나 그 부작용들을 줄이기에 충분한 양들도 위에서 서술한 복용량과 복용횟수 안에 포괄된다.

[0203] 결합치료법

[0204] 발명의 특정한 방법들은 또한 보충적인 치료제(즉 발명의 화합물이 아닌 치료제)의 투여도 포함한다. 이 발명의 어떤 실시예들에서는 발명의 화합물들을 적어도 하나의 다른 치료제와 결합하여 이용할 수 있다. 치료제들은 항생물질, 항구토약, 항울약, 살균제, 항염증약, 항바이러스약, 항암약, 면역조절제, α -인터페론, β -인터페론, 리바비린, 알킬화제, 호르몬, 시토키닌 또는 톨 유사 수용체 조절제를 포괄하되 그것들에 국한되지 않는다. 한 가지 실시예에서 본 발명은 HIV특이적인 혹은 항 HIV활성을 나타내는 보충치료약들의 투여를 포함한다.

[0205] 발명의 식 I의 화합물들은 항생물질과 결합하여 투여되거나 제제화할 수 있다. 예를 들어, 그 화합물들을 다음의 항생물질들과 함께 제제화할 수 있다: 마크롤라이드(예를 들어, 토브라미신(Tobi®), 세팔로스포린(예를 들어, 세팔렉신(Keflex®), 세프라딘(Velosef®), 세푸록심(Ceftin®), 세프로질(Cefzil®), 세파클로(Ceclor®), 세피실(Suprax®) 또는 세파드록실(Duricef®), 클라리트로미신(예를 들어, 클라리트로미신(Biaxin®), 에리트로미신(예를 들어, 에리트로미신(EMycin®), 페니실린(예를 들어, penicillin V(V-Cillin K 또는 Pen Vee K®) 또는 키놀론(예를 들어, 오픈록사신(Floxin®), 시프로플록사신(Cipro® 또는 노르플록사신(Noroxin®, 아미노글리코시드항생제(예를 들어, 아프라미신, 아베카신, 밤버미신, 부티로신, 디베카신, 내오미신, 운데실레나트, 네틸미신, 파로모미신, 리보스타미신, 시소미신, 스펙티노미신), 암페니콜 항생제들(예를 들어, 아지담페니콜, 클로람페니콜, 플로페니콜, 티암페니콜), 안사미신 항생제들(예를 들어, 리파미드 및 리팜핀), 카르바세켄(예를 들어, 로라카르베프), 카르바페넴(예를 들어, 비아베넴 및 이미페넴), 세팔로스포린(예를 들어, 세파클로, 세파드록실, 세파만돌, 세파트리진, 세파제논, 세포조프란, 세프비미졸, 세프피라미드, 세프피롬), 세파미신(예를 들어, 세프부페라존, 세프메타졸, 세프미녹스), 모노박탐(예를 들어, 아스트레오남, 카루모남, 티제모남), 옥사세켄(예를 들어, 플로모세프, 목살라탐), 페니실린(예를 들어, 암디노실린, 암디노실린 피보실, 아목실린, 바감피실린, 벤질페니실린 산, 벤질페니실린 나트륨, 에피실린, 펜페니실린, 프록사실린, 페남실린, 페네맘마트 히드리오디드, 페니실린 o-베네다민, 페니실린 O, 페니실린 V 벤자틴, 페니실린V 히드라바민, 페니실린V 히드라바민, 베니베피시클린, 펜시히실린 칼륨), 린코싸미드(예를 들어, 클린다미신, 린코미신), 암포미신, 바시트라신, 카프레오미젠, 콜리스틴, 엔두라시딘, 엔비오미신, 테트라시클린(예를 들어, 아피시클린, 클로테트라시클린, 클로모시클린, 데메클로시클린), 2-4-다이아미노피리미딘(예를 들어, 브로디모프람), 니트로푸란(예를 들어, 푸랄타돈, 푸라졸리움 클로라이드), 키놀린 및 그의 유사체들(예를 들어, 시녹사신, 클리나플록사신, 플루메키닌, 그레파클록사신), 술폰아마이드(예를 들어, 아세틸 술폰메톡시피라진, 벤질술폰아마이드, 노프릴술폰아마이드, 프탈릴술폰아세타미드, 술폰크리쏘이딘, 술폰피리딘), 술폰(예를 들어, 디아티모술폰, 글루코술폰 나트륨, 쏘라술폰), 사이클로세린, 무피로신, 투베린.

[0206] 발명의 식I의 화합물들은 또한 항구토약과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 적당한, 그러나 그것들에만 국한시키지 않는 항구토약들에는 메토클로프로미드, 돔페리돈, 프로클로베라진, 프로테타진, 클로프로마진, 트

리메토벤바미드, 온단세트론, 그라니세트론, 하이드록시진, 아세틸레우신 모노에탄올라닌, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈키나미드, 비에타나우딘, 브로모프리드, 부클리진, 셀레보프리드, 시클리진, 디멘히드리나트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페르닐, 피파마진, 스코폴라민, 솔피리드, 테트라하이드로카나비놀, 디에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 그의 혼합물들이 있다.

[0207]

발명의 식 I의 화합물들을 항울약과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 적당한, 그러나 그것들에만 제한되지 않는 항울약들에는 비네달린, 카복사존, 시탈로프람, 디메타잔, 펜카민, 인달핀, 인텔록사진 하이드로클로라이드, 네포팜, 노미펜신, 옥시트리프탄, 옥시페르틴, 파록세틴, 세르트랄린, 티아제심, 트라조돈, 벤모신, 이프로클로지드, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아마이드, 옥타모신, 페넬진, 코티닌, 폴리시프린, 폴리프람, 마프로틸린, 메트랄린돌, 미안세린, 밀타제핀, 아디나졸람, 아미트리프틸린, 아미트리프틸린옥시드, 아목사핀, 부트리프틸린, 클로미프라민, 데메사프틸린, 데시프라민, 디벤제핀, 디메타크린, 도티에핀, 도세핀, 플루아시진, 이미프라민, 이미프라민 N-옥시드, 이프린돌, 로페프라민, 벨리트라센, 메타프라민, 노르트리프틸린, 노시프틸린, 오피프라몰, 피조틸린, 프로피제핀, 프로트리프틸린, 키누프라민, 티아네프틴, 트리미프라민, 아드라피닐, 베낙티진, 부프로피온, 부타세틴, 디오사드롤, 둘로세틴, 에토펜리돈, 페바르팜아트, 페르노세틴, 헨펜타디올, 플루옥세틴, 플루복사민, 헤마토프로피린, 히페리신, 레보파세도페란, 메디프옥사민, 밀나시프란, 미나프린, 모클로베미드, 메파조돈, 옥사플로잔, 피발랄린, 프롤린탄, 피리숙시데아놀, 리탄세린, 록신돌, 루비디움 클로라이드, 솔피리드, 탄도스피론, 토잘리논, 토페나신, 톨로사톤, 트라닐시프로민, L-트리프토판, 벤라파신, 빌록사진, 지멜딘이 있다.

[0208]

발명의 식 I의 화합물들을 항균제와 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 적당한, 그러나 그것들에만 제한되지 않는 항균약들에는 암포테리신 B, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 인트라테칼, 플루시토신, 미코나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 니스타틴, 테르코나졸, 티오코나졸, 사이클로피록스, 에코나졸, 할로프로그린, 나프티핀, 테르비나핀, 운데실레나트, 그리스코플빈이 있다.

[0209]

발명의 식 I의 화합물들을 항염증제와 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 쓸모있는, 그러나 그것들에만 제한되지 않는 항염증제들로는 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸살리실산염, 디플루니살, 살살라트, 울살라진, 스파살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숀다나크, 에토돌라크, 메페나민산, 메클로페나마트 나트륨, 톨메틴, 케토롤라크, 디클로페나크, 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨, 페노프로펜, 케토프로펜, 플러빈프로펜, 옥사프로진, 피록시카, 멜로기카, 암피록시카, 드록시카, 피복시카, 테노시카, 나부메툼, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 니메술리드와 같은 비스테로이드성항염증약들; 질로톤, 오로티오글루코즈, 골드 나트륨 티오말라트, 오라노핀을 포함하되 그것들에만 제한되지 않는 레우코트리엔 길항약; 알클로메타존 디프로피오나트, 암시노니드, 베클로메타존 디프로피오나트, 베타메타존, 베타메타존 벤조아트, 베타메타존 디프로피오나트, 베타메타존 나트륨 인산염, 베타메타존 발너라트, 클로메타졸 프로프리오나트, 클로코르톨론 피발라트, 하이드로코르티존, 하이드로코르티존 유도체들, 테소니드, 데속시마타존, 텍사메타존, 플루니졸리드, 플루록시돌리드, 플루란드레놀리드, 할시노시드, 메트리존, 메틸프레드니졸론, 메트프레드니졸론 초산염, 메틸프레드니졸론 나트륨 숙시나트, 모메타존 푸로아트, 파라메타존 초산염, 프레드니졸론, 프레드니졸론 초산염, 프레드니졸론 나트륨 인산염, 프레드니졸론 테부아타트, 프레드니손, 트리암시놀론 헥사세토니드를 포함하되 거기에만 제한되지 않는 스테로이드들; 메토크렉사트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 숀핀피라존, 벤즈브로마론을 포함하되 그것들에만 제한되지 않는 기타의 항염증약들이 있다.

[0210]

발명의 식 I의 화합물들을 다른 항바이러스약과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 쓸모있는 항바이러스약들로는 프로테아제 억제제들, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제 및 뉴클레오시드 유사체를 들수 있는데 비단 그것들에 제한시키지 않는다. 항바이러스약들은 지도부딘, 이사이클로비르, 강사이클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘, 레보비린, 비르아미딘, 리바비린, 호스카르네트, 아만타딘, 리만타딘, 사키나비르, 인디나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 리토나비르, α -인터페론, β -인터페론, 아데포비르, 클레바딘, 엔테카비르, 플레코나틸을 포함하는데 그것들에 제한되지는 않는다.

[0211]

발명의 식 I의 화합물을 면역조절제와 결합하여 투약하거나 제제화할 수 있다. 면역조절제들은 메토크렉사트, 레플루노미드, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린 A, 미코페놀라트 모페틸, 라바미신(시클리무스), 미조리빈, 데옥시시베르구알린, 브레키나르, 말로노니트릴로아마이드(예를 들어, 레플루노미드), T세포 수용체 조절제들, 사이토킨 수용체 조절제들, 펩티드 미메틱스, 항체들(예를 들어, 사람, 의인화된것, 키메릭, 단클론성, 다클론성, Fvs, SeFvs, Fab 또는 F(ab)₂ 조각들 또는 에피토프 결합조각들), 핵산 분자들(예를 들어, 안티센스 핵산 분자들과 헬릭스달팽이속), 저분자들, 유기화합물들 및 무기화합물들을 포함하되 그것들에 제한되지 않는다. T세포수용체 분자들의 실시예들은 항-T세포수용체 항체들(예를 들어, 항-CD4 항체들(즉 cM-T412(Boehringer))),

IDEC-CE9.1®(IDEC and SKB), mAB 4162W94, 오르토클론 and OKTcdr4a (Janssen-Cilag), 항-CD3 항체들 (예를 들어, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), or Rituxan (IDEC)), 항-CD5 항체들 (예를 들어, 항-CD5 리신이 결합된 면역결합체), 항-CD7 항체들 (예를 들어, CHH-380 (Novartis)), 항-CD8 항체들, 항-CD40 리간드 단클론항체들 (예를 들어, IDEC-131 (IDEC)), 항-CD52 항체들 (예를 들어, CAMPATH 1H (Ilex)), 항-CD2 항체들, 항-CD11a 항체들 (예를 들어, Xanelim (Genentech)), 항-B7 항체들 (e.g., IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-면역글로블린, 톨 유사 수용체 (TLR) 조절제들을 포함하는데 그것들에만 국한되지 않는다. 사이토킨 수용체 조절제들의 예들은 용해성 사이토킨 수용체들 (예를 들어, TNF- α 수용체의 세포밖의 구역 또는 그의 조각, IL-1 β 수용체의 세포밖의 구역 또는 그의 조각, IL-6 수용체의 세포밖의 구역 또는 그의 조각), 사이토킨 또는 그의 조각들 (예를 들어, 인터루킨 (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , 인터페론 (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , 그리고 GM-CSF), 항-사이토킨 수용체 항체들 (예를 들어, 항-IFN 수용체 항체들, 항-IL-2 수용체 항체들 (예를 들어, Zenapax (Protein Design Labs)), 항-IL-4 수용체 항체들, 항-IL-6 수용체 항체들, 항-IL-10 수용체 항체들, 항-IL-12 수용체 항체들), 항-사이토킨 항체들 (예를 들어, 항-IFN 항체들, 항-TNF- α 항체들, 항-IL-1 β 항체들, 항-IL-6 항체들, 항-IL-8 항체들 (예를 들어, ABX-IL-8 (Abgenix)), 항-IL-12 항체들)을 포함하되 그것들에 국한되지 않는다.

[0212] 발명의 식 I의 화합물들을 바이러스효소들을 억제하는 약제들과 결합하여 투약하거나 혹은 제제화할 수 있다. 이러한 약제들의 예는 BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191(다노프레비어(danoprevir)), 또는 VX-950과 같은 HCV 프로테아제의 억제제들, NM107(와 그의 대용약 NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 또는 HCV-796과 같은 NS5B폴리메라제의 억제제들을 들 수 있는데 반드시 그것들에 국한되지는 않는다.

[0213] 발명의 식 I의 화합물들을Wu, Curr Drug Targets Infect Disord. 2003, 3(3), 207-19에서 서술된 것들과 같은 HCV폴리메라제를 억제하는 약과 결합하여 또는 Bretner M, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2003, 22(5-8), 1531에서 서술된 것들과 같은 바이러스의 헬리카제 기능을 억제하는 화합물들과 결합하여 또는 Zhang X., IDrugs 2002, 5(2), 154-8에서 서술된 것과 같은 다른 HCV 특정시표들의 억제제들과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다.

[0214] 발명의 식 I의 화합물들을 바이러스복제를 억제하는 약과 결합하여 투여할 수 있거나 제제화할 수 있다.

[0215] 발명의 식 I의 화합물들을 사이토카인들과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 사이토카인의 실시예들은 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-3(IL-3), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-5(IL-5), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-9 (IL-9), 인터루킨-10(IL-10), 인터루킨-12(IL-12), 인터루킨 15(IL-15), 인터루킨 18(IL-18), 혈소판유래성장인자(PDGF), 에리트로포이에틴(Epo), 상피증식인자(EGF), 섬유아세포증식인자(FGF), 과립구대탐식구콜로니자극인자(GM-CSF), 과립구집락자극(축진)인자(G-CSF), 마크로파귀콜로니자극인자(M-CSF), 프롤락틴, 인터페론(IFN) (예를 들어, IFN- α , IFN- γ)을 포함하는데 그것들에 국한되지 않는다.

[0216] 발명의 식 I의 화합물들을 호르몬들과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 호르몬의 예들은 황체형성호르몬 방출호르몬(LHRH), 성장호르몬 (GH), 성장호르몬 방출호르몬, ACTH, 소마토스타틴, 소마토트로핀, 소마토메딘, 방갑상선호르몬, 시구하부 방출인자들, 인슐린, 글루카곤, 엔케팔린, 바조프레신, 칼시토닌, 헤파린, 저분자헤파린, 헤파리노이드, 합성 및 천연 오피오이드, 인슐린 티로이드 자극 호르몬, 엔도르핀들을 포함하는데 그것들에 제한되지 않는다.

[0217] 발명의 식 I의 화합물들을 인터페론 β -1a, 인터페론 β -1b을 포함하되 거기에 국한되지 않는 β -인터페론들과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다.

[0218] 발명의 식 I의 화합물들을 인터페론 α -1, 인터페론 α -2a (로페론), 인터페론 α -2b, 인트론, Peg-인트론, 페가씨스, 협동인터페론 (인페르겐), 알부페론과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다.

[0219] 발명의 식 I의 화합물들을 흡수강화제, 구체적으로 글리코콜산 나트륨, 카프인산 나트륨, N-라우릴- β -D-말토피라노시드, EDTA, 혼합된 미셀, Muranishi Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 7, 1-33에서 보고된 것들(여기서 전부 참고로 포함된다.)을 포함하나 그것들에 제한되지 않는 임과계를 목표로 하는 것들과 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 따라서 발명에서는 이 발명의 식 I의 하나 또는 그 이상의 화합물들과 하나 또는 그 이상의 흡수강화제들을 포함하는 약학적 조성물도 포함한다.

[0220] 사이토크롬 P450 모노옥시게나제에 의해 물질대사되는 식 I의 화합물의 약물동태(예를 들어, 반감기증가, 최대 혈청농도에 대한 시간증가, 피준위증가)를 개선하기 위하여 발명의 식 I의 화합물들을 리토나비르 또는 약으로 쓸 수 있는 염, 에스터, 그의 대용약과 같은 그러되 그것들에 제한되지 않는 사이토크롬 P450 모노옥시게나제와

결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 따라서 발명은 발명의 식 I의 화합물들과 하나 또는 그 이상의 사이토 크롬 P450 노노옥시게나제 억제제들을 포함하는 약학적 조성물도 포함한다.

[0221] 위장관에서 식 I의 화합물들이 잘 흡수되게 하며 그것들의 생체내이용률을 높이기 위해 발명의 식 I의 화합물들을 음식과 결합하여 투여할 수 있다.

[0222] 발명의 식 I의 화합물들을 알킬화제와 결합하여 투여하거나 제제화할 수 있다. 알킬화제의 실시예들은 질소 마스탁드, 에틸레니민, 메틸멜라민, 알킬 술폰산염, 니트로조요소, 트리아젠, 메클로레타민, 사이클로포스포미드, 이포스포미드, 멜팔란, 클로람부실, 헥사메틸멜라민, 티오테파, 부술판, 카르부스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 데모졸로이드를 포함하되 그것들에 제한되지 않는다.

[0223] 발명의 화합물들과 기타 약제는 보충적으로 또는 더 선택적으로, 협동적으로 작용할 수 있다. 하나의 실시예에서 발명의 화합물을 포괄하는 조성물은 다른 약제의 투여와 동시에 투여되는데 이것은 같은 조성물의 일부일 수 있거나 또는 발명의 화합물들을 포함하는 것과 차이 나는 조성물의 부분일 수 있다. 또 하나의 실시예에서는 발명의 화합물을 다른 약제를 투여하기 전 또는 후에 투여한다. 별도의 실시예에서는 현재 다른 약제, 특히 항바이러스약으로 치료받지 않거나 앞서 그런 치료를 받지 않은 환자에게 발명의 화합물을 투여한다.

[0224] 하나의 실시예에서 발명의 방법들에는 보충적인 약제없이 발명의 식 I의 하나 또는 그 이상의 화합물의 투여가 포함된다.

[0225] 약학적 조성물들과 제형들

[0226] 발명에는 또한 발명의 식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용할 수 있는 염 또는 그의 수화물을 포함하는 약학적 조성물들과 단일한 단위 제형들도 들어있다. 발명의 개별적인 제형들은 구강, 점막(설하선, 볼, 직장, 코 또는 질), 비경구적(피하, 근육내, 볼루스, 동맥내 또는 정맥내를 포괄), 경피성, 또는 국부적인 투여에 적합할 수 있다. 발명의 약학적 조성물들과 투약형태들은 대표적으로 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용할 수 있는 부형제들을 포함한다. 무균제형들도 역시 고찰하였다.

[0227] 한가지 실시예에서 서술한 약학적 조성물은 본 발명의 식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용할 수 있는 염, 그의 수화물 및 적어도 하나의 보충적인 치료약을 포함한다. 보충적인 치료약들은 위에서 언급한 것들을 포함하는데 그것들에 제한되지는 않는다.

[0228] 본 발명의 조성, 모양, 제형은 대표적으로 그 용도에 따라 다를 것이다. 예를 들어, 급성질병 또는 증상의 치료에서의 제형은 같은 질병의 만성치료 때의 제형보다 하나 또는 그 이상의 활성성분을 보다 많이 포함할 수 있다. 유사하게 비경구적인 제형에서는 같은 질병이나 증상치료에서의 경구적인 제형 때보다 하나 또는 그 이상의 활성성분을 보다 적게 포함할 수 있다. 전문가들에게는 이 방법들과 이 발명이 서술한 특징의 제형들을 다른 제형과 다르게 하는 기타 방법들이 아주 명백할 것이다. 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)을 보시오. 제형들의 예는 알약, 보호막을 씌운 알약, 부드러운 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐, 카세; 작은 알약; 단알약; 입자분산액; 좌약; 연고제; 찜질약; 페이스트제; 가루약; 붕대재료; 크림; 경고; 용액; 고약; 에어로졸약 (예를 들어, 코분무약 혹은 흡입약); 젤; 환자에게 경구적 또는 점막투여하기에 알맞은 현탁액(실시예 수성 또는 무수성 액체현탁액들, 물에 기름이 섞인 에멀전, 기름에 물이 섞인 에멀전)을 포함하는 액성 용액, 용액 및 엘릭시르제를 포함하는 액체 제형; 환자에게 비경구적투여를 하기에 적합한 액체 제형, 환자에게 비경구적투여를 하기에 알맞은 액체 제형을 제공하기 위해 재구조화될 수 있는 무균성고체들(예를 들어, 결정형 또는 무정형고체)을 포괄하는데 그것들에 제한되지 않는다.

[0229] 발명의 조성물, 모양, 제형들은 대표적으로 그것들의 이용에 따라 변할것이다. 대표적인 약학적 조성물들과 제형들은 하나 또는 그 이상의 담체, 부형제 또는 희석제들을 포함한다. 제약전문가에게는 적당한 부형제가 잘 알려져있으며 적당한 부형제들의 무제한의 예들을 여기에서 준다. 특별한 부형제가 한가지 약학적 조성물 혹은 제형에 넣기에 알맞은가 하는 것은 그 제형이 환자에게 주입되는 방법을 포함하여 해당 부문의 전문가들에게는 잘 알려진 여러 가지 인자들에 관계되나 그것에 제한되지 않는다. 실시예로 알약과 같은 경구 제형은 비경구적 제형에서는 이용하기 적합하지 않은 부형제를 포함할 수 있다. 특징의 한 부형제의 적합성은 또한 제형에서의 특정한 활성성분들에도 관계될 수 있다.

[0230] 물이 일부 화합물들의 분해를 촉진시킬수 있는데로부터 본 발명에서는 또한 활성성분들을 포함하는 무수약학적 조성물들과 제형들도 포함한다. 시간에 따르는 제제의 안정성 또는 반감기를 결정하기 위해 장기보관을 자극하는 한가지 수단으로서 제약기술에서는 예를 들어 물의 첨가(예를 들어, 5%)를 광범히 받아들인다. 예를 들어 Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80을

보시오. 사실 물과 열은 몇 가지 화합물들의 분해를 가속화한다. 결국 제제에 미치는 물의 효과는 더욱 중요할 수 있는데 이는 습기 그리고/혹은 습도가 보통 제제의 제조, 처리, 포장, 보관, 운송 및 이용시에 통상적으로 만나기 때문이다.

[0231] 본 발명의 무수 약학적 조성물들과 제형들은 성분들과 낮은 습기/습도 조건들을 포괄하는 무수 혹은 낮은 습기를 이용하여 제조할 수 있다.

[0232] 무수 약학적 조성물의 무수성이 보존되도록 그것을 제조하고 보관해야 한다. 따라서 그 무수조성물들을 적당한 약통에 넣을 수 있도록 습기를 방지하는 알려진 재질로 포장하면 좋다. 적당한 포장의 예들은 밀폐 박막, 수지, 단위포장용기(예: 작은 병), 블리스터 팩, 스트립 팩을 포괄하는데 그것들에 제한되지 않는다.

[0233] 발명은 또한 활성성분의 분해율을 줄이는 하나 또는 그 이상의 화합물들을 포함하는 약학적 조성물들과 제형들을 포함한다. 이러한 화합물들은 여기서 "안정제"로 언급하였는데 여기에는 아스코르빈산, pH 완충제, 혹은 염완충제와 같은 항산화제들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0234] 부형제의 양과 형태들과 마찬가지로 제형안의 활성성분양과 특정형태는 환자들에게 약물을 투여하는 경로(거기에만 국한되지 않음)와 같은 인자들에 따라 다를 수 있다. 그러나 하루에 약 0.01-200mg/kg의 복용량을 주려면 발명의 식 I의 화합물들, 또는 약학적으로 허용할 수 있는 염, 또는 그의 수화물들의 대표적인 제형들은 단위당 0.1~1200mg을 포함한다.

[0235] 경구 제형들

[0236] 경구 투여에 적합한 발명의 약학적 조성물들을 알약(예를 들어, 씹을 수 있는 알약), 보호막을 씌운 알약, 캡슐, 액체(예를 들어 단시럽)와 같은 불연속적인 제형으로 제공될 수 있다. 이런 제형들은 미리 결정된 양의 활성성분들을 포함하며 전문가들에게 잘 알려진 제약방법들로 조제할 수 있다. 일반적으로 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)을 보시오.

[0237] 발명의 대표적인 경구 제형들은 종래의 제약합성기술들에 따라 적어도 하나의 부형제를 가지는 좋은 혼합제에 활성성분(들)을 결합하여 제조한다. 부형제들은 투여에 필요한 제형에 따라 매우 다양한 형태를 가질 수 있다. 예를 들어 경구액체 또는 에어로졸 제형들로 이용하기에 적합한 부형제들은 물, 글리콜, 기름, 알콜, 조미제, 보존제, 착색제들을 포함하나 그것들에 제한되지는 않는다. 고체의 경구 제형들에 이용하기 알맞은 부형제의 예(예를 들어 가루, 알약, 캡슐, 보호막을 씌운 알약)은 전분, 사탕, 미세결정셀룰로즈, 희석제, 입자형성제, 윤활제, 결합제 및 분해제들을 포함하나 그것들에 제한되지는 않는다.

[0238] 고체 부형제들을 이용하는 경우에 알약, 캡슐들은 침투하기에 유리한 점을 가지고 있는 것으로 하여 대표적인 경구복용단위형태들로 된다. 임의의 약학적 방법으로 이런 제형들을 제제화할 수 있다. 보통 액체담체들, 미세하게 분할된 고체담체들 또는 그 두 가지 담체들 모두를 이용하여 활성성분들을 균일하고 밀접히 혼합한 필요에 따라 원하는 형태로 성형하여 약학적 조성물들과 제형들을 조제한다.

[0239] 실시예로 압착 또는 성형의 방법으로 알약을 조제할 수 있다. 부형제와 함께 선택적으로 혼합된 가루나 입자와 같은 자유흐름형태의 활성성분들을 적당한 기계로 압착하여 압착 알약들을 조제할 수 있다. 불활성 액체희석제로 적신 가루상태의 화합물의 혼합물을 적당한 기계에서 성형하여 성형 알약들을 만들 수 있다.

[0240] 발명의 경구적 제형에서 이용될 수 있는 부형제의 예들은 결합제, 충전제, 붕괴제, 윤활제들인데 그것들에 제한되지 않는다. 약학적 조성물들과 제형들에 이용하기 적합한 결합제들로는 알곡전분, 감자전분 또는 기타 전분들, 젤라틴, 그리고 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알긴산염, 가루상태의 트라가칸트, 구아검, 셀룰로즈와 그의 유도체들과 같은 천연 및 합성 껌들(예를 들어, 에틸셀룰로즈, 초산셀룰로즈, 카르복시메틸 셀룰로즈 칼슘, 카르복시메틸셀룰로즈나트륨), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸셀룰로즈, 미리 젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈(예를 들어, 2208, 2906, 2910번), 미소결정 셀룰로즈 및 그의 혼합물들을 포함하는데 그것들에 제한되지 않는다.

[0241] 여기에 공개된 약학적 조성물들과 제형들에 이용하기에 알맞은 예들은 활석, 카복실산칼슘(예를 들어, 입자 또는 가루), 미세결정셀룰로즈, 가루 셀룰로즈, 텍스트라트, 고령토, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 미리 젤라틴화된 전분 및 그의 혼합물들을 포함하되 그것들에 국한되지 않는다. 발명의 약학적 조성물들에서 결합제 또는 충전제는 대표적으로 약학적 조성물 또는 제형의 약 50~99중량%로 존재한다.

[0242] 미소결정셀룰로즈의 알맞은 형태들은 AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA에서 구입할 수 있는)로서 판매물질

들과 그의 혼합물들을 포함하되 그것들에 제한되지 않는다. 한가지 특정한 결합체는 AVICEL RC-581로서 판매된 미소겔결셀룰로즈와 카복시메틸셀룰로즈나트륨의 혼합물이다. 알맞은 무수 또는 습기가 적은 부형제 또는 첨가제들로는 AVICEL-PH-103™ 과 Starch 1500 LM이 있다.

[0243] 수성환경에서 알약이 분해되게 하기 위해 발명의 조성물들에 분해제를 이용한다. 분해제를 너무 많이 넣은 알약은 보관시에 분해될 수 있으며 너무 적게 넣은 알약은 필요한 정도로 또는 필요한 조건에서 분해되지 않을 수 있다. 결국 활성성분들의 방출을 해롭게 변경시킬 정도로 너무 많지도 너무 적지도 않은 충분한 양의 분해제를 이용하여 고체상태의 경구적 제형을 만들어야 한다. 제제의 형태에 따라서 그에 이용되는 분해제 양은 변하며 전문가들은 그것을 쉽게 알 수 있다. 대표적인 약학적 조성물들은 분해제를 약 0.5-15중량% , 특히 약 1-5중량% 포함한다.

[0244] 발명의 약학적 조성물들과 제형들에 이용될 수 있는 분해제들은 우무, 알긴산, 카복실산칼슘, 미세겔결셀룰로즈, 크로스카멜로즈나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 전분글리콜산나트륨, 감자전분 또는 타피오카전분, 미리 젤라틴화시킨 전분, 기타 전분들, 찰흙, 기타 알긴들, 기타 셀룰로즈들, 껌, 그의 혼합물들을 포함하되 그것들에만 국한되지 않는다.

[0245] 발명의 약학적 조성물들과 제형들에 이용될 수 있는 윤활제들은 스테아인산칼슘, 스테아인산마그네슘, 광물기름, 가벼운 광물기름, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜들, 스테아인산, 라우릴황산나트륨, 활석, 수소화된 식물성기름(예를 들어, 땅콩기름, 목화씨기름, 해바라기기름, 참깨기름, 올리브기름, 알곡기름, 콩기름), 스테아인산아연, 올레인산에틸, 라우인산에틸, 우무 및 그의 혼합물들을 포함하되 그것들에 국한되지 않는다. 보충적인 윤활제들로는 예를 들어, 규산겔(Baltimore, MD의W.R. Grace회사가 제조한 AEROSIL 200), 합성실리카의 응고된 에어로졸(Plano, TX의 Degussa회사가 시장판매함), CAB-O-SIL(Boston, MA의 Cabot 회사가 판매한 발열성 실리콘다이옥사이드 생성물) 및 그의 혼합물들을 포함한다. 윤활제들을 사용하는 경우 그것은 윤활제들이 들어있는 약학적 조성물들 또는 제형들의 약 1중량%이하이다. .

[0246] 제형들의 지연방출

[0247] 본 발명의 활성성분들은 보통의 전문가들에게 잘 알려진 조절방출수단 또는 방출장치들에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 미국특허번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 및 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 및 5,733,566(이 설명서에 참고로 포함되어 있다.) 들에서 서술된 것들을 포함하되 그것들에 제한되지 않는다. 이런 제형들은 예를 들어, 변하는 비율로 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 하이드로프로필메틸 셀룰로즈, 기타 중합체 기질들, 겔, 투과막, 삼투성체계, 다층씩음, 미소립자, 리포솜, 중심체 또는 그의 결합을 이용하여 하나 또는 그 이상의 활성성분들을 느리게 방출 또는 방출조절하는데 이용될 수 있다. 여기서 서술된 것들을 포함하여 보통의 전문가들에게 알려진 적절한 제어 방출 제제들을 발명의 활성성분들과 함께 이용하도록 쉽게 선택할 수 있다. 따라서 발명은 제어 방출에 적합한 알약, 캡슐, 젤막알약, 보호막을 씌운 알약과 같은 경구투여에 적합한 한 단위 제형들을 포괄하되 그것들에 제한되지 않는다.

[0248] 모든 제어 방출 약품들은 비제어 약품의 이상으로 약물 치료를 개선하려는 공통의 목표를 가진다. 실제 임상치료에서 선택적으로 고안된 제어 방출 제제의 이용은 가장 짧은 기간 내에 병을 치료하거나 조절하기 위해 최소량의 약물을 이용하는 것에 의해 특징지어진다. 제어 방출 제제의 장점은 약물의 활성증가, 투약회수 줄임, 환자의 적응성 증가를 들게 된다. 또한 약의 혈액수준과 같은 작용시작시간 또는 기타 특징들에 영향을 주기 위해 제어 방출 제제들을 이용할 수 있어서 결국은 부작용발생에 영향을 줄 수 있다.

[0249] 대부분의 제어 방출 제제들은 처음에 원하는 치료 효과를 즉시에 나타내는 약물의 양(활성성분)을 방출하고 다음 점차적으로 그리고 지속적으로 오랜 기간 동안 치료적 혹은 예방적 효과의 이러한 수준을 유지하는 약물의 양을 방출하도록 제조하였다. 체내에서 약물의 이러한 항시적인 수준을 유지하기 위하여 약물은 반드시 몸으로부터 대사되어 방출되는 약물의 양을 대신할 수 있는 정도로 제형으로부터 방출되어야 한다. 활성성분의 제어 방출은 pH나 온도, 효소, 물이나 기타 생리적인 상태나 화합물을 비롯한 여러 가지 조건들에 의해 자극될 수 있으나 반드시 이에만 제한되지는 않는다.

[0250] 비경구적인 제형들

[0251] 비경구적인 제형들은 피하나 정맥내(볼루스주입을 포함하는), 근육내, 그리고 동맥내주입을 비롯한 여러 가지 경로들에 의해 환자에게 주입할 수 있는데 반드시 이에만 제한되지는 않는다. 약물의 주입이 표준적으로 오염물질에 대한 환자의 자연적인 방어를 초월하여야 하기 때문에 비경구적인 제형들은 우선적으로는 무균이거나 환

자에 대한 주입에 앞서 무균화할 수 있어야 한다. 비경구적인 제형의 예들은 즉시 주입할 수 있는 용액의 형태이거나 혹은 주사용으로 약학적으로 허용할 수 있는 운반체에 풀거나 현탁시킬 수 있는, 말린 그리고/혹은 동결 건조된 산물이거나 주사용 현탁액 혹은 유탁액들을 포함하는데 반드시 이에만 제한되지는 않는다.

[0252] 본 발명의 비경구적인 제형들을 제공하기 위해 사용할 수 있는 편리한 운반체들은 해당 분야에서 숙련된 사람들에게는 잘 알려져 있다. 그의 예들은 USP의 주사용수로서 염화나트륨주사액, 링게르액, 포도당주사액, 포도당 및 염화나트륨 주사액, 젖산링게르 주사액과 같은 수용성 운반체들과 에틸알콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜과 같은 물혼합성운반체들, 그리고 곡식유, 목화유, 땅콩유, 참깨유, 에틸올레인산에스터, 이소프로필미리스틴산염 및 벤질안식향산염과 같은 비수용성 운반체들을 포함하는데 반드시 이 물질들에만 제한되지는 않는다.

[0253] 여기서 공개한 한가지 혹은 그 이상의 활성성분들의 용해성을 증가시키는 화합물들은 본 발명의 비경구적인 제형들에 포함시킬 수 있다.

[0254] 경피성 제형들

[0255] 경피성 제형들은 《저장형태》 혹은 《기질형태》의 패치들을 포함하는데 이것들은 활성성분들의 원하는 양의 침투를 보장해주는 특정한 기간 동안 피부에 붙여서 사용할 수 있다.

[0256] 본 발명에서 제안된 경피성 및 국부성 제형들을 제공하기 위해 사용할 수 있는 편리한 결합제들(실시예로 운반체들과 희석제들)과 기타 물질들은 제약분야에서 숙련된 사람들에게는 잘 알려져 있으며 이것은 주어진 약학적 조성물이나 제형들이 적용되는 구체적인 조직에 의존하게 된다. 그것을 염두에 둘 때 표준적인 결합제들은 물이나 아세톤, 에탄올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필미리스틴산염, 이소프로필팔미틴산염, 광물성기름 및 그것들의 혼합물들을 포함하는데 반드시 이에만 제한되지는 않는다.

[0257] 치료하여야 할 구체적인 조직에 따라서 본 발명의 활성성분들로 처리하기에 앞서 혹은 결합하여 혹은 그에 이어 첨부 성분들을 사용할 수 있다. 예를 들어 조직에로 활성성분들을 전달하는데 도움을 줄 수 있는 침투강화제들을 사용할 수 있다. 편리한 침투강화제들은 아세톤; 에탄올, 올레일 및 테트라하이드로푸릴과 같은 여러가지 알콜들; 다이메틸술폭시드; 다이메틸아세트아마이드와 같은 알킬술폭시드들; 다이메틸포름아마이드; 폴리에틸렌글리콜; 폴리비닐피롤리돈과 같은 피롤리돈들; 콜리돈류(포비돈, 폴리비돈); 요소; 및 트윈80(폴리소르베이트80)과 스펠60(소르비탄 모노스테아인산염)과 같은 기타 수용성 혹은 불용성 수크로스 에스터들을 포함하는데 반드시 이에만 제한되지는 않는다.

[0258] 약학적 조성물 혹은 제형 혹은 약학적 조성물이나 제형의 pH, 혹은 적용하는 조직의 pH는 하나 혹은 그 이상의 활성성분들을 개선하도록 조절할 수 있다. 유사하게 용매운반체의 극성, 그의 이온 세기, 혹은 독성은 운반을 개선하도록 조절할 수 있다. 스테아인산염과 같은 화합물들을 약물의 운반을 개선하기 위해 하나 혹은 그 이상의 활성성분들의 친수성이나 지방용해성을 유리하게 변경시키기 위해 약학적 조성물이나 투약형태에 부가할 수 있다. 여기서 스테아인산염은 제제에 대한 지질운반체로, 유화인자 혹은 계면활성제로, 그리고 전달강화인자 혹은 침투강화인자로 제공할 수 있다. 활성성분들의 여러 가지 염들, 수화물 혹은 용매화물들을 최종조성물의 성질들을 조절하기 위해 사용할 수 있다.

[0259] 국소 제형들

[0260] 본 발명의 국소 제형체들은 크림이나 세척액, 연고, 겔, 용액, 유탁액, 현탁액, 혹은 해당 분야의 전문가에게는 잘 알려진 기타 형태들을 포함할 수 있으며 비단 이에만 제한되지는 않는다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)과 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)를 보시오.

[0261] 본 발명에서 제안된 경피성 및 국소 제형체들을 제공하기 위해 사용할 수 있는 편리한 결합제들(예를 들어 운반체들과 희석제들), 그리고 기타 물질들은 제약기술분야에 숙련된 사람들에게는 잘 알려져 있으며 이것들은 주어진 약학적 조성물이나 제형들을 적용할 수 있는 구체적인 조직에 따른다. 그것을 염두에 둘 때 국소결합제들은 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필미리스틴산염, 이소프로필팔미틴산염, 광물성기름 혹은 그것들의 혼합물들을 포함하는데 비단 이에만 제한되지는 않는다.

[0262] 치료하여야 할 구체적인 조직에 따라서 본 발명의 활성성분들의 처리에 앞서 혹은 그와 결합하여 혹은 처리에 이어 첨부성분들을 사용할 수 있다. 예를 들어 침투강화제들을 조직으로 활성성분들을 전달하는 것을 돕기 위해 사용할 수 있다. 편리한 침투강화제들은 아세톤; 에탄올, 올레일, 및 테트라하이드로푸릴과 같은 여러 가지 알

콜들; 다이메틸술폭시드; 다이메틸아세트아마이드와 같은 알킬술폭시드들; 다이메틸포름아마이드; 폴리에틸렌글리콜; 폴리비닐피롤리돈과 같은 피롤리돈들; Kollidons grades(Povidons, Polyvidone); 요소; 및 Tween80(폴리흡착물 80)과 스펠60(소르비탄 모노스테아인산염)과 같은 기타 수용성 혹은 불용성 수크로스 에스터들을 포함하는데 반드시 이에만 제한되지는 않는다.

[0263]

점막성 제형들

[0264]

본 발명의 점막성 제형은 눈약, 분무 및 에어로졸약 혹은 해당 분야에 숙련된 사람들에게 잘 알려진 기타 형태들을 포함할 수 있으며 반드시 이에만 제한되지는 않는다. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)과 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)를 보시오. 입안의 점막조직들을 치료하기에 편리한 제형은 입가심약이나 먹는 젤로 형성할 수 있다. 한가지 실시예에서 에어로졸은 운반체를 포함한다. 다른 실시예에서 에어로졸은 운반체가 없는 것이다.

[0265]

본 발명의 식I의 화합물들은 흡입법에 의해 폐로 직접 주입할 수 있다. 흡입에 의한 주입과정에 식I의 화합물은 여러가지 장치들을 이용하여 편리하게 폐에 전달할 수 있다. 예를 들어 편리한 저비등축진제, 예를 들어, 다이클로로디술포우로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 혹은 기타 편리한 기체들을 포함하는 통들을 사용하는 Metered Dose Inhaler(MDI)를 폐로 직접 식I의 화합물을 전달하기 위해 사용할 수 있다. MDI장치들은 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough 및 Vectura와 같은 많은 공급자로부터 얻을 수 있다.

[0266]

또한 Dry Power Inhaler(DPI)장치를 폐로 식I의 화합물을 주입하기 위해 사용할 수 있다(예를 들어 Raleigh 등의 Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397을 보시오. 그것은 여기에 참고로 포함시켰다). DPI장치들은 표준적으로 용기 내에 많은 양의 말린 가루를 생산하기 위하여 가스폭발과 같은 기전을 사용하는데 다음 이 가루들을 환자에게 흡입시킨다. DPI장치들은 해당 분야에는 잘 알려져 있으며 예를 들어 Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose, Vectura와 같은 여러 판매자들로부터 구입할 수 있는데 이 장치들은 치료용 약제의 전달을 보장해준다. MDDPI장치들은 AstraZeneca, Glaxo Wellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma, Vectura와 같은 회사들로부터 구입할 수 있다. 예를 들어 흡입기나 취입기에서 사용하는 젤라틴의 캡슐이나 약통들은 화합물의 가루혼합물과 이 체계에 있어서 편리한 가루기초제를 포함하여 형성할 수 있다.

[0267]

폐로 식I의 화합물을 전달하기 위해 사용할 수 있는 또 다른 형태의 장치들은 예를 들어 Aradigm회사에서 판매되는 용액분무장치이다. 용액분무체계는 폐안으로 직접 흡입할 수 있도록 용액약물체제들을 에어로졸화하는 극히 자그마한 주둥이구멍들을 사용한다.

[0268]

한가지 실시예에서 폐로 식I의 화합물들을 나르기 위해 분무장치를 사용한다. 분무기들은 쉽게 흡입시킬수 있는 좋은 립자들을 형성하기 위해 예를 들어 초음파에너지를 사용하여 용액성 약물체제로부터 에어로졸을 형성한다(예를 들어 Verschoyle 등의 British J. Cancer, 1999, 80, Suppl 2, 96을 보시오. 이것은 여기에 참조를 위해 포함시켰다). 분무기의 예들은 Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd와 Aventis and Batelle Pulmonary Therapeutics가 판매하는 장치들을 포함한다(ARmer 등의U.S. Pat. No. 5,954,047과 van der Linden 등의U.S. Pat. No. 5,970,974를 보시오. 이것들은 여기에 참조로 포함시켰다).

[0269]

한가지 실시예에서는 폐로 식I의 화합물을 전달하기 위해 전기류체력학적인("EHD") 에어로졸장치를 사용하였다. EHD 에어로졸장치들은 액성약물용액이나 현탁액들을 에어로졸화하기 위해 전기적인 에너지를 사용한다(Noakes 등., U.S. Pat. No. 4,765,539; Coffee, U.S. Pat. No., 4,962,885; Coffee, PCT Application, WO 94/12285; Coffee, PCT Application, WO 94/14543; Coffee, PCT Application, WO 95/26234, Coffee, PCT Application, WO 95/26235, Coffee, PCT Application, WO 95/32807를 보시오. 이것들은 여기에 참조를 위해 포함시켰다). 식I의 화합물체제들의 전기화학적 성질은 EHD 에어로졸 장치들로 폐로 이 약물을 전달하기에 최적화된 중요한 지표들을 가지고 있으며 이러한 최적화는 이 분야에서 숙련된 사람이라면 능히 진행할 수 있다. EHD 에어로졸화 장치는 현존하는 폐로 물질들을 전송하는 기술들보다 더욱 효과적으로 약물을 폐로 전송할 수 있다. 식I의 화합물들을 폐안에 전달하는 기타 방법들은 숙련된 사람들에게는 잘 알려져있으며 그것은 본 발명의 범위내에 들어간다.

[0270]

분무기와 액성분무장치들, 그리고 EHD 에어로졸 장치들과 사용하기에 편리한 액성약물체제는 표준적으로 약학적으로 접수할 수 있는 운반체들을 가지는 식I의 화합물을 포함한다. 우선적으로 약학적으로 허용할 수 있는 운반

체는 알콜, 물, 폴리에틸렌글리콜 혹은 페르플루오로카르본과 같은 액체이다. 선택적으로 또 다른 물질이 식I의 화합물들의 용액이나 현탁액의 에어로졸 성질들을 변경시킬 수 있다. 우선적으로 이 물질은 알콜, 글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 혹은 지방산과 같은 액체이다. 에어로졸 장치들에서 사용하기에 편리한 액성약물용액이나 현탁액들을 형성하는 다른 방법들은 이 분야에서 숙련된 사람들에게는 잘 알려져있다(예를 들어 Biesalski, U.S. Pat. Nos. 5,112,598; Biesalski, 5,556,611를 보시오. 이것은 여기서 참조를 위해 포함시켰다). 식I의 화합물들은 또한 예를 들어 코코아빠다나 기타 글리세리드와 같은 전통적인 좌약기초제들을 포함하는 좌약이나 관장액과 같은 직장 혹은 질에 끼우는 조성물형태로 만들 수 있다.

[0271] 앞서서 서술한 제제들 외에 식I의 화합물은 디팍제제의 형태로 만들 수 있다. 이러한 오랫동안 작용하는 제제는 이식(실시예로 피하 혹은 근육내로)에 의해 혹은 근육내주사에 의해 주입할 수 있다. 예를 들어 이러한 화합물들은 중합성 혹은 소수성물질들(예를 들어 약학적으로 허용할 수 있는 기름 속에 유탁된 형태로의) 혹은 이온교환수지, 혹은 절약용해성유도물질들 예를 들어 절약용해성염들과 함께 형성할 수 있다.

[0272] 대신에 기타 약학적인 전달방법들을 적용할 수도 있다. 리포솜과 유탁액들은 식I의 화합물들을 전달하기 위해 사용할 수 있는 운반수단들의 예로 잘 알려져 있다. 다이메틸술폭시드와 같은 일종의 유기용매들을 적용할 수 있으나 보통은 보다 큰 독성을 가진다. 식I의 화합물은 또한 제어 방출 시스템내에서 전달할 수 있다. 한가지 실시예에서는 펌프를 사용하였다(Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574를 보시오). 또 다른 실시예에서는 중합성물질들을 사용하였다(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; see also Levy et al., Science, 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., J. Neurosurg., 71, 105 (1989)를 보시오). 또 한가지 실시예에서 제어 방출 시스템은 본 발명의 화합물의 표적 예로서 폐 가까운 곳에 위치할 수 있으며 이로 하여 오직 전신 복용량 만을 요구할 수도 있다(예를 들어 Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115 (1984)를 보시오). 기타 제어 방출 시스템을 사용할 수 있다(예를 들어, Langer, Science, 1990, 249, 1527를 보시오).

[0273] 본 발명에서 제공된 점막투약형태들을 제공하기 위해 사용할 수 있는 편리한 결합제들(실시예로 운반체들과 희석제들) 및 기타 물질들은 제약분야에서 숙련된 사람들에게는 잘 알려져있으며 이것은 주어진 약학적 조성물이나 제형들을 적용하는 구체적인 부위나 방법에 의존하게 된다. 그 사실을 염두에 둘 때 표준적인 결합제들은 물, 에탄올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필미리스틴산염, 이소프로필팔미틴산염, 광물성기름과 그의 혼합물들을 포함하는데 이 물질들은 독성이 없고 약학적으로 허용할 수 있어야 하는데 비단 이에만 제한되지는 않는다. 이러한 첨부 성분들의 예들은 해당 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)를 보시오.

[0274] 약학적인 조성물이나 복용물질들을 적용하는 조직의 혹은 약학적 조성물 혹은 복용물질의 pH는 하나 혹은 그 이상의 활성성분들의 전달을 개선하도록 조절할 수 있다. 유사하게 용매운반체의 극성, 그의 이온 세기, 혹은 독성을 약물의 전달을 개선하도록 조절할 수 있다. 스테아인산염과 같은 화합물들을 약물의 전달을 개선하도록 하나 혹은 그 이상의 활성성분들의 친수성 혹은 지방친화성을 유리하게 변경하기 위해 약학적 조성물이나 제형에 첨부할 수도 있다. 이와 관련하여 스테아인산염들은 제제의 지질운반체로, 유탁 인자 혹은 계면활성제로 그리고 운반강화 혹은 침투강화인자로 작용할 수 있다. 결과산물의 성질들을 더욱 조절하기 위해 활성성분들의 여러 가지 염들, 수화물 혹은 용매화물들을 사용할 수 있다.

[0275] 키트

[0276] 본 발명은 C형 간염바이러스의 감염을 치료하거나 예방하는데 유용한 식I의 화합물을 포함하는 하나 혹은 그 이상의 용기를 포함하는 약학적인 포장 혹은 키트를 제공해준다. 다른 실시예들에서 본 발명은 C형 간염바이러스 감염의 치료나 예방에 유용한 식I의 화합물과 그 밖의 치료인자를 포함하는 하나 또는 그 이상의 용기들을 제공해준다. 여기서 그 밖의 치료인자는 상기에서 언급한 것들을 포함하며 반드시 이에만 제한되지는 않는데 구체적으로는 항바이러스인자, 인터페론, 바이러스성효소들을 억제하는 인자, 혹은 바이러스복제를 억제하는 인자들을 포함하며 좋기는 그 밖의 치료인자는 HCV 특이적이거나 혹은 항 HCV 활성을 가져야 한다.

[0277] 본 발명은 또한 본 발명의 약학적 조성물의 성분들중 하나 혹은 그 이상의 성분들을 포함하는 하나 혹은 그 이상의 용기들을 포함하는 약학적인 포장이나 혹은 키트를 제공해준다. 이와 관련된 용기들은 선택적으로 약학적

인 혹은 생물학적인 제품들의 제조, 사용 혹은 판매를 통제하는 정부 기관에 의해 공시된 형태를 가질수 있는데 이러한 공문들은 인체건강관리를 위한 제조, 사용, 혹은 판매기관들에 의한 승인을 반영해준다.

[0278] 발명물질들은 아래에서 서술한것과 같이 쉽게 얻을수 있는 출발물질들을 사용하여 해당 부문에서 알려진 일반적인 기술들을 적용하여 반응경로들과 합성반응식들을 사용하여 제조할 수 있다. 본 발명에 따라서 입증되지 않은 화합물들의 합성은 해당 분야에 숙련된 사람들에게 잘 알려진 변법들에 의해 훌륭히 진행될 수 있는데 예를 들어 간섭기능단들을 적절히 보호하는 것에 의해, 해당 분야에서 알려진 기타 편리한 반응물질들에 교환하는 것에 의해, 혹은 반응조건들의 경로수식을 진행하는것에 의해 합성을 진행할 수 있다. 여기서 공개한 기타 반응들 혹은 해당 부문에서 일반적으로 알려진 기타 반응들은 본 발명의 기타 화합물들을 제조하는데 적용할 수 있는 것으로 인정될 것이다.

[0279] 화합물의 제조

[0280] 아래에 서술된 합성반응식들 가운데서 따로 지적하지 않는 한 모든 온도들은 섭씨온도로 설정하였으며 모든 비율과 퍼센트는 중량에 기초한 것이다.

[0281] 시약들은 Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd.와 같은 공급자들로부터 구입하였으며 따로 지적하지 않은 한에는 더 이상의 정제를 진행함이 없이 사용하였다. 모든 용매들은 Aldrich, EMD Chemicals나 Fisher와 같은 공급자들로부터 구입하였으며 받은 대로 사용하였다.

[0282] 아래에 언급한 반응조는 일반적으로 대기온도의 무수용매속에서 아르곤이나 질소의 정압하에 두었으며 반응 플라스크들은 주사기를 통하여 기질과 시약의 주입을 위해 고무마개로 밀봉하였다. 유리제품은 오븐건조를 하거나 혹은 가열건조를 하였다.

[0283] 반응은 TLC에 의해 분석하였거나 LC-MS 혹은 HPLC에 의해 분석하였으며 출발물질의 소모에 의해 평가함으로써 결정하였다. 분석용 얇은 층크로마토그래피법은 규소겔60 F₂₅₄(EMD chemicals)를 1차 도포한 0.25mm 유리평판에서 진행하였으며 자외선(254nm)으로, 그리고 혹은 규소겔상에서 요오드를 떨어뜨려, 그리고 혹은 에탄올린몰리브덴산, 닐히드린용액, 과망간산칼륨이나 황산세륨용액과 같은 TLC를 착색하고 가열함에 의해서 현시하였다. 조제용얇은층크로마토그래피법(preptlc)은 규소겔60F₂₅₄를 1차 도포한 0.5mm유리평판(20×20cm, Thomson Instrument Company제조)에서 진행하였으며 자외선(254nm)으로 현시하였다.

[0284] 추출은 표준적으로 반응용매나 추출용매로 반응체적을 2배로 하여 진행하였으며 다음 따로 지적하지 않은 한 추출체적의 체적상 25%까지의 지적된 수용액으로 세척하였다. 얻어진 용액은 여과와 회전증발기에서 감압하에 용매를 증발시키기에 앞서 무수Na₂SO₄ 그리고/혹은 MgSO₄으로 건조시켰다. 컬럼크로마토그래피법은 Merck 규소겔 60, 230-400메시 혹은 50-200메시 중성알루미나를 사용하여 정압하에서 진행하였으며 ISCO 플래쉬크로마토그래피법은 미리포장된 RediSep 실리카겔 컬럼을 사용하여, Analogix 플래쉬컬럼크로마토그래피법은 미리포장된 SuperFlash 실리카겔 컬럼을 사용하여 진행하였다. 수소화분해는 실시예들에서 지적한 압력에서 혹은 대기압에서 진행하였다.

