

생리활성 화학물질 개발 사업  
R&D Project for Discovery of Bioactive Substances

차세대 내성균 감염질환 치료 후보물질 개발  
Development of Remedy for the Infective Disease by Resistant Bacterias

연구기관  
LGCI생명과학기술연구원

과 학 기 술 부

# 제 출 문

## 과학기술부 장관 귀하

본 보고서를 “차세대 내성균 감염질환 치료 후보물질 개발”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2001. 10. .

주관연구기관명: LGCI생명과학기술연구원  
주관연구책임자: 박상우 (한국과학기술연구원)

협동연구기관명: 한국과학기술연구원  
협동연구책임자: 박상우 (책임연구원)  
김동진 (책임연구원)  
조정혁 (책임연구원)

연구원: 유경호, 신계정, 김동찬, 강용구, 박용서  
오창현, 이기수, 김성은, 서경재, 김진성  
임정현, 이지훈, 이경석, 신창용, 조한원  
이수철, 동현구, 백건하, 이종선

협동연구기관명: 한국화학연구원  
협동연구책임자: 이철해 (책임연구원 1,2차년도)  
김봉진 (책임연구원 3차년도)  
공재양 (책임연구원)

연구원: 박승용, 송지섭, 김문환, 정희정, 김재학  
박송희, 이일선, 한영운, 편도규, 곽현정  
김은정, 송신섭, 정원장, 김옥주, 권지웅  
김현주, 강철원, 전미애, 박용엽, 서미영

협동연구기관명: LGCI생명과학기술연구원  
협동연구책임자: 홍창용 (책임연구원)

연구원: 이창석, 김충렬, 이진호, 조성욱, 김학중  
김근태, 류은정, 김종현, 구선영, 김청미  
황상열, 이승학, 조혜성, 서정우

협동연구기관명: 서강대학교  
협동연구책임자: 강재호 (교수)

연구원: 김태형, 이종주, 김상동

위탁연구기관명: 서울여자대학교  
위탁연구책임자: 이연희 (교수)

연구원: 신은주, 오유정, 박서형

# 여 백

**『광범위형 카바페넴』**

협동연구기관명: 한국과학기술연구원  
협동연구책임자: 박상우 (책임연구원)  
김동진 (책임연구원)

**『이중고리형 카바페넴』**

협동연구기관명: 한국과학기술연구원  
협동연구책임자: 조정혁 (책임연구원)

**『약효. 약리검색』**

협동연구기관명: 한국화학연구원  
협동연구책임자: 공재양 (책임연구원)

**『약효. 약리검색』**

협동연구기관명: LGC생명과학기술연구원  
협동연구책임자: 홍창용 (책임연구원)

여 백

# 제 출 문

과학기술부 장관 귀하

본 보고서를 “차세대 내성균 감염질환 치료 후보물질 개발”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2001. 10. .

협동연구기관명: 한국과학기술연구원  
협동연구책임자: 박상우 (책임연구원)  
김동진 (책임연구원)  
조정혁 (책임연구원)  
연 구 원: 유경호, 신계정, 김동찬, 강용구, 박웅서  
오창현, 이기수, 김성은, 서경재, 김진성  
임정현, 이지훈, 이경석, 신창용, 조한원  
이수철, 동현구, 백건하, 이종선

협동연구기관명: 한국화학연구원  
협동연구책임자: 공재양 (책임연구원)  
연 구 원: 박승용, 박송희, 이일선, 한영윤,

협동연구기관명: LGCI생명과학기술연구원  
협동연구책임자: 홍창용 (책임연구원)  
연 구 원: 이창석, 김충렬, 이진호, 조성욱, 김학중  
김근태, 류은정, 김종현, 구선영, 김청미  
황상열, 이승학, 조혜성, 서정우

여 백

# 요 약 문

## I. 제 목

차세대 내성균 감염질환 치료 후보물질 개발

## II. 연구개발의 목적 및 중요성

$\beta$ -Lactam계 항생제는 그의 넓은 항균 스펙트럼과 낮은 부작용 등으로 해서 임상적으로 가장 널리 사용되는 항생제이다. 특히, 이미페넴과 메로페넴으로 대표되는 카바페넴은  $\beta$ -lactam계 항생제 중에서도 가장 넓으면서도 우수한 항균력을 나타낸다. 이와 같은 장점에도 불구하고 1세대 카바페넴계 항생제라 할 수 있는 이미페넴은 몇가지 심각한 문제점을 가지고 있다. 즉, 신장에서 분비되는 효소인 DHP-1에 대하여 불안정하여 cilastatin이라는 효소억제제와 병용투여하여야 하며, 뇌경련 유발효과가 높아 제한적으로 사용되며, 혈중반감기가 짧다는 것이다. 2세대인 메로페넴은 카바페넴 모핵에 1 $\beta$ -메틸기를 도입하여 이미페넴의 이와같은 문제점을 대부분 해결하였으나 이미페넴에 비하여 그람 양성균에 대하여 활성이 떨어지며, 여전히 혈중반감기가 짧은 단점을 갖고 있다. 또한 최근의 항생제의 과다 사용으로 인한 강력한 내성균의 발현으로 새로운 항생제의 개발에 대한 그 필요성이 계속적으로 대두되고 있다.

이와 같은 관점에서 본 연구에서는 기존의 이미페넴이나 메로페넴 보다 우수한 항균력, 광범위한 항균 범위 및 적은 부작용을 나타내어 세계시장에서 성공적일 것으로 기대되는 신규 1 $\beta$ -메틸 카바페넴 항생제를 개발하고자 하였다.

## III. 연구개발의 내용 및 범위

이미페넴과 메로페넴에 있어서의 구조-활성 상관관계는 비교적 상세히 연구되어 있다. 즉, 6 $\alpha$ -히드록시메틸기는 serine  $\beta$ -lactamase 에 대한 안정성을 보장하여 주며, 1 $\beta$ -메틸기는 카바페넴 모핵의 화학적인 안정성 및 DHP-1에 대한 안정성을 제공한다. 이와 같은 관점에서 화학적 및 생물학적인 안정성을 유지하면서 신규 카바페넴 항생제를 개발하기 위해서는 C2 위치의 구조변환이 유일한 길인 것으로 판단된다.

따라서, 본 연구에서는 카바페넴 항생제의 C2 위치에서의 구조변환을 수행하였다. 기존의 메로페넴의 피롤리딘티오기의 C3' 위치에 이소옥사졸, 이소옥사졸린,



이소옥사졸리딘을 직접 도입하거나, 이소옥사졸에텐닐, 이소티아졸에텐닐, 피리디닐 에텐닐, 또는 디티오카바메이트를 도입한 화합물을 합성하였다. 합성한 신규 화합물들에 대해서는 *in vitro* 약효검색을 통하여 우수한 활성을 나타내는 화합물을 선정하고 이들에 대하여  $\beta$ -락탐 내성균주에 대한 활성시험, 동물에서의 약물동력학적 시험, 동물에서의 *in vivo* 약효시험 등을 수행하였다. 이들 중에서 생물학적, 약리학적, 화학적으로 우수한 특성을 나타내는 화합물들을 후보물질 및 선도화합물로 선정하였다.

#### IV. 연구개발 결과 및 활용에 관한 건의

3년간의 연구수행으로 100여개의 카바페넴계 신규물질을 합성하여 1차 활성검색을 실시하였으며 우수한 활성을 나타내는 화합물에 대하여 보다 진전된 생리활성시험을 실시하였다. 이와 같은 연구결과 2종의 선도 화합물 (**KP-91014**, **KP-91409**)을 도출하였다. 이들 화합물 들에 대한 화학적 및 생리활성적 특징은 다음과 같다.

##### 1. KIST-P91014

- MIC : 이미페넴, 메로페넴 대비 월등
- DHP-1 : 메로페넴 대비 2배 우수
- Pharmacokinetic (rat)  
반감기 : 메로페넴 대비 4배 우수  
생체이용율 : 메로페넴 대비 3배 우수
- Pharmacokinetic (dog)  
반감기, 생체이용율 : 메로페넴 대비 동등
- Pharmacokinetic (monkey)  
반감기, 생체이용율 : 메로페넴 대비 다소 열등
- PD50 : 메로페넴 대비 2-5배 우수 (mouse)
- 결정 분리 가능
- 기초독성, 대량제조 수행중

##### 2. KIST-P91409

- MIC : 이미페넴, 메로페넴 대비 월등
- DHP-1 : 메로페넴 대비 3.3배 우수
- Pharmacokinetic (rat)

반감기 : 메로페넴 대비 6배 우수

생체이용율 : 메로페넴 대비 5배 우수

- PD50 : 메로페넴 대비 월등 (mouse)
- 대동물 Pharmacokinetic 수행중

이와 같은 연구결과로 7편의 국내특허와 4편의 국제특허를 출원하였다. 또한 7편의 논문을 외국 전문학술지에 게재하였고, 2편을 응모 중에 있다.

### 3. 논문게재

- 1) Synthesis and Antibacterial Activities of New Carbapenems Having a Proline Reverse Amide Moiety at the C-2 Position, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, 331.
- 2) Synthesis and Biological Properties of New 1 $\beta$ -Methylcarbapenems, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8.
- 3) Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Having a New Moiety at C-2, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9.
- 4) Synthesis and Antibacterial Activity of New Carbapenems Containing Isoxazole Moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10.
- 5) Synthesis and Biological Properties of New 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Having Tetrazolothioether Moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10.
- 6) Synthesis and Biological Activity of 1 $\beta$ -Methyl-2-[5-isoxazoloethenyl-pyrrolidin-3-ylthio]carbapenems, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10.
- 7) Synthesis and Biological Properties of New 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Containing Heteroaromatic Thioether Moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, in press.
- 8) Studies on the Synthesis and Antibacterial Activity of 1 $\beta$ -Methyl-2-(5-substituted thiazolidine pyrrolidin-3-ylthio)carbapenems and Its Related Compounds, *European Medicinal Chemistry*, to be submitted.
- 9) Synthesis and Antibacterial Activity of 1 $\beta$ -Methylcarbapenem Having a 2,2-substituted-1,3-diazabicyclo-[3.3.0]octan-4-one Moiety and Its Related Compounds part III, *Archive der Pharmazie*, to be submitted.

#### 4. 특허출원

- 1) 카바페넴 유도체 및 이의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 2) Carbapenem Derivatives and Their Preparation Method, PCT, 김동진외.
- 3) 이미다졸린고리가 치환된 카바페넴, 대한민국, 조정혁외.
- 4) Carbapenem Derivatives and Their Preparation Method, US, 김동진외.
- 5) Carbapenem Derivatives and Their Preparation Method, EP, 김동진외.
- 6) 신규 1-베타메틸카바페넴 유도체 및 그의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 7) Novel 1-Methylcarbapenem Derivatives and Process of Preparation Thereof, PCT, 김동진외.
- 8) 5-헤테로아릴티오메틸피롤리딘-3-일티오기를 갖는 신규 1-베타메틸카바페넴 유도체 및 그의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 9) 신규 1-베타메틸카바페넴 유도체 및 그의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 10) 티아졸리딘고리치환체를 가지는 1-베타메틸카바페넴유도체와 그의 제조방법, 대한민국, 조정혁외.
- 11) 피롤로(1,2-c)이미다졸이중고리를 가지는 1-베타메틸카바페넴 유도체와 그의 제조방법, 대한민국, 조정혁외.

이들 카바페넴 유도체들에 대하여 보다 심층적인 생물학적 활성 평가 및 집중적인 구조 최적화가 요구되며, 이 문제들은 지속적인 연구에서 해결되어질 것이다.

#### V. 향후 계획

- 본 과제의 합성연구의 핵심인 1 $\beta$ -메틸카바페넴 모핵과 C2 위치에 도입할 치환기의 합성기술을 보다 발전시켜 효율적인 신규 카바페넴계 화합물의 합성에 응용할 것이다.
- 본 연구에서 도출된 선도물질인 **KP-91014**, **KP-91409**를 중심으로한 관련 화합물에 대한 보다 진전된 생리활성 자료를 산출하여 전임상 단계에 진입을 시도할 것이다.
- 본 연구에서 도출된 선도물질인 **KP-91014**, **KP-91409** 및 관련화합물에 대해서는 보다 다양하고 세밀한 구조수식을 통하여, 후속보완 물질에 대한 연구를 계속할 것이다.
- 본 연구에서 도출된 선도물질 및 관련 화합물에 대한 연구는 2단계 '생리활성 화학물질 개발사업'에 연계하여 최적의 후보물질을 도출할 것이다.

# S U M M A R Y

## I. Title

Development of Remedy for the Infective Disease by Resistant Bacteria

## II. Purpose and Importance of Research

$\beta$ -Lactam antibiotics were in huge clinical use because of their potent antibacterial activity and safety. Especially, carbapenems such as imipenem and meropenem, showed a broad antibacterial spectrum and an excellent bactericidal activity among  $\beta$ -lactams. In spite of its broadest spectrum of antimicrobial activity of all the  $\beta$ -lactam antibiotics in clinical use, imipenem has two serious drawbacks. Those are a high sensitivity to renal dehydropeptidase-I (DHP-I) and a convulsive potential. Meropenem, 1-methylcarbapenem containing a pyrrolidin-3-ylthio group as C-2 side chain structurally, solved these problems. But, increasing incidence of resistant bacterial strains to available antibiotics demands to develop new agents continuously.

The aim of this research is to develop new 1 $\beta$ -methyl carbapenem antibiotics, which is expected to be successful in the world market, possessing improved antibacterial activities, broad spectrums and lesser side effects than imipenem or meropenem.

## III. Contents and Scope

The structure-activity relationships of imipenem and meropenem are well known that the 6 $\alpha$ -hydroxyethyl and 1 $\beta$ -methyl group are necessary for high stability vs.  $\beta$ -lactamases and for the high chemical stability as well as stability vs. DHP-I, respectively. In looking for this point of view, it seems that the 2-position is the only place for further structural modification without the decrease in the chemical and biological stability

The structural modification of C2 in carbapenem antibiotics were carried out. New carbapenem compounds were synthesized by derivatization at C3' in

pyrrolidine moiety of meropenem with isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, isoxazoloethenyl, isothiazoloethenyl, pyridinyloethenyl, and dithiocarbamate. Their in vitro antibacterial activities against various strains and DHP-1 stability were evaluated. And also, their in vivo protective test in mouse and pharmacokinetic test in rat, dog and monkey were carried out.

#### **IV. Results and Discussion**

During the last 3 years, over one hundred of new carbapenem compounds were prepared by coupling of carbapenem nucleus and thiol derivatives at C-2.

The synthesized some carbapenem compounds (KP-91014, KP-91409) showed quite promising possibility in terms of antibacterial activity, DHP-1 stability and pharmacokinetic parameters. From our results, seven domestic and four international patents were to be applied. And also nine papers were published on international journals.

#### **V. Future Plan**

Two carbapenem compounds (KP-91014, KP-91409) were found to have greater biological properties than those of imipenem or meropenem. Further advanced biological evaluation and intense structure optimization for above carbapenem compounds will be required and this will be subjected for the continuing research.

# C O N T E N T S

Chapter I. Introduction.....	17
Chapter II. State of Arts.....	25
Chapter III. Contents and Result.....	33
1. Contents and Result.....	33
2. Experimental Part.....	95
Chapter IV. Accomplishment and Influence.....	193
1. Accomplishment.....	193
2. Influence.....	196
Chapter V. Future Plan.....	197
Chapter VI. References.....	199

여 백

# 목 차

제 1 장 서 론.....	17
제 2 장 국내외 기술개발 현황.....	25
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과.....	33
제 1 절 연구수행 내용 및 결과.....	33
제 4 절 실험내용.....	95
제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도.....	193
제 1 절 연구개발목표 달성도.....	193
제 2 절 대외기여도.....	196
제 5 장 연구개발결과의 활용계획.....	197
제 6 장 참고문헌.....	199



# 여 백

# 제 1 장 서 론

## 제 1 절 연구개발의 목표

본 연구는 그람 양성균 및 그람 음성균에 모두 탁월한 효능을 나타내는 주사용 광범위 카바페넴 후보물질을 도출하기 위한 과제이다.

항생제란 미생물에서 유래된 것으로서 회석된 용액상태로 다른 미생물의 생육을 저해하거나 파괴할 수 있는 능력을 가지고 있는 화학물질로 정의 된다.<sup>1</sup> 항생제는 내성때문에 수명 (life cycle)이 10-15년 정도밖에 되지 않으므로 항상 내성에 강한 새로운 항생제가 끊임없이 발견되어야 한다.<sup>2</sup> 항생제로는 수천가지가 알려져 있으나 그 화학구조에 따라 일반적으로 aminoglycoside계, macrolide계, polyene계, peptide계, tetracycline계, polyether계, anthracycline계, nucleotide계, phosphoglycolipid계,  $\beta$ -lactam계 등으로 분류된다.

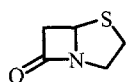
우수 항생제의 조건으로는 우선 활성이 강하고 항균범위가 넓은 항생제를 첫째 조건으로 한다. 또한 병원 미생물 중 MRSA와 *Pseudomonas*에 대해 강한 선택성이 있는 항생제 개발이 현재 가장 시급한 과제이다. 이러한 맥락에서 볼 때  $\beta$ -lactam계 항생제는 인체에 부작용과 독성이 비교적 적고 그 항균 범위나 항균력이 우수하기 때문에 가장 널리 사용되고 있으며 세균이 세포벽을 구성하기 위해 amino acid를 연결해주는 과정의 transpeptidase 기능을 억제하여 bacteria의 세포벽 생합성을 억제 또는 저지하는 것으로 알려져 있다.  $\beta$ -Lactam 항생제의 항균작용은 bacteria 세포벽의 합성과 유지기능을 방해하는 것으로 보고되고 있다. 포유동물의 세포들과는 달리 bacteria와 같은 세포 유기체들은 매우 유동적이고 강한 세포벽을 가지고 있으므로 변화하는 pH, 온도, 삼투압 등의 조건하에서 생존할 수 있다. 이들 세포벽은 *N*-acetylmuramyl pentapeptide의 subunit가 연결된 peptidoglycan 고분자로 이루어져 있다. 이들 peptidoglycan 고분자는 *D,L*-amino acid들로 peptide bridge를 형성하여 강한 세포벽을 구성하므로, 세포 내외부의 염분의 농도차에 의해서 일어나는 삼투압을 유지할 수 가 있다. 이때  $\beta$ -lactam 항생제는 Gram (+)과 Gram (-) bacteria의 target site에 비가역적이고 선택적으로 결합하여 peptidoglycan의 cross linking반응을 억제하게 된다.<sup>3</sup>

항생제 연구의 발전과정을 살펴보면 1940년대 penicillin, 1960년대 erythromycin, tetracycline, aminoglycoside계 항균제, chloramphenicol을 거쳐 1980년대 cephalosporin, quinolone, carbapenem으로 이어가고 있다. 2000년대에도  $\beta$ -lactam계와 quinolone계 항균제의 개발이 활발히 진행될 것으로 사료된다. 더욱이 MRSA와

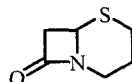
*Pseudomonas aeruginosa*를 위시한 기존 항생제에 내성을 나타내는 균주가 아직 정복되지 못한 상태이므로 현 시점에서 더욱 강력하고 광범위하게 작용하는 새로운 항생제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

1940년대 A. Fleming에 의하여 페니실린<sup>4</sup>이 발견된 이래  $\beta$ -lactam계 항생제는 항생제 분야에서 가장 중요하게 인식되고 있으며 자연계로 부터 새로운  $\beta$ -lactam 계 항생제를 발견하고 이의 화학적인 변형을 통해서 보다 강력한 항균력을 지닌 항생제를 개발하기 위한 노력이 계속되어 왔다. 이와 같은 노력의 결과로 수많은  $\beta$ -lactam 계 항생제가 개발되었으며 인간의 박테리아에 의한 감염증의 치료에 지대한 공헌을 하였다. 그러나 인간의 항생제의 사용이 급격히 증가함에 따라 항생제에 보다 저항성이 강한 내성균이 계속적으로 출현하고 있으며, 따라서 이에 대항할 수 있는 새로운 항생제의 개발은 필연적으로 계속 수행되어야 하는 과제가 되었다.

#### Classical

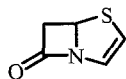


Penam(Penicillins)

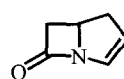


Cefem (Cephalosporins)

#### Nonclassical



Penem (Faropenem)



Carbapenem

그림 1. Clinically available  $\beta$ -lactams

페니실린으로 통용되는 penam의 구조를 갖는 항생제는 지금까지 각각 주사제 17개 경구용 15개가 개발되어 총 32개가 시장에 등장하였으며, 세파로스포린으로 통용되는 cefem의 구조를 갖는 항생제는 각각 주사제 26개 경구용 17개가 개발되어 총 43개가 상품화되었다. 반면에 penem은 경구용인 faropenem의 단 1개만이, 그리고 카바페넴의 경우에는 주사제인 이미페넴, 파니페넴, 메로페넴의 3개만이 제품화되어 사용되고 있다.

페니실린은 6-aminopenicillanic acid (6-APA), penicillin G, penicillin V등이 생물학적인 발효공법에 의하여 대량생산이 가능하며 이러한 물질을 출발물로 하여 새로운 페니실린계 항생제의 다양한 합성연구가 가능하였으며 저렴한 가격으로 생산이 이루어지고 있다. 또한 세파로스포린의 경우에도 생물학적인 발효공법에 의하여 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA), phenoxymethylpenicillin으로 부터

7-amino-3-deacetoxycephalosporanic acid (7-ADCA) 등의 대량생산이 가능하여 다양한 새로운 세파로스포린계 항생제의 연구 및 저렴한 제품의 공급이 가능하게 하였다. 그러나, 페넴과 카바페넴의 경우에는 생물학적인 대량생산을 통한 중요한 중간물질의 제조에 성공하지 못하여 이에 대한 연구가 거의 전합성의 단계를 거쳐야 하는 어려움을 갖고 있다. 즉, 페니실린과 세파로스포린의 경우에는 자연계로부터  $\beta$ -lactam계 이중고리를 갖고있는 기본골격을 얻을 수 있는 반면에 페넴과 카바페넴의 경우는 그렇지 못하다는 것이다. 이는 페넴과 카바페넴의 분야에서 새로운 항생제에 대한 연구가 보다 어려운 반면, 역설적으로 새로운 항생제를 개발할 수 있는 가능성이 보다 높다고 할 수 있는 이유이기도 하다.

이미페넴은 *seudomonas*를 포함한 그람 양성균과 그람 음성균에 모두 광범위한 항균활성을 나타내며  $\beta$ -lactamase를 생성하는 균에 대한 저항성도 강한데 반해 역시 생체내에서 효소 (renal DHP-I)에 대한 안정성이 저조하여 renal DHP-I 억제제인 cilastatin과 병용하여 사용해야 한다. 뿐만 아니라 뇌경련 유발효과(convulsive effect)가 크기 때문에 임상 의들에 의해서 제한적으로 사용되고 있으며<sup>5</sup>, 생체 내에서의 반감기가 다른  $\beta$ -lactam계 항생제에 비하여 짧은 단점을 갖고 있다.

메로페넴은 이미페넴에 비하여 G(-)에는 더 강하고 G(+)에 조금 약한 활성을 나타내며 특히, *Pseudomonas* 균주에 대해서는 시험약 중 최고의 항균력을 나타내었다. 그러나 메로페넴도 생체 내에서의 반감기가 짧으며 상기한 바와 같이 그람 양성균에 대한 활성이 이미페넴에 비하여 낮은 점을 단점으로 지적할 수 있다.

이미페넴과 메로페넴의 구조-활성 상관관계에 대하여는 비교적 많이 연구되어 잘 알려져 있다.<sup>6-8</sup> 그림 2는 메로페넴의 구조-활성 상관관계를 도식으로 나타낸 것이다. 즉, 1 $\beta$ -메틸기는 카바페넴 모핵의 화학적인 안정성과 DHP-1에 대한 안정성을 유지하여 주며, 6 $\alpha$ -히드록시메틸기는 serine  $\beta$ -lactamases에 대한 안정성을 보장하여 준다. 또한 C-2 측쇄의 S-C-C-N의 골격은 thienamycin과 이미페넴 그리고 메로페넴에서도 유지되고 있으며 이는 경험적으로 *Pseudomonas* 균주에 대해서 가장 높은 활성을 보장하여 주는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 점에서 볼 때 새로운 카바페넴계 항생제를 개발하기 위해서는 화학 구조적으로는 메로페넴의 경우와 같은 카바페넴 모핵을 유지한 채 C-2 측쇄를 변화시키는 것이 유일한 길로 생각된다.

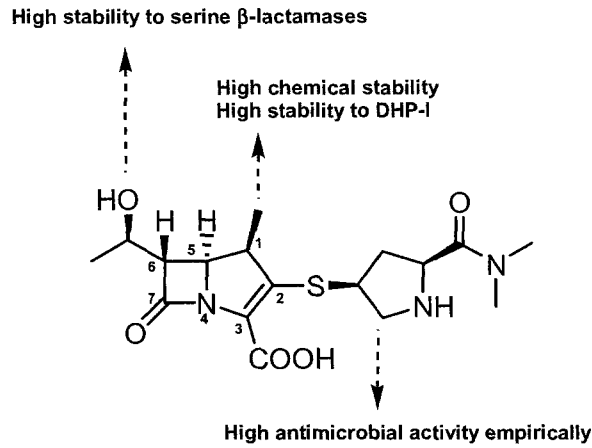


그림 2. Structure-Activity Relationship (SAR)

앞서 살펴본 바와 같은 관점에서 차세대 카바페넴 항생제가 갖추어야 할 조건으로는 다음과 같은 점을 제시할 수 있으며 본 연구가 지향하고 있는 방향이기도 하다.

- Excellent spectrum vs. both *G(+)* and *Pseudomonas*.
- Chemically high stability.
- High stability to DHP-1.
- Low convulsive effect.
- Long half life.
- Active to respiratory tract infection.

즉, 차세대 카바페넴은 그람 양성균에서는 이미페넴 이상이며 녹농균에 있어서는 메로페넴 이상의 항균력을 나타내며, 화학적으로나 생체내 DHP-1에 대하여 모두 안정하며, 뇌경련 유발효과가 낮으며, 긴 반감기를 갖으며, 호흡기 감염증에 탁월한 치료효과를 나타내야 한다. 이는 최근의 페니실린에 대한 강한 내성균들이 출현하고 있어 penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 등이 유발하는 호흡기 감염증에 대한 특효약이 절실한 시점이기 때문이다

본 연구는 시판되는 이미페넴의 결점을 보완하는 동시에 메로페넴의 약효를 증가하며 약물동력학적인 면에서 기존의 카바페넴 항생제보다 우수한 신규 1 $\beta$ -methyl 카바페넴 유도체를 합성함이 목적이다.

## 제 2 절 연구개발의 필요성

### 1. 연구개발의 기술적 필요성

Alexandr Fleming의 Penicillin발견이후 끊임없는 연구로 1980년대까지 인간은 대부분의 감염질환에서 벗어나는 황금기 (Golden period)를 누렸으나 미국 유럽 등 선진 외국의 거대 제약 회사들이 기존의 항생제 연구 노력을 대량의 연구비와 장기간의 치료기간이 필요한 난치병 치료분야 연구로 전환하면서 항생제 연구는 세계적으로 공백기를 맞이하였다. 그러나 특정 효소나 수용체를 목표기관으로 삼는 대부분의 다른 질병과 달리 감염질환은 끊임없이 새로운 내성을 개발해 내는 미생물을 그 목표 대상으로 삼기에 이러한 공백은 인간을 다시 penicillin이전의 시대로 몰고 있다. 1996년 발표된 WHO의 통계에 따르면 전세계 전체 사망자 중 33%인 1,730만 명이 감염질환으로 인해 사망했으며 선진국인 미국에서도 감염질환이 사망원인의 3위에 위치할 정도로 대단히 심각한 상태이다. 이와 같은 감염성질환들의 내성증가로 인해 상당수의 기존 항생제들이 10년이내에 무용지물로 전락하여 용도폐기되는 상황에 직면할 가능성이 높아지고 있으나 신약개발에 별다른 진전이 없어 심각한 상황에 처해있다.

베타락탐계 항생제는 그 시장이 매우 크다는 것, 또 독성이 적고, 항균력이 우수하며, 합성법 및 구조-활성관계가 비교적 잘 알려져 있어 신약개발이 용이하다는 것, 그리고 지속적인 시장 성장률이 예상되고 있는 것과 같은 특징으로 인하여 그 비중이 점차 커지고 있다.

베타락탐계 항생제 연구의 변화 추이를 살펴보면 1950년 이후 Penicillin이 주도하다가 1980년까지 cephalosporin이 그 뒤를 이었다. 그러나 선진각국의 경쟁적 연구개발결과 주사용 세파계 항생제의 시장은 점점 포화단계에 이르고 있으며 이에 따라 강력한 항균작용과 약동력학적으로 우수한 특징을 지닌 항생제의 개발이 요구됨에 따라 카바페넴등과 같은 차세대 항생제 개발로 세계적인 연구의 방향전환이 이루어지고 있다.

현재 사용되고 있는 항균제에 대한 내성균주가 시간이 지남에 따라 점차 증가하고 있어 심각한 문제가 되고 있다. 특히 내성 문제가 심각한 것으로는 그람양성 구균 중에서 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), penicillin 내성 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vancomycin 내성 *Enterococcus faecium* (VREFM) 등이고, 그람음성 간균 중에서는 extended-spectrum beta-lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*, AmpC beta-lactamase 생성 그람음성 간균, carbapenem 내성 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. 등이다.

이들 내성 균주들의 국내 현황을 보면, MRSA는 70%, PRSP 78%, VREFM 17%이고, ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*는 각각 10%와 26%, 변이된 AmpC beta-lactamase 생성 *Enterobacter cloacae*와 *Serratia marcescens*는 약 40%이다. Carbapenem 내성은 *Enterobacteriaceae* 중에는 드물지만, *P. aeruginosa* 중에는 19%, *A. baumannii* 중에 6%이다.

ESBL 생성 그람음성 간균에 의한 감염증 치료에는 제 3, 4세대 cephalosporin 제와 mono-bactam 등의 우수한 항균력을 가진 약제가 감수성 시험에서 시험관내 항균력이 있더라도 임상 효과는 없어서, 이들 세균에 항균력이 우수한 carbapenem 제의 사용이 증가하고 있다. 더욱이 최근에는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 이외의 *E. cloacae*, *S. marcescens* 등의 *Enterobacteriaceae* 중에도 ESBL 생성 균주가 증가하고 있고, 이러한 균주는 국내 대부분의 병원에 이미 적지 않음이 보고되어 매우 심각하다고 하겠다.

또한 주요 원내감염균인 *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* 등에서는 변이된 염색체성 AmpC beta-lactamase의 생성 비율이 증가하고 있고, 최근에는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에서도 plasmid 성 AmpC beta-lactamase를 생성하는 균주의 비율이 증가하고 있는데, 이들 세균에 의한 감염증 치료에 있어서도 제 3세대 cephalosporin의 임상 효과는 없는 것으로 알려져 있어 문제가 되고 있다.

최근 항균제의 개발은 beta-lactamase에 안정한 항균제, 항균범위가 확장된 beta-lactam 및 quinolone을 목표로 하고 있다. 그중 여러 종류의 beta-lactamase에 안정하며 항균범위가 넓은 제제로는 carbapenem제가 널리 알려져 있다. Carbapenem제 중에 현재 임상에 이용되고 있는 것은 imipenem과 meropenem인데, 이들은 *Stenotrophomonas maltophilia* 등이 생성하는 metallo-beta-lactamase에 대해서는 불안정하지만, 다른 여러 균종에 대해서는 탁월한 항균력을 갖고 있다. 그러나 imipenem은 dehydropeptidase-I에 불안정하여 cilastatin과 함께 투여해야 하는 단점이 있고, meropenem 보다는 그람음성 간균에 대한 항균력이 약하다. 한편 meropenem은 그람양성 세균에 대한 시험관내 항균력이 imipenem 보다 약한 것으로 알려져 있다.

원내감염 (Nosocomial infection)의 주요 원인균인 MRSA는 1960년대 인간이 penicillinase를 생산하는 황색포도상구균에 의한 감염증을 치료하는데 methicillin을 사용한 후에 이에 내성을 획득한 균을 지칭하는 이름으로 사용되어 왔으나, 이후 penicillin을 포함한  $\beta$ -lactam계 항생제, aminoglycoside, macrolide, quinolone 등 거의 모든 종류의 항생제에 대해서도 내성을 나타내어 vancomycin 만이 유일한 치료제로 남아 있었다. Vancomycin은 1960년대에 처음 개발되었으나 투여의 불편함과 red man syndrom 등의 부작용 등으로 초기에는 거의 사용되지 않다가 MRSA 치료제의 유일한 대안으로 사용되고 있었으나 이미 미국 일본등 전세계적으로

vancomycin에 대해 내성을 획득한 MRSA에 대하여 보고하고 있다. 최근 국내의 사망한 환자에서 기존의 어떤 항생제로도 치료가 불가능한 VRSA(Vancomycin-Resistant Staphylococcus Aureus; 일명 슈퍼박테리아)가 발견되어 사회적인 큰 문제로 대두된 바 있다. MRSA에 의한 감염은 치료가 어렵고 환자의 병원 내 입원 기간을 연장시키며 치사율 또한 매우 높다. MRSA가 주요한 원인균인 원내 감염의 경우 미국에서만도 매년 2만명 이상의 환자가 발생하며 이에 대한 치료 비용으로 60억불 이상이 소요되고 있다. 이와 같이 항생제에 대한 내성이 점차 확대되고 이에 대한 시장이 급격히 확대됨에 따라 선진 제약회사들의 내성균에 대한 연구도 다시 활발히 진행되고 있다. 그러나 세균의 경우 위에서도 설명했듯이 항시 새로운 기전을 통하여 새로운 약물에 대하여 내성을 나타내게 되므로 내성을 영원히 피할 수 있는 약은 존재할 수 없으며 인간은 항상 새로운 균을 상대할 더 우수한 약효의 항생제를 연구해야 한다.

## 2. 연구개발의 경제·사회적 필요성

항생제는 전세계 의약품 시장의 20% 정도를 차지하는 거대시장으로 그 규모는 1998년 290억불이었으며 2001년은 약 320억불 정도로 예상되고 있다. 이와 같이 항생제는 큰 시장성과 다른 의약품에 비해 비교적 짧은 개발기간 그리고 앞서 언급한 대로 비교적 간단한 *in vitro*, *in vivo* 의약 활성 시험 및 독성 시험 기간을 거치므로 기술과 자본의 기반과 역사가 짧은 국내 의약산업이 연구를 수행하기에 매우 적합하다 할 수 있다. 항생제 연구가 성공할 경우 하나의 신물질 개발로 일약 세계적인 기업으로 부상하게 된다. 즉, 우리도 가장 유망한 분야인 항생제 개발로 세계를 우리 시장화할 수 있는 것이다. 또 하나 우리에게 고무적인 것은 미국과 유럽등 선진국들의 의약 산업이 큰 연구비와 장기간의 연구기간이 소요되는 고혈압, 중추 신경계 약품 연구로 서서히 전환하고 있어 항생제 연구는 일본을 거쳐 우리의 손으로 넘어오고 있는 것이다. 일본도 이제는 선진국형의 연구에 눈을 돌리기 시작했으므로 우리나라가 항생제 연구를 주도할 최적기를 맞고 있는 것이다. 항생제 연구의 변화 추이를 살펴보면 1950년 이후 penicillin이 주도하다가 1980년까지 cephalosporin이 그 뒤를 이었고, 1980년말부터 화학 합성으로 출발한 quinolone이 그 우수한 효과와 생산 단가로 각광을 받았다. 그러나 Quinolone은 그 독성이 여타 항생제에 비하여 심각하며, 15세 이하의 소아에게 사용되지 못하는 단점이 표출되었다.

1990년 들어 월등한 효능과 안정성을 가진 자연계 출신의 carbapenem이 등장함으로써 큰 기대를 모으고 있다. 의약계의 전망도 1990년대 이후에는 carbapenem계 항생제의 신장세가 가장 돋보일 것으로 나타나고 있다. 그리고 카바페넴의 경우에는 주사제인 imipenem, panipenem, meropenem의 3개만이 제품화되어 이미페



넴과 메로페넴만이 주로 사용되고 있어 우수한 화합물이 개발되면 시장성이 매우 좋아 개발에 유리한 것이 무엇보다 큰 장점이다.

1994년 primaxin (이미페넴의 상품명)은 연간 매출액 5억 1천 5백만 불로 주사제 항생제로는 2위이며 전체 항생제로는 7위의 급격한 신장세를 유지하였다. 1996년도에는 전세계 시장에서 5.5억불의 매출액을 기록하였으며 1996년 국내시장에 진출하여 연간 약 100억원의 매출액을 기록한 이래, 현재까지 연간 약 150억원의 매출액을 기록하고 있다. 메로페넴은 1994년 일본과 영국에서 시판되기 시작하여 1996년에 약 5천만불의 매출을 기록하였으며 매년 약 30%의 급격한 신장세를 유지하고 있다.

표 1. 카바페넴의 세계시장 규모<sup>a</sup> (백만불)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000 <sup>b</sup>
이미페넴	560	560	530	520	510	500
메로페넴	20	50	100	135	180	235

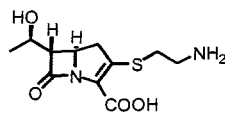
<sup>a</sup>Scrip's yearbook

<sup>b</sup>추정치

## 제 2 장 국내외 기술개발 현황

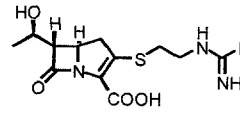
### 제 1 절 국외 기술개발 현황

1976년에 Woodward는 penem의 구조를 제안하였으며<sup>9</sup>, 또한 Merck사의 연구원들이 carbapenem계의 하나인 thienamycin을 *Streptomyces cattleya*에서 분리 보고함으로써<sup>10</sup> β-lactam 항생제 개발은 비고전적인 항생제로의 전환기를 맞게 되었다. Thienamycin은 기존의 β-lactam계 항생제와는 달리 β-lactamase에 대하여 안정하며, 또한 그람 음성.양성균 모두에 탁월한 효과를 나타내었다. 특히 이물질은 *Pseudomonas aeruginosa* 균주에 우수한 항균력을 나타내므로 세계 의약계에 관심을 집중하였다.



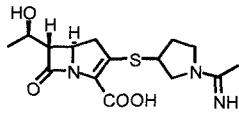
**Thienamycin  
(Merck)**

- o. 1976 discovered
- o. Sep'td from *Streptomyces*
- o. Stable vs. β-lactamase
- o. Broad spectrum (*Pseudomonas aeruginosa*)
- o. Chemically unstable



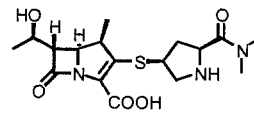
**Imipenem  
(Merck)**

- o. 1979 discovered
- o. 1986 launched
- Drawbacks
- o. Chemically unstable
- o. Enzymatically unstable (with cilastatin)
- o. Convulsive effect
- o. Short half life



**Panipenem  
(Sankyo)**

- o. 1987 discovered
- o. 1993 launched
- Drawbacks
- o. Convulsive effect
- o. Renal toxicity (with betamipron)



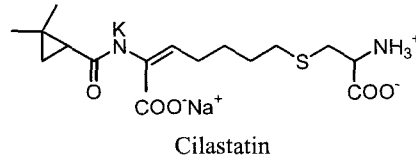
**Meropenem  
(Sumitomo/Zeneca)**

- o. 1984 discovered
- o. 1994 launched
- Drawbacks
- o. G(+)
- o. Short half life

그림 3. Launched carbapenem antibiotics

Thienamycin은 그림 3에서 알 수 있는 바와 같이 구조상 C-6 위치에 1-(R)-hydroxyethyl기를 갖고 있으며 C-6 위치에 치환체가 없는 경우에 비해 일반적으로 10배 이상의 높은 항균력을 보이고 있고 C-5와 C-6의 수소 원자는 고전적인 β-lactam계 항생제 등과는 다르게 *trans*형이며, C-6위치에 amino기가 없고 C-2 위치에 cysteamine 잔기가 있는 구조적인 특징을 가지고 있다.<sup>11</sup> 그러나 thienamycin은 화학적으로나 효소에 대하여 극히 불안정하여 약으로 개발되지 못하였다.

이러한 thienamycin의 단점을 보완하기 위해 Merck 연구진들에 의해 개발된 *N*-formimidoly thienamycin (imipenem, MK-0787)<sup>12</sup>은 개선된 화학적 안전성과 광범위한 항균활성을 나타내며  $\beta$ -lactamase를 생성하는 균에 대한 저항성도 강한데 반해 역시 생체내에서 효소 (renal DHP-I)에 대한 안정성이 저조하여 renal DHP-I 억제제인 cilastatin과 병용하여 사용해야 하였다.

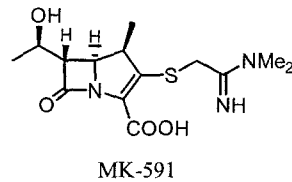


뿐만 아니라 이미페넴은 뇌경련 유발효과 (convulsive effect)가 크기 때문에 임상 의들에 의해서 제한적으로 사용되고 있으며<sup>5</sup>, 생체 내에서의 반감기가 다른  $\beta$ -lactam계 항생제에 비하여 짧은 단점을 갖고 있다. 표 2는 여러 항생제의 뇌경련 유발효과를 나타낸 것이다.

표 2. Convulsive Activity of Antibiotics<sup>13</sup>  
(GABA receptor assay)

	ED <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (mM)
S-4661	>500	50
Panipenem	30	0.38
Imipenem	65	0.53
Cefazolin	25	1.9
Ceftazidime	110	3.2
Biapenem	340	4.2
Meropenem	460	10

1984년에 이르러 Shih와 Christensen<sup>6</sup>은 C-1에 1 $\beta$ -methyl 기를 도입한 1 $\beta$ -methylcarbapenem인 MK-591 합성에 성공하였는데 이것은 생체 내에서 thienamycin 보다 50배 안정하였으며 이성질체인 1 $\alpha$ -methylcarbapenem 보다 항균 활성이 우수하였다.



또한 C-1위치에 여러 종류의 치환기가 도입되어 항균 활성과 화학적 및 DHP-I에 대한 안정성이 비교 되었다.<sup>14</sup> Methyl기 대신 hydroxy, methoxy, acetoxy 또는 fluorine 치환기를 가진 유도체의 경우 항균활성과 화학적 안전성이 감소하였으며, 1 $\beta$ -substituted methyl group (CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OAc)은 그것의 이성질체인 1 $\alpha$ -substituted methyl group에 비해 Gram (+)와 Gram (-) bacteria에 낮은 활성을 보였다.

1984년에 일본 Sumitomo사에서 합성에 성공하여 영국의 Zeneca사에 의해 1994년 부터 시판되고 있는 meropenem (SM-7338)<sup>15</sup>은 이미페넴의 단점을 대부분 보완한 카바페넴계 항생제로 지금까지 개발된 카바페넴중 가장 활성이 높고 화학적으로 뿐만 아니라 DHP-I에도 안정하며 뇌경련 유발효과도 매우 낮은 우수한 항생제이다.

메로페넴의 약효 특징은 다음과 같다: a) 이미페넴에 비하여 G(-)에는 더 강하고 G(+)에 조금 약함; b) G(+), G(-) 및 혐기성균에 대해 광범위한 항균력을 나타냄. 특히, MRSA에 대해서는 이미페넴과 동등한 항균력을 나타내었고 *Pseudomonas* 균주에 대해서는 시험약 중 최고의 항균력을 나타내었다. 그러나 메로페넴도 생체 내에서의 반감기와 짧으며 상기한 바와 같이 그람양성균에 대한 활성이 이미페넴에 비하여 낮은 점을 단점으로 지적할 수 있다.

또한, thienamycin 유도체로 일본 Sankyo사가 1987년 개발한 Panipenem도 1993년 시판을 시작하였으나 이미페넴에 비하여 특징적인 장점이 없으며 뇌경련 유발효과가 높아 임상적으로 널리 사용되지 못하고 있다.

## 1. 주사용 카바페넴

일본 Lederle 사가 개발 중이던 biapenem은 *Pseudomonas* 균주에 대해서 우수한 활성을 나타내었으나 최근 임상 단계에서 개발이 중단된 것으로 알려졌다.

Merck사의 일본 현지 법인사인 Banyu사의 BO-2727은 *Pseudomonas* 균주를 목표로 개발 중이며 메로페넴에 비하여 동등 또는 그 이상의 활성을 나타낸다. 또한 여러 형태의  $\beta$ -lactamase에 대해서도 좋은 내성을 나타내며 DHP-1에 대한 안정도도 메로페넴을 능가하는 것으로 보고되어 있다.<sup>16</sup>

미국 Merck사의 ZD-4433 (Ertapenem)은 다중 내성을 갖고 있는 임상균주를

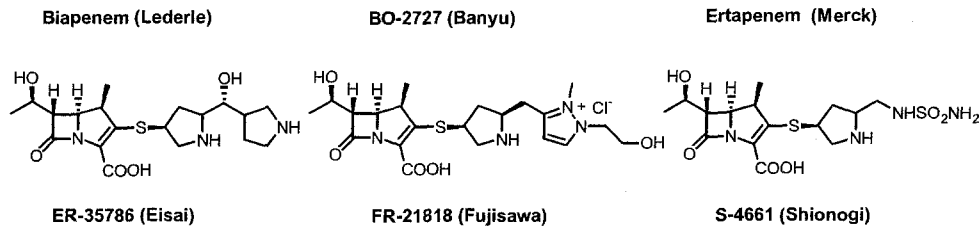
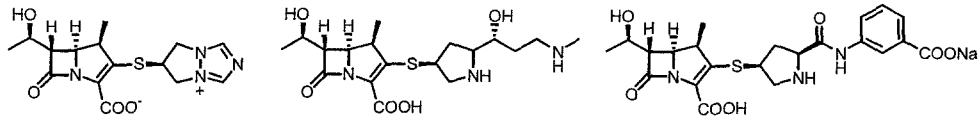
대상으로 개발 중에 있으며 그람 음성균에 대해서는 이미페넴보다 우수하며 그람 양성균에 대해서는 이미페넴보다 열등한 것으로 보고되어 있다. 이는 현재 임상시험을 완료하고 미국 FDA의 승인을 요청 중에 있다.<sup>17</sup>

일본의 Eisai사에서 개발 중인 ER-35786은 *Pseudomonas* 균주를 목표로 하고 있으며 현재 개발 중인 후보물질 중에서 *Pseudomonas* 균주에 대해서 가장 좋은 활성을 보여주고 있다. 또한 그람 양성균에 대해서는 이미페넴보다는 못하지만 메로페넴보다 우수한 활성을 나타내며 *Pseudomonas* 균주에 대해서 메로페넴보다 우수하고 그 외의 그람 음성균에 대해서는 메로페넴보다 낮은 활성을 나타낸다. 또한 DHP-1에 대한 안정도도 메로페넴보다 다소 우수하며, 중추신경계 및 신장에 대해서도 낮은 독성을 보여준다. 특히 이 물질을 염산염의 형태는 물-에탄올의 용매에서 결정성이 좋으며 이와 같이 결정으로 분리하였을 시 55°C에서 1개월 동안 안정한 상태를 유지하였다고 보고되어 있다.<sup>18-20</sup>

일본 Fujisawa 사에서 개발 중인 FR-21818은 *Pseudomonas* 균주에 대해서는 메로페넴에 비하여 다소 낮은 활성을 나타내나 그람 양성균에 대해서는 메로페넴보다 우수하며 특히 MRSA에 대해서 메로페넴보다 우수한 활성을 나타낸다. 또한 DHP-1에 대한 안정도도 메로페넴 보다 다소 우수하며 ER-35786과 같이 물-에탄올의 용매에서 결정성이 좋은 장점을 갖고 있다. 그러나 뇌경련 유발효과가 이미페넴과 메로페넴의 중간 정도로 상당히 높은 편이며 monkey에서의 약물동력학적 자료치가 저조하다.<sup>21</sup>

일본의 Shionogi 사가 개발 중인 S-4661은 현재 임상 2단계를 진행중에 있다. S-4661은 그람 양성 및 그람 음성의 임상균주에 대하여 전반적으로 넓은 스펙트럼을 나타내고 있으며, 메로페넴과 마찬가지로  $\beta$ -lactamase에 대해서 큰 안정성을 보인다. 녹농균에 대해서는 메로페넴에 비하여 동등 이상의 활성을 나타내며 특히 녹농균에 대한 내성 발현이 이미페넴이나 메로페넴이 비하여 낮은 장점을 갖고 있다. 또한 glycopeptide계 항생제인 vancomycin이나 teicoplanin과 병용투여하였을 시 MRSA에 대하여 시너지효과를 나타내었다. 사람에서의 약물동력학적 실험에서도 메로페넴과 거의 동등한 수치를 나타내었으며, 제반 독성실험에서도 안전한 결과를 나타내며, 특히 뇌경련 유발효과에 대한 실험에서는 카바페넴계 비교약물에 비해서 가장 안전한 결과를 나타내었다. 방광염과 신우염 등의 요로질환과 호흡기질환에 대한 치료제로 개발이 추진되고 있다.<sup>22</sup>

**Parenteral**



**Oral**

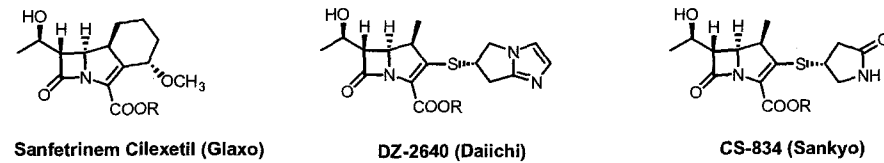


그림 4. 개발 중인 카바페넴 항생제

**2. 경구용 카바페넴**

임상 3단계가 진행중인 것으로 알려진 Sanfetrinem cilixetil (Glaxo-Wellcome 사)이 1997년말에 개발중단 되었으며 CS-834(Sankyo사) 와 DZ-2640 (Daiichi사)이 현재 임상2상에 착수된 것 외에 CL-191,121(Cyanamide사)이 double ester prodrug 형태로 개발이 진행되고 있다.

Sankyo사의 CS-834는 parent 화합물 (R-83201)의 약효가 녹농균을 제외하고 이미페넴 및 파니페넴과 동등하며 특히 세파로스포린 내성균에 우수한 약효를 나타내며 높은 경구흡수도를 나타낸다.<sup>23</sup>

Daiichi사의 DZ-2640 parent 화합물 (DU-6681a)이 Gram(+)와 (-)에 광범위한 약효를 나타내며 urinary recovery (24.6%)와 경구흡수도 우수한 것으로 알려져 있다.<sup>24</sup>

American Cyanamided의 CL-191,121는 녹농균을 제외한 Gram(+)와 (-)에 이미페넴과 유사한 약효를 나타내며, 특히 oral ED<sub>50</sub> 이 우수하고, 현재 peptidic prodrug나 bis double ester 형태로 개발 중에 있다.<sup>25</sup>

표 3. 시판 중이거나 개발 중인 주요 카바페넴 항생제

Compound	Manufacturer	Status
Imipenem	Merck	Launched 1985
Panipenem	Sankyo	Launched 1993
Meropenem	Sumitomo/Zeneca	Launched 1994
DZ-2640	Daiichi	Phase I
E-1010	Eisai	Phase I
CS-834	Sankyo	Phase II
S-4661	Shionogo	Phase II/III
Ertapenem	Zeneca/Merck	FDA review

### 3. 항 MRSA 카바페넴

MRSA를 목표로 하는 카바페넴 항생제에 대한 연구는 미국의 Merck사에 의해 10여년간 추진되어 10여종의 후보물질을 도출하였으나 독성 등의 문제로 인하여 현재는 개발이 중단되어진 것으로 알려져 있다. 그러나 최근에 항MRSA형 카바페넴 분야에 있어 일본의 Banyu사를 중심으로 주목할 만한 연구가 진행되고 있다. 이는 지금까지의 MRSA를 목표로 하는 카바페넴의 구조와 전혀 다른 접근법을 보여주고 있으며 기존의 녹농균을 목표로 하는 피롤리딘티오 구조를 유지하며 피롤리딘의 측쇄에 매우 lipophilic한 치환기를 도입하여 녹농균 및 MRSA에 모두 약효를 나타내는 카바페넴을 개발하고자 하는 것이다. 이중 J-111,225와 J-114,870이 가장 우수한 특성을 나타내고 있으며 in vitro에서 MRSA에 대해서는 vancomycin과 동등하며 녹농균에 대해서는 이미페넴과 동등한 수준의 약효를 나타내었다.<sup>26</sup> 이들 화합물은 현재 전임상 연구가 진행되고 있는 것으로 알려져 있다.

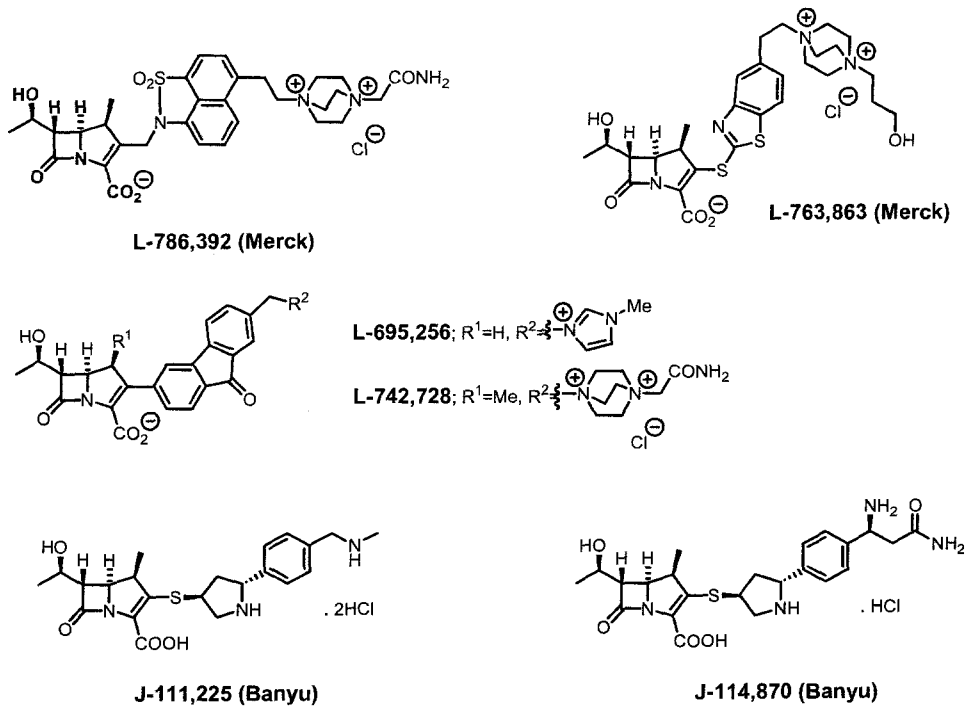
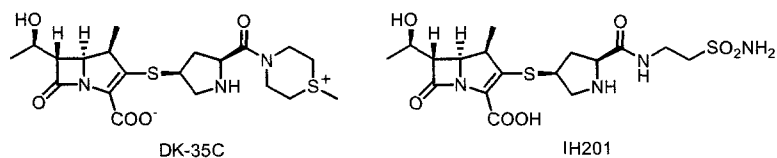


그림 5. 개발 중인 항MRSA형 카바페넴



## 제 2 절 국내 기술개발 현황

국내의 카바페넴에 대한 연구는 1992년도 G7 프로젝트의 일환으로 시작하여 KIST를 비롯하여 KRICT, 동아제약, LG 화학, 중외제약, 종근당 등에서 후보물질이 개발되었으나 여러 가지 이유로 인하여 KIST와 동국제약이 공동개발 중인 DK-35C 만이 제품과제로 전임상단계의 연구를 진행 중에 있으며, KIST와 (주)일화가 공동개발 중인 IH201이 전임상단계의 연구를 추진 중에 있다.



DK-35C는 *Pseudomonas*에 의한 질환을 목표로 개발중으로 *Pseudomonas* 균주에 대해서 메로페넴에 비하여 동등 이상의 활성을 나타내며, 그 외의 그람 양성균 및 그람 음성균에 대해서는 다소 낮은 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한 DHP-1에 대해서는 메로페넴보다 안정하며 뇌경련유발 효과 등에 대한 시험에서 안전한 약물임을 나타내었다.

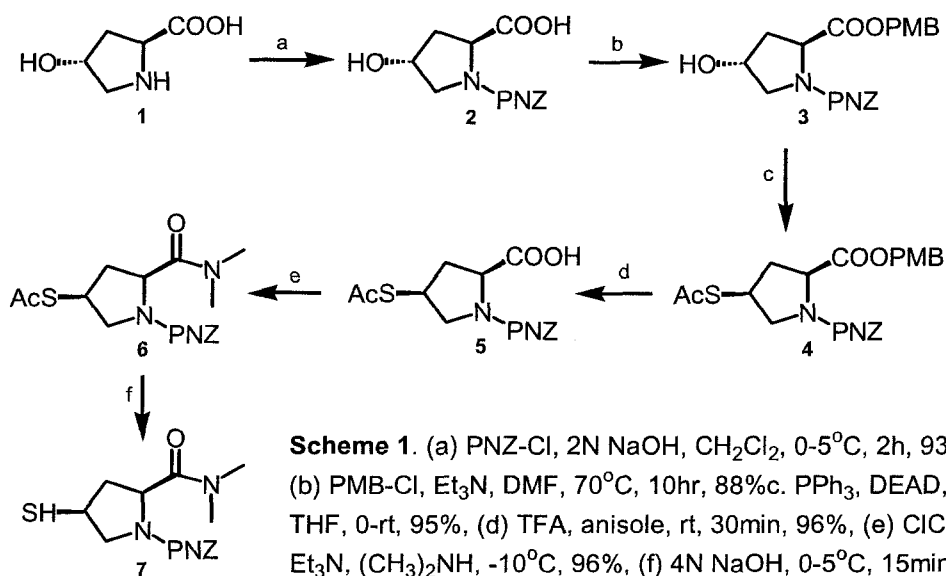
IH201은 그람 양성균 및 그람 음성균에서 전체적으로 메로페넴과 동등한 활성을 나타내며 특히 생체이용율에 관한 동물시험에서 메로페넴에 비해 월등히 우수한 성질을 나타내었다. 또한, 뇌경련, 급성독성, 신장독성 등에 대한 동물시험에서 안전한 약물임을 보여주고 있다.<sup>27</sup>

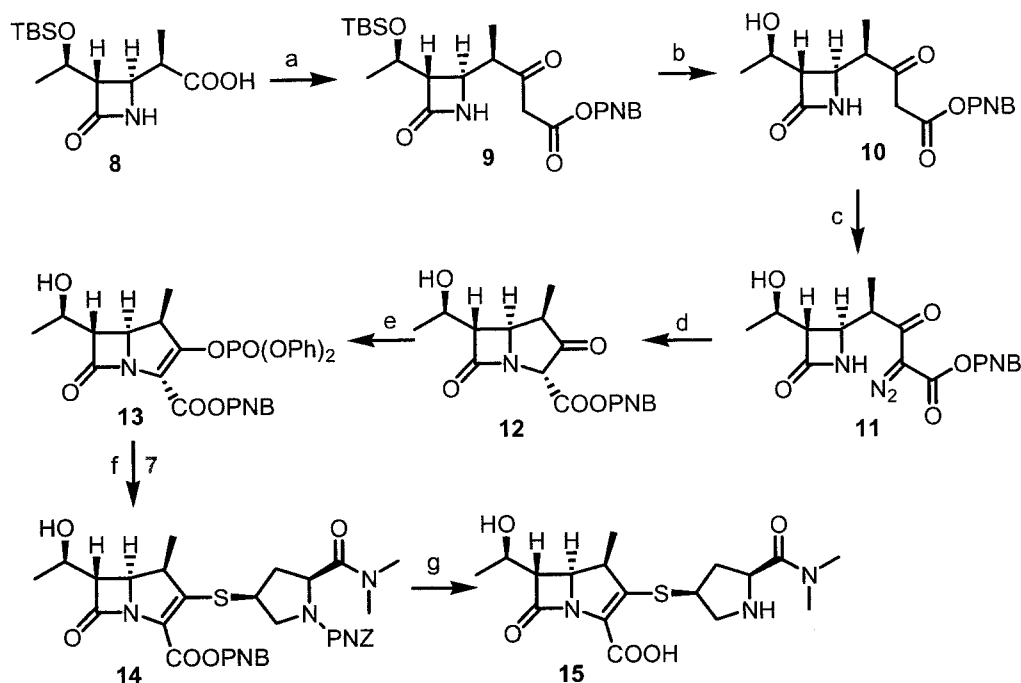
# 제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

## 제 1 절 연구수행 내용 및 결과

### 1. Meropenem의 합성

상품화된 카바페넴계 항생제 중에서 가장 우수한 활성을 나타내는 메로페넴은 본 연구의 대조물질로 사용되며 또한 이의 제조방법은 새로운 카바페넴계 항생제를 합성하기 위한 표준적인 합성과정을 제시한다는 점에서 매우 중요하다. 즉, 새로운 카바페넴계 항생제를 합성하는 과정은 크게 세가지로 요약할 수 있는데 그 첫번째는 카바페넴 모핵을 합성하는 과정이고 두번째는 카바페넴 모핵의 C2 위치에 도입하는 새로운 티올계 화합물을 합성하는 과정이며 마지막은 카바페넴 모핵과 티올계 화합물을 반응시켜 최종의 화합물을 합성하는 과정이다. 메로페넴의 합성도 이와 동일한 과정으로 합성되며 hydroxyproline (1)을 출발물로 하여 화합물 7의 티올을 합성하는 과정 (Scheme 1)과 화합물 8로부터 화합물 13의 카바페넴 모핵을 합성하고 이 두 화합물을 반응시켜 최종화합물 15를 합성한다 (Scheme 2).



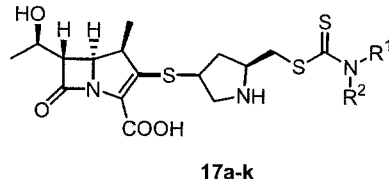
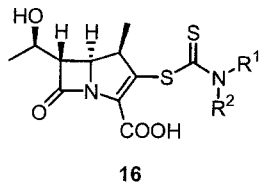


**Scheme 2.** (a) i) CDI, CH<sub>3</sub>CN, rt, 1hr, ii) (PNBO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>COO)<sub>2</sub>Mg, CH<sub>3</sub>CN, 60°C, 2hr, 88%, (b) 6N HCl-MeOH, 90%, c. Tosylazide, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, rt, 3hr, 83%, (d) [Rh(OAc)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, EtOAc/Hex=3/1, reflux, 1hr, e. (PhO)<sub>2</sub>POCl, DIEA, CH<sub>3</sub>CN, 0-5°C, 1h, (f) DIEA, CH<sub>3</sub>CN, 0-5°C, 70%, g. 40-50psi H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, 43%

1 $\beta$ -메틸기를 포함하는 카바페넴 모핵을 합성하는 방법은 여러 가지가 보고되어 있으나 본 연구에서는 BMA (8)로 부터  $\beta$ -keto ester 10을 합성하고 이를 tosylazide와 반응하여 디아조화합물 11을 합성한 후, 로덤 촉매하에 고리화하는 Merck사의 방법<sup>6</sup>을 이용하였다. 고리화된 화합물 12는 diphenylphosphoryl chloride와 반응하면 카바페넴엔올포스페이트 13이 생성되며 이는 1 $\beta$ -메틸카바페넴 합성에 가장 중요한 중간체로 사용된다.

## 2. Dithiocarbamate계 카바페넴 연구

일본의 Banyu사는 카바페넴 모핵의 C2위치에 바로 dithiocarbamate기를 치환기로 도입한 구조식 16의 카바페넴 항생제에 관한 연구를 수행하여 보고한 바 있다.<sup>28</sup> 이들 항생제는 MRSA에 대해서는 우수한 효과를 나타내었으나 이를 제외한 균주에 대해서는 효과를 나타내지 못하였으며, 특히 DHP-1에 대하여 이미페넴과 비견될 정도로 극히 불안정하여 개발을 중단한 것으로 알려져 있다.



- a; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Me
- b; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Et
- c; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-
- d; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>= -CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-
- e; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me
- f; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=allyl
- g; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=morpholine-4-yl
- h; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-
- i; R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH
- j; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=benzyl
- k; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=allyl
- l; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>= -4-CH<sub>2</sub>-Py
- m; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>= -2-CH<sub>2</sub>-thiophene
- n; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>= -2-CH<sub>2</sub>-1-F-Ph

본 연구에서는 이와 같은 단점을 보완할 목적으로 카바페넴 모핵의 C2위치와 디티오카바메이트 사이에 피롤리딘티오기를 도입한 구조식 17의 카바페넴 항생제에 관한 연구를 수행하였다 (Figure 6).

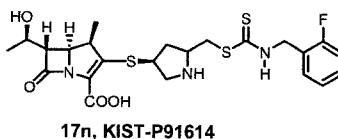
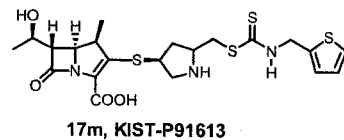
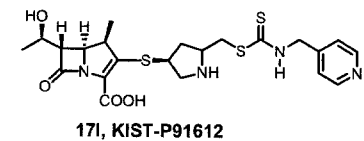
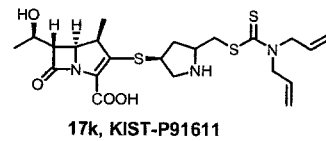
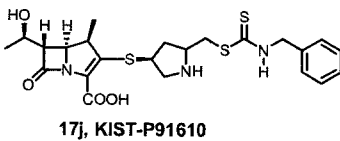
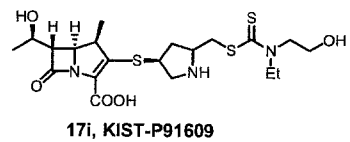
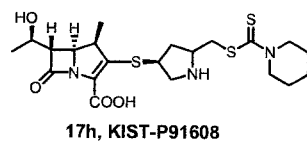
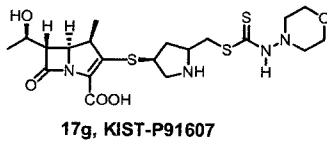
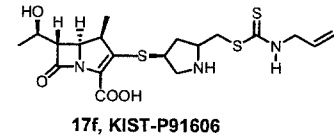
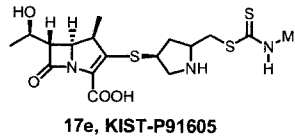
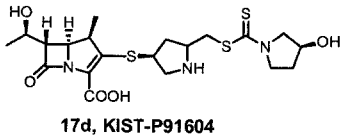
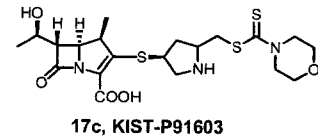
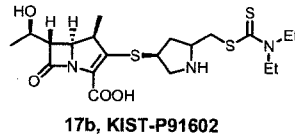
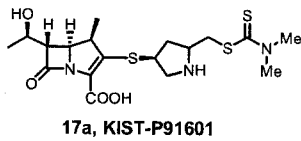
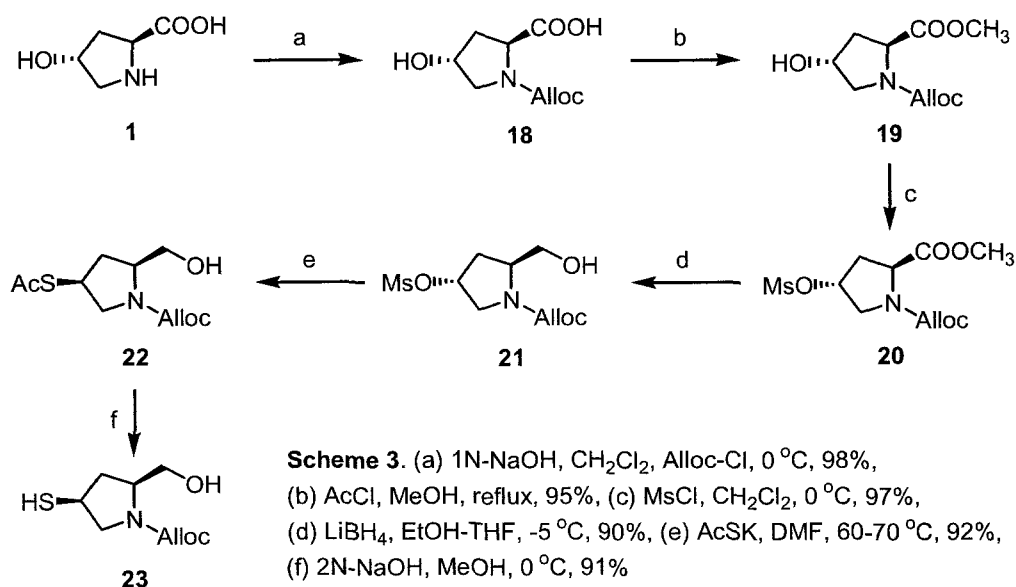


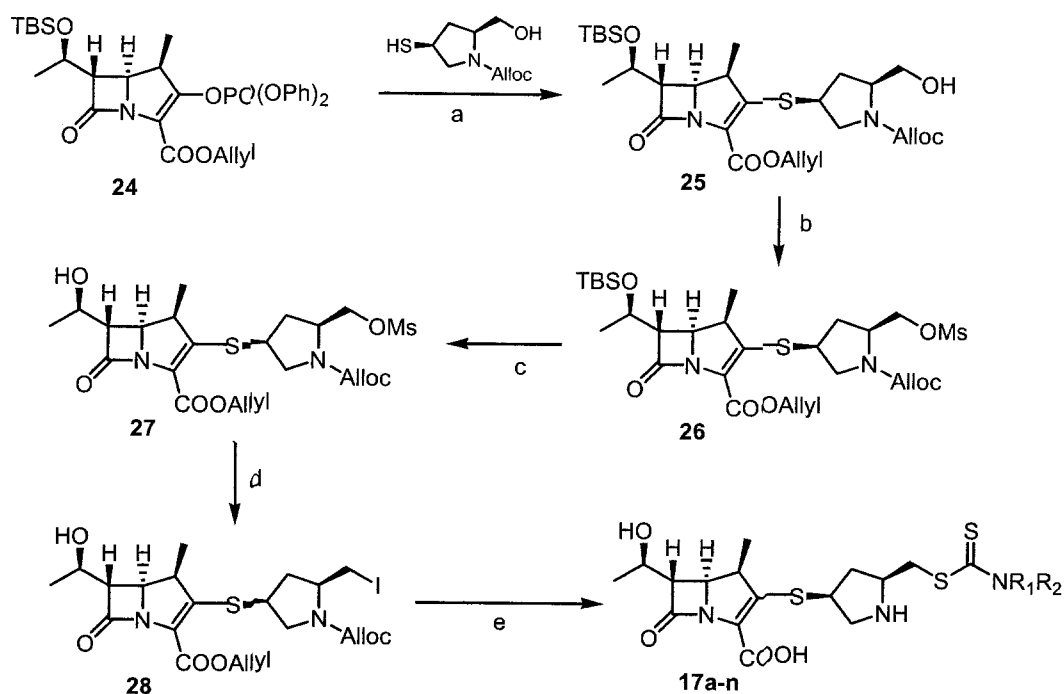
Figure 6. Dithiocarbamate carbapenems

화합물 17의 합성은 크게 두 단계로 이루어지는데, 첫 번째는 히드록시프롤린 (1)을 출발물로 하여 일련의 과정을 거쳐 피롤리딘티올 23을 합성하는 과정이고 (Scheme 3), 두 번째는 보호된 카바페넴 엔올포스페이트 24와 티올 23으로부터 피롤리딘티오카바페넴 25를 합성하고 디티오카바메이트기를 도입하는 일련의 과정이다 (Scheme 4).

화합물 23을 합성하는 과정은 히드록시프롤린 (1)를 알릴클로로포르메이트와 반응하여 아미노기를 Alloc으로 보호하고, 카복시기를 메틸에스테르로 변환한 후, NaBH<sub>4</sub>와 LiCl로 환원하고, 히드록시기를 통상의 방법으로 티올기로 반전, 치환하는 과정을 거친다. 이와 같은 과정은 피롤리딘티오카바페넴을 합성하기 위한 핵심 중간체인 피롤리딘티올을 합성하기 위한 전형적인 방법이며 피롤리딘의 C2 위치의 치환기에 따라 다소 변형된 과정을 거칠 수 있으나 일반적으로 이와 유사한 과정을 거친다 (Scheme 3).



다음은 보호된 카바페넴 엔올포스페이트 24와 티올 23을 반응하여 화합물 25를 합성하고 화합물 25의 히드록시기를 mesylate를 거쳐 iodide 28로 변환한 후 다양한 암모늄디티오카바메이트와 반응하여 디티오카바메이트기를 도입하고 보호기를 제거하여 목적하는 디티오카바메이트 카바페넴 17을 합성하였다 (Scheme 4).



**Scheme 4.** (a) DIEA, CH<sub>3</sub>CN, (b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (c) NH<sub>4</sub>F.HF, DMF, N-methylpyrrolidon, (d) KI, DMF, (e) i) NH<sub>4</sub>SCSNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, DMF, ii) Bu<sub>3</sub>SnH, cat. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

합성한 디티오카바메이트계 카바페넴에 대해서 20개의 표준균주에 대한 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도를 시험하였다 (표 4). 시험 결과 그람양성균에 대해서는 합성한 모두의 화합물이 우수한 활성을 나타내었으며 P91601, P91605, P91606, P91610을 제외한 화합물은 녹농균에 대해서는 저조한 활성을 나타내었다. 이중 P91606은 녹농균을 포함한 그람음성균 및 그람양성균에서 매우 탁월한 활성을 나타내었다. 다만 P91606은 DHP-1에 대해 이미페넴에 비해서는 보다 안정하나 메로페넴에 비해서는 그 안정도가 1/2 정도에 불과하였다. 또한 화학적으로도 크게 안정하지 못하여 장기간 보관이 용이하지 아니하였다. 이와 같은 이유로 인하여 P91606에 대해서는 보다 다양한 연구가 필요하리라 사료된다. DHP-1에 대한 안정도는 디티오카바메이트의 구조와 분명한 상관관계를 나타내고 있는데, 즉, 2차 아민으로부터 비롯된 디티오카바메이트는 상당히 높은 안정도를 보이나 1차 아민으로부터 비롯된 디티오카바메이트는 저조한 안정도를 보인다. 이는 2차 아민으로부터 비롯된 디티오카바메이트는 입체적인 장애로 인하여 DHP-1에 의하여 가수분해되는 속도가 훨씬 느리기 때문인 것으로 사료된다.

표 4. 디티오카바메이트계 카바페넴의 in vitro 효능 및 DHP-1 안정도

*In vitro* antibacterial activities against standard strains

STRAINS	minimum inhibitory conc.( $\mu$ g/ml)												
	P91601	P91602	P91603	P91604	P91605	P91606	P91607	P91608	P91609	P91610	P91611	MPM	IPM
<i>S. p. 308A</i>	0.025	<0.002	<0.002	0.025	0.007	<0.002	<0.002	0.004	0.004	<0.002	0.004	0.013	0.007
<i>S. p. 77A</i>	0.025	<0.002	<0.002	0.025	0.007	<0.002	<0.002	<0.002	0.004	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
<i>S. f. MD8b</i>	1.563	1.563	1.563	12.500	3.125	6.250	1.563	1.563	1.563	6.250	3.125	12.5	1.563
<i>S. a. SG511</i>	0.013	0.025	0.013	0.391	0.049	0.004	0.025	0.025	0.007	0.098	0.025	0.195	0.025
<i>S. a. 285</i>	0.025	0.025	0.025	0.781	0.098	0.004	0.025	0.025	0.013	0.195	0.049	0.195	0.025
<i>S. a. 50</i>	0.013	0.025	0.013	0.391	0.049	<0.002	0.025	0.013	0.007	0.049	0.025	0.098	0.013
<i>E. c. 078</i>	0.025	0.049	0.025	1.563	0.049	<0.002	0.025	0.025	0.025	0.049	0.025	0.025	0.195
<i>E. c. DC 0</i>	0.049	0.098	0.049	3.125	0.098	<0.002	0.049	0.049	0.098	0.098	0.049	0.025	0.195
<i>E. c. DC 2</i>	0.025	0.049	0.049	3.125	0.049	0.004	0.049	0.049	0.098	0.098	0.049	0.025	0.391
<i>E. c. TEM</i>	0.025	0.098	0.049	3.125	0.049	<0.002	0.025	0.049	0.098	0.049	0.049	0.025	0.195
<i>E. c. 1507E</i>	0.025	0.195	0.049	3.125	0.049	<0.002	0.025	0.049	0.098	0.049	0.049	0.025	0.195
<i>P. a. 9027</i>	3.125	12.500	6.250	50.000	0.391	0.195	3.125	6.250	12.500	0.781	6.250	0.195	0.781
<i>P. a. 1592E</i>	1.563	12.500	6.250	50.000	0.391	0.195	1.563	6.250	12.500	0.781	6.250	0.195	0.781
<i>P. a. 1771</i>	1.563	12.500	6.250	50.000	0.391	0.195	1.563	6.250	12.500	0.781	6.250	0.391	0.781
<i>P. a. 1771M</i>	1.563	12.500	6.250	25.000	0.391	0.098	0.781	3.125	6.250	0.391	1.563	0.049	0.195
<i>S. t.</i>	0.025	0.025	0.049	1.563	0.098	<0.002	0.049	0.049	0.025	0.098	0.049	0.049	0.781
<i>K. a. 1082E</i>	0.049	0.049	0.098	1.563	0.195	0.004	0.049	0.049	0.049	0.195	0.098	0.098	0.391
<i>K. a. 1522E</i>	0.049	0.049	0.391	3.125	0.098	<0.002	0.049	0.049	0.098	0.098	0.049	0.049	0.391
<i>E. c. P99</i>	0.025	0.098	0.781	6.250	0.098	0.004	0.098	0.098	0.391	0.098	0.049	0.025	0.391
<i>E. c. 1321E</i>	0.025	0.025	0.195	1.563	0.049	<0.002	0.025	0.025	0.098	0.049	0.025	0.025	0.195
<b>DHP-I stability*</b>	0.90	1.01	1.32	0.88	0.53	0.52	1.36	0.95	0.87	0.36	0.85	1.00	0.17

\*Relative t1/2 of hydrolysis to meropenem by partially purified porcine renal DHP-I.

표 5는 디티오카바메이트 카바페넴 17 중에서 표준균주에 대해서 가장 우수한 활성을 나타내는 P91606의 다양한 내성균주에 대한 활성을 시험하여 이미페넴, 메로페넴과 비교한 것이다. 그러나 앞서 설명한 바와 같이 P91606은 화학적으로 안정하지 못하여 재현성 있는 결과를 얻지 못하였으며 표 5의 결과는 표준균주에 대한 표1의 결과와는 매우 상반된 것으로 이는 역시 P91606이 화학적으로 안정하지 못함에 기인하는 것으로 판단된다.

표 5. 디티오카바메이트계 카바페넴의 내성균에 대한 in vitro 효능

*In vitro* antibacterial activities against standard strains, MIC ( $\mu$  g/ml)

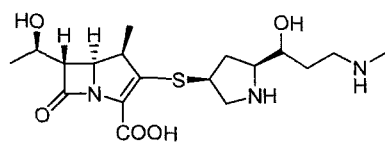
Compound	P91606	P91606*	Imipenem	Imipenem*	Meropenem	Meropenem*
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538P	0.25		0.016		0.13	
<i>Staphylococcus aureus</i> gioio	0.13		≤0.008		0.13	
<i>Staphylococcus aureus</i> 77	2		0.13		2	
<i>Staphylococcus aureus</i> 241	16		8		32	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 887E	8		1		4	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PG-R PN010	0.5		0.13		ND	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PG-R PN020	1		0.25		0.25	
<i>Enterococcus faecalis</i> 29212	8		1		8	
<i>Escherichia coli</i> 10536	0.063	0.13	0.13	0.25	0.016	0.031
<i>Escherichia coli</i> 3190Y	0.063		0.063		0.016	
<i>Escherichia coli</i> 851E	0.063		0.13		0.031	
<i>Escherichia coli</i> TEM1 1193E	0.13	0.25	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Escherichia coli</i> TEM3 3455E	0.13	0.25	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Escherichia coli</i> TEM9 2639E	0.13	0.25	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Salmonella typhimurium</i> 14028	0.13		0.13		0.031	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2011E	0.13	0.25	0.13	0.5	0.031	0.063
<i>Klebsiella aerogenes</i> SHV-1 1976E	0.25	0.5	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Klebsiella aerogenes</i> K1+ 1082E	0.25	0.5	0.25	2	0.063	0.5
<i>Proteus vulgaris</i> 6059	0.25		1		0.13	
<i>Morganella morganii</i> 1375E	0.5	1	1	1	0.063	0.25
<i>Citrobacter freundii</i> 8090	0.13	0.25	0.25	2	0.031	0.13
<i>Citrobacter diversus</i> 2046E	0.063	0.13	0.13	0.5	0.016	0.063
<i>Enterobacter cloacae</i> IND+VE 1194E	1	2	0.5	2	0.13	0.5
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.13	0.5	0.13	1	0.031	0.13
<i>Serratia marcescens</i> 1826E	0.5		1		0.13	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 15473	2		0.25		0.25	
<i>Moraxella catarrhalis</i> 25240	0.016		≤0.008		≤0.008	
<i>Moraxella catarrhalis</i> MCA027	0.063		0.031		≤0.008	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1912E	4		2		1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6065Y	16		2		2	

\*Inoculum size effect를 보기 위하여 100배 많은 균액을 접종

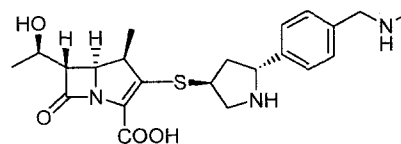


### 3. 이소옥사졸로피롤리딘티오 카바페넴 연구<sup>29</sup>

일본의 Banyu사는 녹농균 (*Pseudomonas*)에 탁월한 효능을 나타내는 BO-2727을 개발 중에 있으며, 피롤리딘 고리의 C2 위치에 lipophilic한 벤젠고리를 직접 도입한 J-111,225가 녹농균과 MRSA에 모두 우수한 효능을 나타낸다고 보고하였다.

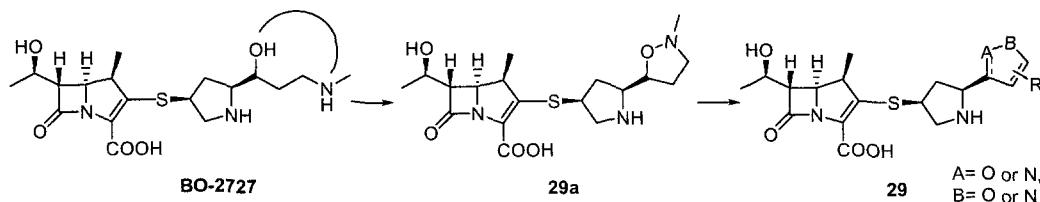


BO-2727



J-111,225

BO-2727의 피롤리딘 고리의 C2 측쇄를 고리형으로 화학적인 구조변환을 하면 이소옥사졸리딘 형태의 화합물 **29a**가 되며 이소옥사졸리딘 고리에 이중결합을 도입하여 보다 lipophilic한 이소옥사졸린 및 이소옥사졸로 변환하면 구조식 **29**의 화합물이 된다. 따라서 본 연구에서는 피롤리딘 고리의 C2 위치를 이소옥사졸리딘, 이소옥사졸린, 이소옥사졸을 직접 도입한 구조식 **29**의 카바페넴을 합성하고 이들 화합물의 제반 생리활성을 시험하여 구조-활성 상관관계를 연구하고자 하였다.



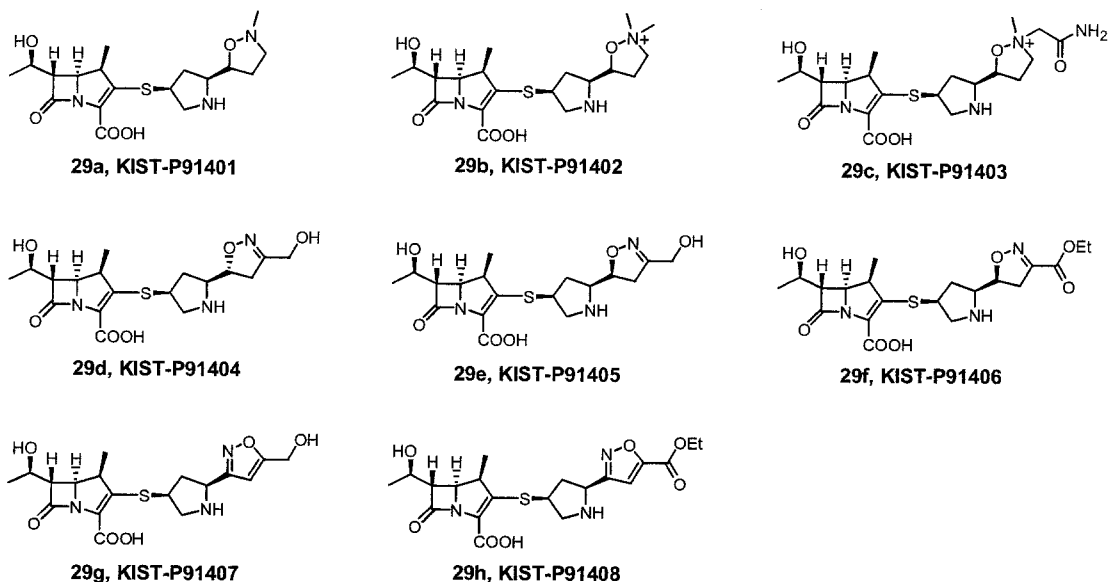
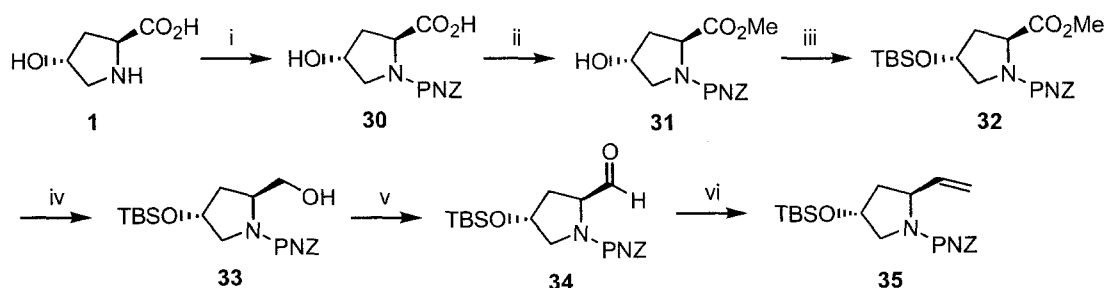


Figure 7. Isoxazopyrrolidinethio carbapenems

1 $\beta$ -메틸기를 포함하는 카바페넴 모핵을 합성하는 방법은 여러 가지가 보고되어 있으나 본 연구에서는 BMA (8)로 부터  $\beta$ -keto ester 10을 합성하고 이를 tosylazide와 반응하여 디아조화합물 11을 합성한 후, 로덤 촉매하에 고리화하는 Merck사의 방법<sup>15</sup>을 이용하였다. 고리화된 화합물 12는 diphenylphosphoryl chloride와 반응하면 카바페넴엔올포스페이트 13이 생성되며 이는 1 $\beta$ -메틸카바페넴 합성에 가장 중요한 중간체로 사용된다.

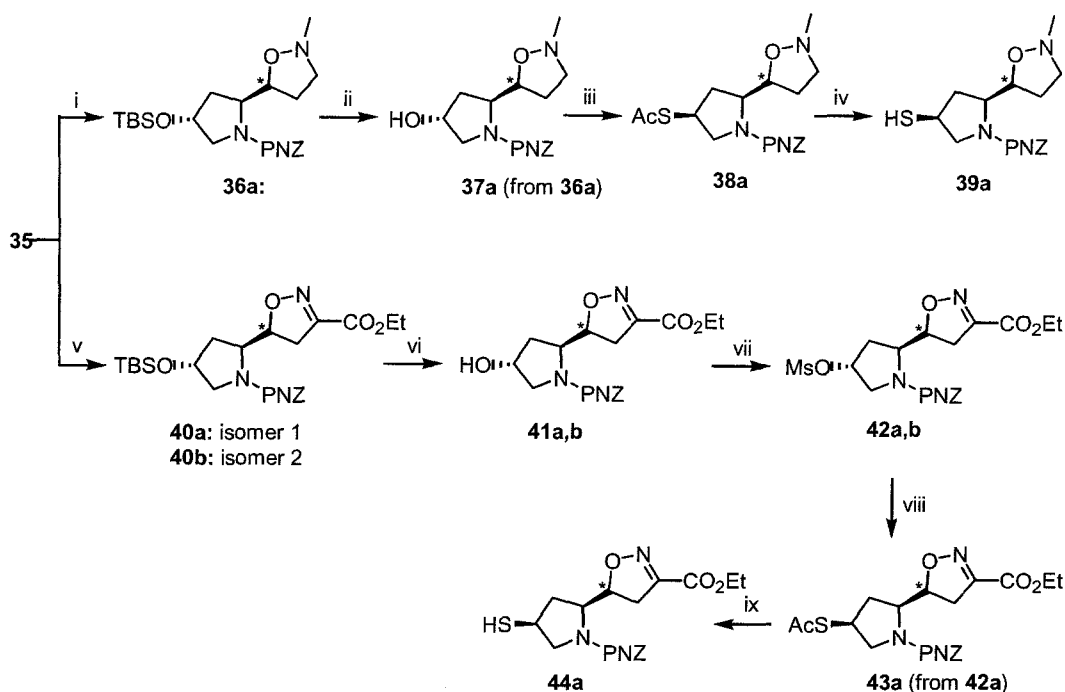
Dipolarophile로 사용할 수 있는 비닐기를 갖는 pyrrolidine 화합물 35를 합성하기 위해서는, 출발물질로서 히드록시프롤린 (1)의 아미노기를 PNZ로 보호한 다음 카르복시기를 메탄올 속에서 acetyl chloride와 작용시켜 메틸에스테르로 변환하였다. 여기에 TBSCl를 작용시켜 히드록시기를 TBS로 보호한 후 에스테르를 NaBH<sub>4</sub>와 LiCl로 환원하여 좋은 수율로 알콜 33을 얻었다. 알콜 33을 Swern oxidation으로 알데히드로 변환한 후, 염기 NaHMDS 존재하에 methyl triphenylphosphonium과 Wittig 반응을 하여 비닐화합물 35를 얻었다 (Scheme 5).



**Scheme 5.** Reagents and reaction conditions: (i) *p*-Nitrobenzyl chloroformate, 2*N* NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2h (98%); (ii) AcCl, MeOH, reflux, 8h (99%); (iii) TBSCl, imidazole, DMF, 0°C to rt, 1.5h (85%); (iv) NaBH<sub>4</sub>, LiCl, THF-EtOH, 0°C to rt, 4h (95%); (v) Py·SO<sub>3</sub>, TEA, DMSO, 0°C to rt, 30min (84%); (vi) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br, sodium bis(trimethylsilyl)amide, THF, -70°C to rt, 1.5h (57%)

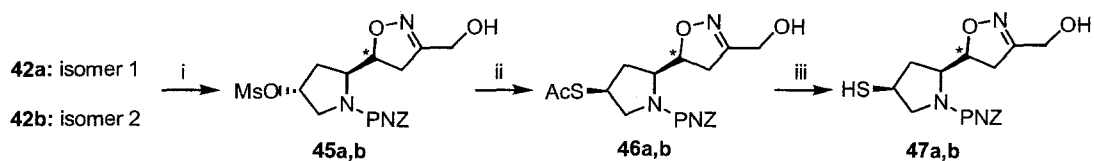
이와 같이 합성한 보호된 비닐피롤리딘 **35**에 여러 nitrone 또는 nitrile oxide를 반응시켜 각각 이소옥사졸리딘-5-일-피롤리딘 또는 이소옥사졸린-5-일-피롤리딘 화합물들을 합성하였다.

*N*-Methyl-hydroxylamine과 formaldehyde를 sodium acetate 존재 하에 반응시켜 *in situ*로 nitone을 얻은 다음 비닐화합물 **35**와 1,3-dipolar cycloaddition 반응을 하여 이소옥사졸리딘-5-일-피롤리딘 **36a**를 얻었다. 피롤리딘의 C4 위치에 티올기를 도입하기 위하여 TBS기를 탈보호하여 생성된 알콜 **37a**를 AcSH로 Mitsunobu 조건에서 반전, 치환한 후, 가수분해하여 이소옥사졸리딘-5-일-피롤리딘 티올 **39a**를 합성하였다. 이소옥사졸린-5-일-피롤리딘 화합물도 유사한 방법으로 합성하였다. Ethyl chlorooximidoacetate에 triethylamine을 반응시켜 생긴 nitrile oxide와 비닐화합물 **35**를 1,3-dipolar cycloaddition 하면 **40a** 와 **40b**의 두개의 이성질체가 생성된다. 이 두 화합물은 크로마토그래피로 분리가 불가능하여 혼합물로 다음 반응에 사용하였다. 피롤리딘의 C4 위치에 티올기를 도입하기 위하여 TBS기를 탈보호하여 생성된 알콜 **41a,b**를 히드록시기를 mesylation하면 화합물 **42a,b**가 생성되며 이 화합물들은 크로마토그래피로 분리가 가능하였다. 화합물 **42**를 통상적인 방법으로 아세토니트릴 용매에서 AcSK로 반전, 치환하면 화합물 **43**이 생성되며 이 화합물을 가수분해하여 이소옥사졸린-5-일-피롤리딘티올 **44a**를 합성하였다 (Scheme 6).



**Scheme 6.** Reagents and reaction conditions: (i) *N*-Methylhydroxylamine, 35% HCHO, AcONa, 80% EtOH, reflux, 5h (**36a**: 43%, **36b**: trace); (ii) TBAF, THF, rt, 30min (86%); (iii) PPh<sub>3</sub>, DEAD, AcSH, THF, 0°C to rt (65%); (iv) 2N NaOH, MeOH, rt, 30min; (v) Ethyl chlorooximidoacetate, TEA, dioxane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt (47%); (vi) TBAF, THF, ice-bath, 30min (85%); (vii) MsCl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**42a**: 58%, **42b**: 36%); (viii) MeCOSK, MeCN, reflux, 5h (73%); (ix) 1N NaOH, MeOH, rt, 30min

이소옥사졸린 고리에 히드록시메틸기를 갖는 화합물을 얻기 위하여 앞서 합성한 **42a,b**의 에스테르기를 NaBH<sub>4</sub>로 환원하고 앞과 동일한 방법으로 피롤리딘의 C4 위치에 티올기를 도입하였다 (Scheme 7).

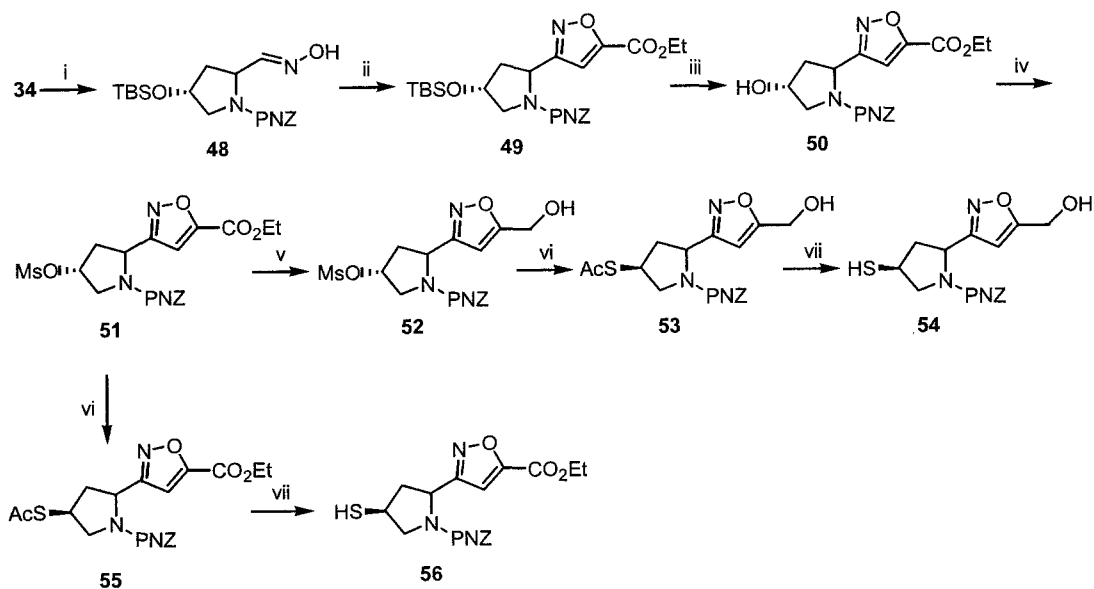


**Scheme 7.** Reagents and reaction conditions: (i) NaBH<sub>4</sub>, LiCl, THF-EtOH, 0°C to rt, 3h (**45a**: 71%, **45b**: 78%); (ii) MeCOSK, MeCN, reflux, 5h (**46a**: 84%, **46b**: 86%); (iii) 1N NaOH, MeOH, rt, 30min

이소옥사졸-3-일-피롤리딘을 합성하기 위해서는 피롤리딘 고리의 C2 위치에 1,3-dipole로 nitrile oxide를 도입하여 ethyl propiolate와 같은 dipolarophile과 cycloaddition 하여야 한다.

앞서 합성한 알데히드 **34**를 히드록실아민과 반응시키면 nitrile oxide의 전구체인 히드록시이미도기가 도입된 화합물 **48**이 합성된다. 여기에 *N*-chlorosuccin-

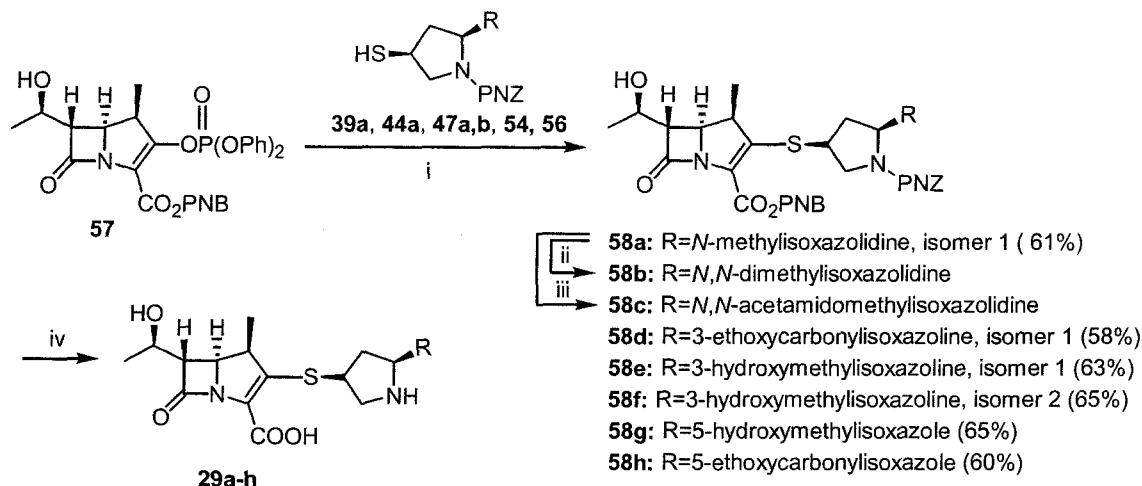
imide 및 트리에틸아민을 작용시키면 nitrile oxide가 생성되고 in situ로 ethyl propiolate와 반응시켜 보호된 이소옥사졸-3-일-피롤리딘 **49**를 합성하였다. 화합물 **49**의 TBS기를 테트라부틸암모늄 플로리드로 탈보호하여 히드록시기로 전환하고 이를 메실화한 후, 앞과 동일한 방법으로 환원하여 화합물 **52**을 합성한다. 화합물 **51**과 화합물 **52**의 피롤리딘의 C4 위치를 티올로 반전, 치환하여 이소옥사졸-3-일-피롤리딘티올계 화합물 **54**와 **56**을 각각 합성하였다 (Scheme 8).



**Scheme 8.** Reagents and reaction conditions: (i)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , pyridine, EtOH (60%); (ii) Ethyl propiolate, NCS, TEA, DMF (50%); (iii) TBAF, THF, ice-bath, 30min (95%); (iv) MsCl, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ice-bath, 2h (85%); (v)  $\text{NaBH}_4$ , LiCl, THF-EtOH,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 3h (74%); (vi) MeCOSK, MeCN, reflux, 5h (80%); (vii) 1N NaOH, MeOH, rt, 30min

보호된 카바페넴 엔올포스페이트 **57**와 앞서 합성한 이소옥사졸계 피롤리딘티올 **39a**, **44a**, **47a,b**, **54**, **56**을 염기로 디소프로필에틸아민과 용매로 아세트니트릴을 사용하여 반응하면 보호된 1-베타메틸카바페넴 **58a**와 **58d-h**가 생성된다. 이 화합물 중에서 이소옥사졸리딘을 함유하고 있는 **58a**의 화합물에 methyl iodide 또는 iodoacetamide를 아세톤 용매에서 반응시켜 각각에 상응하는 4차 암모늄 염 형태의 화합물 **58b** 와 **58c**의 화합물을 합성하였다.

위에서 합성되어진 보호된 신규 1-베타메틸카바페넴 **58a-h**를 phosphate buffer (pH 6.0) 용액 하에서 아연을 작용시켜 PNZ 및 PNB를 탈보호하고 Diaion HP-20을 고정상으로 하고 증류수-THF 혼합용액을 이동상으로 하여 column chromatography 방법으로 정제하여 이소옥사졸피롤리딘티올계 신규 1-베타메틸카바페넴 **29a-h**를 합성하였다 (Scheme 9).