[0285] ¹H-NMR 스펙트럼과 ¹³C-NMR는 400MHz에서 동작하는 분산수는VX400설비에서 기록하였다. NMR스펙트럼은 기준 표준(프로톤에 대해서는 3.4ppm와 4.8ppm, 탄소에 대해서는 77.00ppm)으로 클로르포름을 사용하여 CDC1₃용액으로, 혹은 CD₃OD(프로톤에 대해서는 3.4 과 4.8 ppm, 탄소에 대해서는 49.3ppm), DMSO-d₆(프로톤에 대해서 2.40ppm), 적합한 때 내부적으로 테트라메틸실란(0.00ppm)으로 얻었다. 기타 NMR용매들은 필요에 따라 사용하였다. 피크중복도를 보고할 때 아래와 같은 준말들을 사용하였다: s(단일성), d(이중성), t(3중선), q(4중선), m(다중선), br(확장선), bs(확장단일선), dd(이중선들의 이중선), dt(3중선들의 이중선). 결합상수들이 주어진다면 그것은 Hetz(Hz)로 보고하였다.

[0286] 적외선(IR)스펙트럼은 순수한 기름 혹은 고체로 ATR FT-IR 스펙트럼측정장치에서 기록하였으며 결과값은 파수(cm⁻¹)로 보고하였다. 보고된 질량스펙트럼은Anadys Pharmaceuticals, Inc.의 분석화학부문에 의해 진행된 (+)-ES 혹은 APCI(+)/LC/MS이다. 성분분석은 Norcross, GA에서Atlantic Microlab, Inc.에 의해 진행되었다. 용융점(mp)은 열린모세관장치상에서 결정하였는데 정확하지 않았다.

[0287] 광학이성초과값(ee)은 Chiralpak(Chiral Technologies Inc.) 컬럼 AS-RH, 2.1×150mm, 5마이크론, λ= 312 nm 나 AS-RH, 4.6 × 250 mm, 5 마이크론, λ= 310 nm를 사용하는 HPLC에 의해 결정하였다.

[0288] AS-RH, 2.1 × 150 mm, 5 마이크론: 2성분 HPLC 분리. 용매A: 0.1% 개미산수용액, 용매B: 아세토니트릴속의 개미산 0.1%. 주입된 10L 의 견본을 50% 메탄올-50%물속에 용해함[0.1 mg/mL].

[0289]	시간 (분)	%B	유속 (mL/min)
[0290]	0.0	55	0.3
[0291]	5.0	95	0.3
[0292]	5.5	95	0.3
[0293]	6.0	55	0.3
[0294]	12.0	55	0.3

[0295]

[0296] AS-RH, 4.6 × 250 mm, 5 micron: 2성분 HPLC 분리. 용매A: 0.05 % 물속의 TFA, 용매 B: 0.05 % 아세토니트릴속의 TFA. 주입된 3-5 l의 견본을 아세토니트릴속에 용해함 [1 mg/mL].

[0297]	시간 (분)	%B	유속 (mL/min)
[0298]	0.0	50	0.8
[0299]	8.0	95	0.8
[0300]	10.0	95	0.8
[0301]	11.0	50	0.8
[0302]	13.0	50	0.8

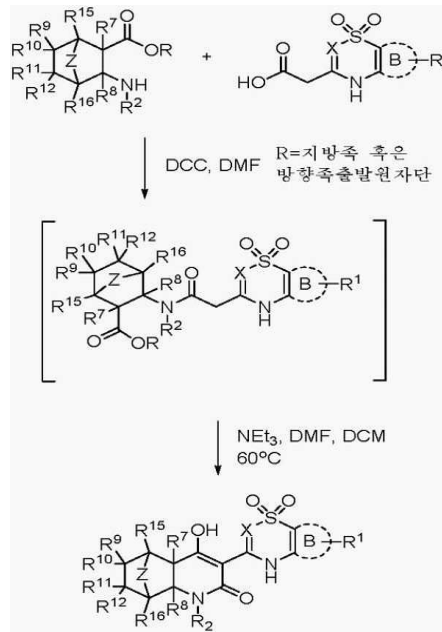
[0303]

[0304] 서술한 합성경로들과 실험절차들은 일부 공통적인 화학준말들을 사용하는데 그것들로써는 2,2-DMP(2,2-디메톡시프로판), Ac(아세틸), ACN(아세토니트릴), Bn (벤질), BnOH(벤질 알콜), Boc(tert-부톡시카보닐), Boc₂O(다이-tert-부틸 수소탄산나트륨), Bz (벤조일), CSI (클로로술포닐 이소시아나산염), DBU (1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔), DCC (N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드), DCE (1,2-다이클로로에탄), DCM (다이클로로메탄), DEAD (디에틸아조디카복실산염), DIEA (디이소프로필에틸아민), DMA (N,N-다이메틸아세트아마이드), DMAP (4-(N,N-다이메틸아미노)파이리딘), DMF (N,N-다이메틸포름아마이드), DMSO (다이메틸 술폭시드), EDC (1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염), Et (에틸), EtOAc (초산에틸), EtOH (에탄올), HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염), HBTU (O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염), HF (불화수소), HOAc (초산), HOBT (1-하이드록시벤조트리아졸 수화물), HPLC (고속액체크로마토그래피), IPA (이소프로필 알콜), KHMDs (칼륨 비스(트리메틸실릴)아마이드), KN(TMS)₂ (칼륨 비스(트리메틸실릴)아마이드), KO^tBu (칼륨 3급-부톡시드), LDA (리튬 디이소프로필아민), MCPBA (3-클로로페르안식향산), Me (메틸), MeCN (아세토니트릴), MeOH (메탄올), NaBH(OAc)₃ (나트륨 트리아세트옥시붕수화물), NaCNBH₃ (나트륨 시아노붕수화물), NaH (나트륨 수화물), NaN(TMS)₂ (나트륨 비스(트리메틸실릴)아마이드), NaOAc (초산나트륨), NaOEt (에톡시화나트륨), Phe (페닐알라닌), PPTS (파이리딘 p-톨루엔술포산염), PS (지지중합체), Py (파이리딘), pyBOP (벤조트리아졸-1-일 옥시)트리플루오로포스피늄 헥사플루오로인산염), TEA (트리에틸아민), TFA (트리플루오로초산), TFAA (트리플루오로초산 무수물), THF (테트라하이드로퓨란), TLC (얇은층크로마토그래피법), Tol (톨루오일), Val (발린), 등이다.

[0305] 반응식1은 식1의 포화된5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물들을 제조하기 위해 사용할 수 있다.

[0306]

반응식 1



[0307]

[0308]

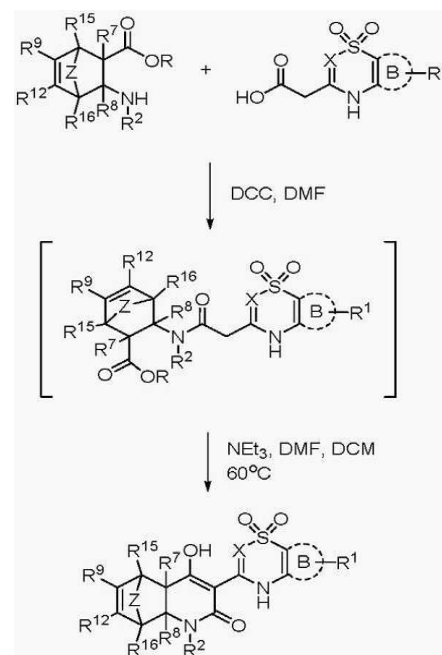
포화된 환식N-치환된-β-아미노산 에스터중간생성물은 반응식 3, 4, 6, 7 혹은 8의 방법들 중 어느 하나에서 서술한 대로 얻을 수 있는데 이것은 DCC와 같은 아마이드결합의 형성을 위해 사용된 표준적인 펩티드쌍짓기조건들을 사용하는 카르복실산중간체와 축합하여 응축하여 보여준 아마이드를 얻을 수 있다. 이 중간체는 염기(예를 들어 트리에틸아민)의 존재하에 분리하여 혹은 분리가 없이 고리화되어 원하는 포화된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-논 화합물들을 얻을 수 있다.

[0309]

반응식2는 식I의 화합물들인 불포화된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온을 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공해준다.

[0310]

반응식 2



[0311]

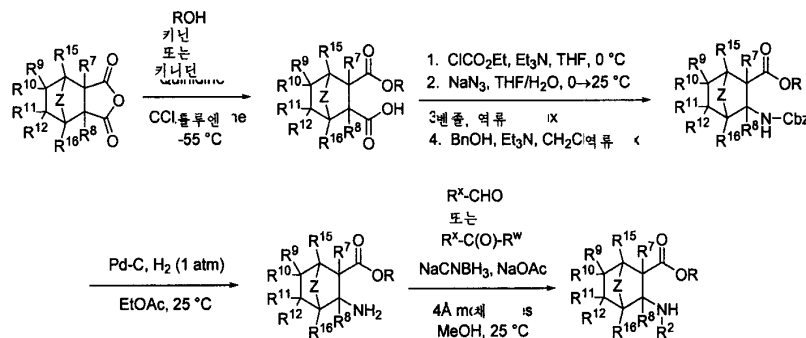
[0312]

불포화된 환식N-치환된-β-아미노산에스터중간체들(반응식2에서 정의된 것과 같은)은 반응식5 혹은 9의 방법들 중 어느 한 가지에서 서술한 대로 얻을 수 있는데 이것은 DCC와 같은 아마이드결합의 형성을 위해 사용된 표준

적인 펩티드쌍짓기조건들을 이용하여 카르복실산 중간체와 축합하여 보여준 아마이드를 얻을 수 있다. 이 중간체는 염기(예를 들어 트리에틸아민)의 존재하에 분리하여 혹은 분리함이 없이 고리화하여 원하는 불포화된 5,6-다이하이드로-1H-피리딘-2-온 화합물들을 얻을 수 있다.

[0313] 반응식3은 포화된 무수물로부터 포화된 환식N-치환된-β-아미노산에스터중간체를 얻기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공해준다

[0314] 반응식 3



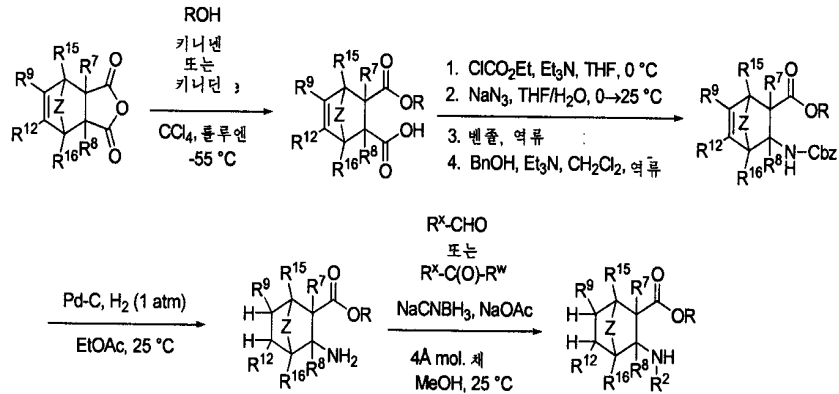
[0315] 상업적으로 얻을 수 있는 포화된 환식 불활성-무수물들은 참고문헌에서 서술한 키나알칼로이드(예를 들어 키닌 혹은 퀴닌)와 같은 효소나 키랄시약들의 도움으로 비동기화하여 광학적으로 활성을 가지는 포화된 환식디카르복실산모노에스터를 제공할 수 있다(반응식1에서 서술한 것과 같은 R로). J. Org. Chem., 65, 6984-6991 (2000); Synthesis, 11, 1719-1730 (2001)와 거기에서 지적한 참고문헌들을 보시오.

[0317] 이 중간체들은 더 나아가서 쿨티우스 전위(보여줌)이나 호프만분해와 같은 전위 반응을 통하여 보호된 광학적으로 활성을 가지는 포화된 환식 β-아미노산에스터(예를 들어 보호된Cbz)로 완성할 수 있다. 표준조건 아래서 보호된 포화된 환식 β-아미노산에스터들의 수소화는 보호기를 제거하고 광학적으로 활성적인 포화된 환식 β-아미노산에스터를 만들기 위해 사용할 수 있는데 이것은 자유염기들이나 그들의 대응하는 염들로 분리시킬 수 있다(그리고 사용할 수 있다). 광학적으로 활성을 가지는 포화된 환식 β-아미노산에스터들(혹은 그들의 염들)은 다음 알데하이드 혹은 케톤으로 처리할 수 있는데 여기서 R^x와 R^w는 서로 독립적으로 C₁-C₅ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -C₁-C₅ 알킬렌(C₃-C₈ 사이클로알킬), -C₁-C₅ 알킬렌(아릴), -C₁-C₅ 알킬렌(헤테로사이클일), 아릴, 혹은 헤테로사이클일이며 혹은 R^w은 환원제(시아노붕수화물과 같은)의 존재하에 R^x와 결합하여 3-8개의 원소를 가진 고리를 형성할 수 있으며 이로 하여 목적하는 광학적으로 활성을 가지는 포화된 환식 N-치환된-β-아미노산에스터 중간체를 제공할 수 있다. 또한 위에서 서술한 반응과정을 대응한 아키랄중간체들과 산물들을 가져오는 효소 혹은 키랄성시약이 없이 진행할 수 있다.

[0318] 반응식4는 불포화된 무수물로부터 포화된 환식N-치환된-β-아미노산에스터중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공해준다.

[0319]

반응식 4



[0320]

[0321]

상업적으로 얻을수 있는 불포화된 환식 불활성-무수물들은 위(반응식3)에서 서술한 대로 비동기시켜 광학적으로 활성을 가지는 불포화환식디카르복실산모노에스터를 생산할 수 있다. 이 중간체들은 더 나아가서 쿨티우스 전위(도시됨)나 호프만분해와 같은 전위 반응을 통하여 보호된 광학적으로 활성을 가지는 불포화된 환식 β-아미노산에스터(예를 들어 보호된 Cbz)로 완성할 수 있다. 표준조건 아래서 보호된 광학적으로 활성을 가지는 불포화된 환식 β-아미노산에스터들의 수소화는 보호기를 제거하고 올레핀을 환원하여 광학적으로 활성적인 포화된 환식 β-아미노산에스터를 만드는데 이것은 자유염기들이나 그들의 대응하는 염들로 분리시킬 수 있다(그리고 사용할 수 있다).

[0322]

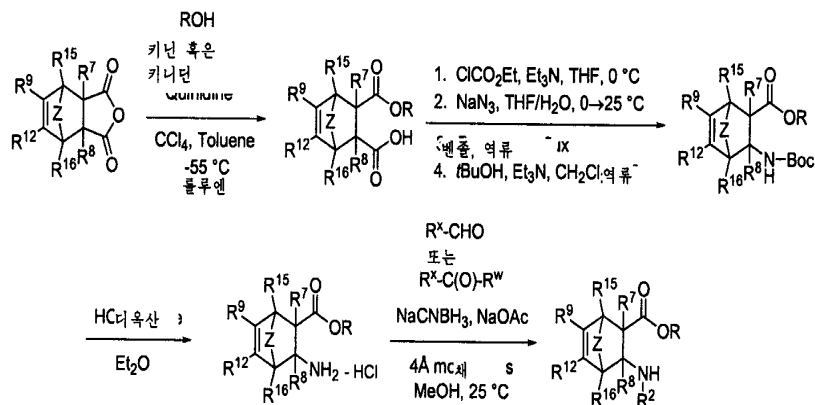
광학적으로 활성적인 포화된 환식 β-아미노산에스터들(혹은 그의 염들)은 다음 환원제(시아노붕수산화나트륨)의 존재하에 알데하이드나 케톤(반응식3에서 정의된 R^x와 R^w와 같은)으로 처리하여 원하는 광학적으로 활성적인 포화된 환식N-치환된-β-아미노산에스터중간체를 생성할 수 있다. 또한 위에서 서술한 반응과정은 대응하는 아키달중간체와 산물들을 가져오는 효소나 키랄성시약들이 없이 진행할 수 있다.

[0323]

반응식5는 불포화된 무수물로부터 불포화된 환식N-치환된-β-아미노산에스터중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 공정을 제공해준다.

[0324]

반응식5



[0325]

[0326]

상업적으로 얻을수 있는 불포화된 환식 불활성-무수물들은 상기(반응식4)에서 서술한대로 비동기시킬 수 있으며 이리하여 광학적으로 활성적인 불포화된 환식 디카르복실산모노에스터들(반응식1에서 정의한 R로)을 생산할 수 있다. 이 중간체들은 더 나아가서 쿨티우스 전위(보여줌)나 호프만분해와 같은 전위 반응을 통하여 보호된 광학적으로 활성을 가지는 불포화된 환식 β-아미노산에스터(예를 들어 보호된Boc)로 완성할 수 있다. Boc보호기는 다음 올레핀의 존재하에 선택적으로 제거되어 광학활성을 가지는 환식 β-아미노산에스터중간체가 생성되는데 이것은 대응하는 자유염기들이나 염들로 분리될수(그리고 사용될 수)있다.

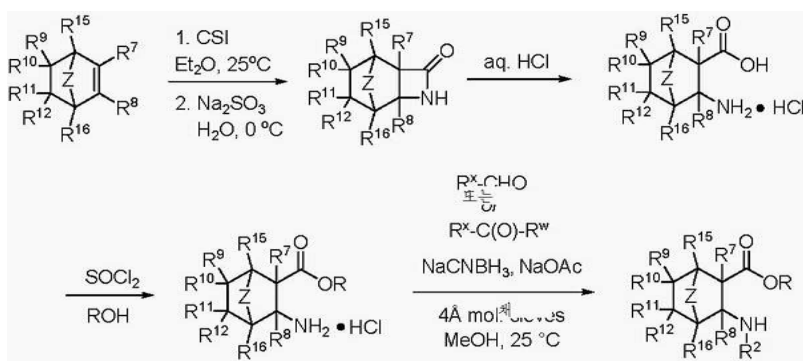
[0327]

광학적활성을 가지는 불포화된 환식 β-아미노산에스터들(혹은 그의 염들)은 다음 환원제(시아노붕수산화나트륨

과 같은)의 존재하에 알데하이드 혹은 케톤(반응식3에서 정의한 R^x 와 R^w 를 가지는)으로 처리하여 원하는 광학적활성을 가지는 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 생산할 수 있다. 또한 위에서 서술한 반응과정은 대응하는 아키랄중간체와 산물을 가져오는 효소나 키랄성시약이 없이 진행시킬수 있다.

[0328] 반응식6은 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 기타 일반적인 공정들을 제공해준다.

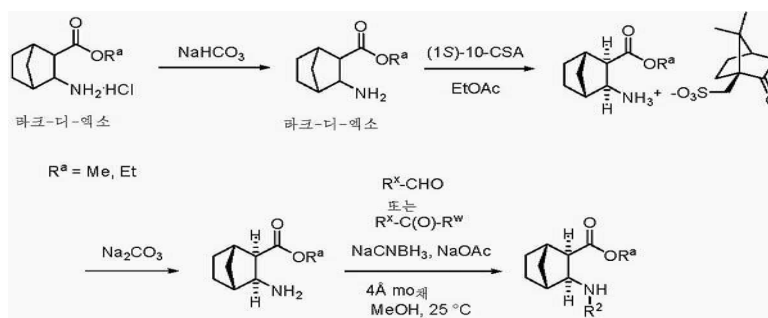
[0329] 반응식 6



[0330] 노르보넨과 같은 쌍환식올레핀들은 클로로술포닐이소시아나산염으로 처리하여 보여준 β -를 생성할 수 있다. 이 중간체들은 강한 산(염산과 같은)의 존재하에 물분해하여 포화된 환식 β -아미노산을 생성할 수 있는데 이것은 다음 표준조건을 이용하여 대응하는 에스터(반응식1에서 정의한 R를 가진)로 완성할 수 있다. 포화된 환식 β -아미노산에스터들은 다음 시아노붕수산화나트륨과 같은 환원제의 존재하에 알데하이드 혹은 케톤(반응식3에서 정의한 R^x 와 R^w 를 가진)으로 처리하여 원하는 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들을 생성할 수 있다.

[0331] 반응식7은 비대칭성결정화에 의해 다이-엑소광학적이성질체들을 해석하는데 사용할 수 있는 한가지 방법을 서술하는 일반적인 반응식을 제공해준다.

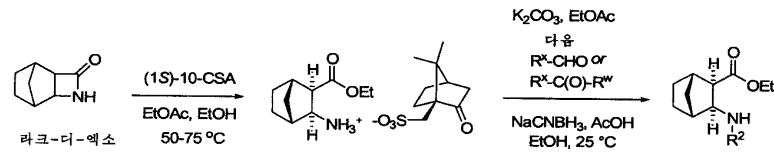
[0333] 반응식7



[0334] 위에서 서술한대로 노르보넨으로부터 얻은 라세미성 다이-엑소- β -아미노산에스터유도체들은 (1S)-(+)-10-술포산카복과 같은 광학적으로 순수한 산과 비대칭염을 형성하는것에 의해 해석할 수 있다. (1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터유도체들은 적당한 용매(예를 들어 초산에틸)로부터 여과에 의해 선택적으로 분리할 수 있고 카복실산나트륨과 같은 염기로 처리할 수 있는(1S)-(+)-10-술포산카복과 함께 결정성염을 형성하여 비대칭적으로 순수한 환식(1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터를 생성할 수 있다. 광학적으로 순수한 환식(1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터들(혹은 그의 염들)은 다음 시아노붕수산화나트륨과 같은 환원제의 존재하에 알데하이드 혹은 케톤(반응식3에서 서술한것과 같은 R^x 와 R^w 를 가지는)으로 처리하여 원하는 광학적으로 순수한 포화된 환식N-치환된-(1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터중간체들을 생산할 수 있다.

[0335] 반응식8은 비대칭적으로 순수한 포화된 환식N-치환된-(1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터중간체들을 제조하기 위해 사용할 수 있는 다른 절차들을 제공해준다.

[0337] 반응식 8



[0338]

[0339]

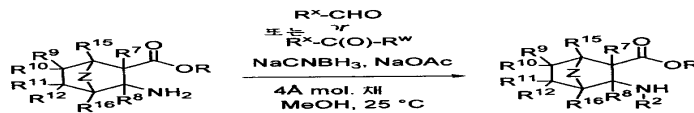
β -락탐(반응식6에서 서술한 것과 같이 제조한)은 알콜(실시예로 에탄올)의 존재하에 (1S)-(+)-10-술폰산카프(반응식7에서 서술한 것과 같은)와 같은 광학적으로 순수한 산으로 비대칭성염들을 형성하여 개방 및 분해되어 (1S)-(+)-10-술폰산카프와의 염으로써 비대칭적으로 순수한 (1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터를 직접 생산할 수 있다. 탄산칼륨과 같은 염기로 처리하고 환원제의 존재하에 알데하이드 혹은 케톤(반응식 3)에서 서술한것과 같은 R^x 와 R^w 를 가지는)으로 환원성알킬화를 진행하면 원하는 비대칭적으로 순수한 포화된 환식N-치환된-(1R,2R,3S,4S)- β -아미노산에스터중간체들을 생성한다

[0340]

반응식9는 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들을 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공한다.

[0341]

반응식 9



[0342]

[0343]

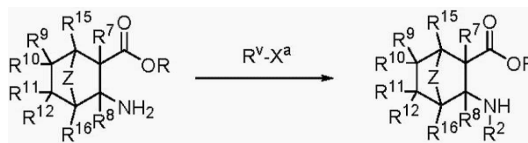
포화된 환식 β -아미노산에스터(혹은 그의 염들, 반응식1에서 정의한 R를 가짐)들은 대응하는 상업적으로 얻을 수 있는 포화된 환식 β -아미노산으로부터 구입, 제조할 수 있거나 혹은 반응식3, 4, 6, 7에서 서술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 포화된 환식 β -아미노산에스터는 다음 시아노보수산화나트륨과 같은 환원제의 존재하에 알데하이드 혹은 케톤(반응식3에서 서술한것과 같은 R^x 와 R^w 를 가진)으로 처리하여 원하는 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 생산할 수 있다. 각각의 경우에 포화된 환식 β -아미노산에스터 혹은 원하는 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들은 광학적활성을 가질 수 있다.

[0344]

반응식10은 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 그 밖의 일반적인 절차를 제공해준다.

[0345]

반응식 10



[0346]

[0347]

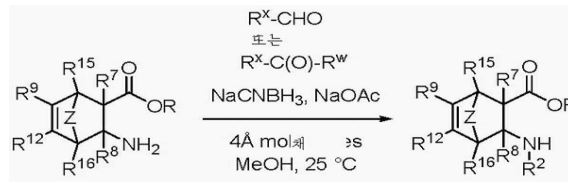
포화된 환식 β -아미노산에스터(혹은 그들의 염들, 반응식1에서 정의한 R를 가진)들은 대응하는 상업적으로 얻을 수 있는 포화된 환식 β -아미노산으로부터 구입하거나 제조할 수 있거나 혹은 반응식3, 4, 6, 혹은 7에서 서술한 방법에 의해 제조할 수 있다. 포화된 환식 β -아미노산에스터들은 다음 동과 같은 금속촉매제(예를 들어 울만반응 조건하에)의 존재하에 혹은 팔라듐과 같은 금속촉매제(예를 들어 부흐왈드-하트위그반응 조건하에)의 존재하에 할로젠화물 혹은 프소이드할로젠화물 X^a (예를 들어 브롬화물, 요드화물, 혹은 트라이불화물)로 처리하여 원하는 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 생산할 수 있다. 여기서 R^v 는 아릴 혹은 헤테로 사이클릴이다. 각각의 경우에 포화된 환식 β -아미노산에스터 혹은 원하는 포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들은 광학적으로 활성을 가질수 있다.

[0348]

반응식11은 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들을 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공해준다.

[0349]

반응식 11



[0350]

[0351]

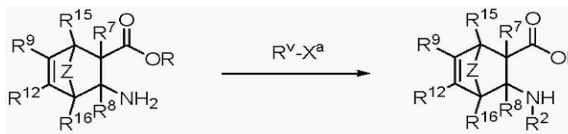
불포화된 환식 β -아미노산에스터들(혹은 그들의 염들, 반응식1에서 정의한 R를 가지는)은 대응하는 상업적으로 얻을 수 있는 불포화된 환식 β -아미노산들로부터 구입, 혹은 제조할 수 있거나 혹은 반응식5에서 서술한 방법에 의해 제조할 수 있다. 불포화된 환식 β -아미노산에스터들은 다음 시아노붕수산화나트륨과 같은 환원제의 존재 하에 알데하이드 혹은 케톤(반응식3에서 정의한 R^x 와 R^w 를 가진)으로 처리하여 원하는 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 생산할 수 있다. 각각의 경우에 불포화된 환식 β -아미노산에스터 혹은 원하는 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들은 광학적으로 활성을 가질 수 있다.

[0352]

반응식12는 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 그 밖의 한가지 일반적인 절차를 제공해준다.

[0353]

반응식 12



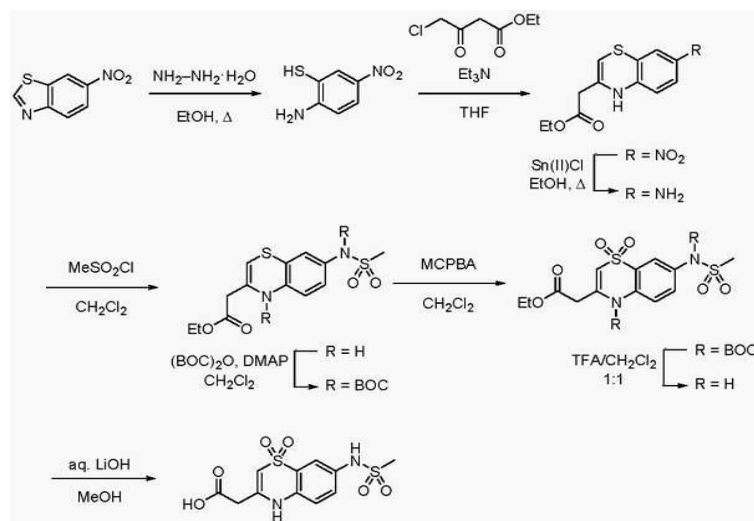
[0354]

[0355]

불포화된 환식 β -아미노산에스터(혹은 그들의 염들, 반응식1에서 정의한 R를 가진)들은 대응하는 상업적으로 얻을 수 있는 불포화된 환식 β -아미노산들로부터 구입하거나 제조할 수 있으며 혹은 반응식5에서 서술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 불포화된 환식 β -아미노산에스터들은 다음 동과 같은 금속촉매제(예를 들어 울만반응조건 하에)의 존재하에 혹은 팔라듐과 같은 금속촉매제(예를 들어 부흐왈드-하트위그반응 조건하에)의 존재하에 할로젠화물 혹은 프소이드할로젠화물 X^a (실시예로 브롬화물, 요드화물, 혹은 트라이핑탄)로 처리하여 원하는 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체를 생산할 수 있다. 여기서 R^v 는 아릴 혹은 헤테로사이클릴이다. 각각의 경우에 불포화된 환식 β -아미노산에스터 혹은 원하는 불포화된 환식N-치환된- β -아미노산에스터중간체들은 광학적활성을 가질 수 있다. 반응식13은 7-치환된-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ -벤조[1,4]티아진-3-일-아세틸산중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공해준다.

[0356]

반응식 13



[0357]

[0358]

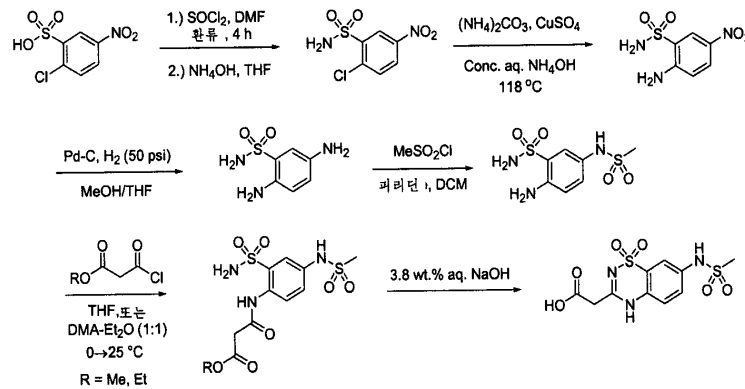
상업적으로 얻을 수 있는 6-니트로벤조티아졸은 히드라진으로 처리하여 2-아미노-5-니트로-벤젠티올을 얻을 수

있는데 이것은 이어서 클로로아세트조산염과 반응하여 (7-니트로-4H-벤젠[1,4]티아진-3-일)-초산에틸에스터를 생성한다. 니트로기의 아미노기로의 환원은 염화석(II)과의 반응에 의해 완성할 수 있다. 염화메틸술포닐과 같은 염화술포닐과의 연속적인 반응은 대응하는 술포아מיד들을 얻기 위해 사용할 수 있다. Boc기와 같은 편리한 보호기로 두 질소를 보호하는 것은 아미노기들을 보호하기 위한 표준적인 방법을 사용하여 진행할 수 있다. 황산염들은 편리한 산화제(예를 들어 MCPBA)들을 이용하여 산화시켜 술포들을 생성할 수 있다

[0359] 끝으로 트리플루오로초산을 사용하는 아미노기들의 탈보호와 그에 이은 에스터들의 가수분해에 의한 아미노기들의 탈보호는 원하는 산중간체들을 생성하기 위해 사용할 수 있다.

[0360] 반응식14는 7-치환된-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1, 2, 4]티아진-3-일-아세틸산중간체를 제조하기 위해 사용할 수 있는 일반적인 절차를 제공해준다.

[0361] 반응식 14

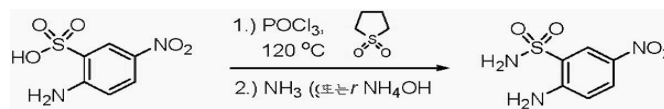


[0362]

[0363] 구입할 수 있는 2-클로로-5-니트로-벤젠술포산을 염화티오닐로 처리하여 염화술포닐을 얻었는데 이것을 다시 암모니아로 처리하여 술포아מיד중간체를 만들 수 있다. 얻어진 염화물을 황산동(II)의 존재하에서 수산화암모늄과 탄산암모늄으로 처리하여 암모니아로 치환할 수 있다. 표준수소화조건하에서 니트로기를 환원시켜 아닐린중간체를 얻고 그것을 염화메틸술포닐과 같은 염화술포닐로 처리하여 상응하는 술포아מיד화합물을 얻을 수 있다. 2-아미노 모이어티를 염화말로닐, 예를 들어 에틸3-클로로-3-옥소-프로피온산염으로 아실화하면 상응하는 아미드를 얻어지는데 이것을 동시에 티아디아진-다이옥사이드로 고리화하고 가수분해하여 목적하는 산 중간체를 얻는다.

[0364] 반응식15는 2-아미노-5-니트로-벤젠술포아מיד 중간체를 만드는데 이용할 수 있는 또 다른 방법을 준다.

[0365] 반응식 15



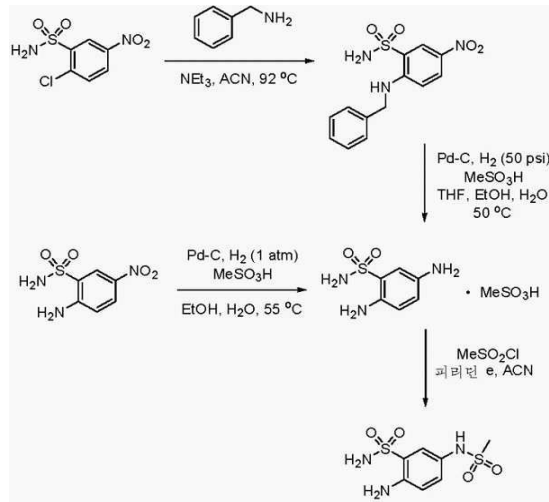
[0366]

[0367] 상업적으로 구입할 수 있는 2-아미노-5-니트로-벤젠술포산을 적합한 공용매, 실시예로 술포란과 같은 공용매의 존재하에서 염화포스포릴로 처리하여 해당 염화술포닐로 전환시킬 수 있다. 그 다음 암모니아, 실시예로 수산화암모늄수용액이나 암모니아가스 등으로 처리하여 목적하는 2-아미노-5-니트로-벤젠술포아מיד중간체를 얻는다.

[0368] 반응식16에서는 2-아미노-5-메탄술포닐아미노-벤젠술포아מיד 중간체를 만드는데 또 다른 공정을 보여준다.

[0369]

반응식16



[0370]

[0371]

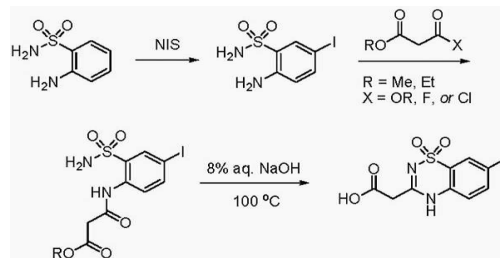
2-클로로-5-니트로-벤젠술폰아마이드 중간체(반응식14에서 서술한 것과 같은 방식으로 제조함)를 벤질아민과 같은 벤질형아민으로 처리하여 클로로 모이어티를 치환할 수 있다. 그 다음 산(예를 들어 메탄술폰산)의 존재, 표준조건에서 수소화하여 벤질기를 제거하고 동시에 니트로기를 환원시켜 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드 중간체를 염형태로 얻는다. 이와 달리 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드염을 산(예를 들어 메탄술폰산)의 존재, 표준수소화조건하에서 2-아미노-5-니트로-벤젠술폰아마이드(반응식14와 15에서와 같이 제조됨)의 환원반응에 의하여 만들 수 있다. 그 다음 염화메탄술폰과 반응하여 목적하는 2-아미노-5-메탄술폰아미노-벤젠술폰아마이드 중간체를 얻는다.

[0372]

반응식17은 (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 중간체를 만드는 공정이다.

[0373]

반응식17



[0374]

[0375]

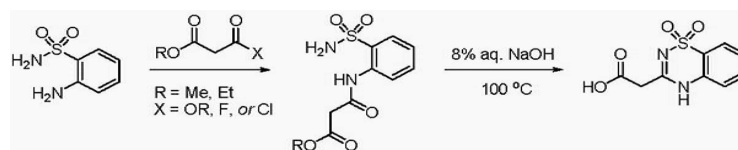
상업적으로 구입할 수 있는 2-아미노벤젠술폰아마이드를 N-아이오도숙신 이미드(NIS)로 처리하여 2-아미노-5-아이오도-벤젠술폰아마이드를 얻을 수 있다. 에틸3-클로로-3-옥소-프로피온산과 같은 할로겐화말로닐모노에스터나 디에틸 말론산염과 같은 다이알킬말론산염으로 아실화하여 상응하는 아마이드를 얻고 동시에 티아디아진-다이옥사이드로 고리화하고 가수분해하여 목적하는 산중간체(또는 그의 염, 예를 들어 나트륨염)를 얻을 수 있다.

[0376]

반응식18은 (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 중간체를 만드는 공정을 보여준다.

[0377]

반응식18



[0378]

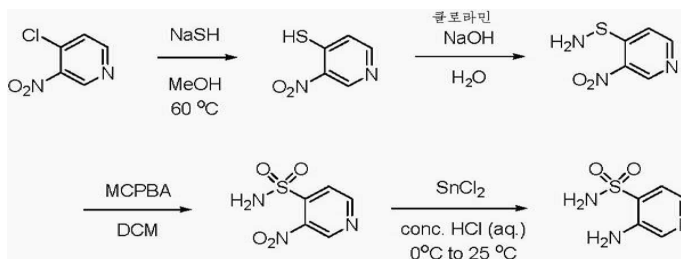
[0379]

상업적으로 구입할 수 있는 2-아미노벤젠술폰아마이드를 에틸 3-클로로-3-옥소-프로피온산과 같은 할로겐화말

로닐모노에스터나 디에틸말론산염과 같은 다이알킬말론산염으로 아실화하여 상응하는 아마이드를 얻고 그것을 동시에 티아디아진-다이옥사이드로 고리화하고 가수분해하여 목적하는 산 중간체(또는 그의 염, 예를 들어 나트륨염)을 얻을 수 있다.

[0380] 반응식19는 3-아미노-파이리딘-4-술폰산아마이드 중간체를 만드는 공정을 보여준다.

[0381] 반응식19



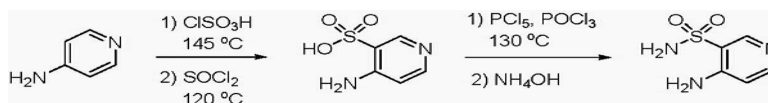
[0382]

[0383] 3-아미노-파이리딘-4-술폰산아마이드 중간체를 Tetrahedron 1998, 54, 13654(단계2-4)에서 서술된 다음의 공정에 따라 만들 수 있다.

[0384] 상업적으로 구입할 수 있는 4-클로로-3-니트로-파이리딘을 황화나트륨수화물로 처리하여 클로로 모이어티를 치환할 수 있다. 이것을 클로라민으로 처리한 다음 MCPBA와 같은 산화제로 유히를 산화시켜 니트로-술폰아마이드 중간체를 얻었다. 표준조건(예를 들어 염화석(II))에서 니트로기를 환원시켜 목적하는 3-아미노-파이리딘-4-술폰산아마이드 중간체를 얻었다.

[0385] 반응식20은 4-아미노-파이리딘-3-술폰산아마이드 중간체를 만드는 공정을 보여준다.

[0386] 반응식20

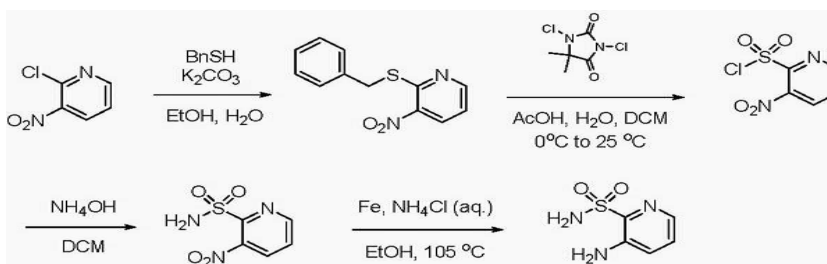


[0387]

[0388] 상업적으로 구입할 수 있는 파이리딘-4-일아민을 염화티오닐의 존재 하에서 클로로술폰산으로 처리하여 염화술폰포닐 중간체를 얻었다. 수산화암모늄수용액으로 처리하여 목적하는 4-아미노-파이리딘-3-술폰산아마이드 중간체를 얻었다.

[0389] 반응식21은 3-아미노-파이리딘-2-술폰산아마이드 중간체를 만드는 공정을 보여준다.

[0390] 반응식21



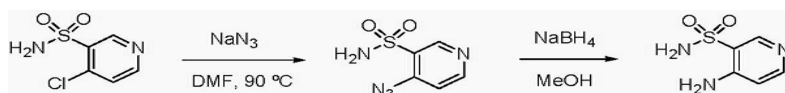
[0391]

[0392] 상업적으로 구입할 수 있는 2-클로로-3-니트로-파이리딘을 염기(예를 들어 탄산나트륨)의 존재하에서 벤질메르캡탄으로 처리하여 황산염 중간체를 얻을 수 있다. 1,3-다이클로로-5,5-다이메틸-히단토인을 이용한 산화반응에 의하여 염화술폰포닐을 얻고 이것을 수산화암모늄수용액으로 처리하여 술폰아마이드 중간체를 얻을 수 있다. 표준 수소화조건하에서 니트로기를 환원시켜 목적하는 3-아미노-파이리딘-2- 술폰산아마이드 중간체를 얻는다.

[0393] 반응식22는 4-아미노-파이리딘-3-술폰산아마이드 중간체를 만드는 공정을 보여준다.

[0394]

반응식 22



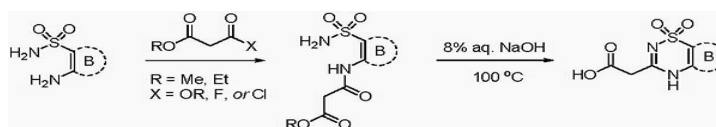
[0395]

[0396] 상업적으로 구입할 수 있는 4-클로로-파이리딘-3-술폰산아마이드를 나트륨아지드로 처리하여 아지도 중간체를 얻고 그것을 환원제(예를 들어 붕수소화 나트륨)로 환원시켜 목적하는 4-아미노-파이리딘-3-술폰산아마이드 중간체를 얻을 수 있다.

[0397] 반응식23은 아미노파이리딘술폰산아마이드 중간체로부터 산 중간체를 만들기 위한 공정을 보여준다.

[0398]

반응식23



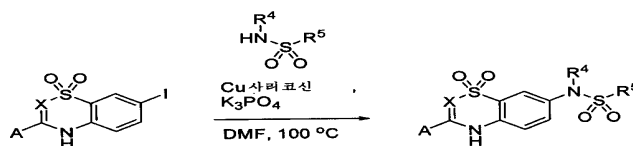
[0399]

[0400] 반응식 19-21에서 언급된 아미노파이리딘 술폰산아마이드 중간체들을 에틸3-클로로-3-옥소-프로피온산과 같은 할로겐화말로닐모노에스터나 디에틸 말론산염과 같은 다이알킬말론산염으로 아실화하여 상응하는 아마이드를 얻고 이것을 동시에 티아디아진-다이옥사이드로 고리화하고 가수분해하여 목적하는 산중간체(또는 그의 염, 예를 들어 나트륨염)를 얻을 수 있다..

[0401] 반응식24는 해당 아이오도전구체들로부터 식I의 5,6-다이하이드로-1H- 파이리딘-2-온을 만드는 일반공정을 보여 준다.

[0402]

반응식24



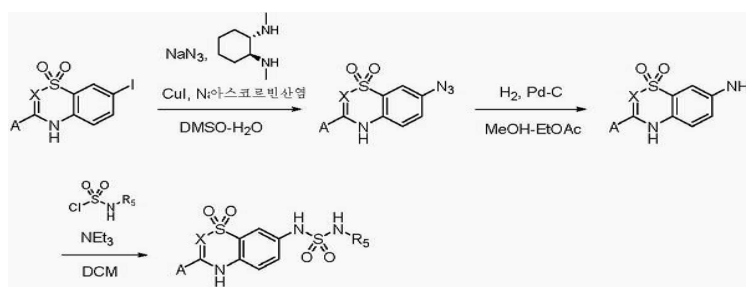
[0403]

[0404] 임의로 치환된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온을 동이 촉매하는 치환반응에서 치환성 술폰아마이드로 처리하여 목적하는 식I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물들을 만든다.

[0405] 반응식25는 상응하는 요오드전구체들로부터 술폰아마이드 모이어티를 가지는 식 I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물을 제조하기 위한 일반공정을 보여준다.

[0406]

반응식 25



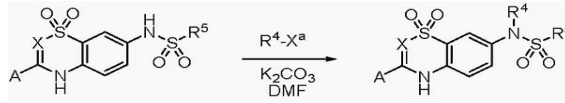
[0407]

[0408] 임의로 치환된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온을 나트륨아지드로 처리하여 아이오도부분을 치환할 수 있다. 촉매수소화반응과 같은 표준조건들을 이용한 아지도-중간체의 환원반응에 의하여 아닐린중간체를 얻는다. 이것을 다시 염기(예를 들어 트리에틸아민)의 존재하에서 임의로 치환된 염화술폰과모일과 반응시키면 목적하는 식 I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물이 얻어진다.

[0409] 반응식26은 식I의 N-치환성 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물들을 만드는 일반공정을 보여준다.

[0410]

반응식26



[0411]

[0412]

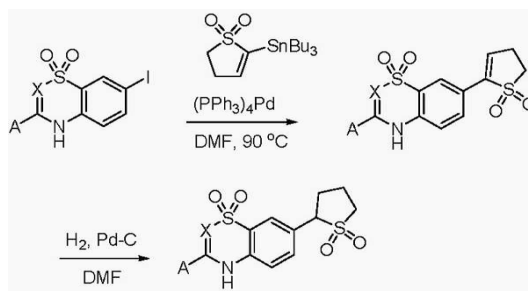
임의로 치환된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온의 술폰아마이드 모이어티를 염기(예를 들어 탄산칼륨)의 존재하에서 할로겐화알킬이나 유사할로겐화물 X^a (예를 들어 염화물, 브롬화물, 요드화물, 메실라트, 토실라트, 트리핑탄, 또는 클로로포르마트)와 같은 알킬화제로 처리하여 N-알킬화함으로써 목적하는 N-치환성 식I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물을 얻을 수 있다.

[0413]

반응식27은 상응하는 아이오도전구체들로부터 식I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물을 만드는 공정을 보여준다.

[0414]

반응식 27



[0415]

[0416]

임의로 치환된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온을 스틸-형 팔라듐-촉매반응에서 위에서 보여준 불포화 사이클일술폰과 같은 스타난으로 처리하여 반응식에서 보여준 불포화중간체를 얻을 수 있다.

[0417]

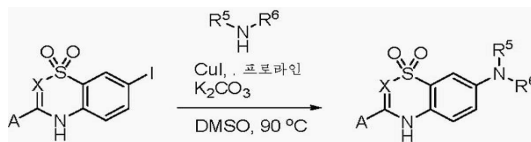
표준수소화조건들을 이용한 알켄의 환원반응에 의하여 목적하는 식I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물을 얻는다.

[0418]

반응식28은 상응하는 아이오도전구체들로부터 식I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물을 만드는 일반공정을 보여준다.

[0419]

반응식28



[0420]

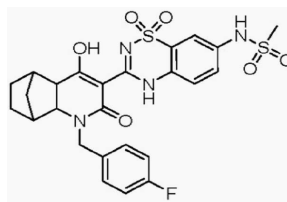
[0421]

임의로 치환된 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온을 동이 촉매하는 치환반응에서 아민으로 처리하여 목적하는 식I의 5,6-다이하이드로-1H-파이리딘-2-온 화합물을 얻었다.

실시예

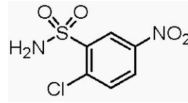
[0422]

실시예1: (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1.2.4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0423]

[0424] a) 2-클로로-5-니트로벤젠술폰아마이드



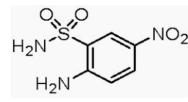
[0425]

[0426]

염화티오닐(11mL)과 2-클로로-5-니트로-벤젠술폰산(4.78g, 20.1mmol)의 용액에 N,N-다이메틸포름아마이드(0.92 L)를 첨가하고 반응혼합물을 가열하면서 4시간 동안 환류하였다. 반응혼합물을 물에 쏟고 조심히 식힌 다음 진공 여과하여 생성물을 분리하였다. 염화술포닐을 최소량의 톨루엔에 푼 다음 이것을 -10°C 에서 짙은 수산화암모늄수용액(25 mL)과 테트라하이드로푸란(25 mL)의 반응혼합물에 첨가하였다. 두 시간 동안 저어준 후 pH가 4가 될 때까지 6.0M의 염산수용액을 첨가하여 반응물을 가만히 두었다. 층들이 갈라지면 유기층을 진공 속에서 농축하여 현탁액을 얻었다. 여기에 펜탄을 첨가하고 진공여과하여 생성물을 분리함으로써 고체의 2-클로로-5-니트로벤젠술폰아마이드(2.0 g, 8.48 mmol, 42.4%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.94 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (bs, 2H), 8.40 (dd, 1H, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz).

[0427]

b) 2-아미노-5-니트로벤젠술폰아마이드



[0428]

[0429]

2-클로로-5-니트로-벤젠술폰아마이드(1.95 kg, 8.30 mol)와 탄산암모늄(1.983 kg, 20.64 mol), 황산동(II) (394 g, 2.47 mol)을 가압가마에 넣고 30%의 수산화암모늄수용액(11.7 L, 330 mol)으로 희석시켰다. 반응혼합물을 118°C 에서 3일동안 가열한 다음 23°C 로 식혔다. 반응혼합물을 여과하고 고체를 물(20L)로 씻는다. 이 고체를 뜨거운 메탄올(20mL/g)에 풀고 여과하여 풀리지 않은 고체들을 제거한다. 여액을 4°C 에서 하루 밤 두었다가 결과 얻어진 고체생성물을 여과하였다. 여액을 진공증류하여 부분적으로 농축한 다음 농축액을 23°C 로 식히고 고체생성물을 여과하였다. 이렇게 얻은 두 고체를 모아 45°C 에서 진공건조하여 목적하는 화합물 2-아미노-5-니트로-벤젠술폰아마이드(1.10 kg, 5.06 mol, 61%)를 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.12 (bs, 2H), 7.57 (bs, 2H), 8.07 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[0430]

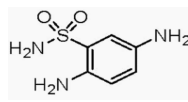
이와 달리 2-아미노-니트로벤젠술폰아마이드를 다음과 같이 만들수 있다.

[0431]

2-아미노-5-니트로벤젠술폰산(200.00 g, 0.917 mol)을 따뜻한 술포란(250mL)에 현탁시키고 현탁액을 80°C 까지 가열하였다. 옥시염화린(126 mL, 1.375 mol)을 첨가하고 결과 생긴 용액을 $110-120^{\circ}\text{C}$ 까지 가열한 다음 4시간동안 저어 주었다. 얻어진 용액을 60°C 까지 식힌 다음 이것을 10°C 보다 낮은 온도에서 짙은 수산화암모늄수용액에 방울방울 떨어뜨렸다. 플라스크를 따뜻한 술포란(50mL)으로 씻어내고 세척한 용액을 상기의 반응혼합물에 첨가하였다. 결과 얻어진 현탁액을 25°C 에서 1시간 동안 교반한 다음 95°C 까지 가열하고 다시 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 80°C 까지 식히고 3.0M의 염산수용액(~600mL)를 첨가하여 pH를 6-8까지 조절한 다음 25°C 로 식힌다. 이때 생긴 어두운 풀색의 현탁액을 여과하고 젖은 여과찌끼를 물(300mL)로 씻은 다음 60°C 에서 밤새 말려 푸른 노란색의 고체로써 미정제 생성물(140g)을 얻었다. 미정제 생성물을 0.5M의 수산화나트륨수용액(1.4 L, 0.7 mol)에 풀었다. 여기에 숯(14g)을 첨가하고 반응혼합물을 가열하여 환류시키고 15분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 0.5M의 수산화나트륨수용액(100mL)으로 세척하였다. 여과물의 pH를 농염산수용액(~60mL)로 pH6-8까지 조절하고 얻어진 노란색의 현탁액을 25°C 까지 냉각시킨다. 반응혼합물을 여과하고 젖은 여과찌끼를 물(200mL)로 세척하여 60°C 에서 하루밤 말려 목적하는 생성물, 2-아미노-5-니트로벤젠술폰아마이드(130g, 0.599mol, 65%)을 밝은 노란색가루로 얻었다.

[0432]

c) 2,5-다이아미노벤젠술폰아마이드



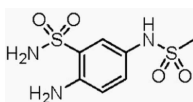
[0433]

[0434]

2-아미노-5-니트로-벤젠술폰아마이드(5.00kg, 23.0mol), 메탄올(65L), 테트라하이드로푸란(65L), 그리고 10% 팔

라덤을 입힌 탄소(25g)를 가압가마에 넣었다. 반응혼합물에 대한 질소와 수소정화(3x)를 반복하고 반응혼합물을 23° C, 수소(50psi)하에서 하루밤 저어주었다. 여과하여 촉매를 제거한 다음 여액을 진공속에서 농축하여 밤색의 고체를 얻었다. 고체를 45° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물, 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드(4.21kg, 22.4mol, 98%)를 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 4.54 (2H, bs), 4.98 (2H, bs), 6.55 - 6.60 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.99 (2H, bs). C₆H₉N₃O₂S 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 187.04, 측정값: 188.3 [M+H⁺].

[0435] d) 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드

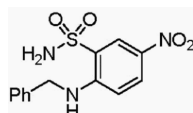


[0436]

[0437] 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드(4.20kg, 22.4mol)를 다이클로로메탄(120L)과 파이리딘(8.00kg, 24.4mol)에 풀고 얻어진 용액을 0° C로 식혔다. 여기에 염화메탄술폰닐(2.80kg, 24.4mol)을 천천히 첨가하고 얻어진 혼합물을 23° C까지 가열한 다음 2일 동안 저어 주었다. 반응혼합물을 여과하고 얻어진 고체를 다이클로로메탄(2×20L)으로 세척하였다. 고체를 물(100L)과 1.0M의 염산용액(25L)으로 희석한 다음 23° C에서 1시간 동안 저어 주었다. 혼합물을 여과하고 얻어진 고체를 물(20L), 다음에는 메틸-tert-부틸에터(2×10L)로 세척하였다. 그리고 고체를 45° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물인 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드(4.39kg, 16.5mol)를 연한 분홍색의 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.89 (3H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.5 Hz). C₇H₁₁N₃O₄S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는265.02, 측정값: 266.0 [M+H⁺].

[0438] 이와 달리 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드를 다음과 같이 제조할 수 있다.

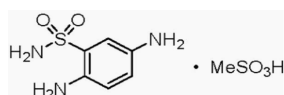
[0439] a') 2-벤질아미노-5-니트로-벤젠술폰아마이드



[0440]

[0441] 2-클로로-5-니트로-벤젠술폰아마이드(2.20kg, 9.30mol), 벤질아민(1.5L, 13.9mol), 트리에틸아민(2.5L, 18.1mol), 그리고 아세트니트릴(22.0L)의 혼합물을92° C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응혼합물을 40° C에서 식히고 진공 속에서 부분농축하였다. 찌끼를 0° C의 물(22.0L)에 첨가하고 얻어진 현탁액을 23° C까지 가열하고 2시간 동안 저어주었다. 현탁액을 여과한 다음 고체를 물(5L)로 세척하였다. 세척된 고체를 무수에탄올(11L)에 현탁한 다음 여과하고 무수에탄올(5L)로 세척하였다. 그리고 고체를 45° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물인 2-벤질아미노-5-니트로-벤젠술폰아마이드(2.40kg, 7.81mol, 84%)를 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.64 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.23 - 7.44 (6H, m), 7.77 (2H, bs), 8.11 (1H, dd, J₁ = 9.4 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 3.1 Hz). C₁₃H₁₃N₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 307.06, 측정값: 308.2 [M+H⁺] (100%), 615.2 [2M+H⁺] (81%).

[0442] b') 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드 메탄술폰산염



[0443]

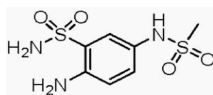
[0444] 메탄술폰산(465mL, 7.16mol)을 천천히 2-벤질아미노-5-니트로-벤젠술폰아마이드(2.20kg, 7.16mol)와 테트라하이드로푸란(11.0 L)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 반응혼합물을 수소화반응기에서 10%의 팔라듐을 입힌 탄소(50% 물에 젖은 촉매220g)와 물(1.1L)의 혼합물에 첨가하였다. 반응혼합물을 무수에탄올(21.0L)로 더 희석한 다음 55psi의 수소로 50° C에서 21시간 동안 수소화하였다. 10%의 팔라듐을 입힌 탄소(50% 물에 젖은 촉매 220g)를 더 첨가하고 55 psi, 50° C에서 22시간 동안 수소화를 계속하였다. 얻어진 현탁액을 물(1.1L)로 희석한 다음 현

탁액을 셀라이트관을 통과시켜 여과하였다. 여액을 진공속에서 부분농축한 다음 아세트니트릴(15.4L)로 희석하였다. 얻어진 현탁액을 다시 진공속에서 부분농축하고 아세트니트릴(15.4L)로 희석하였다. 얻어진 현탁액을 진공속에서 부분농축하고 23° C에서 2시간동안 저어 주었다. 현탁액을 여과한 다음 고체를 아세트니트릴(3L)로 세척하였다. 그 다음 고체를 45° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물, 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드 메탄술폰산염(1.88kg, 6.64mol, 93%)을 자주색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.34 (3H, s), 6.05 (2H, b), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.38 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.62 (3H, b). C₆H₉NO₂S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)은 187.04, 측정값 187.9 [M+H]⁺.

[0445] 이와 달리 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드 메탄술폰산염은 다음과 같이 만들 수 있다.

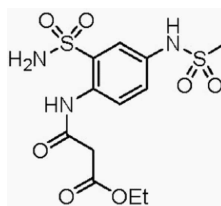
[0446] 2-아미노-5-니트로벤젠술폰아마이드(예를 들어, 1b에서와 같이 제조, 100.00g, 0.460mol)과 5%팔라듐을 입힌 탄소(젓음, 5.00g)을 에탄올(2L)와 물(100mL)에 현탁하였다. 여기에 메탄술폰산(33mL, 0.51mol)을 첨가하고 얻어진 반응혼합물을 55° C까지 가열하고 수소환경에서 8시간동안 저어 주었다. 반응혼합물을 여과하고 여액을 진공속에서 체적이 약 450ml가 될때까지 농축하였다. 농축액에 아세트니트릴(1L)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 25° C에서 하루밤 저어 주었다. 현탁액을 여과하여 목적하는 생성물, 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드 메탄술폰산염(122.36g, 0.432mol, 93.8%)을 자주빛 고체로 얻었다.

[0447] c') 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드



[0448] 2,5-다이아미노-벤젠술폰아마이드 메탄술폰산염(1.80kg, 6.35mol)을 아세트니트릴(24L)에 현탁시켰다. 여기에 파이리딘(1.55L, 19.1mol)을 첨가하고 뒤이어 염화메탄술폰닐(517mL, 6.68mol)을 조심스럽게 천천히 첨가하였다. 23° C에서 20시간동안 저어준 다음 반응혼합물을 55° C의 진공속에서 부분농축하였다. 물(18L)을 농축액에 첨가하고 얻어진 현탁액을 23° C에서 2시간동안 저어 주었다. 고체를 여과하여 물(4L)로 세척한 다음 여액을 공기건조시킨다. 얻은 고체를 무수에탄올(9L)에 현탁시키고 23° C에서 9시간동안 저어준 다음 여과하였다. 얻어진 고체를 무수에탄올(2X2L)로 세척한 다음 50° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물, 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드(1.45kg, 5.48mol, 86%)를 자주색 고체로 얻었다.

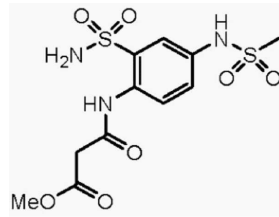
[0450] e) N-(4-메탄술폰닐아미노-2-술폰아미노-페닐)-말론아미산 에틸에스터



[0451] 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드(23.27g, 87.81mmol)을 N,N-다이메틸아세트아마이드(100mL)와 다이에틸에스터(100mL)에 풀었다. 여기에 에틸3-클로로-3-옥소-프로피온산염(13.88g, 92.20mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 25° C에서 한시간동안 저어 주었다. 반응혼합물을 초산에틸(400mL)로 희석하고 물(400mL)로 추출하였다. 수용액층을 초산에틸(2 X 200mL)로 역추출하였다. 혼합된 유기층들을 황산나트륨으로 말리고 용매의 대부분을 진공속에서 체적이 ~100mL로 될때까지 제거하였다.

[0452] 용액을 교반하면서 침전이 형성된 다음에 헥산(~100mL)를 첨가한다. 침전을 진공여과로 수집하여 헥산으로 세척한 다음 높은 진공속에서 건조시켜 분석적으로 순수한 생성물인 밝은 밤색의 고체의 N-(4-메탄술폰닐아미노-2-술폰아미노-페닐)-말론아미산에틸에스터(31.22g, 85.53mmol)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.00 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.25 (2H, quartet, J = 6.9 Hz), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz).

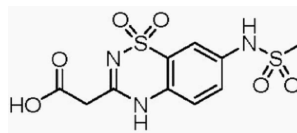
[0454] f) N-(4-메탄술폰닐아미노-2-술파모일페닐)-말론아미산메틸에스터



[0455]

[0456] 2-아미노-5-메탄술폰닐아미노-벤젠술폰아마이드(실시예 1d에서와 같이 제조된것, 1.70kg, 6.40mol)을 테트라하이드로푸란(35L)에 푼 다음 0 ° C까지 식혔다. 여기에 메틸-3-클로로-3-옥소프로피온산(792 mL, 7.40 mol)을 천천히 첨가시킨 다음 반응혼합물을 23 ° C까지 가열하고 2일동안 저어 주었다. 용매를 진공속에서 제거하고 찌꺼기를 물(4L)과 포화 중탄산나트륨 수용액(2L)로 희석하였다. 여과하여 얻은 고체를 물(5L)로 세척하였다. 이것을 뜨거운 메탄올(15 mL/g)에 현탁시킨 다음 23 ° C까지 식히고 여과하여 목적하는 생성물, N-(메탄술폰닐아미노-2- 술파모일-페닐)-말론아미산메틸에스터(1.68 kg, 4.61 mol, 72%)를 밤색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.02 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.66 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 8.6 Hz), 7.53 (2H, bs), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.43 (1H, s), 9.99 (1H, s).

[0457] g) (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아진-3-일)-초산



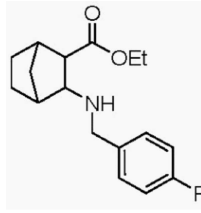
[0458]

[0459] N-(4-메탄술폰닐아미노-2-술파모일-페닐)-말론아미산에틸에스터(실시예1e에서 서술된 것과 같이 제조, 9.55g, 26.16mol)을 8%의 수산화나트륨수용액(262mL)에 풀고 100 ° C까지 1.5시간 동안 가열하였다. 반응혼합물을 0 ° C까지 식히고 pH가 1-2로 될 때까지 12.0M의 염산수용액을 천천히 첨가하면서 용액을 산성화하였다. 이때 침전이 생기기 시작하였는데 이 현탁액을 0 ° C에서 30분 동안 저어 주었다. 침전을 진공여과하고 찬물로 세척한 다음 높은 진공속에서 말려 목적하는 생성물, (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산을 분홍색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 3.03 (3H, s), 3.56 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.52 - 7.54 (2H, m), 10.09 (1H, s), 12.24 (1H, s), 13.02 (1H, bs). C₁₀H₁₁N₃O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는333.01, 측정값: 334.1 [M+H]⁺.

[0460] 이와 달리 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아진-3-일)-초산을 다음과 같이 만들수 있다.

[0461] N-(4-메탄술폰닐아미노-2-술파모일-페닐)-말론아미산메틸에스터(실시예1g에서와 같이 제조, 1.35kg, 3.69mol)을 3.8중량%의 수산화나트륨수용액(14.0kg)에 첨가하였다. 얻어진 반응혼합물을 23° C에서 30시간동안 저어준 다음 0° C까지 식혔다. 2.0M의 염산수용액(9.72L)를 천천히 첨가하면서 0° C에서 30분동안 계속 교반하고 여과하였다. 얻어진 고체를 물(1.4L)로 세척한 다음 메탄올(1.4L)와 디에틸에터(2.7L)의 혼합물에 현탁하였다. 여과한 후 고체를 디에틸에터(2 X 1.4L)로 세척하고 23° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물, (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(1.07 kg, 3.21 mol, 87%)을 밝은 밤색고체로 얻었다.

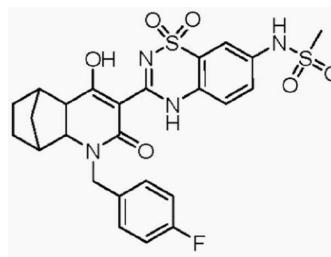
[0462] h) (라크-다이-엑소)-2-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2--카복실산에틸에스터



[0463]

[0464] (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 염화수소산염(1g, 4.6mmol)을 메탄올(23mL)에 현탁하였다. 여기에 초산나트륨 (0.755 g, 9.2 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체(1g)와 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.571g, 4.6mmol)를 첨가하였다. 여기에 시안화붕소수소화나트륨(0.578 g, 9.2 mmol)을 첨가한 다음 혼합물을 25° C에서 16시간동안 저어 주었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(200mL)과 초산에틸(200mL)의 1:1혼합물에 쏟았다. 진탕한 다음 갈라진 두 층들을 셀라이트플라그에 통과시켰다. 유기액층을 소금물포화용액(50mL)으로 세척하고 황산마그네슘에서 말려 여과한 다음 진공속에서 농축하여 맑은 기름질의 생성물 (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(0.993g, 3.41mmol, 74%)미정제 화합물을 얻었다. C₁₇H₂₂FN₂O₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 값: 291.1, 측정값: 292.1 [M+H⁺].

[0465] i) (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드

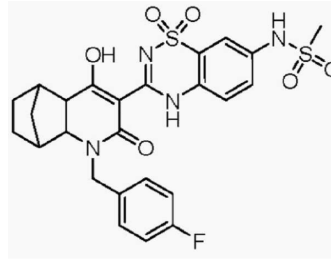


[0466]

[0467] (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(실시예1g에서 술된것 과 같이 제조, 0.1g, 1.299mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(1.5mL)에 풀었다. 라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(0.087g, 0.3mmol)를 첨가하고 여기에 다이클로로메탄(0.35mL, 0.315mmol)의 N,N-다이사이클로헥실카보닐이미드 1.0M용액을 첨가하였다. 반응혼합물을 25° C에서 1.5시간동안 저어 주었다. 트리에틸아민(0.124 mL, 0.9 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 50° C에서 16시간동안 저어 주었다. 반응혼합물을 식힌 다음 1.0M의 염산수용액(100mL)에 쏟았다. 생성물을 초산에틸(100mL)로 추출하였다. 유기액층을 1.0M의 염산수용액(50mL)과 소금물포화용액(25mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말리웠다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 젤60, 40-63μm, 다이클로로메탄의 메탄올용액 0 부터 1%까지)으로 정제한 다음 메탄올로 결정화하여 목적하는 생성물 (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(0.08 g, 0.141 mmol, 47%)를 흰가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.18 - 1.21 (2H, m), 1.39 - 1.59 (5H, m), 2.61 - 2.64 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.05 (3H, s), 3.53 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.96 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.14 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.32 (2H, dd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 6.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.55 - 7.57 (2H, m), 10.17 (1H, s). C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 값: 560.12, 측정값: 561.3 [M+H⁺]. HPLC-분석: 키랄팩 AS-RH 4.6 × 250 mm, 실온에서 5 마이크로, 용매 A - 용매 B (농도구 배표에서 보시오), 0.8 mL/min, 310 nm, t₁ = 7.72 분, t₂ = 9.00 분.

[0468] 실시예2: (라크-다이-엔도)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로

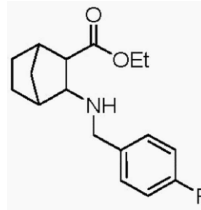
[6.2.1.02.7]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0469]

[0470]

a) (라크-다이-엔도)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-카복실산에틸에스터



[0471]

[0472]

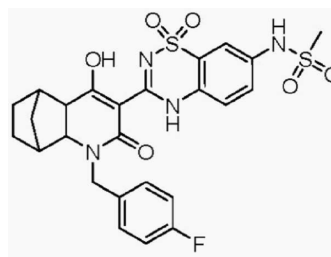
(라크-다이-엔도)-3-아미노-바이사이클로[2,2,1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 염산염(1g, 4.6mmol)을 메탄올(23mL)에 현탁하였다. 여기에 초산나트륨(0.755 g, 9.2 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체(1g)와 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.571g, 4.6mmol)를 첨가하였다.

[0473]

시아노화붕수소화나트륨(0.578 g, 9.2 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 25° C에서 16시간동안 저어 주었다. 이것을 포화 중탄산나트륨 수용액(200mL)과 초산에틸(200mL)의 1:1혼합물에 부어넣는다. 그것을 진탕한 후 두 층들을 셀라이트의 플라그에 통과시켰다. 유기액층을 소금물포화용액(50mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축하여 맑은 기름질의 미정제 생성물 (디-엔도)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(1.096g, 3.77mmol, 82%)를 얻었다. C₁₇H₂₂FN₂O₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 값: 291.16, 측정값: 292.1 [M+H]⁺.

[0474]

b) (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



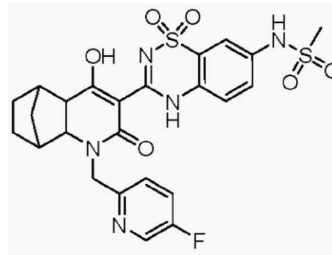
[0475]

[0476]

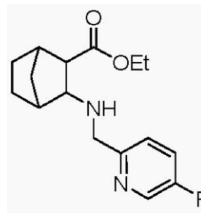
(7-메탄술폰닐아민-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일)-초산(실시에1g에서 서술된 것과 같이 제조, 0.1g, 0.299mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(1.5mL)에 풀었다. 여기에 (라크-다이-엔도)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(0.087g, 0.3mmol)를 첨가하고 이어 1.0M의 N,N-다이사이클로헥실카보다이이미드의 다이클로로메탄(0.315 mL, 0.315 mmol)용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1.5시간 동안 저어주었다. 트리에틸아민(0.124Ml, 0.9mmol)을 첨가하고 50°C에서 16시간 저어주었다. 냉각시킨 다음 혼합물을 1.0M의 염산수용액(100mL)에 쏟았다. 생성물을 초산에틸(100mL)로 추출하였다. 유기액층을 1.0M의 염산수용액(50mL)과 소금물포화용액(25mL)으로 세척하고 염화마그네슘으로 말리웠다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 겔60, 40-63미크로 μm, 메탄올의 다이클로로메탄용액 0 부터 1%농도)으로 정제하고 메탄올로 결정화하여 흰가루의 목적하는 생성물, (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-

벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(0.092 g, 0.164 mmol, 55%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 - 1.48 (6H, m), 2.64 - 2.73 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.24 (1H, d, J = 23.8 Hz), 3.72 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.07 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.12 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 (2H, dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 5.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.57 - 7.60 (2H, m), 10.18 (1H, s). C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)값: 560.1, 측정값: 561.4 [M+H⁺]. HPLC-분석: 키랄팩 AS-RH 4.6 x 250 mm, 실온에서 5마이크론, 용매 A - 용매 B (농도구배표를 보시오), 0.8 mL/min, 310 nm, t₁ = 7.58 min, t₂ = 10.08 min.

[0477] 실시예3: (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(5-플루오로-피리딘-2-일-메틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6,2,1,0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드

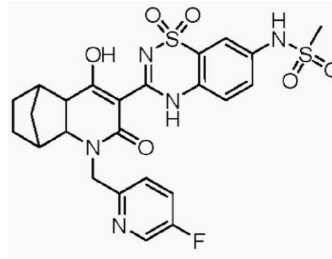


[0478] a) (라크-다이-엔도)-3-[(5-플루오로-피리딘-2-일-메틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



[0480] (라크-다이-엔도)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터염산염(1 g, 4.6 mmol)를 메탄올(23mL)에 현탁하였다. 여기에 초산나트륨(0.755 g, 9.2 mmol)를 첨가하고 4Å 분말 분자체(1g), 이어 5-플루오로-피리딘-2- 카르보알데하이드(0.5786g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 여기에 시안화붕소수소화나트륨 (0.578 g, 9.2 mmol)을 첨가한 다음 반응혼합물을 25 °C에서 16시간동안 교반한다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(200mL)와 초산에틸(200mL)의 1:1 혼합물에 부어넣는다. 진탕한 다음 두 층을 셀라이트플라그에 통과시켰다. 유기액층을 소금물포화용액(50mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 진공속에서 농축하여 맑은 기름질의, 미정제 생성물로서 (라크-다이-엔도)-3-[(5-플루오로-피리딘-2-일-메틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(1.247 g, 4.27 mmol, 93%)를 얻었다. C₁₆H₂₁FN₂O₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 값: 292.16, 측정값: 293.1 [M+H⁺].

[0482] b) (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(5-플루오로-피리딘-2-일-메틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6,2,1,0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



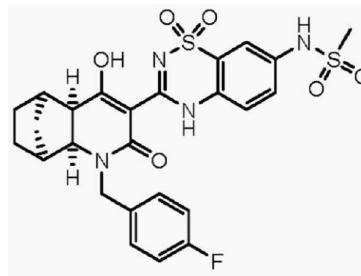
[0483]

[0484]

(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일)-초산(실시예1g에서 얻어진 것과 같이 제조, 0.1g, 0.299mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(1.5mL)에 풀었다. 여기에 (라크-다이-엔도)-3-[(5-플루오로-피리디닐-2-메틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(0.088 g, 0.3 mmol)를 첨가한 다음 1.0M의 N,N-다이사이클로헥실카보다이이미드의 다이클로로메탄(0.315 mL, 0.315 mmol)용액을 첨가하였다. 반응혼합물을 25 °C에서 16시간동안 저어 주었다. 반응혼합물을 식힌 후 1.0M의 염산수용액(100mL)에 쏟았다. 생성물을 초산에틸(100mL)로 추출하였다. 유기액층을 1.0M 염산수용액(50mL), 소금물포화용액(25mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 진공농축하였다. 메탄올로 결정화하여 목적하는 생성물, (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(5-플루오로- 피리디닐-2-메틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(0.087 g, 0.156 mmol, 52%)를 밝은 노란색 가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 - 1.50 (6H, m), 2.64 - 2.73 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.28 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.89 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.25 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.10 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.46 - 7.51 (2H, m), 7.55 - 7.57 (2H, m), 7.66 - 7.71 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.17 (1H, s). C₂₄H₂₄FN₃O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 값: 561.12, 측정값: 562.4 [M+H]⁺.

[0485]

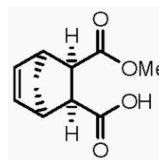
실시예4: N-{3-[(1S,2S,7R,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0486]

[0487]

a) (1R,2S,3R,4S)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산



[0488]

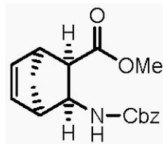
[0489]

출발물질 (a)는 J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6911에서 서술된 것처럼 제조하였다. 시스-5-노르보르넨-엔도-2,3-디카복실산 무수물(4.104g, 25mmol)을 톨루엔과 사염화탄소(50mL)의 1:1 혼합물에 현탁하였다. 혼합물을 20분동안 저어주었다. 키닌(8.92g, 27.5mmol)을 첨가한 후 플라스크를 탈기시키고 질소를 채웠다. 용액을 -55°C까지 냉각시켰다. 저어주면서 메탄올(3.04mL, 75mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -55°C에서 20시간동안 저어주었다. 25°C까지 가열하고 혼합물을 진공상태에서 농축하니 걸쭉한 기름으로 되었다. 기름을 초산에틸(400mL)에 풀고 1.0M 염산수용액(2 X 400mL)과 소금물포화용액(100mL)으로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 여과시킨 후 진공농축하여 원하는 생성물, (1R,2S,3R,4S)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산

(4.8g, 24.5mmol, 98%)을 맑은 밀랍성고체로서 얻었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.26(1H, d, J=8.5Hz), 1.33(1H, d, J=8.8Hz), 3.00(1H, s), 3.03(1H, s), 3.21-3.30(2H, m), 3.45(3H, s), 6.02-6.04(1H, m), 6.14-6.16(1H, m), 11.86(1H, S).

[0490]

b) 메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-((벤질옥시)카보닐)아미노)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염



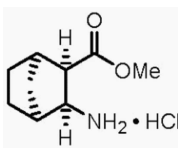
[0491]

[0492]

(1R,2S,3R,4S)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산(4.61g, 23.5mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(40mL)에 풀었다. 플라스크를 탈가스처리하고 질소를 가득 채운후 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 여기에 트리에틸아민(9.9mL, 70.5mmol)을 첨가한 후 세계 저으면서 클로로포름산에틸(4.48mL, 47mmol)을 방울방울 첨가하였다. 즉시 침전물이 생기었다. 여기에 다시 테트라하이드로푸란(60mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간동안 저어주었다. 나트륨아지드(4.58g, 70.5mmol)을 물(30mL)에 풀고 0℃에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분동안 저어주었다. 얼음욕조를 없애고 혼합물을 25℃까지 가열한 다음 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 물(300mL)에 부어 넣고 생성물을 초산에틸(300mL)로 추출하였다. 유기액층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 100mL)과 소금물포화용액(100mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨후 여과시켜 진공속에서 농축하여 맑은 기름을 얻었다. 기름을 무수벤젠(50mL)에 풀고 질소속에서 2시간동안 저으면서 환류시켰다. 반응혼합물을 25℃까지 식힌후 용액을 진공속에서 농축시켜 연한 노란색의 기름을 얻었다. 기름을 다이클로로메탄(30mL)에 용해시키고 거기에 벤질알콜(2.68mL, 25.9mmol)을 첨가한후 다시 트리에틸아민(6.61mL, 47mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간동안 질소속에서 환류시켰다. 용액을 25℃까지 식힌후 용액을 진공속에서 농축시켜 황금빛의 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Merck 실리카겔 60, 40-63μm, 15% 에틸아세트의 헥산용액)으로 정제하여 맑은 기름인 원하는 생성물, 메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-((벤질옥시)카보닐)아미노)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염(5.51 g, 18.31 mmol, 78%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.38 (1H, d, J = 9.1 Hz), 1.50 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.10 (2H, s), 3.21 (1H, dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 3.53 (3H, s), 4.62 (1H, dt, J₁ = 9.4 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 5.07 (2H, q, J = 13.0 Hz), 5.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 - 6.17 (1H, m), 6.37 - 6.38 (1H, m), 7.29 - 7.35 (5H, m). C₁₇H₁₉NO₄ 에 대한 LC-MS (ESI) 계산값 301.13, 측정값 258.1 (100%), 302.2 [M+H]⁺ (70%), 603.5 [2M+H]⁺ (20%).

[0493]

c) 메틸 (1R,2R,3S,4S)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염산염



[0494]

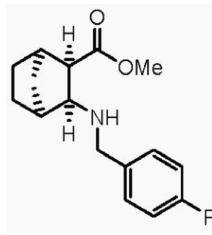
[0495]

메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-((벤질옥시)카보닐)아미노)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염(5.5 g, 18.27 mmol)을 초산에틸(75 mL)에 용해시켰다. 탄소(650 mg)우에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구를 통하여 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 16시간동안 저어주었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 통과시키고 여액을 진공농축하여 맑고 걸쭉한 기름을 얻었다. 기름을 초산에틸(15 mL)에 용해시키고 그것을 디에틸에터(90 mL)의 1,4-디옥산(10 mL, 40 mmol)용액과 염산의 4.0 M 혼합용액에 세계 휘저으면서 방울방울 첨가하였다. 원하는 생성물은 하얀 고체로 침전되기 시작하였다. 혼합물을 20분 동안 저어주었다. 침전물을 진공 여과기로 모은 후 디에틸에터(15 mL)로 더 세척하였다. 그 다음 고체를 진공속에서 1시간동안 건조시켜 원하는 생성물, 메틸 (1R,2R,3S,4S)-3-아미노바이사이클로 [2.2.1]헵탄-2-카보닐염산염(2.61 g, 12.69 mmol, 69%)을 흰색가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.34 - 1.43 (4H, m), 1.54 (1H, d, J = 9.5 Hz), 1.68 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.47 - 2.48 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J₁ = 11.0 Hz, J₂ = 4.0 Hz), 3.49 - 3.53 (1H, m), 3.62 (3H, s), 8.07 (3H, bs). C₉H₁₅NO₂ (유리 아민) 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)값: 169.11 측정값:

170.1 [M+H⁺] (100%), 339.2 [2M+H⁺] (50%).

[0496]

d) 메틸 (1R,2R,3S,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



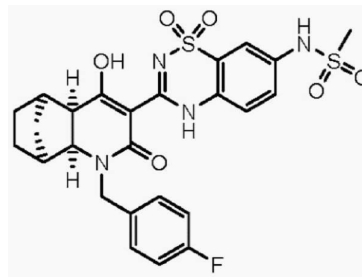
[0497]

[0498]

(1R,2R,3S,4S)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염(1 g, 4.86 mmol)을 메탄올(23 mL)에 풀었다. 여기에 초산나트륨(0.755 g, 9.2 mmol)을 첨가한후 4Å 분말 분자체(1 g)와 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.571 g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 여기에 시아노보소수소화나트륨(0.578 g, 9.2 mmol)을 첨가하고 25 °C에서 16시간동안 저어주었다. 이 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(200 mL)과 초산에틸(300 mL)의 혼합물에 쏟아부었다. 진탕하면 용액이 2층으로 갈라지는데 이 두층을 각각 셀라이트플라그를 통과시켰다. 그 다음 유기액층은 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한후 진공속에서 농축시켜 메틸(1R,2R,3S,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 미정제 생성물(1.172 g, 4.23 mmol, 92%)을 맑은 기름으로 얻었다. LC-MS (ESI)으로 C₁₆H₂₀FNO₂ 277.15에 대한 계산값, 측정값 278.2 [M+H⁺]

[0499]

e) N-{3-[(1S,2S,7R,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데칸-5-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0500]

[0501]

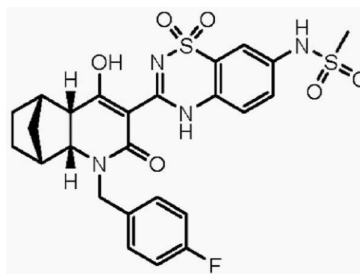
메틸(1R,2R,3S,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.087 g, 0.3 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (2.8 mL)에 풀었다. 여기에 (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(실시예1g, 0.1 g, 0.3 mmol)에서 서술된 것처럼 제조)을 첨가하고 다시 N-메틸모르폴린 (0.07 mL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 고루 풀릴때까지 거의 5분동안 저어주었다.

[0502]

1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.061 g, 0.315mmol)을 첨가하고 25 °C에서 4시간 동안 저어주었다. 여기에 트리에틸아민(0.126 mL, 0.9 mmol)을 첨가한후 50 °C에서 6시간동안 저어주었다. 25 °C 까지 냉각시킨 후 용액을 초산에틸(25 mL)로 희석시키고 1.0 M염산용액(2 × 25 mL)과 소금물포화용액(10 mL)으로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 황금색 기름을 얻었다. 기름을 메탄올(4 mL)에 풀고 여기에 저어주면서 1.0 M의 염산용액(4 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 침전을 진공 여과하고 진공건조하여 원하는 생성물, N-{3-[(1S,2S,7R,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데칸-5-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(0.0805 g, 0.144 mmol, 48%)를 흰색 가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.23 - 1.48 (6H, m), 2.67 - 2.68 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.24 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.12 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 5.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.57 - 7.60 (2H, m), 10.18 (1H, s).

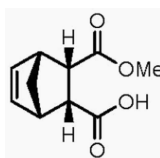
C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)값: 560.12; 측정값 561.3 [M+H]⁺. ee = 99% [HPLC-분석: 실온에서 Chiralpak AS-RH 4.6 × 250 mm, 5 마이크론, 용매 A 용매B (농도구배표를 보시오), 0.8 mL/분, 310 nm, t1 = 7.58 분 (기본), t2 = 10.08 분].

[0503] 실시예 5: N-{3-[(1R,2R,7S,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데칸-5-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0504]

[0505] a) (1S,2R,3S,4R)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산

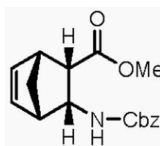


[0506]

[0507] 출발물질 (a)는 J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6991에서 서술된 것과 같은 방법으로 제제화하였다. 시스-5-노르보르넨-엔도-2,3-디카복실산무수물(8.21 g, 50 mmol)을 톨루엔과 사염화탄소(250 mL)의 1:1 혼합물에 현탁하였다. 혼합물을 10분동안 저어주었다. 퀴니딘(17.84 g, 55 mmol)을 첨가하고 플라스크를 탈가스처리한후 거기에 질소를 채웠다. 용액을 -55 °C까지 냉각시켰다. 저어주면서 메탄올(6.08 mL, 150 mmol)을 첨가하였다. 그다음 혼합물을 -55 °C에서 18시간동안 저어주었다. 25 °C로 가열하고 혼합물을 진공농축하여 걸쭉한 기름을 얻었다. 얻어진 기름을 초산에틸(400 mL)와 1.0 M의 염산수용액(300 mL)의 혼합물에 풀었다. 진탕하면 용액층들이 분리되는데 유기액층을 1.0 M 염산수용액(2 × 100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨후 여과한 다음 진공농축하여 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 (9.15 g, 46.6 mmol, 94%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 1.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.00 (1H, s), 3.03 (1H, s), 3.21 - 3.29 (2H, m), 3.45 (3H, s), 6.02 - 6.04 (1H, m), 6.14 - 6.16 (1H, m), 11.86 (1H, s).

[0508]

b) 메틸(1R,2S,3R,4S)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노}바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염

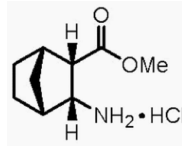


[0509]

[0510] 중간체(b)는 Synthesis 2001, 11, 1719-1730에서 서술한것과 같은 방법으로 제제하였다. (1S,2R,3S,4R)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 (8.94 g, 45.57 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(200 mL)에 풀었다. 플라스크를 탈가스처리한후 질소를 채우고 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 트리에틸아민(19.2 mL, 136.7 mmol)을 첨가한후 세게 저으면서 에틸클로로포름산염 (8.69 mL, 91.1 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 즉시 침전이 생겼다. 혼합물을 0 °C 에서 1시간동안 저어주었다. 나트륨아지드(8.89 g, 136.7 mmol)을 물(60 mL)에 풀고 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간동안 저어주었다. 얼음욕조를 제거하고 반응혼합물을 25 °C까지 가열한 다음 2시간동안 계속 저어주었다. 반응혼합물을 물(400 mL)에 쏟아넣고 초산에틸(400 mL)로 생성물을 추출하였다. 그 다음 유기액층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 200 mL)과 소

금물포화용액(2 × 200 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말리고 여과시킨 다음 진공농축하여 연한 밤색의 기름을 얻었다. 기름을 무수 벤젠(100 mL)에 풀고 질소속에서 저어주면서 2시간동안 환류시켰다. 반응계를 25 °C 까지 식힌 후 진공농축하여 연한 밤색의 기름을 얻었다. 기름을 다이클로로메탄 (60 mL)에 풀고 여기에 벤질알콜(5.19 mL, 50.13 mmol), 그다음 트리에틸아민 (12.81 mL, 91.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소속에서 16시간동안 환류시켰다. 용액을 25 °C까지 식힌후 진공농축하여 황금빛 기름을 얻었다. 플래쉬크로마토그래피법 (Merck 실리카겔 60, 40-63 μ m, 10% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하고 진공농축하여 목적하는 생성물, 메틸(1R,2S,3R,4S)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노}바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염 (10.1 g, 33.55 mmol, 74%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 1.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.10 (2H, s), 3.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.53 (3H, s), 4.59 - 4.64 (1H, m), 5.07 (2H, q, J = 13.0 Hz), 5.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.15 - 6.17 (1H, m), 6.37 - 6.38 (1H, m), 7.27 - 7.36 (5H, m). C₁₇H₁₉NO₄에 대하여 계산된 LC-MS (ESI): 301.13, 측정값: 258.1 (100%), 302.2 [M+H⁺] (70%), 603.5 [2M+H⁺] (20%)

[0511] c) 메틸(1S,2S,3R,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염

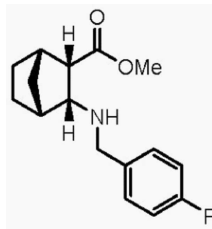


[0512]

[0513] 메틸(1R,2S,3R,4S)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노}바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염(10 g, 33.22 mmol)을 초산에틸(150 mL)에 풀었다. 여기에 탄소(1.5 mg)에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스 처리하고 기구를 통하여 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 2시간동안 저어주었다. 혼합물을 셀라이트플라그에 통과시키고 여액을 부피가 50 mL 되게 진공속에서 농축시켰다. 용액을 세계 저으면서 디에틸에터(200 mL)와 염화수소의 1,4-디옥산 (20 mL) 4.0 M용액의 혼합물에 방울방울 첨가하였다. 이때 목적하는 생성물이 흰고체로 침전되기 시작하였다. 혼합물을 10분 동안 저어주었다. 침전을 진공여과기로 모은 후 디에틸에터(15 mL)로 더 세척하였다. 그 다음 1시간 동안 진공건조하여 목적하는 생성물, 메틸(1S,2S,3R,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염산염 (5.21 g, 25.33 mmol, 76.3%)을 흰가루로 얻었다.

[0514] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.33 - 1.42 (4H, m), 1.54 (1H, d, J = 10.3 Hz), 1.69 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.46 - 2.48 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 4.1 Hz), 3.46 - 3.55 (1H, m), 3.62 (3H, s), 8.09 (3H, bs). C₉H₁₅NO₂ (유리아민)에 대한 LC-MS (ESI)계산값 169.11, 측정값 170.1 [M+H⁺] (100%), 339.2 [2M+H⁺] (50%).

[0515] d) 메틸(1S,2S,3R,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염

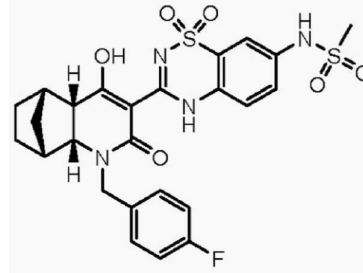


[0516]

[0517] 메틸(1S,2S,3R,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염(1 g, 4.86 mmol)을 메탄올(23 mL)에 첨가하였다. 여기에 초산나트륨 (0.755 g, 9.2 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체(1 g)와 4-플루오로-벤즈알데하이드 (0.571 g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 그 다음 여기에 시아노보소수소화나트륨(0.578 g, 9.2 mmol)을 첨가하고 25 °C 에서 16시간 동안 저어주었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(200 mL)과 초산에틸(300 mL)의 혼합용액에 쏟아넣었다. 진탕 후 두 층을 셀라이트플라그에 통과시켰다. 유기액층을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하고 진공농축하여 메

틸(1S,2S,3R,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (1.11 g, 4.0 mmol, 87%)의 미정제 화합물을 맑은 기름으로 얻었다. C₁₆H₂₀FN₂O₂에 대하여 계산한 LC-MS (ESI)값: 277.15: 측정값: 278.2 [M+H⁺]

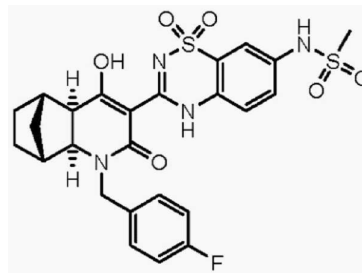
[0518] e) N-{3-[(1R,2R,7S,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0519]

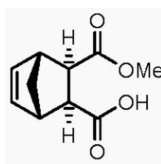
[0520] 메틸(1S,2S,3R,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.087 g, 0.3 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (2.8 mL)에 풀었다. 그 다음 여기에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산 (실시에 1g, 0.1 g, 0.3 mmol에서 서술된 것처럼 제조)를 첨가한 후 N-메틸모르폴린(0.07 mL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 끓고루 풀릴 때까지 거의 5분간 저어주었다. 그 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.061 g, 0.315 mmol)을 첨가하고 25 °C에서 4시간 동안 저어주었다. 여기에 트리에틸아민(0.126 mL, 0.9 mmol)을 첨가한 후 50 °C에서 16시간동안 저어주었다. 25 °C까지 식힌 후 용액을 초산에틸(25 mL)로 희석시키고 1.0 M 염산수용액 (2 × 25 mL)과 소금물 포화용액(10 mL)으로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후 진공농축하여 황금빛 기름을 얻었다. 얻어진 기름을 메탄올(4 mL)에 풀고 저어주면서 1.0 M 염산수용액(4 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 진공 여과하여 고체를 모은후 진공건조하여 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2R,7S,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(0.0781 g, 0.139 mmol, 46%)를 흰 가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.23 - 1.48 (6H, m), 2.67 - 2.68 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.24 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.12 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 5.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.57 - 7.60 (2H, m), 10.18 (1H, s). C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ 560.12에 대하여 계산한 LC-MS (ESI)값: 측정값: 561.3 [M+H⁺]. ee = 99% [HPLC-분석: r.t.에서 Chiralpak AS-RH 4.6 x 250 mm, 5마이크론, 용매A - 용매B (농도구배표를 보시오), 0.8 mL/분, 310 nm, t₁ = 7.58분, t₂ = 10.08분(기본)].

[0521] 실시예6: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데칸-5-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0522]

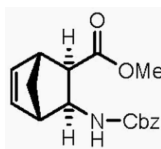
[0523] a) (1S,2S,3R,4R)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산



[0524]

[0525] 출발물질(a)는 J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6991에서 서술한 것처럼 만들었다. 시스-5-노르보르넨-엑소-2,3-디카복실산무수물(5 g, 30.45 mmol)을 톨루엔과 사염화탄소(610 mL)의 1:1 혼합물에 현탁하였다. 반응혼합물을 10분간 저어주었다. 여기에 키닌 (10.87 g, 33.5 mmol)을 첨가한후 플라스크를 탈가스처리하고 질소를 채웠다. 반응용액을 -55 °C까지 냉각시켰다. 그다음 저으면서 메탄올(3.7 mL, 91.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -55 °C에서 16 시간동안 저어주었다. 25 °C까지 가열하고 혼합물이 거품이 일 때까지 진공농축하였다. 거품을 초산 에틸(400 mL)와 1.0 M 염산 수용액(400 mL)의 혼합용에 풀었다. 층들이 분리되면 유기액층을 1.0 M 염산수용액 (2 × 200 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하였다. 그 다음 황산마그네슘으로 건조하고 여과한후 진공농축하여 목적하는 생성물, (1S,2S,3R,4R)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 (5.95 g, 30.3 mmol, 99%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 1.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.51 (2H, d, J = 1.6 Hz), 2.95 (2H, bs), 3.52 (3H, s), 6.17 - 6.21 (2H, m), 12.16 (1H, s).

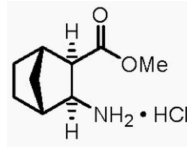
[0526] b) 메틸(1R,2R,3S,4S)-3-[[벤질옥시)카보닐]아미노]바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염



[0527]

[0528] (1S,2S,3R,4R)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 (5.9 g, 30 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란 (133 mL)에 풀었다. 플라스크를 탈가스처리하고 질소를 채워 반응혼합물을 0 °C까지 냉각시켰다. 여기에 트리에틸아민 (12.64 mL, 90 mmol)을 첨가한후 저으면서 에틸클로로포름산염(5.72 mL, 60 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 즉시 침전이 생기기 시작하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간동안 저어주었다. 나트륨아지드(5.86 g, 90 mmol)를 물(40 mL)에 풀고 이것을 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 반응혼합물을 0 °C에서 5분간 저어주었다. 얼음욕을 제거하고 반응혼합물을 25 °C까지 가열한 다음 2시간동안 저어주었다. 그 다음 혼합물을 물 (300 mL)에 쏟고 생성물을 초산에틸(300 mL)로 추출하였다. 그 다음 유기액층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한후 진공농축하여 얻은 밤색의 기름을 얻었다. 기름을 무수 벤젠(66 mL)에 풀고 질소속에서 저으면서 2시간동안 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시킨후 진공농축하여 연한 밤색의 기름을 얻었다. 기름을 다이클로로메탄(40 mL)에 풀고 여기에 벤질알콜(3.41 mL, 33 mmol)을 첨가한 다음 트리에틸아민 (8.44 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 질소속에서 16시간동안 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시킨후 진공농축하여 걸죽한 기름을 얻었다. 플래쉬크로마토그래피법 (Merck 실리카겔60, 40-63 μm; 1번째컬럼: 3:1 헥산/초산에틸; 2번째컬럼: 2:4:1 다이클로로메탄/헨탄/디에틸에터)으로 정제하여 목적하는 생성물, 메틸(1R,2R,3S,4S)-3-[[벤질옥시)카보닐]아미노]바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염(6.95 g, 23.09 mmol, 77%)을 연한 노란색 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.59 (1H, d, J = 9.3 Hz), 1.96 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.75 (1H, s), 2.96 (1H, s), 3.59 (3H, s), 4.01 (1H, t, J = 8.5 Hz), 5.09 (2H, q, J = 10.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.17 - 6.22 (2H, m), 7.29 - 7.36 (5H, m). C₁₇H₁₉NO₄ 에 대한LC-MS (ESI)계산값: 301.13, 측정값: 258.1 (100%), 302.2 [M+H⁺] (70%), 603.5 [2M+H⁺] (20%).

[0529] c) 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노}바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염



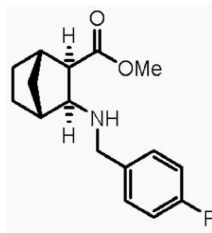
[0530]

[0531]

메틸(1R,2R,3S,4S)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노}바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염(1 g, 3.32 mmol)을 초산에틸(15 mL)에 풀었다. 탄소(120 mg)에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구로 수소가스를 채웠다. 반응혼합물을 25°C에서 16시간 동안 저어주었다. 반응혼합물을 셀라이트플라그로 통과시키고 여액을 진공농축하여 걸죽하고 맑은 기름을 얻었다. 기름을 디에틸에터(10 mL)에 풀고 세계 저어주면서 여기에 디에틸에터(18 mL)와 염화수소의 1,4-디옥산(1.8 mL) 4.0 M 용액의 혼합용액을 방울방울 첨가하였다. 이때 목적하는 생성물이 흰고체로 침전되기 시작하였다. 디에틸에터(10 mL)를 더 첨가하고 반응혼합물을 다시 10분동안 저어주었다. 침전을 진공여과하여 모은 다음 디에틸에터(2 × 8 mL)로 다시 세척하였다. 그 다음 1시간 동안 진공건조하여 목적하는 생성물인 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염(0.64 g, 3.11 mmol, 94%)을 흰가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.17 - 1.27 (3H, m), 1.40 - 1.61 (2H, m), 1.91 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.36 (1H, d, J = 4.1 Hz), 2.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 2.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.30 - 3.38 (1H, m), 3.61 (3H, s), 8.05 (3H, bs). C₉H₁₅NO₂ (유리아민)에 대한LC-MS (ESI)계산값:169.11, 측정값: 170.3 [M+H⁺] (100%), 339.3 [2M+H⁺] (50%).

[0532]

d) 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노}바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



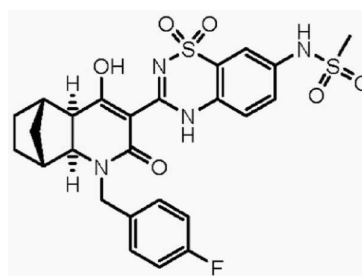
[0533]

[0534]

메틸(1S,2R,3S,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염 (실시에 6c, 0.5 g, 2.43 mmol에서 서술한 것과 같은 방법으로 만들었다.)을 메탄올(12 mL)에 풀었다. 초산나트륨(0.4 g, 4.86 mmol)을 첨가한 후 4Å 분말 분자체(0.5 g)과 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.302 g, 2.43 mmol)를 첨가하였다. 시아노붕소수소화나트륨(0.305 g, 4.86 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(200 mL)과 초산에틸(300 mL)의 혼합물에 쏟았다. 진탕후 생긴 두층의 용액들을 셀라이트플라그로 통과시켰다. 그 다음 유기액층을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한후 진공농축하여 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노}바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염(0.663 g, 2.39 mmol, 98%)을 맑은 기름으로 얻었다. C₁₆H₂₀FNO₂ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값: 277.15; 측정값: 278.2 [M+H⁺]

[0535]

e) N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



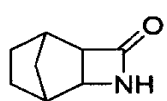
[0536]

[0537] 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.6 g, 2.16 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(20 mL)에 풀었다. 여기에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산 (실시예 1g, 0.72 g, 2.16 mmol에서 서술한 것과 같은 방법으로 만들었다.)을 첨가한 후 N-메틸모르폴핀(0.5 mL, 4.54 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물이 고루 풀릴 때까지 대략 5분 동안 저어주었다. 그 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.435 g, 2.27 mmol)을 첨가하고 25 °C에서 45분 동안 저어주었다. 여기에 트리에틸아민(0.91 mL, 6.48 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 16시간 동안 저어주었다.

[0538] 25 °C까지 식힌후 용액을 초산에틸(300 mL)로 희석시키고 1.0 M 염산수용액(3 × 300 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한후 진공농축하여 황금빛의 기름을 얻었다. 플래쉬크로마토그래피법(Merck 실리카겔60, 40-63μm, 0 ~ 0.75% 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 생성물을 흰거품으로 얻었다. 거품을 메탄올(10 mL)에 풀고 여기에 저어주면서 1.0 M 염산용액(20 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 진공여과하여 고체를 모은후 진공건조하여 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (0.573 g, 1.02 mmol, 47%)을 흰가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.16 - 1.22 (2H, m), 1.37 - 1.65 (4H, m), 2.49 - 2.53 (1H, m), 2.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.05 (3H, s), 3.52 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.41 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.32 (2H, dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 5.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.55 - 7.57 (2H, m), 10.17 (1H, s). C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값: 560.12, 측정값 561.3 [M+H]⁺. ee = 90% [HPLC-분석: r.t.에서 Chiralpak AS-RH 2.1 x 150 mm, 5마이크론, 용매 A - 용매B (농도구배표를 보시오), 0.3 mL/분, 312 nm, t₁ = 4.3분(major), t₂ = 6.0 분].

[0539] 이와 달리 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드를 다음과 같이 만들수 있다.

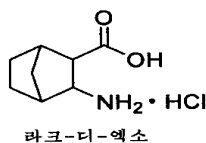
[0540] f) (라크-다이-엑소)-3-아자-트라이사이클로[4.2.1.0^{2,5}]노난-4-온



라크-다이-엑소

[0541] 바이사이클로[2.2.1]헵텐-2(1000 g, 10.6 mol)를 초산에틸(1.7 L)풀고 얻어진 용액을 0 °C까지 냉각시켰다. 0-20 °C에서 클로로술폰닐이소시아나산염 (969 mL, 11.1 mol)을 30분 이상 첨가하였다. 반응혼합물을 25 °C까지 가열하고 4시간동안 저어준 다음 0 °C로 냉각시켰다. 0-20 °C에서 아황산나트륨(1500 g, 11.9 mol)수용액(6 L)을 첨가하였다. 젓빛의 현탁액이 생기는데 이것을 25 °C에서 30분동안 저어준 후 다시 0 °C로 냉각시켰다. 0-15 °C에서 반응계에 50% 수산화나트륨수용액(1.6 L, 30.3 mol)을 첨가하여 pH가 7이 되게 하였다. 여기에 다시 탄산나트륨포화수용액(300 mL)을 첨가하여 용액에 pH를 7.5-8.0이 되도록 하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 초산에틸(3 × 2 L)로 세척한 다음 고체를 버렸다. 초산에틸로 여러번 추출한 다음 추출액을 모아 소금물포화용액(2 L)으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켜 여과하였다. 마를때까지 진공농축하여 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-아자-트라이사이클로[4.2.1.0^{2,5}]노난-4-온(1220 g, 8.9 mol, 84%)을 흰색 유리모양 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 - 1.11 (2H, m), 1.24 (1H, dt, J₁ = 10.9 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 1.51 - 1.72 (3H, m), 2.37 - 2.37 (1H, m), 2.43-2.44 (1H, m), 2.99-3.00 (1H, m), 3.40 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.73 (1H, bs).

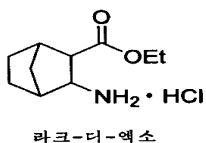
[0543] g) (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염



[0544]

[0545] (라크-다이-엑소)-3-아자-트라이사이클로[4.2.1.0^{2,5}]노난-4-온(23.37 g, 170.4 mmol)에 12.0 M 염산수용액(150 mL)을 첨가하였다. 반응혼합물을 25 °C에서 12시간동안 저어주었다. 용매를 진공속에서 증발시키고 미정제 화합물을 고진공상태에서 0.5시간 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 아세톤에 분산시키고 여과하여 (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염산염(28.43 g, 148.3 mmol, 87%)을 흰색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 - 1.26 (3H, m), 1.42 - 1.59 (2H, m), 1.87 (1H, d, J = 10.3 Hz), 2.33 (1H, d, J = 3.4 Hz), 2.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.23 - 3.26 (1H, m), 7.93 (3H, bs), 12.73 (1H, bs).

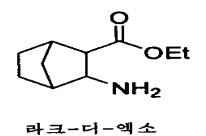
[0546] h) (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 염산염



[0547]

[0548] -10 °C에서 무수에탄올 (75 mL)에 염화티오닐염화물(4.1 mL, 54.5 mmol)을 첨가한후 여기에 (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염산염 (9.60 g, 50.1 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 반응혼합물을 0 °C에서 1시간동안, 25 °C에서 4시간동안 저은후 0.5시간동안 환류시키면서 가열하였다. 용액을 진공농축시키고 고진공건조하여 (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터염산염 (11.01 g, 50.1 mmol, 100%)미정제 화합물을 회색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 - 1.27 (3H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 - 1.57 (2H, m), 1.91 (1H, d, J = 10.0 Hz), 2.36 (1H, d, J = 3.9 Hz), 2.42 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.00 - 4.13 (2H, m), 8.06 (3H, bs).

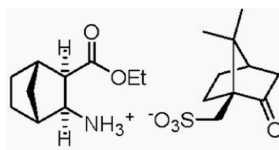
[0549] i) (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터



[0550]

[0551] (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 염산염 (11.01 g, 50.1 mmol)에 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 0.5시간동안 저어주었다. 미정제 생성물을 초산에틸(3 × 100 mL)로 추출하였다. 용액을 황산마그네슘으로 건조시켜 여과한후 진공속에서 농축한 다음 고진공 건조시켜 (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터미정제 화합물 (8.17 g, 44.6 mmol, 89%)을 밤색기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 - 1.26 (3H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 - 1.62 (2H, m), 1.86 (2H, bs), 1.95 (1H, dt, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 1.9 Hz), 2.09 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 2.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.24 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.09 - 4.21 (2H, m).

[0552] j) (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄(1'S)-(+)-10-캄포술폰산염



[0553]

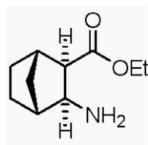
[0554] 50-75 ° C에서 (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 (408.47 g, 2.98 mol)의 초산에틸(500 mL)용액에 (1S)-(+)-10-캄포술폰산(691.70 g, 2.98 mol)의 에탄올(800 mL)용액을 30분 이상 첨가하였다. 얻어진 용액을 70 ° C에서 1시간 동안 저어주었다. 55 ° C보다 높은 온도에서 초산에틸(2.7 L)를 더 첨가하였다. 용액을 50 ° C까지 냉각시키고 (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염 (ca. 20 mg)결정을 첨가하였다. 혼합물을 25 ° C까지 냉각시키고 16시간 동안 저어주었다. 현탁액을 여과하고 젖은 여과찌기를 초산에틸(2 × 500 mL)로 세척하였다. 미정제 화합물을 에탄올(600 mL)과 초산에틸(3 L)로 재결정화하여 목적하는 생성물, (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염 (334.84 g, 0.806 mol, 27%, >99.5% de)을 흰 고체로 얻었다.

[0555] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.32-1.43 (4H, m), 1.58-1.75 (3H, m), 1.89 (1H, d, J = 17.7 Hz), 1.95-2.07 (3H, m), 2.33 (1H, dt, J₁ = 18.4 Hz, J₂ = 3.9 Hz), 2.53 (1H, s), 2.58-2.65 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 2.9 Hz), 2.76-2.79 (2H, m), 3.26 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.60 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.14-4.27 (2H, m), 7.80 (3H, bs).

[0556] 이와 달리 (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염을 다음과 같이 제조할 수 있다.