**Scheme 9.** Reagents and reaction conditions: (i) DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, rt, 1h; (ii) iodomethane, acetone, rt; (iii) iodoacetamide, acetone, rt, (iv) Zn, phosphate buffer (pH 6.0), THF, rt, Diaion HP-20

합성한 이소옥사졸피롤리딘티오계 카바페넴에 대해서 20개의 표준균주에 대한 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도를 시험하였다 (표 6). 이 계열의 카바페넴은 모두 녹농균을 포함한 그람 양성균 및 그람 음성균에 광범위한 효능을 나타내었으며, DHP-1에 대한 안정도는 이미페넴에 대해서는 월등히 우수하며, 메로페넴에 대해서는 유사하거나 우수한 안정도르 나타내었다. 이소옥사졸리딘 계열인 P91401, 91402, 91403이 녹농균에 대해서는 가장 우수한 활성을 나타내었으며, DHP-1 안정도도 메로페넴의 1.5배 정도 우수한 것으로 나타났다. 그람 양성균에 대한 활성은 이소옥사졸 계열인 P91408이 가장 우수하였으며 녹농균을 포함한 그람 음성균에서도 전반적으로 가장 균형잡힌 활성을 나타내었을 뿐만 아니라, 이미페넴과 메로페넴에 비해서도 비견될 만하여 이와 같은 계열의 화합물에 대하여 보다 광범위한 연구가 요망된다.

표 3. 이소옥사졸로피롤리딘티오 카바페넴의 in vitro 효능 및 DHP-1 안정도

STRAINS	minimum inhibitory conc. ( $\mu$ g/ml)									
	P91401	P91402	P91403	P91404	P91405	P91406	P91407	P91408	MPM	IPM
<i>S. p.</i> 308A	0.007	0.013	0.007	0.013	0.013	0.025	0.013	0.007	0.013	0.007
<i>S. p.</i> 77A	0.004	0.007	0.004	0.007	0.007	0.013	0.007	<0.002	<0.002	<0.004
<i>S. f.</i> MD8b	12.5	12.5	12.5	6.25	12.500	25.000	6.25	3.125	12.5	1.563
<i>S. a.</i> SG511	0.098	0.098	0.049	0.098	0.098	0.195	0.098	0.025	0.195	0.025
<i>S. a.</i> 285	0.098	0.195	0.098	0.098	0.098	0.391	0.098	0.025	0.195	0.025
<i>S. a.</i> 503	0.049	0.049	0.025	0.049	0.049	0.098	0.049	0.013	0.098	0.013
<i>E. c.</i> 078	0.098	0.195	0.098	0.025	0.049	0.013	0.025	0.049	0.025	0.195
<i>E. c.</i> DC 0	0.049	0.098	0.098	0.025	0.049	0.049	0.025	0.049	0.025	0.195
<i>E. c.</i> DC 2	0.098	0.195	0.195	0.049	0.098	0.049	0.025	0.049	0.025	0.391
<i>E. c.</i> TEM	0.049	0.098	0.195	0.025	0.049	0.013	0.025	0.049	0.025	0.195
<i>E. c.</i> 1507E	0.049	0.098	0.049	0.025	0.049	0.013	0.025	0.025	0.025	0.195
<i>P. a.</i> 9027	0.391	0.391	0.195	0.391	0.391	0.781	1.563	0.781	0.195	0.781
<i>P. a.</i> 1592E	0.391	0.391	0.391	0.391	0.391	0.781	1.563	0.781	0.195	0.781
<i>P. a.</i> 1771	0.391	0.391	0.391	0.391	0.391	0.781	1.563	0.781	0.391	0.781
<i>P. a.</i> 1771M	0.195	0.195	0.195	0.195	0.098	0.391	0.391	0.195	0.049	0.195
<i>S. t.</i>	0.098	0.195	0.195	0.049	0.098	0.049	0.049	0.049	0.049	0.781
<i>K. o.</i> 1082E	0.098	0.391	0.195	0.098	0.195	0.098	0.098	0.098	0.098	0.391
<i>K. a.</i> 1522E	0.098	0.195	0.195	0.049	0.098	0.049	0.049	0.049	0.049	0.391
<i>E. c.</i> P99	0.098	0.391	0.195	0.025	0.195	0.098	0.049	0.049	0.025	0.391
<i>E. c.</i> 1321E	0.025	0.098	0.049	0.025	0.049	0.025	0.025	0.025	0.025	0.195
DHP-I stability*	1.27	1.50	1.66	0.78	1.09	0.94	0.80	0.94	1.00	0.17

\*Relative  $t_{1/2}$  of hydrolysis to meropenem by partially purified porcine renal DHP-I.

#### 4. 이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴 연구<sup>30</sup>

본 연구에서는 앞서 연구한 이소옥사졸로피롤리딘티오 카바페넴의 그람 양성균에 대한 효능을 보다 증대하기 위하여 이소옥사졸과 피롤리딘 고리 사이에 스페이서로 에텐닐을 도입하여 lipophilicity를 증가시킨 이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴 **59**를 합성하여 이에 대한 구조-활성 상관관계를 연구하고자 하였다 (Figure 8).

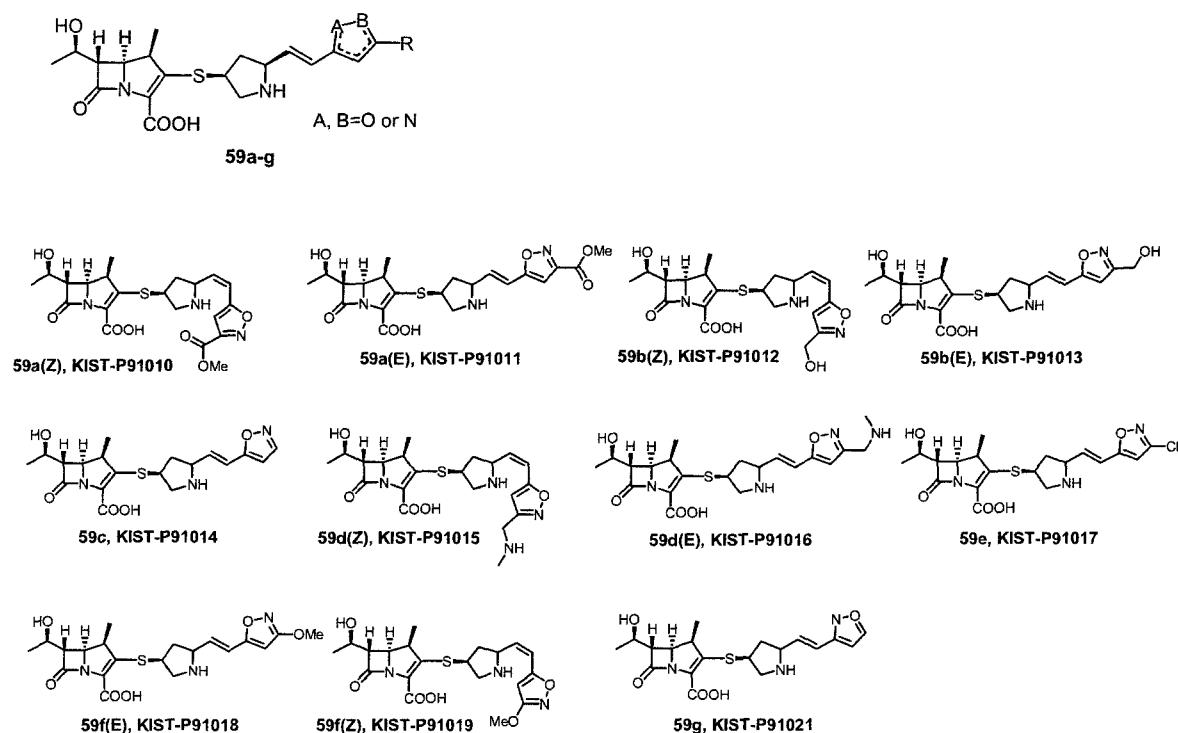


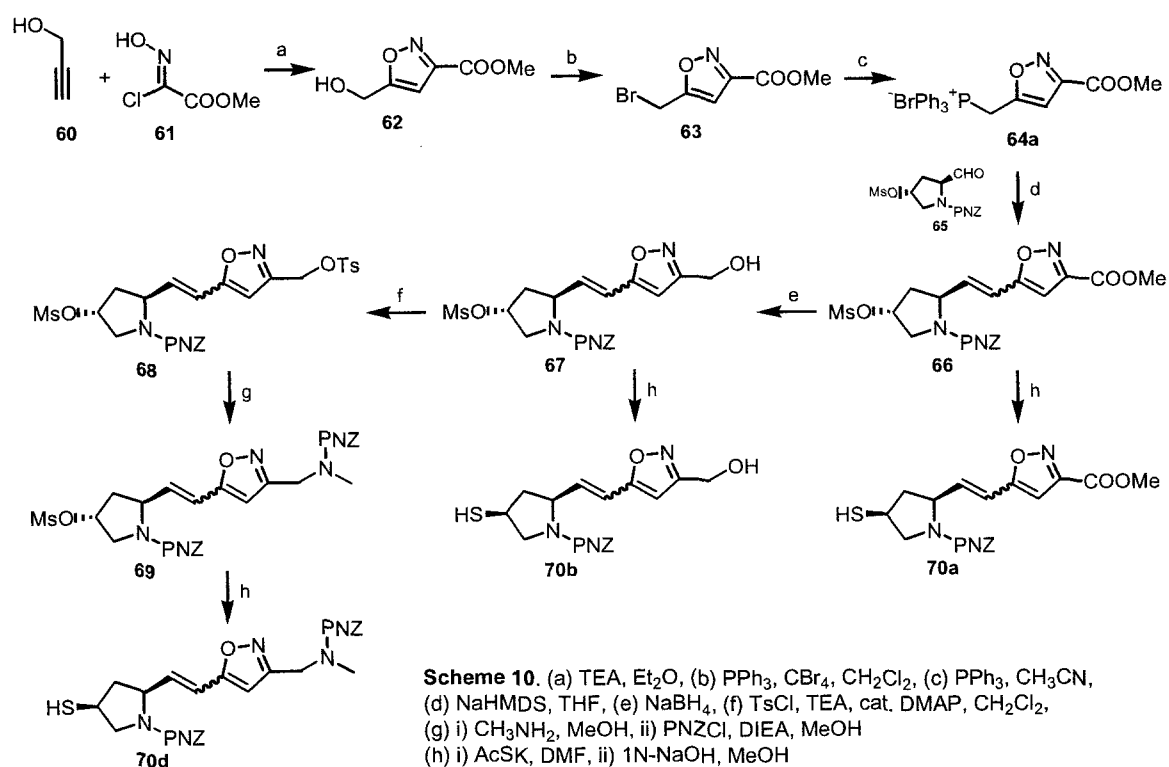
Figure 8. Isoxazoloethenylpyrrolidinethio carbapenems

이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴 **59**를 합성하기 위해서는 이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오를 합성하는 것이 핵심이다. 본 연구에서는 피롤리딘의 C2 위치를 알데히드로 변환하고 이소옥사졸의 C3 또는 C5 위치를 phosphonium ylide를 변환하여 Wittig 반응을 통해 올레핀을 합성하고자 하였다. 이소옥사졸 유도체는 일부 구매가 가능한 것을 제외하고는 대부분 nitrile oxide와 알킨 화합물의 1,3-dipolar cycloaddition 반응을 이용하여 합성하였다.

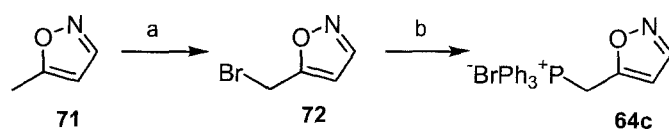
이소옥사졸의 C3가 치환되고 C5 위치에 올레핀이 도입된 화합물을 합성하기 위해서 methyl chlorooximidoacetate (**61**)를 트리에틸아민으로 처리하여 생성되는



nitrile oxide를 in situ로 propargyl alcohol (**60**)과 반응하여 이소옥사졸의 C5 위치가 히드록시메틸로 C3가 메틸에스테르로 치환된 화합물 **62**를 합성하였다. 화합물 **62**는 통상적인 방법으로 히드록시기를 브롬화하고 이를 트리페닐포스핀과 반응하면 트리페닐포스포늄브로미드 **64a**가 생성되며 이는 Wittig 반응시 적당한 염기로 처리하면 phosphonium ylide로 변환된다. 이와 같이 화합물 **64a**와 피롤리딘알데히드 **65**를 Wittig 반응하여 올레핀 **66**을 합성하였다. 화합물 **66**은 E, Z의 혼합물로 생성되었으며 이들은 크로마토그래피로 분리하였다. 한편, 화합물 **66**의 이소옥사졸 C3의 에스테르기는 sodium borohydride로 환원하면 히드록시메틸기로 치환된 화합물 **67**을 합성할 수 있으며, 화합물 **67**의 히드록시기를 이탈기인 tosylate로 변환한 후, 적당한 아민과 반응하면 이소옥사졸 C3가 아미노메틸기로 치환된 화합물 **69**를 합성할 수 있다. 화합물 **66**, **67**, **69**의 mesylate를 통상적인 방법으로 티올기로 반전, 치환하면 목적하는 티올 화합물 **70a**, **b**, **d**가 합성된다 (Scheme 10).

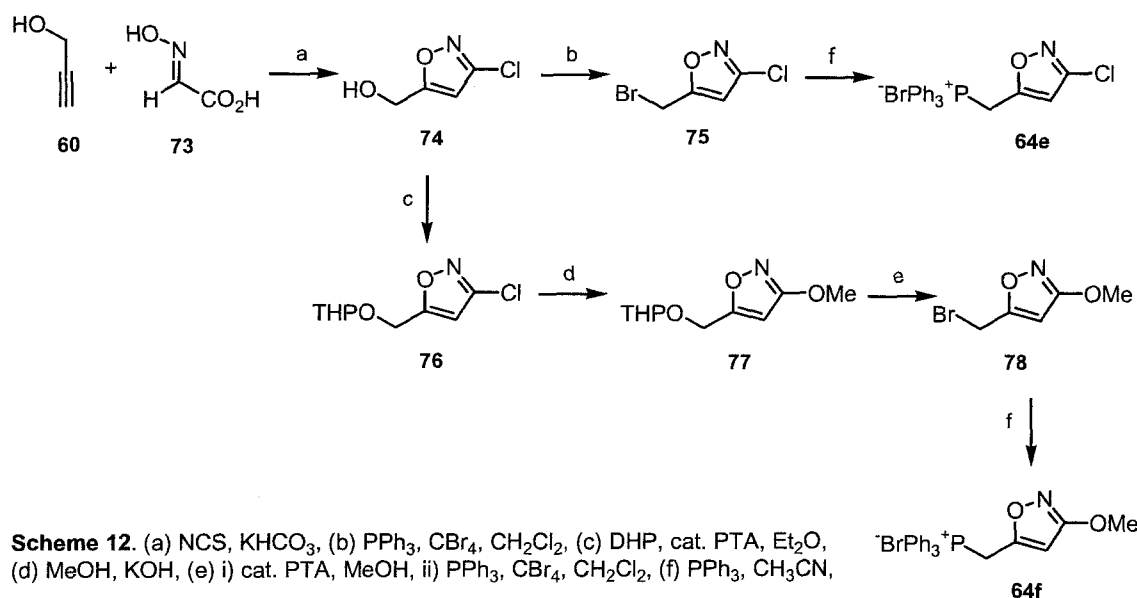


단순히 이소옥사졸의 C3가 수소이고 C5 위치에 올레핀이 도입된 화합물을 합성하기 위해서는 먼저, 공업적으로 유용한 5-methylisoxazole (**71**)에 NBS를 작용시켜 브로모메틸 화합물 **72**를 얻은 다음 여기에 트리페닐포스핀과 반응하여 트리페닐포스포늄브로미드 **64c**를 합성하였다.



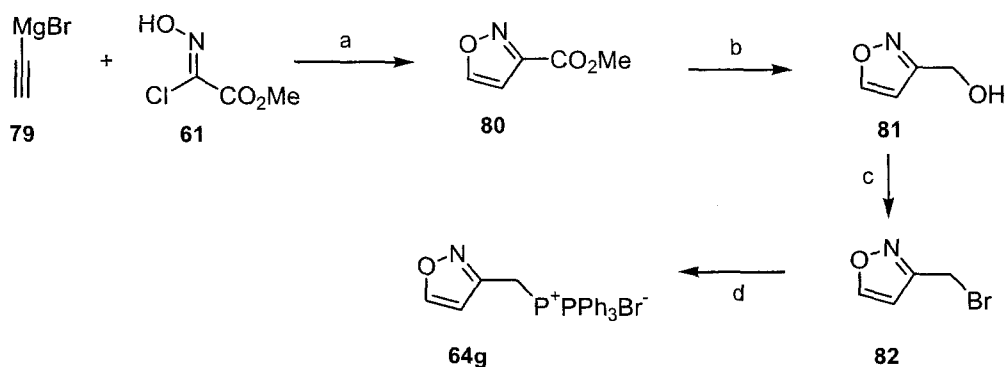
**Scheme 11.** (a) NBS, AIBN, CCl<sub>4</sub>, (b) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN,

이소옥사졸의 C3가 염소, C5 위치에 에텐닐이 도입된 화합물을 합성하기 위해서는 먼저, oximidoacetic acid (**73**)을 N-chlorosuccimide로 처리하여 생성되는 dichloroformaldoxime을 in situ로 염기하에 propargyl alcohol(**60**)과 cycloaddition하면 화합물 **74**가 생성된다. 화합물 **74**는 앞과 동일한 방법으로 브롬화하고 트리페닐포스핀과 반응하면 트리페닐포스포니움브로미드 **64e**가 합성된다. 한편, 화합물 **74**의 히드록시기를 THP로 보호한 후, sodium metoxide나 강한 무기염기 존재 하에 메탄올과 반응하면 이소옥사졸의 C3가 메톡시로 치환된 화합물 **77**이 생성된다. 화합물 **77**의 THP를 탈보호하고 앞과 동일한 방법으로 브롬화하고 트리페닐포스핀과 반응하면 트리페닐포스포니움브로미드 **64f**가 합성된다 (Scheme 12).



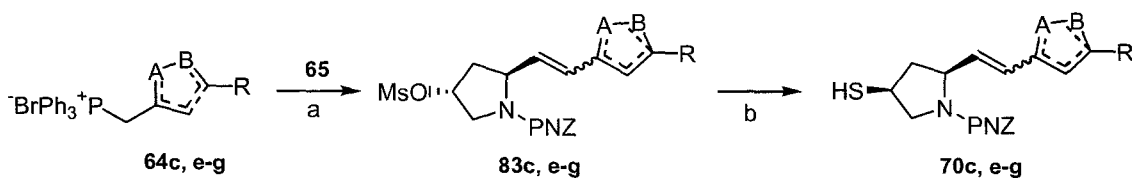
**Scheme 12.** (a) NCS, KHCO<sub>3</sub>, (b) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (c) DHP, cat. PTA, Et<sub>2</sub>O, (d) MeOH, KOH, (e) i) cat. PTA, MeOH, ii) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (f) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN,

이소옥사졸의 C5가 수소이고 C3 위치에 올레핀이 도입된 화합물을 합성하기 위해서는 methyl chlorooximidoacetate (**61**)와 Grignard 시약인 ethynylmagnesium bromide (**79**)를 cycloaddition하여 3-methoxycarbonylisoxazole (**80**)을 합성하였고 에스테르기를 sodium borohydride로 환원하여 3-hydroxymethylisoxazole (**81**)을 합성하였다. 화합물 **81**은 앞에서와 동일한 방법으로 트리페닐포스포니움브로미드 **64g**로 변환되었다 (Scheme 13).



**Scheme 13.** (a) Et<sub>2</sub>O, 75%, (b) NaBH<sub>4</sub>, LiCl, THF-MeOH, 81%, (c) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 47% (d) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, rt, 92%,

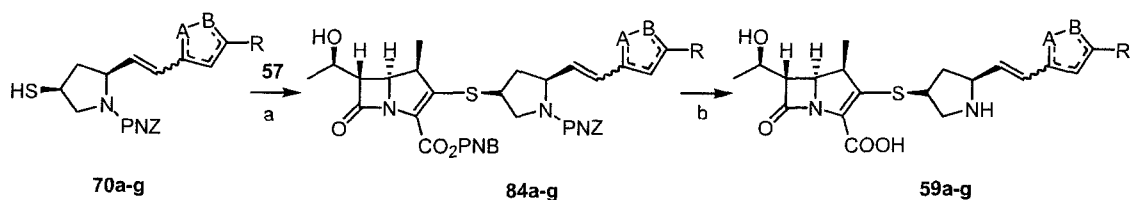
이와 같이 합성한 화합물 **64c, e-g**는 피롤리딘알데히드 **65**와 Wittig 반응하여 올레핀 **83c, e-g**을 합성하였다. 화합물 **83**은 E, Z의 혼합물로 생성되었으며 이들은 크로마토그래피로 분리하였다. 화합물 **83**의 mesylate를 통상적인 방법으로 티올기로 반전, 치환하면 목적하는 티올 화합물 **70c, e-g**가 합성된다 (Scheme 14).



c : A=O, B=N, R=H  
 e : A=O, B=N, R=Cl  
 f : A=O, B=N, R=OMe  
 g : A=N, B=O, R=H

**Scheme 14.** (a) NaHMDS, THF, (b) i) AcSK, DMF, ii) 1N-NaOH, MeOH

이와 같이 합성한 티올 **70a-g**는 카바페넴엔올포스페이트 **57**과 키플링하고 pH 6.0 phosphate buffer에서 PNB와 PNZ를 탈보호하고 Diaion HP-20으로 정제하면 최종 목적하는 신규 이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴 **59**가 합성된다 (Scheme 15).



**Scheme 15** Reagents and reaction conditions: (a) DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, rt, 1h; (b) Zn, phosphate buffer (pH 6.0), THF, rt, Diaion HP-20

합성한 이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오계 카바페넴에 대해서 20개의 표준균주에 대한 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도를 시험하였다 (표 7). 이 계열의 화합물은 전반적으로 녹농균을 포함한 그람 양성균 및 그람 음성균에 탁월한 효능을 나타내었으며, 효능의 측면에서, 본 연구가 목적하는 이미페넴 및 메로페넴의 장점을 모두 겸비한 광범위 항생제로서 이상적인 스펙트럼을 보여주었다. 또한 DHP-1에 대해서도 매우 안정하여 다수의 화합물이 메로페넴에 비하여 2배 이상 안정함을 나타내었다. 이소옥사졸의 3번위치가 에텐닐로 치환된 P91021은 이소옥사졸의 5번 위치가 에텐닐로 치환된 다른 화합물에 비하여 전반적으로 저조한 활성을 나타내었으며, 이소옥사졸의 5번위치가 에텐닐로 치환된 화합물 중에서는 이소옥사졸의 5번 위치에 메톡시가 치환된 P91018이 녹농균을 포함하여 가장 저조한 활성을 나타내었다. 최근에 그람 양성균에 대한 중요성이 대두되고 있는 점과 주사용 카바페넴 항생제의 녹농균에 대한 중요성 및 DHP-1 안정도 등을 고려하여 P91012와 P91014를 1차로 선정하여 다양한 내성균에 대한 활성시험을 수행하였다.

표 7. 이소옥사졸로에텐넬피롤리딘티오 카바페넴의 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도

STRAINS	minimum inhibitory conc.( $\mu$ g/ml)										
	P91010	P91011	P91012	P91013	P91014	P91015	P91017	P91018	P91021	MPM	IPM
<i>S. p.</i> 308A	0.007	0.007	0.007	0.013	0.004	0.007	0.004	0.007	0.025	0.013	0.007
<i>S. p.</i> 77A	<0.002	<0.002	<0.002	0.004	<0.002	<0.002	<0.002	0.004	0.013	<0.002	<0.004
<i>S. f.</i> MD8b	6.25	6.25	3.125	6.25	3.125	3.125	3.125	3.125	6.25	12.5	1.563
<i>S. a.</i> SG511	0.049	0.049	0.025	0.049	0.025	0.013	0.013	0.049	0.195	0.195	0.025
<i>S. a.</i> 285	0.049	0.049	0.025	0.049	0.025	0.025	0.025	0.025	0.195	0.195	0.025
<i>S. a.</i> 50	0.025	0.025	0.025	0.049	0.013	0.013	0.013	0.049	0.025	0.098	0.013
<i>E. c.</i> 078	0.025	0.025	0.025	0.049	0.025	0.049	0.025	0.098	0.098	0.025	0.195
<i>E. c.</i> DC 0	0.025	0.025	0.025	0.049	0.025	0.049	0.025	0.391	0.098	0.025	0.195
<i>E. c.</i> DC 2	0.025	0.025	0.049	0.098	0.049	0.098	0.025	0.049	0.098	0.025	0.391
<i>E. c.</i> TEM	0.025	0.025	0.025	0.049	0.025	0.049	0.025	0.391	0.098	0.025	0.195
<i>E. c.</i> 1507E	0.025	0.025	0.025	0.049	0.025	0.049	0.025	0.391	0.098	0.025	0.195
<i>P. a.</i> 9027	0.098	0.098	0.195	3.125	0.195	0.391	0.781	12.500	3.125	0.195	0.781
<i>P. a.</i> 1592E	0.195	0.195	0.195	3.125	0.195	0.391	0.781	12.500	3.125	0.195	0.781
<i>P. a.</i> 1771	0.195	0.195	0.195	3.125	0.195	0.391	0.781	12.500	3.125	0.391	0.781
<i>P. a.</i> 1771M	0.098	0.195	0.098	1.563	0.098	0.098	0.195	6.250	0.781	0.049	0.195
<i>S. t.</i>	0.025	0.025	0.049	0.098	0.049	0.098	0.025	0.195	0.098	0.049	0.781
<i>K. o.</i> 1082E	0.049	0.049	0.049	0.195	0.049	0.098	0.025	0.195	0.195	0.098	0.391
<i>K. a.</i> 1522E	0.049	0.049	0.049	0.098	0.049	0.098	0.025	0.391	0.098	0.049	0.391
<i>E. c.</i> P99	0.049	0.098	0.098	0.195	0.049	0.049	0.025	1.563	0.195	0.025	0.391
<i>E. c.</i> 1321E	0.025	0.025	0.025	0.049	0.025	0.025	0.013	0.195	0.049	0.025	0.195
DHP-I stability*	2.68	2.48	1.59	2.01	1.95	0.97	1.33	2.14	2.33	1.00	0.17

표 8에 나타난 것과 같이 내성균에 대한 전체적인 활성은 표준균주에 대한 활성과 유사한 형태를 나타내고 있으며, 전반적으로 P91012이 비하여 P91014가 보다 우수한 활성을 나타내었다. 특히 P91014는 내성균에 대해서도 그람 양성균 및 그람 음성균에 모두 탁월한 효능을 나타내고 있으며 비교 화합물인 세파로스포린 제제인 세피롬과 세프티부텐에 비하여 월등한 효능을 나타낼 뿐만 아니라, 이미페넴의 그람 양성균에 대한 장점과 메로페넴의 그람 음성균에 대한 장점을 두루 겸비한 가장 이상적인 스펙트럼을 보여주고 있다. 또한, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* 등의 호흡기 감염을 유발하는 균주에 탁월한 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 원내감염의 중요균의 하나인 녹농균 (*P. aeruginosa*)에 대하여도 우수한 효과를 나타내었다.

표 8. 이소옥사졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴의 내성균에 대한 *in vitro* 효능

Compound		P91012	P91014	Cefp	Ceft	MPM	IPM
<i>S. aureus</i>	6538P	0.031	0.031	1	>64	0.13	0.016
<i>S. aureus</i>	giogio	0.016	0.016	0.5	32	0.13	≤0.008
<i>S. aureus</i>	77	0.5	0.5	4	>64	2	0.13
<i>S. aureus</i>	241	16	8	64	>64	32	8
<i>S. epidermidis</i>	887E	2	2	64	>64	4	1
<i>S. pneumoniae</i> <sup>PG-R</sup>	PN010	0.25	0.13	0.13	>64	ND	0.13
<i>S. pneumoniae</i> <sup>PG-R</sup>	PN020	1	0.5	1	>64	0.25	0.25
<i>E. faecalis</i>	29212	4	2	32	>64	8	1
<i>E. coli</i>	10536	0.031	0.031	0.031	0.031	0.016	0.13
<i>E. coli</i>	3190Y	0.031	0.031	0.016	0.016	0.016	0.063
<i>E. coli</i>	851E	0.063	0.031	0.031	0.063	0.031	0.13
<i>E. coli</i>	1193E	0.063	0.031	0.063	0.13	0.031	0.13
<i>E. coli</i>	3455E	0.063	0.031	2	0.25	0.031	0.13
<i>E. coli</i>	2639E	0.063	0.031	4	0.5	0.031	0.13
<i>S. typhimurium</i>	14028	0.063	0.031	0.63	0.031	0.031	0.13
<i>K. pneumoniae</i>	2011E	0.063	0.031	0.25	0.031	0.031	0.13
<i>K. aerogenes</i>	1976E	0.13	0.063	0.5	0.063	0.031	0.13
<i>K. aerogenes</i>	1082E	0.13	0.031	2	0.031	0.063	0.13
<i>P. vulgaris</i>	6059	0.25	0.13	0.13	0.016	0.13	1
<i>M. morgani</i>	1375E	0.13	0.063	0.031	0.031	0.063	1
<i>C. freundii</i>	8090	0.063	0.031	0.031	0.5	0.031	0.25
<i>C. diversus</i>	2046E	0.031	0.031	1	0.5	0.016	0.13
<i>E. cloacae</i>	1194E	0.25	0.13	1	>64	0.13	0.5
<i>E. cloacae</i>	P99	0.063	0.031	2	>64	0.031	0.13
<i>S. marcescens</i>	1826E	0.25	0.13	0.063	0.13	0.13	1
<i>H. influenzae</i> <sup>β-lac</sup>	HN003	0.31	0.063	ND	ND	ND	0.25
<i>H. influenzae</i> <sup>β-lac</sup>	HN003	1	0.5	0.25	0.13	0.13	0.25
<i>M. catarrhalis</i>	25240	≤0.008	≤0.008	0.031	0.031	≤0.008	≤0.008
<i>M. catarrhalis</i>	MCA027	0.031	0.031	0.13	0.13	≤0.008	≤0.008
<i>A. calcoaceticus</i>	15473	2	1	2	32	0.25	0.25
<i>P. aeruginosa</i>	1912E	4	2	8	2	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	6065Y	4	2	32	8	2	4

표 9는 P91014의 rat에서의 약물동력학적 실험결과를 나타낸 것이다. P91014은 대조물질인 이미페넴과 메로페넴에 비해서 모두 월등한 결과를 나타내었다. 즉, P91014은 반감기에서는 3배 우수한 값을 나타내었고 생체이용율에서도 3-4배의 높은 값을 나타내었다. 이와 같은 결과는 메로페넴의 단점으로 지적되고 있는 낮은

반감기의 문제를 획기적으로 개선할 수 있는 가능성을 보고 주고 있다는 점에서 매우 주목하여야 할 결과이며, 따라서 본 연구에서는 대동물에서의 약물동력학적 실험을 수행하였다.

표 9. KIST-P91014의 랫트에서의 약물동력학적 자료<sup>a</sup>.

	KIST-P91014	Imipenem	Meropenem
T <sub>1/2</sub> (min)	10.1±0.443	3.46±0.10	3.99±0.24
AUC <sub>inf</sub> (µg min/mL)	1166±92.4	330±23	383±36
CL (mL/min/kg)	17.23±1.42	61.50±3.65	54.16±5.27

<sup>a</sup> at a single intravenous administration of 20 mg/kg in rat

Table 10은 P91014의 dog와 monkey 등의 대동물에서의 약물동력학적 실험결과를 나타낸 것이다. 이 결과는 앞선 rat에서의 결과와는 매우 다른 양상을 보여주고 있다. 즉, 메로페넴의 경우에는 대동물로 갈수록 반감기와 생체이용율이 증가하고 있는 반면, P91014의 경우에는 대동물로 갈수록 반감기와 생체이용율이 감소하고 있다. 이는 일반적으로 대동물로 갈수록 약물동력학적인 자료값이 증가하는 점에 비추어 매우 특이하며 실망스러운 결과로 보다 근본적이며 다양한 방향으로의 연구가 필요하다고 사료된다. 그러나 메로페넴의 값이 동시에 대조물질로 시험한 결과가 아닌 문헌에 나타난 값이며, 사용한 동물과 dose가 동등하지 않기 때문에 단순비교는 어려우며 차후에 보다 진전된 시험이 요구된다.

표 10. KIST-P91014의 개 및 원숭이에서의 약물동력학적 자료.

Compound	Animal	t <sub>1/2</sub> (min)	AUC (µg·min/ml)	Cl <sub>r</sub> (ml/min/kg)
Meropenem	Rat (20mg/kg)	3.99±0.24 (3.0)	383±36 (433)	54.16±5.27 (46.2)
	Dog (20mg/kg)	35.60 (40.8)	4049 (4590)	4.94 (4.4)
	Monkey (20mg/kg)	(30.9)	(4160)	(4.8)
	Human (20mg/kg)	(52.8)	(2016)	(3.5)
KIST-P91014	Rat (20mg/kg)	10.1±0.4	1166±92	17.23±1.42
	Dog (5mg/kg)	24.58±0.29	1085±154	4.66±0.66
	Monkey (10mg/kg)	18.59±3.15	1581±105	6.34±0.42

표 11은 그람 양성균의 *S. aureus*, 그람 음성균의 *P. aeruginosa* 등의 대표적인 균주에 대한 P91014의 mouse에서의 *in vivo* protective test 결과를 나타낸 것이다.

표 11. Protective Effects<sup>a,b</sup> of P91014 and Meropenem

	KIST-P91014	Meropenem
<i>S. aureus</i> Y-80-1953	0.20	1.00
<i>P. aeruginosa</i> 1771M	2.31	4.44

<sup>a</sup>at a single subcutaneous administration in mice.

<sup>b</sup>PD<sub>50</sub> (mg/kg), parenthesis: 95% confidence limits.

표 11에서 알 수 있는 바와 같이 P91014는 그람 양성균의 *S. aureus*에 대해서는 메로페넴에 비하여 5배 정도 우수한 치료효과를 나타내었으며 *P. aeruginosa*에 대해서는 2배 정도 우수한 치료효과를 나타내었다. 이와 같이 P91014는 *in vivo*에서도 매우 탁월한 치료효과를 나타내어 매우 우수한 후보물질로의 가능성을 보여주고 있다.



본 계열의 화합물에 대한 여러 가지 생리활성 실험결과를 종합하여 볼 때, P91014는 계속적으로 연구를 수행할 필요성이 있는 우수한 선도화합물로 판단된다. 즉, P91014는 녹농균을 포함한 그람 양성균 및 그람 음성균에 광범위한 활성을 보여줄 뿐만 아니라 이미페넴의 그람 양성균에 대한 장점과 메로페넴의 그람 음성균에 대한 장점을 두루 겸비한 가장 이상적인 스펙트럼을 보여주고 있다. 단지 본 연구에서의 약물동력학적 실험결과에 비추어 대동물에서의 자료값의 변화가 매우 관심을 갖게하는 부분으로 계속적으로 연구하여야할 부분이다.

P91014에 대하여 그의 입체적인 구조를 확인하기 위하여, P91014의 농축된 수용액 상태에서 단결정을 획득하였으며, X-ray 구조결정 결과, 1개의 물분자가 수화되어 있으며 카바페넴의 모핵의 카르복실기와 피롤리딘의 아미노기가 분자내 염의 형태로 존재함을 확인할 수 있었다 (Figure 9). 또한 KIST-P91014의 용해도가 일정치 않은 문제를 해결하기 위하여 연구한 결과 scheme 16에서의 A구조의 형태로 존재할 때는 물에 대한 용해도가 우수하나 대부분의 경우에 X-ray 구조결정 결과 확인한 것과 같이 B구조의 형태로 존재하기 때문에 물에 대한 용해도가 저조한 것으로 판단된다. 따라서 D구조와 같은 염산염의 형태로 변형한 결과 물에 대한 높은 용해도를 나타내었으며 D구조는 비가역적으로 만들어지기 때문에 항상 일정한 용해도를 유지함을 확인하였다.

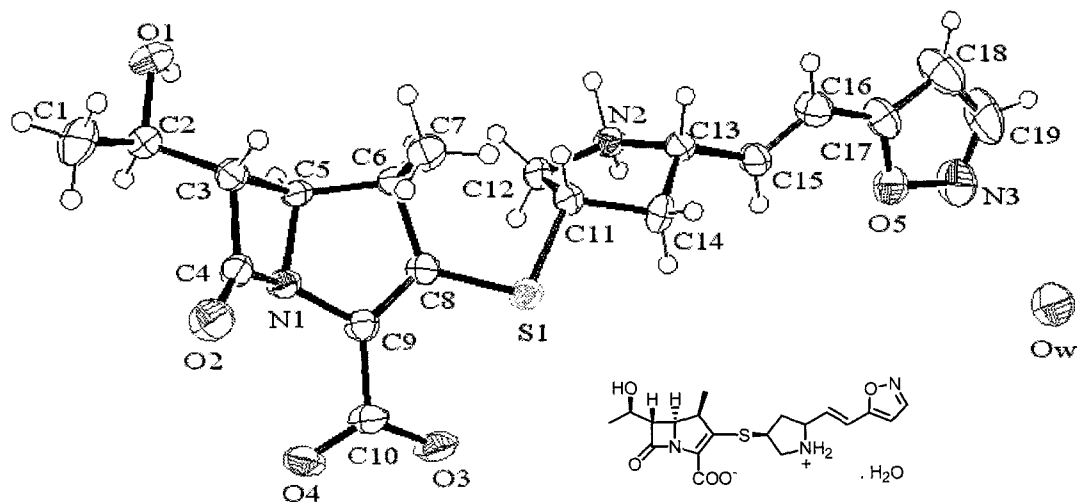
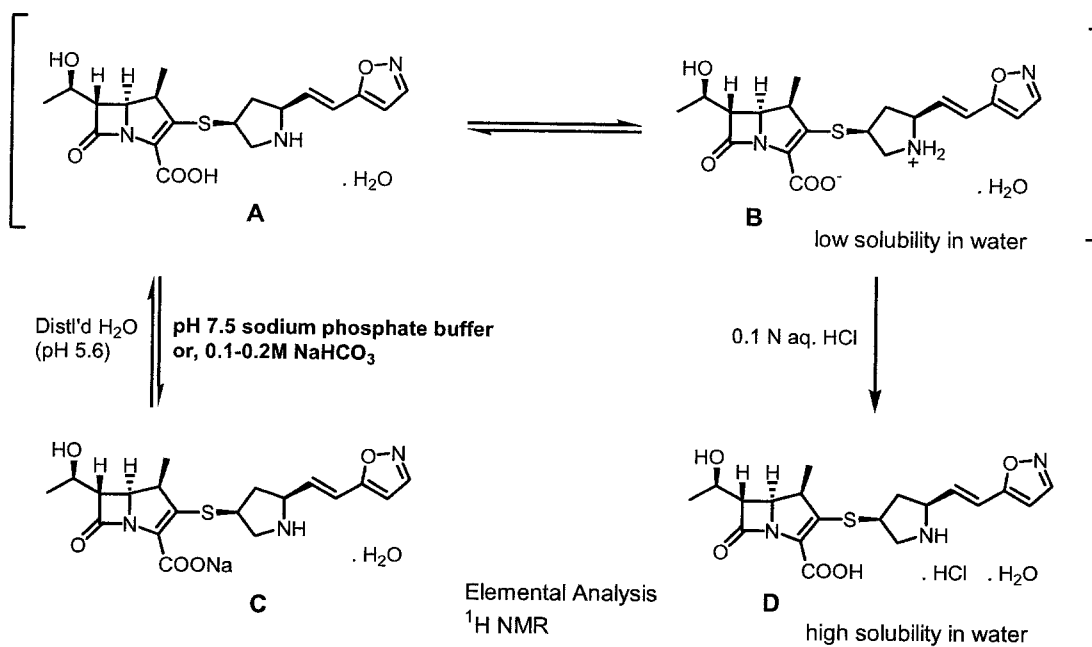


Figure 9. X-ray structure of P91014



Scheme 16

## 5. 이소티아졸일에 텐닐피롤리딘티오계 카바페넴에 관한 연구

이소옥사졸일에 텐닐피롤리딘티오 카바페넴의 이소옥사졸을 이소티아졸로 대체하여 그의 활성 및 생물학적 특성을 시험하여 구조-활성 상관관계를 연구하였다 (Figure 10).

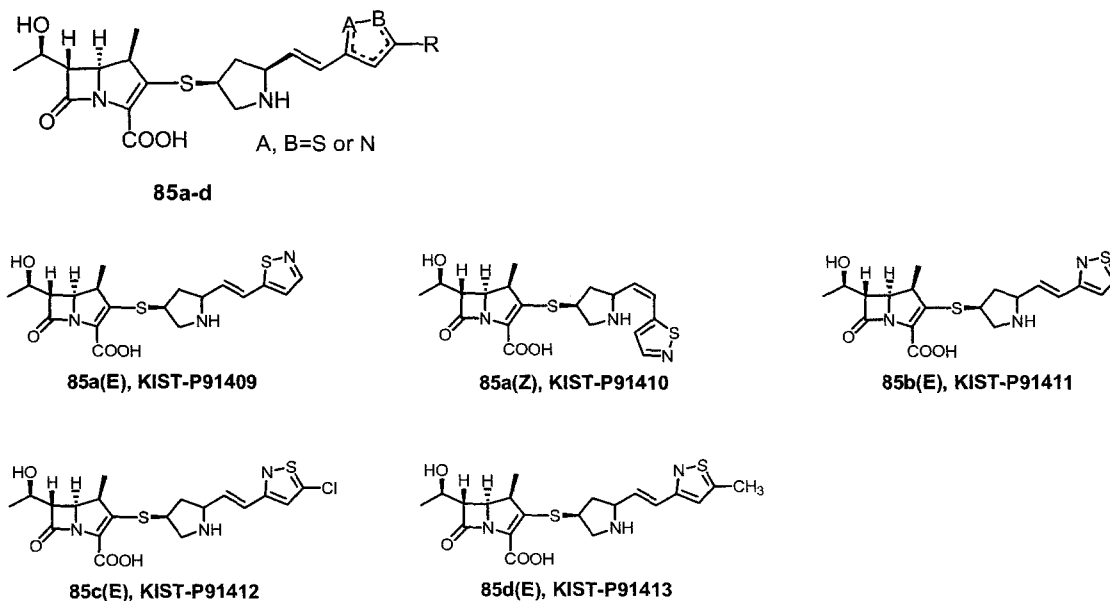
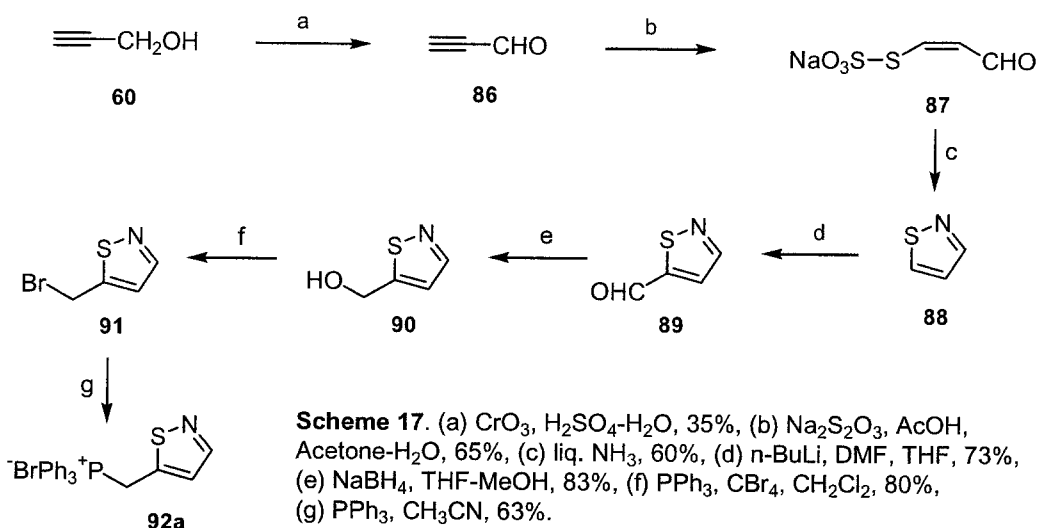
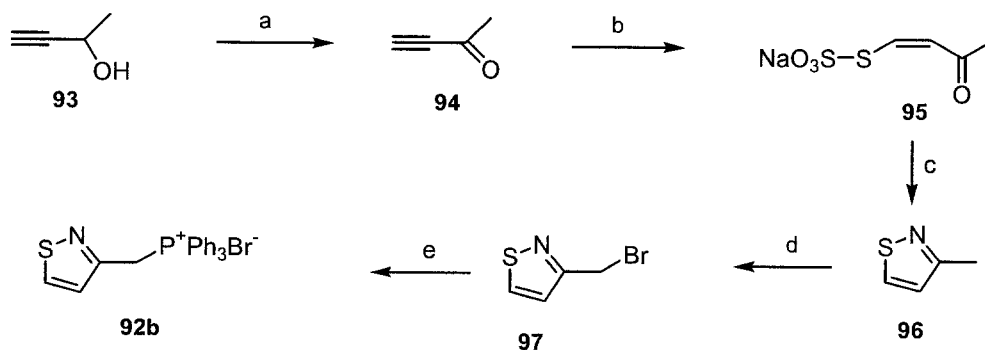


Figure 10. Isothiazoloeyhenylpyrrolidinethio carbapenems

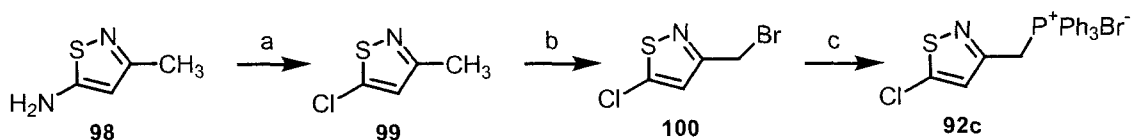
5-치환 이소티아졸 Wittig agent를 합성하기 위해서, 프로파질 알콜 (60)을 출발물로 하여 산화 및 sodium ditionite의 첨가반응을 거쳐 알데히드 디티오나이트 87을 합성하고 이를 액체 암모니아로 고리화하여 이소티아졸 (88)을 합성하였다. 이소티아졸의 5번 위치에 포르밀기를 도입한 후, 포르밀 화합물 89의 환원, 브롬화 반응을 거쳐 트리페닐포스핀으로 Wittig agent 92a로 변환하였다 (Scheme 17).



3-치환 이소티아졸 Wittig agent를 합성하기 위해서는, 3-부틴-2-올 (93)을 출발물로 하여 5-치환의 경우와 동일한 과정을 거쳐 3-메틸-이소티아졸 (96)을 합성하고, 3-메틸기를 모노브롬화하여 브로모메틸기로 변환한 후, 트리페닐포스핀과 반응하여 Wittig agent 92b를 합성하였다 (Scheme 18).

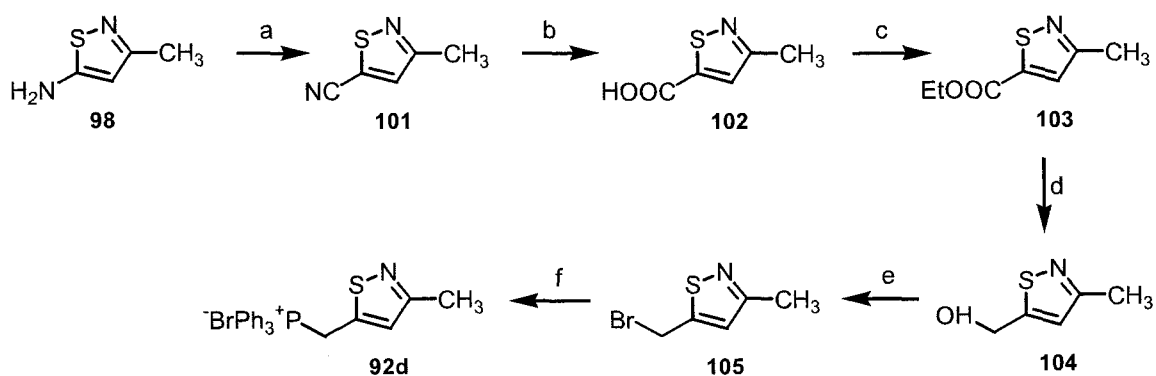


5 위치에 염소가 치환된 3-치환 이소티아졸 Wittig agent를 합성하기 위해서는, 공업적으로 유용한 3-메틸-5-아미노이소티아졸 (98)을 출발물로 하여 Sandmyer 반응을 이용하여 5 위치의 아미노기를 염소기로 치환한 후, 앞과 동일한 방법으로 3 위치의 메틸기를 모노브롬화하여 브로모메틸기로 변환한 후, 트리페닐포스핀과 반응하여 Wittig agent 92c를 합성하였다 (Scheme 19).



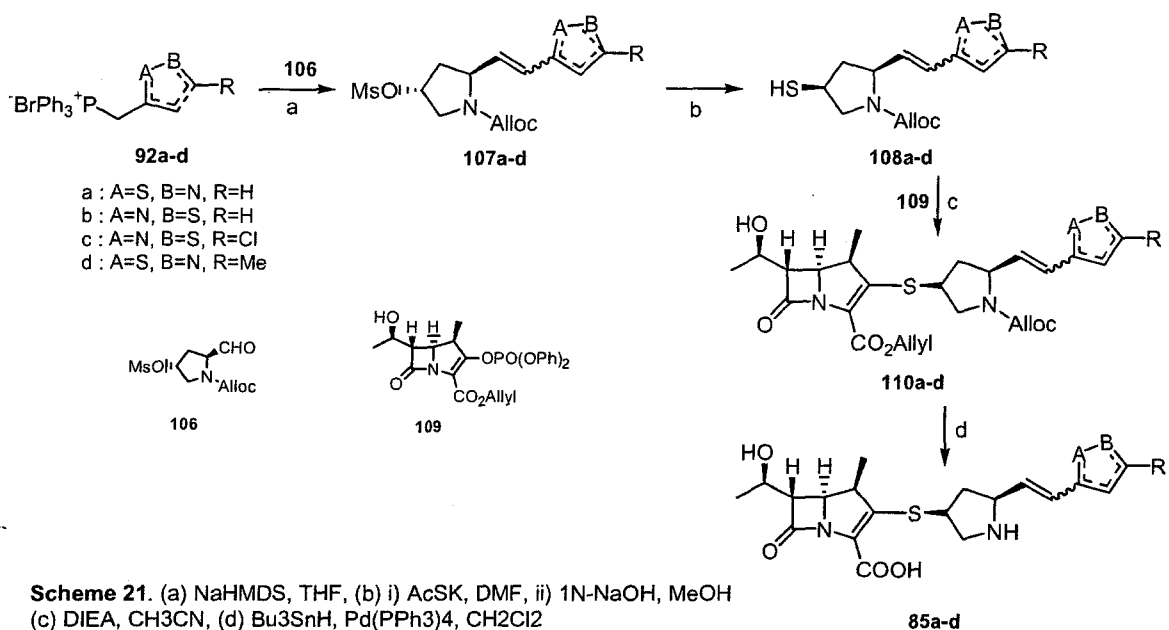
**Scheme 19.** (a) i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ , ii)  $\text{CuCl}$ , (b)  $\text{NBS}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (c)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$

3 위치에 메틸기가 치환된 5-치환 이소티아졸 Wittig agent를 합성하기 위해 서는, 공업적으로 유용한 3-메틸-5-아미노이소티아졸 (98)을 출발물로 하여 Sendmyer 반응을 이용하여 5 위치의 아미노기를 시아노기로 치환한 화합물 101을 합성한 후, 화합물 101의 시아노기를 가수분해하여 카르복시기로 변환하고, 카르복 시기를 에스테르화, 환원반응을 거쳐 화합물 104를 합성한다. 화합물 104를 앞과 동일한 방법으로 히드록시기를 브롬화하고 트리페닐포스핀과 반응하여 Wittig agent 92d를 합성하였다 (Scheme 20).