[0557] (라크-다이-엑소)-3-아자-트라이사이클로[4.2.1.0^{2,5}]노난-4-온 (실시예 6f, 1220 g, 8.9 mol에서 서술한것과 같은 방법으로 만들었다.)을 초산에틸(1.7 L)에 풀었다. 반응용액을 50 °C까지 가열하고 (1S)-(+)-10-캄포술폰산(2066 g, 8.9 mol)의 에탄올 (2.5 L)용액을 50-75 ° C에서 30분이상 첨가하였다. 얻어진 용액을 70 ° C에서 2시간동안 저어주었다. 초산에틸(8 L)를 더 첨가하여 거의 온도가 55 ° C보다 높게 하였다. 용액에 (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염 (ca. 100 mg)결정씨를 넣어주었다. 혼합물을 25 ° C까지 식히고 16시간 동안 저어주었다. 여과하여 침전을 모은 후 젖은 여과찌기를 초산에틸(2 × 2 L)로 세척하였다. 미정제 화합물을 25 °C에서 48시간 동안 건조시킨후 에탄올 (2 L)과 초산에틸(2.5 L)로 재결정화하여 목적하는 생성물, (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염 (920 g, 2.21 mol, 25%, >99.9% de)을 흰색 고체로 얻었다.

[0558] k) (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터



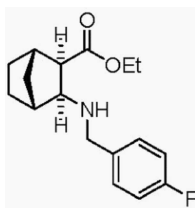
[0559]

[0560] (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염 (2.76 g, 6.64 mmol)에 초산에틸(28 mL)와 탄산나트륨포화수용액 (28 mL)을 첨가하고 반응혼합물을 25 °C에서 0.5시간 동안 저어주었다. 유기액층을 분리하고 수용액층을 초산에틸(2 × 50 mL)로 추출하였다. 추출액을 황산마그네슘으로 건조시켜 여과한후 진공속에서 농축시킨 다음 1시간동안 고진공건조하여 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 (1.15 g, 6.28 mmol, 95%)를 무색기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 - 1.26 (3H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 - 1.62 (2H, m), 1.86 (2H, bs), 1.95 (1H, dt, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 1.9 Hz), 2.09 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 2.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.24 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.09 - 4.21 (2H, m).

[0561] 거울상 이성질체 초과량을 결정하기 위하여 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸

에스터로부터 다음과 같은 방법으로 (S)-만델산염을 얻어냈다. (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(34.2 mg, 0.187 mmol)의 초산에틸(1 mL)용액에 (S)- α -하이드록시 페닐초산 (28.7 mg, 0.187 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 0.5시간 동안 저어주었다. 고체를 여과하여 고진공건조하여 (1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄(S)- α -하이드록시 페닐아세테이트(11.4 mg, 0.034 mmol, 18%, de = 97%)를 흰색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 - 1.20 (3H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 - 1.59 (2H, m), 1.79 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.23 (1H, s), 2.46 - 2.48 (2H, m), 3.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.05 - 4.18 (2H, m), 4.89 (1H, s), 5.49 (3H, bs), 7.22 - 7.31 (3H, m), 7.43 (2H, d, J = 6.9 Hz).

[0562] 1) (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터



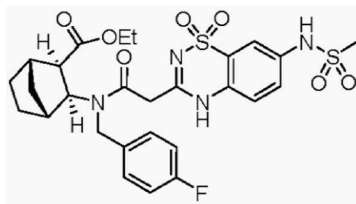
[0563]

[0564] 25 °C에서 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터(1.15 g, 6.28 mmol)의 에탄올 (30 mL)용액에 4-플루오로벤즈알데하이드 (0.68 mL, 6.31 mmol)과 빙초산 (0.4 mL, 6.99 mmol), 시아노붕소수소화나트륨(1.04 g, 15.7 mmol)을 첨가하였다. 3시간동안 저어준 후 혼합물을 초산에틸(50 mL)로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 0.5시간동안에 식혔다. 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 유기액층을 분리하고 물층을 초산에틸(2 × 50 mL)로 추출하였다. 추출액들을 모아 용액의 용매들을 제거하니 고체가 생겼다. 고체를 여과하고 물로 세척한 다음 진공건조하여 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 (1.74 g, 5.97 mmol, 95%)을 흰색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 - 1.16 (2H, m), 1.21 (1H, dt, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45 - 1.61 (2H, m), 1.94 (1H, dt, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 1.9 Hz), 2.28 (1H, d, J = 3.9 Hz), 2.43 (1H, d, J = 3.3 Hz), 2.60 (1H, dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 1.5 Hz), 2.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.66 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.80 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.97 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.1 Hz).

[0565] 이와 달리 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터를 다음과 같이 제조할 수 있다.

[0566] (1,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-아미늄 (1'S)-(+)-10-캄포술폰산염 (실시예 6j, 2000 g, 4.81 mol)에서 언급된 것과 같은 방법으로 제조)과 가루상태의 탄산칼륨 (1320 g, 9.62 mol)을 초산에틸 (20 L)에 현탁시켰다. 현탁액을 25 °C에서 16시간 동안 저어주고 여과하였다. 초산에틸 여액을 진공농축하여 유리아민(1050 g)을 액체로 얻었다. 얻은 액체를 에탄올 (10 L)에 풀고 4-플루오로벤즈알데하이드(558 mL, 5.3 mol)와 초산(362 mL, 6.3 mol)을 첨가하니 계의 온도가 28-30 °C로 높아졌다. 용액을 25 °C로 식히고 30분 동안 저어주었다. 시아노붕소수소화나트륨(756 g, 12.03 mol)의 에탄올(5 L) 탁한 용액을 20분 동안 첨가하니 계안의 온도가 45-50 °C로 올라갔다. 반응혼합물을 25 °C까지 식히고 16시간 동안 저어주었다. 반응혼합물의 부피가 약 13-14L되도록 혼합물을 진공농축하였다. 여기에 물(1-2 L)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 진공농축하였다. 그 다음 저어지면서 포화 중탄산나트륨 수용액(4 L)과 물(4 L)를 첨가하였다. 여기에 다시 수산화나트륨탄산염포화 수용액(~500 mL)을 첨가하여 용액의 pH가 8.0-8.5이 되도록 하였다. 반응혼합물을 1시간동안 저어주고 여과하여 고체를 모은후 젖은 여과찌기를 물(2 L)로 세척하였다. 고체를 35 °C에서 64시간동안 진공건조하여 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 (1350 g, 4.63 mol, 96%)를 흰고체로 얻었다.

[0567] m) (1S,2R,3S,4R)-3-((4-플루오로벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터



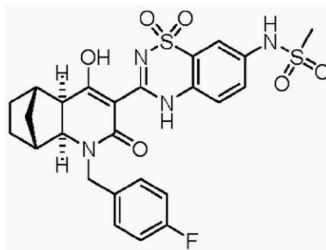
[0568]

[0569]

N,N-다이메틸프로피라미드 (3.0 mL)의 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터(100.6 mg, 0.345 mmol)용액에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(120.8 mg, 0.362 mmol, 실시예1g 에서 서술한 것과 같은 방법으로 제조)와 4-다이메틸아미노피리딘(10.6 mg, 0.086 mmol), 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드염산염(70.9 mg, 0.362 mmol)을 첨가하였다. 25 °C에서 12시간동안 저어준 후 혼합물을 초산에틸로 희석하고 1.0 M 염산수용액을 첨가하여 pH가 1이 될때까지 산성화시켰다. 유기액층을 분리해내고 물층을 초산에틸(2 × 20 mL)로 추출하였다. 유기액층을 모아 황산마그네슘으로 말리고 여과한 후 진공농축한 다음 고진공건조하여 생성물 (1S,2R,3S,4R)-3-((4-플루오로벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 미정제 화합물을 회기한 노란색기름으로 얻었다. 미정제 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. C₂₇H₃₁N₄O₇S₂ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값 606.16, 측정값 607.2 [M+H]⁺.

[0570]

n) N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아미드



[0571]

[0572]

(1,2R,3S,4R)-3-((4-플루오로벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 미정제 화합물의 무수에탄올(3 mL)용액에 21 중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올(0.51 mL, 1.37 mmol) 용액을 첨가하였다.

[0573]

60 °C에서 2시간 동안 저어 준 다음 혼합물을 초산에틸로 희석시키고 1.0M의 염산수용액을 첨가하여 용액이 pH 1 되게 산성화시켰다. 유기액층을 분리하고 수용액층을 초산에틸(2 x 20mL)로 추출하였다. 유기액층을 모아 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공농축하였다. 미정제 혼합물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(텔레딘 이스코 레디세프 컬럼; 0 부터 100%까지의 초산에틸에 헥산용액)으로 정제하여 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아미드(131.5mg, 0.235mmol, 68% 두단계이상)를 회백색고체로 얻었다.¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.28(2H, d, J=11.0Hz), 1.47(1H, t, J=10.8Hz), 1.57-1.74(3H, m), 2.56(1H, d, J=3.2Hz), 2.75(1H, d, J=2.3Hz), 2.96(1H, d, J=9.2Hz), 3.02(3H, s), 3.58(1H, d, J=9.2Hz), 4.42(1H, d, J=15.5Hz), 5.03(1H, d, J=15.7Hz), 7.04(2H, t, J=8.5Hz), 7.31(2H, dd, J₁=7.9Hz, J₂=5.5Hz), 7.37(1H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H, dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.3Hz), 7.69(1H, d, J=2.3Hz), C₂₅H₂₅N₄O₆S₂에 대한 LC-MS(ESI)계산값: 560.12; 측정값은 561.4[M+N]이다. ee=98.5%[HPLC-분석:카이럴 팩크 AS-RH 2.1 x 150mm, 실온에서 5마이크론, 용매A-용매B(농도구배표를 보시오.), 0.3mL/분, 312nm, t₁=7.58분(기본), t₂=8.95분]

[0574]

이와 달리 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로

[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]}-메탄술폰아마이드는 다음과 같이 만들수 있다.

[0575]

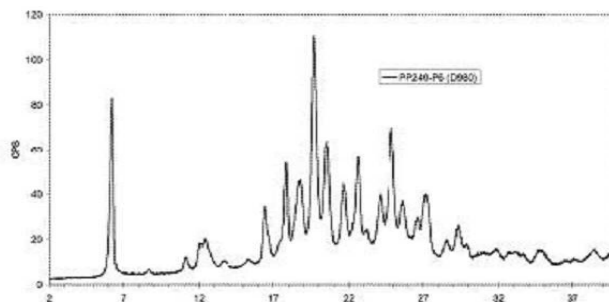
(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(실시예1g에서 서술한 것과 같이 제조, 1.88kg, 5.63mol)과 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(실시예61에서 서술한것과 같이 만들었다. 1.72kg, 5.91mol)를 23℃에서 아세트니트릴(18.8L)에 풀었다. 여기에 N-메틸모르폴린(1.25kg, 12.4mol)을 첨가하고 결과로 생긴 현탁액을 23℃에서 1시간 동안 저어주었다. 현탁액을 0℃까지 냉각시키고 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드염산염(1.19kg, 6.20mol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간동안 저어준 다음 23℃까지 가열하고 밤새 저어주었다. 여기에 트리에틸아민(1.88kg, 18.6mol)을 첨가한 다음 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 45℃의 진공속에서 부분농축한 다음 초산에틸(22.5L)로 희석시키고 2.0M의 염산수용액으로 세척하였다. 결과의 생긴 수용액류분을 초산에틸(2 x 9.4L)으로 추출하였다. 유기액층들을 모아 1.0M의 염산수용액(10.4 L)로 세척한 다음 물(18.8 L)로 세척하였다. 결과 얻어진 유기액류분을 셀라이트(600g)로 여과한 다음 여액을 45℃의 진공속에서 부분농축하였다. 찌꺼기에 무수에탄올(5.6L)을 첨가한 다음 혼합물을 50℃에서 저어주면서 가열하였다. 결정화가 시작될 때까지 다이클로로메탄(400mL)을 조금씩 첨가하였다. 무수에탄올(20.7L)을 1시간 이상 조금씩 첨가하고 결과 생긴 혼합물을 23℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 여과한 다음 고체를 무수에탄올(1.9L)로 세척하였다. 고체를 45℃에서 진공건조하여 목적의 생성물인 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]}-메탄술폰아마이드(2.46kg, 4.39mol, 78%)를 회백색 고체로 얻었다.

[0576]

x선 자료-그래프 1은 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소]-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]}-메탄술폰아마이드(실시예6에서 kg단위로 제조)의 x선 회절을 보여준다. x선 그래프에서 회절 2θ의 각을 x축에, 그리고 봉우리의 세기를 y축에 그렸다. x선 회절 그래프에서 제일 세기가 강한 선은 6.2° 과 17.9° , 19.7° , 20.5° , 22.6° , 24.8° ±0.3° 의 각도에서 얻어졌으며 세기가 보다 낮은 선은 12.4° 와 16.5° , 18.7° , 21.6° , 23.2° , 24.1° , 25.6° , 26.6° , 27.1° , 28.5° , 29.3° 에서 얻어졌다.

[0577]

그래프 1. 분말 x선 회절

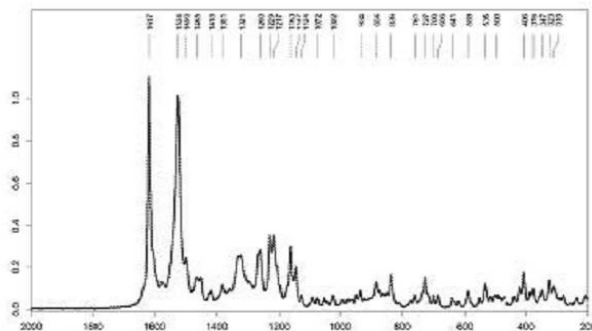


[0578]

[0579]

IR 자료-그래프 2는 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-히드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]}-메탄술폰아마이드(실시예6에서 kg단위로 제조)의 FT-라만 스펙트럼을 보여준다. 여기서 보다 큰 RT 대역은 1617과 1524, 1321, 1260, 1229, 1217, 1163cm⁻¹이고, 보다 작은 RT 대역은 1498과 1465, 1147, 836, 727, 406cm⁻¹이라는 특징이 있다.

[0580] 그래프 2. IR-라만 스펙트럼



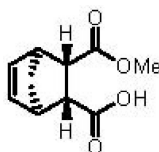
[0581]

[0582] 실시예7: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]}-메탄술폰아마이드



[0583]

[0584] a) (1R,2R,3S,4S)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산

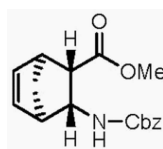


[0585]

[0586] J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6991에서 서술한 것과 같이 출발물질을 만들었다. 시스-5-노르보르넨-엑소-2,3-디카복실산 무수물 (5 g, 30.45 mmol)을 톨루엔과 사염화탄소(150 mL)의 1:1의 혼합물에 현탁시켰다. 혼합물을 10분 동안 저어주었다. 퀴닌 (10.9 g, 33.5 mmol)을 첨가하고 플라스크를 탈가스화한 다음 질소를 채웠다. 용액을 -55 °C까지 냉각하였다. 저어주면서 메탄올 (3.7 mL, 91.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -55 °C에서 16시간 동안 저어준 다음 25 °C까지 가열하고 진공속에서 거품이 될 때까지 농축시켰다. 거품을 초산에틸(400 mL)과 1.0 M의 염산수용액 (400 mL)의 혼합물에 풀었다. 층들을 분리하고 유기액층을 1.0 M의 염산수용액 (2 × 100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 더 세척한 다음 황산마그네슘위에서 건조시키고 여과한 다음 진공속에서 농축시켜 목적의 생성물인 (1R,2R,3S,4S)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 (5.92 g, 30.2 mmol, 99%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.29 (1H, d, J = 10.2 Hz), 1.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.47 - 2.49 (2H, m), 2.93 - 2.94 (2H, m), 3.51 (3H, s), 6.15 - 6.20 (2H, m), 12.15 (1H, s).

[0587]

b) 메틸 (1S,2S,3R,4R)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산



[0588]

[0589] 중간체는 Synthesis 2001, 11, 1719-1730에서 서술한 것과 같이 만들었다. (1R,2R,3S,4S)-3-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 (5.9 g, 30 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(133 mL)에 풀었다. 플라

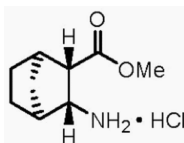
스크를 탈가스화하고 질소로 채운 다음 혼합물을 0 °C까지 냉각시켰다. 여기에 트리에틸아민 (12.64 mL, 90 mmol)을 첨가하고 세계 저어주면서 클로로포름산에틸 (5.72 mL, 60 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 즉시 침전이 생겼다. 혼합물을 0 °C에서 1시간동안 저어주었다. 나트륨아지드(5.86 g, 90 mmol)를 물(40 mL)에 풀고 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 저어주었다. 얼음욕조를 제거하고 혼합물을 25 °C까지 가열한 다음 2시간 동안 계속 저어주었다. 혼합물을 물(300 mL)에 쏟아 붓고 생성물을 초산에틸(350 mL)로 추출하였다. 유기액층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축시켜 맑은 밤색의 기름을 얻었다.

[0590]

이 기름을 무수 벤젠 (66 mL)에 풀고 질소속에서 2시간동안 저어주면서 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시키고 용액을 진공속에서 농축시켜 맑은 노란색의 기름을 얻었다. 이 기름을 다이클로로메탄 (40 mL)에 푼 다음 여기에 벤질 알콜(3.41 mL, 33 mmol)을 첨가하고 이어 트리에틸아민 (8.44 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 질소속에서 16시간동안 환류시켰다. 용액을 25 °C까지 냉각하고 진공농축시켜 걸쭉한 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 겔60, 40-63 μm; 첫번째 컬럼: 3:1 헥산/초산에틸; 두번째 컬럼: 2:4:1 다이클로로메탄/펜탄/디에틸 에터)으로 정제하여 목적의 생성물인 메틸 (1S,2S,3R,4R)-3-((벤질옥시)카보닐)아미노}바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염 (6.195 g, 20.58 mmol, 69%)을 희미한 노란색기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 (1H, d, J = 9.4 Hz), 1.97 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 2.75 (1H, s), 2.96 (1H, s), 3.60 (3H, s), 4.02 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.09 (2H, q, J = 10.5 Hz), 5.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.18 - 6.23 (2H, m), 7.29 - 7.37 (5H, m). C₁₇H₁₉NO₄ 에 대한 LC-MS (ESI) 계산값: 301.13이고 측정값은 258.1 (100%), 302.2 [M+H⁺] (70%), 603.4 [2M+H⁺] (20%)이다.

[0591]

c) 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 염산염



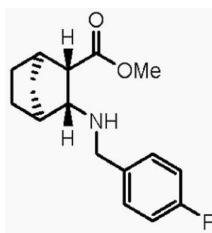
[0592]

[0593]

메틸 (1S,2S,3R,4R)-3-((벤질옥시)카보닐)아미노}바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산염 (1 g, 3.32 mmol)을 초산에틸(15 mL)에 풀었다. 여기에 탄소(120 mg)에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스화하고 기구를 통하여 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 16시간동안 저어주었다. 반응혼합물을 셀라이트 플라그를 통과시키고 여액을 진공속에서 농축시켜 걸쭉하고 맑은 기름을 얻었다. 이 기름을 디에틸에터 (10 mL)에 푼다음 이것을 4.0 M의 염산의 1,4-디옥산(1.8 mL, 7.2 mmol)용액과 디에틸 에터 (18 mL)의 혼합용액에 세계 저어주면서 방울방울 첨가하였다. 목적하는 생성물이 하얀 고체로 침전되기 시작하였다. 여기에 디에틸에터 (10 mL)을 더 첨가하고 혼합물을 10분동안 저어주었다. 진공여과하여 침전을 회수하고 디에틸에터 (2 × 8 mL)로 더 세척하였다. 이 고체를 진공속에서 한시간동안 더 건조시켜 목적의 생성물인 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염 (0.554 g, 2.7 mmol, 81%)을 흰색의 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.18 - 1.27 (3H, m), 1.37 - 1.61 (2H, m), 1.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.35 (1H, d, J = 3.8 Hz), 2.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 2.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.29 - 3.34 (1H, m), 3.61 (3H, s), 8.03 (3H, bs). C₉H₁₅NO₂ (아민이 없는) 에 대한 LC-MS (ESI) 계산값: 169.11이고 측정값은 170.3 [M+H⁺] (100%), 339.3 [2M+H⁺] (50%)이다.

[0594]

d) 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



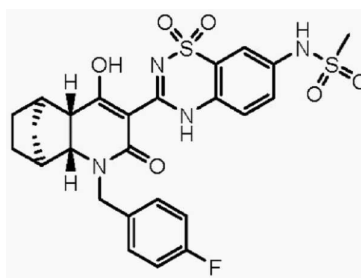
[0595]

[0596]

메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 염산염 (0.5 g, 2.43 mmol)을 메탄올 (12 mL)에 풀었다. 여기에 초산나트륨(0.4 g, 4.86 mmol)을 첨가하고 4Å의 분말 분자체와 4-플루오로-벤즈알데하이드 (0.302 g, 2.43 mmol)를 첨가하였다. 시아노붕소산화나트륨(0.305 g, 4.86 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 3시간동안 저어주었다. 반응혼합물을 초산에틸(300 mL)에 쏟아 붓고 포화 중탄산나트륨 수용액(200 mL)을 넣어 진탕하였다. 두 층을 셀라이트플라그에 통과시켰다. 유기액층을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말려 여과한 다음 진공속에서 농축시켜 미정제 생성물로서 메틸(1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염(0.675 g, 2.43 mmol, 99%)을 맑은 기름으로 얻었다. C₁₆H₂₀FN₂O₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값: 277.15이고 측정값은 278.2 [M+H]⁺이다.

[0597]

e) N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥시-1,4-다이하이드로-1 λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드



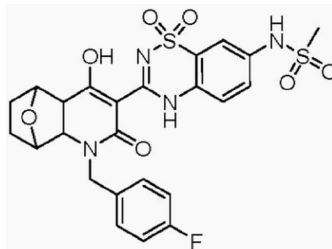
[0598]

[0599]

메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.6 g, 2.16 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (20 mL)에 풀었다. 여기에 (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥시-1,4-다이하이드로-1 λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-초산 (실시에 1g에서 서술한 것과 같이 만들었다. 0.72 g, 2.16 mmol)을 첨가하고 이어 N-메틸모르폴린(0.5 mL, 4.54 mmol)을 첨가하였다. 모든 물질이 고루 풀릴 때까지 약 5분동안 혼합물을 저어주었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.435 g, 2.27 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 45분동안 저어주었다. 여기에 트리에틸아민 (0.91 mL, 6.48 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 25 °C까지 냉각시키고 용액을 초산에틸(300 mL)로 희석한 다음 1.0 M의 염산수용액 (3 × 300 mL)과 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말리고 여과하고 진공속에서 농축시켜 황금색의 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 겔60, 40-63 μm, 0 에서 0.75%까지의 메탄올의 다이클로로 메탄용액)으로 정제하여 생성물을 흰색의 거품으로 얻었다. 거품을 메탄올 (10 mL)에 풀고 이 용액을 저어주면서 여기에 1.0 M의 염산수용액 (20 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 진공여과하여 회수하고 진공속에서 더 건조하여 목적의 생성물인 N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥시-1,4-다이하이드로-1 λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드 (0.592 g, 1.06 mmol, 49%)를 흰색의 가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.15 - 1.22 (2H, m), 1.39 - 1.61 (4H, m), 2.49 - 2.55 (1H, m), 2.62 - 2.63 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.05 (3H, s), 3.52 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 5.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ =

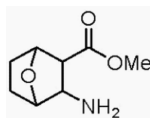
2.4 Hz), 7.55 - 7.57 (2H, m), 10.17 (1H, s). $C_{25}H_{25}FN_4O_6S_2$ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값:560.12이고 측정값은 561.3 [M+H]⁺이다. ee = 96% [HPLC-분석: 카이럴팩 AS-RH 2.1 x 150 mm, 5 실온에서 마이크론, 용매A - 용매B (농도구배표를 보시오.), 0.3 mL/분, 312 nm, t1 = 4.3 분, t2 = 6.0 분(기분)].

[0600] 실시예8: (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥시-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드



[0601]

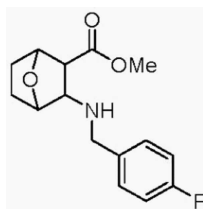
[0602] a) (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸에스터



[0603]

[0604] (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산(1.0 g, 6.37 mmol)의 무수 메탄올과 벤젠 (1:1, 20 mL)용액을 저어주면서 2.0 M의 (트리메틸실릴)디아조메탄의 디에틸 에터 (6.37 mL, 12.7 mmol)용액을 방울방울 첨가한다. 결과의 혼합물을 진공속에서 1시간동안 농축시켜 목적의 생성물인 (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (1.02 g, 5.85 mmol, 94%)를 무색의 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.59 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz).

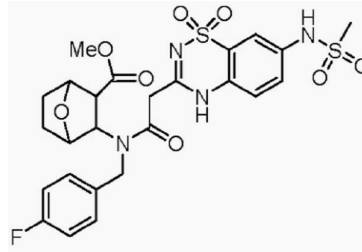
[0605] b) (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸에스터



[0606]

[0607] 질소분위기, 25 °C에서 4-플루오로-벤즈알데하이드 (0.62 mL, 5.85 mmol)을 (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (1.02 g, 5.85 mmol)의 무수의 메탄올 (20 mL)용액에 첨가하였다. 반응혼합물을 10분동안 저어준 다음 빙초산 (0.8 mL)과 시아노붕수소화나트륨 (920 mg, 14.6 mmol)을 차례로 첨가하고 결과의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 저어주었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 쏟아 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합된 유기액층을 소금물포화용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조하였으며 여과하고 진공속에서 농축시켰다. 찌끼를 높은 진공속에서 건조하여 목적의 화합물인 (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (1.40 g, 5.02 mmol, 86%)를 무색의 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.73 (4H, m), 2.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.99 (2H, m), 7.26 (2H, m).

[0608] c) (라크-다이-엑소)-3-((4-플루오로-벤질)-[2-(7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-아세틸]-아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터



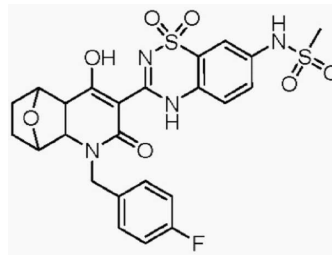
[0609]

[0610]

(라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (190 mg, 0.68 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(4 mL)용액을 저어주면서 질소분위기에서 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-초산 (실시예1g에서 서술한 것과 같이 제조, 185 mg, 0.55 mmol)과 N-메틸모르폴린(149μl, 1.36 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (130 mg, 0.68 mmol)을 차례로 첨가하였다. 25 °C에서 3시간동안 저어준 다음 반응혼합물을 1.0 M의 염산수용액에 쏟아 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합된 유기액층들을 소금물포화용액으로 세척하고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축시켰다. 미정제 생성물인(라크-다이-엑소)-3-((4-플루오로-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-아세틸]-아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터를 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. C₂₅H₂₇FN₄O₈S₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값:594.13이고 측정값은595.2 [M+H⁺]이다.

[0611]

d) (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-메탄술폰아마이드



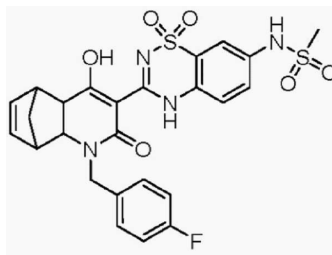
[0612]

[0613]

질소분위기에서 저어주면서 (라크-다이-엑소)-3-((4-플루오로-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-아세틸]-아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터의 무수의 에탄올(8 mL)용액에 21 중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올(0.81 mL, 1.10 mmol)용액을 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 30분 동안 저어준 다음 25 °C 까지 냉각하였다. 혼합물에 1.0 M의 염산수용액(4 mL, 4 mmol)을 천천히 첨가하자 흰 고체가 침전되기 시작하였다. 현탁액을 15분동안 저어주고 여과할때기로 여과한 다음 물로 세척하였다. 고체를 회수하여 높은 진공속에서 건조시켜 분석적으로 순수한 회백색고체 (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-메탄술폰아마이드 (165 mg, 0.29 mmol, 53% 2단계이상)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.67 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.04 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.16 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 9.2 Hz), 7.56 (2H, m), 10.17 (1H, s), 13.89 (1H, s). C₂₄H₂₅FN₄O₇S₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값:562.10이고 측정값은563.4 [M+H⁺]이다.

[0614]

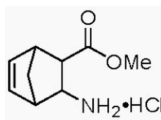
실시예 9: (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5,9-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-메탄술폰아마이드



[0615]

[0616]

a) (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스터 염산염



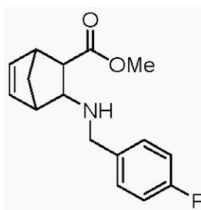
[0617]

[0618]

(라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 염산염 (1 g, 5.27 mmol)을 메탄올 (7 mL)에 풀었다. 여기에 벤젠 (10 mL)을 첨가하고 2.0 M의 (트리메틸실릴)디아조메탄의 다이클로로메탄 (5 mL, 10 mmol)용액을 방울방울 첨가하였다. 노란색의 용액을 25 °C 에서 10분동안 저어주었다. 여기에 2.0 M의 (트리메틸실릴)디아조메탄의 다이클로로메탄 (2 mL, 4 mmol)용액을 더 첨가한 다음 노란색의 용액을 25 °C 에서 10분동안 저어주었다. 용액을 진공속에서 농축시켜 무색의 기름을 얻었다. 이 기름을 메탄올 (15 mL)에 풀고 진공속에서 농축시켜 목적의 생성물인 (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스터 염산염 (1.07 g, 5.25 mmol, 99%)을 노란색 기름으로 얻었다. C₉H₁₃NO₂ (아민이 없음)에 대한 LC-MS (ESI)계산값: 167.09이고 측정값은 168.2 [M+H⁺] (100%), 335.4 [2M+H⁺] (25%)이다.

[0619]

b) (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸에스터



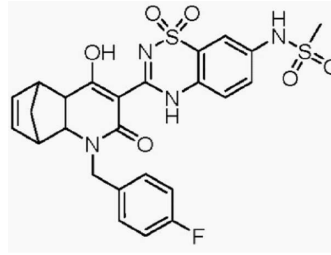
[0620]

[0621]

(라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스터 염산염 (1.07 g, 5.25 mmol)을 메탄올 (23 mL)에 현탁시켰다. 여기에 초산나트륨(0.865 g, 10.54 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체와 4-플루오로-벤즈알데하이드 (0.621 g, 5 mmol)를 첨가하였다. 그 다음 여기에 시아노붕소수화나트륨 (0.662 g, 10.54 mmol) 을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(200 mL)과 초산에틸(200 mL)의1:1 혼합물에 쏟아 부었다. 혼합물을 진탕하고 액층들을 갈라냈다. 유기액층을 소금물 포화용액(50 mL)으로 다시 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켰으며 여과하고 진공속에서 농축시켜 미정제 생성물로서 (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스터 (1.044 g, 3.79 mmol, 76%)를 맑은 기름으로 얻었다. C₁₆H₁₈FNO₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값: 275.13이고 측정값은 276.2 [M+H⁺]이다.

[0622]

c) (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-메탄술폰아마이드



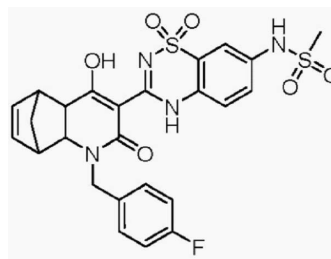
[0623]

[0624]

(라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스테르(0.083 g, 0.3 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (2.8 mL)에 풀었다. 여기에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-초산 (실시예1g에서 서술한 것과 같이 제조, 0.1 g, 0.3 mmol)을 첨가하고 이어 N-메틸모르폴린 (0.07 mL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 모든 물질이 풀릴 때까지 약 5분 동안 저어주었다. 그 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.061 g, 0.315 mmol)을 첨가하고 25 °C에서 45분 동안 저어주었다. 여기에 트리에틸아민 (0.126 mL, 0.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 25 °C까지 냉각한 후 용액을 1.0 M의 염산수용액 (8 mL)으로 희석하였다. 결과의 생긴 침전을 진공여과하여 회수하여 메탄올에 풀고 진공속에서 농축시켜 미정제 생성물을 연한 밤색의 가루로 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 겔60, 40-63 μm, 0 부터0.75%의 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 생성물을 흰색의 거품으로 얻었다. 이 거품을 1:1의 디에틸 에터와 헥산(6 mL)의 혼합용액에 고루 섞고 고체를 진공여과하여 회수하였다. 얻어진 고체를 진공속에서 16시간 동안 건조시켜 목적의 생성물인 (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-메탄술폰아마이드 (40.3 mg, 0.072 mmol, 24%)를 흰가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.37 (1H, d, J = 9.5 Hz), 1.62 (1H, d, J = 9.4 Hz), 2.81 - 2.89 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.19 - 3.40 (4H, m), 4.52 (1H, d, J = 15.5 Hz), 5.04 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.13 (1H, dd, J₁ = 5.5 Hz, J₂ = 3.1 Hz), 6.35 (1H, dd, J₁ = 5.9 Hz, J₂ = 2.5 Hz), 7.14 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.34 (2H, dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 5.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz), 7.54 - 7.59 (2H, m), 10.16 (1H, s). C₂₅H₂₃FN₄O₆S₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값: 558.10이고 측정값은 559.1 [M+H⁺]이다.

[0625]

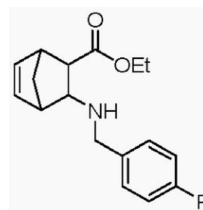
실시예10: (라크-다이-엔도)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-메탄술폰아마이드



[0626]

[0627]

a) (라크-다이-엔도)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 에틸에스터



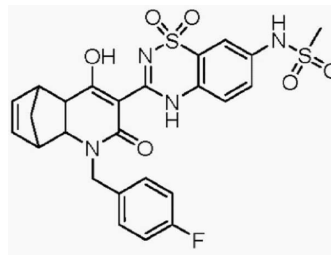
[0628]

[0629]

(라크-다이-엔도)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 에틸 에스터 염산염 (1 g, 4.6 mmol)을 메탄올 (23 mL)에 현탁시켰다. 여기에 초산나트륨(0.753 g, 9.18 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체(1 g)와 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.57 g, 4.59 mmol)를 첨가하였다. 그 다음 시아노붕소수산화나트륨 (0.577 g, 9.18 mmol) 을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 1:1 의 포화 중탄산나트륨 수용액 (200 mL) 과 초산에틸(200 mL)의 혼합물에 쏟아 부었다. 혼합물을 진탕하고 액층들을 갈라냈다. 유기액층을 소금물포화용액(50 mL)으로 더 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켰으며 여과하고 진공속에서 농축시켜 미정제 생성물로서 (라크-다이-엔도)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스터 (1.18 g, 4.08 mmol, 88%)를 맑은 기름으로 얻었다. C₁₇H₂₀FN₂O₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값:289.15이고 측정값은 290.2 [M+H⁺]이다.

[0630]

b) (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드



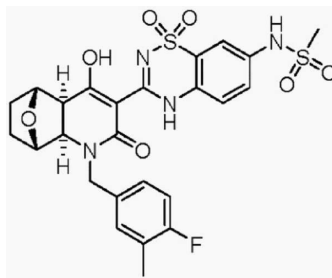
[0631]

[0632]

(라크-다이-엔도)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실산 메틸 에스터 (0.087 g, 0.3 mmol)를 무수의 N,N-다이메틸포름아마이드 (2.8 mL)에 풀었다. 여기에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진3-일)-초산 (실시예1g에서 서술한 것과 같이 제조, 0.1 g, 0.3 mmol)을 첨가하고 이어 N-메틸모르폴린 (0.07 mL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 모든 물질이 풀릴 때까지 혼합물을 약 5분 동안 저어주었다. 그 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.061 g, 0.315 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 45분동안 저어주었다. 트리에틸아민 (0.126 mL, 0.9 mmol) 을 첨가하고 혼합물을 50 °C에서 16시간동안 저어주었다. 용액을 25 °C까지 냉각한후 1.0 M의 염산수용액 (8 mL, 8 mmol)으로 희석하였다. 결과 얻어진 침전을 진공여과하여 회수하여 메탄올에 푼 다음 진공속에서 농축시켜 연한 밤색의 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 겔60, 40-63 μm, 0부터0.75%까지의 메탄올의 다이클로로 메탄) 으로 정제하여 생성물을 흰색거품으로 얻었다. 이 거품을 디에틸에터와 헥산 (6 mL) 의 1:1 의 혼합물에 고루 섞고 결과의 고체를 진공여과하여 회수하였다. 이 고체를 진공속에서 16시간동안 건조하여 목적의 생성물인 (라크-다이-엔도)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드 (69.3 mg, 0.124 mmol, 41%)를 흰 가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 - 1.28 (2H, m), 3.33 - 3.41 (3H, m), 3.92 - 4.00 (1H, m), 4.33 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.89 - 5.92 (1H, m), 6.11 - 6.13 (1H, m), 7.10 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.35 (2H, dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 5.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.48 - 7.50 (2H, m), 10.10 (1H, s). C₂₅H₂₃FN₄O₆S₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값:558.10이고 측정값은559.0 [M+H⁺]이다.

[0633]

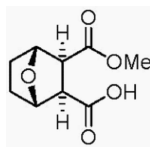
실시예11: N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드



[0634]

[0635]

a) (1S,2R,3S,4R)-3-(4-메톡시카보닐)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산



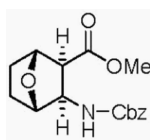
[0636]

[0637]

엑소-4,10-디옥사-트라이사이클로[5.2.1.0^{2,6}]데칸-3,5-디온(5.10 g, 30.3 mmol)를 톨루엔과 사염화탄소(600 mL) 의 1:1 의 혼합물에 풀었다. 혼합물을 질소분위기에서 -55 ° C 까지 냉각시킨 다음 퀴닌(10.54 g, 32.5 mmol)을 첨가하였다. 메탄올 (3.59 mL, 90 mmol)의 톨루엔과 사염화탄소(30 mL)의 1:1 혼합물용액을 깔때기를 이용하여 천천히 첨가하였다. 현탁액을 -55 ° C에서 60시간 동안 저어주고 25 ° C까지 가열하였다. 혼합물을 진공속에서 농축한 다음 찌꺼기를 초산에틸(400 mL)에 풀고 1.0 M의 염산수용액 (2 × 300 mL) 과 소금물포화용액으로 세척하여 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공속에서 농축시켜 목적의 생성물인 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-메톡시카보닐)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 (2.46 g, 12.3 mmol, 41%)을 깨끗한 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.49 - 1.53 (4H, m), 2.99 (2H, s), 3.50 (3H, s), 4.66 (2H, m), 12.15 (1H, s).

[0638]

b) 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[[4-(벤질옥시)카보닐]아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



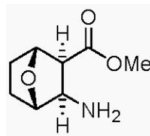
[0639]

[0640]

(1S,2R,3S,4R)-3-(4-메톡시카보닐)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 (2.46 g, 12.3 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(35 mL)에 풀고 질소분위기에서 -10 ° C까지 냉각시켰다. 여기에 트리에틸아민 (5.13 mL, 36.9 mmol)을 첨가하고 세게 저어주면서 클로로포름산에틸 (2.35 mL, 24.6 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 즉시에 침적물이 생겼다. 혼합물을 -10 ° C에서 한시간 동안 저어주었다. 나트륨 아지드(2.40 g, 36.9 mmol)를 물(17 mL)에 풀고 이 용액을 -10 ° C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -10 ° C에서 15분동안 저어주고 25 ° C까지 가열한 다음 2시간동안 저어주었다. 혼합물을 물(100 mL)에 쏟아 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합된 유기층들을 포화 중탄산나트륨 수용액과 소금물포화용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하였다. 여액을 진공속에서 농축시켜 아실아지드 중간체를 맑은 기름으로 얻었다. 이 기름을 무수 벤젠 (80 mL)에 풀고 질소분위기에서 2시간동안 환류하였다. 이 용액을 25 ° C까지 냉각시키고 진공속에서 농축시켜 노란색의 기름을 얻었다. 이 기름을 다이클로로메탄 (45 mL)에 풀고 여기에 트리에틸아민 (3.46 mL, 24.6 mmol) 과 벤질 알콜 (1.27 mL, 12.3 mmol)을 차례로 첨가하였다. 결과의 혼합물을 질소분위기에서 16시간동안 환류시켰다. 혼합물을 25 ° C까지 냉각시키고 진공속에서 농축시킨 다음 찌꺼기를 플래쉬컬럼크로마토그래피법(텔레딘 이스코 레디세프 컬럼; 0 부터 50%까지의 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 목적의 생성물인 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[[4-(벤질옥시)카보닐]아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (2.23 g, 7.30 mmol, 59%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.51 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.56 (3H, s), 4.33 (1H, m), 4.37 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.78 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.10 (2H, m), 5.42 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.35 (5H, m). C₁₆H₁₉NO₅에 대한 LC-MS (ESI)계산값:305.1이고 측정값은306.5 [M+H]⁺이

다.

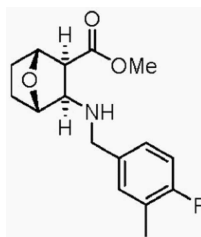
[0641] c) 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



[0642]

[0643] 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(벤질옥시)카보닐]아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (2.23 g, 7.30 mmol)의 초산에틸(60 mL)용액에 탄소(0.5 g, 22중량%)에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스화하고 기구로 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 ° C에서 16시간동안 저어주고 셀라이트플라그를 통과시키고 초산에틸로 가서내었다. 여액을 진공속에서 농축시켜 목적의 생성물인 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (1.0 g, 5.84 mmol, 80%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.73 (3H, s), 4.28 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.81 (1H, d, J = 4.8 Hz).

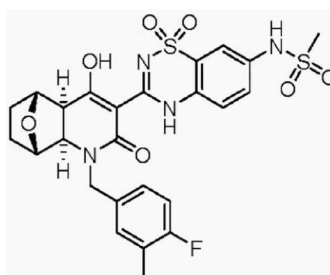
[0644] d) 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로-3-메틸벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



[0645]

[0646] 질소분위기에서 저어주면서 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (400 mg, 2.34 mmol) 의 메탄올 (8 mL)용액에 4-플루오로-3-메틸-벤즈알데하이드(0.29 mL, 2.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분동안 저어준 다음 여기에 초산 (0.4 mL)을 첨가하고 이어 시아노붕수소화나트륨 (368 mg, 5.85 mmol)을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 25 ° C 에서 16시간동안 저어준 다음 포화 중탄산나트륨 수용액 (50 mL) 과 초산에틸(100 mL)의 혼합물에 쏟아 부었다. 층들을 갈라내고 수용액층을 초산에틸로 추출하였다. 혼합된 유기액층들을 소금물포화용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하였다. 여액을 진공속에서 농축시켜 목적의 생성물인 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로-3-메틸벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (610 mg, 2.08 mmol, 80%)을 맑은 기름으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.0 Hz), 2.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.64 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.92 (2H, m), 7.07 (2H, m).

[0647] e) N-(3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일)-메탄술폰아마이드



[0648]

[0649] 질소분위기에서 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로-3-메틸벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (100 mg, 0.34 mmol) 과 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아

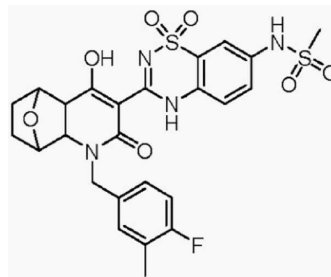
진3-일)-초산 (실시예1g에서 서술한 것과 같이 제조, 114 mg, 0.34 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (4 mL)용액에 저어주면서 N-메틸모르폴린 (0.075 mL, 0.68 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이아미드염산염 (72 mg, 0.37 mmol)을 차례차례 첨가하였다. 25 ° C에서 2시간 반 동안 저어준 다음 반응혼합물을 1.0 M의 염산수용액에 쏟아 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합된 유기층들을 소금물포화용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하였다. 여액을 진공속에서 농축시켜 아마이드중간체를 얻었는데 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다.

[0650]

상기의 중간체를 에탄올(5 mL)에 풀고 여기에 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올(0.5 mL, 1.36 mmol) 용액을 첨가한 다음 혼합물을 60 ° C에서 30분동안 저어주었다. 반응혼합물을 0 ° C까지 냉각한 후 0.3 M의 염산수용액 (10 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응혼합물을 저어주니 생성물이 침전되었다. 이 고체를 여과하여 회수하여 물로 씻고 분취용-HPLC[컬럼 루나(Luna) 5µ C18(2)100 AXIA 150 x 21.2 mm, 5 마이크론, 7 분@ 30 mL/분의 흐름속도에서 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세토니트릴용액 / 0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 목적의 생성물인 N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드 (60 mg, 0.10 mmol, 31%)를 희백색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.50 - 1.71 (4H, m), 2.21 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.05 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.34 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.06 - 7.21 (3H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.56 (2H, m). C₂₅H₂₅FN₄O₇S₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값:576.1이고 측정값은577.5 [M+H⁺]이다. 분석에서 C₂₅H₂₅FN₄O₇S₂의 계산값은 C는 52.07이고 H는 4.37이며 N는 9.72이다. 측정값은 C는 51.75이고 H는 4.63이며 N는 9.77이다.

[0651]

실시예12:(라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일}-메탄술폰아마이드



[0652]

[0653]

a) (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터



[0654]

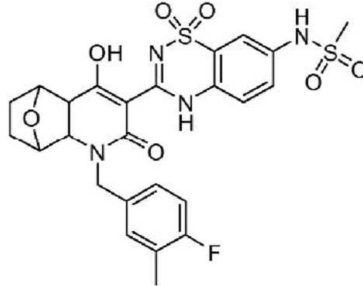
[0655]

25 °C, 질소분위기에서 4-플루오로-3-메틸-벤즈알데하이드(0.14 mL, 1.10 mmol)를 (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (실시예8a에서 서술한 것과 같이 제조, 200 mg, 1.17 mmol)의 무수의 메탄올 (10 mL)용액에 첨가하였다. 반응혼합물을 20분 동안 저어주고 빙초산 (0.3 mL)과 시아노붕수소화나트륨 (184 mg, 2.93 mmol)을 차례로 첨가한 다음 결과의 혼합물을 25 °C에서 18시간동안 저어주었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.65 - 1.82 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.67 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 13.2 Hz),

4.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.71 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, m), 7.19 (1H, m). LC-MS(ESI)로서 C₁₆H₂₀FNO₃ 293.14을 계산한 값은 294.3[M+H⁺]이다.

[0656]

b) (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0657]

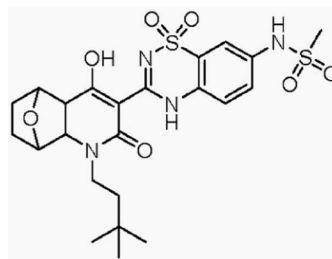
[0658]

질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3(4-플루오로-3-메틸-벤질아미노)-7-옥사- 바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터(26mg, 0.08mmol)의 무수N,N-다이메틸포름아마이드용액(2mL)에서 휘저은 용액에 (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(실시예1g에서 언급한 대로 제조, 30mg, 0.09mmol)과 N-메틸모르폴린(22 μL, 0.2mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(19mg, 0.10mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 1.5시간 동안 25° C에서 휘저은 후 반응혼합물을 초산에틸로 희석하여 1.0M수성 염산용액과 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말리고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 미정제 중간물질을 얻었다. 미정제 아마이드중간물을 절대 에탄올(5mL)과 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(0.13mL, 0.35mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 1시간 동안 60 °C에서 휘젓고 다음 25° C 까지 식혔다. 1.0 M 수성 염산 용액 (4 mL)을 혼합물에 천천히 첨가하고 휘저은 후 환고체가 침전되었다. 여과하여 고체를 수집하고 물로 씻고 진공속에서 말려 회백색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-

1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드 (20 mg, 0.034 mmol, 43%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.50 - 1.70 (4H, m), 2.21 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.33 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.03 (1H, d, J = 14.8 Hz), 7.04 - 7.20 (3H, m), 7.49 (1H, m), 7.56 (2H, m), 10.17 (1H, s). C₂₅H₂₅FN₄O₇S₂ 에 대한LC-MS (ESI) 의 계산값: 576.11, 측정값: 577.3 [M+H⁺].

[0659]

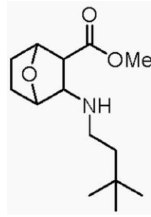
실시예 13: (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0660]

[0661]

a) (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2- 카복실산메틸에스터



[0662]

[0663]

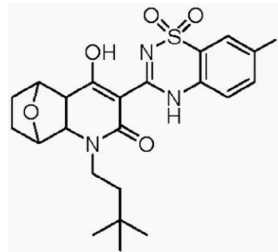
3,3-다이메틸-부틸알데하이드 (120 mg, 1.20 mmol)를 질소분위기하에서 25° C 에서 (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터 (실시에 8a에서 서술한 대로 제조, 200 mg, 1.17 mmol)의 무수메탄올(10 mL)용액에 첨가하였다. 20분동안 휘저은 후 빙초산 (0.3 mL)과 시아노보소수소화나트륨(150 mg, 2.38 mmol)을 연속 첨가하였고 결과적으로 생긴 혼합물을 18시간 동안 25° C에서 휘저었다.

[0664]

반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합유기층을 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말리고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 노란기름으로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터 (300 mg, 1.17 mmol, 100%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.91 (9H, s), 1.42 (4H, m), 1.70 - 1.80 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.71 (3H, s), 4.61 (1H, s), 4.70 (1H, m). C₁₄H₂₅NO₃ 에 대한LC-MS (ESI)의 계산값은 255.18, 측정값;256.2 [M+H⁺]이다.

[0665]

b) 라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4

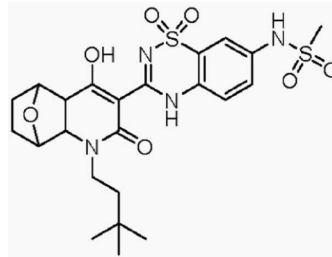


[0666]

[0667]

질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터 (200 mg, 0.78 mmol)의 휘저은 무수N,N-다이메틸포름아마이드 용액(4 mL)에 (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (미국특허출원US 2008/0031852에서 서술한대로 제조, 287 mg, 0.78 mmol), N-메틸모르폴린 (0.2 mL, 1.72 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(165 mg, 0.86 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 2.5시간 동안 25° C에서 휘저은 후 반응혼합물을 초산에틸로 희석하고 1.0 M 염산염수용액과 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말리고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 미정제 아마이드중간물을 얻었다. 상기의 중간물을 무수메탄올(10 mL)에 용해하고 21 중량% 에톡시화나트륨의 에탄올(1.17 mL, 3.16 mmol)용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간동안 60° C에서 휘저은 후 25° C 까지 식혔다. 1.0 M 수성염산염용액(4 mL)을 혼합물에 천천히 첨가하고 휘저은 후 흰고체가 침전되었다. 이 고체를 여과하여 모아서 물로 씻고 진공속에서 농축하여 목적하는 노란색고체의 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(200 mg, 0.35 mmol, 45%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.93 (9H, s), 1.45 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.74 (2H, bs), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.6 Hz). C₂₂H₂₆IN₃O₅S 에 대한LC-MS (ESI)의 계산값;571.06, 측정값; 572.3 [M+H⁺].

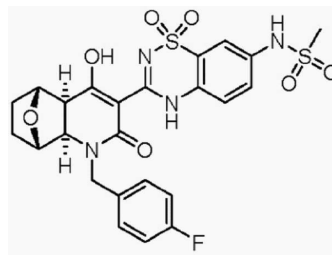
[0668] c) (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0669]

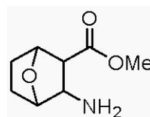
[0670] 반응플라스크에 동(I)요드화물(20 mg, 0.11 mmol), 사르코신 (N-메틸글리신) (10 mg, 0.11 mmol), 메탄술폰아마이드 (83 mg, 0.87 mmol), (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(100 mg, 0.17 mmol)과 인산칼륨(111 mg, 0.52 mmol)을 넣었다. 플라스크를 탈가스처리하고 질소를 넣고 다음 N,N-다이메틸포름아이드무수물(3 mL)을 첨가하였다. 결과적으로 생긴 현탁액을 16시간동안 100° C 에서 힘있게 휘저은 후 25°C로 식혔다. 혼합물을 셀리트플라그로 통과시키고 10% 메탄올/다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 진공속에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5μ C18 (2)100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분 @ 30 mL/분의 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세트니트릴용액/0.05% 트리플루오로초산 수용액]로 정제하여 목적하는 회백색고체의 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5-기]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드 (25 mg, 0.046 mmol, 27%)을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.94 (9H, s), 1.48 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.80 - 3.90 (2H, m), 4.75 (2H, s), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.56 (2H, m), 10.17 (1H, s). C₂₃H₃₀N₄O₇S₂ 에 대한LC-MS (ESI) 의 계산값: 538.16, 측정값: 539.4 [M+H⁺].

[0671] 실시예 14 :N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0672]

[0673] a) (라크-다이-엑소)-메틸3-아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



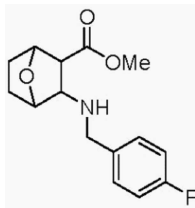
[0674]

[0675] (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산(1.0 g, 6.37 mmol)의 무수메탄올과 벤젠 (20 mL)의 1:1 혼합물의 휘저은 용액에 2.0 M (트리메틸실릴)디아조메탄의 헥산용액 (6.37 mL, 12.7 mmol)을 방울방울 떨어뜨렸다. 결과적으로 생긴 혼합물을 1시간 동안 휘저은 다음 진공속에서 농축하여 목적하는 무색기름의 생성물, (라크-다이-엑소)-메틸 3-아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (1.02 g, 5.96 mmol, 94%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.53 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 7.6

Hz), 3.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.59 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[0676]

b) (라크-다이-엑소)-메틸 3-[(4-플루오로벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



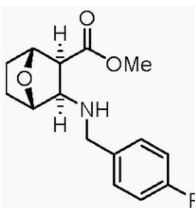
[0677]

[0678]

4-플루오로-벤즈알데하이드 (0.62 mL, 5.85 mmol)를 25°C의 질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-메틸 3-아미노-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (1.02 g, 5.85 mmol)의 무수메탄올(20 mL)용액에 첨가하였다. 10분 동안 휘저은 후 빙초산(0.8 mL)과 시아노붕소수소화나트륨(920 mg, 14.6 mmol)을 연속 첨가하고 결과적으로 생긴 혼합물을 18시간 동안 25° C에서 휘저었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합유기층을 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말리고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하고 잔류물을 고진공속에서 말려 목적하는 무색기름의 생성물, (라크-다이-엑소)-메틸 3-[(4-플루오로벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (1.40 g, 5.01 mmol, 86%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 - 1.42 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.99 (2H, m), 7.26 (2H, m).

[0679]

c) 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



[0680]

[0681]

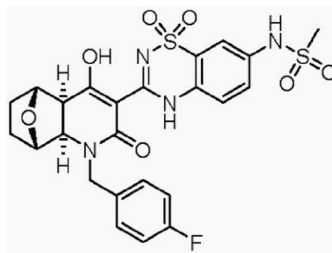
(라크-다이-엑소)-메틸3-[(4-플루오로벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염(210 mg, 0.75 mmol)의 초산에틸(6 mL)에서 휘저은 용액에 (S)-(+)-만델산 (57.2 mg, 0.38 mmol)의 에틸초산염 (3 mL) 용액을 방울방울 떨어뜨렸다. 맑은 용액이 흐려졌으며 15분동안 휘저으니 현탁액으로 된 후에도 계속 20분동안 휘저었다. 고체를 여과하여 모은 후 초산에틸로 씻고 진공속에서 말려 목적하는 생성물을 환고체로서 만델산염형태 (90 mg, 0.21 mmol, 56%) (>96% de, ¹H NMR 분석에 기초한것)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 - 1.49 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.65 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.72 (3H, s), 3.91 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.12 (1H, s), 6.94 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.34 (3H, m), 7.46 (2H, m).

[0682]

위에서 얻어진 중간물(90 mg, 0.21 mmol)을 포화 중탄산나트륨 수용액 (5 mL)과 초산에틸 (5 mL)의 1:1혼합물에서 현탁시키고 25° C에서 30분동안 휘저었다. 층들을 분리시키고 물층을 초산에틸로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화용액으로 씻고 황산마그네슘으로 말리고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 맑은 기름으로서 유리아민, 메틸 (1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (56 mg, 0.21 mmol, 95%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25 - 1.44 (2H, m), 1.64 - 1.82 (2H, m), 2.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.67 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.99 (2H, m), 7.26 (2H, m).

[0683]

d) N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트리아사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-7}-메탄술폰아마이드



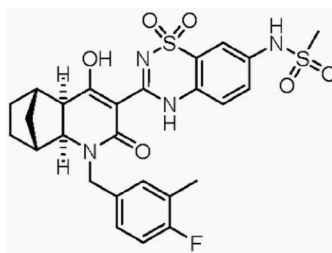
[0684]

[0685]

질소분위기하에서 메틸(1R,2S,3R,4S)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.056 g, 0.21 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL)에서 휘저은 용액에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시예 1g에서 서술한 대로 제, 0.070 g, 0.21 mmol)을 첨가하고 이어 N-메틸모르폴린 (0.046 mL, 0.42 mmol) 과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이아미드염산염(40 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25° C에서 휘젓고 트리에틸아민 (0.88 mL, 0.63 mmol) 을 첨가한 후 결과혼합물을 16시간 동안 50° C에서 휘저었다. 반응혼합물을 25° C 까지 식히고 초산에틸로 희석하여 1.0 M 염산수용액과 소금물포화용액으로 세척한후 황산마그네슘으로 말리고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC[컬럼 루나 5μ C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7 분 @ 30 mL/분의 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세토니트릴용액/0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 희백색고체로서 목적하는 생성물, N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드 (48 mg, 0.085 mmol, 41%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.51 - 1.71 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.30 (1H, m), 3.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.04 (1H, d, J = 14.8 Hz), 7.15 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.55 (2H, m). C₂₄H₂₃FN₄O₇S₂ 에 대한LC-MS (ESI)의 계산값은562.1, 측정값:563.5 [M+H⁺]. C₂₄H₂₃FN₄O₇S₂ 에 대하여 계산한 분석값은 C, 51.24; H, 4.12; N, 9.96; 측정값:C, 51.10; H, 4.51; N, 9.98. ee > 98% [HPLC-분석: Chiralpak AS-RH 4.6 × 250 mm, 5 마이크론, 0.8 mL/min, 310 nm]이다.

[0686]

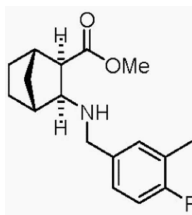
실시예 15: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)아미노]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[0687]

[0688]

a) 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



[0689]

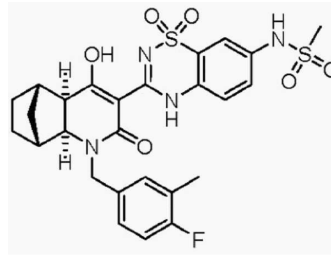
[0690]

메틸(1S,2R,3S,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (실시예 6c에서 서술한 대로 제조, 0.32 g, 1.56 mmol)을 메탄올(8 mL)용액에서 용해시켰다. 초산나트륨(0.26 g, 3.12 mmol)을 첨가한 후 4Å 분말 분자체(0.32 g)와 4-플루오로-3-메틸벤즈알데하이드(0.19 mL, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 시아노붕소수소화나트륨

(0.24 g, 3.12 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간동안 25° C 에서 휘저었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)과 초산에틸(30 mL)의 혼합물에 부었다. 휘저은 후 두 개층을 셀리트플라그로 통과시켰다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액 (10 mL)과 소금물포화용액 (10 mL)로 더 씻고 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 맑은 기름의 미정제 생성물로서 메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.35 g, 1.20 mmol, 77%)을 얻었다. C₁₇H₂₂FNO₂ 에 대하여 계산한LC-MS (ESI)의 계산값: 291.36, 측정값: 292.5 [M+H]⁺.

[0691]

b) N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



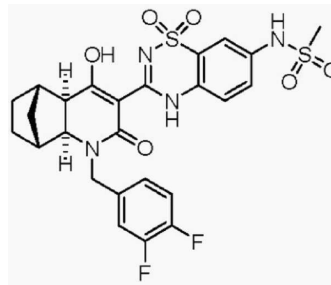
[0692]

[0693]

메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.090 g, 0.31 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL)에 용해시켰다. (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(실시에 1g에서 서술한 대로 제조, 0.10 g, 0.31 mmol)을 첨가한 후 N-메틸모르폴린 (0.071 mL, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 모든것이 용해될때까지 대략 5분간 휘저었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.062 g, 0.32 mmol)을 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 25° C 에서 휘저었다. 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.92 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간동안 50° C 에서 휘저었다. 용액을 25 °C까지 식히고 초산에틸(50 mL)로 희석한 후 1.0 M 수성염산용액(2 × 50 mL)과 소금물포화용액(20 mL)으로 씻고 황산마그네슘으로 말린 다음 진공속에서 농축하여 누런기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 50- 100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 목적하는 흰가루의 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드 (0.12 g, 0.21 mmol, 68%)를 얻었다.¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 - 2.85 (9H, m), 2.29 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.45 - 3.47 (1H, m), 5.17 - 5.21 (2H, m), 6.95 - 7.05 (3H, m), 7.59 - 7.66 (3H, m). C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)의 계산값은 574.64, 측정값은 575.3 [M+H]⁺.

[0694]

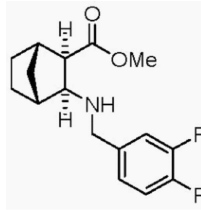
실시에 16: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-다이플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0695]

[0696]

a) 메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-(3,4-다이플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염



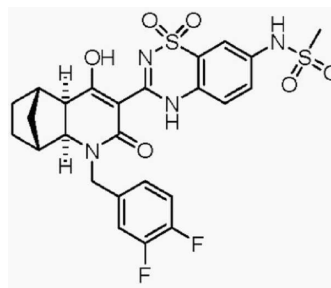
[0697]

[0698]

메틸(1S,2R,3S,4R)-3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염(실시에 6c에서 서술한 대로 제조, 0.32 g, 1.58 mmol)을 메탄올 (8 mL)에 용해시켰다. 초산나트륨(0.26 g, 3.16 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체 (0.33 g)와 3,4-다이플루오로벤즈알데하이드(0.17 mL, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 시아노붕소수소화물나트륨 (0.22 g, 3.16 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간동안 25° C에서 휘저었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (20 mL)과 초산에틸(30 mL)의 혼합물에 부었다. 두꺼움을 혼든 후 셀리트플라그로 통과시켰다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)과 소금물포화용액(10 mL)으로 더 씻고 황산마그네슘으로 말리고 여과한 후 진공속에서 농축하여 맑은 기름의 미정제 생성물, 메틸 (1S,2R,3S,4R)-3-(3,4-다이플루오로-벤질아미노)-바이사이클로 [2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.36 g, 1.22 mmol, 78%)을 얻었다. C₁₆H₁₉F₂NO₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)의 계산값은295.32, 측정값은 296.3 [M+H⁺]이다.

[0699]

b) N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-다이플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



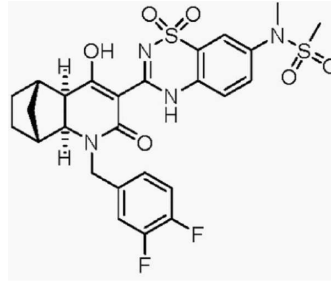
[0700]

[0701]

메틸(1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (0.088 g, 0.30 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL)에 용해시켰다. (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시에 1g에서 서술한대로 제조된것, 0.10 g, 0.30 mmol)을 첨가한 후 N-메틸모르폴린(0.069 mL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 모든것이 용해될 때까지 혼합물을 대략 5분 동안 휘저었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.060 g, 0.32 mmol)을 첨가하고 혼합물을 4 시간동안 25° C 에서 휘저었다. 트리에틸아민 (0.12 mL, 0.90 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간동안 50° C 에서 휘저었다. 용액을 25 °C까지 식힌후 초산에틸 (40 mL)으로 희석하고 1.0 M 염산수용액(2 × 20 mL), 소금물 포화용액 (20 mL)으로 씻고 황산마그네슘으로 말린 후 여과하고 진공속에서 농축하여 누런기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 50 -100% 초산에틸의 헥산용액)로 정제하여 흰가루의 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-다이플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로 [6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드 (0.082 g, 0.14 mmol, 47%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 - 1.79 (6H, m), 2.51 - 2.54 (1H, m), 2.84 - 2.88 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.47 - 3.49 (1H, m), 5.06 - 5.10 (2H, m), 6.95 - 7.18 (3H, m), 7.60 - 7.66 (3H, m) . C₂₅H₂₄F₂N₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)의 계산값은 578.61, 측정값은 579.2 [M+H⁺]이다.

[0702]

__ 실시예 17: __ N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-다이플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로 [6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-N-메틸-메탄술폰아마이드



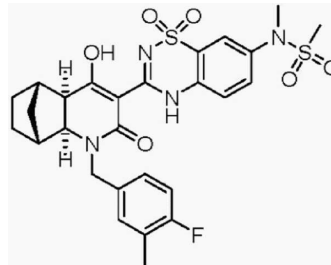
[0703]

[0704]

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-다이플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-엔-5-기]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다iazin-7}-메탄술폰아마이드(실시예 16에서 서술한대로 제조된것, 114 mg, 0.20 mmol)를 N,N-다이메틸포름아마이드(7 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨(55 mg, 0.40 mmol)과 요오드화메탄(0.014 mL, 0.22 mmol)을 연속 첨가하였다. 반응액을 18시간 동안 25° C에서 휘저었다. 반응액을 1.0 M 염산수용액(20 mL)을 첨가하여 급냉각시켰다. 혼합물을 초산에틸(3 × 30 mL)로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화용액(20 mL)으로 씻고 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음진공속에서 농축하여 누른 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법으로 정제하여(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 다이클로로메탄의 0 to 20% 초산에틸) 흰가루의 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3,4-다이플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다iazin-7}-N-메틸-메탄술폰아마이드(94 mg, 0.06 mmol, 77%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 - 1.76(6H, m), 2.51 - 2.54(1H, m), 2.84 - 2.88(2H, m), 3.07(3H, s), 3.38(3H, s), 3.47 - 3.49(1H, m), 5.07 - 5.10(2H, m), 6.96 - 7.16(3H, m), 7.72 - 8.01(3H, m). C₂₆H₂₆F₂N₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS(ESI)의 계산값은 592.63; 측정값은 593.4 [M+H⁺]이다.

[0705]

실시예18: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다iazin-7}-N-메틸-메탄술폰아마이드



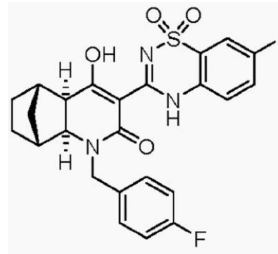
[0706]

[0707]

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-엔-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다iazin-7}-메탄술폰아마이드(실시예 15에서 서술한 대로 제조, 92 mg, 0.16 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨(44 mg, 0.32 mmol)과 요오드화메탄(0.011 mL, 0.18 mmol)을 연속 첨가하였다. 반응액을 18시간동안 25° C에서 휘저었다. 반응물을 1.0 M 수성 염산 용액(20 mL)을 첨가하여 급냉각시켰다. 혼합물을 초산에틸(3 × 30 mL)로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화용액(20 mL)으로 씻고 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음진공속에서 농축하여 누른 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피로 정제하여(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 - 20% 초산에틸의 다이클로로메탄용액) 흰가루인 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-3-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다iazin-7}-N-메틸-메탄술폰아마이드(91 mg, 0.15 mmol, 96%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 - 2.85(9H, m), 2.90(3H, s), 2.97(3H, s), 3.38(3H, s), 3.45 - 3.47(1H, m), 5.17 - 5.21(2H, m), 6.96 - 7.08(3H, m), 7.72 - 8.02(3H, m). C₂₇H₂₉FN₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS(ESI)의 계산

값은 588.67, 측정값은 589.2 [M+H⁺].

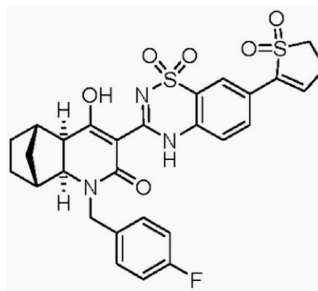
[0708] 실시예19: (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



[0709]

[0710] N,N-디이소프로필에틸아민(1.79 mL, 10.3 mmol)과 (벤조트리아졸릴옥시)-트리스(다이메틸아미노)-포스포니움헥사플루오로인산염(1.52 g, 3.44 mmol)을 25° C 에서 (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(실시예 61에서 서술한대로 제조된것, 1.0 g, 3.43 mmol) 와 (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(미국특허출원 US 2008/0031852에서 서술한 대로 제조, 1.26 g, 3.44 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드(25 mL)용액에 순차적으로 첨가하였다. 결과적으로 얻어진 용액을 19시간동안 25° C 에서 휘젓고 다음 진공속에서 농축시켰다. 잔류물을 1.0 M 수성염산용액(150 mL)과 초산에틸(2 × 150 mL)사이에서 분리하였다. 유기층들을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 결과적으로 얻어진 오렌지색기름을 25° C에서 에탄올(50 mL)에 용해하였다. 21 중량% 에톡시트라이프의 에탄올(3.33 mL, 10.3 mmol)용액을 첨가하고 반응혼합물을 3시간 동안 60° C에서 가열하였다. 반응혼합물을 25° C 까지 식힌 후 대략5 mL 체적으로 진공속에서 농축하고 다음 1.0 M 수성염산용액(150 mL)과 초산에틸 (2 × 150 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층들을 황산나트륨으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 - 60% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 연한 노란색 거품으로 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (1.0 g, 1.69 mmol, 49%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.15 - 1.21 (3H, m), 1.38 - 1.41 (1H, m), 1.46 - 1.61 (3H, m), 2.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.98 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.52 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 17.9 Hz), 7.11 - 7.16 (2H, m), 7.30 - 7.34 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.5 Hz). C₂₄H₂₁FIN₃O₄S 에 대한LC-MS (ESI)의 계산값은 593.03, 측정값은 594.2 [M+H⁺]이다.

[0711] 실시예20: (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-4,5-다이하이드로-1H-16-티오펜-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4

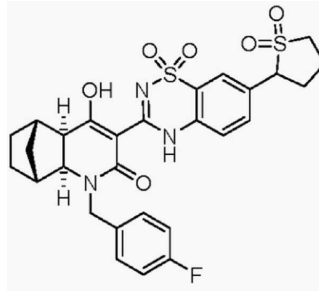


[0712]

[0713] 질소분위기하에서 (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (실시예 19에서 서술한 대로 제조, 200 mg, 0.34 mmol)과 트리부틸-(1,1-다이옥소-4,5-다이하이드로-1H-1λ⁶-티오펜-2)-스타닌 (미국특허

출원 US 2008/0031852에서 서술한 대로 제조, 180 mg, 0.44 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(7 mL)용액에 Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 결과혼합물을 22시간 동안 90° C에서 휘저은 다음 25°C까지 식혔다. 반응혼합물을 진공속에서 농축하고 잔류물을 진공속에서 농축한 다음 잔류물을 분취용-HPLC[컬럼 루나 5µ C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7 분 @ 30 mL/분의 흐름속도로30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세토니트릴용액/0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 희백색고체의 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-4,5-다이하이드로-1H-1λ⁶-티오펜-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(38 mg, 0.065 mmol, 20%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.19 (2H, m), 1.42 - 1.61 (4H, m), 2.50 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.97 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.53 (3H, m), 4.43 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.15 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). C₂₈H₂₆FN₃O₆S₂에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값은 583.12, 측정값은 584.2 [M+H⁺]이다.

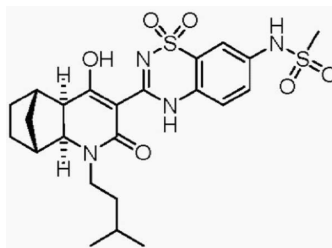
[0714] 실시예21: (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-테트라하이드로-1λ⁶-티오펜-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



[0715]

[0716] (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-4,5-다이하이드로-1H-1λ⁶-티오펜-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (실시예 20에서 서술한 대로 제조, 30 mg, 0.05 mmol)을 메탄올 (15 mL)에 용해시키고 목탄(100 mg)을 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구를 통하여 수소가스를 넣었다. 혼합물을 16시간 동안 25° C에서 휘저었다. 혼합물을 셀리트플라그로 통과시키고 10% 메탄올/다이클로로메탄으로 씻고 여과액을 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5µ C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7 분@ 30 mL/분 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세토니트릴용액/0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 흰가루의 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-테트라하이드로-1λ⁶-티오펜-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (26 mg, 0.044 mmol, 86%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (2H, m), 1.40 - 1.60 (4H, m), 2.12 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.42 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.6, 6.8 Hz), 4.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.14 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz); C₂₈H₂₆FN₃O₆S₂에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값은 585.14, 측정값은 586.3 [M+H⁺]이다.

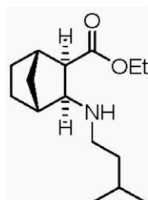
[0717] 실시예22: (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0718]

[0719]

a) (1S,2R,3S,4R)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



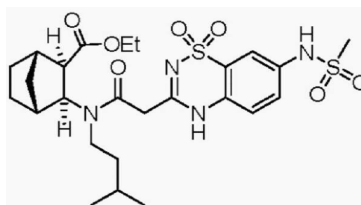
[0720]

[0721]

(1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(실시에 6k에서 서술한대로 제조된것, 0.5 g, 2.7 mmol)을 메탄올 (25 mL)에 용해시켰다. 이소발레르알데하이드(0.233 g, 2.7 mmol)를 첨가한 후 초산(1 mL)을 첨가하였다. 용액을 10분 동안 25° C에서 계속 휘저었다. 시아노붕소수소화나트륨(0.424 g, 6.75 mmol)을 첨가하고 혼합물을 5시간 동안 25° C에서 휘저었다. 혼합물을 반포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축하여 밝은 노란색기름의 미정제 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (0.43 g, 1.7 mmol, 63%)를 얻었는데 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. C₁₃H₂₇N₂O₂ 에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값은 253.2, 측정값은 254.1 [M+H⁺]이다.

[0722]

b) (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-3)-아세틸]-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



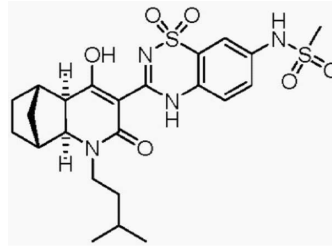
[0723]

[0724]

7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-3)-초산(실시에 1g에서 서술한 대로 제조, 0.216 g, 0.649 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (5 mL)에 용해시켰다. (1S,2R,3S,4R)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (0.164 g, 0.649 mmol)를 첨가한 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.13 g, 0.681 mmol)을 첨가하였다. 그런 후에 N-메틸모르폴린(0.138 g, 1.36 mmol)을 상기의 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 25° C에서 휘저었다. 용액을 1.0 M 염산수용액 (100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 밝은 노란색기름인 미정제 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-3)-아세틸]-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터를 얻었는데 이것을 더 정제하지 않고 다음단계에서 이용하였다. C₂₅H₃₆N₄O₇S₂ 에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값은 568.2, 측정값은 569.5 [M+H⁺].

[0725]

c) (1R,2S,7R,8S)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-7]-메탄술폰아마이드



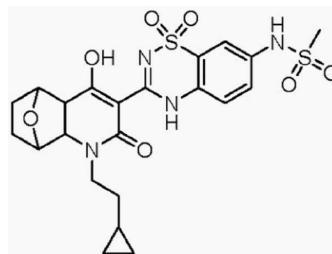
[0726]

[0727]

미정제 (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸)-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터를 에탄올 (7 mL)에 용해시키고 21중량% 에톡시드나트륨의 에탄올(1.15 mL, 3.25 mmol)용액을 상기의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 60° C에서 휘젓고 온도를 25° C 까지 낮추었다. 혼합물을 0.5 M 수성염산용액 (100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 플래쉬컬럼크로마토그래피(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 100% 초산에틸)로 정제하고 진공속에서 농축하여 회백색기름의 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드(0.19 g, 0.364 mmol, 두 단계를 걸쳐 56.1%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.89 - 0.93 (6H, m), 1.16 - 1.23 (2H, m), 1.28 - 1.32 (1H, m), 1.35 - 1.62 (7H, m), 1.99 - 1.99 (1H, m), 2.52 - 2.54 (1H, m), 2.63 (1H, bs), 3.06 (3H, s), 3.62 - 3.72 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J₁ = 8.9 Hz, J₂ = 2.2 Hz), 7.57 - 7.59 (2H, m), 10.17 (1H, s). C₂₃H₃₀N₄O₆S₂ 에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값은 522.16, 측정값은 523.6 [M+H⁺]이다.

[0728]

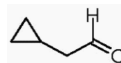
실시예23: (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[0729]

[0730]

a) 사이클로프로필아세트알데하이드



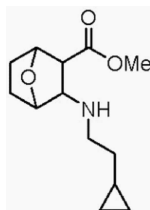
[0731]

[0732]

-78 °C에서 2.0 M염화옥살릴의 다이클로로메탄(9.8 mL, 19.6 mmol)용액에 다이메틸술폰폭시드를 방울방울 첨가하였다. 15분 동안 휘저은 후 사이클로프로필에틸알콜(1.5 g, 17.4 mmol)의 다이클로로메탄(3.5 mL)용액을 첨가하였다. 1시간 동안 더 휘저은 후 트리에틸아민(13.8 mL, 98.3 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 25° C까지 가열하고 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고 물층을 다이클로로메탄(3 × 50 mL)으로 추출하였다. 혼합유기층들을 무수황산마그네슘으로 말리고 미정제 사이클로프로필아세트알데하이드를 얻기 위하여 0° C의 진공속에서 농축하였는데 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (2H, dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 5.2 Hz), 0.62 (2H, dd, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 5.3 Hz), 1.03 - 0.97 (1H, m), 2.30 (2H, d, J = 5.1 Hz), 9.79 (1H, d, J = 1.7 Hz).

[0733]

b) (라크-다이-엑소)-3-(2-사이클로프로필-에스틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터



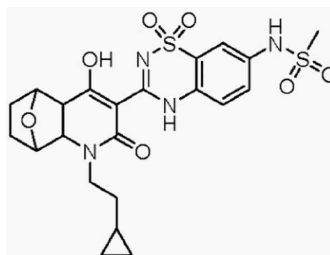
[0734]

[0735]

25° C의 질소분위기하에서 사이클로프로필아세트알데하이드(148 mg, 1.75 mmol)를 (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터(실시예8a에서 서술한 대로 제조, 300 mg, 1.75 mmol)의 무수메탄올(10 mL)용액에 첨가하였다. 20분 동안 휘저은 후 빙초산 (0.3 mL)과 시아노붕소수소화물(150 mg, 2.38 mmol)을 연속 첨가하고 결과혼합물을 18시간 동안 25° C에서 휘저었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 노란기름의 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(2-사이클로프로필-에틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터(220 mg, 0.92 mmol, 53%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.19 (2H, m), 0.52 (2H, m), 0.70 (1H, m), 1.65 - 2.00 (6H, m), 3.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.23 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[0736]

c) (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



[0737]

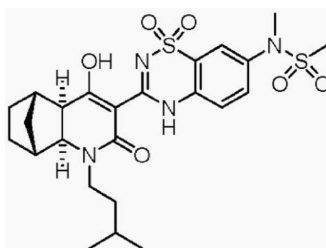
[0738]

질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-(2-사이클로프로필-에틸아미노)-7-옥사- 바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (120 mg, 0.50 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (2 mL)에서 휘저은 용액에 (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소- 1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시예 1g에서 서술한 대로 조제, 107 mg, 0.32 mmol), N-메틸모르폴린 (0.12 mL, 1.09 mmol) 과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(105 mg, 0.55 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 25 ° C에서 2시간 동안 휘저은 후에 반응혼합물을 초산에틸로 희석하고 1.0 M 의 무수염산용액과 포화무수염수용액으로 씻고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하였다. 여과물을 진공속에서 농축하여 미정제 중간체를 얻었다. 미정제 아마이드중간체물질을 무수알콜(5 mL)에 용해시키고 21중량%의 에톡시드나트륨의 에탄올용액(0.8 mL, 2.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 ° C에서 2시간동안 휘젓고 다음 25 ° C까지 식혔다. 0.5 M 염산수용액(10 mL) 을 첨가하고 다음 혼합물을 초산에틸로 추출하고 소금물포화용액으로 씻은 다음 황산나트륨으로 말리고 여과하였다. 여과물을 진공속에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7 분 @ 30 mL/분의 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세트니트릴용액/ 0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 노란 색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드 (25 mg, 0.048 mmol, 15%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.07 (2H, m), 0.41 (2H, m), 0.70 (1H, m), 1.37 - 1.72 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.30 (m, 1H), 3.92 (2H, m), 4.74 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.55 (2H, m), 10.16 (1H, s). C₂₂H₂₆N₄O₇S₂ 에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값은 522.12, 측정값:523.4 [M+H⁺].

[0739]

실시예 24: (1R,2S,7R,8S)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자- 트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드

데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-N-메틸-메탄술폰아마이드



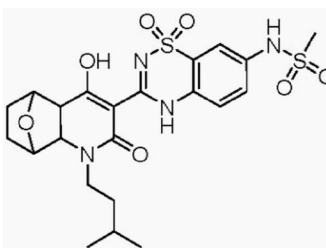
[0740]

[0741]

(1R,2S,7R,8S)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드 (실시에 22에서 서술한 대로 제조, 90 mg, 0.172 mmol) 를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (2 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (0.04 g, 0.344 mmol)을 첨가한 후에 요오드화메탄을 (0.027 g, 0.189 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 5시간 동안 휘저었다. 반응혼합물을 초산에틸(2 × 100 mL)과 물(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 소금물포화용액(50 mL)으로 씻고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하였다. 여과물을 진공속에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고 이것을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 40% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰색고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-N-메틸-메탄술폰아마이드 (0.052 g, 0.097 mmol, 56.4%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.21 - 1.26 (1H, m), 1.28 - 1.33 (1H, m), 1.39 - 1.63 (7H, m), 2.54 (1H, bs), 2.63 - 2.67 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.06 - 3.17 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.63 - 3.72 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 - 7.73 (1H, m), 7.85 (1H, s). C₂₄H₃₂N₄O₆S₂에 대한 LC-MS (ESI의 계산값:536.18, 측정값:537.6.6 [M+H]⁺).

[0742]

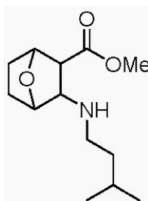
실시에25:(라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[0743]

[0744]

a) (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2- 카복실산 메틸 에스터



[0745]

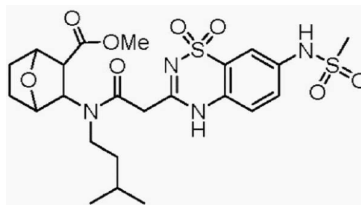
[0746]

(라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (실시에 8a에서 서술한 대로 제조, 0.4 g, 2.34 mmol) 을 메탄올 (20 mL)에 용해시켰다. 이소발레르알데하이드 (0.202 g, 2.34 mmol)를 첨가한 데 이어 초산 (1 mL)을 첨가하였다. 용액을 25 °C에서 10분 동안 계속 휘저어 주었다. 수소탄산나트륨 (0.37 g, 5.85 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 25 °C에서 휘저어 주었다. 혼합물을 반포화 중탄산나트륨 수용액(150 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 150 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여

과한 다음 진공속에서 농축하여 맑은 기름으로 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (0.3 g, 2.34 mmol, 53.1%)를 얻었다. LC-MS (ESI) calcd for C₁₃H₂₃NO₃ 241.17, found 242.4 [M+H]⁺.

[0747]

b) (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]- (3-메틸-부틸)-아미노]-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터



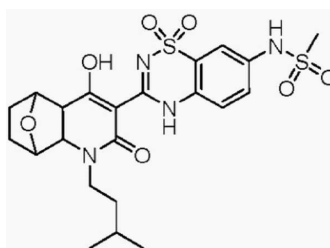
[0748]

[0749]

(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산 (실시예 1g에서 서술한 대로 제조, 0.211 g, 0.696 mmol) 을 N,N-다이메틸포름아마이드 (6 mL)수용액에 용해시켰다. (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터(0.168 g, 0.696 mmol)를 첨가하고 이어 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.14 g, 0.731 mmol)을 첨가하였다. 다음 N-메틸모르폴린 (0.148 g, 1.46 mmol) 을 위의 반응혼합물 속에 첨가하였다. 반응혼합물을 5시간 동안 25 °C에서 휘저었다. 용액을 1.0 M 염소산수용액(100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축시켜 맑은 노란색기름의 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]- (3-메틸-부틸)-아미노]-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터를 얻었으며 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에 이용하였다. C₂₃H₃₂N₄O₈S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 556.17, 측정값: 557.4 [M+H]⁺.

[0750]

c) (라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7)-메탄술폰아마이드



[0751]

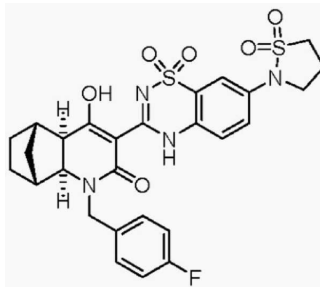
[0752]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]- (3-메틸-부틸)-아미노]-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터를 에탄올(7 mL)용액에 용해시키고 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액을 위의 용액에 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 4시간 동안 휘저었다. 혼합물을 4시간 동안 휘젓고 25 °C 까지 식혔다. 혼합물을 0.5 M 염소산수용액(100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었으며 이것을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 100% 초산에틸)으로 정제하여 맑은 노란색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7)-메탄술폰아마이드 (0.07 g, 0.133 mmol, 두 단계를 거쳐 19.2%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.92 (6H, d, J = 5.5 Hz), 1.06 - 1.31 (2H, m), 1.40 - 1.72 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.17 - 3.22 (1H, m), 3.80 - 3.87 (2H, m), 4.72 - 4.73 (2H, m), 7.47 - 7.55 (3H, m), 10.12 (1H,

bs). $C_{22}H_{28}N_4O_7S_2$ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 524.14, 측정값: 525.4 $[M+H]^+$.

[0753]

실시예26: (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-1λ6-이소티아졸리디닐-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ6-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



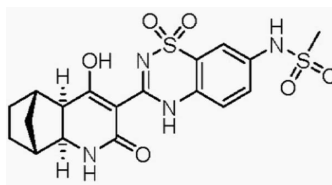
[0754]

[0755]

(I) (8 mg, 0.042 mmol), 사코신 (N-메틸 글리신) (9 mg, 0.1 mmol), 이소티아졸리딘1,1-다이옥사이드 (204 mg, 1.685 mmol), (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (실시예 19에서 서술한 대로 제조, 100 mg, 0.168 mmol)와 인산칼륨 (179 mg, 0.842 mmol)을 채워놓았다. 플라스크를 탈가스화시키고 질소를 채워놓은 다음 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL)를 첨가하였다. 결과적으로 생긴 현탁액을 100°C에서 17시간 동안 강하게 휘저어 준 다음 25°C까지 식혔다. 혼합물을 초산에틸(30 mL)로 희석하고 1.0 M염소산수용액 (2 × 20 mL)과 소금물포화용액(40 mL)으로 씻었다. 유기층을 황산마그네슘으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축시켰다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 첫번째 컬럼: 100% 다이클로로메탄, 두번째 컬럼: 5% 핵산의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 목적하는 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 무수알콜(3 ×)을 넣어 분쇄하고 60°C의 진공속에서 말려 고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-[7-(1,1-다이옥소-1λ⁶-이소티아졸리디닐-2)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3]-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (70 mg, 0.119 mmol, 71%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.17 - 1.24 (2H, m), 1.40 - 1.61 (4H, m), 2.39 - 2.46 (2H, m), 2.51 - 2.54 (1H, m), 2.64 - 2.65 (1H, m), 3.03 - 3.05 (1H, m), 3.53 - 3.60 (3H, m), 3.83 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.43 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.15 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.35 (2H, m), 7.51 - 7.54 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz). $C_{27}H_{27}FN_4O_6S_2$ 에 대하여 계산된LC-MS (ESI)은 586.14, 측정값은 587.4 $[M+H]^+$.

[0756]

실시예27: (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ6-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



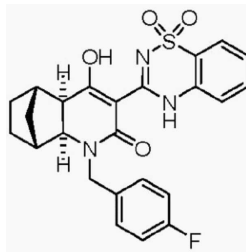
[0757]

[0758]

(1R,2S,3R,4S)-3-에톡시카보닐-바이사이클로[2.2.1]헵탈-2-아미노(1'S)-(+)-10-캡과술폰산염(실시예 6j에서 서술한 대로 제조, 5.00 g, 12.0 mmol)과 탄산칼륨 (4.16 g, 30.1 mmol)의 초산에틸 (80 mL) 현탁액을 25 °C에서 5시간 동안 휘저은 다음 중간 프리트로 여과하였다. 여과물을 진공속에서 농축시켜 조 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탈-2-카복실산 에틸에스터 (2.14 g)를 얻었다. 이 물질의 일부(1.00 g, 5.52 mmol)와 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시예 1g에서 서술한 대로 제조, 1.84 g, 5.52 mmol)을 25°C에서 N,N-다이메틸포름아마이드에 용해시킨 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(1.11 g, 5.79 mmol)과 N-메틸모르폴린 (1.27 mL, 11.6 mmol)을 연속 첨가하였다. 결과적으로 생긴 용액을 25°C에서 22시간동안 휘저은 다음 진공속에서 농축시켰다. 잔류물을

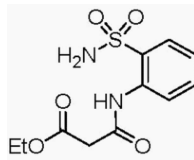
1.0 M수성염소산용액(200 mL)과 초산에틸(2 × 150 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축시켰다. 결과적으로 생긴 오렌지색의 기름을 25℃에서 에탄올(70 mL)속에 용해시켰다. 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올용액(10.7 mL, 33.0 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 90℃에서 3일동안 열을 가했다. 25℃까지 식힌 후 반응혼합물을 진공속에서 약 5mL의 용적으로 될때까지 농축시킨 다음 1.0M 염소산수용액(200 mL)과 초산에틸(2 × 150 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 부터 7% 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 흰색의 고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드 (0.25 g, 0.552 mmol, 10%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.17 - 1.22 (2H, m), 1.39 - 1.58 (3H, m), 2.24 (1H, bs), 2.32 (1H, bs), 2.64 - 2.66 (1H, m), 2.84 - 2.87 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.54 (1H, bs), 3.63 (1H, bs), 7.49 (2H, bs), 7.55 (1H, bs), 8.11 (1H, bs), 9.52 (1H, bs), 10.12 (1H, bs). C₁₈H₂₀N₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 452.08, 측정값은 453.2 [M+H⁺].

[0759] 실시예28:(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-4



[0760]

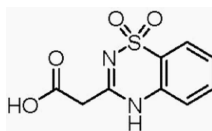
[0761] a) N-(2-술포모일-페닐)-말론산 에틸에스터



[0762]

[0763] 2-아미노-벤젠술폰아마이드 (5 g, 29 mmol)를 N,N-다이메틸아세트아마이드 (25 mL)와 디에틸 에터(25 mL)에 용해시켰다. 에틸-3-클로로-3-옥소-프로피온산염 (4.6 g, 30.45 mmol)을 위의 반응혼합물에 첨가하였다. 반응혼합물을 3시간 동안 25℃에서 휘저었다. 생성물이 침전되기 시작하였으며 진공여과기로 모았다. 고체를 초산에틸(200 mL)에 용해시키고 물(200 mL)로 추출하였다. 물층을 초산에틸(200 mL)로 다시 추출하였다. 혼합유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 흰색 고체로서 미정제 생성물, N-(2-술포모일-페닐)-말론산 에틸 에스터를 얻었으며 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.61 (2H, s), 4.14 (2H, quartet, J = 7.0 Hz), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.53 (2H, bs), 7.56 - 7.60 (1H, m), 7.84 - 7.86 (1H, m), 7.97 - 7.99 (1H, m), 9.54 (1H, bs). C₁₁H₁₄N₂O₅S 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)은 286.06, 측정값: 287.1 [M+H⁺].

[0764] b) (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산

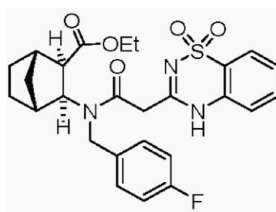


[0765]

[0766] 고체의 수산화나트륨 (3.48 g, 87 mmol)을 물에 용해시켜 포화용액을 만들었다. 미정제 N-(2-술포모일-페닐)-말론산 에틸 에스터를 수산화나트륨용액에 첨가하였다. 반응혼합물을 2.5시간 동안 110℃에서 가열한 다음 25℃까

지 식혔다. 반응혼합물을 12.0 M 의 염산수용액(9.67 g, 116 mmol)을 천천히 첨가하면서 산성화시키고 한편 일 음속조에서 식혔다. 생성물이 침전되었으며 진공여과기로 모았다. 고체를 찬물로 씻고 높은 진공하에서 말려 흰 색 고체로서 미정제 생성물, (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (5 g, 20.8 mmol, 두 단계를 거쳐 71.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 3.58 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 7.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 12.18 (1H, bs), 13.03 (1H, bs). C₉H₈N₂O₄S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 240.02, 측정값: 241.1 [M+H⁺].

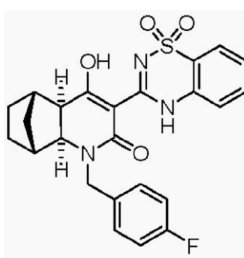
[0767] c) (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-(4-플루오로-벤질)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터



[0768]

[0769] (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (0.2 g, 0.833 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드무수물(8 mL)용액에 용해시켰다. (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (실시예 6에서 서술한 대로 제조, 0.244 g, 0.833 mmol)를 첨가하고 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.168 g, 0.875 mmol)을 첨가하였다. 다음 N-메틸모르폴린 (0.177 g, 1.75 mmol)을 위의 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 휘저었다. 용액을 1.0 M 염산수용액(100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 음 진공속에서 농축시켜 오렌지색의 기름으로서 미정제 생성물인 (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조 [1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-(4-플루오로-벤질)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸 에스터를 얻었으며 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에 이용하였다. LC-MS (ESI) calcd for C₂₆H₂₈FN₃O₅S 513.58, found 514.4 [M+H⁺].

[0770] d) (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,2-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



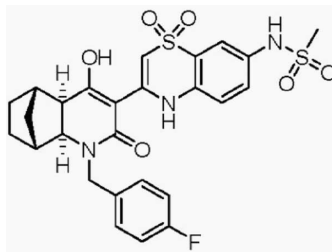
[0771]

[0772] 미정제 (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-(4-플루오로-벤질)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터를 에탄올용액 (8 mL)에 용해시키고 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올용액(1.6 mL, 4.2 mmol)을 위의 용액에 첨가시켰다. 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 휘저은 다음 25°C까지 식혔다. 혼합물을 0.5M 염산나트륨수용액(100 mL)에 부었다. 생성물이 침전되기 시작하였으며 진공여과하여 모았다. 침전물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 100% 초산에틸)으로 정제하고 흰색고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1, 2-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (0.242 g, 0.517 mmol, 두 단계를 거쳐 62.1%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.16 - 1.22 (2H, m), 1.40 - 1.60 (4H, m), 2.51 (1H, bs), 2.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.54 (1H,

d, J = 9.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.97 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.15 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.33 (2H, dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 5.9 Hz), 7.45 - 7.53 (2H, m), 7.67 - 7.71 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz).

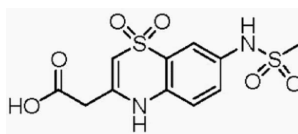
C₂₄H₂₂FN₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 467.13, 측정값: 468.2 [M+H]⁺. C₂₄H₂₂FN₃O₄S에 대하여 계산된 분석: C, 61.66; H, 4.74; N, 8.99; 측정값 C, 61.96; H, 4.88; N, 8.99.

[0773] 실시예 29: N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[0774]

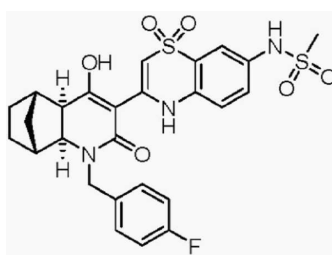
[0775] a) (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산



[0776]

[0777] (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산 에틸 에스테르 (미국특허출원 US 2008/0031852, 600 mg, 1.666 mmol)의 메탄올용액 (30 mL)을 얼음욕에서 0 ° C까지 식히고 2.0 M 수산화리튬수용액(4.17 mL, 8.332 mmol)으로 처리하였다. 반응혼합물을 25°C까지 가열하고 1시간동안 휘저었다. 메탄올을 진공속에서 제거하고 반응혼합물을 0.5 M 염산의 얼음수용액(20 mL)에 붓고 초산에틸(3 × 50 mL)로 추출하였으며 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 오렌지색의 고체를 얻었다. 미정제 고체를 디에틸에터를 넣어 분쇄하여 노란색 고체로서 목적하는 생성물, (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산 (409 mg, 1.232 mmol, 73.9%)을 얻었다. C₁₁H₁₂N₂O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS는 332.4, 측정값: 333.0 [M+H]⁺.

[0778] b) N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7)-메탄술폰아마이드

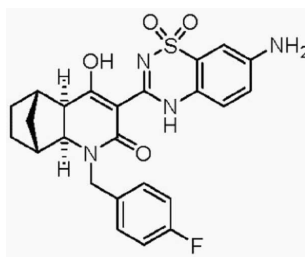


[0779]

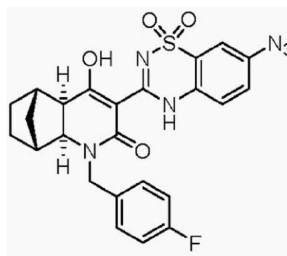
[0780] 메틸(1S,2R,3S,4R)-3-[(4-플루오로벤질)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산염 (실시예 6d에서 서술한 대로 제조, 0.20 g, 0.69 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (7 mL)용액에 용해시켰다. (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산 (0.23 g, 0.69 mmol)을 첨가한 다음 N-메틸모르폴린 (0.17 mL, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 모두 용해될때까지 약 5분동안 휘저었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.15 g, 0.76 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 휘저었다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)으로 급속냉각하였다. 혼합물을 초산에틸 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 혼합하고 소금물포화용액(20 mL)으로 씻었다. 결과적으로 생긴 용액을 황산마그네

습으로 말리고 진공속에서 농축시켜 금색의 기름을 얻었다. 기름을 에탄올(10 mL)에 용해시켰다. 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올용액(0.65 mL, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간동안 휘저었다. 반응물을 1.0M염산수용액(10mL)을 첨가하여 급속냉각시켰다. 혼합물을 초산에틸(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 20 mL), 소금물포화용액(20 mL)으로 더 씻고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축시켜 맑은 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 22 내지 75% 초산에틸의 헥산용액)에 의해 정제하여 노란색가루의 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7)-메탄술폰아마이드 (0.020 g, 0.04 mmol, 5.3%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.21 - 1.64 (6H, m), 2.52 - 2.71 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.39 - 3.52 (1H, m), 5.15 - 5.28 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.54 - 7.66 (3H, m). C₂₆H₂₆FN₃O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 559.63, 측정값:560.5 [M+H]⁺.

[0781] 실시예30:(1R,2S,7R,8S)-5-(7-아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



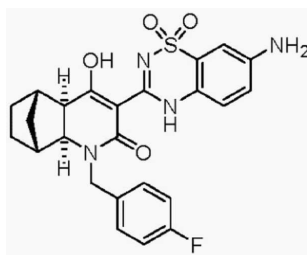
[0782] a) (1R,2S,7R,8S)-5-(7-Azido-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



[0784] [0785] (1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(실시예 19에서 서술한 대로 제조, 0.513 g, 0.864 mmol), 나트륨 아지드(1.12 g, 17.2 mmol), 아스코르빈산나트륨(0.086 g, 0.43 mmol), 요오드화 구리(I) (0.16 g, 0.84 mmol), 트랜스-N,N-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.20 mL, 1.27 mmol)을 25℃에서 다이메틸술폰과 물 (10 mL)의 5:1 혼합물에 용해시켰다. 반응플라스크를 탈가스화시키고 질소(5 ×)로 충전시켰다. 25 °C에서 14시간 동안 휘저은 후 반응 혼합물을 물(150 mL)과 초산에틸(2 × 150 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 -60% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 어두운 밤색의 거품덩이로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-(7-아지도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (0.348 g, 0.684 mmol, 79%)를 얻었으며 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다.

[0786] b) (1R,2S,7R,8S)-5-(7-아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아지닐-3)-3-(4-플루오

로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



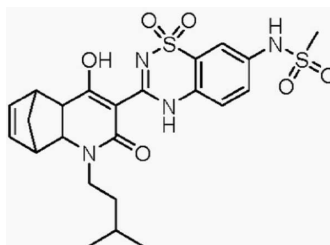
[0787]

[0788]

(1R,2S,7R,8S)-5-(7-아지도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (0.348 g, 0.684 mmol)를 25℃에서 메탄올과 초산에틸의 1:1 혼합물(15 mL)에 용해시켰다. 탄소봉에 입힌 팔라듐(0.40 g, 5%, "젓음")을 첨가하여 검은색 현탁액을 얻었다. 반응물을 6시간 동안 25℃에서 수소환경(기구)하에서 유지한 다음 셀리트를 걸쳐 여과하였다. 셀리트를 초산에틸(2 × 30 mL)로 씻고 여과물을 진공속에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 50-100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 연한 노란색고체로서 목적하는 생성물, ((1R,2S,7R,8S)-5-(7-아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (0.159 g, 0.330 mmol, 48%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.08 - 1.19 (3H, m), 1.40 - 1.57 (3H, m), 2.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.31 (3H, s), 3.36 - 3.37 (1H, m), 3.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.39 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.93 (1H, d, J = 14.5 Hz), 6.86 - 6.91 (3H, m), 7.13 - 7.15 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, bs), 13.79 (1H, s). C₂₄H₂₃FN₄O₄S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 482.14, 측정값:483.4 [M+H]⁺.

[0789]

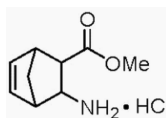
실시예31:(라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[0790]

[0791]

a) (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터 염산염



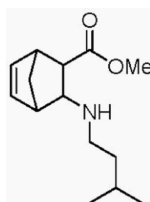
[0792]

[0793]

(라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 염산염(1.0 g, 5.27 mmol)을 메탄올용액(7 mL)에 용해시켰다. 벤젠(10 mL)을 첨가하고 다음 2.0M의 (트리메틸실릴)디아조메탄의 디에틸에터(5 mL, 10 mmol)용액을 방울방울 첨가하였다. 10분동안 휘저은 후 2.0M의 (트리메틸실릴)디아조메탄의 디에틸에터용액(3 mL, 6 mmol)을 추가적으로 첨가하고 반응혼합물을 20분 더 휘저었는데 그 다음에도 용액은 노란색으로 계속 남아있었다. 용매를 진공속에서 제거하고 잔류물을 메탄올(15 mL)에 흡수시키고 용매를 진공속에서 제거하여 노란색기름으로서 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 염산염(0.98 g, 4.83 mmol, 91.6%)을 얻었는데 이것을 다음 단계에서 더 정제하지 않고 이용하였다.

[0794]

b) (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터



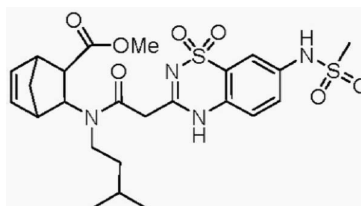
[0795]

[0796]

(라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 염산염(0.955 g, 4.703 mmol)을 메탄올용액에 현탁시켰다. 초산나트륨(0.791 g, 9.652 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체(1.0 g)와 3-메틸-부틸알데하이드 (0.385 g, 4.468 mmol)를 이어 첨가하였다. 시아노붕수소산나트륨(0.593 g, 9.406 mmol)과의 혼합물을 18시간동안 25℃에서 휘저었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)에 붓고 초산에틸(100 mL)로 추출하였다. 층을 분리하고 유기층을 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0- 10% 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 더 정제하여 노란색기름으로서 (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터(0.774 g, 3.14 mmol, 66.7%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 0.89 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 1.27 - 1.39 (2H, m), 1.54 - 1.64 (2H, m), 2.07 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 2.42 - 2.56 (2H, m), 2.66 - 2.73 (1H, m), 2.84 (1H, bs), 2.92 (1H, bs), 2.98 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 3.69 (3H, s), 6.14 (2H, s). $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 에 대하여 계산된 LC-MS는 237.17, 측정값은 238.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

[0797]

c) (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ^6 -벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸)-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터



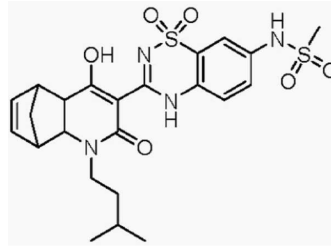
[0798]

[0799]

(라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 (208.7 mg, 0.880 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL) 용액에(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ^6 -벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시에 1g에서 서술한 대로 제조, 351.7 mg, 1.056 mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 모든 물질들이 완전히 용해될 때까지 환류시켰다. 1.0 M N,N-다이사이클로헥실카보다이미드의 다이클로로메탄용액(1.144 mL, 1.144 mmol)을 위의 용액에 첨가하고 혼합물을 질소분위기하에서 18시간 동안 25℃에서 휘저었다. 침전된 N,N-다이사이클로헥실요소를 셀리트로 여과하여 제거하고 여과액을 다이클로로메탄(3 × 5 mL)으로 씻고 용매를 진공속에서 제거하였다. 잔류물을 초산에틸과 헥산의 1:1 혼합물(20 mL)속에 용해시키고 소금물포화용액, 포화 중탄산나트륨 수용액과 물로 씻었다. 층을 분리시키고 물층을 초산에틸과 헥산의 1:1 혼합물(20 mL)로 다시 추출하였다. 혼합유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축시켜 노란색의 기름으로서 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7- 메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ^6 -벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸)-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 얻었는데 이것을 다음 단계에서 여과하지 않고 이용하였다. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ 에 대하여 계산된 LC-MS는 552.17, 측정값: 553.3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

[0800]

d)(라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트리시 클로[6.2.1.1.0 2,7]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1 λ^6 -벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



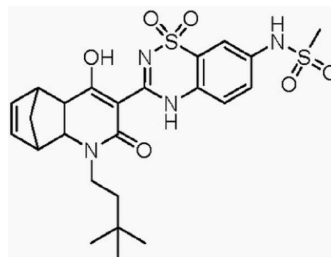
[0801]

[0802]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸에스터를 에탄올(20 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올용액(1.141 g, 3.52 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 25℃에서 2시간동안 휘저었다. 1.0M의 염산수용액을 첨가하자마자 생성물이 침전되었는데 진공여과로 수집하였다. 다이클로로메탄과 초산에틸을 넣어 분쇄하고 더 정제하여 갈색고체를 얻었는데 초산에틸로 더 씻고 진공속에서 말려 회백색의 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드 (116.6 mg, 0.224 mmol, 25.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.93 (6H, d, J = 5.3 Hz), 1.35 - 1.70 (5H, m), 2.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.06 (3H, s), 3.13 - 3.31 (5H, m), 3.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.75 - 3.83 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.39 (1H, s), 7.50 - 7.58 (3H, m), 10.18 (1H, s). C₂₃H₂₈N₄O₆S₂ 에 대하여 계산된LC-MS 는 520.15, 측정값: 521.4 [M+H⁺].

[0803]

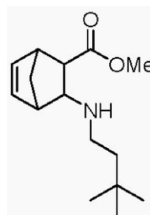
실시예32:(라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0804]

[0805]

a) (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2- 카복실산메틸에스터



[0806]

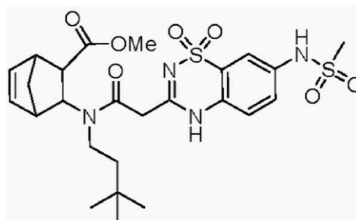
[0807]

(라크-다이-엑소)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터염산염(0.984 g, 4.846 mmol)을 메탄올용액(10 mL)에 현탁시켰다. 초산나트륨(0.795 g, 9.692 mmol)을 첨가하고 4Å 분말 분자체 (1.0 g)와 3,3-다이메틸부틸알데하이드(0.461 g, 4.604 mmol)를 뒤이어 첨가하였다. 시아노부소산나트륨(0.610 g, 9.692 mmol)을 첨가하였으며 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 휘저었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL)에 붓고 초산에틸(100 mL)로 추출하였다. 층을 분리시키고 유기층을 소금물포화용액으로 씻고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축시켰다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 - 10% 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 더 정제하여 노란색의 기름으로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐- 5-2-카복실산 메틸 에스터 (0.773 g, 3.08 mmol, 63.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.91 (9H, s), 1.31 - 1.40 (2H, m), 1.55 (1H, d, J = 9.5 Hz), 2.08 (1H,

d, J = 8.8 Hz), 2.43 - 2.49 (1H, m), 2.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.64 - 2.74 (1H, m), 2.85 (1H, bs), 2.93 (1H, bs), 2.99 (1H, d, J = 7.7 Hz), 3.69 (3H, s), 6.15 (2H, s). C₁₅H₂₅NO₂ 에 대하여 계산된 LC-MS는 251.19, 측정값: 252.2 [M+H]⁺.