**Scheme 20.** (a) i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ , ii)  $\text{CuCN}$ , (b)  $2\text{N-NaOH}$ , (c) i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{TEA}$ , (d)  $\text{NaBH}_4\text{-LiCl}$ ,  $\text{THF}$ , (e)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (f)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$

이와 같이 합성한 이소티아졸계 Wittig agent 92a-d은 포르밀 피롤리딘 화합 물106과 적당한 염기 존재하에 반응하면 보호된 이소티아졸에텐일피롤리딘 107a-d 가 E, Z의 혼합물로 생성되고 이들을 크로마토그래피로 분리하면 각각의 이소티아 졸릴에텐일피롤리딘 화합물을 얻는다. 이들 화합물의 메실기를 티오아세테이트기로 반전치환하고 가수분해하여 목적하는 티올 중간체 108a-d를 합성하였다. 합성한 보 호된 이소티아졸릴에텐일피롤리딘티올 108a-d를 카바페넴 엔올포스페이트 109와 디이소프로필에틸아민 존재하에 아세트니트릴에서 반응시켜 보호된 이소티아졸계 카바페넴 110을 합성하고 이를 팔라듐(0) 존재하에 트리부틸틴히드라이드로 보호기를 제거하여 최종 카바페넴 85a-d를 합성하였다 (Scheme 21).



합성한 이소티아졸에텐닐피롤리딘티오계 카바페넴에 대해서 20개의 표준균주에 대한 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도를 시험하였다 (표 12). 이 계열의 화합물은 전반적으로 녹농균을 포함한 그람 양성균 및 그람 음성균에 탁월한 효능을 나타내었으며, 특히 P91409의 경우 효능의 측면에서, 본 연구가 목적하는 이미페넴 및 메로페넴의 장점을 모두 겸비한 광범위 항생제로서 이상적인 스펙트럼을 보여주었다. 또한 DHP-1에 대해서도 매우 안정하여 *in vivo*에서의 우수한 효능을 기대하게 하였다. 이소옥사졸에텐닐피롤리딘티오계 카바페넴의 경우와 마찬가지로 이소티아졸의 3번위치가 에텐닐로 치환된 P91411은 이소티아졸의 5번위치가 에텐닐로 치환된 P91409에 비하여 전반적으로 저조한 활성을 나타내었으며, P91411의 이소티아졸의 5번위치에 전자 흡인기인 염소를 도입한 P91412는 예상한 것과 같이 그람 양성균에 대한 활성은 증대되나 그람 음성균 특히 녹농균에 대한 활성은 현저히 감소하였다.

표 12. 이소티아졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴의 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도

***In vitro* antibacterial activities against standard strains**

STRAINS	minimum inhibitory conc.( $\mu$ g/ml)					
	P91409	P91410	P91411	P91412	MPM	IPM
<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.004	0.004	0.007	<0.002	0.013	0.007
<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004
<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	3.125	3.125	3.125	1.563	12.5	1.563
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.013	0.025	0.025	0.013	0.195	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.025	0.049	0.025	0.013	0.195	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.013	0.025	0.013	0.013	0.098	0.013
<i>Escherichia coli</i> 078	0.025	0.025	0.049	0.025	0.025	0.195
<i>Escherichia coli</i> DC 0	0.049	0.049	0.049	0.049	0.025	0.195
<i>Escherichia coli</i> DC 2	0.049	0.049	0.049	0.049	0.025	0.391
<i>Escherichia coli</i> TEM	0.025	0.049	0.049	0.049	0.025	0.195
<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.025	0.049	0.049	0.049	0.025	0.195
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	0.391	1.563	1.563	6.250	0.195	0.781
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	0.391	0.781	1.563	6.250	0.195	0.781
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	0.391	0.781	1.563	6.250	0.391	0.781
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.195	0.391	0.391	3.125	0.049	0.195
<i>Salmonella typhimurium</i>	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.781
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.049	0.049	0.098	0.049	0.098	0.391
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.049	0.049	0.098	0.098	0.049	0.391
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.098	0.195	0.098	0.195	0.025	0.391
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.049	0.049	0.025	0.049	0.025	0.195
DHP-I stability*	3.36	1.64	1.42	1.97	1.00	0.17

\*Relative t1/2 of hydrolysis to meropenem by partially purified porcine renal DHP-I.

표 13는 표준균주에서 가장 우수한 활성을 나타낸 P91409의 다양한 내성균에 대한 활성을 시험한 것이다. 표 13에 나타난 것과 같이 내성균에 대한 전체적인 활성은 표준균주에 대한 활성과 유사한 형태를 나타내고 있다. 특히 P91409는 P91014와 같이 내성균에 대해서도 그람 양성균 및 그람 음성균에 모두 탁월한 효능을 나타내고 있으며 또한, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* 등의 호흡기 감염을 유발하는 균주에 탁월한 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 원내감염의 중요균의 하나인 *P. aeruginosa*에 대하여도 메로페넴에 비하여 다소 저조하나 우수한 효과를 나타내었다.

표 13. 이소티아졸로에텐닐피롤리딘티오 카바페넴의 내성균에 대한 *in vitro* 효능

*In vitro* antibacterial activities against standard strains, MIC ( $\mu$  g/ml)

Compound	P91409	P91409*	Imipenem	Imipenem*	Meropenem	Meropenem*
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538P	0.031		0.016		0.13	
<i>Staphylococcus aureus</i> giogio	0.016		≤0.008		0.13	
<i>Staphylococcus aureus</i> 77	0.5		0.13		2	
<i>Staphylococcus aureus</i> 241	8		8		32	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 887E	2		1		4	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PG-R PN010	0.25		0.13		ND	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PG-R PN020	0.25		0.25		0.25	
<i>Enterococcus faecalis</i> 29212	4		1		8	
<i>Escherichia coli</i> 10536	0.031	0.063	0.13	0.25	0.016	0.031
<i>Escherichia coli</i> 3190Y	0.031		0.063		0.016	
<i>Escherichia coli</i> 851E	0.031		0.13		0.031	
<i>Escherichia coli</i> TEM1 1193E	0.063	0.063	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Escherichia coli</i> TEM3 3455E	0.063	0.13	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Escherichia coli</i> TEM9 2639E	0.063	0.13	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Salmonella typhimurium</i> 14028	0.063		0.13		0.031	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2011E	0.063	0.13	0.13	0.5	0.031	0.063
<i>Klebsiella aerogenes</i> SHV-1 1976E	0.5	0.5	0.13	0.25	0.031	0.063
<i>Klebsiella aerogenes</i> K1+ 1082E	0.063	0.25	0.25	2	0.063	0.5
<i>Proteus vulgaris</i> 6059	0.13		1		0.13	
<i>Morganella morganii</i> 1375E	0.13	0.25	1	1	0.063	0.25
<i>Citrobacter freundii</i> 8090	0.063	0.063	0.25	2	0.031	0.13
<i>Citrobacter diversus</i> 2046E	0.031	0.063	0.13	0.5	0.016	0.063
<i>Enterobacter cloacae</i> IND+VE 1194E	0.5	0.5	0.5	2	0.13	0.5
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.063	0.25	0.13	1	0.031	0.13
<i>Serratia marcescens</i> 1826E	0.25		1		0.13	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 15473	4		0.25		0.25	
<i>Moraxella catarrhalis</i> 25240	≤0.008		≤0.008		≤0.008	
<i>Moraxella catarrhalis</i> MCA027	0.031		0.031		≤0.008	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1912E	4		2		1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6065Y	4		2		2	

\*Inoculum size effect를 보기 위하여 100배 많은 균액을 접종

표 14는 P91409의 rat 에서의 약물동력학적 실험결과를 나타낸 것이다. P91409은 대조물질인 이미페넴과 메로페넴에 비해서 모두 월등한 결과를 나타내었다. 즉, P91014은 반감기에서는 7-8배 우수한 값을 나타내었고 생체이용율에서도 5-6배의 높은 값을 나타내었다. 이와 같은 결과는 메로페넴의 단점으로 지적되고 있는 낮은 반감기의 문제를 획기적으로 개선할 수 있는 가능성을 보고 주고 있다는 점에서 매우 주목하여야 할 결과이며, 따라서 계속적으로 개와 원숭이 등의 대동물에서의 약물동력학적 실험을 수행하여야 한다.



표 14. KIST-P91409의 랫트에서의 약물동력학적 자료<sup>a</sup>.

	KIST-P91409	Imipenem	Meropenem
T <sub>1/2</sub> (min)	23.5±6.8	3.46±0.10	3.99±0.24
AUC <sub>inf</sub> (µg min/mL)	1801±486	330±23	383±36
CL (mL/min/kg)	11.6±2.7	61.50±3.65	54.16±5.27

<sup>a</sup> at a single intravenous administration of 20 mg/kg in rat

표 15는 그람 양성균의 *S. pyogenes*, *S. aureus*, 그람 음성균의 *E. coli*, *P. aeruginosa* 등의 대표적인 균주에 대한 P91409의 mouse에서의 *in vivo* protective test 결과를 나타낸 것이다. 표 15에서 알 수 있는 바와 같이 P91014는 그람 양성균인 *S. pyogenes*에 대해서는 메로페넴의 12배, *S. aureus*에 대해서는 메로페넴에 비하여 3.5배 정도 우수한 치료효과를 나타내었으며 그람 음성균인 *E. coli*에 대해서는 메로페넴의 3배이상의 우수한 효과를 나타내었으나 *P. aeruginosa*에 대해서는 동등 내지 다소 저조한 치료효과를 나타내었다. 이와 같이 P91014는 *in vivo*에서도 매우 탁월한 치료효과를 나타내어 매우 우수한 후보물질로의 가능성을 보여주고 있다.

표 15. Protective Effects<sup>a,b</sup> of P91014 and Meropenem

	P91409	MPM
<i>S. pyogenes</i> A77	0.32 (0.16-0.64)	4.72 (2.59-8.61)
<i>S. aureus</i> Y-80-1953	1.27 (0.64-2.54)	4.49 (2.74-8.02)
<i>E. coli</i> 078	0.32 (0.16-0.61)	1.11 (0.65-1.90)
<i>P. aeruginosa</i> 1771M	6.17 (3.39-11.24)	5.43 (3.02-9.75)

<sup>a</sup>at a single subcutaneous administration in mice.

<sup>b</sup>PD<sub>50</sub> (mg/kg), parenthesis: 95% confidence limits.

본 계열의 화합물에 대한 여러 가지 생리활성 실험결과를 종합하여 볼 때, P91409는 계속적으로 연구를 수행할 필요성이 있는 우수한 선도화합물로 판단된다.

즉, P91014는 녹농균을 포함한 그람 양성균 및 그람 음성균에 광범위한 활성을 보여줄 뿐만 아니라 이미페넴의 그람 양성균에 대한 장점과 메로페넴의 그람 음성균에 대한 장점을 두루 겸비한 가장 이상적인 스펙트럼을 보여주고 있다. 따라서 대동물에서의 약물동력학적 실험과 뇌경련 유발효과, 신장독성 등에 관한 연구를 지속하여야 할 것이다.

## 6. 피리딘닐에텐닐피롤리딘티오계 카바페넴에 관한 연구

본 연구에서는 그람양성균 및 MRSA균에 대해 우수한 활성을 나타내는 카바페넴을 개발할 목적으로 지금까지 연구한 이소옥사졸일에텐닐 및 이소티아졸에텐닐기의 hydrophobicity를 증대하기 위하여 이소옥사졸과 이소티아졸을 시클로펜테노피리딘 및 이소프로필피리딘으로 대체하여 카바페넴을 합성하고 이들의 활성을 검색하였다. 특히 병원내 감염의 가장 중요한 원인균인 MRSA에 대하여 개발 가능성을 연구하기 위하여 여러 병원에서 분리된 임상균주에 대하여 활성 시험을 실시하였다 (Figure 11).

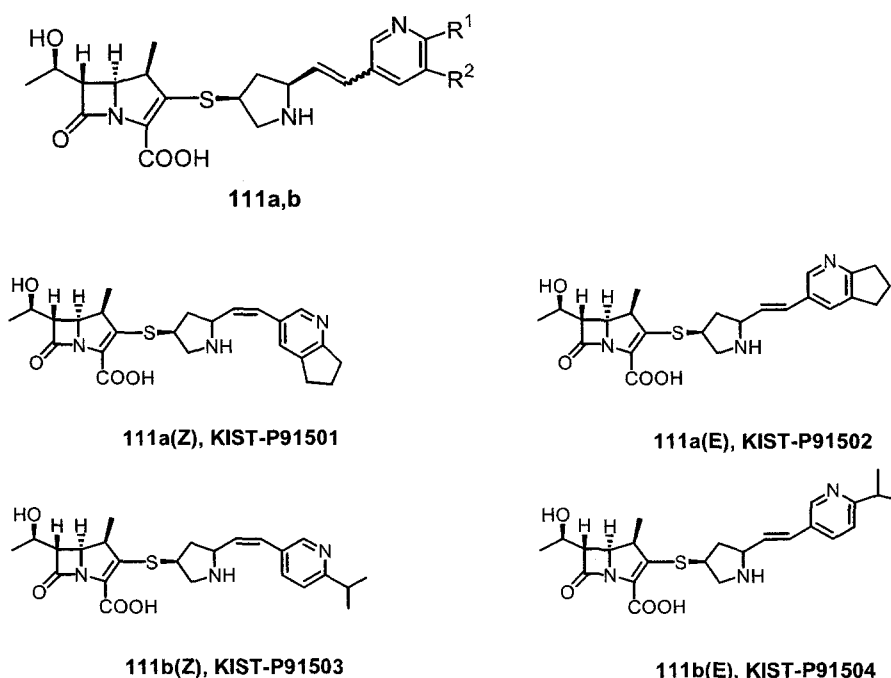
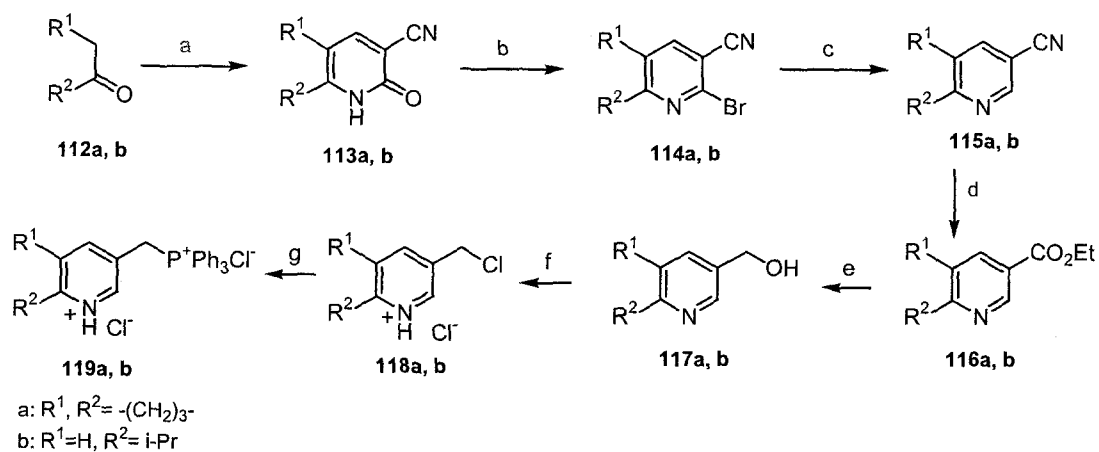


Figure 11. pyridinylethenylpyrrolidinethio carbapenems

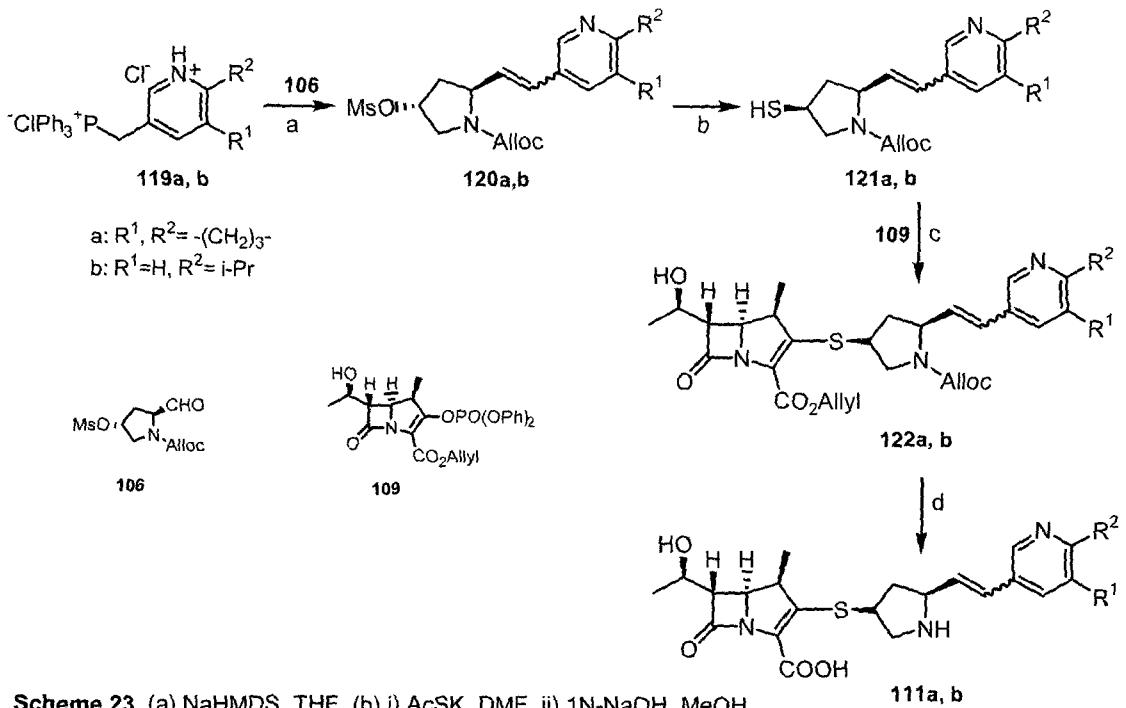
3-치환 피리딘 Wittig agent를 합성하기 위해서는, 시클로펜타논 (**112a**) 또는 2-메틸-3-부타논 (**112b**)와 같은 케톤 화합물을 염기 존재 하에 에틸포르메이트와 반응하여 생성되는  $\alpha, \beta$ -불포화케톤을 시아노아세트아미드와 in situ로 고리화반응하면 시아노피리돈 화합물 **113**이 생성된다. 화합물 **113**의 카보닐기를 트리브로모포스핀으로 브롬화하고 아연으로 탈브롬화하여 시아노피리딘 **115**를 합성하였다. 3번 위치의 시아노기를 에스터화, 환원, 클로로화한 후, 트리페닐포스핀으로 목적하는 3-치환 피리딘 Wittig agent **119a,b**를 합성하였다 (Scheme 22).



**Scheme 22.** (a) i) NaOEt, HCOOEt, Et<sub>2</sub>O, ii) NCCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, Piperidine acetate, H<sub>2</sub>O, 43%,  
 (b) PBr<sub>3</sub>, 45%, (c) Zn, AcOH, EtOH, 99%, (d) i) c.HCl, ii) CH(OEt)<sub>3</sub>, AcOH-PhMe, 52%,  
 (e) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86%, (f) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%, (g) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 86%

이와 같이 합성한 3-치환 피리딘 Wittig agent **119a,b**은 포르밀 피롤리딘 화합물 **106**과 적당한 염기 존재 하에 반응하면 보호된 피리딘에텐일피롤리딘 **120a,b**가 E, Z의 혼합물로 생성되고 이들을 크로마토그래피로 분리하면 각각의 피리딘에텐일피롤리딘 화합물을 얻는다. 이들 화합물의 메실기를 티오아세테이트기로 반전 치환하고 가수분해하여 목적하는 티올 중간체 **121a,b**를 합성하였다.

앞서 합성한 보호된 피리딘에텐일피롤리딘티올 **121a,b**를 카바페넴 엔올포스페이트 **109**와 디소프로필에틸아민 존재하에 아세트니트릴에서 반응시켜 보호된 이소티아졸계 카바페넴 **122**를 합성하고 이를 팔라듐(0) 존재하에 트리부틸틴히드리로 보호기를 제거하여 최종 카바페넴 **111a,b**를 합성하였다 (Scheme 23).



**Scheme 23.** (a) NaHMDS, THF, (b) i) AcSK, DMF, ii) 1N-NaOH, MeOH (c) DIEA, CH<sub>3</sub>CN, (d) Bu<sub>3</sub>SnH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

합성한 시클로펜테노피리딘닐에텐닐피롤리딘티오계 카바페넴에 대해서 20개의 표준균주에 대한 *in vitro* 효능 및 DHP-1 안정도를 시험하였다 (표 16). 시험 결과 예상한 것과 같이 녹농균을 제외한 그람양성균 및 그람음성균에서 우수한 효능을 나타내었으며 특히 포도상구균을 비롯한 그람양성균에서 탁월한 효능을 나타내었다.

또한, DHP-1에 대해서도 메로페넴에 비하여 2-4배 우수한 안정도를 나타내었다. 즉, 이 계열의 화합물은 녹농균에 효능을 나타내지 못하며 그람 양성균에 탁월한 효능을 나타내므로 광범위 항생제로의 개발은 불가능하며, 따라서 MRSA를 목표로 개발 가능성을 검토하기 위하여 다양한 MRSA균주에 대한 활성시험을 수행하였다.

표 16. 피리딘닐에텐닐피롤리딘티오 카바페넴의 in vitro 효능 및 DHP-1 안정도

*In vitro* antibacterial activities against standard strains

STRAINS	minimum inhibitory conc.( $\mu$ g/ml)			
	P91501	P91502	MPM	IPM
Streptococcus pyogenes 308A	<0.002	<0.002	0.013	0.007
Streptococcus pyogenes 77A	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004
Streptococcus faecium MD8b	1.563	1.563	12.5	1.563
Staphylococcus aureus SG511	0.007	0.013	0.195	0.025
Staphylococcus aureus 285	0.013	0.013	0.195	0.025
Staphylococcus aureus 503	0.007	0.013	0.098	0.013
Escherichia coli 078	0.098	0.098	0.025	0.195
Escherichia coli DC 0	0.195	0.098	0.025	0.195
Escherichia coli DC 2	0.195	0.098	0.025	0.391
Escherichia coli TEM	0.195	0.098	0.025	0.195
Escherichia coli 1507E	0.098	0.195	0.025	0.195
Pseudomonas aeruginosa 9027	12.5	25.0	0.195	0.781
Pseudomonas aeruginosa 1592E	12.5	25.0	0.195	0.781
Pseudomonas aeruginosa 1771	12.5	25.0	0.391	0.781
Pseudomonas aeruginosa 1771.M	3.125	12.5	0.049	0.195
Salmonella typhimurium	0.098	0.098	0.049	0.781
Klebsiella oxytoca 1082E	0.098	0.098	0.098	0.391
Klebsiella aerogenes 1522E	0.195	0.391	0.049	0.391
Enterobacter cloacae P99	0.391	0.781	0.025	0.391
Enterobacter cloacae 1321E	0.049	0.098	0.025	0.195
DHP-I stability*	2.22	3.77	1.00	0.17

\*Relative t1/2 of hydrolysis to meropenem by partially purified porcine renal DHP-I.

표 17은 LGCI가 보유하고 있는 그람 양성균인 감수성의 포도상구균 (*S. aureus*) 및 MRSA에 대하여 활성 검색을 실시한 것이다. 시험 결과, 감수성의 포도상구균에 대해서는 모두 우수한 활성을 나타내었으며, MRSA에 대해서는 동일 계열의 카바페넴 제제인 이미페넴에 비해서는 우수한 활성을 나타내었으나, MRSA의 특효약인 Vancomycin에 비해서는 저조한 활성을 나타내었다.

표 17. LGCI의 *S. aureus* 및 MRSA에 대한 in vitro 효능 ( $\mu\text{g/ml}$ )

Strains		P91501	P91502	P91503	P91504	IPM	VCM
<i>S.aureus</i>	6538P	0.031	0.031	0.031	0.063	0.031	0.5
<i>S.aureus</i>	giorgio	0.016	0.031	0.031	0.031	0.016	1
<i>S.aureus</i>	77	0.13	0.25	0.25	0.25	0.13	1
<i>S.aureus</i>	SA011	0.031	0.031	0.063	0.063	0.031	1
<i>S.aureus</i>	SA015	0.063	0.063	0.063	0.063	0.031	1
<i>S.aureus</i> <sup>MR</sup>	241	4	8	4	8	16	2
<i>S.aureus</i> <sup>MR</sup>	K311	1	1	1	2	2	2
<i>S.aureus</i> <sup>MR</sup>	K364	16	32	16	32	64	1
<i>S.aureus</i> <sup>MR</sup>	K367	16	32	16	32	64	0.5
<i>S.aureus</i> <sup>MR</sup>	K372	8	16	8	16	32	0.5

또한, 서울대학교 병원의 환자로부터 최근에 분리한 MRSA에 대하여 활성 검색을 실시하였다 (표 18).

시험 결과, 대조물질인 동일한 카바페넴 계열의 이미페넴이나 메로페넴에 비해서는 매우 우수한 활성을 나타내었으나 MRSA의 감염에 유일한 치료제인 Vancomycin에 비해서는 저조한 활성을 나타내었다. 특히, 본 계열의 화합물은 MRSA의 내성의 정도에 따른 항균력이 매우 민감하여, Vancomycin이 0.391-1.563의 낮은 편차를 나타내나, 본 계열의 화합물은 0.098-50의 매우 큰 편차를 나타내었다.

표 18. 서울대학교 병원 임상 MRSA에 대한 in vitro 효능 ( $\mu\text{g/ml}$ )

MRSA	P91501	P91502	MEM	IPM	Linezolid	VCM
1	6.25	3.125	25	25	3.125	0.781
2	1.563	0.781	12.5	6.25		0.781
3	25	12.5	50	50		1.563
4	25	12.5	25	100	3.125	0.781
5	0.098	0.098	0.781	0.098		0.781
6	12.5	6.25	25	25		1.563
7	25	12.5	50	100		0.781
8	25	12.5	50	50		0.781
9	12.5	6.25	25	25	1.563	1.563
10	12.5	6.25	25	25	3.125	0.781
11	25	12.5	50	100	3.125	0.781
12	0.195	0.195	0.781	0.098		0.781
13	12.5	12.5	25	50		0.391
14	0.195	0.195	1.563	0.098		0.781
15	25	12.5	50	50		0.781
16	12.5	6.25	25	6.25		0.391
17	25	12.5	50	50	3.125	0.781
18	25	12.5	50	50		0.781
19	25	12.5	25	50		0.781
20	25	12.5	25	50		0.781

이와 같은 결과로 볼 때, MRSA를 목표로 하여서는 근본적으로 현재의 구조와는 새로운 구조를 고안하여야 하며 이에 대해서는 지속적인 보완 연구가 필요하다고 사료된다.

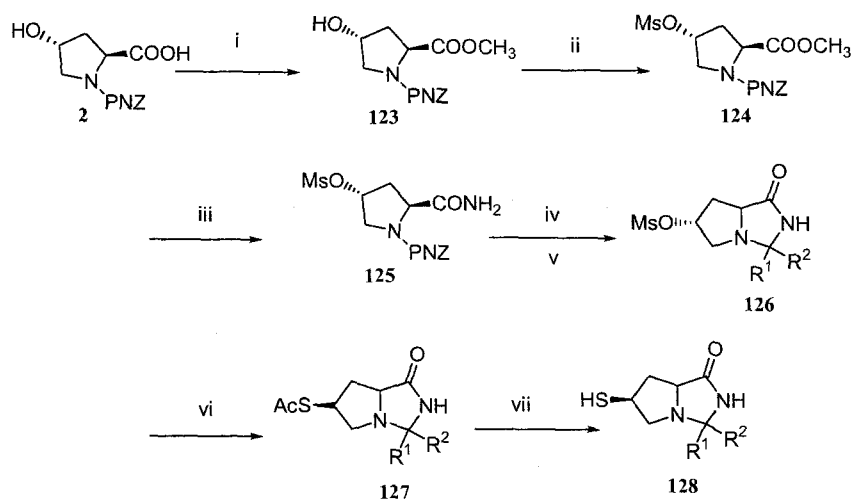


## 7. 이중고리화합물과 이미다졸린이 치환된 카바페넴유도체 합성

본 연구에서는 신규 유효 화합물을 얻기 위해서 카바페넴 모핵에 이중고리화합물, 이미다졸린, 티아졸리딘, 티아졸 등 여러가지 티올 유도체를 합성하여 도입하였고 그 합성과정을 아래와 같이 나타내었다.

### 가) 이중고리화합물이 치환된 카바페넴유도체 합성

trans-Hydroxy-L-prolin을 출발물질로 사용하여 먼저 proline의 amine을 p-nitrobenzyl chloroformate로 보호한 후 산 촉매 하에서 methanol로 esterfication 하면 화합물 123를 얻을 수 있다. 화합물 123를 triethylamine 염기 하에서 mesylchloride와 반응하여 화합물 124을 얻은 후 methanol 용매 하에서 ammonium hydroxide와 반응시켜 methyl ester를 amide로 치환한 화합물 125를 합성하였다. 이 화합물 125를 수소와 10% palladium촉매를 사용하여 amine을 deprotection 한 후 dialkylketone ( $R^1$ 과  $R^2$ 를 가진 ketone)으로 가열환류시켜 bicyclic 화합물 126를 얻었다. 여기에 potassium thioacetate를 DMF 용매 하에서 반응시켜 127 화합물을 만든 후 4N-sodium hydroxide로 가수분해하여 원하는 목적 화합물인 질소를 포함하는 bicyclic thiol 화합물 128을 합성하였다 (Scheme 24).

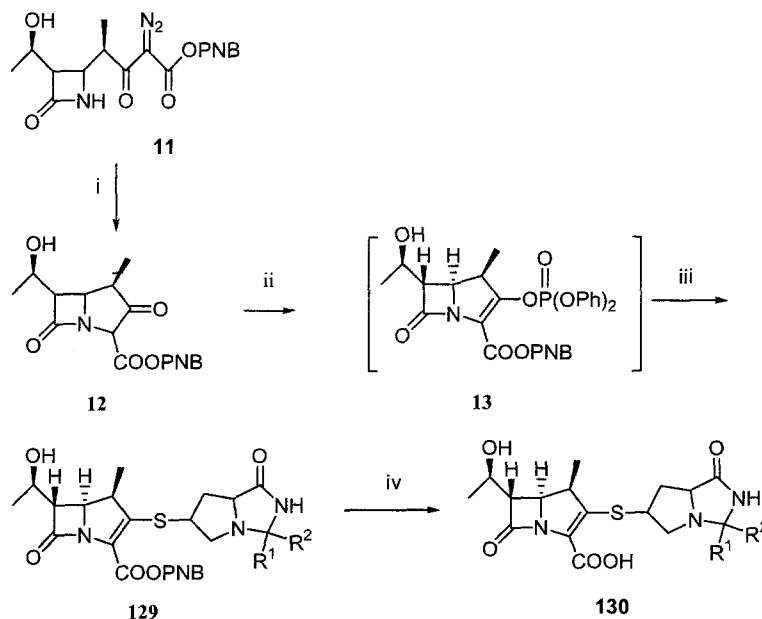


$R^1$ : a, b, c, d, e, f, g= methyl, h= ethyl.  $R^2$ : a=methyl, b=ethyl, c= propyl, d=cyclopropyl, e=allyl, f=phenyl, g=hydroxymethyl, h=ethyl

**Scheme 24**

(i)  $H_2SO_4$ , MeOH. (ii) MsCl, TEA, Methylene chloride. (iii)  $NH_4OH$ , MeOH. (iv) Palladium charcol, THF, MeOH. (v) Anhydrous sodium sulfate, a: Ketone, b: Ethyl methyl ketone, c: Methyl propyl ketone, d: Cyclopropyl methyl ketone. e: Allyl methyl ketone. f: Methyl phenyl ketone. g: Hydroxymethyl methyl ketone. h: Diethyl ketone. (vi) AcSK, DMF:Toluene=1:1,  $70^\circ C$ , (vii) 4N NaOH, MeOH

최종화합물인 1 $\beta$ -methyl-2-thiol계 carbapenem 유도체(**130**)는 다음과 같은 반응과정을 통해 제조할 수 있다 (Scheme 25).



**Scheme 25**

(i) Rhodium acetate, reflux. (ii) N,N-diisopropyl ethyl amine, Diphenyl chlorophosphate, Acetonitrile. (iii) N,N-diisopropyl ethyl amine, 7(a), 7(b), 7(c), 7(d), 7(e), 7(f), 7(g), 7(h). (iv) Palladium charcol(10%), Tetrahydrofuran,

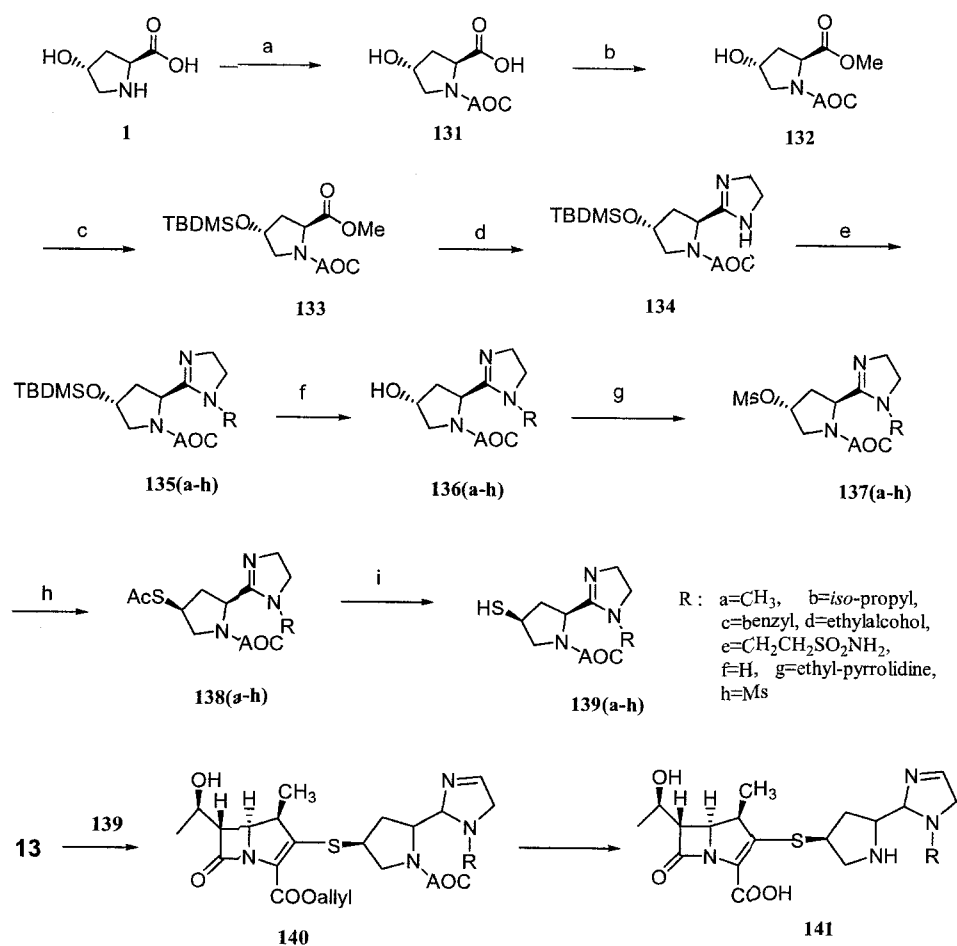
출발물질로서 화합물 **12**를 염기 존재 하에 diphenylchlorophosphate와 반응시켜 화합물 **13**을 생성한다. 상기 화합물을 염기 존재 하에서 일반식(**128**)의 thiol 유도체와 반응시켜 protecting된 carbapenem 화합물(**129**)을 얻는다. 화합물(**129**)을 수소와 palladium catalyst를 사용하여 deprotection 시킨 후 정제하면 최종화합물 (**130**)을 얻을 수 있다.

#### 나) 이미다졸린 화합물이 치환된 카바페넴유도체 합성

본 연구에서는 출발 물질로 4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid를 사용하였다. 여기에 allyl chloroformate와 sodium hydroxide을 사용하여 amine을 보호하였고 methanol과 HCl을 사용하여 carboxyl기를 methyl ester기(**132**)로 치환하였다. 4-Hydroxy기는 *t*-butylmethylsilylchloride와 imidazole을 사용하여 실온에서 교반함으로써 *t*-butyldimethylsilyl로 보호한 후 ethylene diamine, trimethyl aluminium을 toluene상에서 실온에서 교반함으로써 methyl ester를 imidazoline으로 치환하였다. 이 과정에서 처음에는 가열 환류, 70°C, 50°C 순으로 온도를 낮추어 가면서 반응을 한 결과 온도가 높을수록 amine 보호기인 allyl이 분해됨을 확인 할 수

있었다. 그리고 반응 시간도 23시간을 반응시켰을 때 by-product가 생성되지 않았다. 이 imidazolin 화합물(134)의 alkylated 화합물을 potassium carbonate를 acetonitrile 상에서 40 °C에서 이틀 동안 교반 함으로써 얻을 수 있었는데 이때 sodium hydride를 사용하거나 온도를 높일 경우 위 반응에서와 마찬가지로 amine 보호기인 allyl이 분해되어 나감을 확인 할 수 있었다. 그리고 온도를 더 낮추면 반응성이 현격히 낮아졌다. t-Butyldimethylsilyl을 제거하기 위해서 6N-HCl을 methanol 상에서 얼음 중탕하여 교반함으로써 반응을 완결하였으며 이때 반응 종결 후 정확히 중성을 유지시켜야 하는데 만약 산성이거나 염기성일 경우 추출과정에서 화합물이 물층으로 가서 얻어내는데 어려움이 많았다. Hydroxy기를 methanesulfonyl chloride, triethylamine을 사용하여 얼음 중탕하에서 교반함으로써 mesylation 하였으며 potassium thioacetate 사용하여 65°C에서 반응하여 thioacetyl 화합물(138)로 만들었다. 이 thioacetyl화합물을 4N-sodium hydroxide, methanol로 반응함으로써 thiol 화합물(139)을 만들었다.

최종화합물인 1 $\beta$ -methyl-2-thiol계 carbapenem 유도체(141)는 앞에서 최종 합성 방법과 같은 반응과정을 통해 제조할 수 있다 (Scheme 26).

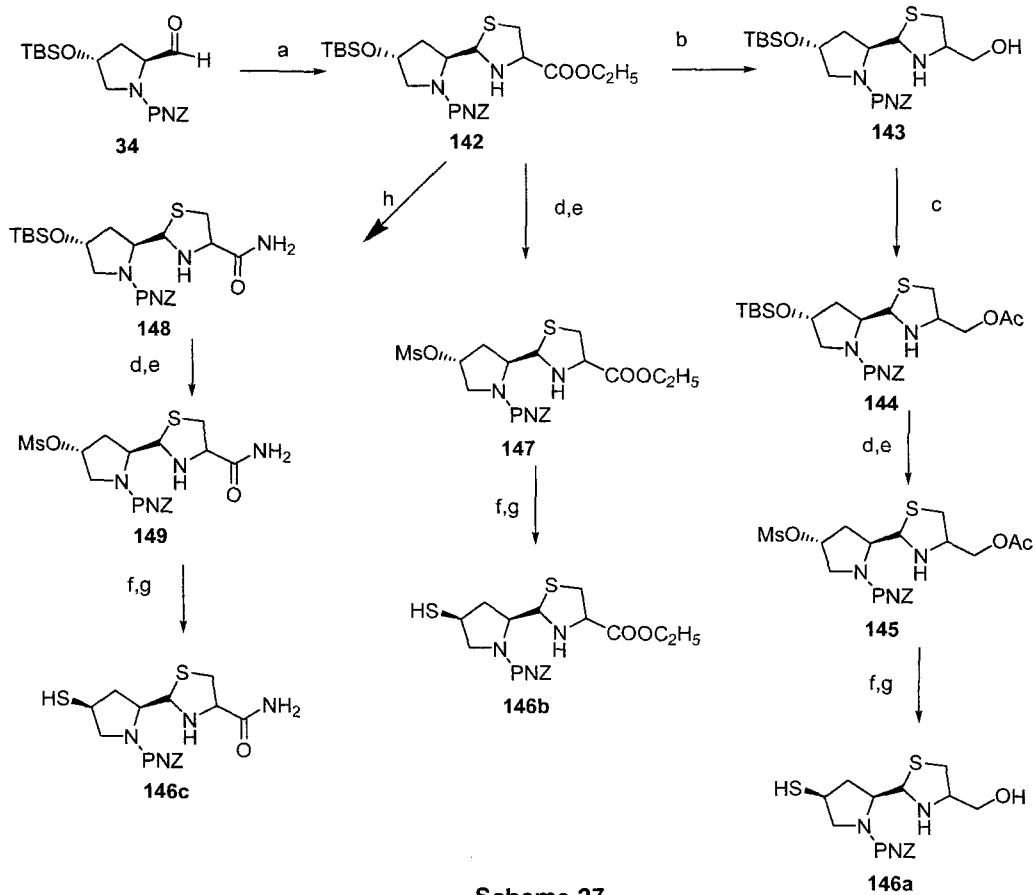


**Scheme 26**

(a) Allylchloroformate, THF/H<sub>2</sub>O/2hr. (b) H<sup>+</sup>, MeOH/reflux. (c) TBSCl/imidazole, DMF/RT. (d) ethylenediamine / trimethylaluminum, toluene/RT. (e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/R-X, CH<sub>3</sub>CN/40°C/2days. (f) 6*N*-HCl, MeOH/RT. (g) MsCl/TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0°C. (h) AcSK, DMF/Toluene / 65°C. (i) 4*N*-NaOH, MeOH/RT

## 8. 티아졸리딘이 치환된 카바페넴유도체 합성

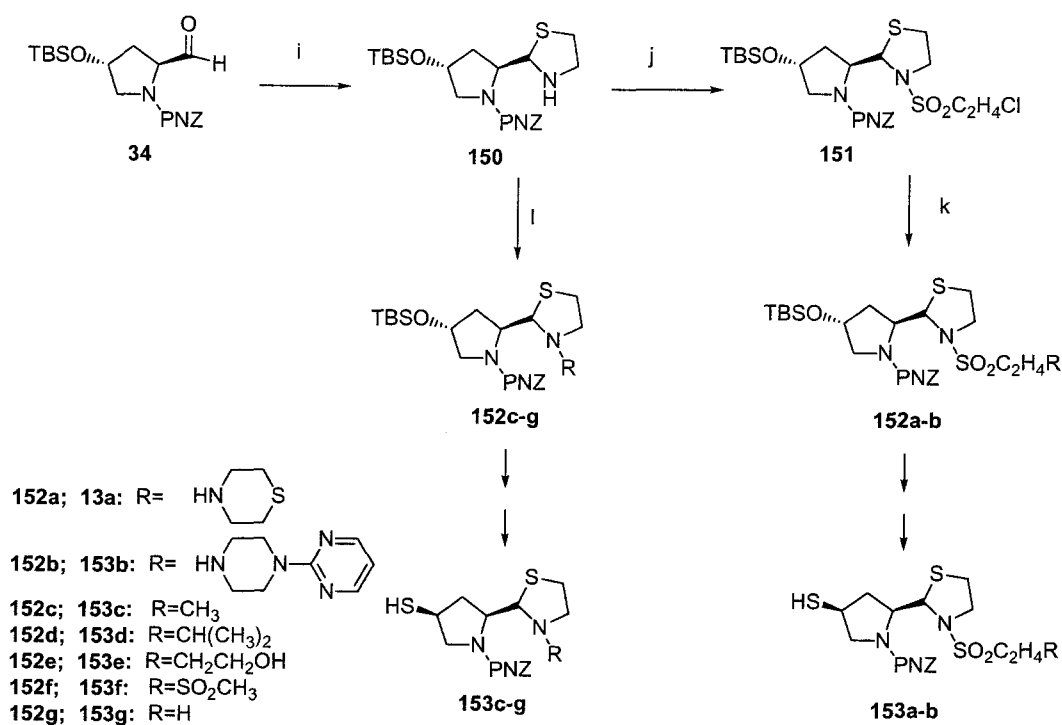
본 연구에서는 4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-formyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**34**)을 출발물질로하여 *L*-cysteine ethyl ester hydrochloride와 반응시켜서 pyrrolidine에 thiazolidine이 치환된 화합물(**142**)을 얻었다. 화합물(**142**)에 치환된 ethyl ester를 sodium borohydride로 환원시켜 알콜유도체(**143**)를 또 ethyl ester를 ammonium hydroxide와 반응시켜 아마이드유도체(**148**)를 합성하였다 (Scheme 27).



(a) *L*-Cysteine ethyl ester hydrochloride, NaHCO<sub>3</sub>, 60% ethanol, -5°C. (b) NaBH<sub>4</sub>, THF:EtOH=4:6, 0°C. (c) (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C. (d) TBAF, THF. (e) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. (f) AcSK, DMF:Toluene=1:1, 70°C. (g) 4N NaOH, MeOH. (h) NH<sub>4</sub>OH, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C.

또한 cysteine을 사용하여 합성된 thiazolidine 화합물(**151**)을 첫번째로 2-bromo ethane sulfonyl chloride로 아실화 시킨 뒤 고리형아민을 반응시켜 원하는 화합물(**152a-b**)을 합성하였고, 두 번째는 여러 가지 alkylhalide를 염기 존재

하에서 알킬화시켜 원하는 화합물(152c-g)을 합성하였다 (Scheme 28).

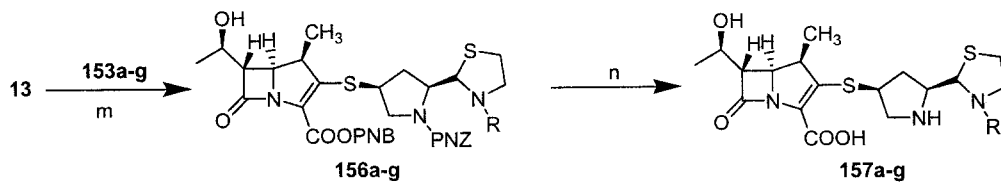
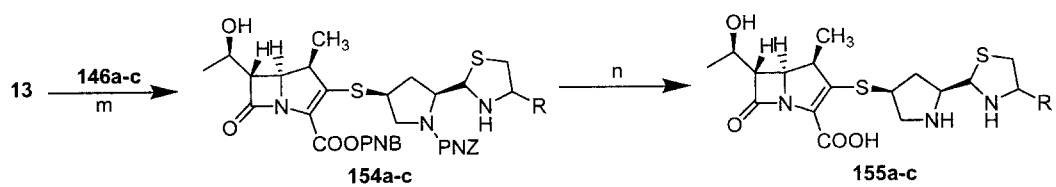


**Scheme 28**

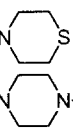
(i) *L*-Cysteine, H<sub>2</sub>O, 95% ethanol. (j) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C. (k) cyclic amine, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60°C (l) RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60°C.

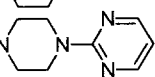
*tert*-Butyldimethylsilyl을 제거하기 위해서 tetrabutyl ammonium fluoride을 THF 상에서 교반함으로써 반응을 완결하였으며 이때 반응 종결 후 hydroxy group을 methane sulfonylchloride, triethylamine을 사용하여 얼음 중탕하에서 교반함으로써 mesylation하였고, potassium thioacetate를 사용하여 65°C에서 반응하여 thioacetyl 화합물로 만들었다. 이 thioacetyl 화합물을 4N-수산화나트륨을 메탄올 용매하에서 반응함으로써 thiol 화합물을 만들었다.

Phosphate 화합물(13)을 염기 존재하에서 티올 유도체(146a-c, 153a-g)와 반응시켜 Protecting된 카바페넴 화합물(154a-c, 156a-g)을 얻었다. 위 유도체와 모체의 합성은 0-5°C의 반응온도에서 염기로서 diisopropyl ethylamine을 사용하였다. 위 화합물을 H<sub>2</sub>와 Pd/C를 사용하여 deprotecting 시킨 뒤 HP-20으로 정제하였다. 이를 냉동 건조 하여 최종화합물(155a-c, 157a-g)을 얻을 수 있었다 (Scheme 29).



**154a; 155a:** R=CH<sub>2</sub>OH  
**154b; 155b:** R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**154c; 155c:** R=CONH<sub>2</sub>

**156a; 157a:** R= O<sub>2</sub>SH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN 

**156b; 157b:** R= O<sub>2</sub>SH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN 

**156c; 157c:** R=CH<sub>3</sub>  
**156d; 157d:** R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH  
**156e; 157e:** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
**156f; 157f:** R=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
**156g; 157g:** R=H

### Scheme 29

(m) Diisopropylethylamine, CH<sub>3</sub>CN. (n) H<sub>2</sub>, Pd/C, THF:H<sub>2</sub>O(1:1)

## 10. 티아졸이 치환된 카바페넴 유도체 합성

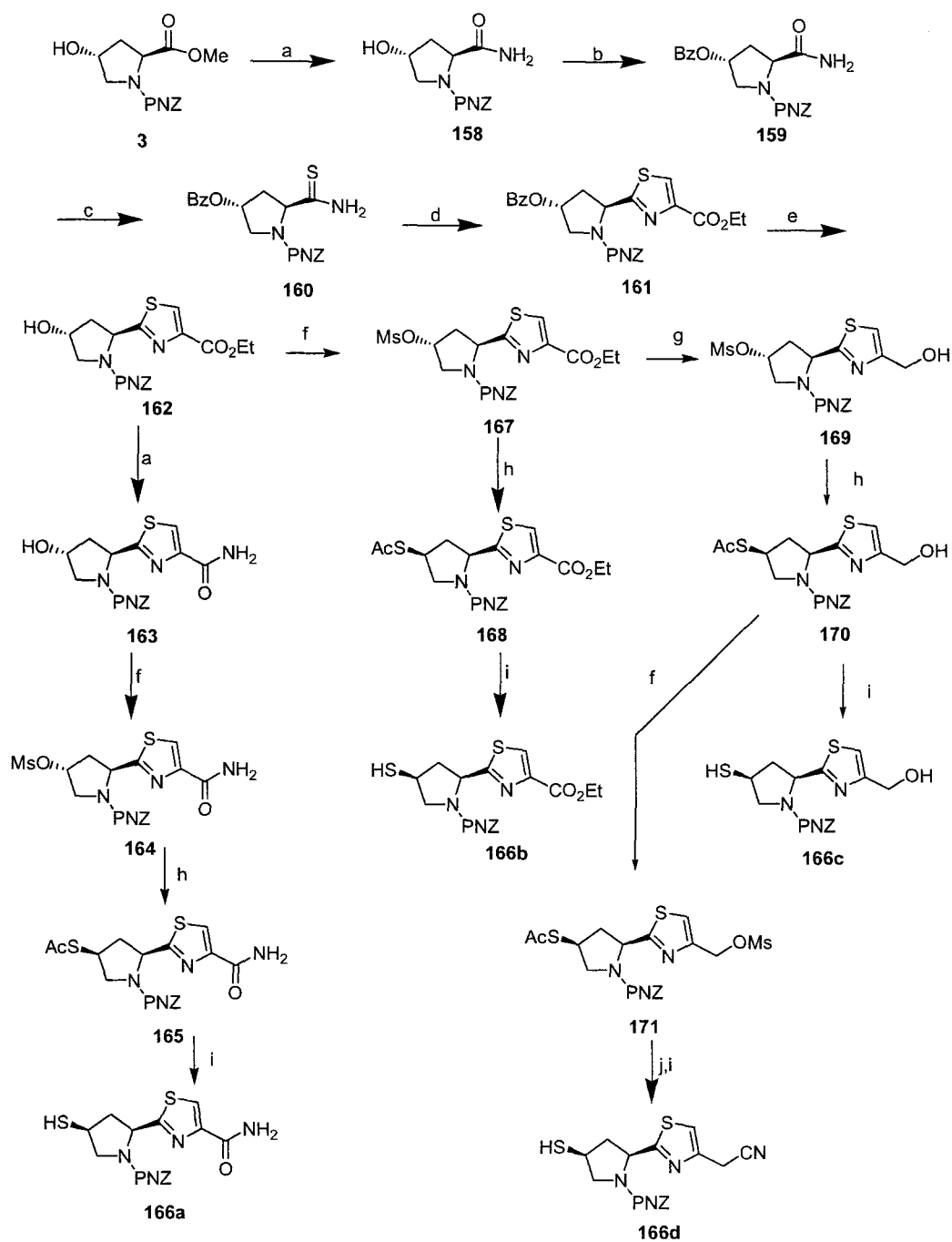
본 연구에서는 4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-methyl ester 1-(4-nitrobenzyl) ester (**3**)을 출발물질로하여 ammonium hydroxide와 반응시킨 후 benzoyl group으로 protecting하였다. Lawsson's reagent로 sulfonyl amide를 합성하였고, ethyl bromopyruvate를 이용하여 thiazole 유도체가 치환된 화합물(**161**)을 얻었다. 화합물(**161**)에 치환된 ethyl ester를 ammonium hydroxide와 반응시킨 화합물(**163**)과 calcium borohydride와 반응시킨 화합물(**169**)을 얻었고, 또한 hydroxy group을 mesylation시킨 후 cyanide로 치환한 화합물도 얻었다. 이들은 모두 potassium thioacetate를 사용하여 65°C에서 반응하여 thioacetyl 화합물로 만든 후, 4N NaOH를 이용하여 thiol 화합물(**166a-d**)를 얻었다 (Scheme 30).

또한 methyl 4-chloroacetoacetate과 methyl 2-chloroacetoacetate을 사용하여 합성된 thiazole 화합물(**172**, **177**)을 얻었고, 치환된 methyl ester를 calcium borohydride로 reduction시켜 화합물(**175**, **180**)을 얻었다. 화합물(**174**)는 ammonium hydroxide과 반응시켜 amide가 치환된 화합물(**176**)을 얻었다. 위의 각 화합물들도 thiol 화합물(**166e-g**)로 만들었다 (Scheme 31).

화합물(**3**)로부터 benzoyl protecting, reduction, mesylation, cyanide로의 치환 반응을 통하여 carbon이 1개 더 늘어난 amide화합물 (**185**)을 얻을 수 있었다. 이후는 앞에서 설명한 방법들과 동일한 방법을 이용하여 화합물(**189a-c**)을 얻었다 (Scheme 32).

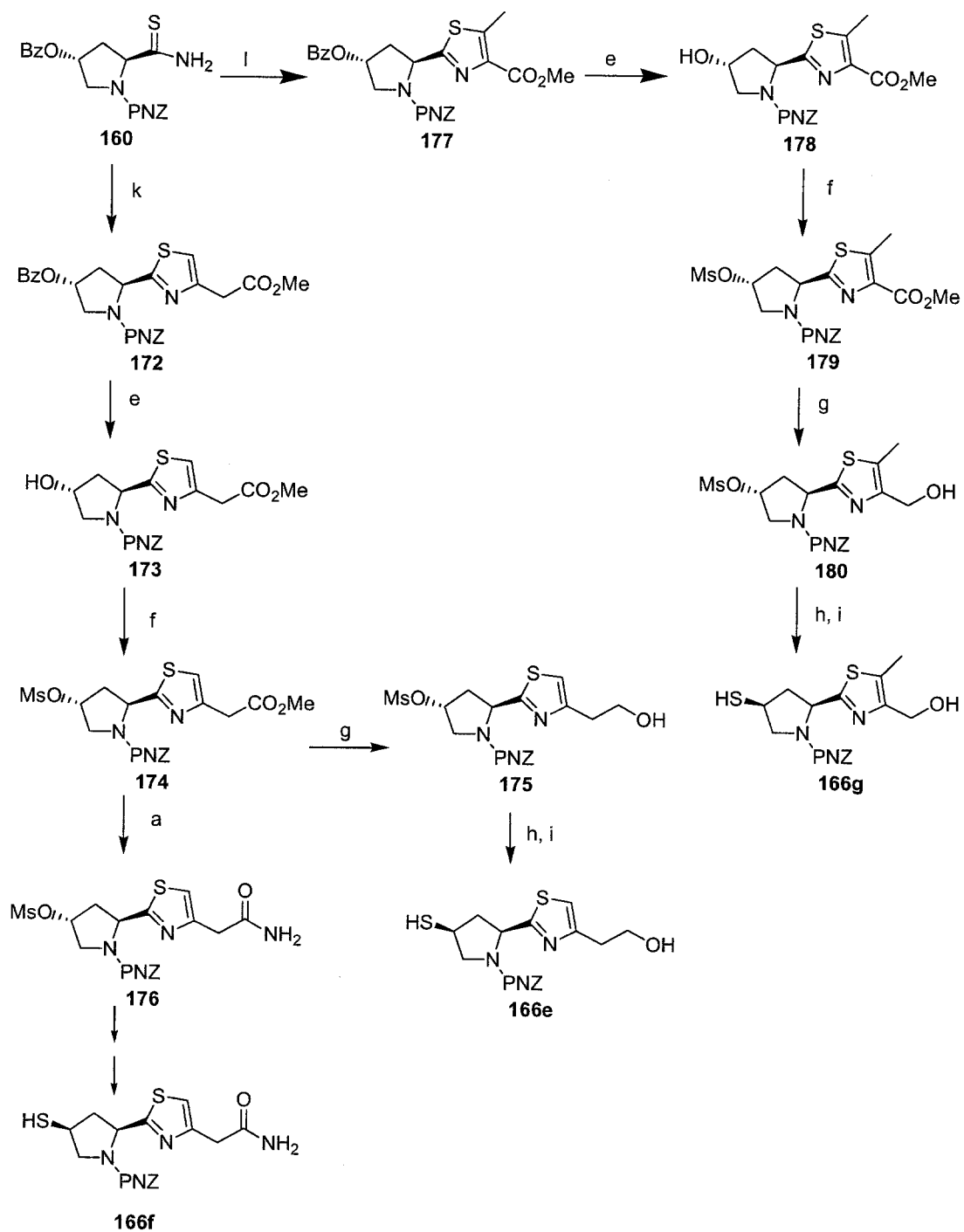
Phosphate 화합물을 염기 존재하에서 티올 유도체(**166a-g**, **189a-c**)와 반응시켜 protecting된 카바페넴 화합물(**198a-g**, **199a-c**)을 얻었다. 위 유도체와 모체의 합성은 0-5°C의 반응온도에서 염기로서 diisopropyl ethylamine을 사용하였다 (Scheme 33). 위 화합물을 H<sub>2</sub>와 Pd/C를 사용하여 deprotecting 시킨 뒤 HP-20으로 정제하였다. 이를 냉동 건조 하여 티아졸이 치환된 최종화합물을 얻을 수 있었다.





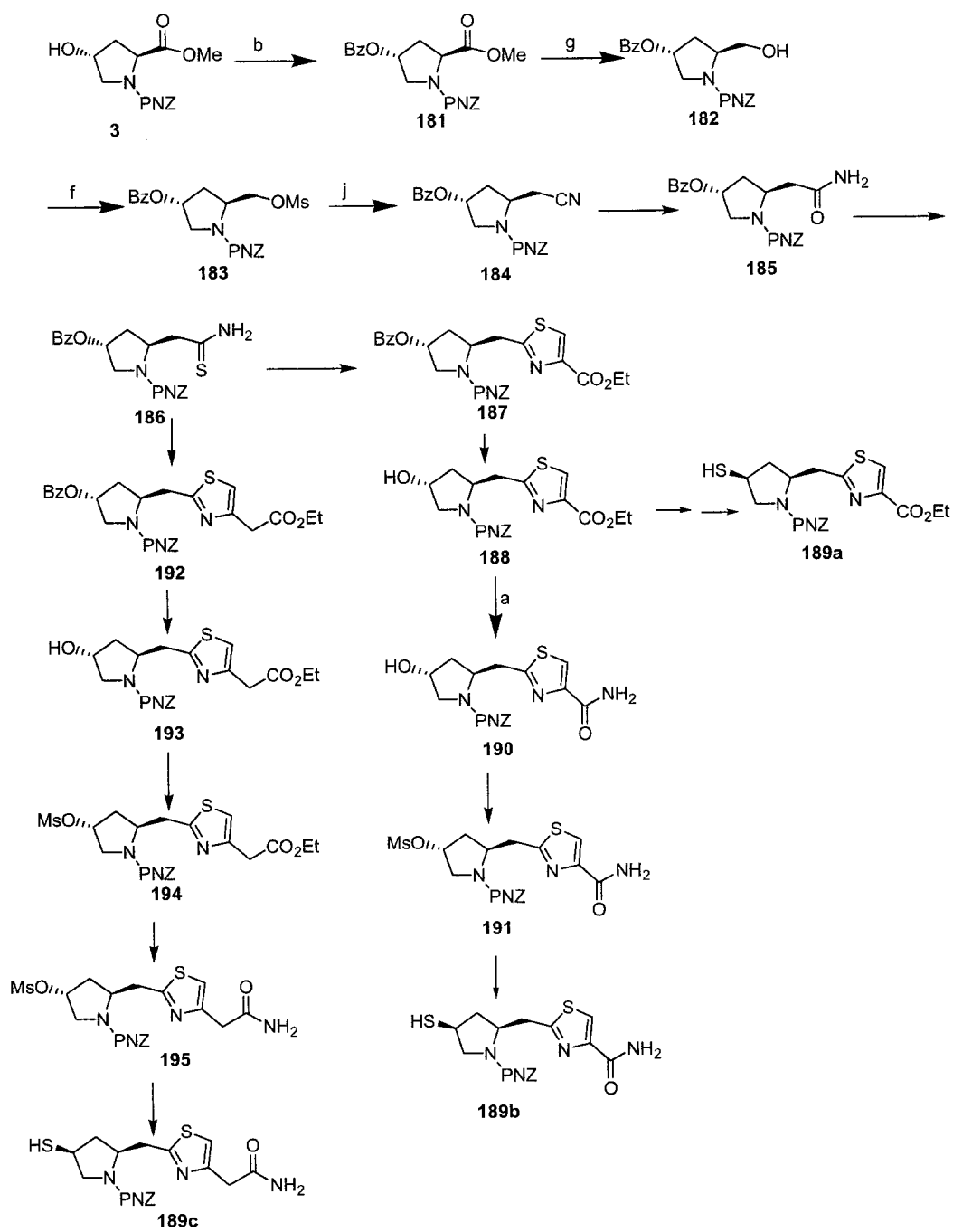
**Scheme 30**

(a)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , MeOH (b) BzCl, Pyridine (c) Lawesson's reagent, THF (d) Ethyl bromopyruvate, EtOH (e) 4N NaOH, MeOH (f) MsCl, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (g)  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ , THF (h) AcSK, DMF:Toluene=1:1 (i) 4N NaOH, MeOH (j) NaCN, DMSO

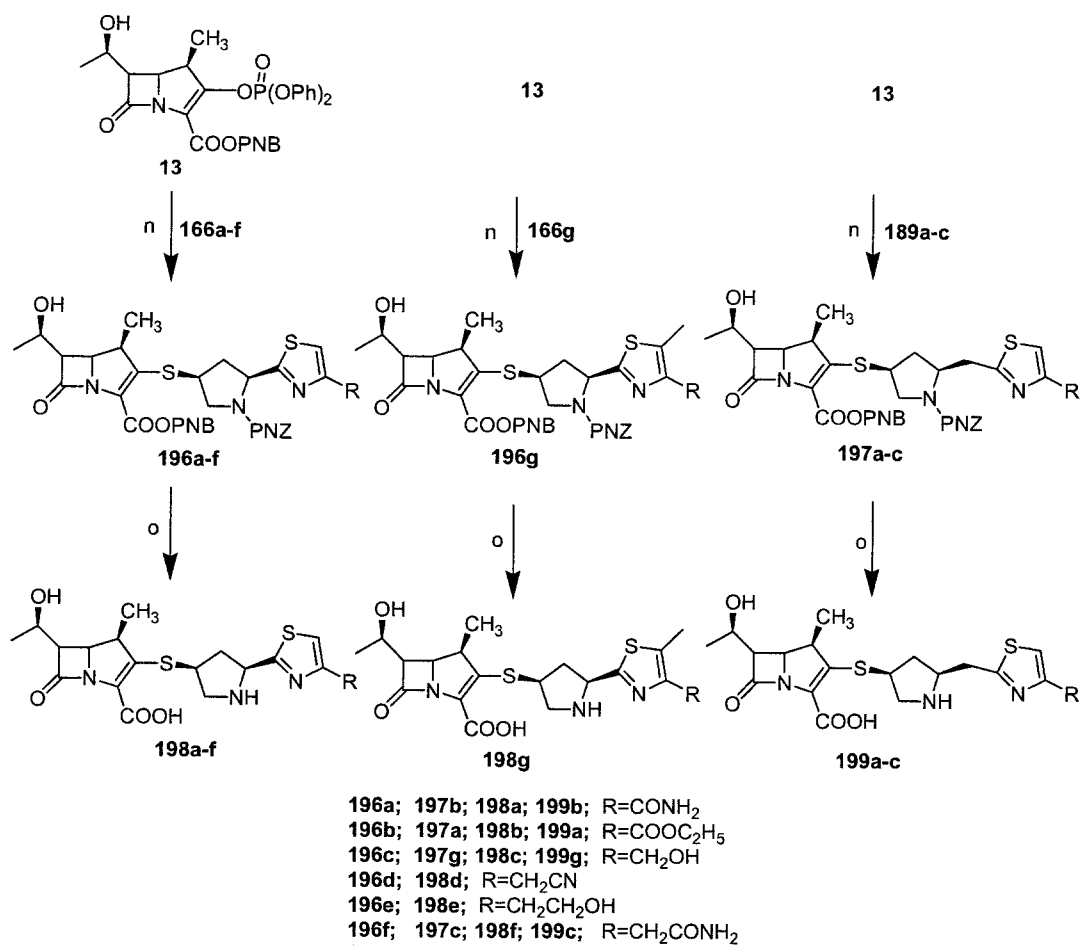


**Scheme 31**

(k) Methyl 4-chloroacetoacetate, MeOH (l) Methyl-2-chloroacetoacetate, MeOH



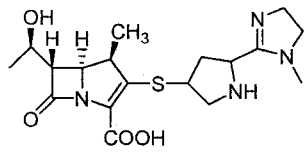
**Scheme 32**



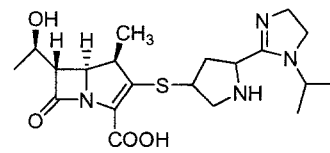
**Scheme 33**

(n) Diisopropylethylamine. (o) H<sub>2</sub>, Pd/C

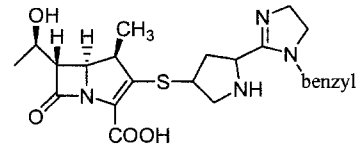




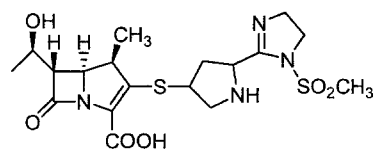
**KJ-99-09**



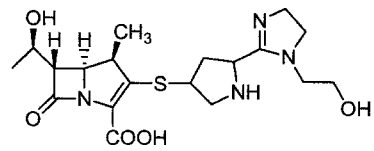
**KJ-99-10**



**KJ-99-11**



**KJ-99-12**



**KJ-99-13**

**Fig. 13** 이미다졸린고리가 치환된 카바페넴유도체들

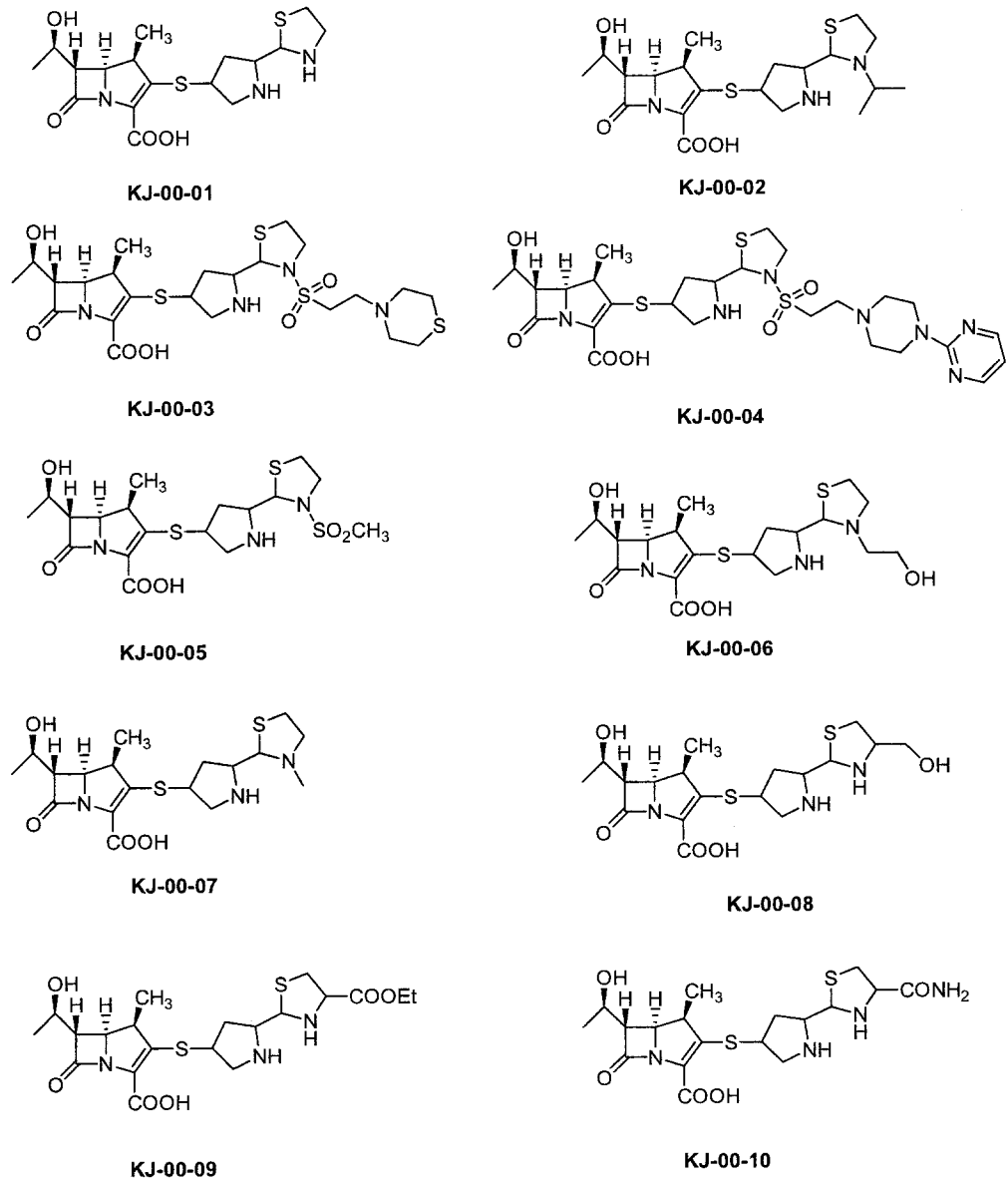
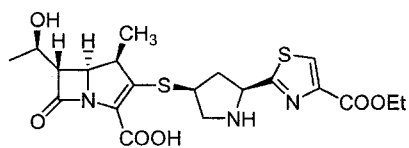
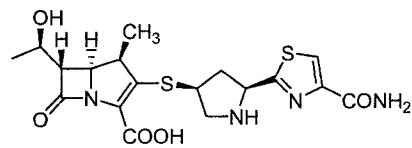


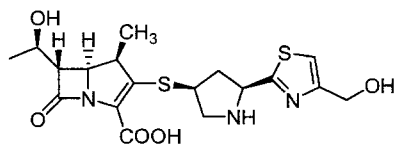
Fig. 14 티아졸리딘고리가 치환된 카바페넴유도체들



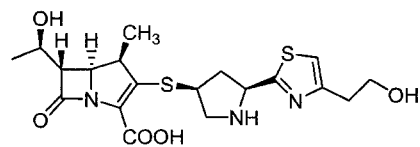
KJ-01-01



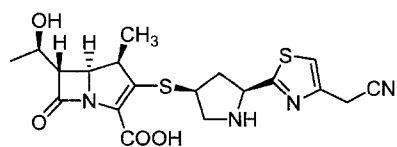
KJ-01-02



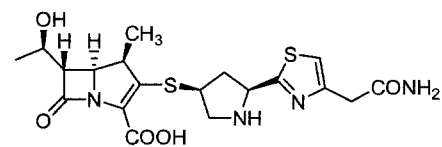
KJ-01-03



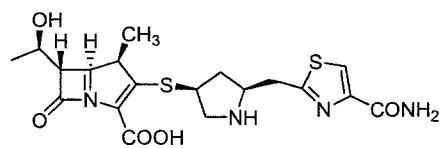
KJ-01-04



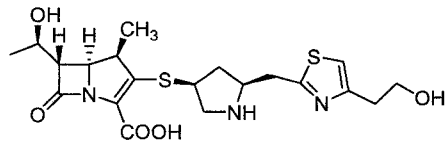
KJ-01-05



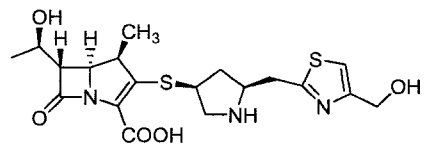
KJ-01-06



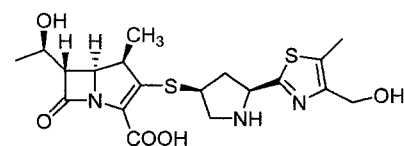
KJ-01-07



KJ-01-08



KJ-01-09



KJ-01-10

Fig. 15 티아졸고리가 치환된 카바페넴유도체들



Table 19. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					
		KJ-99-01	KJ-99-02	KJ-99-03	KJ-99-04	KJ-99-05	Imipenem
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.049	0.049	0.013	0.025	0.013	0.004
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.013	0.098	0.098	0.025	0.013	0.004
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	6.25	25,000	6,250	6,250	6.250	1,563
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.098	0.098	0.098	0.098	0.049	0.013
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.195	0.195	0.098	0.195	0.098	0.013
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.098	0.391	0.098	0.098	0.098	0.013
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.013	0.195	0.781	0.391	0.049	0.098
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.049	0.098	0.195	0.195	0.098	0.098
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.098	0.098	0.195	0.391	0.049	0.098
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.098	0.391	0.391	0.195	0.098	0.195
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.013	0.195	0.195	0.391	0.098	0.195
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	1.563	12.5	25.0	25.0	1,563	0.781
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	3.125	12.5	12.5	25.0	1,563	1,563
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	3.125	6.250	12.5	25.0	1,563	0.781
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.198	0.391	0.781	3,125	0.391	0.098
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.198	0.391	0.781	0.195	0.195	0.781
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.098	0.098	0.195	0.098	0.195	0.391
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.391	0.391	0.391	0.195	0.195	0.391
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.098	0.098	0.195	0.391	0.391	0.195
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.098	0.195	0.195	0.098	0.049	0.098

Table 20. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
		KJ-99-06	KJ-99-07	KJ-99-08	Meropenem	Imipenem
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.025	0.013	0.025	0.013	0.004
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.025	0.013	0.049	<0.002	0.004
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	3,125	25	1,563	12,500	1,563
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.098	0.195	0.195	0.098	0.013
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.049	0.391	0.391	0.098	0.013
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.025	0.195	0.391	0.098	0.007
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.098	0.195	0.098	0.013	0.098
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.098	0.391	0.195	0.025	0.195
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.098	0.391	0.391	0.025	0.391
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.098	0.391	0.195	0.025	0.195
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.195	0.195	0.098	0.025	0.098
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	3,125	12.5	25.0	0.195	0.391
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	3,125	6.25	50.0	0.195	0.781
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	1,563	6.25	50.0	0.391	0.781
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.195	1,563	1,563	0.049	0.195
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.391	0.391	0.781	0.025	0.781
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.049	0.391	0.195	0.049	0.195
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.025	0.391	0.098	0.049	0.098
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.195	0.781	0.391	0.025	0.049
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.025	0.195	0.198	0.025	0.098

Table 21. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration(µg/mL)					
		KJ-99-09	KJ-99-10	KJ-99-11	KJ-99-12	KJ-99-13	KJ-99-14
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.013	0.195	0.013	0.013	0.013	0.004
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.013	0.098	0.007	0.013	0.013	0.004
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	6.25	25,000	6,250	6,250	6.250	1,563
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.098	0.781	0.098	0.098	0.049	0.013
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.195	0.781	0.098	0.195	0.098	0.013
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.098	0.785	0.098	0.098	0.098	0.013
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.013	0.195	0.781	0.013	0.049	0.098
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.025	0.781	3,125	0.025	0.098	0.098
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.025	0.098	1,563	0.013	0.049	0.098
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.025	0.391	3,125	0.013	0.098	0.195
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.013	0.195	3,125	0.013	0.098	0.195
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	6.250	25,000	100,000	0.391	1,563	0.781
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	1.563	25,000	100,000	0.391	1,563	1,563
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	1.563	25,000	100,000	0.391	1,563	0.781
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.198	3,125	6,250	0.198	0.391	0.098
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.049	0.391	0.781	0.049	0.195	0.781
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.098	1,563	1,563	0.049	0.195	0.391
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.049	0.781	0.391	0.025	0.195	0.391
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.049	3,125	0.391	0.049	0.049	0.195
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.013	0.195	1,563	0.013	0.049	0.098

Table 22. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					
		KJ-00-01	KJ-00-02	KJ-00-03	KJ-00-04	KJ-00-05	KJ-00-06
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.013	0.195	0.013	0.013	0.007	0.013
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.013	0.098	0.007	0.013	0.007	0.004
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	25.0	25,000	6,250	6,250	6.250	6.250
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.198	0.781	0.098	0.098	0.049	0.098
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.195	0.781	0.098	0.195	0.049	0.098
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.195	0.785	0.098	0.098	0.049	0.781
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.195	0.195	0.781	0.391	0.025	1.563
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.391	0.781	3,125	1,563	0.025	1.563
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.391	0.098	1,563	0.391	0.025	0.781
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.198	0.391	3,125	1,563	0.049	0.781
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.198	0.195	3,125	1,563	0.049	0.781
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	12.5	25,000	100,000	100,000	3.125	0.781
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	6.25	25,000	100,000	100,000	1.563	1,563
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	6.25	25,000	100,000	100,000	1.563	0.781
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	1.563	3,125	6,250	3,125	0.391	0.098
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.391	0.391	0.781	0.195	0.195	0.781
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.781	1,563	1,563	1,563	0.195	0.391
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.391	0.781	6,250	3,125	0.195	0.391
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.781	3,125	6,250	6,250	0.391	0.195
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.198	0.195	1,563	0.781	0.049	0.098

Table 23. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					
		KJ-00-07	KJ-00-08	KJ-00-09	KJ-00-10		
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.013	0.007	0.003	0.013		
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.013	0.007	0.007	0.013		
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	6.25	3.125	6,250	6,250		
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.098	0.049	0.098	0.013		
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.195	0.195	0.098	0.049		
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.098	0.098	0.098	0.049		
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.013	0.025	0.025	0.013		
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.025	0.013	0.198	0.049		
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.025	0.013	0.025	0.013		
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.025	0.013	0.098	0.049		
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.013	0.013	0.098	0.049		
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	0.781	1.563	12.5	0.781		
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	0.781	1.563	12.5	0.781		
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	0.391	1.563	12.5	0.781		
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.198	0.391	0.781	0.198		
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.049	0.391	0.195	0.195		
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.098	0.098	0.195	0.195		
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.049	0.049	0.195	0.195		
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.049	0.049	0.781	0.195		
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.013	0.013	0.049	0.025		

Table 24. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration(µg/mL)					
		KJ-01-01	KJ-01-02	KJ-01-03	KJ-01-04	KJ-01-05	Imipenem
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.007	0.007	0.007	0.025	0.013	0.004
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.007	0.007	0.007	0.025	0.013	0.004
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	6.25	1.563	3.125	6,250	3.125	1,563
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.098	0.025	0.049	0.098	0.049	0.013
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.195	0.098	0.098	0.195	0.098	0.013
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.098	0.025	0.098	0.025	0.049	0.013
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.013	0.025	0.049	0.025	0.025	0.098
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.013	0.025	0.025	0.098	0.025	0.098
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.025	0.098	0.025	0.049	0.049	0.098
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.025	0.025	0.013	0.049	0.025	0.195
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.013	0.025	0.013	0.049	0.013	0.195
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	1.563	3.125	3.125	12.50	6.25	0.781
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	1.563	3.125	3.125	6.125	6.25	1,563
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	1.563	3.125	3.125	6.125	3.125	0.781
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.198	0.781	0.391	0.781	0.781	0.098
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.049	0.049	0.049	0.098	0.025	0.781
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.098	0.049	0.025	0.098	0.098	0.391
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.049	0.049	0.049	0.049	0.098	0.391
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.049	0.098	0.049	0.198	0.098	0.195
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.013	0.013	0.013	0.025	0.025	0.098

Table 25. 카바페넴 유도체의 MIC data

STRAINS		Minimal Inhibitory Concentration( $\mu\text{g/mL}$ )					
		KJ-01-06	KJ-01-07	KJ-01-08	KJ-01-09	KJ-01-10	Imipenem
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.195	0.007	0.013	0.007	0.025	0.004
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.195	0.004	0.013	0.004	0.025	0.004
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	6.25	6.25	6,250	6,250	6.250	1,563
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.098	0.049	0.098	0.098	0.098	0.013
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.195	0.049	0.391	0.195	0.391	0.013
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.025	0.049	0.195	0.098	0.098	0.013
7	<i>Escherichia coli</i> 055	0.025	0.025	0.195	0.098	0.049	0.098
8	<i>Escherichia coli</i> DCO	0.025	0.049	0,391	0.049	0.098	0.098
9	<i>Escherichia coli</i> DC2	0.049	0.025	0.391	0.098	0.049	0.098
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.025	0.025	0.391	0.049	0.098	0.195
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.049	0.025	0.198	0.098	0.098	0.195
12	<i>Psudemonas aeruginosa</i> 9027	6.25	1.563	50.00	6.250	12.5	0.781
13	<i>Psudemonas aeruginosa</i> 1592E	3.125	0.781	25,00	3.125	25.0	1,563
14	<i>Psudemonas aeruginosa</i> 1771	6.25	1.563	25.00	6.250	25.0	0.781
15	<i>Psudemonas aeruginosa</i> 1771M	0.781	0.391	3.125	0.781	3.125	0.098
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.049	0.098	0.195	0.098	0.195	0.781
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.098	0.098	0.195	0.098	0.195	0.391
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.049	0.049	0.195	0.098	0.195	0.391
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.098	0.049	0.391	0.049	0.391	0.195
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.013	0.025	0.098	0.049	0.049	0.098

## 제 2 절 실험 내용

### (2*S*,4*R*)-2-Carboxy-4-hydroxy-1-*p*-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (2)

*trans*-4-Hydroxy-*L*-proline 1 (13.0 g, 0.10 mol)를 2*N*-NaOH (100 mL)에 녹인 후 *p*-nitrobenzyl chloroformate (23 g, 0.11 mol)를 THF (30 mL)에 녹여 0 °C에서 적가하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 물 층을 EtOAc와 MC로 세척하여 불순물을 제거하고 물 층에 2*N*-HCl을 가하여 산성화 (pH=2)하고 EtOAc로 추출 한 다음 EtOAc층을 건조, 감압 농축하고 diethyl ether (300 mL)로 결정화하여 생성물 2을 얻는다.

수율 31 g (90%); white crystals; mp 134-136 °C; IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3300, 1738, 1660, 1605, 1520;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 and 8.28 (d, 1H), 7.58 and 7.61 (d, 1H), 5.1-5.4 (quin, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.1 (m, 1H).

### (2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-2-*p*-methoxybenzyloxycarbonyl-1-*p*-nitrobenzyloxy-carbonyl pyrrolidine (3)

화합물 2 (32 g, 0.1 mol)를 DMF 200 mL에 녹이고 TEA 27 mL (0.2 mol)을 가한 후 *p*-methoxybenzyl chloride 28.2 g (0.18 mol)를 실온에서 적가한 후 서서히 가온하여 60 °C에서 12시간 동안 가열 교반하였다. 반응 종료 후 냉각시키고 EtOAc 200 mL로 추출 한 다음 물로 5회 세척 한 후 EtOAc층을 건조, 감압농축하고 ether 300 mL로 결정화하여 생성물 3을 얻는다.

수율 35 g (80%); pale yellow crystals; mp 83-85 °C; IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3430, 1735, 1705, 1510;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 and 8.2 (d, 1H), 7.32 and 7.55 (d, 1H), 7.18 and 7.25 (d, 1H), 6.75 and 6.85 (d, 1H), 5.03-5.38 (quin, 4H), 4.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.68 (bs, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.1 (m, 1H).

### (2*S*,4*S*)-4-Acetylthio-2-*p*-methoxybenzyloxycarbonyl-1-*p*-nitrobenzyloxy-carbonyl pyrrolidine (4)

화합물 3 (50.8 g, 0.10 mol)를 DMF와 toluene 1:1 혼합액 500 mL에 용해시킨 후 pot. thioacetate 23 g (0.2 mol)를 가하여 60 °C에서 3시간 동안 가열 교반하였다. 반응 종료 후 냉각시키고 ether 300 mL로 추출 후 물로 5회 세척 한 다음 ether 층을 건조, 감압 농축하여 생성물 4를 얻고 정제 없이 다음 반응으로 진행하였다.

수율 41 g (81%); brown oil; IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$  1740, 1715, 1520;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15-8.28 (dd, 4H), 7.45-7.60 (dd, 4H), 5.15-5.39 (quin, 4H), 4.45 (t, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (t, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m,



1H).

**(2S,4S)-4-Acetylthio-2-carboxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (5)**

화합물 4 (49.0 g, 0.10 mol)에 TFA (200 mL)을 가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 감압 농축하여 TFA를 제거하고 남은 잔사를 THF (100 mL)에 녹인 후 포화중조수로 중화시키고 물 (200 mL)로 추출하였다. 이 물 층을 MC (300 mL)와 EtOAc (300 mL)로 세척 한 후 물 층을 다시 2N-HCl로 산성화 (pH=2)하고 EtOAc로 추출하여 물과 소금물로 세척 한 후 EtOAc층을 건조, 감압 농축하여 생성물 5를 얻었다.

수율 25 g (80%); yellow oil; IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  1725, 1685, 1660;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15-8.25 (dd, 2H), 7.45-7.55 (dd, 2H), 5.10-5.36 (quin, 2H), 4.48 (t, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (m, 1H).

**mono-p-Nitrobenzylmalonate**

Meldrum's acid (14.4 g, 0.10 mmol)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 mL)에 녹인 후 p-nitrobenzyl alcohol (18.3 g, 0.12 mmol)을 가하여 24시간 동안 가열 교반하였다. 반응 종료 후 감압 농축하고 남은 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 한 후 MC로 세척하고 수용액 층을 0 °C에서 2N-HCl로 산성화 (pH=2)하여 EtOAc로 추출 한 다음 물과 소금물로 세척하고 EtOAc층을 건조, 감압 농축하여 흰색 결정 21g (88%)을 얻었다.

**mono-p-Nitrobenzylmalonate magnesium salt**

화합물 mono-p-nitrobenzylmalonate (14.6 g, 0.061 mol)을 THF (130 mL)에 녹이고 15분 후 magnesium ethoxide (3.54 g, 0.031 mol)를 가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 녹지 않은 불용물은 제거하고 맑은 액을 감압 농축하여 정제 없이 다음 반응으로 진행 하였다.

**(3S,4S)-3-[(R)-1-(t-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-[(R)-1-(p-nitrobenzyl-acetoxy)-carboxyethyl]-azetidin-2-one (9)**

(3R,4R)-3-[(R)-1-(t-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-[(R)-1-carboxyethyl]-2-azetidinone 8 (15.0 g, 0.05 mol)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 mL)에 현탁시키고 상온에서 carbodiimidazole (9.73 g, 0.06 mol)를 가하여 30분 동안 교반한 후 mono-p-nitrobenzylmalonate magnesium salt (30.0 g, 0.06 mol)을 가하여 60 °C에서 3시간 동안 가열 교반하였다. 반응 종료 후 감압 농축하여 정제 없이 다음 반응으로 진행하였다.

**(3S,4S)-3-[(R)-1-Hydroxyethyl]-4-[(R)-1-(p-nitrobenzylacetoxy)carboxyethyl]azetid-2-one (10)**

화합물 9 (0.05 mol)를 MeOH (100 mL)에 용해한 후 6N-HCl (60 mL)을 가하여 실온에서 2시간 동안 교반 하였다. 반응 종료 후 0.1N-K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (120 mL)을 가한 다음 0 °C에서 10%-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 pH=8 정도로 중화하고 감압 농축하여 MeOH을 제거하였다. 남은 잔사를 EtOAc로 추출하여 물로 세척 한 다음 EtOAc층을 건조, 감압 농축하고 diethyl ether/hexane (1:1) 100 mL로 결정화 하여 80% 수율로 14.6 g을 얻는다.

Colorless crystal.

**(3S,4S)-3-[(R)-1-Hydroxyethyl]-4-[(R)-1-methyl-3-diazo-3-p-nitrobenzoyloxycarbonyl-2-oxopropyl]azetid-2-one (11)**

화합물 10 (14.6 g, 0.04 mol)을 CH<sub>3</sub>CN (100 mL)에 용해한 후 tosylazide (14.5 g, 0.07 mol)을 가하여 10분 동안 교반하고 TEA 9.5 mL (0.07 mol)을 적가하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/Hex=3/1)로 정제하여 82%의 수율로 13.0 g을 얻는다.

Yellow oil.

**PMB (1R,5S,6S)-2-(diphenylphosphoryloxy)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (13)**

화합물 11 (13.0 g, 0.033 mol)에 EtOAc와 Hex 3:1 혼합액 (100 mL)을 가하여 가열 교반 후 rhodium acetate dimer를 촉매량 가하여 2시간 동안 가열 교반하였다. 반응 종료 후 chacoal (2 g)을 가하여 rhodium acetate dimer를 제거하고 celite여과 후 감압 농축하였다. 남은 잔사를 CH<sub>3</sub>CN (100 mL)에 녹인 후 N,N-diisopropylethylamine (6.7 mL, 0.038 mol)을 가하고 diphenylchlorophosphate (9.0 g, 0.036 mol)을 가하여 1시간 동안 교반하고 다음 반응으로 진행 하였다.

**Allyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(allylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17f')**

화합물(28) (100 mg, 0.173 mmol)를 DMF (3 mL)에 녹인 다음 dithiocarbamate (0.346 mmol, 2.0 eq)를 가하고 30분 동안 저었다. Ethyl acetate 30 mL를 가하여 물히고 얼음물 15 mL를 가하였다. 유기층을 분리한다음 증류수 (10 mL)로 씻어주고 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 연한갈색의 액체를 얻었다 (85%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.26 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.35 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.88 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 3H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.61-3.97 (m, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 2H), 4.60-4.87 (m, 4H), 5.21-5.48 (m, 6H), 5.89-6.04 (m, 3H), 8.71 (brs, 1H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(dimethylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17a')**

수득율; 86%,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.28 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.37 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.22-3.82 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.60-4.90 (m, 4H), 5.23-5.51 (m, 4H), 5.91-6.06 (m, 2H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(diethylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17b')**

수득율; 89%,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.26-1.38 (m, 12H), 1.93 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 3.97-4.14 (m, 6H), 4.19-4.32 (m, 2H), 4.58-4.84 (m, 4H), 5.20-5.44 (m, 4H), 5.89-6.02 (m, 2H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(*N*-morpholinothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17c')**

수득율; 88%,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.26 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.37 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.94 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.22-3.48 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 4H), 3.90-4.40 (m, 10H), 4.57-4.86 (m, 4H), 5.23-5.41 (m, 4H), 5.91-6.03 (m, 2H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(3-hydroxypyrrolidinylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17d')**

수득율; 65%,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.25 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.34 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.89-2.24 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.21-3.40 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.60-4.39 (m, 11H), 4.60-4.85 (m, 4H), 5.21-5.48 (m, 4H), 5.90-6.02 (m, 2H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(methylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17e')**

수득율; 80%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.27 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.36 (d, 3H, *J*=6.2 Hz), 1.91 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.21-3.45 (m, 3H), 3.27 (d, 3H, *J*=2.4 Hz), 3.55 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 4.62-4.87 (m, 4H), 5.25-5.48 (m, 4H), 5.89-6.04 (m, 2H), 8.93 (brs, 1H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(*N*-morpholinylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17g')**

수득율; 70%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.24 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.33 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.90 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.21-3.39 (m, 3H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.72-3.98 (m, 8H), 3.98-4.38 (m, 6H), 4.60-4.86 (m, 4H), 5.21-5.46 (m, 4H), 5.89-6.01 (m, 2H), 8.55 (brs, 1H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(piperidinethiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17h')**

수득율; 89%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.26 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.35 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.60-1.86 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.61-4.41 (m, 10H), 4.61-4.86 (m, 4H), 5.21-5.48 (m, 4H), 5.91-6.04 (m, 2H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(2-hydroxyethylethylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17i')**

수득율; 73%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.25-1.37 (m, 9H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.80-4.25 (m, 11H), 4.29-4.49 (m, 1H), 4.60-4.85 (m, 4H), 5.20-5.47 (m, 4H), 5.90-6.03 (m, 2H).

**Allyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(benzylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17j')**

수득율; 78%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.26 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.36 (d, 3H, *J*=6.2 Hz), 1.91 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 3H), 3.55-4.16 (m,

4H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.55-5.06 (m, 6H), 5.28-5.49 (m, 4H), 5.89-6.04 (m, 2H), 8.96 (brs, 1H).

**Allyl (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(diallylaminothiocarbonylthio)methyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (17k')**

수득율; 86%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.26 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.36 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.88-1.92 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.46-3.91 (m, 3H), 3.95-4.17 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 4.60-4.88 (m, 6H), 5.20-5.49 (m, 8H), 5.80-6.03 (m, 4H).

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(Allylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17f)**

화합물(17f') (0.12 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL)에 녹인 다음 0 °C로 냉각시킨 후 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 5 mg 및 Bu<sub>3</sub>SnH (83.8 mg, 0.28 mmol)를 가하고 30분 동안 저었다. 실온으로 온도를 올리고 30분 동안 더 저었다. 증류수 (30 mL x 2)로 추출한 다음 수용액 층을 동결건조하여 연노란색의 무정형의 고체를 얻었다. 15% acetonitrile 수용액을 용리액으로 사용하여 MPLC법으로 분리하여 흰색의 무정형의 고체를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.08 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.15 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.70 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 3H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 2H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.74-5.84 (m, 1H).

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(Dimethylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17a)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.12 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.19 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.78 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.21-3.39 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.60-3.76 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H).

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(Diethylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17b)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.11-1.23 (m, 12H), 1.74 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 4H), 3.90-3.99

(m, 4H), 4.00-4.17 (m, 2H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(*N*-Morpholinothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17c)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.69 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 7H), 3.86-4.05 (m, 4H), 4.08-4.25 (m, 3H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(3-Hydroxypyrrolidinylaminothiocarbonylthio)-methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17d)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.74 (m, 1H), 1.92-2.26 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 3.19-3.37 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.59-3.85 (m, 5H), 3.86-4.02 (m, 3H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.48-4.55 (m, 1H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(Methylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17e)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.18 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.74 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 3H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.86-4.02 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(*N*-Morpholinylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17g)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.75 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.22-3.36 (m, 3H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.63-3.82 (m, 5H), 3.86-4.07 (m, 5H), 4.08-4.16 (m, 2H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(Piperidinothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17h)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.45-1.55 (m, 6H), 1.74 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.22-3.37 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.65-3.86 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 4.06-4.25 (m, 3H).

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(2-Hydroxyethylethylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17i)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10-1.22 (m, 9H), 1.77 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.21-3.39 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 6H), 3.91 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.08-4.20 (m, 2H).

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(Benzylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17j)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.07 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.15 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.62 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.10-3.35 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.48-3.99 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H).

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(Diallylaminothiocarbonylthio)methyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (17k)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.12 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.21 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.76 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.22-3.42 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.69-3.96 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 2H), 4.61-4.83 (m, 4H), 5.11-5.33 (m, 4H), 5.78-5.91 (m, 2H).

**(2S, 4R)-1-Allyloxycarbonyl-4-hydroxyproline (18)**

*trans*-4-Hydroxy-*L*-proline (1) 30.17 g (231.9 mmol)을 2N NaOH (253 mL)에 용해하고 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mL에 용해한 allyloxycarbonyl chloroformate 27.8g (231.9 mmol)을 0 °C에서 5 °C를 유지하면서 서서히 적가하였다. 이 상태에서 2시간 가량 저어준 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70 mL와 2N NaOH 50 mL로 추출해 주었다. 수용액을 1L 플라스크에 옮긴 다음 진한 황산 40 g으로 산성화시켜 결정을 얻어내었다. 여과 후 증류수로 결정을 씻어 주고 감압하에서 건조시켜 미백색의 고체 **18** (48.9 g, 228 mmol, 98%)를 얻었다.

**(3R,5S)-5-Methoxycarbonyl-3-hydroxy-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (19)**

화합물 **18**을 methanol 250 mL로 용해하고 acetyl chloride 24.3 mL를 적가해 주었다. 약 8시간 가량 환류 교반한 후 용매를 감압증류로 제거해주었다. 반응물을 냉각하고 얼음물 100 mL와 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 저어준 뒤 ethyl acetate로

추출했다. 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주고 미백색의 액체 (49.8 g, 217.6 mmol, 95%)를 얻었다.

**(3*R*,5*S*)-3-Methanesulfonyloxy-5-methoxycarbonyl-1-(allyloxycarbonyl)-pyrrolidine (20)**

화합물(19) 11.5 g (50.0 mmol)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL)로 용해하고 0 °C로 냉각시킨 후 triethylamine 8.2 mL (60.0 mmol, 1.2 eq)을 천천히 적가했다. 약 1분간 교반시킨 다음 methanesulfonyl chloride 4.84 mL (60.0 mmol, 1.2 eq)를 천천히 적가했다. 온도를 실온까지 올려 약 2시간 가량 교반시켰다. 감압 증류하여 용매를 제거해 준 뒤 얼음물 150 mL를 가하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 이를 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거하고 미백색의 액체 14.9 g (48.5 mmol, 97%)를 얻었다.

**(3*R*,5*S*)-5-Hydroxymethyl-3-methanesulfonyloxy-1-(allyloxycarbonyl)-pyrrolidine (21)**

화합물(20) 12.4 g (40.5 mmol)을 무수 THF 70 mL로 용해하고 0 °C로 냉각시킨 후 lithium chloride 3.43 g (80.9 mmol, 2 eq), sodium borohydride 3.06 g (80.9 mmol, 2 eq)을 넣어 주었다. 약 15분간 교반시킨 다음 무수 ethanol 140 mL를 0 °C를 유지하면서 천천히 적가했다. 온도를 실온까지 올려 약 4시간 가량 교반시켰다. 용기를 0 °C까지 냉각시킨 다음 10% citric acid 수용액으로 액의 pH를 4까지 맞춘 뒤 감압 증류하여 용매를 제거해주었다. 얼음물 150 mL를 가하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150 mL로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 미색의 액체 10.2 g, (36.5 mmol, 90.0%)를 얻었다.

**(3*S*,5*S*)-3-Acetylthio-5-hydroxymethyl-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (22)**

화합물 (21) 1.96 g (7.0 mmol)을 DMF (15 mL)에 녹인 다음 potassium thioacetate 1.62 g(14.0 mmol, 2.0 eq)를 넣어 주고 이를 약 5시간 동안 60-70 °C에서 저었다. 온도를 낮추어 주고 얼음물 100 mL를 가하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 mL로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 연한갈색의 액체 1.67 g (6.45 mmol, 92.1%)를 얻었다.



**(3S,5S)-5-Hydroxymethyl-3-mercapto-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (23)**

화합물(22) 1.56 g (6.0 mmol)을 methanol 20mL에 녹인 다음 0 °C로 낮추어 주고 2N NaOH (3.3 mL, 6.6 mmol)를 서서히 적가해 주었다. 이 온도에서 30분간 젖고 온도를 실온까지 올린다음 약 10분간 교반해 주었다. Acetic acid 2.0 mL를 넣어 주고 pH가 산성임을 확인한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mL로 추출해 주었다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 씻어 준 뒤 다시 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL로 추출해 주었다. 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주고 연한 갈색의 액체 1.19 g (5.47 mmol, 91.1%)을 얻었다. 더 이상의 정제를 하지 않고 다음 반응에 이용하였다

**Allyl (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2-[(3S,5S)-5-(hydroxymethyl)-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (25)**

카바페넴 모핵인 enol phosphate 화합물(24) (3.98 g, 6.48 mmol)을 아세트니트릴(30 mL)로 녹이고, 반응온도를 0 °C를 유지시킨 다음 DIEA (107 mg, 0.14 mL, 0.83 mmol)를 가하였다. 여기에 thiol 화합물(23) (1.17 g, 5.4 mmol)을 아세트니트릴 (20 mL)에 녹인 용액을 천천히 넣어주었다. 이 온도에서 1시간 저은 후 실온에서 1시간 동안 더 저었다. 아세트산 에틸 (100 mL)를 가하여 물히고 포화 염화나트륨 수용액 (50 mL)으로 씻어 주었다. 유기층을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 용매를 감압 증류하여 갈색의 기름모양의 액체를 얻었다. column chromatography로 정제하여 연한갈색의 액체 2.3 g (3.94 mmol, 73.0%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.25 (d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.26 (d, 3H, *J*=7.5 Hz), 1.68 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.17-3.34 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.97-4.16 (m, 2H), 4.18-4.29 (m, 2H), 4.60-4.83 (m, 4H), 5.21-5.48 (m, 4H), 5.87-6.02 (m, 2H).