[0808]

b) (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터



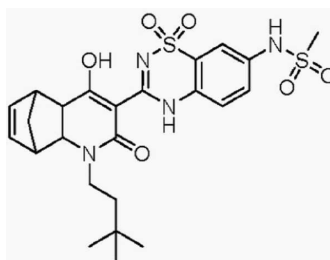
[0809]

[0810]

(라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터(233.3 mg, 0.929 mmol)의 N,N-다이메틸포름아미드(3 mL)용액에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시에 1g에서 서술한 대로 제조, 371.2 mg, 1.115 mmol)을 첨가하고 혼합물을 모든 물질들이 완전히 용해될 때까지 환류시켰다. 1.0M의 N,N-다이사이클로헥실카보다이미드의 다이클로로메탄용액(1.208 mL, 1.208 mmol)을 위의 용액에 첨가하고 혼합물을 질소분위기하에서 18시간 동안 25℃에서 휘저었다. 침전된 N,N-다이사이클로헥실요소를 셀리트로 여과하여 제거하고 여과당을 다이클로로메탄(3 × 5 mL)으로 씻고 용매를 진공속에서 제거하였다. 잔류물을 초산에틸과 헥산의 1:1 혼합물(20 mL)속에서 용해시켰다. 층을 분리시키고 물층을 초산에틸과 헥산의 1:1 혼합물(20mL)로 추출하였다. 혼합유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과시켜 진공속에서 농축하여 노란색기름으로서 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 얻었으며 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. C₂₅H₃₄N₄O₇S₂ 에 대하여 계산된LC-MS는 566.19, 측정값:567.4 [M+H]⁺.

[0811]

c)(라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아미드



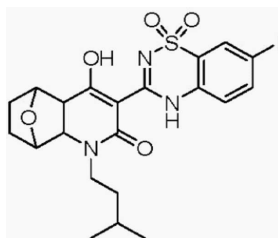
[0812]

[0813]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 (710.8 mg, 0.929 mmol)를 에탄올에 용해시켰다. 이 용액에 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올용액(1.204 g, 3.716 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 2시간동안 25℃에서 휘저었다.1.0M의 염산수용액을 첨가하자 마자 생성물이 침전하였으며 진공여과로 수집하였다. 다이클로로메탄과 초산에틸에 의한 분쇄로 더 정제하여 갈색의 고체를 얻었는데 이것을 초산에틸로 더 씻고 진공속에서 말려 회백색의 고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아미드 (210.7 mg, 0.394 mmol, 두 단계에 걸쳐42.5%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.96 (9H, s), 1.39 - 1.56 (4H, m), 2.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.06 (3H, s), 3.12 - 3.30 (5H, m), 3.49 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.74 - 3.81 (1H, m), 6.23 (1H, s),

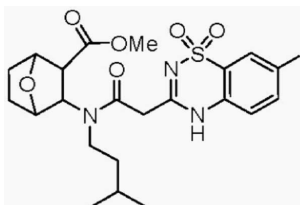
6.40 (1H, s), 7.50 - 7.60 (3H, m), 10.18 (1H, s). $C_{24}H_{30}N_4O_6S_2$ 에 대하여 계산된 LC-MS는 534.16, 측정값:535.4 $[M+H]^+$.

[0814] 실시예33:(라크-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



[0815]

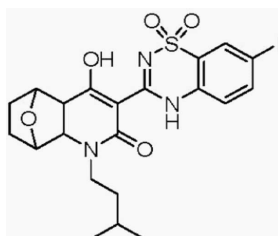
[0816] a)(라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터



[0817]

[0818] (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (미국특허출원US 2008/0031852, 0.2 g, 0.546 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL)용액에 용해시켰다. (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터 (실시예 25a에서 서술한 대로 제조, 0.132 g, 0.546 mmol)를 첨가하고 다음 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.11 g, 0.573 mmol)을 이어 첨가하였다. 다음 N-메틸모르폴린 (0.116 g, 1.15 mmol)을 위의 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 25°C에서 휘저었다. 혼합물을 1.0 M의 염산수용액(100 mL)에 부었다. 물층을 초산에틸(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축시켜 밝은 노란색의 기름으로서 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터를 얻었는데 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. $C_{22}H_{28}IN_3O_6S$ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 589.07, 측정값:590.5 $[M+H]^+$.

[0819] b)(라크-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4

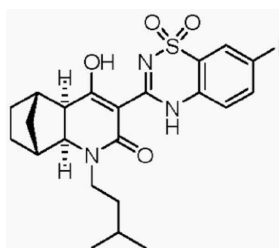


[0820]

[0821] 미정제 (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸 에스터를 에탄올(5 mL)에 풀고 21 중량% 에톡시화나트륨의 에탄올 용액(1 mL, 2.73 mmol)을 위의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 6시간동안 휘젓고 25°C까지 식혔다. 혼합물을 0.5 M 염산수용액(100 mL)에 부었다. 생성물이 침전되기 시작하였

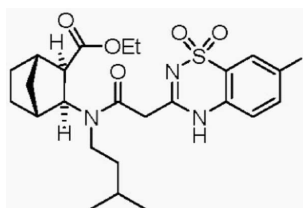
으며 진공여과로 모았다. 침전물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(텔레다인 이스코 레이셀 컬럼; 100% 초산에틸)으로 정제하여 목적하는 생성물인 흰 고체의 (라크-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-11-옥사-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (0.066 g, 0.118 mmol, 21.7% 두단계를 거쳐)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.92 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.41 - 1.73 (7H, m), 2.52 - 2.52 (1H, m), 2.94 - 3.07 (1H, m), 3.81 - 3.92 (2H, m), 4.75 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.2 Hz), 8.08 (1H, s). C₂₁H₂₄IN₃O₅S 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 557.05, 측정값은 558.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₁H₂₄IN₃O₅S · 0.5 H₂O: C, 44.53; H, 4.45; N, 7.45; found C, 44.69; H, 4.15; N, 7.45.

[0822] 실시예34:(1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



[0823]

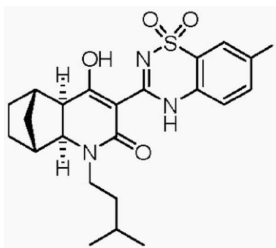
[0824] a)(1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터



[0825]

[0826] (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(미국특허출원 US 2008/0031852에서 서술한 대로 제조, 0.2 g, 0.546 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (5 mL)에 용해시켰다. (1S,2R,3S,4R)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 (실시예22a에서 서술한 대로 제조, 0.138 g, 0.546 mmol)를 첨가하고 여기에 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.11 g, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 그다음 N-메틸모르폴린 (0.116 g, 1.15 mmol)을 위의 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 휘저었다. 그 용액을 1.0 M 염산수용액 (100 mL)에 부었다. 물층은 초산에틸 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층은 황산나트륨으로 말리고 여과하였으며 진공속에서 농축하고 밝은 노란색 기름으로서 목적하는 생성물 (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸 에스터를 얻었으며 더 정제하지 않고 다음 단계에 이용하였다. C₂₄H₃₂IN₃O₅S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 601.11, 측정값:602.6 [M+H]⁺.

[0827] b)(1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



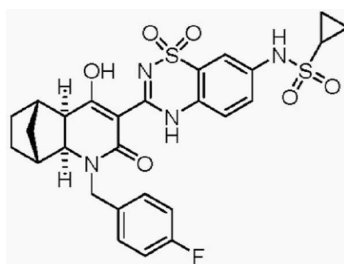
[0828]

[0829]

미정제 생성물(1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸)-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸에스터 (0.546 mmol)를 에탄올 (5 mL)에 용해시키고 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올 용액 (1 mL, 2.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 6시간동안 휘젓고 25 °C까지 식혔다. 혼합물을 0.5 M 염산수용액 (100 mL)에 부었다. 생성물이 침전되기 시작하였으며 진공여과로 모았다. 침전물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 40% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 밝은 노란색 고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(두단계를 거쳐 0.122 g, 0.2 mmol, 40.3%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.92 (6H, d, J = 5.4 Hz), 1.16 - 1.63 (9H, m), 2.99 - 3.12 (2H, m), 3.62 - 3.71 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 8.08 (1H, s). C₂₂H₂₆I_N₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 555.07, 측정값: 556.3 [M+H⁺].

[0830]

실시예35: 사이클로프로판 술폰산 {3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아מיד



[0831]

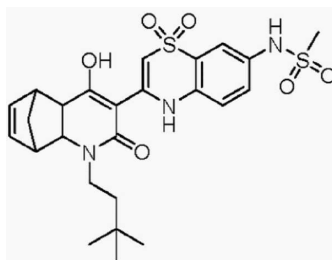
[0832]

(2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-다이하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(실시예 19에서 서술한 대로 제조, 81 mg, 0.14 mmol), 사이클로프로판 술폰산 아마이드 (132 mg, 1.09 mmol), 사코신 (N-메틸 글리신) (18 mg, 0.20 mmol), 요오드화 구리(I) (26 mg, 0.14 mmol)과 인산칼륨 (173 mg, 0.82 mmol)을 혼합하고 N,N-다이메틸포름아마이드(4 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스화하고 질소 (3 ×)를 채워넣었다. 반응물을 100 °C에서 4시간 동안 휘저었다. 혼합물을 25 °C까지 식히고 초산에틸 (20 mL)로 희석하였으며 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 × 20 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산마그네슘으로 씻고 진공속에서 여과하여 농축하였다. 플래쉬컬럼 크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 8% 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 흰색의 고체로서 목적하는 생성물, 사이클로프로판 술폰산 {3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아מיד (76 mg, 0.13 mmol, 96%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.85 - 1.68 (8H, m), 2.50 - 2.62 (2H, m), 2.83 - 2.97 (3H, m), 3.45 - 3.47 (1H, m), 4.56 (1H, bs), 5.17 - 5.20 (1H, m), 7.03 - 7.07 (2H, m), 7.20 - 7.23 (2H, m), 7.63 - 7.69 (2H, m), 8.01 (1H, s).

[0833]

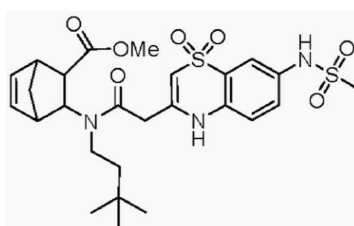
C₂₇H₂₇FN₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 586.14, 측정값: 587.4 [M+H⁺].

[0834] 실시예 36 : (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0835]

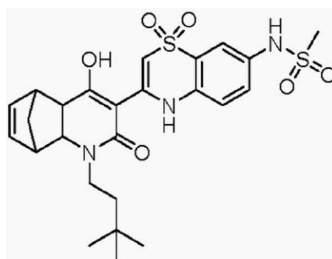
[0836] a) (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 에틸 에스터



[0837]

[0838] 질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1] 헵텐-5-2-카복실산 에틸 에스터 (실시예 32a에서 서술한 대로 제조, 103 mg, 0.410 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL)에서 휘저은 용액에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산(실시예 29a 에서 서술한 대로 제조, 136 mg, 0.410 mmol), N-메틸모프롤린 (87.1 mg, 0.861 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (82.3 mg, 0.431 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 25 °C에서 90분 동안 휘저은 다음 1.0 M 염산수용액 (10 mL)과 소금물포화용액을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 초산에틸 (3 × 10 mL)로 추출하고 혼합유기층을 황산나트륨으로 씻고 여과하고 진공속에서 농축하였다. 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 더 정제하지 않고 다음단계에서 직접 이용하였다. C₂₆H₃₅N₃O₇S₂ 에 대하여 계산된LC-MS는 565.19, 측정값 : 566.5 [M+H]⁺.

[0839] b) (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드

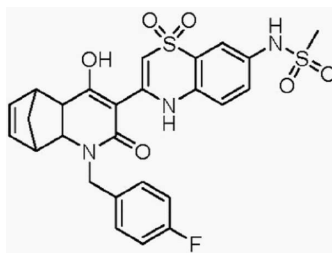


[0840]

[0841] 미정제 (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 에탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 21 중량% 에톡시드나트륨의 에탄올용액 (0.399 g, 1.23 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 25 °C에서 2.5시간 동안 휘저었다. 1.0 M 염산수용액 (10 mL)을 첨가하고 또 30분 동안 휘저은 다음 또 1.0 M 염산수용액 (5 mL)을 첨가하자 생성물이 침전되었다. 고체를 진공여과로 모으고 1.0 M 염산수용액 (5

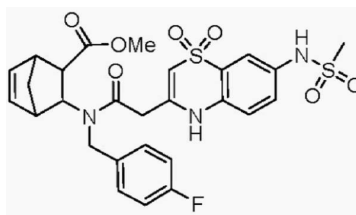
mL)으로 씻은 다음 진공속에서 말려 노란갈색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드 (두단계에 걸쳐 59 mg, 0.111 mmol, 27.1%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.00 - 1.01 (9H, m), 1.26 - 1.29 (2H, m), 1.51 - 1.70 (4H, m), 2.57 - 2.63 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.10 - 3.17 (2H, m), 3.24 - 3.26 (1H, m), 3.35 - 3.39 (1H, m), 3.39 - 3.99 (1H, m), 4.90 (0.7H, d, J = 16.7 Hz), 5.20 (0.3H, d, J = 16.2 Hz), 5.27 (0.7H, d, J = 16.9 Hz), 5.73 (0.3H, d, J = 16.1 Hz), 6.17 - 6.22 (1H, m), 6.36 - 6.39 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.22 - 7.25 (2H, m), 7.56 - 7.61 (1H, m), 7.67 - 7.69 (1H, m). C₂₅H₃₁N₃O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS는 533.17, 측정값 : 534.4 [M+H⁺].

[0842] 실시예37 : (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0843]

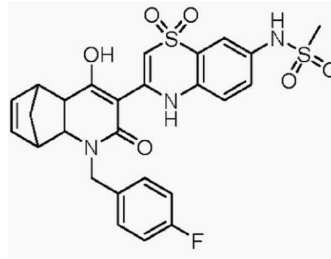
[0844] a) (라크-다이-엑소)-3-{(4-플루오로-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-아미노}-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터



[0845]

[0846] 질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1] 헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터(실시예9b에서 서술한 대로 제조, 112.7 mg, 0.410 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL)에서 휘저은 용액에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산(실시예29a에서 서술한 대로 제조, 136 mg, 0.410 mmol), N-메틸모르폴린 (87.1 mg, 0.861 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (82.3 mg, 0.431 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 25 °C에서 90분 동안 휘저은 후 1.0 M의 염산수용액(10 mL)과 소금물포화용액 (10 mL)을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 초산에틸(3 × 10 mL)로 추출하고 혼합유기층을 황산나트륨으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축하였다. 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-{(4-플루오로-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-아미노}-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸에스터를 더 정제하지 않고 다음단계에서 이용하였다. C₂₇H₂₈FN₃O₇S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS는 589.14, 측정값 : 590.5 [M+H⁺].

[0847] c) (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7}-메탄술폰아마이드



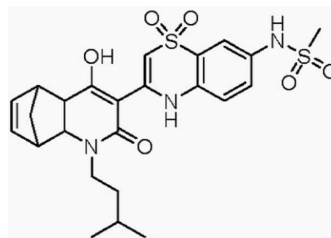
[0848]

[0849]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-((4-플루오로-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸에스터를 에탄올에 용해시켰다. 이 용액을 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액 (0.399 g, 1.23 mmol)에 첨가하고 반응혼합물을 25 °C에서 2.5시간 동안 휘저었다. 1.0 M 염산수용액 (10 mL) 을 첨가하고 30분동안 휘저은 후 1.0 M염산수용액 (5 mL)을 더 첨가하여 생성물이 침전되었다. 고체를 진공여과로 모으고 1.0 M염산수용액(5 mL)으로 씻은 다음 진공속에서 말려 갈색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (두단계를 거쳐 44 mg, 0.079 mmol, 19.3%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.83 - 0.93 (1H, m), 1.26 - 1.29 (2H, m), 1.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 1.69 (1H, d, J = 9.5 Hz), 2.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.05 (3H, s), 3.09 (1H, s), 3.26 (1H, s), 3.35 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.36 (1H, d, J = 15.1 Hz), 5.24 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.12 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.00 - 7.04 (2H, m), 7.19 - 7.26 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.68 (1H, s). L C₂₆H₂₄FN₃O₆S₂ 에 대하여 계산된LC-MS는557.11, 측정값: 558.1 [M+H⁺].

[0850]

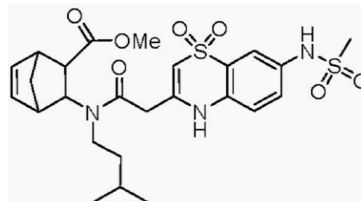
실시예38:(라크-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[0851]

[0852]

a) (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-3-메틸-부틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터



[0853]

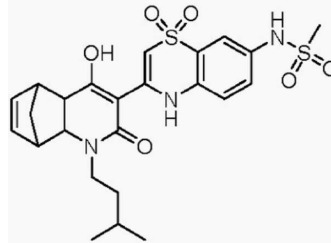
[0854]

질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 (실시예 31b에서 서술한 대로 제조, 97.2 mg, 0.410 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL)에서 휘저은 용액을 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-초산(실시예 29a에서 서술한 대로 제조, 136 mg, 0.410 mmol), N-메틸모르폴린(87.1 mg, 0.861 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (82.3 mg, 0.431 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 25 °C에서 90분 동안 휘저은 후 1.0 M 염산수용액 (10 mL)과 소금물포화용액(10 mL)을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 초산에틸 (3 × 10 mL)로 추출하고 혼합유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 미정제

생성물, (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-3-(메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 더 정제하지 않고 다음단계에서 이용하였다. C₂₅H₃₃N₃O₇S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS 는 551.18, 측정값: 552.3 [M+H]⁺.

[0855]

b) (라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7)-메탄술폰아마이드



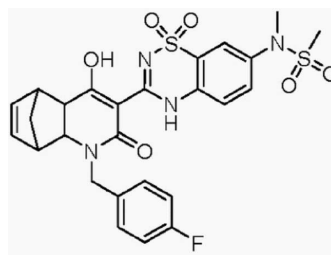
[0856]

[0857]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-3)-아세틸]-3-(메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 에탄올(10 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(0.399 g, 1.23 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 25 °C에서 2.5시간 동안 휘저었다. 1.0 M 염산수용액(10 mL)을 첨가하고 30분 동안 휘저은 후 1.0 M 염산수용액을 첨가하자 생성물이 침전되었다. 고체를 진공여과로 모으고 1.0 M 염산수용액 (5 mL)으로 씻은 다음 진공속에서 말리고 갈색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,4]티아지닐-7)-메탄술폰아마이드(두 단계에 걸쳐 48.6 mg, 0.094 mmol, 22.8%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.96 - 1.01 (6H, m), 1.26 - 1.29 (2H, m), 1.48 - 1.73 (5H, m), 2.58 - 2.63 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.08 - 3.17 (1H, m), 3.25 (1H, s), 3.37 - 3.40 (1H, m), 3.89 - 3.97 (1H, m), 4.90 (0.7H, d, J = 17.3 Hz), 5.21 (0.3H, d, J = 17.4 Hz), 5.28 (0.7H, d, J = 16.7 Hz), 5.72 (0.3H, d, J = 17.1 Hz), 6.17 - 6.22 (1H, m), 6.35 - 6.39 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.56 - 7.62 (1H, m), 7.68 - 7.69 (1H, m). C₂₄H₂₉N₃O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS는 519.15, 측정값: 520.2 [M+H]⁺.

[0858]

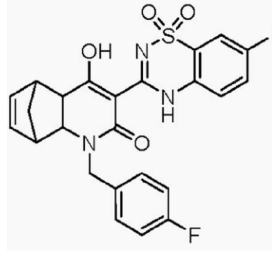
실시예39:(라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-N-메틸-메탄술폰아마이드



[0859]

[0860]

a) (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-4-온



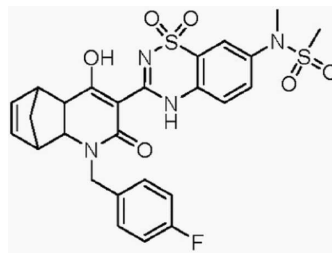
[0861]

[0862]

질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1] 헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 (실시예9b에서 서술한 대로 제조, 400 mg, 1.454 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(14 mL)에서 휘저은 용액에 (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(미국특허 US 2008/0031852에서 서술한 대로 제조, 532.1 mg, 1.454 mmol), N-메틸모르폴린 (309 mg, 3.053 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이아미드염산염(292 mg, 1.527 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 25 °C에서 4시간동안 휘저은 후, 트리에틸아민 (441 mg, 4.362 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50 °C에서 2시간동안 휘저었다. 반응혼합물을 25 °C까지 식히고 16시간동안 계속 휘저었다. 또1.0 M염산수용액(10 mL)을 첨가하자마자 흰침전물이 형성되었으며 이것을 진공여과로 모으고 1.0M 염산수용액(5 mL)으로 씻은 다음 진공속에서 말려 흰고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-4-온(280.2 mg, 0.474 mmol, 32.6%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.16 - 1.20 (2H, m), 1.38 (1H, d, J = 9.4 Hz), 1.63 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.86 (1H, bs), 3.21 (1H, bs), 3.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.53 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.05 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.13 - 6.16 (1H, m), 6.35 - 6.37 (1H, m), 7.15 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.33 - 7.38 (3H, m), 7.99 - 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, s). C₂₄H₁₉FIN₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS 는 591.01, 측정값: 592.4 [M+H⁺].

[0863]

b) (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-N-메틸-메탄술폰아마이드



[0864]

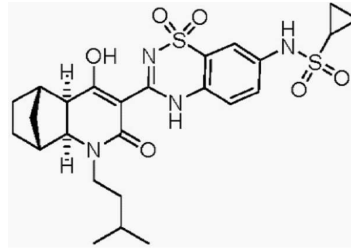
[0865]

(라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-4-온(0.100 g, 0.1692 mmol), 삼인산칼륨(0.1075 g, 0.5076 mmol), 사코신 (N-메틸글리신) (0.0094 g, 0.1015 mmol)과 요오드화 구리(I) (0.00128 g, 0.0677 mmol)을 혼합하였다. 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL)를 첨가한 다음 N-메틸 메탄술폰아마이드 (0.09223 g, 0.8460 mmol)을 첨가하였다. 용액을 탈가스화하고 질소를 채워 넣었다. 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 휘저었다. 혼합물이 식은 후에 초산에틸(200 mL)로 희석하였다. 그리고 1.0 M염산수용액(2 × 100 mL)으로 씻은 다음 황산마그네슘으로 말리고 여과하여 고체가 될때까지 농축했다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 연노란색 고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-N-메틸-메탄술폰아마이드 (0.00105 g, 0.0184 mmol, 10.8%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.27 (3H, s), 1.56

(1H, d, J = 9.5 Hz), 1.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.19 (1H, s), 2.64 (1H, s), 2.75 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.19 (1H, bs), 3.39 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.44 (1H, bs), 3.75 (1H, s), 4.32 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.22 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.11 - 6.13 (1H, m), 6.36 - 6.38 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.20 - 7.24 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.2 Hz), 8.22 (1H, s). C₂₆H₂₅FN₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS는 572.12, 측정값: 573.3 [M+H]⁺.

[0866]

실시예40: 사이클로프로판술폰산(3-(1R,2S,7R,8S)-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아마이드



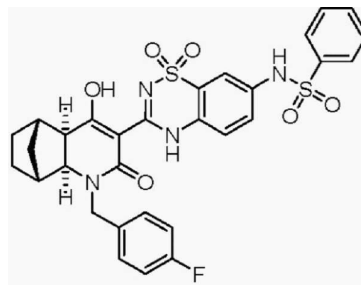
[0867]

[0868]

반응플라스크에 요오드화 구리(I) (20 mg, 0.11 mmol), 사코신 (N-메틸글리신) (14.7 mg, 0.17 mmol), 사이클로프로판술폰아마이드(125 mg, 1.04 mmol), (1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(실시예34에서 서술한 대로 제조, 115 mg, 0.21 mmol)과 인산칼륨 (176 mg, 0.83 mmol)을 넣었다. 플라스크를 탈가스화하고 질소를 채워넣은 다음 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL)를 첨가하였다. 결과적으로 생긴 현탁액을 100 ° C에서 3시간 동안 강하게 저어준 후 25 ° C까지 식혔다. 혼합물을 셀리트플라그로 통과시키고 10% 메탄올/다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 진공속에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC[컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분 @ 30 mL/분의 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세토니트릴용액/ 0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 환고체로서 목적하는 생성물, 사이클로프로판술폰산(3-(1R,2S,7R,8S)-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아마이드(25 mg, 0.046 mmol, 22%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.92 - 0.98 (10H, m), 1.20 - 1.64 (9H, m), 2.52 (1H, m), 2.62 (1H, s), 2.68 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.07 (1H, m), 3.61 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.66 (1H, m), 7.50 - 7.59 (3H, m), 10.17 (1H, s). C₂₅H₃₂N₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 548.18, 측정값: 549.4 [M+H]⁺.

[0869]

실시예41: N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-벤젠술폰산



[0870]

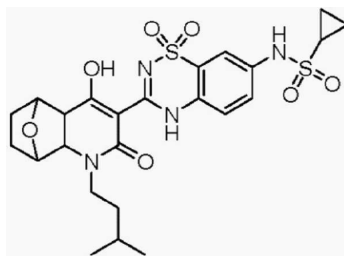
[0871]

(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (실시예19에서 서술한 대로 제조, 0.10 g, 0.17 mmol), 사이클로프로판 술폰산 아마이드(0.21 mg, 1.36 mmol), 사코신 (N-메틸글리신) (0.02 g, 0.26 mmol), 요오드화 구리(I) (0.03 g, 0.17 mmol)과 인산칼륨 (0.22 g, 1.02 mmol)을 혼합하고 N,N-다이메틸포름

아마이드(10 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스화하고 질소(3 ×)를 채워넣었다. 반응물을 100 °C에서 4시간 동안 휘저었다. 혼합물을 25 °C까지 식히고 초산에틸(20 mL)로 분리한 다음 포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 20 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산마그네슘으로 말리고 여과하여 진공속에서 농축하였다. 플래쉬컬럼 크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지8% 메탄올의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 하얀 가루로서 목적하는 생성물, N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-벤젠술폰아마이드 (0.10 g, 0.16 mmol, 92%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.16 - 1.19 (3H, m), 1.38 - 1.57 (5H, m), 2.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.94 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.29 - 7.32 (2H, m), 7.39 - 7.47 (2H, m), 7.54 - 7.64 (4H, m), 7.74 - 7.82 (3H, m), 10.74 (1H, s). C₃₀H₂₇FN₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 622.69, 측정값: 623.3 [M+H⁺].

[0872]

실시예 42: (라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산 {3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아마이드



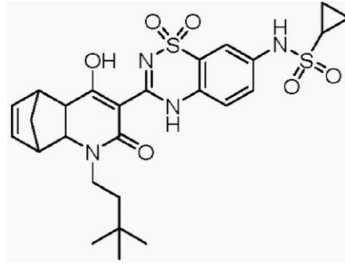
[0873]

[0874]

반응플라스크에 요오드화 구리(I) (20 mg, 0.11 mmol), 사코신 (N-메틸글리신) (14.7 mg, 0.17 mmol), 사이클로프로판술폰아마이드 (125 mg, 1.04 mmol), (라크-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-4 (실시예 33에서 서술한 대로 제조, 115 mg, 0.21 mmol)과 인산칼륨 (175 mg, 0.82 mmol)을 넣었다. 플라스크를 탈가스화하고 질소를 채워넣은 다음 무수N,N-다이메틸포름아마이드 (5 mL)를 첨가하였다. 결과적으로 생긴 현탁액을 100 °C에서 5시간 동안 강하게 휘저은 다음 25 °C까지 식혔다. 혼합물을 셀리트플라그로 통과시키고 10% 메탄올/다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 진공속에서 농축시키고 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분 @ 30 mL/분의 흐름속도로30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세트니트릴용액/ 0.05% 트리플루오로초산수용액]로 정제하여 흰고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아마이드 (17 mg, 0.031 mmol, 15%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.91 - 0.96 (10H, m), 1.40 - 1.76 (7H, m), 2.69 (1H, m), 3.00 (1H, bs), 3.29 (1H, m), 3.84 (2H, m), 4.74 (2H, m), 7.51 - 7.59 (3H, m), 10.17 (1H, s). C₂₄H₃₀N₄O₇S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 550.16, 측정값: 551.4 [M+H⁺].

[0875]

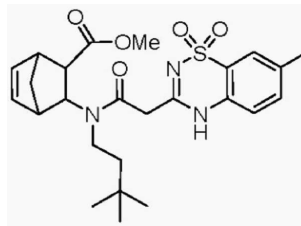
실시예43:(라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아마이드



[0876]

[0877]

a) (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터



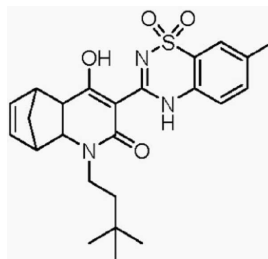
[0878]

[0879]

(라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 (실시예 32a에서 서술한 대로 제조, 227.8 mg, 0.907 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드 (3 mL)용액에 (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (미국특허 US 2008/0031852에서 서술한 대로 제조, 398.2 mg, 1.088 mmol)을 첨가하고 모든 물질이 완전히 풀릴 때까지 혼합물을 환류시켰다. 1.0 M N,N-다이사이클로헥실카보다이미드의 다이클로로메탄용액(1.179 mL, 1.179 mmol)을 위의 용액에 첨가하고 질소분위기하에서 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 휘저었다. 침전된 N,N-다이사이클로헥실요소를 셀리트를 걸친 여과기로 제거하고 여과찌꺼기를 다이클로로메탄 (3 × 5 mL)으로 세척한 다음 용매를 진공속에서 제거하였다. 잔류물을 초산에틸과 헥산 (20 mL)의 1:1 혼합물에 풀고 소금물포화용액, 포화 중탄산나트륨 수용액과 물로 세척하였다. 층들을 분리하고 물층을 초산에틸과 헥산(20 mL)의 1:1혼합물로 다시 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 노란색기름으로서 목적하는 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터를 얻었으며 더 정제하지 않고 다음 단계에 이용하였다. C₂₄H₃₀IN₃O₅S 에 대하여 계산된 LC-MS는 599.10, 측정값: 600.3 [M+H]⁺.

[0880]

b)(라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-4



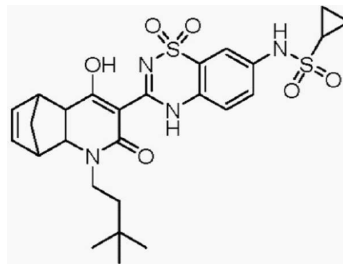
[0881]

[0882]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-((3,3-다이메틸-부틸)-[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸 에스터 (877.2 mg, 0.907 mmol)을 에탄올(20 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(1.176 g, 3.628 mmol)을 첨가하고 반응물을 2시간동안 25 °C에서 휘저었다. 1.0 M 염산수용액(20 mL)을 첨가시키자 생성물이 침전되기 시작하였다. 침전물을 진공여과로 수집하기전에 30분동안 반응물을 또 한번 휘저어주었다. 이 고체를 1.0 M 염산수용액으로 세척한 다음 물로 세척하고 진공속에서 건조시켰다. 결과적으로 생긴 고체를 메탄올을 넣

고 분쇄한 다음 여과하고 진공속에서 말리었다. 또한 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 50% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰고체물질의 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에논-4 (154.1 mg, 0.272 mmol, 30%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.32 - 2.00 (4H, m), 2.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 2.75 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.10 - 3.52 (4H, m), 3.78 - 3.88 (1H, m), 6.17 - 6.20 (1H, m), 6.40 - 6.46 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz), 8.22 (1H, s). C₂₃H₂₆IN₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS는 567.07, 측정값:568.3 [M+H⁺].

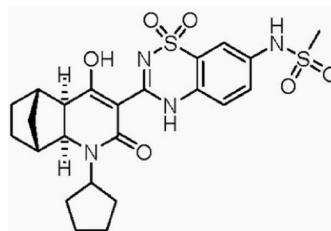
[0883] c)(라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-7]-아마이드



[0884]

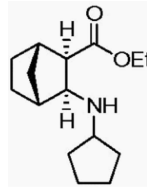
[0885] (라크-다이-엑소)-3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에논-4 (0.155 g, 0.255 mmol), 삼인산칼륨 (0.271 g, 1.275 mmol), 사코신 (N-메틸글리신) (0.027 g, 0.306 mmol), 요오드화 구리(I) (0.024 g, 0.128 mmol)을 혼합하였다. 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(7 mL)를 사이클로프로판술폰산아마이드 (0.155 g, 1.275 mmol)에 첨가하였다. 이 용액을 탈가스화하고 질소를 채워넣었다. 혼합물을 16시간 동안 100 °C에서 휘저어주었다. 냉각되자마자 혼합물을 초산에틸(200 mL)으로 희석하고 1.0 M 염산수용액(2 × 100 mL)으로 세척하였으며 황산마그네슘으로 말리고 여과시켰으며 진공속에서 농축시켜 고체를 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 목적하는 생성물을 연노란색의 고체로서 (라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(3,3-다이메틸-부틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-7]-아마이드 (0.089 g, 0.159 mmol, 62.5%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.00 (9H, s), 1.14 - 1.21 (2H, m), 1.24 - 1.37 (2H, m), 1.51 - 1.63 (2H, m), 2.49 - 2.61 (1H, m), 2.73 - 2.76 (1H, m), 3.09 - 3.16 (1H, m), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.38 - 3.46 (2H, m), 3.79 - 3.88 (1H, m), 6.17 - 6.19 (1H, m), 6.38 - 6.40 (1H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.63 - 7.66 (1H, m), 7.73 - 7.79 (1H, m). C₁₅H₂₅N₂O₂에 대하여 계산된LC-MS (ESI)는 251.19, 측정값: 252.0 [M+H⁺].

[0886] 실시예44:N-[3-(1R,2S,7R,8S)-3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-7]-메탄술폰아마이드



[0887]

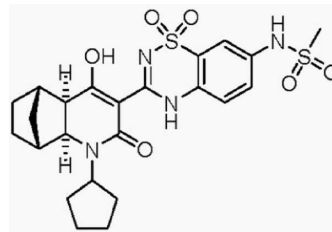
[0888] a)(1S,2R,3S,4R)-3-사이클로펜틸아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에스터



[0889]

[0890] (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에스터 (실시에 6k에서 서술한 대로 제조, 230 mg, 1.26 mmol)의 무수메탄올(10mL)용액에 사이클로펜타논(0.12 mL, 1.38 mmol)을 질소분위기하에서 25 °C에서 첨가하였다. 10분 동안 휘저은 후에 빙초산 (0.5 mL)과 시안노붕수소화나트륨(260 mg, 3.15 mmol)을 연속 첨가하였으며 결과적으로 생긴 혼합물을 30분 동안 50 °C에서 휘저어주었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고 초산에틸으로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화수용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 목적하는 노란색기름의 생성물인 (1S,2R,3S,4R)-3-사이클로펜틸아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸 에스터 (237 mg, 0.94 mmol, 75%)를 얻었다. C₁₅H₂₅NO₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 251.19, 측정값: 252.0 [M+H]⁺.

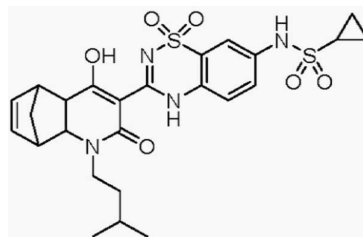
[0891] b)N-[3-(1R,2S,7R,8S)-3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



[0892]

[0893] 질소분위기하에서 (1S,2R,3S,4R)-3-사이클로펜틸아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-카복실산 메틸에스터 (150 mg, 0.60 mmol)과 (7-메탄술폰닐아미노-1,1- 다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(실시에 1g에서 서술한 대로 제조, 181 mg, 0.54 mmol)을 무수N,N-다이메틸포름아마이드 (5 mL)에서 휘저은 용액에 N-메틸모르폴린 (0.12 mL, 1.08 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카로보디이미드염산염 (104 mg, 0.54 mmol)을 연속 첨가하였다. 혼합물을 45분동안 25° C에서 휘젓고 트리에틸라민(0.25 mL, 1.76 mmol)을 첨가하고 결과적으로 생긴 혼합물을 60분동안 50 °C에서 휘저어주었다. 반응혼합물을 25 °C 에서 식히고 초산에틸으로 희석하였으며 1.0 M 염산수용액과 소금물포화수용액으로 세척하였으며 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하였다. 여과액을 진공속에서 농축시키고 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분@ 30 mL/분의 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오르초산의 아세트닐트릴용액/0.05% 트리플루오르초산수용액]로 정제하여 노란색고체의 목적하는 생성물, N-[3-(1R,2S,7R,8S)-3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4- 옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드(80 mg, 0.15 mmol, 26%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.20 - 1.65 (8H, m), 1.75 - 1.95 (6H, m), 2.42 (1H, s), 2.60 (1H, s), 2.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.05 (3H, s), 3.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.93 (1H, m), 7.48 - 7.58 (3H, m), 10.17 (1H, s). C₂₃H₂₈N₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 520.15, 측정값: 521.4 [M+H]⁺.

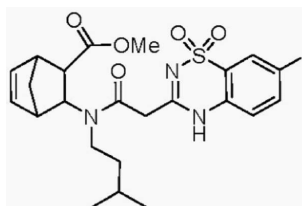
[0894] 실시에 45: (라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-아마이드



[0895]

[0896]

a) (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터



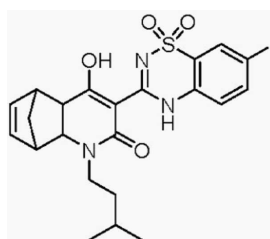
[0897]

[0898]

(라크-다이-엑소)-3-(3-메틸-부틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터 (실시에 31b에서 서술한 대로 제조, 214.8 mg, 0.906 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL)용액에 (7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (미국특허출원 US 2008/0031852에서 서술한 대로 제조, 397.7 mg, 1.087 mmol)을 첨가하고 혼합물을 모든 물질들이 완전히 용해될 때까지 환류시켰다. 1.0 M N,N-다이사이클로헥실카보다이이미드의 다이클로로메탄(1.178 mL, 1.178 mmol)용액을 위의 용액에 첨가하고 질소분위기하에서 혼합물을 18시간동안 25 °C에서 휘저어주었다. 침전된 N,N-다이사이클로헥실요소를 셀라이트플라그로 여과하여 제거하였으며 여과당이는 다이클로로메탄 (3 × 5 mL)으로 세척하고 용매를 진공속에서 제거하였다. 잔류물을 초산에틸과 헥산의 1:1 혼합물(20 mL)에 용해시켰으며 소금물포화수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액과 물로 세척하였다. 층들을 분리하고 물층들은 초산에틸과 헥산(20 mL)의 1:1 혼합물로 또다시 추출하였다. 혼합유기층들을 황산나트륨으로 말리고 여과한 후 진공속에서 농축시켜 노란색기름의 미정제 생성물, (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산 메틸에스터를 얻었다. C₂₃H₂₈IN₃O₅S에 대하여 계산된 LC-MS는 585.08, 측정값: 586.3 [M+H]⁺.

[0899]

b) (라크-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디엔-4



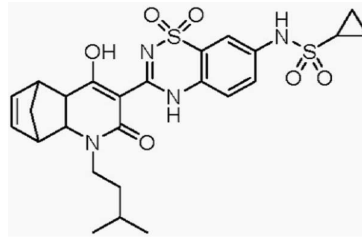
[0900]

[0901]

미정제 (라크-다이-엑소)-3-[[2-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-아세틸]-3-(3-메틸-부틸)-아미노]-바이사이클로[2.2.1]헵텐-5-2-카복실산메틸에스터를 에탄올(20 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(1.174 g, 3.624 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 25 °C에서 반응혼합물을 휘저어주자 생성물이 가라앉기 시작하였다. 침전물을 진공여과로 모으기 전에 반응혼합물을 또 한번 30분 동안 휘저어주었다. 이 고체를 1.0 M 염산수용액으로 씻고 다음 물로 씻은 다음 진공속에서 말렸다. 결과적으로 생긴 고체를 메탄올을 넣고 분쇄하고 여과하였으며 진공속에서 말렸다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0부터 50%초산에틸의 헥산용액)으로 더 정제하여 희백색의 고체로서 목적하는 생

성물, (라크-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에논-4 (28.7 mg, 0.0519 mmol, 두 단계를 걸쳐 5.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.98 (3H, d, J = 3.3 Hz), 0.99 (3H, d, J = 2.9 Hz), 1.47 - 1.68 (6H, m), 2.75 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.08 - 3.32 (2H, m), 3.39 - 3.44 (2H, m), 3.82 - 3.89 (1H, m), 6.18 - 6.20 (1H, m), 6.39 - 6.41 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 10.8 Hz), 8.21 (1H, s). C₂₂H₂₄IN₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS는 553.05, 측정값: 554.1 [M+H⁺].

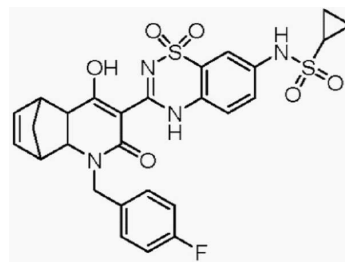
[0902] c)(라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-아마이드



[0903]

[0904] (라크-다이-엑소)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에논-4 (0.029 g, 0.052 mmol), 삼인산칼륨 (0.055 g, 0.259 mmol), 사코신 (N-메틸 글리신) (0.006 g, 0.062 mmol), 요오드화 구리(I) (0.005 g, 0.026 mmol)을 혼합하였다. 무수 N,N-다이메틸폼아마이드(7 mL)를 사이클로프로판술폰산아마이드 (0.031 g, 0.259 mmol)에 첨가하였다. 용액을 탈가스처리하고 질소를 넣었다. 혼합물을 16시간 동안 100 °C에서 휘저어주었다. 냉각시키자 마자 혼합물을 초산에틸(200 mL)으로 희석시키고 1.0 M 염산수용액(2 × 100 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말리고 여과하였으며 진공속에서 농축시켜 고체를 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 100%초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 연한 노란색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-아마이드 (0.009 g, 0.016 mmol, 31.6%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.98 - 1.08 (6H, m), 1.17 - 1.26 (3H, m), 1.52 - 1.73 (4H, m), 2.48 - 2.62 (2H, m), 2.75 - 2.77 (1H, m), 3.08 - 3.15 (1H, m), 3.39 - 3.44 (2H, m), 3.83 - 3.91 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J₁ = 5.5 Hz, J₂ = 3.1 Hz), 6.40 (1H, dd, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 4.0 Hz), 7.01 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.63 - 7.65 (1H, m), 7.70 - 7.73 (1H, m). C₂₅H₃₀N₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 546.16, 측정값: 547.4 [M+H⁺].

[0905] 실시예46:(라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-아마이드



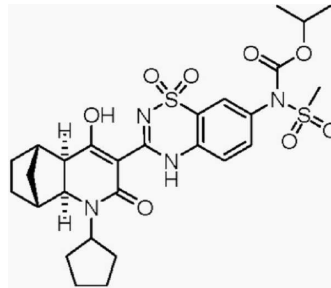
[0906]

[0907] (라크-다이-엑소)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조

[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에논-4 (실시예 39a에서 서술한 대로 제조, 0.169 g, 0.285 mmol, 삼인산칼륨 (0.303 g, 1.426 mmol), 사코신(N-메틸 글리신) (0.031 g, 0.342 mmol), 요오드화 구리(I) (0.027 g, 0.146 mmol)을 혼합하였다. 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(7 mL)에 이어 사이클로프로판술폰산아마이드 (0.173 g, 1.426 mmol)를 첨가하였다. 용액을 탈가스처리하고 질소를 넣었다. 혼합물을 16시간동안 100 °C 에서 휘저어주었다. 냉각되자마자 혼합물을 초산에틸(200 mL)으로 희석시켰고 1.0 M 염산수용액(2 × 100 mL)으로 세척하였으며 황산마그네슘으로 말리고 여과시킨 다음 진공속에서 농축하여 고체를 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 헥산에서 0 내지 100%인 초산에틸)으로 정제하여 노란색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-사이클로프로판술폰산{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데카-5,9-디에닐-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진7-일]-아마이드 (0.093 g, 0.159 mmol, 55.8%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.97 - 1.04 (2H, m), 1.14 - 1.20 (2H, m), 1.53 (1H, d, J = 9.4 Hz), 1.66 (1H, d, J = 9.5 Hz), 2.48 - 2.61 (2H, m), 2.74 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.37 - 3.41 (2H, m), 4.32 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.09 - 6.11 (1H, m), 6.33 - 6.36 (1H, m), 7.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16 - 7.23 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.04 (1H, s). C₂₇H₂₅FN₄O₆S₂ 에 대하여 계산된LC-MS (ESI)는 584.12, 측정값: 585.2 [M+H⁺].

[0908]

실시예47:N-[3-(1R,2S,7R,8S)-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드-N-이소프로필 카르바산염



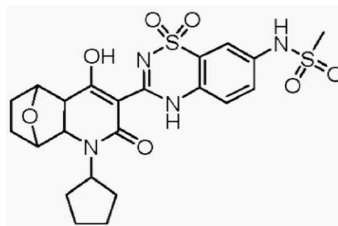
[0909]

[0910]

N-[3-(1R,2S,7R,8S)-3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아진-7-yl]-메탄술폰아마이드 (실시예 44에서 서술한 대로 제조, 48.5 mg, 0.093 mmol)를 질소분위기에서 무수과이리딘(2 mL) 에 용해시켰고 톨루엔(0.46 mL, 0.46 mmol)속의 1.0M 이소프로필 클로르포름염을 서서히 첨가하였다. 다음 얻어진 혼합물을 15분동안 25 °C에서 휘저어 주었으며LC-MS로 하여금 반응이 완료되었음을 보여주도록 하였다. 반응은 메탄올(1 mL) 로 억제시켰고 얻어진 혼합물을 진공속에서 응집시켰다. 잔류물은 목적하는 생성물인 노란색의 고체물질, N-[3-(1R,2S,7R,8S)-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드-N-이소프로필 카르바산염 (15 mg, 0.025 mmol, 27%)을 얻기 위해서 분취용-HPLC [컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분당 30%-95% @ 30 mL/분의 흐름속도로, 아세트니트릴의 0.05% 트리플루오로초산/물속의 0.05% 트리플루오로산]로 정제시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.19 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.30 - 1.65 (8H, m), 1.75 - 1.95 (6H, m), 2.43 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.94 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.97 (1H, s). C₂₇H₃₄N₄O₈S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는606.16, 측정값은607.3 [M+H⁺]라는것을 알아냈다.

[0911]

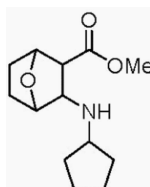
실시예48:(라크-다이-엑소)-N-[3-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아진-7-일]-메탄술폰아마이드



[0912]

[0913]

a) (라크-다이-엑소)-3-사이클로펜틸아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 메틸에스터



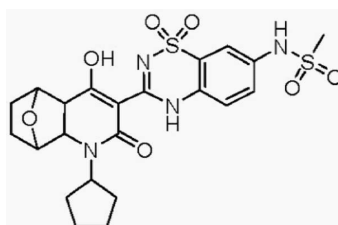
[0914]

[0915]

사이클로펜타논 (0.56 mL, 6.37 mmol)을 질소분위기하에서 25 °C 에서 (라크-다이-엑소)-3-아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터(실시예 8a에서 서술한 대로 제조, 1.10 g, 6.37 mmol)의 무수메탄올 (15 mL)용액에 첨가하였다. 20분간 휘저어준 후 빙초산 (0.75 mL)과 시아노붕소소화나트륨(1.0 g, 15.92 mmol)을 연속 첨가하였으며 결과적으로 생긴 혼합물을 1시간 동안 50 °C에서 휘저어주었다. 반응혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고 초산에틸로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화수용액으로 세척하고 황산나트륨으로 말리고 그다음 여과를 진행하였다. 여과액을 진공속에서 농축하여 노란색기름의 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-3-사이클로펜틸아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산메틸에스터 (1.06 g, 4.43 mmol, 70%)를 얻었다. C₁₃H₂₁NO₃ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 239.15, 측정값: 240.2 [M+H]⁺.

[0916]

b) (라크-다이-엑소)-N-[3-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드

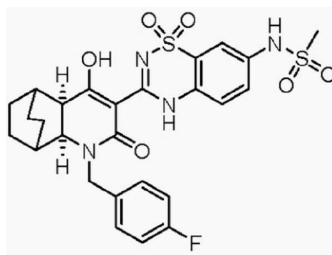


[0917]

[0918]

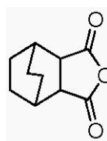
질소분위기하에서 (라크-다이-엑소)-3-사이클로펜틸아미노-7-옥사-바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-카복실산메틸에스터 (170 mg, 0.71 mmol)과 (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 (실시예 1g에서 서술한 대로 제조, 197 mg, 0.60 mmol)을 무수N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL)에서 휘저은 용액속에 N-메틸모르폴린 (0.132 mL, 1.20 mmol) 과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (115 mg, 0.60 mmol)을 연속 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간동안 25 ° C에서 휘저어주고 트리에틸아민 (0.34 mL, 2.4 mmol)을 첨가시켰으며 결과 혼합물을 1시간 동안 50 °C에서 휘저어주었다. 반응혼합물을 25 °C 까지 식히고 초산에틸로 희석시켰으며 1.0 M 염산수용액과 소금물포화수용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 말리고 여과시켰다. 여과액을 진공속에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7 분 @ 30 mL/분 흐름속도로 30%-95%,0.05% 트리플루오로초산의 아세트니트릴용액/0.05% 트리플루오로초산수용액]으로 정제하여 희백색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-[3-(3-사이클로펜틸-6-하이드록시-4-옥소-11-옥사-3-아자-크리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데켄-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드 (120 mg, 0.23 mmol, 38%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.48 - 1.96 (12H, m), 3.05 (3H, s), 3.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.89 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.13 (1H, m), 4.57 (1H, s), 4.74 (1H, s), 7.49 - 7.58 (3H, m), 10.17 (1H, s). C₂₂H₂₆N₄O₇S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI) 는 522.12, 측정값: 523.4 [M+H]⁺.

[0919] 실시예 49: N-{3-[(2S,7R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자- 트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도데 케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0920]

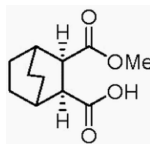
[0921] a) 4-옥사-트라이사이클로[5.2.2.0^{2,6}]운데칸-3,5-디온



[0922]

[0923] 4-옥사[5.2.2.0^{2,6}]운데크-8-엔-3,5-디온 (4.00 g, 22.45 mmol)을 초산에틸(100 mL)에 용해시켰다. 탄소봉에 입힌 10% 팔라듐(400 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스화하고 기구를 이용하여 수소를 채워넣었다. 혼합물을 16시간 동안 25 °C에서 휘저어주었다. 혼합물을 셀라이트플라그로 통과시키고 여과액을 진공속에서 농축하여 짙은 맑은 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 30%의 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰색가루로서 목적하는 생성물, 4-옥사-트라이사이클로[5.2.2.0^{2,6}]운데칸-3,5-디온 (2.92 g, 16.20 mmol, 72%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.55 - 1.64 (6H, m), 1.76 (2H, d, J = 9.2 Hz), 2.25 (2H, s), 3.11 (2H, s). C₁₀H₁₂O₃ 에 대하여 계산된LC-MS (ESI)는 180.20, 측정값: 181.0 [M+H⁺].

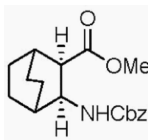
[0924] b) (2S,3R)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2,3-디카복실산모노메틸에스터



[0925]

[0926] 4-옥사-트라이사이클로[5.2.2.0^{2,6}]운데크-3,5-디온 (0.90 g, 4.99 mmol)을 톨루엔(50 mL)과 사염화탄소(50 mL)에 용해시켰다. 퀴닌 (1.78 g, 5.49 mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 -55 °C로 냉각시켰다. 메탄올 (0.61 mL, 14.97 mmol)을 위에서 언급된 혼합물에 방울방울 첨가하였다. 반응액을 18시간 동안 -55 °C에서 휘저어주었다. 반응액을 25 °C로 가열하고 진공속에서 농축시켰다. 미정제 물질을 초산에틸(50 mL)에 용해시키고 1.0 M 염산수용액(2 × 40 mL)으로 씻었다. 유기층을 소금물포화수용액(20 mL)으로 더 세척하고 황산마그네슘으로 말리고 여과시켜 진공속에서 농축시켜 맑은 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0부터 50%초산에틸의 헥산용액)에 의한 정제방법으로 맑은 기름의 목적하는 생성물, (2S,3R)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2,3-디카복실산 모노메틸 에스터 (1.10 g, 5.18 mmol, 92%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.31 (2H, dd, J₁ = 20.0 Hz, J₂ = 12.4 Hz), 1.52 - 1.54 (4H, m), 1.63 (1H, t, J = 10.4 Hz), 1.75 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.87 (2H, bs), 2.84 (2H, dd, J₁ = 29.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 3.52 (3H, s), 12.01 (1H, s). C₁₁H₁₆O₄ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 212.24, 측정값은213.1 [M+H⁺].

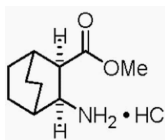
[0927] c) (2R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸에스터



[0928]

[0929] (2S,3R)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2,3-다이카복실산메틸 에스터 (1.01 g, 4.76 mmol)을 무수테트라하이드로 푸란(20 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스처리하고 질소를 채웠으며 혼합물을 0 °C 까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(1.99 mL, 14.28 mmol)을 첨가한 다음 클로르포름에틸(0.91 mL, 9.52 mmol)을 방울 방울 떨어뜨리면서 강하게 흔들어서 주었다. 혼합물을 1시간동안 0 °C에서 휘저어 주었다. 나트륨아지드(0.93 g, 14.28 mmol)를 물(5 mL)에 용해시키고 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 0 °C에서 휘저어 주었다. 다음으로 얼음욕조를 제거했다. 혼합물을 25 °C로 가열하고 2시간 동안 휘저어 주었다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 초산에틸(50 mL)속에서 생성물을 추출하였다. 또한 유기층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 20 mL)과 소금물포화수용액(20 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과시키고 진공속에서 농축시켜 맑은 기름을 얻었다. 기름을 무수 벤젠(10 mL)에 용해시켰으며 2시간 동안 질소속에서 휘저어 주면서 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시키자마자 진공속에서 농축시켜 약간 노란색의 기름을 얻었다. 기름을 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시켰으며 벤질알콜(0.54 mL, 5.24 mmol), 트리에틸아민(1.33 mL, 9.52 mmol) 순서로 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 질소속에서 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시키고 용액을 진공속에서 농축시켜 금색기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 헥산에서 0 내지 20%의 초산에틸)에 의한 정제방법으로 맑은 기름의 목적하는 생성물, (2R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸에스터 (0.58 g, 1.83 mmol, 38%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.18 - 1.28 (2H, m), 1.42 - 1.50 (5H, m), 1.73 - 1.96 (3H, m), 2.88 (1H, d, J₁ = 5.6 Hz), 3.27 (1H, s), 3.42 (3H, s), 4.00 - 4.04 (1H, m), 4.97 (2H, dd, J₁ = 46.4 Hz, J₂ = 12.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 - 7.34 (4H, m). C₁₈H₂₃N₁O₄에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 317.38, 측정값: 317.9 [M+H]⁺.