**Allyl (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2-[(3S,5S)-5-(methanesulfonyloxymethyl)-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (26)**

화합물(25) 1.74 g (3.0 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL로 용해하고 0 °C로 냉각시킨 후 triethylamine 0.49 mL (3.6 mmol, 1.2 eq)을 천천히 적가했다. 이어서 methane- sulfonyl chloride 0.29mL (3.6 mmol, 1.2 eq)를 가하고 온도를 실온까지 올려 약 2시간 가량 교반시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 mL를 가하여 물히고 증류수 (50 mL)로 씻어주었다. 유기 용매층을 분리하여 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 연한갈색의 액체 1.84 g (2.79 mmol, 93%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.23-1.26 (m, 6H), 2.02 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.19-3.35 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 2H), 4.19-4.49 (m, 4H), 4.60-4.82 (m, 4H), 5.23-5.49 (m, 4H), 5.87-6.02 (m, 2H).

**Allyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(methanesulfonyloxymethyl)-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (27)**

화합물(26) 1.84 g (2.79 mmol)을 DMF-*N*-methylpyrrolidone (12 mL-4.5 mL)혼합용매로 용해하고 TBAF (613.9 mg, 11.16 mmol, 4 eq.)을 가하였다. 3일 동안 실온에서 저어준 다음 ethyl acetate 100 mL를 가하여 풀렸다. 반응용액을 증류수 (30 mL x 3)로 씻어주고 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 미백색의 액체 1.41 g (2.59 mmol, 92.8%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.26 (d, 3H,  $J=7.5$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 2.03 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.21-3.41 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.94-4.19 (m, 2H), 4.20-4.50 (m, 4H), 4.60-4.87 (m, 4H), 5.23-5.49 (m, 4H), 5.89-6.05 (m, 2H).

**Allyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(iodomethyl)-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (28)**

화합물 (27) 1.41 g (2.59 mmol)을 DMF (15 mL)에 녹인 다음 potassium iodide 2.15 g (12.95 mmol, 5.0 eq)를 넣어 주고 이를 약 3시간 동안 50 °C에서 저었다. 온도를 낮추어 주고 얼음물 100 mL를 가하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 mL로 추출해 준 다음 증류수(30 mL x 3)로 씻어주고 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 연한갈색의 액체 1.01 g (1.76 mmol, 68.1%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.28 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.37 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.95 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.23-3.41 (m, 3H), 3.51-3.68 (m, 3H), 3.96-4.18 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.58-4.87 (m, 4H), 5.27-5.52 (m, 4H), 5.90-6.08 (m, 2H)

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-Methylisoxazolidinio-5'-yl)pyrrolidin-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (29a)**

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1'-p-nitrobenzyloxycarbonyl}pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate **58a** (0.20 g, 0.28 mmol)을 THF 10 mL에 용해시키고 zinc 0.8 g 및 인산 완충용액 20 mL (0.33M, pH 6) 을 가한 후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. ethylacetate로 추출하여 불순물을 제거한 후, 수층을 냉동건조하여 생성된 화합물을 HP-20 resin colum chromatography (1%-tetrahydrofuran/증류수)로 분리회수하여 (1R,5S,6S)-2-[(3'S, 5'S)-{5'-(2''-methylisoxazolidinio-5''-yl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid 30.0 mg (30.4%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.26 (d, 3H, *J*=7.1 Hz, β-methyl), 1.32 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH), 1.82-1.85 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.68-3.92 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H); FABHRMS *m/z* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 398.1750, Found 398.1745.

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2'',2''-Dimethylisoxazolidinio-5''-yl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid hydrochloride (29b)**

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-methylisoxazolidinio-5''-yl)-1'-p-nitrobenzyloxycarbonyl}pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate **58b** (0.20 g, 0.28 mmol)을 acetone 20 mL에 용해시킨 후 iodomethane 0.47 mL (0.75 mmol)를 가한 다음 24시간 동안 실온에서 교반 후 감압증류하여 용매와 과량의 iodomethane을 제거하였다. 여기에 THF 10 mL와 zinc 0.8 g 및 인산 완충용액 20 mL (0.33M, pH 6)을 가한 후 실온에서 4시간 동안 교반 하였다. ethylacetate로 추출하여 불순물을 제거하고 수층을 냉동건조하여 생성된 화합물을 HP-20 resin colum chromatography (1%-tetrahydrofuran/증류수)로 분리회수한 후 이온교환수지 Amberlyst A-26에 통과시켜 (1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2'',2''-dimethylisoxazolidinio-5''-yl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid hydrochloride salt 36.0 mg (41.0%)을 얻었다.

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-Acetamidomethylisoxazolidinio-5''-yl)-pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid hydrochloride (29c)**

상기 화합물 **29b**와 동일한 반응을 거쳐 목적화합물을 얻었다 (21%).

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.23 (d, 3H, *J*=7.1 Hz, β-methyl), 1.30 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.82-1.85 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.29-3.41 (m, 4H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H).

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-Ethoxycarbonylisoxazolidinio-5''-yl)-pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (29d)**

상기 화합물 **29a**와 동일한 반응을 거쳐 목적화합물을 얻었다 (26%).

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.09 (d, 3H, *J*=6.9 Hz, β-methyl), 1.24 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH), 1.28-1.38 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 1H), 3.21-3.34 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.90-4.98 (m, 1H).

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-Hydroxymethylisoxazolidinio-5''-yl)-pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (29e)**

상기 화합물 **29a**와 동일한 반응을 거쳐 목적화합물을 얻었다 (32%).

이성체 1: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.05 (d, 3H, *J*=7.0 Hz, β-methyl), 1.12 (d, 3H, *J*=6.2 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH), 1.34-1.52 (m, 1H), 2.34-2.52 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.91-5.02 (m, 1H).

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(2''-Hydroxymethylisoxazolidinio-5''-yl)-pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid hydrochloride (29f)**

상기 화합물 **29a**와 동일한 반응을 거쳐 목적화합물을 얻었다 (35%).

이성체 2: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.1 Hz, β-methyl), 1.18 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH), 1.32-1.42 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 1H), 2.80-2.96 (m, 2H), 3.10-3.34 (m, 4H), 3.56-3.62 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.27 (s, 2H); FABHRMS *m/z* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 412.1543, Found 412.1527.

**(1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-{5'-(5''Hydroxymethylisoxazolidinio-5''-yl)-pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid hydrochloride (29g)**

상기 화합물 **29b**와 동일한 반응을 거쳐 목적화합물을 얻었다 (32%).

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.09 (d, 3H, *J*=7.3 Hz, β-methyl), 1.15 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH), 1.60-1.76 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.38 (s, 1H); FABHRMS *m/z* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 410.1387, Found 410.1390.

**(2S,4R)-4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)proline (30)**

*trans*-4-Hydroxy-*L*-proline **1** (30.17 g, 231.9 mmol)을 2*N* NaOH (253 mL)에 용해한 후, 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mL에 용해한 *p*-nitrobenzyl chloroformate 50 g (231.9 mmol)을 0 °C에서 5 °C를 유지하면서 서서히 적가한다. 2시간 가량 교반한 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70 mL와 2*N* NaOH 50 mL로 추출하고 수용액을 1 L 플라스크에 옮긴 다음 진한 황산 40 g으로 산성화시켜 침전물을 얻어낸다. 침전물을 여과하여 증류수로 결정을 씻어 주고 감압하에서 건조시켜 미백색의 고체생성물(**30**)을 얻는다.

수율 70.6 g (98.4%); mp 135-137 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 2.05-2.23 (2H, m, C<sub>3</sub>), 2.58 (1H, s, -OH), 3.55 (2H, m, C<sub>5</sub>), 4.37 (1H, m, C<sub>2</sub>), 5.31-5.34 (2H, m, C<sub>4</sub>), 7.66-8.31 (4H, m, aromatic)

**Methyl (2S,4R)-4-hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (31)**

화합물(**30**) 70.6 g (228.3 mmol)을 methanol 250 mL에 용해하고 acetyl chloride 24.3 mL를 적가한다. 약 8시간 가량 환류 교반한 후, 용매를 감압증류로 제거해주고 반응물을 냉각시킨 뒤 얼음물 100 mL와 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 저어준 뒤 ethyl acetate로 추출한다. 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피 (hexane/EtOAc=1:1)로 분리 회수하여 미백색의 액체생성물(**31**)을 얻는다.

수율 72.9 g (98.7%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12-2.35 (2H, m, C<sub>3</sub>), 2.62 (1H, s, -OH), 3.57 (2H, m, C<sub>5</sub>), 3.57-3.60 (3H, 2s, -OCH<sub>3</sub>), 4.45 (1H, m C<sub>2</sub>), 5.25-5.34 (2H, m, C<sub>4</sub>), 7.66-8.31 (4H, m, aromatic)

**Methyl (2S,4R)-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (32)**

화합물(31) 15.6 g (48 mmol)을 DMF 15 mL로 용해하고 0 °C로 냉각시킨 후, *t*-butyltrimethylsilyl chloride 8 g (52 mmol, 1.1 eq), imidazole 3.54 g (52 mmol, 1.1 eq)를 넣어준다. 실온까지 올려 약 1.5간 가량 교반시킨 뒤 물 80 mL와 *n*-hexane 50 mL로 추출해주고 유기 용매층을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액 30 mL와 포화된 NaCl 용액 30 mL로 씻어준다. 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해주고 관 크로마토그래피 (hexane/EtOAc=3:1)로 분리 회수하여 미백색의 액체생성물(32)를 얻는다.

수율 19.8 g (94.4%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 0.06-0.07 (s, *t*-butyltrimethylsilyl), 0.86 (9H, s, *t*-butyltrimethylsilyl), 2.12-2.35 (2H, m, C<sub>3</sub>), 3.57 (2H, m, C<sub>5</sub>), 3.57-3.60 (3H, 2s, -OCH<sub>3</sub>), 4.45 (1H, m, C<sub>2</sub>), 5.25-5.34 (2H, m, C<sub>4</sub>), 7.66-8.31 (4H, m, aromatic)

**(2S,4R)-4-tert-Butyltrimethylsilyloxy-2-hydroxymethyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (33)**

화합물(32) 17.8 g (40.5 mmol)을 무수 THF 70 mL로 용해하고 0 °C로 냉각시킨 후, lithium chloride 3.43 g (80.9 mmol, 2 eq), sodium borohydride 3.06 g (80.9 mmol, 2 eq)을 넣어준다. 약 15분간 교반한 다음 무수 ethanol 140 mL를 0 °C를 유지하면서 천천히 적가한 후, 실온에서 약 4시간 가량 교반시킨다. 0 °C까지 냉각시켜 10% citric acid 수용액으로 액의 pH를 4까지 맞춘 뒤 감압 증류하여 용매를 제거해준다. 얼음물 150 mL와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 mL로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거한다. 이를 chloroform과 petroleum ether로 재결정하여 미백색의 고체생성물(33)를 얻는다.

수율 15.8 g (95.4%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 0.06-0.07 (6H, s, *t*-butyltrimethylsilyl), 0.86 (9H, s, *t*-butyltrimethylsilyl), 2.10-2.31 (2H, m, C<sub>3</sub>), 3.55 (2H, m, C<sub>5</sub>), 4.15-4.21 (1H, m, C<sub>2</sub>'), 4.43 (2H, m, C<sub>2</sub>), 5.25-5.34 (2H, m, C<sub>4</sub>), 5.30 (1H, s, C<sub>2</sub>-OH), 7.66-8.31 (4H, m, aromatic)

**(2S,4R)-4-tert-Butyltrimethylsilyloxy-2-formyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (34)**

화합물(33) 10.02 g (24.4 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80 mL로 용해하고 0 °C로 냉각시킨 후 triethyl amine 10.2 mL (73.1 mmol, 3 eq)를 서서히 적가한다. Dimethylsulfoxide 60 mL에 녹인 pyridine sulfur trioxide complex 11.6 g (73.1 mmol, 3 eq)를 서서히 적가한 다음 실온으로 올려 약 25분 간 교반한다. 온도를 0 °C로 낮추고 물 200 mL를 부어준 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200 mL로 추출해 준 다음 유기 용매

층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주어 연노랑색의 고체생성물(34)을 얻는다.

수율 8.41 g (84.3%)

**(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-vinyl-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (35)**

화합물 34로부터 목적화합물을 65%의 수율을 얻을 수 있었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.88-2.03 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 3.44-3.61 (m, 2H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 5.11-5.34 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 8.22 (m, 2H).

**(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (36a)**

(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-vinyl-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 35 (1.80 g, 4.60 mmol)을 THF 20 mL에 용해시킨 다음 초산나트륨 0.56 g과 35% formaldehyde 0.73 mL를 가하고 5-10분 동안 교반시켰다. 여기에 N-methylhydroxylaminehydrochloride 0.59 mg을 80% ethanol 20 mL에 용해시킨 용액을 서서히 위의 용액에 적하시킨 다음 5시간 동안 가열환류시켰다. 물을 가하고 ethyl acetate로 추출한 다음 유기층을 감압농축한 후 column chromatography로 정제하여 화합물 (36a) 0.80 g (43.0%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.82-2.03 (m, 1H), 1.96-2.23 (m, 1H), 2.28-2.56 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 4H), 3.34-3.51 (m, 3H), 4.02-4.22 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 5.11-5.24 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.15 (m, 2H).

**(2S,4R)-4-Hydroxy-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (37a)**

화합물(36a) 2.00 g (4.30 mmol)을 THF 30 mL에 용해시킨 다음 1M TBAF 용액 6.05 mL (6.05 mmol, 1.4 당량)를 가한 후 30분 동안 상온에서 교반 시켰다. 감압 증류하여 용매를 제거하고 포화된 소금물 20 mL를 가하고 ethyl acetate 40 mL로 추출한 다음 유기 층을 감압 농축한 후 column chromatography로 정제하여 (2S,4S)-4-hydroxy-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 0.85 g (56.3%)을 얻었다.

**(2S,4S)-4-Acetylthio-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyl-oxycarbonylpyrrolidine (38a)**

화합물 **37a** (0.70 g, 2.00 mmol)을 무수 dichloromethane 30 mL에 용해시키고 0 °C로 냉각시킨 다음 triethylamine 0.40 mL (3.00 mmol, 1.5 당량)을 서서히 적가 시켰다. 약 15분 동안 교반 시킨 다음 methanesulfonylchloride 0.22 ml (2.40 mmol, 1.2 당량)을 서서히 적가 시킨 후 온도를 실온까지 올리고 약 2시간 동안 교반 시켰다. 감압 증류하여 용매를 제거하고 물 50 mL를 가하고 dichloromethane 70 mL로 추출한 다음 유기 층을 감압 농축한 후 column chromatography 정제하여 (2S,4R)-4-methanesulfonyloxy-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyl-oxycarbonylpyrrolidine 0.73 g (84.0%)을 얻었다. 상기의 화합물 0.73 g (1.70 mmol)을 acetonitrile 20 mL에 용해시킨 다음 질소 기류하에서 potassium thioacetate 0.23 g (1.99 mol, 1.2 당량)을 가하고 약 5시간 동안 가열 환류시켰다. 온도를 낮추고 감압 증류하여 용매를 제거하고 물 20 mL를 가하고 dichloromethane 30 mL로 추출한 다음 유기 층을 감압 농축한 후 판 크로마토그래피로 정제하여 (2S,4S)-4-acetylthio-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyl-oxycarbonylpyrrolidine 0.58 g (85.5%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19-2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.33-2.46 (m, 2H), 2.56-2.73 (m, 4H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 2H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.66-4.74 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.46 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 8.15 (d, 2H, *J*=8.6 Hz).

**(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyl-oxycarbonylpyrrolidine (40a,b)**

(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-vinyl-1-p-nitrobenzyl-oxycarbonylpyrrolidine 8.13 g (0.020 mol)을 dioxane 1,000 mL와 dichloromethane 100 mL에 용해시킨 후 상온에서 ethyl chloroxyimidoacetate 6.1 g을 서서히 가한다. 20분 동안 교반시킨 후 dioxane 5 mL로 묽혀진 triethylamine 5.6 mL 용액을 서서히 적가 시킨 다음 2-3시간 동안 교반시켰다. 물을 가하고 ethylacetate로 추출한 다음 유기 층을 감압농축한 후 column chromatography로 정제하여 (2S,4R)-4-t-butyl-dimethylsilyloxy-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyl-oxycarbonylpyrrolidine 5.0 g (47.0%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 9H, *J*=3.0 Hz), 0.86 (s, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H, *J*=8.3 Hz, *J*=8.3 Hz), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.52 (d, 2H, *J*=3.3 Hz), 4.13 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.40 (m, 1H), 5.15-5.31 (m, 2H), 5.38-5.56 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 8.21 (d, 2H, *J*=8.6 Hz).



**(2S,4S)-4-Hydroxy-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (41a,b)**

화합물 (40) 3.38 g (7.74 mmol)를 THF (80 ml)에 용해 시킨 후 얼음 중탕 하에서 Bu<sub>3</sub>NF 15.5 ml (15.5 mmol, 2eq)를 적가한다. 0도에서 약 1시간 교반 후 반응이 끝나면 용매를 감압 증류하여 제거하고 H<sub>2</sub>O와 EA로 추출하여 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과한 후 감압 증류한다. 그리고 관 chromatography로 정제하여 순수한 화합물 (41a,b)을 1.8 g (72%) 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (t, 3H), 1.74-1.77 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.84-3.12 (m, 1H), 3.12-3.46 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.34 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.28-5.42 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 8.23 (d, 2H, *J*=8.8 Hz).

**(2S,4S)-4-Methanesulfonyloxy-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (42a,b)**

화합물 (41a,b) 1.7 g (5.2 mmol)를 MC 80 ml에 용해 시킨 후 얼음 중탕 하에서 triethylamine 0.87 ml (6.24 mmol, 1.2eq)를 적가한 후 methansulfonyl chloride 0.44 cc (5.7 mmol, 1.1eq)을 적가한다. 실온에서 1시간 동안 교반 한 후 반응이 끝나면 MC와 H<sub>2</sub>O와 추출하여 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과한 후 감압 증류하면 화합물 (42a,b) 1.82 g (87%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (t, 3H), 1.74-1.77 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.84-3.12 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.12-3.46 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.34 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.28-5.42 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 8.23 (d, 2H, *J*=8.8 Hz).

**(2S,4S)-4-Acetylthio-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (43a)**

(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 40a로부터 화합물 37 및 화합물 38에서와 동일한 반응과정을 거쳐서 (2S,4S)-4-acetylthio-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 43a을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (t, 3H), 1.74-1.77 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.84-3.12 (m, 1H), 3.12-3.46 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.34 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.28-5.42 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 8.23 (d, 2H, *J*=8.8 Hz).

**(2S,4R 및 2R,4R)-4-Methanesulfonyloxy-2-(3'-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (45a,b)**

(2S,4R 및 2R,4R)-4-Methanesulfonyloxy-2-(3'-ethoxycarbonylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine **42a,b** (0.80 g, 1.60 mmol) 각각을 THF 20 mL에 용해시킨 다음 반응혼합물의 온도를 0-5 °C로 냉각 후 lithium chloride 0.13 g과 NaBO<sub>4</sub> 0.12 g을 가한다. 동 온도에서 ethanol 5 mL를 서서히 가한 후 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 물을 가하고 ethyl acetate로 추출한 다음 유기층을 감압농축한 후 column chromatography로 정제하여 (2S,4R 및 2R,4R)-4-methanesulfonyloxy-2-(3'-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine을 각각 얻었다.

이성체 1: 수율 0.26 g (72.0%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, *J*=7.51 Hz, *J*=7.52 Hz), 3.06 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.98 (d, 1H, *J*=12.4 Hz), 4.17 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.53 (d, 2H, *J*=8.69 Hz), 8.24 (d, 2H, *J*=8.69 Hz).

이성체 2: 수율 0.29 g (0.79%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H, *J*=5.02 Hz, *J*=5.40 Hz), 4.05 (d, 1H, *J*=11.3 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.39-5.41 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, *J*=8.20 Hz), 8.25 (d, 2H, *J*=8.67 Hz).

**(2S,4S 및 2R,4S)-4-Acetylthio-2-(3'-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (46a,b)**

(2S,4R 및 2R,4R)-4-methanesulfonyloxy-2-(3'-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine **45a,b**로부터 각각 화합물 **38a**에서와 동일한 반응과정을 거쳐서 (2S,4S 및 2R,4S)-4-acetylthio-2-(3'-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine **46a,b**을 각각 얻었다.

이성체 1: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.90 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.52 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 8.25 (d, 2H, *J*=8.7 Hz).

이성체 2: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03-1.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.26 (d, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.89-4.96 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.52 (d, 2H, *J*=8.2 Hz), 8.23 (d, 2H, *J*=8.2 Hz).

**(2S,4S)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-hydroximido-1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)pyrrolidine (48)**

화합물 (34) 5.63g (13.8 mmol)을 EtOH 100ml에 용해한 후 hydroxyamine hydrochloride 0.98 g (14.1 mmol, 1.07 eq)를 적가하여 교반한 후 pyridine 10 ml을 적가하여 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응이 끝나면 용매를 감압 증류하여 제거한 후 H<sub>2</sub>O를 넣고 2시간 동안 교반하여 결정이 생기면 여과하여 화합물 (48) (60%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.25-1.44 (d, 9H), 1.89-2.16 (m, 1H), 2.23-2.34 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 1H), 7.39-7.72 (m, 1H)

**(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-(2'-methoxycarboylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (49)**

(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-hydroxyimino-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 48 (4.50 g, 10.50 mmol)을 DMF 60 mL에 용해시킨 다음 N-chlorosuccimide 1.56 g을 서서히 가하고 온도를 60 °C로 올린 후 1시간 동안 교반시켰다. 반응혼합물의 온도를 0-5 °C로 냉각시킨 후 ethyl propiolate 1.10 g을 서서히 가한 다음 동 온도에서 20분 동안 교반시킨다. 여기에 DMF 12 mL로 묽혀진 triethylamine 1.6 mL 용액을 0.5-1시간 동안 적하시킨 후 동 온도에서 30분 동안 교반시킨 다음 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 물을 가하고 ethylacetate로 추출한 다음 유기층을 감압농축한 후 colum chromatography로 정제하여 (2S,4R)-4-t-butyldimethylsilyloxy-2-(2'-methoxycarboylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 49 (2.70 g, 49.0%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 9H, *J*=3.0 Hz), 0.86 (s, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 3H), 6.82 (d, 1H, *J*=6.72 Hz), 8.12, 8.20 (dd, 2H, *J*=8.61 Hz, *J*=8.61 Hz), 8.83, 8.86 (dd, 2H, *J*=8.70 Hz, *J*=8.70 Hz).

**(2S,4R)-Hydroxy-2-(2'-methoxycarboylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyl-carbonylpyrrolidine (50)**

(2S,4R)-t-Butyldimethylsilyloxy-2-(2'-methoxycarboylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 2.70 g (5.32mmol) 화합물(49)를 THF (80 ml)에 용해시킨 후 얼음 중탕 하에서 1N-Bu<sub>3</sub>NF 8 ml를 적가한다. 0 °C에서 약 1시간 교반 후 반응이 끝나면 용매를 감압 증류하여 제거하고 H<sub>2</sub>O와 EtOAc로 추출하여 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과한 후 감압 증류한다. 그리고 관

chromatography로 정제하여 순수한 화합물(50) 1.8 g (86%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (t, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 3H), 6.82 (d, 1H,  $J=6.72$  Hz), 8.12, 8.20 (dd, 2H,  $J=8.61$  Hz,  $J=8.61$  Hz), 8.83, 8.86 (dd, 2H,  $J=8.70$  Hz,  $J=8.70$  Hz).

**(2S,4R)-4-Methanesulfonyloxy-2-(2'-methoxycarbonylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzylcarbonylpyrrolidine (51)**

화합물(50) 1.7 g (4.3mmol) 를 MC 80 ml에 용해 시킨 후 얼음 중탕 하에서 triethylamine 0.77 ml (6.24 mmol, 1.2eq)를 적가한 후 methansulfonyl chloride 0.40cc (5.2 mmol, 1.1eq)을 적가한다. 실온에서 1시간 동안 교반 한 후 반응이 끝나면 MC와  $\text{H}_2\text{O}$ 와 추출하여 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하여 여과한 후 감압 증류하여 화합물(51) 1.82 g (90%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (t, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 3H), 6.82 (d, 1H,  $J=6.72$  Hz), 8.12, 8.20 (dd, 2H,  $J=8.61$  Hz,  $J=8.61$  Hz), 8.83, 8.86 (dd, 2H,  $J=8.70$  Hz,  $J=8.70$  Hz).

**(2S,4S)-4-Methanesulfonyloxy-2-(2'-hydroxymethylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (52)**

화합물(51)로 부터 화합물(21)합성과 동일한 합성 과정을 거쳐서 (2S,4S)-4-methanesulfonyloxy-2-(2'-hydroxymethylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01-2.11 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.20-5.31 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.26 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 8.12 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 8.21 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz).

**(2S,4S)-4-Acetylthio-2-(2'-hydroxymethylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine (53)**

(2S,4R)-4-t-Butyldimethylsilyloxy-2-(2'-methoxycarbonylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 49로부터 화합물 37a, 화합물 37b 및 화합물 45a,b에서와 동일한 반응과정을 거쳐서 (2S,4S)-4-acetylthio-2-(2'-hydroxymethylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine 53을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01-2.11 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.20-5.31 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.26 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz),

8.12 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 8.21 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz).

**(2S,4R)-4-Thioacetyl-2-(2'-methoxycarbonylisoxazolo-4'-yl)-1-p-nitrobenzylcanylpyrrolidine (55)**

화합물(51)로부터 화합물(22) 합성과 동일하게 실시하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (t, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 3H), 6.82 (d, 1H,  $J=6.72$  Hz), 8.12, 8.20 (dd, 2H,  $J=8.61$  Hz,  $J=8.61$  Hz), 8.83, 8.86 (dd, 2H,  $J=8.70$  Hz,  $J=8.70$  Hz).

**P-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-(5'-(2''-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1'-p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (58a)**

(2S,4S)-4-Acetylthio-2-(2'-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1-p-nitrobenzyloxycarbonylpyrrolidine **38a** (0.58 g, 1.50 mmol)를 methanol 20 mL에 용해시킨 후 2N NaOH 1.5 mL를 실온에서 가하고 30분 동안 교반 시킨 다음 acetic acid 0.60 mL를 가한 후 용매를 감압 증류하여 농축시킨다. Ethyl acetate와 물로 추출하고 용매를 증류시킨 후 여기에 무수 acetonitrile 30 mL를 가하고 carbapenem enolphosphate **57** (0.89 g, 1.50 mmol)과 diisopropylethylamine 0.21 g (1.63 mmol)을 가한다. 1시간 동안 교반 시킨 다음 감압 농축한 후 column chromatography로 분리 회수하여 p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-(5'-(2''-methylisoxazolidinio-5'-yl)-1'-p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate **58a** (0.50 g, 60.5%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 3H), 2.95 (s, 4H), 3.20-3.29 (m, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.72-3.91 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.65-4.83 (m, 1H), 4.20-4.54 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.15 (d, 4H).

**P-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3'S,5'S)-(5'-(3-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1'-p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (58e)**

화합물(58e)은 화합물(58a)의 합성과정과 동일한 방법을 사용하여 합성 하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (d, 3H,  $J=7.08$  Hz), 1.35 (d, 3H,  $J=6.22$  Hz), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 3H), 3.58 (m, 1H),

4.10 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.25 (m, 4H), 5.48 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.65 Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.75 Hz), 8.20 (d, 2H, J=2.30 Hz), 8.23 (d, 2H, J=2.27 Hz),

***P*-Nitrobenzyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3'*S*,5'*S*)-(5'-(3-hydroxymethylisoxazolino-5'-yl)-1'-*p*-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (58f)**

화합물(58f)은 화합물(58a)의 합성과정과 동일한 방법을 사용하여 합성 하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (d, 3H, J=7.18 Hz), 1.36 (d, 3H, J=6.21 Hz), 2.21 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.22-4.39 (s, 7H), 5.00 (m, 1H), 5.25 (m, 4H), 5.48 (m, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.65 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.75 Hz), 8.22 (d, 2H, J=2.33 Hz), 8.23 (d, 2H, J=2.28 Hz),

***P*-Nitrobenzyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3'*S*,5'*S*)-(3'-(5-ethoxycarbonylisoxazolo-3'-yl)-1'-*p*-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (58g)**

화합물(58g)은 화합물(58a)의 합성과정과 동일한 방법을 사용하여 합성 하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (d, 3H, J=7.15 Hz), 1.37 (d, 3H, J=6.23 Hz), 2.05 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.25 (m, 4H), 5.48 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8.65 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.75 Hz), 8.22 (d, 2H, J=2.33 Hz), 8.23 (d, 2H, J=2.28 Hz)

***P*-Nitrobenzyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3'*S*,5'*S*)-(3'-(5-hydroxymethylisoxazolo-3'-yl)-1'-*p*-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-3'-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (58h)**

화합물(58h)은 화합물(58a)의 합성과정과 동일한 방법을 사용하여 합성 하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t, 3H), 1.28 (d, 3H, J=7.15 Hz), 1.37 (d, 3H, J=6.23 Hz), 2.05 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.31 (m, 2H), 5.26 (m, 4H), 5.52 (m, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8.68 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.76 Hz), 8.20 (d, 2H, J=2.33 Hz), 8.23 (d, 2H, J=2.28 Hz),

**(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(E)-2-(5-Isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyl-oxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59c-E)**

화합물 **84c** (432 mg, 0.6 mmol)를 THF 12 mL에 용해시키고, 아연 3.2 g 및 phosphate 완충용액(0.33 M, pH 6, 40.0 mL)을 가하고 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 증류수 25 mL와 ethyl acetate 30 mL를 가하고 10분간 저은 다음 걸렀다. 걸러진 아연을 증류수 10 mL로 씻고 반응용액을 모아 수용액층을 분리한 다음 ethyl acetate 50 mL로 씻어주었다. 수용액 층을 동결건조하여 노란색의 무정형의 고체를 얻었다. Diaion HP-20 판크로마토그래피법 (3% THF 수용액)으로 분리하여 **59c**를 얻었다.

수율 85 mg, 35%; yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.10 (d, 3H, *J*=7.1 Hz), 1.16 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.83 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.47 (dd, 1H, *J*=7.8, 16.1 Hz), 6.71 (d, 1H, *J*=16.1 Hz), 8.28 (s, 1H).

**(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(E)-2-[5-(3-Methoxycarbonyl)isoxazolyl]ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59a-E)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.12 (d, 3H, *J*=7.1 Hz), 1.18 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.77 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H, *J*=7.3, 16.1 Hz), 6.70 (d, 1H, *J*=16.1 Hz), 6.79 (s, 1H).

**(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(Z)-2-[5-(3-Methoxycarbonyl)isoxazolyl]ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59a-Z)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.12 (d, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.76 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H, *J*=9.8, 12.1 Hz), 6.71 (d, 1H, *J*=12.1 Hz), 6.71 (s, 1H).

**(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(E)-2-[5-(3-Hydroxymethylcarbonyl)isoxazolyl]ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59b-E)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.24 (d, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.32 (d, 3H, *J*=6.3 Hz), 1.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.21-4.38 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H, *J*=7.8,

15.9 Hz), 6.83 (d, 1H,  $J=15.9$  Hz).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3*S*,5*S*)-5-{(Z)-2-[5-(3-Hydroxymethylcarbonyl)isoxazolyl]ethenyl}-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59b-Z)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O);  $\delta$  1.22 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz), 1.33 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.59 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.31-3.60 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.14 (dd, 1H,  $J=9.6, 12.2$  Hz), 6.51 (s, 1H), 6.53 (d, 1H,  $J=12.2$  Hz).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3*S*,5*S*)-5-[(Z)-2-(5-{3-[*N*-Methyl-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)amino]methyl}isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59d-Z)**

화합물 59c-E의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율; 37%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O);  $\delta$  1.22 (d, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.30 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.87 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.30-3.52 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H,  $J=8.7, 12.0$  Hz), 6.74 (d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 6.78 (s, 1H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3*S*,5*S*)-5-{(E)-2-[5-(3-Chloro)isoxazolyl]ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59e-E)**

화합물 59c-E의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율; 36%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O);  $\delta$  1.24 (d, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.31 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.91 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.31-3.50 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H,  $J=7.9, 16.5$  Hz), 6.81 (d, 1H,  $J=16.5$  Hz).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-[(3*S*,5*S*)-5-{(E)-2-[5-(3-Methoxy)isoxazolyl]ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59f-E)**

화합물 59c-E의 합성방법과 같이 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O);  $\delta$  1.21 (d, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.32 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.90 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.32-3.56 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.09-4.33 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.63 (dd, 1H,  $J=7.8, 16.3$  Hz),



6.90 (d, 1H,  $J=16.3$  Hz).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*E*)-2-(3-isoxazolyl)ethenyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (59g-E)**

화합물 59c-E의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율: 60%,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ );  $\delta$  1.21 (d, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.30 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.98 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.31-3.52 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H,  $J=7.8, 16.2$  Hz), 6.78 (s, 1H), 6.90 (d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 8.61 (s, 1H).

**3-Methoxycarbonyl-5-hydroxymethylisoxazole (62)**

Propargyl alcohol 4.2 ml (72.2 mmol)와 ethyl ether 200 ml, ethyl chloro-oximidoacetate 5 g (36.1 mmol)을 상온에서 혼합 용해시키고 여기에 triethylamine 5 ml와 ethyl ether 100 ml의 용액을 5시간 동안 가한다. 물 300 ml을 넣고 유기 층을 취하여 용매제거 후 관 chromatography하여 화합물 (62) 3.5 g (61.5%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (t, 3H), 3.57 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.64 (s, 1H)

**3-Methoxycarbonyl-5-bromomethylisoxazole (63)**

화합물(91) 합성 방법과 동일한 방법으로 합성하였다.

**3-Methoxycarbonyl-(5-isoxazolylmethyl)triphenylphosphonium bromide (64)**

화합물(92) 합성 방법과 동일한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 5.82 (d, 2H,  $J=15.87$  Hz), 6.59 (s, 1H), 7.80-7.96 (m, 15H)

**(3*S*,5*S*)-3-Acetylthio-5-[(*E*)-2-(5-isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyl-oxycarbonyl)pyrrolidine (70c-E')**

화합물(83c-E) 1.08 g (2.46 mmol)을 acetone/DMF 혼합용매 (3:1) 30 mL에 녹인 다음 potassium thioacetate 0.64 g (5.9 mmol, 2.4 eq)를 넣어 주고 이를 약 5시간 환류시켰다. 온도를 낮추어 주고 감압 증류하여 용매를 제거해주고 물 50 mL와  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 mL로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제

하여 미색의 액체 0.96 g (2.36 mmol, 96%)를 얻었다. 상기의 화합물을 화합물 23  
에서와 같이 methanol 용매하에서 2N NaOH로 가수분해하면 목적화합물인 70c-E  
가 얻어지며 이 과정은 카바페넴 모핵과의 coupling 반응시에 in situ로 행해진다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.87 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.34 (m,  
1H), 4.03 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.03-5.39 (m, 2H), 6.18 (brs, 1H),  
6.38-6.58 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 2H), 8.06-8.24 (m, 3H).

다음 화합물들은 화합물 70c-E'와 같은 방법으로 합성하였다.

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(Z)-2-(5-isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyl-  
oxycarbonyl)pyrrolidine (70c-Z')**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.91 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.41  
(m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.08-5.32 (m,  
2H), 6.26-6.58 (m, 2H), 6.53 (brs, 1H), 7.39-7.58 (2H, m), 8.07-8.31 (2H, m).

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(E)-2-[5-(3-hydroxymethyl)isoxazolyl]ethenyl]-  
1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (70b-E')**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 3.43  
(m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 5.03-5.39 (m,  
2H), 6.14-6.39 (m, 2H), 6.48 (brs, 1H), 7.41-7.56 (2H, m), 8.06-8.24 (2H, m).

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(Z)-2-(5-{3-[N-methyl-(4-nitrobenzyloxy-  
carbonyl)amino]methyl}isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-  
pyrrolidine (70d-Z')**

화합물(83d-Z) (2.46 mmol)을 DMF 30 mL에 녹인 다음 potassium  
thioacetate (5.9 mmol, 2.4 eq)를 넣어 주고 이를 약 5시간 60 °C 에서 저었다. 온  
도를 낮추어 주고 물 150 mL와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mL로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무  
수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를  
column chromatography로 정제하여 미색의 액체를 얻었다. 상기의 화합물을 화합  
물 23에서와 같이 methanol 용매하에서 2N NaOH로 가수분해하면 목적화합물인  
70d-Z가 얻어지며 이 과정은 카바페넴 모핵과의 coupling 반응시에 in situ로 행해  
진다.

수득율; 81% <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.91 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.69 (m,  
1H), 2.78 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.47 (m,  
1H), 5.03-5.55 (m, 4H), 6.19-6.57 (m, 2H), 6.68 (brs, 1H), 7.41-7.67 (m, 4H),  
8.06-8.54 (m, 4H).

**(3*S*,5*S*)-3-Acetylthio-5-((*E*)-2-[5-(3-chloro)isoxazolyl]ethenyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (70e-E')**

수득율; 81%, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.93 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.05-5.39 (m, 2H), 6.07-6.39 (m, 2H), 6.47 (brs, 1H), 7.40-7.56 (2H, m), 8.08-8.34 (2H, m).

**(3*S*,5*S*)-3-Acetylthio-5-((*E*)-2-[5-(3-methoxy)isoxazolyl]ethenyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (70f-E')**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.05-5.39 (m, 2H), 6.02-6.29 (m, 2H), 6.27 (brs, 1H), 7.40-7.56 (2H, m), 8.08-8.34 (2H, m).

**5-Bromomethylisoxazole (72)**

5-Methylisoxazole **71** (0.98 mL, 12 mmol)을 무수 사염화탄소 30 mL에 용해시킨 후 여기에 N-브로모숙신이미드 2.14 g (12.0 mmol) 과 안식향산 피옥사이드 0.291 g (1.2 mmol)을 가하였다. 반응액을 5시간 동안 가열 환류시킨 후 냉각하여 여과하였고, 여액을 감압 증류하여 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피 방법으로 정제하여 5-브로모메틸이소옥사졸 1.55 g (80%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

**(3*R*,5*S*)-5-[(*E* & *Z*)-2-(5-Isioxazolyl)ethenyl]-3-methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (83c-E & Z)**

(5-Isioxazolylmethyl)triphenyl phosphonium bromide **64c** (8.97 g, 20.7 mmol)와 THF 80 mL를 넣은 다음 -78 °C로 온도를 낮추어 주었다. Sodium bis-(trimethylsilyl)amide 1M THF 20.7 mL (20.7 mmol)를 서서히 적가해 주었다. 온도를 -30 °C까지 올려 약 30분간 교반해 준 뒤 다시 -78 °C로 낮추어 준 다음 THF 30 mL에 녹인 알데히드 화합물(**65**) 11.49 g (30.9 mmol)을 온도를 유지시키면서 서서히 적가해 주었다. 실온까지 올려 1시간 30분 가량 교반해 준 뒤 온도를 0 °C까지 낮추어 주고 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 넣어 주었다. 감압 증류하여 용매를 제거해 주고 물 150 mL와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 mL로 추출해 준 다음 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 미색의 액체를 얻었다. [(6.86 g, 76%),

**83c-Z** : 3.14 g (7.2 mmol)

**83c-E** : 3.72 g (8.5 mmol)], <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.16 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.13-5.39 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 6.38-6.58 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 2H), 8.06-8.24

(m, 3H)

**(3R,5S)-5-((E & Z)-2-[5-(3-Chloro)isoxazolyl]ethenyl)-3-methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (83e-E & Z)**

화합물 83c-E & Z의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율; 85% (E:Z=3:1), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.14 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.15-5.38 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.43 (brs, 1H), 7.39-7.56 (m, 2H), 8.09-8.28 (m, 2H).

**(3S,5R)-5-((E & Z)-2-[5-(3-methoxy)isoxazolyl]ethenyl)-3-methanesulfonyloxy-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (83f-E & Z)**

화합물 83c-E & Z의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율; 71% (E:Z=6:1), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.12 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.53-4.71 (m, 3H), 5.18-5.38 (m, 3H), 5.87-6.05 (m, 1H), 6.10-6.40 (m, 3H).

**p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(E)-2-(5-isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (84c-E)**

화합물(70c-E') 0.71 g (1.7 mmol)을 methanol 20 mL에 녹인 다음 0 °C로 낮추어 주고 2N NaOH 0.85 mL를 서서히 적가해 주었다. 실온까지 올려 주고 약 30분간 교반해 주었다. Acetic acid 0.6 mL를 넣어 주고 pH가 산성임을 확인한 다음 감압 증류하여 대부분의 용매를 제거한 다음 ethyl acetate 50 mL로 추출해 주었다. 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 씻어 준 뒤 다시 ethyl acetate 50 mL로 추출해 주었다. 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주고 연한 갈색의 액체 0.60 g (1.6 mmol, 94.1%)을 얻었다. 더 이상의 정제를 하지 않고 다음 반응에 이용하였다 Enolphosphate 화합물 57 (1.13 g, 1.9 mmol)을 아세토니트릴 20 mL로 용해시키고, 반응온도를 -20 ~ -10 °C를 유지시킨 다음 DIEA, 0.27 g (0.36 mL, 2.1 mmol)를 가하였다. 여기에 thiol 화합물 70c-E (0.6 g, 1.6 mmol)을 아세토니트릴 10 mL에 녹인 용액을 1분 동안 적가하였다. 이 온도에서 30분간, 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 아세트산 에틸 50 mL를 가하여 묵히고 포화 염화나트륨 수용액 100 mL로 씻어 주었다. 유기층을 분리하여 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 용매를 감압 증류하여 갈색의 기름모양의 액체를 얻었다. 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 생성물 84c-E를 얻었다.

0.75 g, (65 %); yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.27 (d, 3H, J=7.1 Hz),

1.34 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.92 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.10-5.55 (m, 4H), 6.14 (m, 1H), 6.47-6.59 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 4H), 8.06-8.24 (m, 5H).

***p*-Nitrobenzyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(*Z*)-2-(5-{3-[*N*-methyl-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)amino]methyl}isoxazolyl)ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (84d-Z)**

화합물 84c-E의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율; 64%,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.27 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.39 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.88 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.27-3.50 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.00-4.18 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.12-5.56 (m, 6H), 5.90-6.12 (m, 1H), 6.13-6.38 (m, 2H), 7.35-7.70 (m, 6H), 8.10-8.26 (m, 6H).

***p*-Nitrobenzyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(*E*)-2-[5-(3-chloro)isoxazolyl]ethenyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (84e-E)**

화합물 84c-E의 합성방법과 같이 합성하였다.

수득율; 61%,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.26 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.37 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.91 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.99-4.18 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.12-5.54 (m, 4H), 6.12-6.21 (m, 1H), 6.25-6.52 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 4H), 8.10-8.24 (m, 4H).

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*E*)-2-(5-Isothiazolyl)ethenyl]pyrrolidin-3-ylthio)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (85a-E)**

화합물(110a-E) 480 mg (0.88 mmol)을 질소 하에서 증류 정제된  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  10 mL로 녹이고 얼음 중탕 하에서 tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium (0)를 촉매량 가하고 tributyltinhydride 0.48 mL (1.77 mmol)를 적가한다. 1시간 후에 증류수 100 mL를 넣고 추출하여서  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  층은 버리고 물 층을 취하여  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  10 mL로 두번 추출하여서 물층을 받아 얼려서 동결건조 시킨다. 동결 건조된 불순한 화합물을 HP-20 Diaion resin (3% THF 수용액)을 이용하여서 정제한다. 물을 동결건조로 제거하여 화합물 (85a-E) (31%) 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.06-1.08 (d, 3H,  $J=7.21$  Hz), 1.15-1.17 (d, 3H,  $J=6.04$  Hz), 1.57 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.02-3.08 (dd, 1H,  $J=3.79$  Hz and  $J=3.84$

Hz), 3.28-3.36 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 6.29-6.34 (dd, 1H,  $J=7.7$  Hz and  $J=7.7$  Hz), 6.72-6.83 (d, 1H,  $J=18.5$  Hz), 7.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-((1E)-2-(3-Isothiazolyl)ethenyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-((1R)-1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (85b-E)**

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.13-1.15 (d, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.19-1.21 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz), 1.86 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.82-4.07 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 6.51-6.59 (dd, 1H,  $J=8.23$  Hz and  $J=8.22$  Hz), 6.88 (d, 1H,  $J=15.83$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J=4.78$  Hz), 8.80 (d, 1H,  $J=4.12$  Hz)

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-((1E)-2-(5-Chloro-3-isothiazolyl)ethenyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-((1R)-1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (85c-E)**

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.07-1.11 (d, 3H,  $J=7.18$  Hz), 1.14-1.18 (d, 3H,  $J=6.37$  Hz), 1.81 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 3H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.44-6.52 (dd, 1H,  $J=7.83$  Hz and  $J=7.78$  Hz), 6.88-6.74 (d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.44 (s, 1H)

**(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-((1E)-2-(5-Isoxazolyl)ethenyl)pyrrolidin-3-ylthio)-6-((1R)-1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid (85d-E)**

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.04-1.07 (d, 3H,  $J=7.16$  Hz), 1.12-1.14 (d, 3H,  $J=6.34$  Hz), 1.55 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.84-5.91 (dd, 1H,  $J=9.67$  Hz and  $J=11.03$  Hz), 6.69-6.73 (d, 1H,  $J=11.4$  Hz), 7.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H)

**Propargyl aldehyde (86)**

4-Neck-2l flask에 33%-propargyl alcohol **60** (360 ml, 2 mol)을 c- $\text{H}_2\text{SO}_4$  135 ml을 물 200 ml에 희석시킨 용액에 넣고 vacuum trap 2개를 설치한후 30 mmHg 압력하에서  $\text{CrO}_3$  210 g (2.1 mol) C- $\text{H}_2\text{SO}_4$  135 ml 물 400 ml의 용액을 2-10 °C 하에서 2-3시간 동안 천천히 적하 시키면서 2개의 vacuum trap에 포집된 합성 회합물을 물과 분리한 후 얻을 수 있었다 (35%).

### Sodium cis-propenal-3-thiosulfate (87)

2L-flask에 propenal **86** (97 g, 1.8 mol), acetic acid 111 g (1.8 mol), acetone 185 ml, 물 370 ml을 넣은 후  $-5\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 을 유지 시키면서 sodium thiosulfate( $5\text{H}_2\text{O}$ ) 505 g (2.0 mol)을 물 600 ml에 용해시킨 용액을 천천히 가한다. 적하 후 30분 동안 교반하면 흰 결정이 석출 된다. 여과 후 차가운 acetone 400 ml로 세척 후 건조 하였다 (60-65%).

### Isothiazole (88)

Sodium cis-propenal-3-thiosulfate **87** (48.6 g, 0.26 mol)을 Liquid  $\text{NH}_3$  1 L 용액에  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  하에서 천천히 가한 후 2시간 후에 서서히 온도를 올려서  $\text{NH}_3$ 을 제거 시킨 다음 물과 ethyl ether로 추출하여 용매를 제거시킨 후 상온에서 분별증류 하여 bp= $111\text{--}115^{\circ}\text{C}$  의 isoxazol **88** (13 g, 60%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7.31 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J=4.75 Hz)

### 5-Fomylisothiazole (89)

Isothiazole **88** (2 g, 23.5 mmol)을 THF 25-30 ml에 용해시킨 다음 dryice를 사용하여  $-70\text{--}78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 후 1.6M-BuLi 16 ml를 천천히 적하, 20분 후에 무수 DMF 1.9 g을 동 온도에서 한번에 가한 다음 1시간 교반 후 2N-HCl을 과량으로 가한 후에 ethyl ether로 추출하였다. 정제하지 않고 다음반응에 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)

### 5-(Hydroxymethyl)isothiazole (90)

5-Fomylisothiazole **89** (3.0 g)을 무수 ethyl ether에 용해 후 1.5 eq.의  $\text{NaBH}_4$ 와 methanol을 사용하여 환원 시킨 후 column으로 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  3.56 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)

### 5-(Bromomethyl)isothiazole (91)

화합물 **90** (1.46 g, 12.6 mmol)을 무수 methylene chloride 30 ml에 용해 시킨 후 온도를  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 하에서 triphenylphosphine 3.8 g (14.5 mmol)를 넣은 다음 동 온도에서  $\text{CBr}_4$  4.7 g (14.2 mmol)을 천천히 가한 다음 동 온도에서 30분 교반한다. 감압 증류로부터 용매를 제거한후 column chromatography로 분리하여 화합물 **91** (1.26 g, 56%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  4.74 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)

### **(5-Isothiazolylmethyl)triphenylphosphonium bromide (92a)**

화합물(91) 1.26 g (7 mmol)을 CH<sub>3</sub>CN 20 ml에 용해 시킨 후 triphenylphosphine 2 g (7.6 mmol)을 넣은 후 3시간 가열 환류 시킨 후 냉각하여 생성된 화합물(92a) 2.8 g (90%)을 여과하여 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 6.27 (d, 2H, J=14.67 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.67 (m, 6H), 7.82 (m, 9H), 8.27 (s, 1H)

### **5-Chloro-3-methyltriphenylphosphonium Bromide isothiazole (92c)**

3-Bromomethyl-5-chlorothiazole **100** (0.38 g, 1.79 mmol)을 acetonitrile 10 ml에 용해시킨 후 triphenylphosphine 0.7 g을 넣고 3시간 동안 가열 환류시키면 salt 결정이 생성, 여과 후 건조하여 phosphonium salt(92c) 1.1 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 6.22 (d, 2H, J=14.5 Hz), 7.6-7.88 (m, 16H)

### **3-Methyl-5-methyltriphenylphosphonium Bromide isothiazole (92d)**

3-Methyl-5-bromomethylthiazole(**105**) 1.2 g과 acetonitrile 20 ml 및 triphenylphosphine 1.7 g의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류 시켜 triphenylphosphonium salt (**92d**) 1.4 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.36 (s, 3H), 6.24 (d, 2H, J=14.5 Hz), 7.6-7.88 (m, 16H)

### **3-Methylisothiazole (96)**

3-Methyl-5-aminoisothiazole 2.9 g (0.25 mol)을 C-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 13.5 ml에 용해 시킨 다음 온도를 0 °C를 유지 후 NaNO<sub>2</sub> 1.9 g을 천천히 가한다음 1시간 동안 교반 시킨 후 30%-H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> 45 ml Cu<sub>2</sub>O 0.1 g을 혼합하여 -10 - -20 °C로 냉각한 용액에 30분 동안 가하고 ice bath하에서 30%-NaOH 용액으로 pH=9-10 유지 후 여과, ethyl ether로 추출하여 3-methylisothiazole(**96**) 1.2 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.46 (s, 3H), 7.20(d, 1H, J=5.35 Hz), 8.64 (d, 1H, J=4.62 Hz)

### **3-Bromomethylisothiazole (97)**

3-Methylisothiazole **96** (2.94 g, 30 mmol)을 CCl<sub>4</sub> 70 ml에 용해 시킨 후 NBS 5.3 g (30 mmol), AIBN을 이용 8-20시간 가열 환류시켜 radical 반응 으로부터 3-bromomethylisothiazole(**97**) 2.6 g를 얻었다 (50%).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 4.61 (s, 1H), 7.52(d, 1H, J=5.35 Hz), 8.64 (d, 1H, J=4.62 Hz)



### 3-Methyl-5-chloroisoithiazole (99)

3-Methyl-5-aminoisoithiazole **98** (4.65 g, 30 mmol)을 6N-HCl 20 ml에 용해시킨 후 온도를 0 °C을 유지 후 NaNO<sub>2</sub> 2.25 g을 물 5ml에 용해한 용액을 천천히 thiazole 용액에 적하 하였다. 같은 온도에서 6N-HCl 15 ml에 CuCl 3.3 g을 용해시켜 가하고 30분 동안 교반시킨 다음 50%-NaOH용액으로 후 pH=11로 유지, EtOAc로 추출하여 목적 화합물 3-methyl-5-chloroisoithiazole **99** (3 g, 56%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR ((300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.46 (s, 3H), 6.92 (s, 1H)

### 3-Bromomethyl-5-chloroisoithiazole (100)

3-Methyl-5-chloroisoithiazole **99** (4.0 g, 30 mmol)을 CCl<sub>4</sub> 70 ml에 용해시킨 후 NBS 5.3 g (30 mmol), AIBN을 촉매로 사용하여 8-20시간 가열 환류시켰다. Radical 반응으로 부터 3-bromomethyl-5-chloroisoithiazole **100** (3.2 g, 50%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 4.46 (s, 3H), 7.23 (s, 1H)

### 3-Methyl-5-bromoisoithiazole

3-Methyl-5-aminoisoithiazole **98** (2.7 g, 0.24 mol)을 50%-HBr 15 ml에 용해시킨 후 온도를 0 °C을 유지 후 NaNO<sub>2</sub> 1.8 g을 물 5 ml에 용해시킨 용액을 천천히 thiazole 용액에 적하 하였다. 이 용액에 50%-HBr 12 ml에 CuBr 7.6 g을 용해시켜서 가하고 30분 동안 교반시킨 다음 50%-NaOH용액으로 pH=11 유지한 후 steam-distillation으로부터 3-methyl-5-bromoisoithiazole 2.8 g (67%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.48 (s, 3H), 6.96 (s, 1H)

### 3-Methyl-5-cyanoisoithiazole (101)

3-Methyl-5-bromoisoithiazole 0.49 g (3 mmol)과 CuCN 0.4 g (4.5 mmol)을 혼합한 다음 180 °C로 온도를 상승시키면 온도가 200 °C 이상까지 상승된다. 20분 후에 증류하여 3-methyl-5-cyanoisoithiazole **101** (0.32 g, 88%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.58 (s, 3H), 7.59 (s, 1H)

### 3-Methyl-5-ethoxycarbonylisoithiazole (103)

3-Methyl-5-cyanoisoithiazole **101** (0.7 g, 5.6 mmol)을 2N-NaOH 10 ml 용액에 가한 후 2시간 동안 가열 환류후 냉각시킨 후 중화 하여 EtOAc로 추출 하였다. 용매를 제거시킨 후 SOCl<sub>2</sub>와 EtOH로부터 3-methyl-5-ethoxycarbonylisoithiazole(**103**) 0.8 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.40 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.55 (s, 1H)

### 3-Methyl-5-hydroxymethylisothiazole (104)

3-methyl-5-ethoxycarbonylisothiazole **103** (1 g, 5.8 mmol)과 THF 10 ml, LiCl 0.62 g, NaBH<sub>4</sub> 0.6 g의 혼합 용액을 0 °C로 냉각 시킨 후 EtOH 12 ml를 가하고 3시간 동안 교반 후 물과 EtOAc로 부터 추출하여 3-methyl-5-hydroxymethylisothiazole(**104**) 0.6g을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.48 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

### 3-Methyl-5-bromomethylisothiazole (105)

3-Methyl-5-hydroxymethylisothiazole **104** (0.55 g, 4.4 mmol)을 MC 20 ml에 용해 시킨 후 -20 °C로 냉각 시킨후 triphenylphosphine 1.2 g과 CBr<sub>4</sub> 1.5 g을 넣고 30분 동안 교반한 다음 column chromatography로 부터 3-methyl-5-bromomethylthiazole(**105**) 1.2 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.48 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.05 (s, 1H)

### (3*S*,5*R*)-5-[(*E*)-2-(5-Isythiazolyl)ethenyl]-3-methanesulfonyloxy-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (107a-E)

화합물(**92a**) 2.6 g (5.9 mmol)을 THF 30 ml에 가한 다음 온도를 -78 °C까지 냉각시킨 후, 온도를 유지시키면서 sodium bis(trimethylsilyl)amide 1M THF 6.2 mL를 서서히 적가해 주었다. 온도를 -30 °C 까지 올려 약 30분간 교반해 준 뒤 다시 -78 °C로 낮추어 준 다음 THF 30 mL에 녹인 aldehyde 화합물 **106** (1.6 g, 5.9 mmol)을 온도를 유지시키면서 서서히 적가해 주었다. 실온까지 올려 1시간 30분 가량 교반해 준 뒤 온도를 0 °C까지 낮추어 주고 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 넣어 주었다. 감압 증류하여 용매를 제거해주고 물 50 mL와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mL로 추출해 준 다음 유기 용매 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 미색의 화합물(**107a**) 1.6 g (76%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.17 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.68-3.78 (m, 1H), 4.05 (d, 1H, *J*=11.5 Hz), 4.60-4.72 (m, 3H), 5.06 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 6.10-6.18 (dd, 1H, *J*=7.28 Hz and *J*=7.25 Hz), 6.48-6.72 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 8.38-8.43 (ds, 1H, *J*=7.18 Hz)

### (3*S*,5*R*)-5-[(*E*)-2-(5-Chloro-3-isythiazolyl)ethenyl]-3-methanesulfonyloxy-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (107c-E)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.12-2.19 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.68-4.82 (m, 3H), 5.22-5.37 (m, 3H), 5.86-6.04 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.17 (s, 1H)

**(3S,5R)-5-[(Z)-2-(3-Isothiazolyl)ethenyl]-3-methanesulfonyloxy-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (107d-Z)**

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.84-1.98 (m, 1H), 2.37-2.40 (m, 1H), 2.61-2.82 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.72-3.78 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.48-4.68 (m, 3H), 5.12-5.37 (m, 3H), 5.76-6.04 (m, 1H), 6.38-6.54 (m, 1H), 6.60-6.82 (m, 1H), 7.24-7.36(s, 1H), 8.60 (m, 1H)

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(E)-2-(3-isothiazolyl)ethenyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (108a-E')**

화합물(107a-E) 0.88 g (2.46 mmol)을 acetonitrile 20 ml에 녹인 다음 potassium thioacetate 0.34 g (2.95 mmol, 1.2 eq)를 넣어 주고 이를 약 5시간 환류 시켰다. 온도를 낮추어 주고 감압 증류하여 용매를 제거해주고 물 50 mL와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mL로 추출해 준 다음 유기 용매 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주었다. 이를 column chromatography로 정제하여 미색의 화합물(108a-E') 0.79 g (2.36 mmol, 95.9%)를 얻었다

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.87-1.92 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.37-3.43 (dd, 1H, *J*=6.47 Hz and *J*=6.46 Hz), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 3H), 5.21-5.33 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 6.17-6.25 (dd, 1H, *J*=7.03 Hz and *J*=7.03 Hz), 6.45-6.72 (m, 1H), 7.3-7.10 (d, 1H, *J*=21.08 Hz), 8.38 (s, 1H)

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(Z)-2-(5-isothiazolyl)ethenyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (108a-Z')**

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.78-1.90 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 4.01-4.15 (m, 2H), 4.89-4.89 (m, 1H), 5.20-5.36 (m, 2H), 5.84-5.92 (m, 1H), 5.81-5.88 (dd, 1H, *J*=8.85 Hz and *J*=8.87 Hz), 6.58-6.68 (m, 1H), 7.04-7.12 (d, 1H, *J*=20.7 Hz), 8.40 (s, 1H)

**(3S,5S)-3-Mercapto-5-[(E)-2-(5-isothiazolyl)ethenyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (108b-E)**

화합물(108b-E') 0.79 g (2.36 mmol)을 methanol 20 mL에 녹인 다음 0 °C로 낮추어 주고 2N NaOH 1.2 mL를 서서히 적가해 주었다. 실온까지 올려 주고 약 30 분간 교반해 주었다. 2N-HCl 1.2 mL를 넣어 주고 pH가 산성임을 확인한 다음 감압 증류하여 대부분의 용매를 제거한 다음 ethyl acetate 50 mL로 추출해 주었다. 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 씻어 준 뒤 다시 ethyl acetate 50 mL로 추출해 주었다. 유기 용매 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해 주고 연한 갈색의 액체 화합물(108b-E) 0.62 g을 얻었다. 더 이상의 정제를 하

지 않고 다음 반응에 이용하였다

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(E)-2-(5-chloro-3-isothiazolyl)ethenyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (108c-E')**

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.82-1.94 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.62-2.81 (m, 1H), 3.36-3.40 (dd, 1H, *J*=6.28 Hz and *J*=6.25 Hz), 3.96-4.09 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.58-4.68 (m, 3H), 5.20-5.32 (m, 2H), 5.88-5.92 (m, 1H), 6.32-6.62 (m, 1H), 7.19 (s, 1H)

**(3S,5S)-3-Acetylthio-5-[(E)-2-(3-isothiazolyl)ethenyl]-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine (108d-E')**

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.84-1.98 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.61-2.82 (m, 1H), 3.29-3.48 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.94-4.18 (m, 2H), 4.48-4.68 (m, 2H), 5.12-5.37 (m, 2H), 5.76-6.04 (m, 1H), 6.38-6.54 (m, 1H), 6.60-6.81 (m, 1H), 7.24-7.36 (d, 1H, *J*=4.70 Hz), 8.52-8.65 (d, 1H, *J*=3.23 Hz)

**Allyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(E)-2-(5-isothiazolyl)ethenyl]-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (110a-E)**

Alloc (1R,5S,6S)-2-(diphenylphosphoryloxy)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate 0.67 g (1.36 mmol)을 질소 하에서 증류 정제된 CH<sub>3</sub>CN 50 mL에 녹인 후 얼음 중탕 하에서 *N,N*-diisopropylethylamine (0.28 mL, 1.64 mmol)을 가하고 티올 화합물(108a-E) (0.46 g, 1.36 mmol)을 증류 정제된 CH<sub>3</sub>CN 10 mL에 풀어서 느린 속도로 적가한다. 1시간 30분 후에 반응액을 EtOAc와 소금물로 추출한다. 유기층을 취하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜서 감압 농축시킨다. 불순한 화합물을 관 크로마토그래피 (3:2-3:1 EtOAc/hexene)를 이용하여 정제하여서 화합물 (110a-E) 0.48 g (65%) 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.28 (d, 3H, *J*=5.77 Hz), 1.37 (d, 3H, *J*=6.23 Hz), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 1H), 4.32 (d, 2H, *J*=6.8 Hz), 4.57-4.65 (m, 3H), 4.64-4.82 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 3H), 5.42-5.48 (d, 1H, *J*=17.15 Hz), 5.83-6.04 (m, 2H), 6.28-6.38 (dd, 1H, *J*=7.39 Hz and *J*=7.39 Hz), 6.49-6.56 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*Z*)-2-(3-Cyclopentanopyridinyl)ethenyl]pyrrolidin-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (111a-1*Z*)**

122a-1*Z* (100 mg, 0.17 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.70 ml)에 녹이고, Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6.00 mg, 0.0052 mmol)를 가하고, 0 °C에서 <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>SnH (0.093 ml, 0.35 mmol)를 적가했다. 같은 온도에서 1시간 동안 교반한후, 물을 가해 반응을 정지시키고, 물층을 AcOEt로 씻어주었다. 물층을 동결건조 시킨 후, DIANION HP-20에 의해 정제해서 흰색 고체 생성물 111a-1*Z* (75.7 mg, 96%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ (D<sub>2</sub>O), 8.00 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.71 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J*= 11.4 Hz and 10.0 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.12-3.38 (m, 3H), 2.88 (t, *J*=7.6 Hz, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.03 (quintet, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.20 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.10 (d, *J*=7.1 Hz, 3H)

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*E*)-2-(3-Cyclopentanopyridinyl)ethenyl]pyrrolidin-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (111a-1*E*)**

111a-1*Z*를 제조한 방법과 동일한 방법으로 122a-1*E* (95.4 mg, 0.16 mmol)로부터 77%의 수율로 57.4 mg을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ (D<sub>2</sub>O), 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.66 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J*= 15.8 Hz and 8.1 Hz, 1H), 4.01-4.29 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.13-3.40 (m, 3H), 2.61-2.85 (m, 5H), 1.88-2.08 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.19 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*Z*)-2-(3-6-isopropylpyridinyl)ethenyl]pyrrolidin-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (111b-1*Z*)**

111a-1*Z*를 제조한 방법과 동일한 방법으로 122a-1*Z* (100 mg, 1.67 mmol)로부터 82%의 수율로 65.2 mg을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ (D<sub>2</sub>O), 8.12 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.2 Hz and 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J*=11.4 Hz and 10.2 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.91 (quintet, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=5.9 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.03 (d, *J*=7.1 Hz, 3H)

**(1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*E*)-2-(3-6-isopropylpyridinyl)ethenyl]pyrrolidin-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (111b-1E)**

111a-1Z를 제조한 방법과 동일한 방법으로 122b-1E (100 mg, 0.17 mmol)로부터 50%의 수율로 39.2 mg을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (D<sub>2</sub>O), 8.24 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.3$  Hz and 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J=15.7$  Hz and 8.1 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.88 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.12 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H), 1.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 3H)

**2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1*H*-1-pyridine-3-carbonitrile (113a)**

NaH (23.8 g, 0.992 mol)을 무수 ether (1000 ml)에 현탁시킨후, 0 °C에서 EtOH (3 ml)를 가했다. 이 현탁액에 cyclopentanone 112a (50 g, 0.594 mol)과 ethyl formate (66 g, 0.891 mol)을 서서히 적가했다. 반응온도를 실온으로 올린후, 12시간 교반한후, 여과하여 얻어진 sodium salt를 무수 ether로 씻어주고 감압하에 건조시켜, 다음 반응에 사용했다. 위에서 얻은 sodium salt를 물 300 ml에 녹이고, 2-cyanoacetamide (50 g, 0.595 mol)과 glacial acetic acid (42 ml), piperidine (72 ml), 물 (1000 ml) 로부터 제조한 piperidine acetate (42 ml)를 가하고, 4시간 동안 가열 환류했다. Acetic acid (65 ml)를 반응액에 가하고, 생성된 고체생성물을 여과한후, 물로 씻어주고 감압하에 건조시켜 노란색의 고체생성물 113a (68.3 g, 43%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (trifluoroacetic acid-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.35 (br s, 2H), 8.06 (s, 4H), 3.11 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.31 (quinet,  $J$  7.5, 2H)

**6-Isopropyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridinecarbonitrile (113b)**

113a를 제조한 방법과 동일한 방법으로 3-methyl-2-butanone 112b (10 g, 116.1 mmol)로부터 42%의 수율로 7.93 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 3.00 (quinet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.35 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

**2-Bromo-6,7-dihydro-5*H*-1-pyridine-3-carbonitrile (114a)**

삼각플라스크에 phosphorus tribromide (5 ml, 0.527 mol)를 넣고, hot plate 상에서 교반하면서 끓을 때 까지 온도를 올린후, 여기에 pyridone 유도체 113a (3.67 g, 0.023 mol)를 조금씩 가했다. 90분간 가열 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 가했다. 조심스럽게 얼음과 물을 반응액에 가한후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 추출했다.

유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해서 흰색 고체 생성물 **114a** (2.30 g, 45%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (s, 1H), 3.10 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.24 (quintet, *J*=7.6 Hz, 2H)

### **2-Bromo-6-isopropyl-3-pyridinecarbonitrile (114b)**

**114a**를 제조한 방법과 동일한 방법으로 **113b** (7.79 g, 0.048 mol)로 부터 47%의 수율로 5.17 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.11 (quintet, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.31 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

### **6,7-Dihydro-5H-1-pyridine-3-carbonitrile (115a)**

Bromopyridinecarbonitrile 유도체 **114a** (7.70 g, 0.035 mol)를 EtOH (35 ml)에 녹인 후, Zn (9.70 g, 0.380 mol), acetic acid (22 ml, 0.3795 mol)를 가하고, 45분간 가열 환류했다. 반응물을 실온까지 식힌 후, celite로 여과하여 Zn를 제거하고 물과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출했다. 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해서 흰색 고체 생성물 **115a** (4.92 g, 99%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.10 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.01 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.20 (quintet, *J*=7.5 Hz, 2H)

### **6-Isopropyl-3-pyridinecarbonitrile (115b)**

**115a**를 제조한 방법과 동일한 방법으로 **114b** (5.06 g, 0.023 mol)로 부터 69%의 수율로 2.27 g을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=5.4 Hz and 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.14 (quintet, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.31 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

### **Ethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridine-3-carboxylate (116a)**

Pyridinecarbonitrile 유도체 **115a** (258 mg, 1.79 mmol)를 물 (1.8 ml)과 c-HCl (1.8 ml)를 가한 후, 6시간 동안 가열 환류했다. 감압하에 물을 제거한 후, toluene (5 ml)에 현탁시킨 후, 소량의 TsOH 존재하에서 EtOH (0.44 ml), (EtO)<sub>3</sub>CH (3.57 ml, 21.5 mmol)을 가하고, 출발물질의 spot이 없어질때까지 가열 환류했다 (1.5-2 days). 반응물을 실온까지 식힌 후, 무수 sodium acetate 수용액을 가하고, 물과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출했다. 유기 용매층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 시킨 후, 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해서 흰색 고체 생성물 **116a** (177 mg, 52%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.07 (t,

$J=7.5$  Hz, 2H), 2.99 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.18 (quintet  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.40 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)

### **Ethyl-6-isopropyl-3-pyridinecarboxylate (116b)**

**116a**를 제조한 방법과 동일한 방법으로 **115b** (2.19 g, 15.0 mmol)로 부터 86%의 수율로 2.49 g을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J=8.2$  Hz and 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.39 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.11 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.40 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

### **3-Hydroxymethyl-ethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridine (117a)**

Ester 유도체 **116a** (175 mg, 0.92 mmol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml)에 녹이고,  $-78$  °C에서 DIBAL (2.3 ml, 2.30 mmol; 1.0M in hexane)을 적가했다. 반응혼합물의 온도를  $-78$  °C로 유지하면서, 20분간 교반한 후, MeOH와 AcOEt를 가해 반응을 정지시켰다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 형성된 침전물을 여과해서 제거하고 여액을 감압 농축하여 흰색 고체 생성물 **117a** (118.3 mg, 86%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.19 (br s, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.92 (t,  $J=8.3$  Hz, 2H), 2.90 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H)

### **3-Hydroxymethyl-6-isopropylpyridine (117b)**

**117a**를 제조한 방법과 동일한 방법으로 **116b** (2.41 g, 12.46 mmol)로 부터 86%의 수율로 2.41 g을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.40 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=8.0$  Hz and 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.04 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.27 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

### **3-Chloromethyl-ethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridine HCl salt (118a)**

Alcohol 유도체 **116a** (1.19 g, 7.98 mmol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 ml)에 녹이고, 실온에서  $\text{SOCl}_2$  (0.60 ml, 8.14 mmol)를 적가했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 용매를 감압증류해서 제거하고 잔사를  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 씻어서 흰색 고체 생성물 **118a** (1.58 g, 97%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.51 (t,  $J=8.3$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 2.38 (m, 2H)



### 3-Chloromethyl-6-isopropylpyridine HCl salt (118b)

118a를 제조한 방법과 동일한 방법으로 117b로부터 99%의 수율로 2.16 g을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.89 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J=8.3$  Hz and 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.71 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.45 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

### 3-Triphenylphosphonium-ethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridine HCl salt (119a)

Chloride 유도체 118a (1.55 g, 7.59 mmol)를  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15.2 ml)에 녹이고,  $\text{PPh}_3$  (2.39 g, 9.11 mmol)를 가해 3시간 동안 가열 환류했다. 반응혼합물을 실온까지 식힌 후,  $\text{Et}_2\text{O}$ 를 가하고 여과했다. 얻어진 salt를  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 씻어주고, 감압 건조해서 흰색 고체 생성물 119a (3.24 g, 92%)를 얻었다.

### 3-Triphenylphosphonium-6-isopropylpyridine HCl salt (119b)

119a를 제조한 방법과 동일한 방법으로 117b로부터 74%의 수율로 3.59 g을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  9.01 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75-7.98 (m, 9H), 7.60-7.75 (m, 6H), 7.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J=15.3$  Hz, 2H), 3.66 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.36 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

### (2S,4S)-4-Methanesulfonyloxy-(1Z & 1E)-2-(3-cyclopentanopyridyl)-ethenyl-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine (120a-1Z & 1E)

0 °C에서 pyrrolidine mesyl alcohol 유도체 106 (155 mg, 0.55 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.23 ml, 1.66 mmol)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.10 ml) 용액에  $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$  (265 mg, 1.66 mmol)를 녹인 DMSO (0.59 ml, 8.31 mmol) 용액을 적가했다. 10분간 같은 온도에서 교반한 후, 실온으로 올려 30분간 교반했다. 반응혼합물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 가한 후, 물과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출했다. 유기 용매층을 물로 씻어주고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거해서 얻어진 aldehyde 유도체는 정제없이 곧바로 다음반응에 사용했다. -78 °C에서 phosphine salt 119a (310 mg, 0.67 mmol)의 THF (3.50 ml) 현탁액에 NaHMDS (1.50 ml, 1.46 mmol; 1M in THF)를 적가했다. 반응온도를 0 °C로 올린 후, 1시간 동안 교반한 후, 다시 -78 °C로 반응온도를 내리고 위에서 얻은 aldehyde 유도체를 THF (3.50 ml)에 녹여 적가했다. -50 - -60 °C 사이에서 1시간 동안 교반한 후, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액을 가해 반응을 정지시키고, 물과 AcOEt로 추출했다. 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과하고 감압 증류하여 용매를 제거한 후, column chromatography에 의해 120a-Z와 120a-E (151 mg, 70%; Z:E = 46:54)를 얻었다.

120a-Z :  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.87 (m, 1H),

5.60 (dd,  $J=11.5$  Hz and  $9.3$  Hz, 1H), 5.07–5.46 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 4.38–4.69 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.95–2.22 (m, 2H), 1.84 (m, 1H).

**120a-E** :  $^1\text{H NMR } \delta$  8.30 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.08–5.39 (m, 3H), 4.47–4.78 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.93 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.07–2.22 (m, 3H)

**(2S,4S)-4-Methanesulfonyloxy-(1Z & 1E)-2-[3-(6-isopropylpyridyl)]-ethenyl-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine (120b-1Z & 1E)**

**120a-1Z & 1E**를 제조한 방법과 동일한 방법으로 **119b** (3.57 g, 7.51 mmol)로부터 58%의 수율로 1.43 g을 얻었다 ( $Z:E=55:45$ ).

**120b-Z** :  $^1\text{H NMR } \delta$  8.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.60 (dd,  $J=11.5$  Hz and  $9.4$  Hz, 1H), 5.01–5.39 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 4.37–4.70 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.31 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

**120b-E** :  $^1\text{H NMR } \delta$  8.48 (d,  $J=1.6$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=8.0$  Hz and  $1.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.08–5.45 (m, 3H), 4.45–4.76 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)

**(2S,4S)-4-Thioacetyl-(1Z)-2-(3-cyclopentanopyridyl)-ethenyl-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine (121a-1Z)**

Mesylate **120a-1Z** (634 mg, 1.62 mmol)를 acetone-DMF (3:1)에 현탁시킨 후, potassium thioacetate (554 mg, 1.62 mmol)를 가하고 14시간 동안 가열 환류했다. 반응액을 실온까지 식힌 후, 여과하고 감압증류하여 용매를 제거한 후 column chromatography에 의해 **121a**를 얻었다 (517 mg, 82%).

$^1\text{H NMR } \delta$  8.22 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.72 (dd,  $J=11.5$  Hz and  $9.3$  Hz, 1H), 5.05–5.36 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.39–4.64 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.98 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 2.90 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05–2.21 (m, 2H), 1.81 (m, 1H)

**(2S,4S)-4-Thioacetyl-(1E)-2-(3-cyclopentanopyridyl)-ethenyl-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine (121a-1E)**

**121a-1Z**를 제조한 방법과 동일한 방법으로 **120-1E** (1.02 g, 2.60 mmol)로부터 83%의 수율로 839 mg을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.06-5.47 (m, 2H), 4.41-4.68 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.96 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01-2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)

**(2S,4S)-4-Thioacetyl-(1Z)-2-[3-(6-isopropylpyridyl)]-ethenyl-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine (121b-1Z)**

121a-1Z를 제조한 방법과 동일한 방법으로 120b-1Z로부터 121b-1Z을 얻었다.

**(2S,4S)-4-Thioacetyl-(1E)-2-[3-(6-isopropylpyridyl)]-ethenyl-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine (121b-1E)**

121a-1E를 제조한 방법과 동일한 방법으로 120b-1E (628 mg, 1.59 mmol)로부터 80%의 수율로 477 mg을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.49 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=8.2$  Hz and 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.08-5.35 (m, 2H), 4.49-4.68 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.05 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=6.9$ , 6H)

**Alloc (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-5-[(1Z)-2-(3-cyclopentanopyridyl)ethenyl]-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (122a-1Z)**

121a-1Z (514 mg, 1.32 mmol)를 MeOH (2.64 ml)에 녹이고 0 °C에서 2N NaOH 수용액 (0.67 ml)을 적가했다. 반응액을 같은 온도에서 20분간 교반한 후, AcOH로 중화하고 감압증류하여 용매를 제거했다. 얻어진 잔사에 물과 AcOEt를 가한 후 AcOEt로 추출하고 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과하고 감압증류하여 용매를 제거해서 얻어진 thiol 유도체는 곧바로 다음 반응에 사용했다. Enol phosphate **109** (793 mg, 1.59 mmol), DIEA (0.28 mmol, 1.59 mmol)를 녹인  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8.00 ml) 용액에 위에서 얻은 thiol 유도체의  $\text{CH}_3\text{CN}$  용액을 0 °C에서 적가했다. 같은 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 물을 가해 반응을 정지시키고 AcOEt로 추출했다. 유기 용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과하고 감압증류하여 용매를 제거한 후, column chromatography에 의해 **122a-1Z**를 얻었다 (526 mg, 57%).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.61-6.06 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 5.01-5.37 (m, 3H), 4.61-4.88 (m, 3H), 4.35-4.60 (m, 2H), 4.16-4.29 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.19-3.47 (m, 3H), 2.99 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.03-2.22 (m, 2H), 1.35 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.25 (d,

$J=7.0$  Hz, 3H)

**Alloc (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*E*)-2-(3-cyclopentanopyridyl)ethenyl]-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (122a-1*E*)**

122a-1*Z*를 제조한 방법과 동일한 방법으로 121a-1*E* (533 mg, 1.37 mmol)로부터 58%의 수율로 457 mg을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$  8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.72-6.01 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 5.02-5.33 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43-4.60 (m, 3H), 4.15-4.31 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.27-3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.78-3.07 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.01-2.22 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.31 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.24 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H)

**Alloc (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*Z*)-2-(3-6-isopropylpyridyl)ethenyl]-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (122b-1*Z*)**

122a-1*Z*를 제조한 방법과 동일한 방법으로 121b-1*Z* (612 mg, 1.63 mmol)로부터 69%의 수율로 674 mg을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$  8.43 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.62-6.03 (m, 3H), 5.44 (m, 1H), 4.98-5.47 (m, 3H), 4.58-4.77 (m, 3H), 4.30-4.56 (m, 2H), 4.13-4.31 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.17-3.48 (m, 3H), 3.06 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.36 (d,  $J=5.9$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H), 1.27 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)

**Alloc (1*R*,5*S*,6*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-[(1*E*)-2-(3-6-isopropylpyridyl)ethenyl]-1-(4-allyloxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)thio-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (122b-1*Z*)**

122a-1*Z*를 제조한 방법과 동일한 방법으로 121b-1*E* (457 mg, 1.22 mmol)로부터 42%의 수율로 303 mg을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$  8.48 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.74-6.03 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.08-5.37 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.49-4.69 (m, 3H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (quintet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.38 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.33 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H), 1.28 (d,  $J=8.3$  Hz, 3H)

**(2S,4R)-4-Hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (123)**

화합물(2)을 methanol (30 ml)에 용해하고 con-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 ml를 첨가한 후 3시간 동안 reflux하고 methanol을 감압증류한 다음 ethyl acetate를 가하고 10% 중조로 중화한 후 extraction하여 황색의 유상 1.0 g (85%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.12 (1H, m, C<sub>3</sub>-Ha), 2.35 (1H, m, C<sub>3</sub>-Hb), 2.62 (1H, s, OH), 3.57 (2H, m, C<sub>5</sub>-Ha), 3.57 and 3.60 (3H, 2s, OCH<sub>3</sub>), 4.45 (2H, m, C<sub>2</sub>-Hb, C<sub>4</sub>-H), 5.25 and 5.13, 5.34 (2H, s and dd, OCH<sub>2</sub>), 8.21, 7.60 and 8.18, 7.56 (4H, 2dd, phenyl).

**(2S,4R)-4-Mesyloxy-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (124)**

화합물(123) (3.17 g, 9.78 mmol)을 anhydrous methylene chloride (22 ml)에 용해하고 triethyl amine (2.68 ml, 15.0 mmol)과 0°C에서 10분 동안 교반하였다. Dropping funnel을 통하여 methanesulfonyl chloride (2.66 g, 2.05 ml, 14.6 mmol)를 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 차가운 물(22 ml)을 가한 후 유기용매층과 수용액층을 분리하고 유기용매층을 1N HCl과 H<sub>2</sub>O로 씻어준 뒤 감압증류하여 제거하여 연미백 solid 3.70 g (9.20 mmol, 94%)을 얻었다.

mp: 78.0-80.0°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33 (1H, m, C<sub>3</sub>-Ha), 2.70 (1H, m, C<sub>3</sub>-Hb), 3.06 (1H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 and 3.78 (3H, 2s, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (2H, m, C<sub>5</sub>-H), 4.01 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 4.55 (1H, m, C<sub>2</sub>-H), 5.25 and 5.13, 5.34 (2H, s and dd, OCH<sub>2</sub>), 7.49 and 8.23 (4H, 2dd, phenyl)

**(2S,4R)-2-Carbamoyl-4-mesyloxy-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidine (125)**

화합물(124) (2.28 g, 5.67 mmol)에 ammonium hydroxide (28%, 10 ml)와 methanol (5 ml)을 가하고 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성물을 filter 건조하여 2.0 g (5.17 mmol, 91%)의 미백색 고체를 얻었다.

mp: 142-144°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.33 (1H, m, C<sub>3</sub>-Ha), 2.70 (1H, m, C<sub>3</sub>-Hb), 3.09 (1H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (2H, m, C<sub>5</sub>-H), 4.01 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 4.55 (1H, m, C<sub>2</sub>-H), 5.05 and 5.32 (2H, s and dd, OCH<sub>2</sub>), 6.90 and 7.40 (2H, ss, NH<sub>2</sub>), 7.49 and 8.23 (4H, 2dd, phenyl)

**(5S,7R)-2,2-Dimethyl-7-mesyloxy-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane (126a)**

화합물(125) (2.0 g, 5.17 mmol)을 methanol (40 ml)과 tetrahydroxyfuran (40 ml)에 현탁 시킨 후 palladium charcoal (1 g)을 가하고 50 psi에서 1시간 동안 hydrogenation을 하였다. 중간생성물을 농축시키고 아세톤 (20 ml)과 anhydrous sodium sulfate (2 g)을 넣고 2시간동안 reflux하였다. 반응물을 농축시키고 silica-gel column으로 분리하여 1.09 g (4.39 mmol, 84.9%)의 목적화합물을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.30 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.10 (1H, m), 6.39 (1H, s)

화합물 126b-126h는 126a 합성방법과 동일한 방법으로 합성하였다

**(5S,7S)-2,2-Dimethyl-7-acetylthio-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane (127a)**

화합물(126a) (2 g, 8.05 mmol)을 dimethylformamide (22 ml)에 녹인 후 potassium thioacetate (2.0 g, 3 eq)를 가한 후 70 °C에서 2시간동안 교반하였다. Ethyl acetate로 생성물을 extraction한 후 column chromatography로 정제하여 미백색의 liquid 1.5 g (81.6%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>COS), 2.36 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.88 (2H, m, C<sub>5</sub>-H), 4.10(1H, m, C<sub>2</sub>-H)

화합물 127b-127h는 화합물 127a 합성방법과 동일한 방법으로 합성하였다

**(5S,7S)-2,2-Dimethyl-7-mercapto-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane (128a)**

화합물(127a) (1.5 g, 8.05 mmol)을 methanol 20 ml에 녹인 후 0 °C에서 4N sodium hydroxide (2 ml)를 가하고 20분 동안 교반하였다. 2N HCl로 중화시키고 anhydrous magnesium sulfate로 건조시킨 후 column chromatography로 정제하여 미색 liquid 1.2 g (80%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.07 (3H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.57 (1H, d, SH), 2.36 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.35 (2H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88 (2H, m, C<sub>5</sub>-H), 4.10 (1H, m, C<sub>2</sub>-H)

화합물 128b-128h는 화합물 128a 합성방법과 동일한 방법으로 합성하였다

***p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2,2-dimethyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129a)**

Diazo  $\beta$ -keto ester(11) (2.5 g, 4.6 mmol)을 ethylacetate : hexane = 3 : 1 (20 ml) 용액에 용해하고 rhodium acetate (27 mg)을 가한 후 15분 동안 reflux하였다. 반응이 완결된 후 농축시키고 거품 형태의 bicyclo keto ester에 anhydrous acetonitrile (25 ml)를 넣고 질소 기류하에서 0 °C로 냉각한 후 N,N'-diisopropylethylamine (2.16 ml, 8 mmol), diphenylchlorophosphate (1.6 g, 1.2 ml, 6 mmol)을 서서히 가한다. 한 시간 뒤 N,N'-diisopropylethylamine (1 ml)를 서서히 가하고 화합물(128a) (1 g, 5.4 mmol)을 anhydrous acetonitrile (5 ml)에 푼 후 서서히 가한다. 5시간 동안 교반한 뒤 감압농축하고 생성물을 column chromatography로 정제하여 황색 solid 1.2 g (2.2 mmol, 48%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.15 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.37 (3H, d, CH<sub>2</sub>CHCOH), 1.41 (3H, d,  $\beta$ -methyl), 2.05 (1H, m), 2.2 (1H, s, OH), 2.56 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.8 (2H, m, C<sub>5</sub>-H), 4.1 (1H, m, C<sub>2</sub>-H), 4.25 (1H, m), 7.80 and 8.20 (4H, dd, phenyl)

***p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-ethyl-2-methyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129b)**

화합물 (128b)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.3 g (47%)을 얻었다.

***p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-methyl-2-propyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129c)**

화합물 (128c)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.4 g (46%)을 얻었다.

***p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-cyclopropyl-2-methyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129d)**

화합물 (128d)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.3 g (45%)을 얻었다.

*p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-methyl-2-vinyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129e)

화합물 (128e)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.3 g(46%)을 얻었다.

*p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-methyl-2-phenyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129f)

화합물 (128f)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.2 g (44%)을 얻었다.

*p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-hydroxymethyl-2-methyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129g)

화합물 (128g)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.5 g (49%)을 얻었다.

*p*-Nitrobenzyl (1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2,2-diethyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate (129h)

화합물 (128h)를 가지고 (129a)의 합성방법과 같은 방법으로 1.2 g (46%)을 얻었다.

(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130a)

화합물(129a) (0.1 g, 0.18 mmol)을 tetrahydroxyfuran (22 ml)와 saturated sodium phosphate solution (22 ml)에 녹인 후 palladium charcol (0.1 g)을 가하고 50 psi 수소압에서 30분 동안 hydroxygenation을 시켰다. 반응 종결 후 catalyst를 filter하고 여액을 감압농축시켜 얻은 잔유물에 ethyl acetate를 가하고 세척하고 분리해낸 수용액층을 polychromatography (dianion HP-20 resin)로 처리한 후 목적물이 함유된 분획액을 동결건조하여 황색분말 20 mg (0.05 mmol, 27%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>, *J*=7.2 Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH, *J*=6.2 Hz), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H),



4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-Ethyl-2-methyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]-octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130b)**

화합물(129b)을 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (30%)을 얻었다.

$\lambda$  max : 298nm

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (3H, t) 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.66 (2H, q) 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-Methyl-2-propyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]-octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130c)**

화합물 (129c)를 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (34%)을 얻었다.

$\lambda$  max : 298nm

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (3H, t), 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.56 (2H, q), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-Cyclopropyl-2-methyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid(130d)**

화합물 (129d)를 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (35%)을 얻었다.

$\lambda$  max : 298nm

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 0.21-0.82 (4H, bs), 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.98 (1H, m), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43

(t, 1H).

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-Methyl-2-vinyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130e)**

화합물 (129e)를 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (31%)을 얻었다.

$\lambda$  max : 298nm

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ :  $\delta$  (ppm) = 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.01 (m, 1H).

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-Methyl-2-phenyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130f)**

화합물 (129f)를 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (31%)을 얻었다.

$\lambda$  max : 298nm

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ :  $\delta$  (ppm) = 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H), 7.2-7.5 (5H, m)

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2-Hydroxymethyl-2-methyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130g)**

화합물 (129g)를 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (36%)을 얻었다.

$\lambda$  max : 298nm

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ :  $\delta$  (ppm) = 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.43 (s, 2H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**(1R,5S,6S,5'S,7S')-2-{2,2-Diethyl-4-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octane-7-ylthio}-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid (130h)**

화합물 (129h)를 사용하여 (130a)의 합성방법과 같은 방법으로 황색분말 (35%)을 얻었다.

$\lambda_{\max}$  : 298nm

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.91 (3H, t), 0.97 (3H, t), 1.32 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.45 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.78 (4H, q), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.80 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.10 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25-4.35 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**(2S, 4R)-1-Allyloxycarbonyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (131)**

Sodium hydroxyxide (7.50 g, 0.23 mol)에 물(100 ml)와 tetrahydroxyfuran (150 ml)에 녹이고 trans-4-hydroxy-L-prolin(1) (10.00 g, 0.08 mol)을 가한 후에 얼음 중탕하에서 allylchloroformate (9.06 g, 0.23 mol)을 첨가하고 교반하였다. 2시간이 지난 후에 2N HCl(50 ml)을 가한 후 ethylacetate로 extraction하고 소금물로 씻어 주고 건조시켜 화합물(131)를 얻었다.

수율 : 93.4%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6)$   $\delta$  = 5.99~5.80 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.35~4.90 (m, 3H, CH=CH<sub>2</sub>OH), 4.61~4.50 (m, 2H), 4.33~4.20 (m, 2H), 3.50~3.99 (m, 2H), 2.25~2.12 (m, 1H), 2.03~1.90 (m, 1H)

**(2S,4R)-4-Hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid-1-allyl ester-2-methyl ester (132)**

(2S,4R)-4-Hydroxy-2-hydroxymethylpyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (131) (30.00 g)에 methanol (250 ml)을 넣고 HCl gas를 불어 넣으면서 2시간 동안 reflux시킨다. 이를 감압농축 시킨후 ethyl acetate로 extraction하여 화합물(132)을 얻었다.

수율 : 91.50%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  = 5.81~5.68 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.22~5.05 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.47~4.32 (m, 4H), 3.75 (s, 1H), 3.62, 3.54 (s, 3H), 3.53~3.40 (m, 2H), 2.21~2.16 (m, 1H), 1.99~1.90 (m, 1H)

**(2S,4R)-4-(tert-Dimethylsilyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid-1-allyl ester-2-methyl ester (133)**

Methyl (2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid-1-allyl ester-2-methyl ester(132) (15.00 g, 0.07 mol)에 DMF (50 ml)을 넣고 imidazole (11.20 g, 0.19 mol), *t*-butyl dimethylsilylchloride (11.15 g, 0.074 mol)을 넣은 후 실온에서 14시간 교반 시킨다. Ethyl acetate로 4번 정도 extraction하여 DMF를 제거한 후 소금물로 씻어주고 감압 증류하여 화합물(133)를 얻었다.

수율 : 92.1%

<sup>1</sup>H-NMR (*cis:trans*=1:1) (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.77~5.81 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.07~5.52 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.33~4.51 (m, 4H), 3.63, 3.60 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 3.50~3.44 (m, 2H), 1.95~2.12 (m, 1H), 1.93~1.94 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)

<sup>13</sup>C-NMR

173.50, 173.32, 155.12, 154.49, 133.178, 132.985, 117.52, 117.19, 70.724, 70.01, 66.24, 66.12, 58.24, 58.03, 55.43, 54.97, 52.45, 52.40, 40.18, 39.18, 25.96, 18.22, 18.19

**(2S,4R)-2-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxyimida-zole-1-carboxylic acid allyl ester (134)**

Ethylene diamine (0.47 g, 7.00 mmol)을 toluen(15 ml)에 혼합시킨후 얼음 증탕하에서 trimethyl aluminum (2 ml)을 천천히 dropd한 후 30분 정도 교반시킨다. (2S,4R)-4-(*t*-Dimethylsilyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid-1-allyl ester-2-methyl ester(133) (1.00 g, 3.50 mmol)을 toluene (10 ml)에 섞어서 떨어뜨린 후 22시간 동안 실온에서 교반시킨다. 불과 methanol(5:2)을 (20 ml)넣고 30분 정도 환류시킨다. 거름 종이로 거른 후 여액 중의 methanol을 감압 증류로 제거한 후 methylene chloride로 extraction하고 이를 감압 증류하여 노란색 화합물(134)이 얻어진다.

수율 : 93.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.81~5.87 (m, 1H,CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 4H), 3.53~3.55 (m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

<sup>13</sup>C-NMR

172.519, 156.307, 132.998, 117.884, 70.81, 66.539, 59.915, 59.090, 42.114, 41.303, 38.501, 26.037, 18.269

**4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(1-methyl-4,5-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (135a)**

(2*S*,4*R*)-2-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxy-imidazole-1-carboxylic acid allyl ester(**134**) (0.55 g, 1.45 mmol)에 DMF (40 ml)를 넣고 potassium carbonate (0.30 g, 2.18 mmol)과 iodomethane( 0.25 ml,1.74 mmol)을 첨가한다. 2시간동안 40 °C에서 교반한후 methylene chloride로 extraction 하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 화합물(**135a**)를 얻었다.

수율 : 80.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79~5.81 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.29~4.40 (m, 4H), 3.50~3.52 (m, 1H), 3.22~3.25 (m, 2H), 3.27~3.30 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.10~2.19 (m, 1H), 2.04~2.09 (m, 1H), 1.99 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

**(2*S*,4*R*)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (135b)**

(2*S*,4*R*)-2-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxy-imidazole-1-carboxylic acid allyl ester(**134**) (0.55 g, 1.45 mmol)에 DMF (40 ml)를 넣고 potassium carbonate (0.30 g, 2.18 mmol)과 2-iodopropane (0.17 ml, 1.74 mmol)을 첨가한다. 2시간동안 40도에서 교반한후 methylene chloride로 extraction 하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 화합물(**135b**)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.81~5.87 (m, 1H,CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 4H), 3.53~3.55(m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 2.97~2.99 (m, 3H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 1.05~1.02 (m, 6H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**(2*S*,4*R*)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(1-phenyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (135c)**

(2*S*,4*R*)-2-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxy-imidazole-1-carboxylic acid allyl ester(**134**) (0.55 g, 1.45 mmol)에 DMF (40 ml)를 넣고 potassium carbonate (0.30 g, 2.18 mmol)과 benzyl bromide (0.21 ml, 1.74 mmol)을 첨가한다. 2시간동안 40도에서 교반한 후 methylene chloride로 extraction 하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 화합물(**135c**)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.04~7.06 (m, 2H), 6.56~6.58 (m, 1H), 6.40~6.43 (m, 2H), 5.81~5.87 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 4H), 3.53~3.5 (m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**4-(*t*-Butyldimethylsilyl)-2-[1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-carboxylic acid allyl ester (135d)**

(2*S*,4*R*)-2-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxyimidazole-1-carboxylic acid allyl ester(134) (0.10 g, 0.26 mmol)에 acetonitrile (30 ml)를 넣은 후 potassium carbonate (0.073 g, 0.53 mmol)와 2-bromoethyl alcohol(0.03 ml, 0.39 mmol)를 첨가한다. 30~40 °C에서 26시간 동안 교반한 다음 ethyl acetate로 extraction한 후 소금물로 씻어주고 감압 농축하여 화합물(135d)을 얻었다.

수율 : 69.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.81~5.87 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 4H), 3.65~3.67 (m, 2H), 3.53~3.5 (m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 2.72~2.74 (m, 2H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**(2*S*,4*R*)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-[1-(2-sulfonyl-ethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (135e)**

(2*S*,4*R*)-2-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxyimidazole-1-carboxylic acid allyl ester (134) (0.55 g, 1.45 mmol)에 DMF (40 ml)를 넣고 potassium carbonate (0.30 g, 2.18 mmol)과 2-bromoethanesulfonyl acid amide (0.33 g, 1.74 mmol)을 첨가한다. 2시간동안 40 °C에서 교반한 후 methylen chloride로 extraction하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 화합물(135e)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.81~5.87 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 4H), 3.53~3.55 (m, 3H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 3.10~3.13 (m, 2H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)

**2-[1-Allyloxycarbonyl-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-2-yl]-4,5-dihydroxy-imidazole-1-carboxylic acid allyl ester (135f)**

(2*S*,4*R*)-2-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-yl]-4,5-dihydroxyimidazole-1-carboxylic acid allyl ester(134) (0.10 g, 0.27 mmol)에 methylene chloride를 넣고 triethylamine과 allyl chloroformate를 첨가한다. methylene chloride를 더 추가한 후에 extraction하고 감압 농축하여 화합물 (135f)를 얻었다.

수율 : 98.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.81~5.87 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 6H), 3.53~3.55 (m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25

(m, 4H), 2.01~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-[1-(pyrrolidine-1-ylethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (135g)**

4-(*t*-Butyldimethylsilyl)-2-[1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-carboxylic acid allyl ester(**135d**) (1.00 g, 2.40 mmol)에 methylene chloride (30 ml)를 넣은 후 diisopropylethylamine (1.05 ml, 6.00 mmol), trifluoromethanesulfonic anhydride (0.49 ml, 2.88 mmol)를 얼음 중탕 하에서 첨가하고 3시간을 교반시킨다. methylene chloride로 extraction하고 감압 농축하여 화합물 (**135g**)를 얻는다.

수율 : 67.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.50~5.70 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.16~5.23 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.42 (m, 4H), 3.46~3.49 (m, 1H), 3.20~3.24 (m, 2H), 3.26~3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 3H, OMs), 2.11~2.23 (m, 5H), 2.00~2.03 (m, 1H), 1.60~1.62 (m, 4H)

**(2S,4R)-4-Hydroxy-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (136a)**

(2S,4R)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (**135a**) (1.00 g, 2.70 mmol)에 methanol (50 ml)를 넣고 6N-HCl (1.3ml)을 첨가한 후 2시간동안 교반한다. 0.1N Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3.3 ml)를 넣어주고 6N Sodium hydroxyxide 넣어 중화한 후 methanol을 제거하고 chloroform으로 extraction하여 화합물(**136a**)를 얻었다.

수율 : 75.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79~5.81 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.29~4.40 (m, 4H,) 3.50~3.52 (m, 1H), 3.22~3.25 (m, 2H), 3.27~3.30 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.10~2.19 (m, 1H), 2.04~2.09 (m, 1H)

**(2S,4R)-4-Hydroxy-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (136b)**

(2S,4R)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (**135b**) (1.07 g, 2.70 mmol)에 methanol (50 ml)를 넣고 6N HCl (1.3 ml)을 첨가한 후 2시간동안 교반한다. 0.1N Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3.3 ml)를 넣어주고 6N sodium hydroxyxide 넣어 중화한 후 methanol을 제거하고 chloroform으로 extraction하여 화합물(**136b**)를 얻었다.

수율 : 75.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79~5.81 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>),

4.29~4.40 (m, 4H), 3.50~3.52 (m, 1H), 3.22~3.25 (m, 2H), 3.27~3.30 (m, 4H), 2.97~2.99 (m, 3H), 2.10~2.19 (m, 1H), 2.04~2.09 (m, 1H), 1.05~1.01 (m, 6H)

**2-[1-(2-Benzoyloxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]-4-(*t*-butyldimethylsilyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (136d)**

4-(*t*-Butyldimethylsilyl)-2[1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidinecarboxylic acid allyl ester(135d) (0.20 g, 0.48 mmol)에 methylene chloride (20 ml)를 넣은 후 benzoyl chloride (0.08 ml, 0.72 mmol)를 첨가한다.

1시간을 교반한 후 methylene chloride로 extraction하고 감압 농축하여 화합물(136d)를 얻었다.

수율 : 89.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.00~8.03 (m, 2H), 7.63~7.65 (m, 1H), 7.45~7.47 (m, 2H), 5.81~5.87 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14~5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.58 (m, 4H), 3.65~3.67 (m, 2H), 3.53~3.55 (m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 2.72~2.74 (m, 2H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**(2S,4R)-4-Mesyloxy-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (137a)**

(2S,4R)-4-Hydroxy-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(136a) (0.11 g, 0.43 mmol)를 얼음중탕하에서 섞은 후 triethylamine (0.07 ml, 0.51 mmol) methanesulfonic chloride (0.04 ml, 0.52 mmol)를 천천히 떨어뜨린다. 이를 HCl으로 산성화한 후 methylene chloride로 extraction하여 화합물(137a)을 얻었다.

수율 : 90.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.50~5.70 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.16~5.23 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.30~4.42 (m, 4H), 3.46~3.49 (m, 1H), 3.20~3.24 (m, 2H), 3.26~3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 3H, OMs), 2.98 (s, 3H, NMs), 2.49 (s, 3H), 2.11~2.23 (m, 1H), 2.00~2.03 (m, 1H)

**(2S,4R)-4-Mesyloxy-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (137b)**

(2S,4R)-4-Hydroxy-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(136b) (0.12 g, 0.43 mmol)를 얼음중탕하에서 섞은 후 triethylamine (0.07 ml, 0.51 mmol) methanesulfonic chloride (0.04



ml, 0.52 mmol)를 천천히 떨어뜨린다. 이를 HCl으로 산성화한 후 methylene chloride로 extraction하여 화합물(**137b**)을 얻었다.

수율 : 87.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.50~5.70 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16~5.23 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.30~4.42 (m, 4H), 3.46~3.49 (m, 1H), 3.20~3.24 (m, 2H), 3.26~3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 3H, OMs), 2.30~2.99 (m, 3H), 2.98 (s, 3H, NMs), 2.11~2.23 (m, 1H), 2.00~2.03 (m, 7H)

**(2S,4S)-4-Acetythio-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (138a)**

(2S,4R)-4-Methyloxy-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**137a**) (0.10 g, 0.30 mmol)에 toluene:DMF (1:1) (50 ml)를 넣고 potassium thioacetate (0.04 g, 0.38 mmol)를 첨가한 후 65°C에서 5시간동안 가열한다. Ethyl acetate로 4번 정도 extraction한 후 화합물(**138a**)을 얻었다.