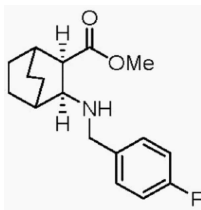
[0930] d) (2R,3S)-3-아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸 에스터염산염



[0931]

[0932] (2R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸에스터(0.57 g, 1.79 mmol)을 초산에틸 (20 mL)에 용해시켰다. 탄소봉에 입힌 10% 팔라듐(60 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구를 통하여 수소를 채워넣었다. 혼합물을 25 °C 에서 16시간 동안 휘저어 주었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 통과시키고 여과액을 진공속에서 농축시켜 짙은 맑은 기름을 얻었다. 기름을 디에틸 에터 (6 mL)에 용해시키고 4.0M 염산용액의 1,4-디옥산(1.02 mL)과 디에틸 에터(10 mL)의 혼합용액에 방울방울 떨어뜨리면서 강하게 휘저어 주었다. 목적하는 생성물이 흰고체로 침전되기 시작하였다. 혼합물을 20분동안 휘저어 주었다. 침전물을 진공여과로 수집하고 첨가한 디에틸 에터(5 mL)로 세척하였다. 이 고체를 진공속에서 1시간 더 말려 흰색고체로서 목적하는 생성물, (2R,3S)-3-아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸 에스터염산염 (0.33 g, 1.50 mmol, 84%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.38 (2H, dd, J₁ = 21.2 Hz, J₂ = 13.6 Hz), 1.55 - 1.63 (5H, m), 1.76 - 1.89 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J₁ = 10.0 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 3.47 (1H, bs), 3.65 (3H, s), 7.97 (3H, s). C₁₀H₁₇N₁O₂ (자유아민)에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 183.25, 측정값은 184.2 [M+H]⁺.

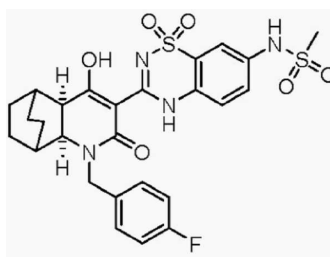
[0933] e) (2R,3S)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸에스터



[0934]

[0935] (2R,3S)-3-아미노-바이사이클로[2,2,2]옥탄-2-카복실산메틸에스터염산염(0.34 g, 1.54 mmol)을 메탄올(10 mL)에 용해시켰다. 초산나트륨(0.25 g, 3.08 mmol)을 첨가한데 이어 4Å 분말 분자체(0.34 g)와 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.16 mL, 1.54 mmol)를 첨가하였다. 시안노붕수소화나트륨(0.19 g, 3.08 mmol)을 첨가시키고 이 혼합물을 16시간 동안 25 °C에서 휘저어주었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)과 초산에틸(30 mL)의 혼합물속에 부었다. 흔들어준 후 두 개의 층들을 셀라이트플라그로 통과시켰다. 또한 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 소금물포화수용액(10 mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 말려 여과한 후 진공속에서 농축하여 맑은 기름의 미정제 생성물, (2R,3S)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2,2,2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터(0.32 g, 1.11 mmol, 72%)를 얻었다. C₁₇H₂₂FN₂O₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 291.36, 측정값은 292.2 [M+H]⁺.

[0936] f) N-{3-[(2S,7R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트리시클로[6.2.2.0^{2,7}]도데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[0937]

[0938] (2R,3S)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2,2,2]옥탄-2-카복실산메틸에스터(93 mg, 0.32 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(4 mL)에 용해시켰다. (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(실시에 1g에서 서술한 대로 제조, 107 mg, 0.32 mmol)을 첨가한후 뒤이어 N-메틸모르폴린(74 μL, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 모든것이 용해될 때까지 대략 5분간 휘저어주었다.

[0939] 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (65 mg, 0.34 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 휘저어주었다. 반응액을 포화 중탄산나트륨 수용액(20mL)을 첨가하면서 급냉각시켰다. 혼합물을 초산에틸(3 × 30 mL)로 추출하였다. 혼합유기층들을 소금물포화수용액(20 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과시키고 진공속에서 농축하여 금색의 기름을 얻었다. 기름을 에탄올(5 mL)에 용해시켰다. 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올(0.36 mL, 0.96 mmol)용액을 첨가하였다. 반응액을 16시간 동안 환류시켰다. 반응액을 1.0 M 염산수용액 (10 mL)을 첨가하면서 급냉각시켰다. 혼합물을 초산에틸(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 20 mL)으로 더 씻고 그 다음 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 20 mL)과 소금물포화수용액(20 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말리고 여과한후 진공속에서 농축하여 맑은 기름을 얻었다.

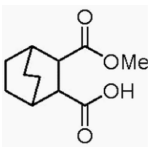
[0940] 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 20% 초산에틸의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 흰가루의 목적하는 생성물, N-{3-[(2S,7R)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드(0.11 g, 0.19 mmol, 59%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39(2H, d, J = 8.0 Hz), 1.54 - 1.59(8H, m), 1.91(1H, s), 2.14(1H, s), 3.06(3H, s), 3.75(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.28(1H, d, J = 15.2

Hz), 5.03(1H, d, J = 15.6 Hz), 7.13 - 7.17(2H, m), 7.34 - 7.37(2H, m), 7.50 - 7.60(3H, m), 10.18(1H, s). C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂에 대한 LC-MS(ESI) 계산값, 574.64, 측정값은 575.1 [M+H⁺]. m.p.: 203.8 - 205.7 °C. ee = 94.4% [HPLC-분석: Chiralpak AS-RH 4.6 × 250 mm, 5 micron, 0.8 mL/min, 310 nm].

[0941] 실시예50:시스-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트리시클로[6.2.2.0^{2,7}]도데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드

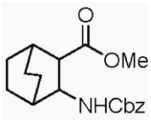


[0942]
[0943] a) 시스-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2,3-디카복실산 모노메틸에스터



[0944]
[0945] 4-옥사-트라이사이클로[5.2.2.0^{2,6}]운데켄-8-3,5-디온(1.00 g, 5.61 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시켰다. 탄소(100 mg)봉에 입힌 10% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구를 통해 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 16시간동안 휘저었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 통과시키고 25 °C에서 72시간동안 방치시켰다. 용액을 진공속에서 농축하여 맑은 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 내지 60% 초산에틸의 헥산용액)에 의한 정제로 맑은 기름의 목적하는 생성물, 시스-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2,3-디카복실산 모노메틸에스터(1.10 g, 5.18 mmol, 92%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31(2H, dd, J₁ = 20.0 Hz, J₂ = 12.4 Hz), 1.52 - 1.54(4H, m), 1.63(1H, t, J = 10.4 Hz), 1.75(1H, t, J = 9.6 Hz), 1.87(2H, bs), 2.84(2H, dd, J₁ = 29.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 3.52(3H, s), 12.01(1H, s). C₁₁H₁₆O₄에 대하여 계산된 LC-MS(ESI)은212.24, 측정값: 213.2 [M+H⁺].

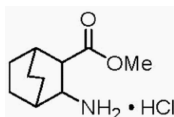
[0946] b)시스-3-벤질옥시카보닐아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸에스터



[0947]
[0948] 시스-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2,3-디카복실산 모노메틸에스터(1.09 g, 5.14 mmol)를 무수테트라하이드로푸란(20 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스처리하고 질소가스로 채운후 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 트리에틸아민(2.15 mL, 15.42 mmol)을 첨가한후 강하게 저으면서 에틸클로로포름산염(0.98 mL, 10.28 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간동안 휘저었다. 나트륨아지드(1.00 g, 15.42 mmol)를 물(7 mL)에 용해시키고 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 5분동안 휘저었다. 얼음욕조를 제거하였다. 혼합물을 25 °C로 가열하고 2시간동안 휘저었다. 혼합물을 물(70 mL)에 붓고 생성물을 초산에틸(70 mL)로 추출하였다. 유기층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 30 mL)과 소금물포화수용액(30 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말려 여과시킨후 진공속에서 농축하여 맑은 기름을 얻었다. 기름을 무수 벤젠(10 mL)에 용해시켜 2시간동안 질소 분위기하에서 휘저으면서 환류시켰다. 25 °C로 냉각시킨후 용액을 진공속에서 농축하여 연한 노란 기름을 얻었다. 기름을 다이클로로메탄(7 mL)에 용해시키고 벤질알콜(0.58 mL, 5.65 mmol)을 첨가한후 트리에틸아민

(1.43 mL, 10.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소분위기하에서 16시간동안 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시킨 후 용액을 진공속에서 농축하여 누런 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0~20% 초산에틸의 헥산용액)에 의한 정제에 의하여 맑은 기름의 목적하는 생성물, 시스-3-벤질옥시카보닐아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터(1.32 g, 4.16 mmol, 81%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 - 1.28(2H, m), 1.42 - 1.50(5H, m), 1.73 - 1.96(3H, m), 2.88(1H, d, J₁ = 5.6 Hz), 3.27(1H, s), 3.42(3H, s), 4.00 - 4.04(1H, m), 4.97(2H, dd, J₁ = 46.4 Hz, J₂ = 12.8 Hz), 7.06(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 - 7.34(4H, m). C₁₈H₂₃NO₄에 대하여 계산된 LC-MS(ESI)은 317.38, 측정값: 317.92 [M+H]⁺.

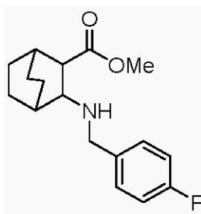
[0949] c)시스-3-아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산메틸에스터염산염



[0950]

[0951] 시스-3-벤질옥시카보닐아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터(0.67 g, 2.11 mmol)를 초산에틸(10 mL)에 용해시켰다. 탄소(97 mg)봉에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구를 통해 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 16시간동안 휘저었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 거쳐 통과시키고 여과액을 진공속에서 농축하여 짙은 맑은 기름을 얻었다. 기름을 디에틸에터(6.7 mL)에 용해시키고 세계 저으면서 4.0 M염산용액의 디에틸에터(12 mL)와 1,4-디옥산(1.2 mL)의 혼합물용액에 방울방울 첨가하였다. 목적하는 생성물이 흰 고체로 침전되기 시작하였다. 혼합물을 20분 동안 휘저었다. 침전물을 진공여과로 모은 후 첨가시킨 디에틸에터(5 mL)로 세척하였다. 고체를 진공속에서 1시간 동안 더 말려 흰가루의 목적하는 생성물, 시스-3-아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터염산염(0.35 g, 1.59 mmol, 75%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38(2H, dd, J₁ = 21.2 Hz, J₂ = 13.6 Hz), 1.55 - 1.63(5H, m), 1.76 - 1.89(3H, m), 3.02(1H, dd, J₁ = 10.0 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 3.47(1H, bs), 3.65(3H, s), 7.97(3H, s). C₁₀H₁₇NO₂(유리 아민)에 대하여 계산된 LC-MS(ESI)은 183.25, 측정값 184.05 [M+H]⁺.

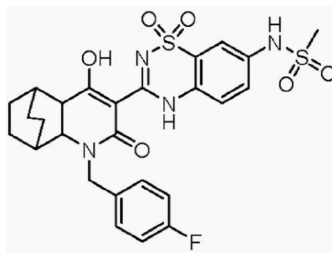
[0952] d)시스-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터



[0953]

[0954] 시스-3-아미노-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터염산염(0.34 g, 1.55 mmol)을 메탄올(10 mL)에 용해시켰다. 초산나트륨(0.25 g, 3.10 mmol)을 첨가한후 4Å 분말 분자체(0.34 g)과 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.17 mL, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 나트륨시아노보로수소화물(0.20 g, 3.10 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16시간동안 휘저었다. 혼합물을 수소탄산나트륨 수용액(20 mL)초산에틸(30 mL)에 첨가하였다. 휘저은후 두 층을 셀라이트플라그를 거쳐 통과시켰다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)과 소금물포화수용액(10 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린후 여과하고 진공속에서 농축하여 맑은 기름의 목적하는 생성물, 시스-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터(0.34 g, 1.17 mmol, 75%)를 얻었다. C₁₇H₂₂FN₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값, 291.36, 측정값 292.18 [M+H]⁺.

[0955] d) 시스-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-메탄술폰아마이드



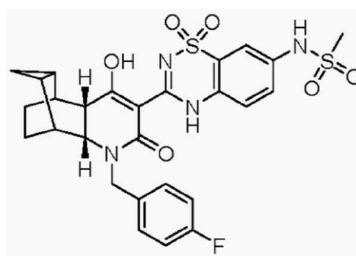
[0956]

[0957]

시스-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2,2,2]옥탄-2-카복실산 메틸에스터(0.20 g, 0.69 mmol)를 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(8 mL)에 용해시켰다. (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(실시예 1g, 0.23 g, 0.69 mmol에서 언급된 것처럼 제조)을 첨가하고 N-메틸모르폴린(0.16 mL, 1.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 골고루 용해될 때까지 거의 5분 동안 휘저었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.14 g, 0.72 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 4시간 동안 휘저었다. 트리에틸아민(0.29 mL, 2.07 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 휘저었다. 25 °C까지 식힌 후 용액을 초산에틸(50 mL)로 희석시키고 1.0 M 염산수용액(2 × 50 mL)과 소금물포화수용액(20 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 말려 여과한후 진공속에서 농축하여 누런 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 ~ 20% 초산에틸의 다이클로로메탄용액)으로 정제하여 흰 가루의 목적하는 생성물, 시스-N-(3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.2.0^{2,7}]도데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드(0.30 g, 0.52 mmol, 76%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39(2H, d, J = 8.0 Hz), 1.54 - 1.59(8H, m), 1.91(1H, s), 2.14(1H, s), 3.06(3H, s), 3.75(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.28(1H, d, J = 15.2 Hz), 5.03(1H, d, J = 15.6 Hz), 7.13 - 7.17(2H, m), 7.34 - 7.37(2H, m), 7.50 - 7.60(3H, m), 10.18(1H, s). C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값 574.64, 측정값 575.4 [M+H]⁺. m.p.: 203.8 - 205.7 °C. C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ 0.4 PhMe에 대한 Anal 계산값: C, 56.57; H, 4.98; N, 9.16, 측정값 C, 57.09; H, 5.08; N, 9.38.

[0958]

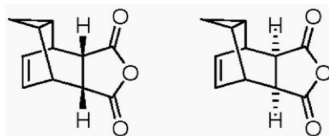
실시예 51: rac-N-(3-[(1R,2R,7S,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일)-메탄술폰아마이드



[0959]

[0960]

a) rac-(1R,2R,6S,7S,8S,10R)-4-옥사테트라사이클로[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]도데-11-켄-3,5-다이온 및 rac-(1R,2S,6R,7S,8S,10R)-4-옥사테트라사이클로[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]도데-11-켄-3,5-다이온



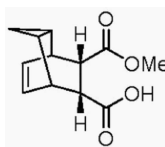
[0961]

[0962]

푸란-2,5-디온(5.32 g, 54.26 mmol)을 크실렌(100 mL)에 부분적으로 용해시켰다. 사이클로헥타-1,3,5-트리엔(5 g, 54.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 144 °C에서 5시간동안 휘저었다. 혼합물을 25 °C까지 식히고 진공속에서 농축하였다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-20% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰고체로서 목적하는 생성물, rac-(1R,2R,6S,7S,8S,10R)-4-옥사테트라사이클로[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]도데-11-

켄-3,5-다이온(7.46 g, 39.22 mmol, 72%)과 rac-(1R,2S,6R,7S,8S,10R)-4-옥사테트라사이클로[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]도데-11-켄-3,5-다이온(0.88 g, 4.63 mmol, 8%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): exo: 0.27 - 0.42(2H, m), 1.11 - 1.15(2H, m), 3.25(2H, t, J = 1.6 Hz), 3.46 - 3.50(2H, m), 5.89(2H, dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 3.2 Hz); 엔도: 0.14 - 0.26(2H, m), 1.12 - 1.16(2H, m), 3.09(2H, s), 3.40 - 3.44(2H, m), 5.94(2H, dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 3.2 Hz). C₁₁H₁₀O₃에 대하여 LC-MS(ESI)의 계산값은190.20이고, 측정값은exo 191.0이다.; 엔도 191.3 [M+H⁺].

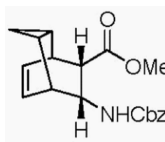
[0963] b) rac-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(메톡시카보닐)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-엔-6-카복실산



[0964]

[0965] rac-(1R,2R,6S,7S,8S,10R)-4-옥사테트라사이클로[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]도데-11-켄-3,5-다이온(1.00 g, 5.26 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시켰다. 반응물을 72시간동안 25°C 에서 휘저었다. 혼합물을 진공속에서 농축시켜 맑은 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-60% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 rac-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(메톡시카보닐)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-엔-6-카복실산(1.11 g, 5.00 mmol, 95%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 0.01 - 0.10(2H, m), 0.93 - 1.02(2H, m), 2.98 - 3.05(4H, m), 3.45(3H, s), 5.68 - 5.77(2H, m), 11.94(1H, s). C₁₂H₁₄O₄ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값 222.24, 측정값 223.2 [M+H⁺].

[0966] c) rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-[(벤질옥시)카보닐]아미노)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-엔-6-카복실산염

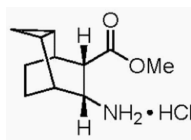


[0967]

[0968] rac-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(메톡시카보닐)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-엔-6-카복실산(0.78 g, 3.53 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(20 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스처리하고 질소를 채운 다음 혼합물을 0 °C 까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(1.48 mL, 10.59 mmol)을 첨가한후 세계 휘저으면서 에틸클로로포름산염(0.67 mL, 7.06 mmol)을 방울방울 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 한시간동안 휘저었다. 나트륨아지드(0.69 g, 10.59 mmol)을 물(5 mL)에 용해시키고 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을0 °C에서 5분동안 휘저었다. 얼음욕조를 제거하였다. 혼합물을 25 °C까지 가열하고 2시간동안 휘저었다. 혼합물을 물(70 mL)에 붓고 초산에틸(70 mL)로 생성물을 추출하였다. 유기층은 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 30 mL)과 소금물포화수용액(30 mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨후 여과시켜 진공속에서 농축하여 맑은 기름을 얻었다. 기름을 무수 벤젠(10 mL)에 용해시켜 2시간동안 질소분위기하에서 저으면서 환류시켰다. 25 °C까지 식힌 후 용액을 진공속에서 농축시켜 연한 노란 기름을 얻었다. 기름을 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 거기에 벤질알콜(0.40 mL, 3.88 mmol)을 첨가한후 트리에틸아민(0.98 mL, 7.06 mmol)을 더 첨가하였다. 혼합물을 16시간동안 질소분위기하에서 환류시켰다. 용액을 25 °C까지 식힌후 누린 기름을 얻기 위하여 용액을 진공속에서 농축시켰다. 플래쉬컬럼 크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-20% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 맑은 기름의 목적하는 생성물, rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-[(벤질옥시)카보닐]아미노)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-엔-6-카복실산염(0.62 g, 1.89 mmol, 54%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 0.17 - 0.22(2H, m), 0.90 -

1.05(2H, m), 2.98 - 3.14(3H, m), 3.48(3H, s), 4.38 - 4.43(1H, m), 5.00 - 5.12(2H, m), 5.77(1H, t, J = 7.2 Hz), 6.05(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.29 - 7.37(5H, m). C₁₉H₂₁NO₄ 에 대한 LC-MS (ESI)계산값 327.37, 측정값 328.3 [M+H⁺].

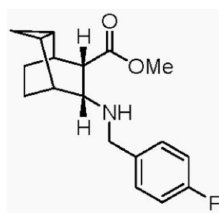
[0969] d) rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염



[0970]

[0971] rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-[(벤질옥시)카보닐]아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-8-엔-6-카복실산염 (0.61 g, 1.85 mmol)을 초산에틸(10 mL)에 용해시켰다. 탄소(0.10 g)봉에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스처리하고 기구를 통하여 수소가스를 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 휘저었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 거쳐 통과시키고 진공속에서 농축하여 짙은 맑은 기름을 얻었다. 기름을 디에틸에터(6 mL)에 용해시키고 그것을 4.0 M 염산의 디에틸에터(11 mL)와 1,4-디옥산(0.93 mL)의 혼합용액에 세게 휘저으면서 방울방울 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고 진공속에서 말려 점착성고무모양의 목적하는 생성물, rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염(0.43 g, 1.85 mmol, 100%)을 얻었다. C₁₁H₁₇NO₂(화합하지 않은 아민)에 대한 LC-MS (ESI)계산값 195.26, 측정값 196.5 [M+H⁺].

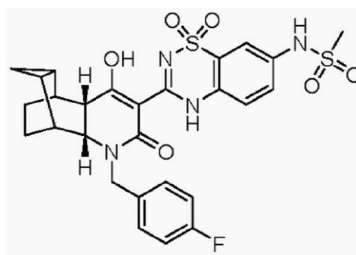
[0972] e) rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-[(4-플루오로벤질)아미노]트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염



[0973]

[0974] rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염(0.43 g, 1.85 mmol)을 메탄올(10 mL)에 용해시켰다. 초산나트륨(0.30 g, 3.70 mmol)에 이어 4Å 분말 분자체(0.40 g)과 4-플루오로벤즈알데하이드(0.20 mL, 1.85 mmol)를 첨가하였다. 시아노붕소수화나트륨(0.23 g, 3.70 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간동안 25 °C에서 휘저었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)과 초산에틸(30 mL)의 혼합물에 부었다. 흔들어진 후 두개의 층들을 셀라이트플라그를 거쳐 통과시켰다. 유기층들을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)과 소금물포화수용액(10 mL)으로 세척하였으며 황산마그네슘 건조시키고 여과한후 진공속에서 농축하여 맑은 기름의 미정제 생성물, rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-[(4-플루오로벤질)아미노]트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염을 얻었다. C₁₇H₂₂FN₂O₂에 대한 LC-MS (ESI)계산값 291.36, 측정값 292.2 [M+H⁺].

[0975] f) rac-N-{3-[(1R,2R,7S,8S,9S,11R)-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트리데-5-켄-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4]벤조티아디아진-7-일}메탄술폰아마이드

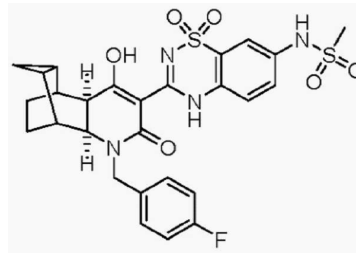


[0976]

[0977] rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-[(4-플루오로벤질)아미노]트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염(0.15

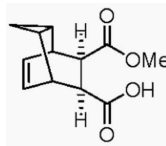
g, 0.49 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(8 mL)에 용해시켰다. (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-초산(실시예1g에서 서술한 대로 제조, 0.16 g, 0.49 mmol)을 첨가한후 N-메틸모르폴린(0.11 mL, 1.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 끓고루 용해될때까지 대략 5분간 휘저었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.10 g, 0.51 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C 에서 4시간동안 휘저었다. 트리에틸아민(0.20 mL, 1.47 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50 °C 에서 16시간동안 휘저었다. 25 °C까지 냉각시킨후 용액을 초산에틸(50 mL)로 희석시키고 염산수용액(2 × 50 mL)과 소금물포화수용액(20 mL)으로 세척한후 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 누린색 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-20% 초산에틸의 다이클로로메탄용액)에 의한 정제에 의하여 흰 가루를 목적하는 생성물, rac-N-(3-[(1R,2R,7S,8S,9S,11R)-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4]벤조티아디아진-7-일}메탄술폰아마이드(0.23 g, 0.40 mmol, 82%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 0.44 - 1.28(10H, m), 2.29(1H, bs), 3.06(3H, s), 3.82(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.40(1H, d, J = 14.0 Hz), 4.98(1H, d, J = 15.6 Hz), 7.12 - 7.60(7H, m), 10.19(1H, s). LC-MS(ESI)으로 계산한 값 C₂₇H₂₇N₄O₆S₂ 586.65, 측정된 값 587.5 [M+H⁺].

[0978] 실시예 52: rac-N-(3-[(1R,2S,7R,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0979]

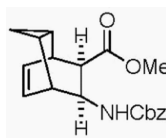
[0980] a) rac-(1S,2S,4R,5R,6S,7R)-7-(메톡시카보닐)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-6-카복실산



[0981]

[0982] rac-(1R,2S,6R,7S,8S,10R)-4-옥사테트라사이클로[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]도데-11-켄-3,5-디온(실시예 51a에서 서술한 대로 제조, 0.86 g, 4.50 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시켰다. 반응물을 25 °C에서 72시간 동안 휘저었다. 혼합물을 농축하여 맑은 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-60% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰고체의 목적하는 생성물, rac-(1S,2S,4R,5R,6S,7R)-7-(메톡시카보닐)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-6-카복실산(0.94 g, 4.23 mmol, 94%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 0.06 - 0.17(2H, m), 1.26 - 1.38(2H, m), 2.74 - 2.85(2H, m), 3.15 - 3.19(2H, m), 3.67(3H, s), 5.85 - 5.86(2H, m). LC-MS(ESI)으로 계산한 값 C₁₂H₁₄O₄ 222.24, 측정된 값 223.5 [M+H⁺].

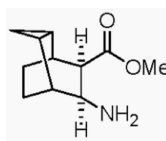
[0983] b) rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-((벤질옥시)카보닐)아미노)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]논-8-넨-6-카복실산 염



[0984]

[0985] rac-(1S,2S,4R,5R,6S,7R)-7-(메톡시카보닐)트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노-8-6-카복실산(0.68 g, 3.07 mmol)을 무수테트라하이드로푸란(20 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스화하고 질소로 채우고 혼합물을 0 °C까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(1.28 mL, 9.21 mmol)을 첨가하고 힘있게 휘저으면서 에틸클로로포름산염(0.58 mL, 6.14 mmol)을 방울방울 첨가한다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 휘저었다. 나트륨아지드(0.60 g, 9.21 mmol)를 물(5 mL)에 용해시키고 0 °C에서 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 휘저었다. 얼음욕조를 제거하였다. 혼합물을 25 °C까지 가열하고 2시간 동안 휘저었다. 혼합물을 물(70 mL)에 희석시키고 초산에틸(70 mL)로 생성물을 추출하였다. 유기층을 반포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 30 mL)과 소금물포화수용액(30 mL)으로 더 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하였으며 진공속에서 농축시켜 깨끗한 기름을 얻었다. 이 기름을 무수벤젠(10 mL)로 용해시키고 질소분위기하에서 2시간동안 휘저으면서 환류시켰다. 25 °C 까지 냉각시키고 용액을 진공속에서 농축시켜 연한 노란색의 기름을 얻었다. 이 기름을 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 벤질알콜(0.35 mL, 3.38 mmol)을 첨가시켰으며 이어 트리에틸아민(0.86 mL, 6.14 mmol)을 첨가시켰다. 혼합물을 질소분위기하에서 16시간동안 환류시켰다. 25 °C까지 냉각시키고 용액을 진공속에서 농축시켜 금색의 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-20% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 깨끗한 기름의 목적하는 생성물, rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-[(벤질옥시)카보닐]아미노}트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노-8-넨-6-카복실산염(0.36 g, 1.10 mmol, 36%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 0.11 - 0.19(2H, m), 0.13 - 1.34(2H, m), 2.77 - 3.03(3H, m), 3.62(3H, s), 4.01 - 4.07(1H, m), 5.07 - 5.14(2H, m), 5.79 - 5.85(2H, m), 7.30 - 7.38(5H, m). LC-MS(ESI)으로 C₁₉H₂₁NO₄ 을 계산한 값은327.37이고 측정값은328.3 [M+H⁺] 이다.

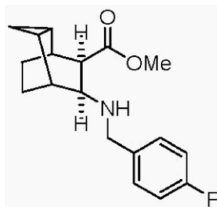
[0986] c) rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염



[0987]

[0988] rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-[(벤질옥시)카보닐]아미노}트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노-8-넨-6-카복실산염(0.35 g, 1.07 mmol)을 초산에틸(10 mL)로 용해시켰다. 탄소(0.04 g)봉에 입힌 5% 팔라듐을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스화하고 기구를 통하여 질소가스로 채웠다. 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 휘저었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 거쳐 통과시키고 여과액을 진공속에서 농축하여 짙은 맑은 기름의 목적하는 생성물, rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염을얻었다. LC-MS(ESI)으로 계산한 값은 C₁₁H₁₇NO₂(유리된 아민)195.26이고 측정값은. 196.3 [M+H⁺]이다.

[0989] d) rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-[(4-플루오로벤질)아미노}트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염

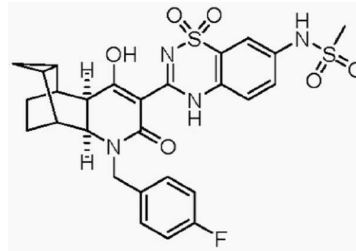


[0990]

[0991] 미정제 rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-아미노트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염을 메탄올(10 mL)에 용해시켰다. 초산(0.12 mL, 2.14 mmol)을 첨가한후 4-플루오로-벤즈알데하이드(0.12 mL, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 시아노붕수소화나트륨(0.14 g, 2.14 mmol)을 첨가하였으며 혼합물을60 °C에서 16시간동안 휘저었다. 혼합물을 25 °C까지 냉각시키고 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL)과 초산에틸(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼들

어준후 2개 층들을 셀라이트플라그를 거쳐 통과시켰다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)과 소금물포화수용액(10 mL)으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한후 진공속에서 농축하여 미정제 생성물, rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-[(4-플루오로벤질)아미노]트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염을 얻었으며 이것을 다음 단계에서 더 정제하지 않고 이용하였다. LC-MS(ESI)으로 계산한 값은 C₁₇H₂₂FN₂ 291.36 이고 측정값은292.0 [M+H⁺]이다.

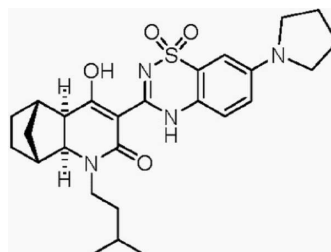
[0992] e) rac-N-{3-[(1R,2S,7R,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



[0993]

[0994] 미정제 rac-메틸(1R,2R,4S,5S,6R,7S)-7-[(4-플루오로벤질)아미노]트라이사이클로[3.2.2.0^{2,4}]노난-6-카복실산염을 무수 N,N-다이메틸포름아마이드(8 mL)에 용해시켰다. (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3)-초산(실시예1g에서 서술한 대로 제조, 0.22 g, 0.66 mmol)을 첨가한후 N-메틸모르폴린(0.15 mL, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 끓고루 용해될 때까지 거의 5분간 휘저었다. 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(0.13 g, 0.69 mmol)을 첨가한 후 혼합물을 25 °C에서 4시간 동안 휘저었다. 트리에틸아민(0.28 mL, 1.98 mmol)을 첨가한 후 혼합물을 50 °C 에서 16시간 동안 휘저었다. 25 °C까지 냉각시킨 후 용액을 초산에틸(50 mL)에 희석하고 1.0 M 염산수용액(2 × 50 mL)과 소금물포화수용액(20 mL)으로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 누런색 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco Re diSep 컬럼; 0 부터 20% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰가루의 목적하는 생성물, rac-N-{3-[(1R,2S,7R,8S,9S,11R)-3-(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-테트라사이클로[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]트라이테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-4H-1λ⁶,2,4-벤조티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(0.50 g, 0.86 mmol, 세 단계에 걸쳐 80%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 0.33 - 1.34(10H, m), 2.30(1H, bs), 3.06(3H, s), 3.81(1H, d, J = 11.2 Hz), 4.48(1H, d, J = 15.6 Hz), 4.98(1H, d, J = 14.8 Hz), 7.13 - 7.60(7H, m), 10.19(1H, s). LC-MS(ESI)으로 계산한 값은 C₂₇H₂₇FN₄O₆S₂ 586.65이고 측정값은587.3 [M+H⁺]이다.

[0995] 실시예 53: (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-7-피롤리디닐-1-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3)-6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



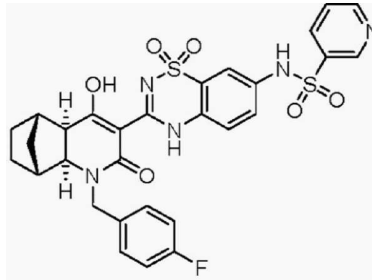
[0996]

[0997] 피롤리딘(15 μL, 0.180 mmol)과 사코신(N-메틸 글리신)(3.2 mg, 0.018 mmol),요오드화 구리(I)(3.4 mg, 0.018 mmol), 인산칼륨(57.3 mg, 0.270 mmol)을 질소분위기하에서 플라스크에 넣었다.(1R,2S,7R,8S)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3)-3-(3-메틸-부틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(실시예34에서 서술한 대로 제조, 50 mg, 0.090 mmol)을N,N-다이메틸포름아마

이드(1 mL)에 용해시킨후 위의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 26시간동안 휘저었다. 첨가한 피롤리딘(50 μL, 0.60 mmol)과 사코신(N-메틸 글리신)(10 mg, 0.056 mmol), 요오드화 구리(I)(15 mg, 0.079 mmol)을 첨가한 후 LC-MS분석에서 반응이 끝났다는 것을 지적할 때까지 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 휘저었다. 반응물을 위에서 언급한 것과 같은 단계에서 다시 반복처리한 후 80 °C에서 24시간 동안 휘젓고 첨가한 피롤리딘(50 μL, 0.60 mmol), 사코신(N-메틸 글리신)(10 mg, 0.056 mmol), 요오드화 구리(I)(15 mg, 0.079 mmol)을 첨가한 후 혼합물을 80 °C에서 LC-MS분석이 반응물의 완성을 지적할 때까지 18시간 동안 휘저었다. 두 분획들이 혼합되었으며 셀라이트플라그를 통하여 여과되었다. 여과찌꺼기를 10% 메탄올의 다이클로로메탄(2 × 2 mL)용액으로 세척하였다. 여과액을 진공속에서 농축시킨 후 잔류물을 분취용-HPLC [컬럼 루나 5 C18(2)100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분@ 30 mL/분 흐름속도로 30%-95%, 0.05% 트리플루오로초산의 아세트니트릴용액/0.05%트리플루오로초산수용액]로 정제하고 노란 기름의 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-7-피롤리딘-1-일-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-6-하이드록시-3-(3-메틸-뷰틸)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(36.7 mg, 0.074 mmol, 40.9%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.92(6H, d, J = 5.5 Hz), 1.21 - 1.60(9H, m), 1.96 - 1.99(4H, m), 2.52 - 2.52(1H, m), 2.62 - 2.65(1H, m), 2.94 - 2.98(1H, m), 3.03 - 3.10(1H, m), 3.27 - 3.30(4H, m), 3.60 - 3.71(2H, m), 6.71(1H, d, J = 2.3 Hz), 6.90(1H, dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 7.41(1H, d, J = 9.5 Hz). LC-MS(ESI)으로 계산한 값 C₂₆H₃₄N₄O₄S 498.23이고 측정값 499.4 [M+H⁺]이다. Anal 계산값 C₂₆H₃₄N₄O₄S · 0.5 H₂O: C, 61.51; H, 6.95; N, 11.04; 이고 측정값 C, 61.45, H, 6.74, N, 10.91이다.

[0998]

실시예 54: 파이리딘-3-술폰산{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-아마이드

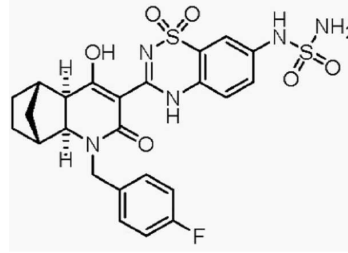


[0999]

[1000]

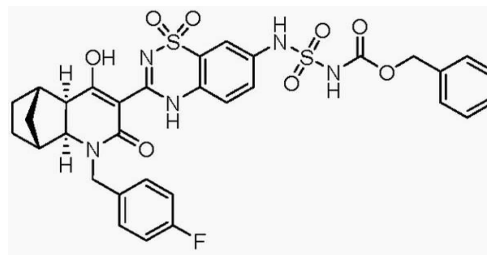
(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-5-(7-아이오도-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4(실시예19에서 서술한 대로 제조, 100 mg, 0.17 mmol), 파이리딘-3-술폰산아마이드(81 mg, 0.51 mmol), 사코신(N-메틸 글리신)(23 mg, 0.26 mmol), 요오드화 구리(I)(33 mg, 0.17 mmol), 인산칼륨(216 mg, 1.02 mmol)을 혼합하여 N,N-다이메틸포름아마이드(10 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 탈가스화하고 질소(3 ×)로 채운다. 반응물을 100 °C에서 4시간동안 휘저었다. 혼합물을 25 °C까지 냉각시키고 초산에틸(20 mL)로 희석시켜 포화 중탄산나트륨 수용액(2 × 20 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 진공속에서 농축시켰다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0 ~ 8%메탄올의 다이클로로메탄용액)에 의한 정제에 의하여 흰가루인 목적하는 생성물, 파이리딘-3-술폰산{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-아마이드(56 mg, 0.09 mmol, 54%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38 - 1.58(6H, m), 2.61(1H, s), 3.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 3.52(1H, d, J = 8.4 Hz), 4.40(1H, d, J = 15.6 Hz), 4.94(1H, d, J = 15.2 Hz), 7.13(2H, t, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.32(2H, m), 7.42 - 7.50(3H, m), 7.60 - 7.63(1H, m), 8.11(1H, d, J = 7.6 Hz), 8.79(1H, d, J = 4.4 Hz), 8.87(1H, s), 10.94(1H, s), 13.99(1H, s). LC-MS(ESI)으로 C₂₉H₂₆FN₅O₆S₂을 계산한 값은 623.68이고 측정값은 624.2 [M+H⁺]이다.

[1001] 실시예 55: (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-술폰아마이드



[1002]

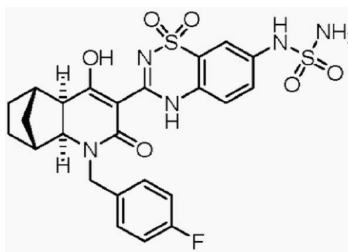
[1003] a) 벤질 N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-술폰아미드 카르바미드



[1004]

[1005] 벤질알콜 (35 μL, 0.338 mmol)을 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 0°C까지 식혔다. 클로로술폰닐이소시아나산염 (29.4 μL, 0.338 mmol)을 첨가하고 혼합물을 2.5시간 동안 0°C에서 휘저어 주었다. 트리에틸아민 (47 μL, 0.34 mmol)에 이어 (1R,2S,7R,8S)-5-(7-아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (실시예 30, 81.4 mg, 0.169 mmol)의 다이클로로메탄(2 mL)용액을 0°C에서 첨가하고 혼합물을 25°C에서 17시간 동안 휘저어 주었다. 혼합물을 물(2 × 2 mL)과 소금물포화수용액(2 mL)으로 추출하였다. 유기층을 진공속에서 농축하고 16시간 동안 높은 진공하에서 더 말려 미정제 생성물, 벤질 N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-술폰아미드 카르바미드를 얻었는데 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. C₃₂H₃₀FN₃O₈S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 695.15, 측정값은 696.6 [M+H]⁺.

[1006] b) (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-술폰아마이드

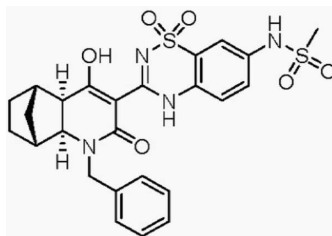


[1007]

[1008] 미정제 벤질 N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-술폰아미드 카르바미드를 메탄올(5 mL)에 용해시키고 혼합물을 탈가스화시킨 다음 질소(3 ×)를 채웠다. 탄소봉에 입힌 팔라듐(10% 마른 상태, 180 mg)을 첨가하고 혼합물을 탈가스화하고 기구를 통하여 수소가스를 채웠다. 혼합물을 16시간 동안 25°C에서 휘저었다. 혼합물을 셀라이트플라그를 통과시키고 여과액을 진공속에서 농축하여 미정제 생성

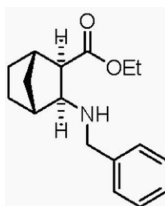
물을 얻었다. 이것을 분취용-HPLC[컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분@30mL/분의 흐름속도로 30%-95%, 0.05%트리플루오로초산의 아세토니트릴용액/ 0.05%트리플루오로초산수용액]로 정제하여 흰색고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7}-술폰아마이드(55.7 mg, 0.099 mmol, 두 단계를 거쳐 58.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.19 - 1.24 (2H, m), 1.40 - 1.60 (4H, m), 2.51 - 2.54 (1H, m), 2.64 - 2.65 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.15 (2H, m), 7.31 - 7.34 (H, m), 7.43 (1H, dd, J₁ = 9.4 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.51 - 7.55 (2H, m), 9.96 (1H, s). C₂₄H₂₄FN₃O₆S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 561.12, 측정값은 562.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₄H₂₄FN₃O₆S · 0.5 H₂O: C, 50.51; H, 4.42; N, 12.27; found: C, 50.42, H, 4.35, N, 11.90.

[1009] 실시예56: (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(3-벤질-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



[1010]

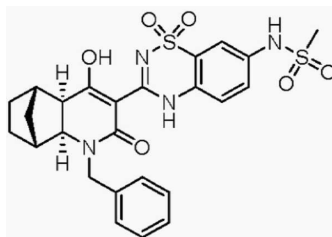
[1011] a) (1S,2R,3S,4R)-3-벤질아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



[1012]

[1013] 25℃에서 벤즈알데하이드 (0.454 mL, 4.47 mmol) 와 10 방울의 빙초산을 순차적으로 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (실시예 6k에서 서술한 대로 제조, 0.82 g, 4.47 mmol) 의 메탄올용액(15 mL)에 첨가하였다. 시아노붕수소화나트륨(0.703 g, 11.2 mmol) 을 첨가하고 반응혼합물을 25℃에서 2시간동안 휘저어주었다. 다음 반포화 중탄산나트륨 수용액 (150 mL)과 초산에틸 (2 × 150 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-35% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 맑은 기름의 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-벤질아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (0.875 g, 3.22 mmol, 72%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.06 - 1.16 (2H, m), 1.20 - 1.23 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 - 1.61 (2H, m), 1.93 - 1.97 (1H, m), 2.33 - 2.34 (1H, m), 2.43 - 2.44 (1H, m), 2.59 - 2.62 (1H, m), 2.98 - 3.00 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.20 - 7.24 (1H, m), 7.27 - 7.33 (4H, m).

[1014] b) (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(3-벤질-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



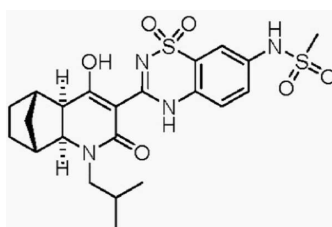
[1015]

[1016]

25℃에서 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아지닐-3)-초산 (실시예 1g, 0.200 g, 0.600 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.121 g, 0.631 mmol)과 N-모르폴린(0.139 mL, 1.26 mmol)을 (1S,2R,3S,4R)-3-벤질아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸 에스터(0.164 g, 0.600 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL)용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응혼합물을 25℃에서 2시간동안 휘저어주었다. 다음 1.0 M 염산수용액 (100 mL)과 초산에틸 (2 × 100 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 25℃에서 잔류물을 에탄올(15 mL)에 용해시켰다. 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(0.972 mL, 3.00 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 25℃까지 식힌 후 반응혼합물을 1.0 M 염산수용액 (100 mL)과 초산에틸 (2 × 100 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 40- 100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰색고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(3-벤질-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드 (0.120 g, 0.222 mmol, 37%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.15 - 1.21 (2H, m), 1.39 - 1.61 (4H, m), 2.52 (1H, bs), 2.64 (1H, bs), 3.05 (3H, s), 3.30 (2H, bs), 3.54 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.43 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.99 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.48 - 7.51 (2H, m), 7.55 - 7.57 (2H, m), 10.17 (1H, s). LC-MS (ESI) calcd for C₂₅H₂₆N₄O₆S₂ 542.13, found 543.2 [M+H]⁺.

[1017]

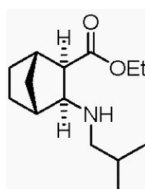
실시예 57: (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-3-이소부틸-4-옥소-3-아자-트리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7]-메탄술폰아마이드



[1018]

[1019]

a) (1S,2R,3S,4R)-3-이소부틸아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸 에스터

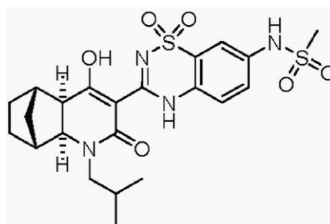


[1020]

[1021]

25℃에서 이소발레르알데하이드 (0.374 mL, 4.10 mmol)과 10 방울의 빙초산을 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(실시예 6k에서 서술한 대로 제조, 0.750 g, 4.09 mmol)의 메탄올용액 (12 mL) 순차적으로 첨가하였다. 시아노붕수소화나트륨(0.643 g, 10.2 mmol) 을 첨가하고 반응혼합물을 25℃에서 2시간동안 휘젓고 반포화 중탄산나트륨 수용액 (150 mL)과 초산에틸 (2 × 150 mL). 유기층을 황산나트륨으로 말리고 과진공속에서 농축하여 목적하는 맑은 기름의 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-이소부틸아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2- 카복실산에틸에스터를 얻어 더 정제하지 않고 다음단계에서 이용하였다.

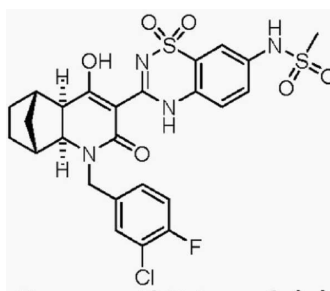
[1022] b) (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-3-이소부틸-4-옥소-3-아자-트라이사이클로 [6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-7]-메탄술폰아마이드.



[1023]

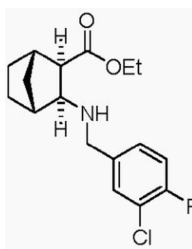
[1024] (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-3)-초산 (실시에 1g에서와 같이 제조, 0.317 g, 0.951 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.192 g, 1.00 mmol)과 N-모르폴린(0.220 mL, 2.00 mmol)을 25℃에서 N,N-다이메틸포름아마이드(4 mL)의 조(1S,2R,3S,4R)-3-이소부틸아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (0.228 g, 0.952 mmol)용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응혼합물을 25℃에서 2시간동안 휘저은 다음 1.0 M염산수용액 (100 mL)과 초산에틸 (2 × 100 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 25℃에서 에탄올(15 mL)에 용해시켰다. 21중량%의 에탄올 (1.23 mL, 3.80 mmol)의 에톡시화나트륨용액을 첨가하고 반응혼합물60℃에서 1.5h 동안 가열하였다. 25℃까지 식힌 후, 반응혼합물은 1.0 M염산수용액 (150 mL)과 초산에틸 (2 × 150 mL)사이에서 분리되었다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 40- 100% 초산에틸의 헥산용액)로 정제하여 목적하는 흰 고체의 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-[3-(6-하이드록시-3-이소부틸-4-옥소-3-아자-트라이사이클로 [6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5)-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-7]-메탄술폰아마이드 (0.096 g, 0.190 mmol, 20%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.83 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.93 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.19 - 1.21 (1H, m), 1.28 - 1.32 (1H, m), 1.43 - 1.63 (3H, m), 2.09 - 2.15 (1H, m), 2.54 (1H, bs), 2.61 - 2.61 (1H, m), 2.74 - 2.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.30 (1H, bs), 3.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.73 - 3.79 (1H, m), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.56 - 7.58 (2H, m), 10.17 (1H, s). C₂₂H₂₈N₄O₆S₂에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 508.15, 측정값은 509.4 [M+H⁺].

[1025] 실시예58:(1R,2S,7R,8S)-N-{3-[3-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다이지닐-7]-메탄술폰아마이드



[1026]

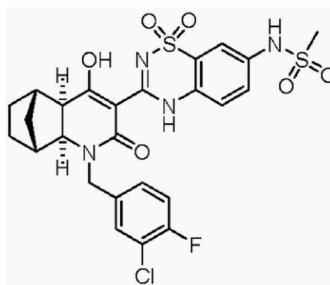
[1027] a) (1S,2R,3S,4R)-3-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



[1028]

[1029] 3-클로로-4-플루오로-벤즈알데하이드 (0.710 mL, 4.48 mmol)과 10방울의 빙초산을 25℃에서 메탄올(15 mL)의 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-카복실산에틸에스터(실시예 6k에서와 같이 제조, 0.82 g, 4.47 mmol)에 순차적으로 첨가하였다. 시아노붕소산화나트륨(0.709 g, 11.3 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 25℃에서 2시간동안 휘젓고 반포화 중탄산나트륨 수용액 (150 mL)과 초산에틸 (2 × 150 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0- 35% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 맑은 기름의 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (1.12 g, 3.44 mmol, 77%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.04 - 1.16 (2H, m), 1.18 - 1.24 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.44 - 1.61 (2H, m), 1.91 - 1.94 (1H, m), 2.27 - 2.28 (1H, m), 2.42 - 2.43 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 2.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.64 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.79 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.02 - 7.06 (1H, m), 7.13 - 7.17 (1H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m).

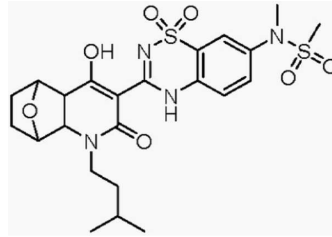
[1030] b) (1R,2S,7R,8S)-N-(3-[3-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드



[1031]

[1032] 25℃에서 (7-메탄술폰아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4] 티아디아지닐-3)-초산 (실시예 1g에서 서술한 대로 제조, 0.258 g, 0.774 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염 (0.156 g, 0.814 mmol)과 N-모르폴린(0.170 mL, 1.55 mmol)을 (1S,2R,3S,4R)-3-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(0.252 g, 0.773 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드용액(4 mL)에 순차적으로 첨가하였다. 반응혼합물을 25℃에서 2시간 동안 휘저은 다음 1.0 M염산수용액 (100 mL)과 초산에틸 (2 × 100 mL)사이에서 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 25℃에서 에탄올(20 mL)에 용해시켰다. 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(1.00 mL, 3.09 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 25℃까지 식힌 후, 반응혼합을 1.0 M 염산수용액 (100 mL)과 초산에틸 (2 × 100 mL)사이에서 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법 (Teledyne Isco RediSep 컬럼; 40- 100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰색고체로서 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-N-(3-[3-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드 (0.196 g, 0.332 mmol, 43%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.04 - 1.21 (4H, m), 1.40 - 1.60 (3H, m), 2.54 - 2.63 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.31 - 3.40 (2H, m), 3.55 - 3.58 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 16.1 Hz), 4.91 (1H, d, J = 14.7 Hz), 7.31 - 7.35 (2H, m), 7.51 - 7.57 (4H, m), 10.17 (1H, s), 13.96 (1H, s). C₂₅H₂₄ClFN₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 594.08, 측정값: 595.3 [M+H⁺].

[1033] 실시예59:(라크-다이-엑소)-N-(3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-N-메틸-메탄술폰아마이드



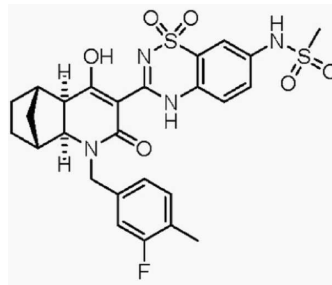
[1034]

[1035]

(라크-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)}-메탄술폰아마이드 (실시예 25에 서술한 대로 제조, 67 mg, 0.128 mmol) 를 N,N-다이메틸포름아마이드(2 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨(35 mg, 0.25 mmol)과 요오드화메탄(0.008 mL, 0.128 mmol) 을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 2시간 동안 휘저어 주었다. 반응물을 1.0 M 염산수용액 (20 mL)을 첨가하면서 급냉각시켰다. 혼합물을 초산에틸 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 소금물포화수용액(50 mL)으로 씻고, 황산나트륨으로 말리고, 여과한 다음 진공속에서 농축하여 기름을 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 0-100% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰색고체로서 목적하는 생성물, (라크-다이-엑소)-N-{3-[6-하이드록시-3-(3-메틸-부틸)-4-옥소-11-옥사-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)}-N-메틸-메탄술폰아마이드 (36 mg, 0.067 mmol, 52%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.92 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.16 - 1.65 (7H, m), 2.79 - 2.93 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.62 - 3.69 (1H, m), 3.76 - 3.83 (1H, m), 4.60 (2H, d, J = 21.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s). C₂₃H₃₀N₄O₇S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 538.16, 측정값: 539.4 [M+H⁺].

[1036]

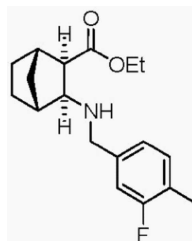
실시예 60: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)}-메탄술폰아마이드



[1037]

[1038]

a) (1S,2R,3S,4R)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



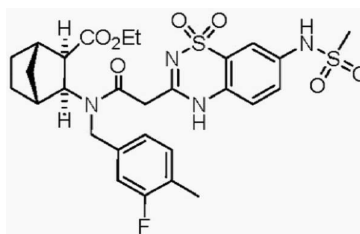
[1039]

[1040]

(1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터(실시예 6k에서와 같이 제조, 300 mg, 1.637 mmol)를 에탄올 (5 mL)에 현탁시켰다. 3-플루오로-4-메틸-벤즈알데하이드 (0.2 mL, 1.637 mmol)에 이어 빙초산 (0.1 mL, 3.724 mmol)과 4Å 분말 분자체 (0.6 g)를 첨가하였다. 시아노붕소화나트륨(0.593 g, 9.406 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50°C의 질소분위기하에서 18시간 동안 휘저었다. 식히자마자 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 반포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 희석하고 초산에틸 (2 × 75 mL)로 추출

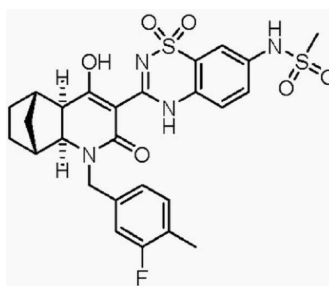
하였다. 층을 분리하고 유기층을 소금물포화수용액으로 씻고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축하였다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼; 첫번째컬럼: 0- 25% 초산에틸의 헥산용액; 두번째컬럼: 0- 20% 초산에틸의 헥산용액)으로 더 정제하여 짙은 맑은 기름의 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (221 mg, 0.724 mmol, 44%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.04 - 1.15 (2H, m), 1.21 (1H, d, J = 10.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 - 1.63 (4H, m), 1.94 (1H, dt, J₁ = 10.2 Hz, J₂ = 2.0 Hz), 2.25 (3H, s), 2.43 (1H, d, J = 3.5 Hz), 2.59 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 2.93 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 3.65 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.79 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.8 Hz). C₁₈H₂₄FN₂O₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 305.18, 측정값: 305.9 [M+H]⁺.

[1041] b) (1S,2R,3S,4R)-3-((3-플루오로-4-메틸-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



[1042] (1S,2R,3S,4R)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (92 mg, 0.30 mmol), (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-3)-초산(실시에 1g, 100 mg, 0.30 mmol)과 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드염산염 (60 mg, 0.315 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드용액(4.0 mL)에 N-모르폴린(0.07 mL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 3시간 동안 휘저은 후 혼합물을 1.0 M염산수용액에 붓고 초산에틸 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 소금물포화수용액으로 씻고, 황산나트륨으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축하여 오렌지색의 기름으로서 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-((3-플루오로-4-메틸-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐 아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터를 얻었다. 미정제 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. C₂₈H₃₃FN₄O₇S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 620.18, 측정값은 621.4 [M+H]⁺.

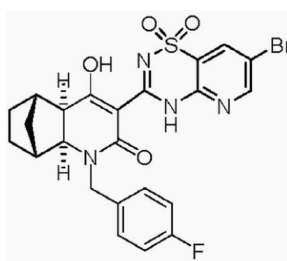
[1044] c) N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-7}-메탄술폰아마이드



[1045] 25°C에서 미정제 (1S,2R,3S,4R)-3-((3-플루오로-4-메틸-벤질)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아다아지닐-3)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터를 에탄올 (5 mL)에 용해시켰다. 21중량% 에톡시화나트륨의 에탄올용액(0.224 mL, 0.60 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 60°C에서 90분동안 가열하였다. 25°C까지 식힌 후, 반응혼합물을 25°C에서 18시간 동안 휘저어주었다.

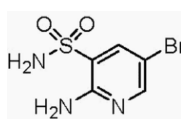
혼합물을 1.0 M 염산수용액 (100 mL)과 초산에틸 (2 × 100 mL)사이에서 분리하였다. 유기층을 소금물포화수용액으로 씻고 황산나트륨으로 말린 다음 여과하고 진공속에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(Teledyne Isco RediSep 컬럼;첫번째컬럼: 0- 10% 초산에틸의 헥산용액; 두번째컬럼: 30-80% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 흰색고체로서 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3-플루오로-4-메틸-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케닐-5-5]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아지닐-7)-메탄술폰아마이드 (53 mg, 0.092 mmol, 31% 두단계를 거쳐)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.12 - 1.21 (2H, m), 1.39 - 1.64 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.63 (1H, bs), 3.02 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.06 (3H, s), 3.54 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.49 - 7.58 (3H, m), 10.17 (1H, s). C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ 에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 574.14, 측정값: 575.4 [M+H⁺].

[1047] 실시예 61: (1R,2S,7R,8S)-5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도 [2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4



[1048]

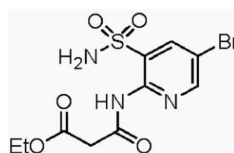
[1049] a) 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-술폰산아마이드



[1050]

[1051] 25℃에서 5-브로모-피리디닐아민-2 (10 g, 57.8 mmol) 을 휘저으면서 클로로술폰산 (40 mL, 602 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 휘저으면서 160℃로 가열하였다. 25℃까지 식히자마자 밤색용액을 조심히 얼음 (~500 g) 위에 부었다. 결과적으로 생긴 침전물을 진공여과로 모으고 물로 씻어 베이지색을 띤 중간물질, 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-술폰닐 클로라이드를 얻었다. 고체를 15%수산화암모늄수용액에 현탁시켰다. 반응혼합물을 45분 동안 휘저어주었다. 이 시점에서 모든 물질들이 완전히 용해되었다. 혼합물을 0℃까지 식히고 pH를 12.0 M 염산수용액을 첨가하여 ~8까지 조절하였다. 침전된 고체를 진공여과하여 모으고 물(2 × 50 mL)로 씻은 다음 진공속에서 말려 밝은 베이지색의 목적하는 생성물, 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-술폰산아마이드 (7.48 g, 29.7 mmol, 51%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 6.69 (2H, bs), 7.54 (2H, bs), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1052] b) N-(5-브로모-3-술폰모일-피리디닐-2)-말론산에틸에스터

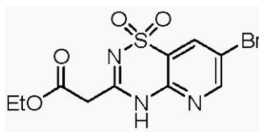


[1053]

[1054] 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-술폰산아마이드 (2.5 g, 9.9 mmol)를 1,4-디옥산(50 mL)에 용해시켰다. 클로로카보닐-초산 에틸에스터 (1.9 mL, 14.85 mmol)을 첨가하고 혼합물을 90℃까지 2시간동안 휘저어 주면서 가열하였다. 25℃까지 식히자마자 혼합물을 반포화 중탄산나트륨 수용액 (250 mL)에 부었다. 침전된 고체를 진공여과로 모으고 물(50 mL)로 씻은 다음 진공속에서 말려 밝은 베이지색의 고체로서 목적하는 생성물, N-(5-브로모-3-술폰모일-피리디닐-2)- 말론산에틸에스터(2.5 g, 6.82 mmol, 69%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) :

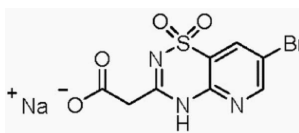
1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.67 (2H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.78 (2H, bs), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.85 (1H, bs).

[1055] c) (7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 에틸에스터



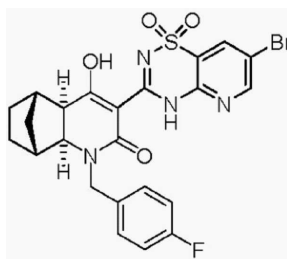
[1056] [1057] 봉인된 관에서 N-(5-브로모-3-술포모일-피리디닐-2)-말론산에틸에스터 (2.2 g, 6.0 mmol)를 톨루엔(44 mL)에 현탁시키고 트리에틸아민 (11 mL, 78.9 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 30분동안 휘저어 주면서 110℃까지 가열하였다. 고체가 완전히 용해되었는데 아직 완전히 혼합되지 못했으며 기름 잔류물을 플라스크 밑을 따라가면서 관찰하였다. 25℃까지 식히자마자 초산에틸(~50 mL)을 첨가하였다. 모든 물질들이 잘 혼합되었다. 용액을 진공속에서 농축하여 금색기름을 얻었다. 기름을 메탄올(~50 mL)에 용해시키고 진공속에서 농축하여 금색의 기름으로서 미정제 생성물, (7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 에틸에스터 (2.18 g, >6.0 mmol, 100%, 일부 용액이 여전히 포함되어 있음)를 얻었다. C₁₀H₁₀BrN₃O₄S에 대하여 계산된 LC-MS (ESI)는 346.96, 측정값: 348.1 (100%), 349.2 (10%), 350.2 (99%) [M+H]⁺.

[1058] d) 나트륨-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4] 티아디아지닐-3)-초산염



[1059] [1060] 미정제 (7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-초산 에틸에스터 (1.14 g, 3.27 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시켰다. 수산화나트륨고체(0.392 g, 9.8 mmol) 에 이어 물(10 mL)을 첨가하였다. 5분내에 모든 물질들이 완전히 풀렸다. 20분 후에 고체가 침전되기 시작하였다. 혼합물을 10분 동안 계속 휘저어 주었다. 생성물을 진공여과로 수집하고 메탄올(~5 mL)로 씻은 다음 진공속에서 말려 흰색 고체로서 목적하는 생성물, 나트륨-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-초산염 (0.48 g, 1.5 mmol, 46%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) : 3.30 (2H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.6 Hz). 주석: DMSO-d₆에서의 생성물의 연속적인 NMR수집은 30분 동안에 탈카르복실화과정이 진행되어 7-브로모-3-메틸-4H-피리도 [2,3-e][1,2,4]티아디아진 1,1-다이옥사이드가 얻어진 것으로 나타났다. 그러나 생성물은 고체나트륨염형태로서 안정하게 보였다.

[1061] e) (1R,2S,7R,8S)-5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4

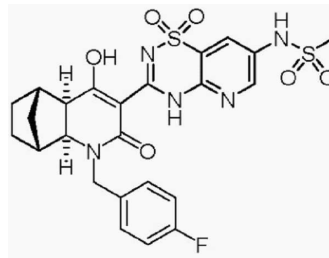


[1062] [1063] (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (실시에 61에서와 같이 제조, 0.213 g, 0.73 mmol), 나트륨-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-초산염(0.25 g, 0.73 mmol)과 O-(7-아자벤조티아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 핵사플루오로인산염 (0.305 g, 0.803 mmol)을 혼합하고 N,N-다이메틸포름아마이드(1.5 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 모든

물질들이 풀릴때까지 약1분동안 강하게 흔들었다. 용액을 1시간동안 계속 휘저어주었다. 트리에틸아민 (0.5 mL, 3.65 mmol) 을 첨가하고 혼합물을 16시간동안 50℃ 에서 휘저어주었다. 혼합물을 진공속에서 농축하여 부피가 ~5 mL까지 되게 하였다. 물(~20 mL) 을 첨가하니 생성물이 침전되었다. 고체를 진공여과로 모으고 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 실리카 겔 60, 40-63 μm; 35% 초산에틸의 헥산용액)으로 정제하여 취성의 흰색거품으로서 목적하는 생성물, (0.24 g, 0.44 mmol, 60%)을 얻었다. 생성물의 일부 (0.07 g, 0.128 mmol) 을 n-프로판올 (0.5 mL)로부터 재결정화하여 노란색가루로서 순수한 목적하는 생성물, 5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아지닐-3)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데케논-5-4 (0.044g, 0.081 mmol, 63%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.13 - 1.23 (2H, m), 1.38 - 1.60 (4H, m), 2.51 (1H, s), 2.63 (1H, s), 3.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.55 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.14 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.33 (2H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 5.5 Hz), 8.66 (1H, s), 8.82 (1H, s). C₂₃H₂₀BrFN₄O₄S에 대한 LC-MS (ESI) 계산값은 546.04이고, 측정값은 547.2 [M+H⁺]이다.

[1064]

실시예62:N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도 [2,3-e][1,2,4] 티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드



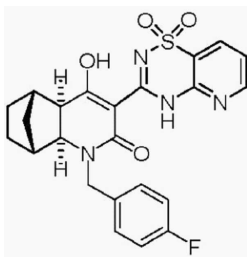
[1065]

[1066]

메탄 술폰아마이드 (0.348 g, 3.66 mmol), 인산칼륨 (0.078 g, 0.366 mmol), L-프롤린 (0.021 g, 0.183 mmol) 과 요오드화 구리 (0.035 g, 0.183 mmol)을 혼합하고 다이메틸술폰(0.5 mL)에 현탁시켰다. 플라스크를 탈가스화하고 아르곤을 채웠다. 혼합물을 가열하고 110 °C에서 5분간 저어주었다. 5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온 (실시예62에 서술된 대로 제조, 0.1g 0.183 mmol)를 다이메틸술폰(0.5 mL)에 풀어 반응혼합물을 만들었다. 반응혼합물을 110 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각시키고 초산에틸(150mL)과 염화암모늄포화수용액(100mL)에 쏟았다. 혼합물을 진탕시키고 셀라이트플라그에 통과시켰다. 유기액층을 여과하고 여액을 염화암모늄포화수용액(50 mL), 소금물포화용액(50 mL)으로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축하여 밤색밀랍고체로 얻었다. 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 규소겔 60, 40-63μm; 초산에틸의 다이클로로메탄 0 내지 50%용액)으로 정제하여 목적하는 생성물, N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-7-일}메탄술폰아마이드 (0.018 g, 0.032 mmol, 17.5%)를 베이지색의 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.04 - 1.52 (6H, m), 2.37 - 2.41 (1H, m), 2.53 - 2.56 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.25 - 3.34 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.11 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.27 (2H, dd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 5.4 Hz), 7.81 (1H, s), 8.36 (1H, s), 10.01 (1H, bs). C₂₄H₂₄FN₅O₆S₂ 에 대한 LC-MS (ESI) 계산값은 561.12이고, 측정값은 562.4 [M+H⁺]이다.

[1067]

실시예63:(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온



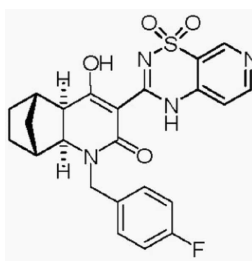
[1068]

[1069]

5-(7-브로모-1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온(실시예62에 언급된 것과 같은 방법으로 제조, 0.07 g, 0.128 mmol)을 메탄올 (8 mL)에 풀었다. 개미산암모늄 (0.2 g, 3.17 mmol)을 첨가하고 여기에 탄소(젓은, 0.1 g)에 입힌 10% 팔라듐을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 3시간 저어주었다. 반응혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액은 진공농축하였다. 찌끼를 물(5 mL)과 초산에틸 (50 mL)에 풀었다. 혼합물을 진탕하니 용액층이 분리되었다. 유기액층을 황산마그네슘으로 말리고, 여과한 다음 진공속에서 농축하여 맑은 기름을 얻었다. 이것을 플래쉬컬럼크로마토그래피법(머크 규소겔60, 40-63μm; 초산에틸의 헥산 20 내지 40%용액)으로 정제하여 목적하는 생성물 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-피리도[2,3-e][1,2,4]티아디아진-3일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온 (0.0441 g, 0.094 mmol, 74%)을 회고 부스리지기 쉬운 거품으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.11 - 1.61 (6H, m), 2.51 (1H, s), 2.63 (1H, s), 2.99 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.41 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 5.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 4.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.68 (1H, dd, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 1.7 Hz). C₂₃H₂₁FN₄O₄S 에 대한 LC-MS (ESI) 의 계산값은468.13이고, 측정값은 469.4 [M+H⁺]이다

[1070]

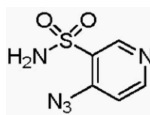
실시예64:(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온



[1071]

[1072]

a) 4-아지도-파이리딘-3술폰산 아마이드

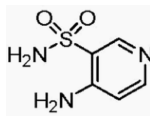


[1073]

[1074]

4-클로로-파이리딘-3술폰산 아마이드 (4 g, 20.77 mmol)와 나트륨 아지드 (13.7 g, 210 mmol)를 혼합하였다. 여기에 무수 N,N다이메틸포름아마이드 (80 mL) 과 물 (30 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 90 °C 에서 2시간동안 저어주었다. 냉각하고 염화암모늄포화수용액 (200 mL)으로 혼합물을 희석하였다. 얻어진 생성물을 초산에틸(6 × 200 mL)로 추출하였다. 유기액층들을 모아 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공농축하여 목적하는 생성물 4-아지도-파이리딘-3술폰산 아마이드 (3.75 g, 18.83 mmol, 91%)를 연한 노란 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.54 (2H, bs), 7.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.81 (1H, s).

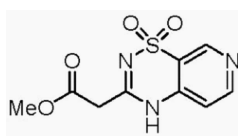
[1075] b) 4-아미노-피리딘-3-술폰산아마이드



[1076]

[1077] 붕수소화나트륨 (0.712 g, 18.83 mmol)을 조심스럽게 조금씩 첨가하였는데 이때 거품이 세게 일어났다. 혼합물을 25 °C에서 25분동안 계속 저어주었다. 혼합물을 진공속에서 농축하여 걸쭉한 노란색액체를 얻었다. 찌끼를 초산에틸(200 mL)과 염화암모늄포화수용액(200 mL)에 풀었다. 수용액층은 초산에틸(6 × 200 mL)로 다시 추출하고 유기층들을 모아 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공농축하여 목적하는 생성물 4-아미노-피리딘-3-술폰산 아마이드 (1.8 g, 10.4 mmol, 55%)를 연한 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 6.63 (2H, bs), 6.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.40 (2H, bs), 8.06 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.43 (1H, s).

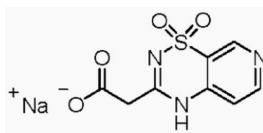
[1078] c) (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-초산메틸에스터



[1079]

[1080] 4-아미노-피리딘-3-술폰산 아마이드 (0.25 g, 1.44 mmol)은 말론산 다이메틸 에스터(5 mL, 43.75 mmol)에 현탁시켰다. 플라스크를 질소로 정화하고 반응혼합물을 180 °C 에서 60분동안 저어주었다. 냉각시킨 다음 혼합물을 초산에틸(5ml)로 희석하니 원치않는 부반응 생성물이 침전되었다. 침전은 진공여과하여 초산에틸 (2 mL)로 세척하였다. 여액을 초산에틸 그 다음 메탄올의 초산에틸 5%용액을 용리액으로 하면서 실리카겔플라그에 통과시켰다. 메탄올의 초산에틸 5%용액을 함유하는 부분들을 모아 진공농축하여 목적하는 생성물, (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-초산메틸에스터 (0.135 g, 0.529 mmol, 37%)를 노란색기름으로 얻었다. C₉H₉N₃O₄S에 대한 LC-MS (ESI) 계산값은 255.03이고 측정값은 256.0 [M+H⁺]이다.

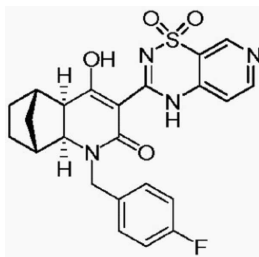
[1081] d) 나트륨-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3일)-아세테이트



[1082]

[1083] (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3일)-아세트산 메틸에스터(0.13g, 0.51 mmol)를 메탄올(3 mL)에 풀었다. 수산화나트륨(0.08 g, 2.0 mmol)을 물 (1.5 mL)에 풀었다. 두 용액을 섞고 25 °C에서 3시간 동안 저어주었다. 혼합물은 진공농축하여 목적하는 생성물, 나트륨-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-아세테이트를 노란색고체로 얻었다. C₈H₇N₃O₄S에 대한 LC-MS (ESI)의 계산값(유리산) 241.02 , 측정값은 242.2 [M+H⁺]이다.

[1084] e) (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4] 티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온



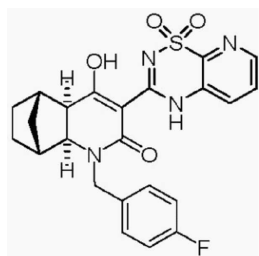
[1085]

[1086]

미정제 화합물, (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (실시예61, 0.149 g, 에 언급된 것과 같은 방법으로 제조, 0.51 mmol) 와 O-(7-아자벤젠트리아졸-1일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염 (0.194 g, 0.51 mmol)을 섞고 무수 N,N다이메틸포름아마이드 (1 mL)에 풀었다. 혼합물을 25 °C에서 1시간동안 저어주었다. 여기에 트리에틸아민 (0.35 mL, 2.6 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각시킨 다음 초산에틸 (100 mL)로 희석하고 염화암모늄 포화수용액 (2 × 25 mL)과 소금물포화용액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기액층은 황산마그네슘으로 말리고 진공속에서 여과 및 농축하였다. 그다음 얻어진 기름을 헥산과 디에틸에터(2 mL)의 1:1혼합물에 푼 다음 플레쉬컬럼 크로마토그래피법(머크 규소겔 60, 40-63µm, 초산에틸의 헥산 75% 내지 100%용액)으로 정제하여 목적하는 생성물, (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[4,3-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온 (0.0184 g, 0.039 mmol, 7.7% 두단계이상)를 연한 노란색가루로 얻었다. C₂₃H₂₁FN₄O₄S에 대한 LC-MS (ESI) 계산값은 468.13, 측정값은 469.2 [M+H⁺]이다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.01 - 1.54 (6H, m), 2.35 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.46 (1H, s), 2.53 (1H, s), 3.26 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.23 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.94 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.24 - 7.28 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.67 (1H, s).

[1087]

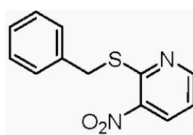
실시예65:(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-피리도[3,2-e][1,2,4]티아디아진-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온



[1088]

[1089]

a) 2-벤질술폰과닐-3-니트로-파이리딘

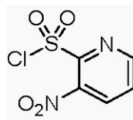


[1090]

[1091]

2-클로로-3-니트로-파이리딘 (5 g, 31.54 mmol) 과 탄산칼륨 (4.8 g, 34.7 mmol)의 혼합물에 에탄올 (150 mL)을 첨가하였다. 여기에 벤질메르캡탄(4.09 mL, 34.7 mmol)을 첨가한 후 물(30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 4 시간 저어주었다. 여기에 물 (350 mL)을 첨가하고 생성물을 침전시켰다. 진공여과하여 고체를 수집하고 물(100 mL)로 세척한 다음 진공속에서 4시간동안 건조시켜 목적하는 생성물, 2-벤질술폰과닐-3-니트로-파이리딘 (6.6 g, 26.8 mmol, 85%)을 노란가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.47 (2H, s), 7.21 - 7.31 (3H, m), 7.40 - 7.45 (3H, m), 8.58 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.7 Hz), 8.83 (1H, dd, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 1.7 Hz).

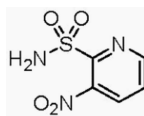
[1092] b) 3-니트로파이리딘-2-술폰닐클로라이드



[1093]

[1094] 2-벤질술폰닐-3-니트로-파이리딘(6 g, 24.39 mmol)을 다이클로로메탄 (84 mL)에 풀었다. 여기에 초산 (12 mL)과 물(24 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C까지 식힌다음 세계 저어주면서 1,3-다이클로로-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-디온 (14.4 g, 73.17 mmol) 의 다이클로로메탄(48 mL) 현탁액을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 25 °C까지 천천히 가열하고 16시간동안 계속 저어주었다. 반응혼합물을 5% 메타수소아황산나트륨수용액(100 mL)에 쏟아넣고 잘 진탕하였다. 여기에 다이클로로메탄 (200 mL)과 20% 수소인산칼륨수용액 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 잘 진탕하였다. 용액층들이 분리되었는데 유기액층에는 목적하는 생성물인 염화3-니트로-파이리딘-2-술폰닐이 풀려있었는데 이것을 더 분리하거나 분석하지 않고 다음단계에서 직접 이용하였다.

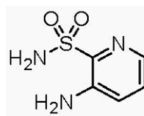
[1095] c) 3-니트로파이리딘-2-술폰산 아마이드



[1096]

[1097] 첨가하였다. 혼합물을 10분간 저어주었다. 혼합물을 10% 레몬산수용액으로 세척하였다. (pH < 7, ~200 mL까지 첨가하였다.) 유기액층을 황산마그네슘으로 말리고 진공속에서 여과 및 농축하였다. 얻어진 고체를 헥산과 초산에틸(~15mL)의 1:1혼합물에 섞고 진공여과한 다음 16시간 동안 진공건조시켜 목적하는 생성물, 3-니트로파이리딘-2-술폰산 아마이드 (3.1 g, 15.26 mmol, 63%)를 아주 연한 밤색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.89 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.95 (2H, s), 8.48 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 8.92 (1H, d, J = 4.7 Hz).

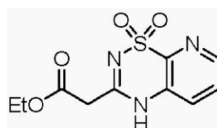
[1098] d) 3-아미노 파이리딘-2-술폰산 아마이드



[1099]

[1100] 3-니트로파이리딘-2-술폰산아마이드 (3 g, 14.77 mmol)과 철가루 (5 g, <10 마이크론) 를 에탄올(100 mL)에 현탁시켰다. 여기에 염화암모늄포화수용액 (60 mL)을 첨가하고 105 °C에서 1.5시간동안 저어주었다. 25 °C까지 식힌 다음 초산에틸(200 mL)을 첨가하고 혼합물을 세계 진탕하였다. 반응혼합물은 셀라이트 플라그를 통하여 여과하였다. 얻어진 여액을 초산에틸(100 mL)로 희석하고 용액층들을 갈라냈다. 수용액층은 초산에틸(3 × 200 mL)로 역추출하였다. 유기액층들은 모아 황산마그네슘으로 말리고 여과하여 진공속에서 마를때까지 농축시켰다. 결과로 얻어진 고체를 헥산과 초산에틸(~10mL)의 3:1 혼합물에 넣었다. 고체를 진공여과하여 모은후 16시간 동안 진공건조시켜 목적하는 생성물, 3-아미노-파이리딘-2-술폰산아마이드 (1.95 g, 11.27 mmol, 76%)를 회백색가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 5.98 (2H, bs), 7.19 - 7.21 (1H, m), 7.32 (2H, bs), 7.79 - 7.80 (1H, m), 7.90 - 7.91 (1H, m).

[1101] e) (1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아-나프탈렌-3일)-초산에틸 에스터

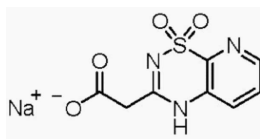


[1102]

[1103] 3-아미노파이리딘-2-술폰산아마이드 (1.8 g, 10.4 mmol)를 1,4-디옥산 (45 mL)에 풀었다. 여기에 클로로카보닐-초산에틸에스터 (1.57 mL, 12.48 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 1.5시간 동안 저어주었다. 혼합물

을 냉각시킨 다음 초산에틸 (300 mL)로 희석하고 반포화 중탄산나트륨 수용액(100ml)으로 세척한 다음 소금물포화용액(100 mL)으로 세척하였다. 유기액층을 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공농축하였다. 얻어진 기름찌꺼기를 톨루엔 (36 mL)과 트리에틸아민(9 mL)로 처리하였다. 혼합물을 110 °C, 밀봉한 관에서 1.5시간 저어주었다. 찌꺼기가 완전히 풀리지 않았다. 혼합물을 냉각시킨 다음 진공농축하여 걸쭉한 기름을 얻었다. 얻어진 기름을 최소량의 초산에틸(~5 mL)에 풀고 생성물을 고체화하였다. 얻어진 고체를 진공하여 모으고 16시간 동안 진공건조하여 목적하는 생성물, (1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3일)-초산 에틸 에스터 (0.3 g, 1.11 mmol, 11%)를 흰색고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.71 (2H, s), 4.16 (2H, 4분의 1, J = 7.1 Hz), 7.70 - 7.76 (2H, m), 8.62 (1H, dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz), 12.29 (1H, bs). C₁₀H₁₁N₃O₄S에 대한 LC-MS (ESI) 의 계산값 269.05, 측정값은 270.1 [M+H]⁺.

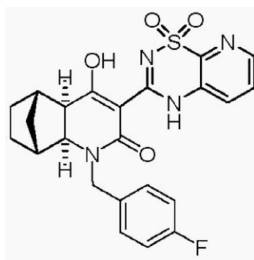
[1104] f) (1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3일)- 초산나트륨



[1105]

[1106] 대략 60 °C 에서 (1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3일)-초산에틸에스터 (0.25 g, 0.928 mmol)를 메탄올(5ml)에 풀었다. 그다음 수산화나트륨(0.111 g, 2.79 mmol)을 물(2.5 mL)에 풀었다. 두 용액들의 온도를 25 °C 까지 식히고 두 용액들을 혼합하였다. 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 저어주었다. -40 °C 에서 16시간 동안 저장하였다. 혼합물을 진공속에서 농축하여 생성물, (1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3일)-초산나트륨 미정제 화합물(~0.928 mmol)을 노란색막으로 얻었는데 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다.

[1107] g) (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3-일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온

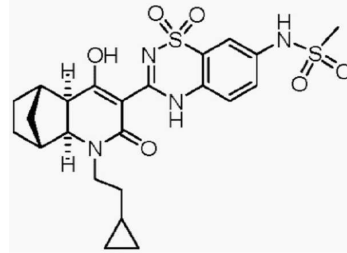


[1108]

[1109] (1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3일)-초산나트륨 미정제 화합물 (~0.928 mmol), (1S,2R,3S,4R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-바이사이클로 [2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (0.27 g, 0.928 mmol)과 0-(7-아자벤조트리아졸 -1일)-1,1,3,3- 테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염 (0.494 g, 1.3 mmol)을 섞고 이 혼합물을 무수 N,N다이메틸포름아마이드 (2 mL)에 풀었다. 반응혼합물을 25 °C에서 1.5시간 동안 저어주었다. 트리에틸아민 (0.697 mL, 5 mmol) 을 첨가하고 50 °C 에서 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각시킨 다음 초산에틸(100 mL)로 희석하고 염화암모늄포화수용액(2 × 25 mL)과 소금물포화용액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기액층을 황산마그네슘으로 말리고 여과한 다음 진공농축하였다. 얻어진 고체를 초산에틸 (~15 mL)에 넣고 고체화하였다. 고체를 진공여과해내고 16시간동안 진공건조하여 목적하는 생성물 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-다이옥소-1,4다이하이드로-1λ⁶-티아-2,4,8-트리아자-나프탈렌-3일)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-4-온 (0.03 g, 0.064 mmol, 6.9%)을 흰가루로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.92 - 1.05 (2H, m), 1.18 - 1.46 (4H, m), 2.26 (1H, d, J = 3.1 Hz),

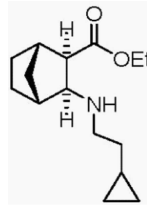
2.36 (1H, d, J = 9.5 Hz), 2.45 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.15 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.86 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.01 - 7.05 (2H, m), 7.16 - 7.20 (2H, m), 7.39 - 7.42 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 1.5 Hz). C₂₃H₂₁FN₄O₄S에 대한 LC-MS (ESI) 의 계산값은468.13 이고 측정값은 469.2 [M+H]⁺이다.

[1110] 실시예66:N-(3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}메탄술폰아마이드



[1111]

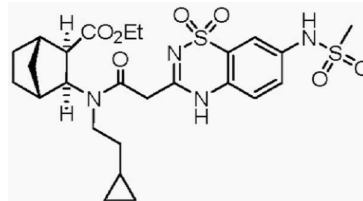
[1112] a) (1S,2R,3S,4R)-3-(2-사이클로프로필-에틸아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터



[1113]

[1114] 25 °C, 질소분위기에서, 사이클로프로필아세트알데하이드의 다이클로로메탄 1.4M 용액 (실시예23a에서 서술한 것처럼 제조, 3.4 mL, 4.76 mmol)을 (1S,2R,3S,4R)-3-아미노-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 에틸 에스터 (실시예6k에서 서술한 것처럼 제조, 580 mg, 3.17 mmol)의 무수 메탄올(15 mL)용액에 첨가하였다. 20분 동안 저어준 다음 빙초산(0.6 mL)을 첨가하였다. 용액을 0 °C까지 식히고 나트륨 트리세톡시붕소수산화물(1.7 g, 7.93 mmol)을 첨가한 다음 25 °C 에서 20시간 동안 저어주었다. 반응혼합물에 포화 중탄산나트륨 수용액 (25 mL)을 첨가하여 반응을 멈추고 초산에틸 (3 × 60 mL)로 추출하였다. 유기액층들을 모아 소금물포화수용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 말린 다음 여과하였다. 여액을 진공농축하여 목적하는 생성물, (1S,2R,3S,4R)-3-(2-사이클로프로필-에틸아미노)- 바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터 (676.4 mg, 2.69 mmol, 84.9%)을 노란색기름으로 얻었다. C₁₅H₂₃NO₂ 에 대한 LC-MS (ESI) 계산값은 251.19이고, 측정값은 252.0 [M+H]⁺이다.

[1115] b) (1S,2R,3S,4R)-3-((2-사이클로프로필-에틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1- 다이옥소-1,4다이하이드로1λ⁶-벤조 [1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸 에스터

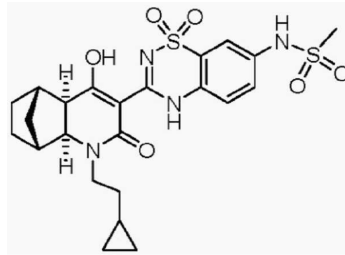


[1116]

[1117] 질소분위기하에서 (1S,2R,3S,4R)-3-(2-사이클로프로필-에틸아미노)-바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-카복실산 에틸 에스터(338.2 mg, 1.35 mmol)의 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (10 mL)용액에 저어주면서 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조 [1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(실시예1g에서 서술한 것처럼 제조, 493 mg, 1.48 mmol)과 N-메탄모르폴린 (0.33 mL, 2.96 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염화수소산염(284 mg, 1.48 mmol)을 차례로 첨가하였다. 25 ° C에서 21시간 동안 진탕하고 여기에 (7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-초산(실시예1g에서 서술한 것처럼 제조, 150 mg, 0.45 mmol)과 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염화수소산염(85 mg, 0.44

mmol)을 첨가하였다. 26시간 동안 있다가 여기에 1.0 M 염산수용액 (12 mL)을 첨가하고 혼합물을 초산에틸(3 × 60 mL)로 추출하였다. 유기액층들을 모아 소금물포화용액(15 mL)으로 세척한 다음 황산마그네슘으로 말리고 진공농축하여 목적하는 생성물 (1S,2R,3S,4R)-3-((2-사이클로프로필-에틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸 에스터를 붉은색기름으로 얻었는데 더 정제하지 않고 다음단계에서 이용하였다. C₂₅H₃₄N₄O₇S₂ 에 대한 LC-MS (ESI) 의 계산값은 566.19이고 측정값은 567.4 [M+H]⁺이다.

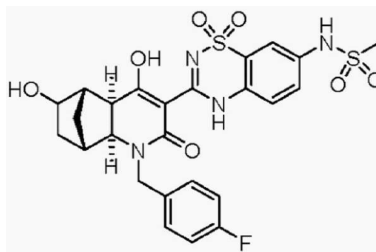
[1118] c) N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드



[1119]

[1120] (1S,2R,3S,4R)-3-((2-사이클로프로필-에틸)-[2-(7-메탄술폰닐아미노-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-3-일)-아세틸]-아미노)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산에틸에스터의 무수에탄올(11ml) 용액에 21중량%의 에톡시화나트륨의 에탄올(2.4 mL, 7.41 mmol)용액을 첨가하였다. 25 °C에서 23시간동안 진탕한 후 에톡시화나트륨의 에탄올(1.0 mL, 3.09 mmol) 21 중량% 용액을 더 첨가하였다. 25 °C에서 6시간 동안 진탕한 후 에톡시화나트륨의 에탄올(1.0 mL, 3.09 mmol) 21 중량 % 용액을 또 첨가하고 혼합물을 다시 24시간 동안 진탕하였다. 그 다음 혼합물을 1.0 M 염산수용액(22 mL)으로 산성화시켜 초산에틸(3 × 60 mL)을 추출하였다. 유기액층들을 모아 황산나트륨으로 말리고 여과한 다음 진공속에서 농축한다. 미정제 혼합물을 분취용고압액체크로마토그래피법[컬럼 루나 5 C18 (2) 100 AXIA 150 × 21.2 mm, 5 마이크론, 7분에 30%-95% @ 30 mL/min 흐름속도, 0.05% 트리플루오로초산의 아세트니트릴용액/0.05% 트리플루오로초산의 물용액] 으로 정제하여 목적하는 생성물인 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(2-사이클로프로필-에틸)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드(160.7 mg, 0.309 mmol, 두번이상 22.9%)를 고체상태로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.09 - 0.15 (2H, m), 0.49 - 0.54 (2H, m), 0.64 - 0.73 (1H, m), 1.27 - 1.31 (2H, m), 1.48 - 1.78 (6H, m), 2.55 - 2.56 (1H, m), 2.74 - 2.80 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.06 (3H, s), 3.10 - 3.17 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.80 - 3.87 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.22 - 7.25 (1H, m), 7.62 - 7.68 (2H, m). C₂₃H₂₈N₄O₆S₂ 에 대한 계산값: LC-MS (ESI) 520.15, 측정값: 521.4 [M+H]⁺.

[1121] 실시예67:N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6,9-디하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄술폰아마이드



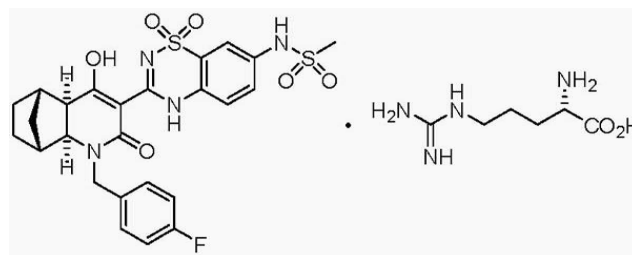
[1122]

[1123] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운테크-5-엔

-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (실시예6에서 언급한 것과 같은 방법으로 제조, 168 mg, 0.299 mmol)를 다이메틸설폭시드(15 mL)에 풀었다. 무수 D-글루코즈(3.3 g), GDH-102 (375 mg), 그리고 NADP⁺ (570 mg)를 100 mM 인산칼륨수용액에 풀어 반응완충용액(pH 8.0)을 만들었다. 동결건조된 MCYP-P1C11 (1800 mg, 1500 nmol, 0.84 nmol P450/mg, 코텍시스 아이엔씨-Codexis, Inc.)을 50 mM 인산칼륨수용액(pH 8.0) (29mL)에 풀었다. 여기에 다른 성분들을 2.8 L 배플드 페른바흐 플라스크에 첨가하고 반응완충액을 넣은 다음 MCYP-P1C11보존용액을 첨가하였다. 그다음 여기에 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드용액을 첨가하였다. N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드보존용액을 만드는데 이용한 유리병을 0.1 M 인산칼륨수용액(pH 8.0)용액(6 mL)으로 세척한 다음 이 용액을 반응플라스크에 넣고 반응액의 총부피가 750 mL되게 하였다. 그 다음 혼합물을 가볍게 진탕하면서 30 °C에서 24시간동안 방치한 다음 -80 °C에서 얼렸다. 메탄올 (1.5 L)을 첨가하여 반응혼합물을 녹이니 침전이 형성되었다. 생긴 고체를 회전수 10,000 rpm으로 45분 동안 원심분리하여 작은 알갱이로 얻었다. 상청액을 진공속에서 농축하고 찌끼를 분취용고속액체크로마토그래피법으로 정제하여 목적하는 생성물인 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6,9-디하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드(49.5 mg, 0.086 mmol, 29%)을 흰색 고체상태로 얻어냈다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.21 (1H, dd, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = 4.8 Hz), 1.46 - 1.59 (3H, m), 2.44 (1H, s), 2.53 (1H, s), 2.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.07 (3H, s), 3.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.80 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.42 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.96 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.16 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.59 - 7.60 (2H, m), 10.23 (1H, s), 14.08 (1H, s), 15.03 (1H, bs). C₂₅H₂₅FN₄O₇S₂ 에 대한 LC-MS (ESI) 계산값 576.11, 측정값 577.5 [M+H]⁺.

[1124]

실시예68:N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-아르기닌염



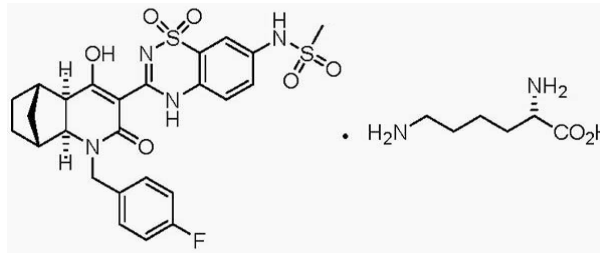
[1125]

[1126]

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (실시예6에서 언급한 것과 같은 방법으로 제조, 0.280 g, 0.499 mmol)를 아세트니트릴(5.0 mL)에 풀었다. 그 다음 여기에 0.1 M L-아르기닌수용액(3.0 mL, 0.3 mmol)을 첨가하고 이어 0.1 M L-아르기닌의 1-프로파놀(2.0 mL, 0.2 mmol)용액을 첨가하였다. 23 °C에서 6시간동안 저어준 다음 플라스크를 열고 대기속에서 현탁액을 16시간동안 저어주었다. 고체를 여과하여 모은 다음 23 °C에서 진공건조하여 목적하는 생성물인 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-아르기닌염, 일수화물 (0.257 g, 0.341 mmol, 68%)을 결정성 고체로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.96 - 1.17 (2H, m), 1.28 (1H, app t, J = 10.0 Hz), 1.35 - 1.82 (7H, m), 2.33 (1H, app d, J = 3.0 Hz), 2.43 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.97

(3H, s), 3.00 - 3.17 (2H, m), 3.23 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.21 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.94 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.04 - 7.15 (3H, m), 7.27 (2H, dd, J = 5.7, 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Hz), 7.35 - 7.51 (4H, m), 8.82 (1H, br s), 15.29 (1H, br s). $C_{31}H_{39}FN_6O_8S_2 \cdot H_2O$ 에 대한 계산값: C, 49.46; H, 5.49; N, 14.88; O, 19.13; S, 8.52; F, 2.52; 측정값: C, 49.49; H, 5.23; N, 14.96; O, 18.69; S, 8.82; F, 2.81. m.p. = 216 ° C (DSC).

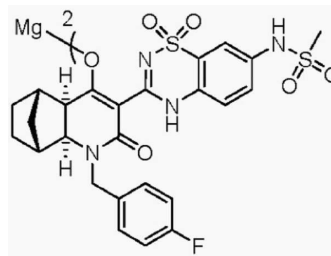
[1127] 실시예69: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, L-리신염



[1128]

[1129] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (실시예6에서 언급한 것과 같은 방법으로 제조, 0.090 g, 0.160 mmol)를 아세트니트릴(2.5 mL)에 풀었다. 여기에 L-리진(50 mg/mL의 수용액 0.469 mL, 0.160 mmol)수용액을 첨가하였다. 질소 흐름 속에서 용매를 증발시킨 다음 에탄올(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 35 ° C에서 2일간 저어준 다음 초음파욕조에 넣었다. 물(0.5 mL)을 첨가하고 혼합물을 23 ° C에서 3시간 동안 저어주었다. 고체를 여과하여 모은 다음 23 ° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 L-리진, 일수화물 (0.070 g, 0.096 mmol, 60%)을 고체결정으로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.96 - 1.15 (2H, m), 1.22 - 1.76 (10H, m), 2.34 (1H, app d, J = 2.7 Hz), 2.43 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.74 - 2.78 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.18 - 3.29 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.07 - 7.18 (3H, m), 7.27 (2H, dd, J = 5.7, 8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 15.31 (1H, br s). $C_{31}H_{39}FN_6O_8S_2 \cdot H_2O$ 에 대한 계산값: C, 51.37; H, 5.70; N, 11.59; O, 19.87; S, 8.85; F, 2.62; 측정값: C, 51.13; H, 5.52; N, 11.63; O, 20.07; S, 9.20; F, 2.71. m.p. = 200 ° C (DSC).

[1130] 실시예70: N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 헤미 마그네슘염

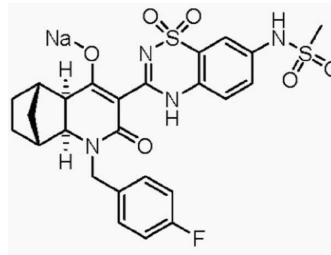


[1131]

[1132] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (실시예6에서 언급한 것과 같은 방법으로 제조, 0.465 g, 0.829 mmol)를 아세트(9.0 mL)에 풀었다. 여기에 7-8 중량%의 마그네슘

메톡시드의 메탄올(0.593 mL, 0.414 mmol)용액을 첨가하였다. 용매를 증발시킨 다음 찌꺼기는 물(0.9 mL)과 아세톤(1.8 mL)으로 희석시켰다. 결과 생긴 혼합물을 23 ° C에서 16시간동안 저어주었다. 고체를 여과하여 모은 다음 23 ° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물인 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 헤미 마그네슘염, 삼수화물(0.377 g, 0.602 mmol, 73%)을 고체결정으로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.96 - 1.17 (2H, m), 1.22 - 1.58 (4H, m), 2.33 (1H, br s), 2.44 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.98 (3H, s), 3.23 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.03 - 7.19 (3H, m), 7.21 - 7.48 (4H, m), 9.81 (1H, br s), 15.35 (1H, br s). C₂₅H₂₄N₄O₆FS₂ · 0.5 Mg · 3 H₂O에 대한 계산값: C, 47.98; H, 4.83; N, 8.95; O, 23.01; S, 10.25; F, 3.04; Mg, 1.94; 측정값: C, 47.66; H, 4.89; N, 8.98; O, 23.00; S, 11.36; F, 3.09; Mg, 1.82. m.p. = 184 ° C (DSC).

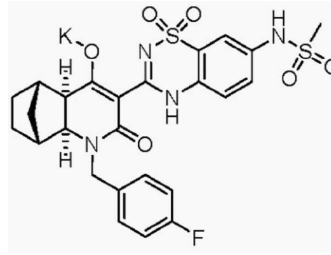
[1133] 실시예71:N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 나트륨염



[1134]

[1135] N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (실시예6에서 언급한 것과 같은 방법으로 제조, 0.407 g, 0.726 mmol)를 에탄올(11.0 mL)에 현탁시켰다. 여기에 1.0 M 수산화나트륨수용액(0.726 mL, 0.726 mmol)과 물(1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물에 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 나트륨염(따로 합성한것) 결정씨를 넣은 다음 혼합물을 23 ° C에서 1시간 동안 저어주었다. 고체를 여과하여 모은 다음 23 ° C에서 진공건조하여 목적하는 생성물, N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 나트륨염, 수화물 (2.25 몰 당량. 물) (0.235 g, 0.377 mmol, 52%)을 고체결정으로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.99 - 1.11 (2H, m), 1.28 (1H, app t, J = 10.2 Hz), 1.36 - 1.53 (3H, m), 2.33 (1H, app d, J = 2.7 Hz), 2.42 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.97 (3H, s), 3.22 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.20 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.09 - 7.16 (3H, m), 7.25 - 7.36 (3H, m), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.79 (1H, s), 15.32 (1H, s). C₂₅H₂₄FN₄NaO₆S₂ · 2.25에 대한 계산값 H₂O: C, 48.19; H, 4.61; N, 8.99; O, 21.18; S, 10.29; F, 3.05; Na, 3.69; 측정값: C, 48.14; H, 4.67; N, 8.97; O, 21.07; S, 10.25; F, 3.13; Na, 3.87. m.p. = 182-188 ° C (DSC).

[1136] 실시예72:N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 칼륨염



[1137]

[1138]

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드 (실시예6에서 언급한 것과 같은 방법으로 제조, 0.281 g, 0.501 mmol)을 메틸에틸케톤(8.0 mL)에 풀었다. 여기에 0.5 M수산화칼륨 수용액(1.0 mL, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 그 다음 여기에 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 칼륨염 (별도로 얻은것)결정씨를 넣은 다음 혼합물을 23 ° C에서 3시간 동안 저어주었다. 고체를 여과하여 모은 다음 23 ° C에서 진공여과하여 목적하는 생성물인 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-4-옥소-3-아자-트라이사이클로[6.2.1.0^{2,7}]운데크-5-엔-5-일]-1,1-다이옥소-1,4-다이하이드로-1λ⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄술폰아마이드, 칼륨염, 수화물 (0.75 물 당량. 물) (0.127 g, 0.207 mmol, 41%)을 고체결정으로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.99 - 1.11 (2H, m), 1.27 (1H, app t, J = 10.3 Hz), 1.36 - 1.54 (3H, m), 2.33 (1H, br s), 2.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2.95 (3H, s), 3.22 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.20 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.09 - 7.15 (3H, m), 7.25 - 7.34 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.84(1H, br s), 15.30 (1H, s). C₂₅H₂₄FN₄O₆S₂ · 0.75 H₂O에 대하여 계산된 값: C, 49.05; H, 4.20; N, 9.15; O, 17.64; S, 10.48; F, 3.10; K, 6.39; 측정값: C, 48.82; H, 4.11; N, 9.06; O, 17.35; S, 10.37; F, 3.18; K, 6.75. m.p. = 278 ° C (DSC).

[1139]

생물학적 실험

[1140]

식I의 화합물들이 HCV 복제를 억제하는 능력은 시험관내 실험으로 다음과 같이 확인할 수 있다.

[1141]

화합물에 대한 HCV 폴리머라제 억제를 검사하였다. 실험은 20 nM 효소, [α-³³P]GTP의 0.5 μCi, 0.6M GTP와 250 nM 5'바이오틀린화 올리고(rG₁₃)/ 폴리rC의 20 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 5 mM 디티오프레이톨, 0.1 g/L 소혈청알부민, 그리고 100 U/mL RNase억제제를 이용하는 96-웰 스트랩트아비딘-코팅 플라쉬평판에서 진행하였다. 28° C에서 75분이 지난 후 반응액을 빨아내어 반응을 정지시키고 평판을 여러 번 세척하였다. 평판을 세척하여 말린 후에 마이크로베타형광기를 이용하여 혼합방사능을 측정하였다. 억제되지 않은 대조군에 대한 IC₅₀ 값들을 계산하고 억제자료들을 4-변수 IC₅₀ 방정식에 넣었다. 매우 센 억제제들에 관하여서는 자료를 센 결합 2차 방정식에 넣어 IC₅₀값들을 얻었다.

[1142]

식I의 화합물에 대한 검사결과들(IC₅₀ 값들)을 표1에 종합적으로 주었는데 여기서 +++는 0.02 μM 보다 작은 IC₅₀값의 NS5B 폴리머라제 억제를 의미하고 +++는 0.02 μM 와 0.1 μM 사이의 IC₅₀ 값을 의미하며 ++는 0.1 μM 과 1 μM 사이의 IC₅₀값, +는 1 μM 와 100 μM 사이의 IC₅₀ 값을 의미한다. 표1의 실시예 64와 65에 관한 검정결과는 EC₅₀값으로 나타낸다. 여기서****는 0.02 μM보다 작은 EC₅₀ 값을 가진 HCV 복제 억제를 의미하고 ***는 0.02 μM과 0.1 μM 사이의 EC₅₀값을 의미하며, **는 0.1 μM 과 1 μM사이의 EC₅₀값을, *는 1 μM과 100 μM사이의 EC₅₀값을 의미한다.

표 1

[1143]

실시예 #	IC ₅₀
1	+++
2	+++

3	++
4	++++
5	++
6	++++
7	++
8	++++
9	+++
10	+++
11	++++
12	++++
13	+++
14	++++
15	++++
16	++++
17	+++
18	+++
19	+
20	++
21	+++
22	+++
23	++++
24	++
25	++++
26	++
27	+
28	++
29	++++
30	++
31	+++
32	+++
33	+
34	+
35	+++
36	+++
37	++++
38	+++
39	+
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	++
45	+++
46	++++
47	+
48	+++
49	++++
50	++++
51	+++
52	+++
53	+

54	++
55	++++
56	++++
57	+++
58	++++

[1144]

59	++
60	+++
61	+
62	+++
63	++
64	**
65	**
66	+++
67	++++

[1145] **HCV 레플리콘 분석(복제 EC₅₀(μ M))**

[1146] 세포배양성분분석은 본질상 Bartenschlager et al., Hepatology 2002, 35, 694-703에서 서술된 것과 같이 진행된다. 이 방법에 의하면 지속적으로 성장하는 HCV Huh-7/C24 레플리콘 세포들은 96웰 평판에 4.5×10^3 cells/well로 심고 24시간 후에 6 점반-로그농도의 화합물로 처리하였다. 72시간 동안 반응시킨 후 화합물분석 평판에서 매질을 없애고 단층 세포들을 150L의 용해혼합물(제노스펙트라)을 첨가하여 파괴시키고 45분 동안 53 °C에서 방치하였다. 그 후 각각의 웰의 용해산물들을 충분히 혼합하고 각각의 용해산물들에서 5L(NS3 탐침) 혹은 10L(GAPDH 탐침)을 포획 평판에 옮겨 bDNA분석을 진행한다.

[1147] **가지 DNA (bDNA)분석**

[1148] NS3 [AJ242652], 제노스펙트라(미국, 캘리포니아, 프레오몬트)에 관하여 준 배럴에 기초하여 이 분석물들의 탐침(GAPDH와 함께)을 설계하고 합성하였다. 세포bDNA분석은 제노스펙트라규약(details in Shyamala, V. et al., Anal. Biochem. 1999, 266, 140-7)에서 서술한 그대로 진행하였다. 여기에 의하면 5혹은 10 L의 세포용해액을 첨가한 후 표적특이성포획증양제, 표식증양제들, 그리고 차단탐침들을 포획평판에 넣었다. 밤새 열처리하였는데 이때 표적 RNA가 포획증양제들과의 호상작용에 의하여 평판에 포획되었다. 평판을 세척한 다음 증폭제(표식증양제들을 거쳐 결합한다.)와 표식탐침을 차례로 첨가한다.

[1149] 그 다음 화학형광기질(디옥세탄)을 첨가하고 각각의 평판의 형광을 형광분석계(Wallac 1420 Multilabel HTS Counter Victor 2)로 측정한다. 형광신호는 각각의 용해물에 존재하는 mRNA양에 비례한다. 매bDNA분석평판에 시료 외에 세포용해물만 함유되어 있는 (탐침이 없는) 기준대조군들도 포함시켜 이 대조군들에서 나오는 평균신호를 분석전 시료측정값에서 뺀다. 약물이 없는 대조군 퍼센트를 매 화합물에 대한 NS3과 GAPDH 신호들에 대하여 결정한다. 약물이 없는 대조군에 대한 매 화합물들의 농도에 따르는 EC₅₀을 계산하여 억제 퍼센트를 결정하였다.

[1150] **루시페라제-기초 HCV 레플리콘 분석 규약**

[1151] 지속적으로 성장하는 HCV Huh-luc/neo-ET 레플리콘 세포들을 96웰 분석 평판에 6×10^3 cells/well으로 넣었다. 24시간 지난 후 세포들을 화합물의 농도를 달리하면서 각각의 농도에 대하여 각각 3번씩 처리하였다. 화합물과 72시간 동안 반응시킨 후 브라이트-글로시약(Promega, Madison, Wisconsin)을 이용하면서 형광분석계(Wallac 1420 Multilabel HTS Counter Victor 2)로 각각의 웰의 루시페라제활성을 결정하였다. 기준 대조군은 HCV프로테아제억제제인 BILN-2061 100 nM로 처리한 레플리콘 세포들이었다. 음성(화합물을 넣지 않은)대조군에 대한 각각의 화합물의 농도에 대하여 EC₅₀을 계산하는 방법으로 억제%를 결정하였다.

[1152] 앞에서 언급된 설명은 본질상 아주 적당한 실시예들에 대한 설명으로 되며 본 발명과 그의 좋은 실시예들을 예 를 들어 설명하는 것이라고 보아야 한다. 해당 분야에 숙련된 사람들은 일상적인 실험을 통하여 본 발명의 취지 를 변화시키지 않고 명백한 변경과 변화를 진행할 수 있다는 것을 알고 있을 것이다.

산업상 이용 가능성

[1153] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있음