수율 : 89.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80~5.84 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.20~5.24 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.40~4.45 (m, 4H), 3.40~3.45 (m, 1H), 3.22~3.24 (m, 2H), 3.25~3.35 (m, 4H), 2.94 (s, 3H, NMs), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10~2.15 (m, 1H), 2.01~2.05 (m, 1H)

**(2S,4S)-4-Acetythio-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (138b)**

(2S,4R)-4-Methyloxy-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**137b**) (0.11 g, 0.30 mmol)에 toluene:DMF (1:1) (50 ml)를 넣고 potassium thioacetate (0.04 g, 0.38 mmol)를 첨가한 후 65°C에서 5시간동안 가열한다. Ethyl acetate로 4번 정도 extraction한 후 화합물(**138b**)을 얻었다.

수율 : 89.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80~5.84 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.20~5.24 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.40~4.45 (m, 4H), 3.40~3.45 (m, 1H), 3.22~3.24 (m, 2H), 3.25~3.35 (m, 4H), 2.99~2.97 (m, 3H), 2.94 (s, 3H, NMs), 2.32 (s, 3H), 2.10~2.15 (m, 1H), 2.01~2.05 (m, 7H)

**(2S,4S)-4-Mercapto-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (139a)**

(2S,4S)-4-Acetylthio-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**138a**) (270 mg, 0.83 mmol)에 methanol (25 ml)를 넣고 4N sodium hydroxyxide( 0.17 ml)를 첨가하여 2시간동안 실온에서 교반한 후 methanol 제거 후 4N HCl (0.17 ml) 넣은 후 ethyl acetate로 extraction 하여 화합물(**139a**)를 얻었다.

수율 : 87.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84~5.90 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.23~5.30 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.38~4.50 (m, 4H), 3.40~3.42 (m, 1H), 3.22~3.24 (m, 2H), 3.26~3.33 (m, 4H), 2.91 (s, 3H, NMs), 2.48 (s, 3H), 2.11~2.14 (m, 1H), 1.95~2.00 (m, 1H)

**(2S,4S)-4-Mercapto-2-(1-benzyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (139c)**

(2S,4S)-4-Acetylthio-2-(1-benzyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**138c**) (281 mg, 0.83 mmol)에 methanol (25 ml)를 넣고 4N sodium hydroxyxide (0.17 ml)를 첨가하여 2시간동안 실온에서 교반한 후 methanol 제거 후 4N HCl (0.17 ml)넣은 후 ethyl acetate로 extraction하여 화합물(**139c**)를 얻었다.

수율 : 76.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84~5.90 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.23~5.30 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.38~4.50 (m, 4H), 3.40~3.42 (m, 1H), 3.22~3.24 (m, 2H), 3.26~3.33 (m, 4H), 2.98~2.97 (m, 3H), 2.91 (s, 3H, NMs), 2.11~2.14 (m, 1H), 1.95~2.00 (m, 7H)

**4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,1]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (140a)**

Diazo azetidinone(**13**) (270 mg, 0.32 mmol)에 ethylacetate:hexane (3:1) (20 ml) rhodium acetate)를 catalyst로 첨가한 후 30분 가열 환류한 다음 감압 증류하여 bicyclic keto ester 화합물을 만들고 acetonitrile과 N,N-diisopropylethylamine (0.15 ml, 0.32 mmol)과 dihenylchlorophosphite (0.18 ml, 0.32 mmol)를 넣고 얼음 증탕하에서 2시간 동안 교반 한 후 여기에 (2S,4S)-4-mercapto-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**139a**) (75 mg, 0.28 mmol)를 넣은 후 3시간 동안 교반 한다. Ethyl acetate로 extraction한 후 감압증류하여 화합물(**140a**)를 얻었다.

수율 : 80.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91~5.96 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.20~5.47 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.60~4.80 (m, 6H), 4.30~4.32 (m, 1H), 4.22~4.28 (m, 3H), 3.95~3.98 (m, 1H), 3.70~3.74 (m, 1H), 3.50~3.54 (m, 1H), 3.25~3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 3H, NMs), 2.83~2.92 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23~2.26 (m, 2H), 0.85~0.87 (d, 3H), 1.32~1.34 (d, 3H)

**4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-isopropyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,1]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (140b)**

Diazo azetidinone(**13**) (270 mg, 0.32 mmol)에 ethyl acetate:hexane (3:1) (20 ml) rhodium acetate를 catalyst로 첨가한 후 30분 가열 환류한 다음 감압 증류하여 bicyclic keto ester 화합물을 만들고 acetonitrile과 N,N-diisopropylethylamine (0.15 ml, 0.32 mmol)과 diphenyl chlorophosphite (0.18 ml, 0.32 mmol)를 넣고 얼음 중탕하에서 2시간 동안 교반 한 후 여기에 (2S,4S)-4-mercapto-2-(1-isopropyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**139b**) (83 mg, 0.28 mmol)를 넣은 후 3시간 동안 교반 한다. Ethyl acetate로 extraction한 후 감압증류하여 화합물(**140b**)를 얻었다.

수율 : 70.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91~5.96 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.20~5.47 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.60~4.80 (m, 6H), 4.30~4.32 (m, 1H), 4.22~4.28 (m, 3H), 3.95~3.98 (m, 1H), 3.70~3.74 (m, 1H), 3.50~3.54 (m, 1H), 3.25~3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 3H, NMs), 2.94~2.95 (m, 3H), 2.83~2.92 (m, 1H), 2.23~2.26 (m, 2H), 1.05~1.07 (m, H), 0.85~0.87 (d, 3H), 1.32~1.34 (d, 3H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-3-[5-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(a)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,1]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**140a**) (11 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 n-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결건조하여 최종 화합물 6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-3-[5-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [**141(a)**]을 얻을 수 있었다.

수율 : 41.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.69~4.80 (m, 1H), 4.30~4.34 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.60~3.67 (m, 1H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14~3.18 (m, 1H), 2.98 (s, 3H, NMs), 2.80~2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99~2.01 (m, 2H), 1.09~1.12 (d, 3H), 1.14~1.18 (d, 3H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-isopropyl-3-[5-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(b)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,1]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**140b**) (13 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 n-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결건조하여 최종 화합물 6-(1-hydroxyethyl)-4-isopropyl-3-[5-(1-methyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [**141(b)**]을 얻을 수 있었다.

수율 : 38.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.69~4.80 (m, 1H), 4.30~4.34 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.60~3.67 (m, 1H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14~3.18 (m, 1H), 2.99~3.01 (m, 3H), 2.98 (s, 3H, NMs), 2.80~2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99~2.01 (m, 8H), 1.09~1.12 (d, 3H), 1.14~1.18 (d, 3H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-3-[5-(1-phenyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(c)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,1]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(1-phenyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**140c**) (24 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 n-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결건조하여 최종 화합물 6-(1-hydroxyethyl)-4-phenyl-3-[5-(1-phenyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-7-oxo-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [**141(c)**]을 얻을 수 있었다.

수율 : 40.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04~7.06 (m, 2H), 6.56~6.58 (m, 1H), 6.40~6.43 (m, 2H), 4.69~4.80 (m, 1H), 4.30~4.34 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.60~3.67 (m, 1H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14~3.18 (m, 1H), 2.98 (s, 3H, NMs), 2.80~2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99~2.01 (m, 2H), 1.09~1.12 (d, 3H), 1.14~1.18 (d, 3H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-{5-[1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-3-ylsulfanyl}-4-methyl-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(d)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-3-ylsulfanyl-2-[1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**140d**) (12 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 *n*-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결 건조하여 최종 화합물 6-(1-hydroxyethyl)-3-5-[1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]-pyrrolidine-3-ylsulfanyl-4-methyl-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [**141(d)**]을 얻을 수 있었다.

수율 : 38.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.69~4.80 (m, 1H), 4.30~4.34 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.60~3.67 (m, 3H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14~3.18 (m, 1H), 2.98 (s, 3H, NMs) 2.80~2.83 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.99~2.01 (m, 2H), 1.09~1.12 (d, 3H), 1.14~1.18 (d, 3H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-3-{5-[1-(2-sulfonylethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-3-ylsulfanyl}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(e)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl]-6-(1-hydroxy)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-3-ylsulfanyl-2-[1-(2-sulfonylethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**140e**) (13 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 *n*-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결 건조하여 최종 화합물인 6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-3-5-[1-(2-sulfonylethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-3-ylsulfanyl-1-aza-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [**141(e)**]를 얻었다.

수율 : 34.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.69~4.80 (m, 1H), 4.30~4.34 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.60~3.67 (m, 3H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14~3.18 (m, 3H), 2.98 (s, 3H, NMs) 2.80~2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99~2.01 (m, 2H), 1.09~1.12 (d, 3H), 1.14~1.18 (d, 3H)

**3-[5-(4,5-Dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(f)]**

2-1-Allyloxycarbonyl-4-[2-allyloxycarbonyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-1-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidine-2-yl-4,5-dihydroxyimidazole-1-carboxylic acid allyl ester(**140f**) (13 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 n-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결건조하여 최종 화합물 3-[5-(4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [**141(f)**]을 얻을 수 있었다.

수율 : 32.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.30~4.58 (m, 2H), 3.53~3.55 (m, 1H), 3.26~3.40 (m, 2H), 3.23~3.25 (m, 4H), 2.11~2.20 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-3-{5-[1-(2-pyrrolidine-1-ylethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-3-ylsulfanyl}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxylic acid [141(g)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester(**140g**) (13 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 n-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결건조하여 최종 화합물 6-(1-hydroxyethyl)-3-[5-(1-methanesulfonyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-carboxylic acid [**141(g)**]을 얻을 수 있었다.

수율 : 32.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.30~4.42 (m, 2H), 3.46~3.49 (m, 1H), 3.20~3.24 (m, 2H), 3.26~3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 3H, OMs), 2.11~2.23 (m, 5H), 2.00~2.03 (m, 1H), 1.60~1.62 (m, 4H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(1-methanesulfonyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-3-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-carboxylic acid [141(h)]**

4-[2-Allyloxycarbonyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(1-methanesulfonyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid allyl ester (13 mg, 0.02 mmol)에 methylene chloride (15 ml)와 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)를 catalyst로 n-tributyltinhydride (12 mg, 0.04 mmol)를 얼음 중탕하에서 넣어주고 2시간 동안 교반 한후 증류수를 넣고 extraction하여 물층을 받아서 동결건조하여 최종 화합물 6-(1-hydroxyethyl)-3-[5-(1-methanesulfonyl-4,5-dihydroxy-1H-imidazole-2-yl)-pyrrolidine-3-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-carboxylic acid [141(h)]을 얻을 수 있었다.

수율 : 32.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.69~4.80 (m, 1H), 4.30~4.34 (m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.60~3.67 (m, 1H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14~3.18 (m, 1H), 2.98 (s, 3H, NMs), 2.80~2.83 (m, 1H), 1.99~2.01 (m, 2H), 1.09~1.12 (d, 3H), 1.14~1.18 (d, 3H)

**2-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester (142)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(34) (7.38 g, 0.018 mmol)에 95% Ethanol (40 ml)을 넣고 Sodium bicarbonate (1.51 g, 0.018 mmol)과 L-cysteine ethyl ester hydrochloride (3.34 g, 0.018 mol)을 첨가한다. 24시간 동안 교반한 후 감압증류시켜 ethanol을 제거한 후 ethyl acetate로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 화합물(142)을 얻었다.

수율 : 77.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.20 (t, 3H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(4-hydroxymethylthiazolidin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (143)**

2-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(142) (2.20 g, 4.08 mmol)에 THF/ethanol (4:6 비율로 30ml)를 넣고 sodium borohydride (0.62 g, 16.30 mmol)를 첨가한다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후 용매를 감압증류하고 ethyl acetate와 소금물로 씻어준 후 유기층을 감압 농축하여 화합물(143)을 얻었다.

수율 : 67.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.45 (d, 2H) 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)

**2-(4-Acetoxyethylthiazolidin-2-yl)-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (144)**

4-(tert-Butyltrimethylsilyloxy)-2-(4-hydroxymethylthiazolidin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(143) (1.30 g, 2.71 mmol)에 dichloro methane (30 ml)를 넣은 후 triethylamine (0.57 ml, 4.07 mmol)과 acetic acid (0.38 ml, 4.07 mmol)를 첨가한다. 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음 dichloromethane로 추출한 후 소금물로 씻어주고 감압 농축하여 화합물(144)을 얻었다.

수율 : 69.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.09 (s, 3H) 2.88 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.45 (d, 2H) 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.12 (d, 2H)

**2-(4-Acetoxyethylthiazolidin-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (145)**

2-(4-Acetoxyethylthiazolidin-2-yl)-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(144) (0.89 g, 1.66 mmol)에 THF (40ml)를 넣고 tetrabutyl ammonium fluoride (2.49 ml, 2.49 mmol)을 첨가한다. 30분 동안 실온에서 교반한 후 ethyl acetate로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 얻은 화합물 (0.67 g, 1.57 mmol)에 dichloromethane (30 ml)를 넣고 triethylamine (0.23 g, 1.73 mmol)과 methanesulfonyl chloride (0.13 g, 1.73 mmol)를 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후 dichloromethane (40 ml)로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압농축하여 화합물(145)을 얻었다.

수율 : 69.0%



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.36 (bs, 1H), 3.45 (d, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.32 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.41(d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**2-(4-Hydroxymethylthiazolidin-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (146a)**

2-(4-Acetoxymethylthiazolidin-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**145**) (0.58 g, 1.15 mmol)에 DMF/Toluene (1:1 20ml)를 넣고, potassium thioacetate (0.39 g, 3.45 mmol)을 넣어준 후 70 °C에서 3 시간 동안 교반한 후 diethyl ether로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압농축하여 얻은 화합물 (0.46 g, 0.99 mmol)에 methanol (20 ml)을 넣고, 4N sodium hydroxide (0.60 ml)을 15분 동안 교반시킨 후 4N HCl (0.60 ml)으로 중화시킨 후 감압농축하고, ethyl acetate로 추출하고 소금물로 씻어낸 후 감압농축하여 화합물 (**146a**)을 얻었다.

수율 : 78.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.36 (bs, 1H), 3.45 (d, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.32 (bs, 1H), 5.21 (q, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**2-[4-Methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(**147**)**

2-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(**142**) (1.00 g, 1.85 mmol)에 THF (40 ml)를 넣고 tetrabutyl ammonium fluoride (2.78 ml, 2.78 mmol)을 첨가한다. 30분 동안 실온에서 교반한 후 ethyl acetate로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 얻은 화합물 (0.72 g, 1.69 mmol)에 dichloromethane (30ml)를 넣고 triethylamine (0.14 ml, 1.86 mmol)과 methanesulfonyl chloride (0.14 ml, 1.86 mmol)를 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후 dichloromethane (40 ml)로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압농축하여 화합물(**147**)을 얻었다.

수율 : 67.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (t, 3H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.06 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.46(d, 2H), 8.26 (d, 2H)

**2-[4-Mercapto-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester (146b)**

2-[4-Methanesulfonyloxy-1-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(147) (0.63 g, 1.24 mmol)에 화합물 (146a)의 실험방법과 동일한 방법을 이용하여 화합물 (146b)을 얻었다.

수율 : 75.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (t, 3H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.46(d, 2H), 8.26 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(4-carbamoyl-thiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (148)**

2-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(142) (1.50 g, 2.78 mmol)에 dichloromethane (40 ml)를 넣고 0 °C에서 ethyl chloroformate (0.29 ml, 3.06 mmol)를 넣고 교반한다. 10분 뒤에 ammonium hydroxide (1.3 ml)을 첨가한 후 1 시간동안 교반한다. dichloromethane로 추출한 후 감압농축시켜 화합물(148)을 얻었다.

수율: 75.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.09 (bs, 2H), 2.38 (bs, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), , 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.25 (q, 2H), 5.80 (bs, 1H), 5.80 (bs, 1H) 7.56 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)

**2-(4-Carbamoylthiazolidin-2-yl)-4-methanesulfonylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (149)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(4-carbamoylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(148) (1.07 g, 2.08 mmol)에 화합물 (145)의 실험방법과 동일한 방법을 이용하여 화합물 (149)을 얻었다.

수율 : 72.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.09 (bs, 2H), 2.38 (bs, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.25 (bs, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.25 (q, 2H), 5.80 (bs, 1H), 5.80 (bs, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)

**2-(4-Carbamoylthiazolidin-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (146c)**

2-(4-Carbamoylthiazolidin-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(149) (0.72 g, 1.51 mmol)에 화합물(146a)의 실험방법과 동일한 방법을 이용하여 화합물 (146c)을 얻었다.

수율 : 69.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.09 (bs, 2H), 2.38 (bs, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.25 (bs, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.25 (q, 2H), 5.80 (bs, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.19 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-thiazolidin-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid-4-nitrobenzyl ester (150)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(34) (2.7 g, 5.56 mmol)에 95% ethanol (40 ml)을 넣고 물(20 ml)과 L-cysteine (0.74 g, 6.12 mmol)을 첨가한다. 24시간 동안 교반한 후 감압증류시켜 ethanol을 제거한 후 ethyl acetate로 추출하고 소금물로 씻어준 후 감압 농축하여 화합물(150)을 얻었다.

수율 : 87.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.13 (d, 2H)

**2-[3-(2-Bromoethanesulfonyl)thiazolidin-2-yl]-4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (151)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-thiazolidin-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(150) (2.27 g, 4.85 mmol)에 dichloromethane (25 ml)를 넣고 triethylamine (0.81 ml, 5.82 mmol)과 2-bromoethanesulfonyl chloride (0.61 ml, 5.82 mmol)을 첨가하여 30분 동안 0°C에서 교반한 후 saturated sodium bicarbonate과 ethyl acetate로 추출하여 화합물(151)를 얻었다.

수율 : 76.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.13 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-ethanesulfonyl)thiazolidin-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (152a)**

2-[3-(2-Bromoethanesulfonyl)thiazolidin-2-yl]-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**151**) (1.11 g, 1.87 mmol)에 THF (20 ml)를 넣고 potassium carbonate (0.52 g, 3.78 mmol)과 thiomolpoline (0.21 g, 2.05 mmol)을 첨가하여 3시간동안 가열 환류 시킨 후 ethyl acetate로 추출하여 화합물(**152a**)를 얻었다.

수율 : 80.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.98 (bs, 4H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.25 (bs, 6H), 3.33 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.06 (q, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.13 (d, 2H)

**4-Mercapto-2-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-ethanesulfonyl)thiazolidin-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (153a)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-ethanesulfonyl)-thiazolidin-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**152a**) (1.98 g, 2.99 mmol)을 화합물(**146a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물(**153a**)을 얻었다.

수율 : 70.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.98 (bs, 4H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.25 (bs, 6H), 3.33 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.12 (q, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.19 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-{3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)ethanesulfonyl]thiazolidin-2-yl}pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (152b)**

2-[3-(2-Bromoethanesulfonyl)thiazolidin-2-yl]-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**151**) (1.11 g, 1.87 mmol)에 THF (20 ml)를 넣고 2-piperazin-1-yl-pyrimidine( 0.332 g, 2.05 mmol)을 첨가하여 3시간동안 가열 환류 시킨 후 ethyl acetate로 추출하여 화합물(**152b**)를 얻었다.

수율 : 78.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.38 (bs, 4H), 2.88 (m, 3H), 2.98 (bs, 4H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.35 (bs, 7H), 3.33 (bs, 2H), 4.83 (t, 1H), 5.05 (bs, 1H), 5.24 (bs, 2H), 6.83 (bs, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.78

(d, 2H), 8.13 (d, 2H)

**4-Mercapto-2-{3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)ethanesulfonyl]thiazolidin-2-yl}pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (153b)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-{3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanesulfonyl]thiazolidin-2-yl}pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**152b**) (0.94 g, 1.46 mmol)을 화합물(**146a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**153b**)을 얻었다.

수율 : 78.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.38 (bs, 4H), 2.88 (m, 3H), 2.98 (bs, 4H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.35 (bs, 7H), 3.33 (bs, 2H), 4.83 (t, 1H), 5.12 (bs, 1H), 5.23 (bs, 2H), 6.81 (bs, 2H) 7.45 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.17 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-methylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (152c)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-thiazolidin-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**150**) (1.85 g, 3.96 mmol)에 dichloromethane (25 ml)를 넣고 pyridine (0.38 g, 4.75 mmol)과 iodomethane (0.24 g, 4.75 mmol)을 첨가하여 30 분 동안 0 °C에서 교반한 후 saturated sodium bicarbonate과 ethyl acetate로 추출하여 화합물(**152c**)를 얻었다.

수율 : 82.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.45 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-isopropylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (152d)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-thiazolidin-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**150**) (1.69 g, 3.61 mmol)에 dichloromethane (25 ml)를 넣고 pyridine (0.34 g, 4.34 mmol)과 iodo isopropane (0.34 g, 4.34 mmol)을 첨가하여 24시간 동안 실온에서 교반한 후 saturated sodium bicarbonate과 ethyl acetate로 추출하여 화합물(**152d**)를 얻었다.

수율 : 82.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.08 (d, 6H), 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (bs, 2H), 4.26 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(2-hydroxyethyl)thiazolidin-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (152e)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-thiazolidin-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(150) (1.89 g, 4.04 mmol)에 dichloromethane (25 ml)를 넣고 pyridine (0.38 g, 4.85 mmol)과 2-bromoethyl alcohol (0.32 g, 4.85 mmol)을 첨가하여 24시간 동안 실온에서 교반한 후 saturated sodium bicarbonate과 ethyl acetate로 추출하여 화합물(152e)를 얻었다.

수율 : 76.5%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.45 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-methanesulfonylthiazolidin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (152f)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-thiazolidin-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (150) (2.27 g, 4.85 mmol)에 dichloromethane (25 ml)를 넣고 pyridine (0.46 g, 5.82 mmol)과 methanesulfonyl chloride (0.67 g, 5.82 mmol)를 첨가하여 30분 동안 0 °C에서 교반한 후 saturated sodium bicarbonate과 ethyl acetate로 추출하여 화합물(152f)를 얻었다.

수율 : 73.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (bs, 2H), 3.45 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**4-Mercapto-2-(3-methylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (153c)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-methylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(152c) (1.56 g, 3.25 mmol)을 화합물(146a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (153c)을 얻었다.

수율 : 64.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.45 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)

**2-(3-Isopropylthiazolidin-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (153d)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-isopropylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(152d) (1.51 g, 2.96 mmol)을 화합물(146a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (153d)을 얻었다.

수율 : 67.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (d, 6H), 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (bs, 2H), 4.26 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**2-[3-(2-Hydroxyethyl)thiazolidin-2-yl]-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (153e)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(2-hydroxyethyl)thiazolidin-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(152e) (1.58 g, 3.09 mmol)을 화합물(146a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (153e)을 얻었다.

수율 : 61.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.17 (bs, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.45 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.16 (q, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

**4-Mercapto-2-(3-methanesulfonylthiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (153f)**

4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-methanesulfonylthiazolidin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(152f) (1.95 g, 3.57 mmol)을 화합물(146a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (153f)을 얻었다.

수율 : 68.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.01 (bs, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (bs, 2H), 3.45 (bs, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.12 (q, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.19 (d, 2H)

**4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(4-hydroxymethyl-thiazolidin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (154a)**

3-(Diphenoxyphosphoryloxy)-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (0.54 g, 0.91 mmol)에 acetonitrile (10 ml)을 넣고 0 °C에서 diisopropylethylamine (0.13 g, 1.00 mmol)과

2-(4-hydroxymethylthiazolidin-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**146a**) (0.36 g, 0.91 mmol)을 첨가한 후 1시간 동안 교반한다. 이후 ethyl acetate로 추출한 후 감압농축시켜 화합물 (**154a**)를 얻었다.

수율 : 79.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.33 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ,  $J=6.2$  Hz), 1.66 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-Ha}$ ), 2.46 (m, 1H,  $\text{C}'_3\text{-Hb}$ ), 3.05 (m, 2H), 3.33 (dq, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.45 (d, 2H), 3.36 (bs, 3H), 3.87 (m, 2H,  $\text{C}'_5\text{-H}$ ), 4.10 (m, 1H,  $\text{C}'_4\text{-H}$ ), 4.25-4.35 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$  and  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 4.43 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.18 (d, 4H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethylthiazolidin-2-yl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (155a)**

4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-2-(4-hydroxymethyl-thiazolidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(**154a**) (0.60 g, 0.81 mmol)에 THF(10 ml)와 물(10 ml)과 Pd/C (0.30 g)을 넣고서 수소화반응장치를 이용하여 1시간 동안 반응시킨다. 이후에 diethyl ether와 물을 이용하여 추출한 후 물층을 동결 건조시켜 고체 화합물 (**155a**)를 얻었다.

수율 : 47.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.33 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ,  $J=6.2$  Hz), 1.66 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-Ha}$ ), 2.46 (m, 1H,  $\text{C}'_3\text{-Hb}$ ), 3.05 (m, 2H), 3.33 (dq, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.45 (d, 2H), 3.36 (bs, 3H), 3.87 (m, 2H,  $\text{C}'_5\text{-H}$ ), 4.10 (m, 1H,  $\text{C}'_4\text{-H}$ ), 4.25-4.35 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$  and  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 4.39 (t, 1H).

**2-[4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester (154b)**

3-(Diphenoxyphosphoryloxy)-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (0.55 g, 0.93 mmol)에 아세트나이트릴 (10 ml)을 넣고 0 °C에서 diisopropyl ethyl amine (0.13 g, 1.02 mmol)과 2-[4-mercapto-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(**146b**) (0.41 g, 0.93 mmol)을 첨가한 후 1시간 동안 교반한다. 이후 ethyl acetate로 추출한 후 감압농축시켜 화합물 (**154b**)를 얻었다.

수율 : 72.6%



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.05 (t, 3H), 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>, *J*=7.2Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH, 2H) *J*=6.2 Hz), 1.66 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.45 (d, 2H), 3.36 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.15 (q, 2H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.16 (d, 4H)

**2-{4-[2-Carboxy-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-yl}-thiazolidine-4-carboxylic acid (155b)**

2-[4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl ester(154b) (0.62 g, 0.79 mmol)에 THF(10 ml)와 물(10 ml)과 Pd/C(0.19 g)을 넣고서 수소화반응장치를 이용하여 1시간 동안 반응시킨다. 이후에 diethyl ether와 물을 이용하여 추출한 후 물층을 감압 냉각시켜 고체 화합물 (155b)를 얻었다.

수율 : 42.3%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 1.05 (t, 3H), 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>, *J*=7.2Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH, *J*=6.2 Hz), 1.66 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.45 (d, 2H), 3.36 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.15 (q, 2H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H)

**2-(4-Carbamoylthiazolidin-2-yl)-4-[6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(154c)**

3-(Diphenoxyphosphoryloxy)-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (0.62 g, 1.04 mmol)에 아세트나이트릴 (10 ml)을 넣고 0 °C에서 diisopropylethylamine (0.15 g, 1.14 mmol)과 2-(4-Carbamoyl-thiazolidin-2-yl)-4-mercapto-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(146c) (0.43 g, 1.04 mmol)을 첨가한 후 1시간 동안 교반한다. 이후 ethyl acetate로 추출한 후 감압농축시켜 화합물 (154c)를 얻었다.

수율 : 70.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>, *J*=7.2Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH, *J*=6.2 Hz), 1.66 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.45 (d, 2H), 3.36 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.19 (d, 4H)

**3-[5-(4-Carbamoylthiazolidin-2-yl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (155c)**

2-(4-Carbamoylthiazolidin-2-yl)-4-[6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester(154c) (0.71 g, 0.94 mmol)에 THF (10 ml)와 물(10 ml)과 Pd/C (0.21 g)을 넣고서 수소화반응장치를 이용하여 1시간 동안 반응시킨다. 이후에 diethyl ether와 물을 이용하여 추출한 후 물층을 동결냉각 시켜 고체 화합물 (155c)를 얻었다.

수율 : 34.6%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.76 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.45 (d, 2H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-3-{5-[3-(2-thiomorpholin-4-yl)ethanesulfonyl]thiazolidin-2-yl]pyrrolidin-3-ylsulfanyl}bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (157a)**

화합물 153a를 사용하여 154a와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 (156a)를 얻었고 이를 화합물 155a와 동일한 실험방법으로 157a를 합성하였다.

수율 : 45.3%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.76 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.90 (bs, 4H) 3.05 (m, 1H), 3.33 (bs, 5H), 3.45 (bs, 6H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H).

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-3-(5-{3-[2-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]ethanesulfonyl]thiazolidin-2-yl}-pyrrolidin-3-ylsulfanyl)bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (157b)**

157a와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 (157b)를 얻었다.

수율 : 35.9%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.76 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.90 (bs, 1H) 3.05 (m, 1H), 3.36 (bs, 9H), 3.45 (bs, 6H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.43 (t, 1H), 6.71 (bs, 2H), 7.21 (d, 1H)

**6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-3-[5-(3-methylthiazolidin-2-yl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (157c)**

157a와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 (157c)를 얻었다.

수율 : 41.2%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.76 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.85 (bs, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (d, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.40 (t, 1H).

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(3-isopropyl-thiazolidin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl-sulfanyl]-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (157d)**

157a와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 (157d)를 얻었다.

수율 : 43.2%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 1.02 (d, 6H), 1.24 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ Hz), 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.89 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.85 (bs, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.36 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.40 (m, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.06 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.34 (t, 1H).

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-{5-[3-(2-hydroxyethyl)thiazolidin-2-yl]pyrrolidin-3-ylsulfanyl}-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (157e)**

157a와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 (157e)를 얻었다.

수율 : 34.5%

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 1.23 (d, 3H, 1-CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ Hz), 1.34 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH,  $J=6.2$  Hz), 1.76 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 2.46 (m, 1H, C'<sub>3</sub>-Hb), 2.88 (bs, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.30 (dq, 1H, C<sub>1</sub>-H), 3.36 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H, C'<sub>5</sub>-H), 4.03 (m, 1H, C'<sub>4</sub>-H), 4.25 (bs, 2H, C<sub>5</sub>-H and CH<sub>3</sub>CHOH), 4.36 (t, 1H).

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(3-methanesulfonylthiazolidin-2-yl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (157f)**

157a와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 (157f)를 얻었다.

수율 : 40.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.26 (d, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.37 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.96 (bs, 1H), 2.04 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-Ha}$ ), 2.46 (m, 1H,  $\text{C}'_3\text{-Hb}$ ), 2.85 (bs, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.40 (dq, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.45 (d, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.87 (m, 2H,  $\text{C}'_5\text{-H}$ ), 4.06 (m, 1H,  $\text{C}'_4\text{-H}$ ), 4.25 (bs, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$  and  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 4.40 (t, 1H).

**2-Carbamoyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (158)**

4-Hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-methyl ester 1-(4-nitrobenzyl) ester (3) (10.00 g, 0.03 mol)에  $\text{NH}_4\text{OH}$  포화 용액(50 ml)와 methanol (50 ml)을 가한 후에 실온에서 교반하였다. 24시간이 지난 후에 고체를 필터한 후 물로 씻어 주고 건조시켜 화합물 (158)을 얻었다.

수율 : 76.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-carbamoylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (159)**

2-Carbamoyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (158) (8.0 g, 0.026 mol)에 pyridine용액 (50 ml)을 첨가한 후 0 °C, 질소 분위기하에서 benzoyl chloride (3.3 ml, 0.029 mol)을 천천히 떨어뜨렸다. 30분 뒤에 sodium bicarbonate (20 ml)로 씻어주고, ethyl acetate와  $\text{H}_2\text{O}$ 로 추출하여 화합물 (159)을 얻었다.

수율 : 88.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (160)**

4-Benzoyloxy-2-carbamoylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (159) (7 g, 0.017 mol)에 tetrahydrofuran (50 ml)을 첨가한 후 Lawsson's reagent

(4.1g, 0.01mol)를 넣고 환류시켰다. 1시간 뒤에 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (160)을 얻었다.

수율 : 94.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

### 2-[4-Benzoyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (161)

4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (160) (5 g, 0.01 mol)에 ethanol (40 ml)을 첨가한 후 ethyl bromopyruvate (1.8 ml, 0.013 mol)를 넣고 실온에서 교반시켰다. 1시간 뒤에 ethanol을 감압증류하여 제거한 후 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (161)을 얻었다.

수율 : 89.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 7.27 (1H, s) 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, m)

### 2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (162)

2-[4-Benzoyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (161) (4 g, 7.6 mmol)에 methanol (40 ml)을 첨가한 후 4N NaOH (1.9 ml, 7.6 mmol)을 0°C에 넣고 교반시켰다. 30분 후에 4N HCl (1.9 ml, 7.6 mmol)로 중화시킨 후 methanol을 감압증류시켰다. Ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (162)을 얻었다.

수율 : 96.8 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, m)

### 2-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitro benzyl ester (163)

2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (162) (3.0 g, 7.1 mmol)를 이용하여 화합물 (158)의 합성 방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (163)을 얻었다.

수율 : 78.1 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s

and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**2-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (164)**

2-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**163**) (2.5 g, 6.4 mmol)에 dichloromethane (20 ml)을 넣고, 0 °C, 질소 분위기하에서 triethylamine (0.98 ml, 7.0 mmol)과 methanesulfonyl chloride (0.54 ml, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 30분 동안 교반시킨 후 dichloromethane과 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**164**)을 얻었다.

수율 : 90.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m)

**4-Acetylsulfanyl-2-(4-carbamoylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (165)**

2-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**164**) (3 g, 6.4 mmol)에 *N,N*-dimethylformamide (10 ml)와 toluene (10 ml)을 넣고, potassium thioacetate (2.18 g, 0.019 mol)을 첨가하였다. 70 °C 조건하에서 3시간 동안 교반시킨 후 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**165**)을 얻었다.

수율 : 79.9 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.33 (3H, s)

**2-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166a)**

4-Acetylsulfanyl-2-(4-carbamoylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**165**) (2.5 g, 5.5 mmol)에 methanol (30 ml)을 첨가한 후 4N NaOH (1.38 ml, 5.5 mmol)을 0 °C에 넣고 교반시켰다. 30분 후에 4N HCl (1.38 ml, 5.5 mmol)로 중화시킨 후 methanol을 감압증류시켰다. Ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**166a**)을 얻었다.

수율 : 89.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**2-[4-Methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (167)**

2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (162) (3 g, 7.1 mmol)을 이용하여 (164)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (167)을 얻었다.

수율 : 87.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-[4-Acetylsulfanyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (168)**

2-[4-Methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (167) (3 g, 6 mmol)을 이용하여 (165)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (168)을 얻었다.

수율 : 78.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.43 (3H, t)

**2-[4-Mercapto-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (166b)**

2-[4-Acetylsulfanyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (168) (2.5 g, 5 mmol)을 이용하여 (166a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (166b)을 얻었다.

수율 : 87.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (169)**

Calcium borohydride (0.46 g, 6.6 mol)에 tetrahydrofuran (10 ml)을 첨가한 후 2-[4-methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (167) (3 g, 6 mmol)에 tetrahydrofuran (10 ml)을 첨가된 용액을 0 °C, 질소분위기 하에서 넣었다. 20분 동안 교반시킨 후 1N HCl

로 중화시켰다. Ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (169)을 얻었다.

수율 : 76.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m)

#### **4-Acetylsulfanyl-2-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (170)**

2-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (169) (2.5 g, 5.5 mmol)을 이용하여 (165)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (170)을 얻었다.

수율 : 82.9 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.31 (3H, s)

#### **2-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166c)**

4-Acetylsulfanyl-2-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (170) (2.0 g, 4.6 mmol)을 이용하여 (166a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물(166c)을 얻었다.

수율 : 84.6%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

#### **4-Acetylsulfanyl-2-(4-methanesulfonyloxymethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (171)**

4-Acetylsulfanyl-2-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (170) (2.0 g, 4.6 mmol)을 이용하여 (164)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (171)을 얻었다.

수율 : 87.4 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.89 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.31 (3H, s)



**4-Acetylsulfanyl-2-(4-cyanomethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166d')**

4-Acetylsulfanyl-2-(4-methanesulfonyloxymethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**171**) (2.0 g, 3.9 mmol)에 dimethylsulfoxide (15 ml)을 넣고, sodium cyanide (0.21 g, 4.3 mmol)을 넣어, 70 °C에서 교반시켰다. 3시간이 지난 뒤에 diethyl ether와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**166d'**)을 얻었다.

수율 : 69.9 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.31 (3H, s)

**2-(4-Cyanomethylthiazol-2-yl)-4-mercapto-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166d)**

4-Acetylsulfanyl-2-(4-cyanomethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166d'**) (1.5 g, 3.4 mmol)을 이용하여 (**166a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물(**166d**)을 얻었다.

수율 : 88.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-(4-ethoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (172)**

4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**160**) (5 g, 0.12 mol)에 methanol (30 ml)을 넣고, methyl 4-chloroacetate (2.0 ml, 0.17 mol)을 첨가한 후 가열환류시켰다.

24시간 뒤에 methanol을 감압증류하여 제거한 후 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**172**)을 얻었다.

수율 : 78.2 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49, and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**4-Hydroxy-2-(4-methoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (173)**

4-Benzoyloxy-2-(4-ethoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**172**) (5.0 g, 9.5 mmol)을 이용하여 (**162**)의 합성

방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물(173)을 얻었다.

수율 : 90.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

#### **4-Methanesulfonyloxy-2-(4-methoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (174)**

4-Hydroxy-2-(4-methoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (173) (4 g, 9.5 mmol)을 이용하여 (173)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (174)을 얻었다.

수율 : 84.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

#### **2-[4-(2-Hydroxyethyl)thiazol-2-yl]-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (175)**

4-Methanesulfonyloxy-2-(4-methoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (174) (4.0 g, 8.0 mmol)을 이용하여 (169)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (175)을 얻었다.

수율 : 76.8 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.76 (2H, t), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.70 (2H, t)

#### **2-[4-(2-Hydroxyethyl)thiazol-2-yl]-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166e)**

2-[4-(2-Hydroxyethyl)thiazol-2-yl]4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (175) (3.0 g, 6.4 mmol)을 이용하여 (165)와 (166a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (166e)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.76 (2H, t), 2.85 (2H, m), 2.70 (2H, t)

**2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (176)**

2-(4-Ethoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (174) (4.0 g, 8.0 mmol)를 이용하여 (158)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (176)을 얻었다.

수율 : 69.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m)

**2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166f)**

2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (176) (3.0 g, 6.2 mmol)을 이용하여 (165)와 (166a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (166f)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**2-[4-Benzoyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-5-methylthiazole-4-carboxylic acid methyl ester (177)**

4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (160) (5.0 g, 0.12 mol)에 methanol (30 ml)을 넣고, methyl 2-chloroacetate (2.0 ml, 0.17 mol)을 첨가한 후 가열환류시켰다.

24시간 뒤에 methanol을 감압증류하여 제거한 후 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (177)을 얻었다.

수율 : 75.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.35 (3H, s)

**2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-5-methylthiazole-4-carboxylic acid methyl ester (178)**

2-[4-Benzoyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-5-methylthiazole-4-carboxylic acid methyl ester (177) (4.0 g, 7.6 mmol)을 이용하여 (162)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (178)을 얻었다.

수율 : 92.6%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.35 (3H, s)

**2-[4-Methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-5-methylthiazole-4-carboxylic acid methyl ester (179)**

2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-5-methylthiazole-4-carboxylic acid methyl ester (178) (2.5 g, 5.9 mmol)을 이용하여 (164)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (179)을 얻었다.

수율 : 88.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.35 (3H, s)

**2-(4-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (180)**

2-[4-Methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-5-methylthiazole-4-carboxylic acid methyl ester (179) (2.5 g, 0.50 mmol)을 이용하여 (169)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (180)을 얻었다.

수율 : 74.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.35 (3H, s)

**2-(4-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (166g)**

2-(4-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (180) (2.0 g, 4.2 mmol)을 이용하여 (165)와 (166a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (166g)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.35 (3H, s)

**4-Benzoyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-methyl ester 1-(4-nitrobenzyl)ester (181)**

4-Hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-methyl ester 1-(4-nitrobenzyl)ester (3) (10.00 g, 0.03 mol)을 이용하여 (159)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (181)을 얻었다.

수율 : 91.0 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.65 (3H, s), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-hydroxymethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (182)**

4-Benzoyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-methyl ester 1-(4-nitrobenzyl)ester (**181**) (10 g, 0.023 mol)을 이용하여 (**169**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**182**)을 얻었다.

수율 : 76.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.70 (2H, d), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-methanesulfonyloxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (183)**

4-Benzoyloxy-2-hydroxymethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**182**) (8.0 g, 0.020 mol)을 이용하여 (**164**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**183**)을 얻었다.

수율 : 83.9 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.70 (2H, d), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-cyanomethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (184)**

4-Benzoyloxy-2-methanesulfonyloxymethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**183**) (8.0 g, 0.017 mol)을 이용하여 (**166d**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**184**)을 얻었다.

수율 : 78.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.32 (2H, d), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-carbamoylmethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (185)**

4-Benzoyloxy-2-cyanomethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**184**) (6.0 g, 0.015 mol)에 tetrahydrofuran (30 ml)을 넣고, *c*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml)을 천천히 떨어뜨렸다. 2시간 뒤에 4*N* NaOH로 중화시킨 후 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**185**)을 얻었다.

수율 : 75.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.41 (2H, d), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylmethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (186)**

4-Benzoyloxy-2-carbamoylmethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**185**) (6.0 g, 0.014 mol)을 이용하여 (**160**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**186**)을 얻었다.

수율 : 89.9 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**2-[4-Benzoyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (187)**

4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylmethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**186**) (5.0 g, 0.011 mol)와 ethyl bromopyvrate을 이용하여 (**160**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**187**)을 얻었다.

수율 : 82.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (188)**

2-[4-Benzoyloxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (**187**) (5.0 g, 9.3 mmol)을 이용하여 (**162**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**188**)을 얻었다.

수율 : 91.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-[4-Mercapto-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (189a)**

2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (188) (2.0 g, 4.6 mmol)을 이용하여 (165)와 (166a)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (189a)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (190)**

2-[4-Hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (188) (2.0 g, 4.6 mmol)을 이용하여 (158)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (190)을 얻었다.

수율 : 76.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**2-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (191)**

2-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (190) (1.5 g, 3.7 mmol)을 이용하여 (164)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (191)을 얻었다.

수율 : 88.9 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m)

**2-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (189b)**

2-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-4-methanesulfonyloxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**191**) (1.5 g, 3.1 mmol)을 이용하여 (**165**)와 (**166a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**189b**)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**4-Benzoyloxy-2-(4-ethoxycarbonylmethylthiazol-2-ylmethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (192)**

4-Benzoyloxy-2-thiocarbamoylmethylpyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**186**) (5.0 g, 0.011 mol)와 methyl-4-chloroacetoacetate을 이용하여 (**172**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**192**)을 얻었다.

수율 : 75.5%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49, and 8.23 (4H, 2m), 7.55 (1H, m), 7.52 (4H, m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-(4-Ethoxycarbonylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (193)**

4-Benzoyloxy-2-(4-ethoxycarbonylmethylthiazol-2-ylmethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**192**) (2.5 g, 4.5 mmol)을 이용하여 (**162**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**193**)을 얻었다.

수율 : 84.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49, and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-(4-Ethoxycarbonylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-methanesulfonyloxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (194)**

2-(4-Ethoxycarbonylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**193**) (2.0 g, 4.45 mmol)을 이용하여 (**167**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**194**)을 얻었다.

수율 : 88.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49, and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 3.10



(3H, s), 2.85 (2H, m), 1.43 (3H, t)

**2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (195)**

2-(4-Ethoxycarbonylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**194**) (2.0 g, 3.8 mmol)을 이용하여 (**158**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**195**)을 얻었다.

수율 : 68.5%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49, and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.21 (2H, d), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, m)

**2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (189c)**

2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-methanesulfonyloxypyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**195**) (1.5 g, 3.0 mmol)을 이용하여 (**165**)와 (**166a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**189c**)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49, and 8.23 (4H, 2m), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.21 (2H, d), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m)

**3-[5-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196a)**

3-(Diphenoxyphosphoryloxy)-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**13**) (2.18 g, 3.7 mmol)에 acetonitrile을 넣고, 0 °C, 질소 분위기하에서 diisopropylethylamine (0.7 ml, 4.0 mol)을 넣은 후 2-(4-carbamoylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166a**) (1.5 g, 3.7 mmol)을 천천히 떨어뜨렸다. 1시간 뒤에 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출하여 화합물 (**196a**)을 얻었다.

수율 : 67.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**2-{4-[6-(1-Hydroxy-ethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-yl}thiazole-4-carboxylic acid amide (198a)**

3-[5-(4-Carbamoylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196a**) (0.2 g, 0.26 mmol)에 tetrahydrofuran (10 ml)와 H<sub>2</sub>O (10 ml)을 넣고, Pd/C (0.20 g)을 첨가한 후 수소화 반응장치를 이용하여 1시간 동안 반응시킨다. 1시간 뒤에 ethyl acetate와 H<sub>2</sub>O로 추출한 후 물층을 감압 냉각시켜 고체 화합물 (**198a**)를 얻었다.

수율 : 42.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**3-[5-(4-Ethoxycarbonylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196b)**

2-[4-Mercapto-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (**166b**) (1.0 g, 2.25 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**196b**)을 얻었다.

수율 : 75.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.43 (3H, t), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**2-{4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-yl}thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (198b)**

3-[5-(4-Ethoxycarbonylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196b**) (0.5 g, 0.63 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**198b**)을 얻었다.

수율 : 39.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.43 (3H, t), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyl-oxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196c)**

2-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166c**) (1.0 g, 2.55 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**196c**)을 얻었다.

수율 : 65.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl-sulfanyl]-4-methyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-one (198c)**

6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyl-oxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196c**) (0.2 g, 0.54 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**198c**)을 얻었다.

수율 : 37.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 5.18 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**3-[5-(4-Cyanomethylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196d)**

2-(4-Cyanomethylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166d**) (1.0 g, 2.45 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**196d**)을 얻었다.

수율 : 65.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**(2-{4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-yl}thiazol-4-yl)acetonitrile (198d)**

3-[5-(4-Cyanomethylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196d**) (0.2 g, 0.27 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**198d**)을 얻었다.

수율 : 39.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-[4-(2-hydroxyethyl)thiazol-2-yl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196e)**

2-[4-(2-Hydroxyethyl)thiazol-2-yl]-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166e**) (1.0 g, 2.45 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**196e**)을 얻었다.

수율 : 73.1 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.76 (2H, t), 2.85 (2H, m), 2.70 (2H, t), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-{5-[4-(2-hydroxyethyl)thiazol-2-yl]pyrrolidin-3-ylsulfanyl}-4-methyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-one (198e)**

6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-[4-(2-hydroxyethyl)thiazol-2-yl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196e**) (0.2 g, 0.27 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**198e**)을 얻었다.

수율 : 32.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.76 (2H, t), 2.85 (2H, m), 2.70 (2H, t), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**3-[5-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196f)**

2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166f**) (1.0 g, 2.7 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**196f**)을 얻었다.

수율 : 76.6 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**2-(2-{4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-yl}thiazol-4-yl)acetamide (198f)**

3-[5-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196f**) (0.2 g, 0.26 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**198f**)을 얻었다.

수율 : 40.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (196g)**

2-(4-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**166g**) (1.0 g, 2.45 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**196g**)을 얻었다.

수율 : 81.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-one (198g)**

6-(1-Hydroxyethyl)-3-[5-(4-hydroxymethyl-5-methylthiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**196g**) (0.2 g, 0.27 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**198g**)을 얻었다.

수율 : 29.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**3-[5-(4-Ethoxycarbonylthiazol-2-ylmethyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (197a)**

2-[4-Mercapto-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (**189a**) (1.0 g, 2.2 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**197a**)을 얻었다.

수율 : 66.0 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.43 (3H, t), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**2-{4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-ylmethyl}thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (199a)**

3-[5-(4-Ethoxycarbonylthiazol-2-ylmethyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**197a**) (1.0 g, 2.25 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**199a**)을 얻었다.

수율 : 33.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.43 (3H, t), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**3-[5-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (197b)**

2-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**189b**) (1.0 g, 2.7 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**197b**)을 얻었다.

수율 : 67.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**2-{4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-ylmethyl}thiazole-4-carboxylic acid amide (199b)**

3-[5-(4-Carbamoylthiazol-2-ylmethyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**197b**) (0.2 g, 0.26 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**199b**)을 얻었다.

수율 : 32.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.94 (2H, d), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**3-[5-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-ylmethyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (197c)**

2-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-ylmethyl)-4-mercaptopyrrolidine-1-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**189c**) (1.0g, 2.3 mmol)을 이용하여 (**196a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**197c**)을 얻었다.

수율 : 77.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.21 (2H, d), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)

**2-(2-{4-[6-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-ylsulfanyl]pyrrolidin-2-ylmethyl}thiazol-4-yl)acetamide (199c)**

3-[5-(4-Carbamoylmethylthiazol-2-ylmethyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-ene-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester (**197c**) (0.2 g, 0.26 mmol)을 이용하여 (**198a**)의 합성방법과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 (**199c**)을 얻었다.

수율 : 34.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, s), 5.05 and 5.32 (2H, s and m), 4.55 (1H, m), 4.21 (2H, d), 4.01 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, bs), 1.34 (3H, d), 1.23 (3H, d)



여 백

## 제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

### 제 1 절 연구개발목표 달성도

본 연구는 중점 국가연구 개발사업의 1단계 사업의 일환으로 광범위 주사제 신규 카바페넴계 항생제의 개발을 목표로 수행되었다. 3년간의 연구수행으로 100여개의 카바페넴계 신규물질을 합성하여 다양한 균주에 대한 활성검색 및 DHP-1에 대한 안정성 시험을 실시하였으며 우수한 활성을 나타내는 화합물에 대하여 보다 진전된 생리활성시험 및 약물동력학 시험을 실시하였다. 이와 같은 연구결과 2종의 선도 화합물을 도출하였다. 이들 화합물 들에 대한 화학적 및 생리활성적 특징은 다음과 같다.

#### 1. KIST-P91014

- MIC : 이미페넴, 메로페넴 대비 월등
- DHP-1 : 메로페넴 대비 2배 우수
- Pharmacokinetic (rat)  
반감기 : 메로페넴 대비 4배 우수  
생체이용율 : 메로페넴 대비 3배 우수
- Pharmacokinetic (dog)  
반감기, 생체이용율 : 메로페넴 대비 동등
- Pharmacokinetic (monkey)  
반감기, 생체이용율 : 메로페넴 대비 다소 열등
- PD50 : 메로페넴 대비 2-5배 우수 (mouse)
- 결정 분리 가능
- 기초독성, 대량제조 수행중

#### 2. KIST-P91409

- MIC : 이미페넴, 메로페넴 대비 월등
- DHP-1 : 메로페넴 대비 3.3배 우수
- Pharmacokinetic (rat)  
반감기 : 메로페넴 대비 6배 우수  
생체이용율 : 메로페넴 대비 5배 우수

- PD50 : 메로페넴 대비 율등 (mouse)
- 대동물 Pharmacokinetic 수행중

이와 같은 연구결과로 7편의 국내특허를 출원완료 하였고, 4편의 국제특허를 출원중이다. 또한 7편의 논문을 외국 전문학술지에 게재하였고, 2편을 응모 중에 있다.

### 3. 논문게제

- 1) Synthesis and Antibacterial Activities of New Carbapenems Having a Proline Reverse Amide Moiety at the C-2 Position, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, 331.
- 2) Synthesis and Biological Properties of New 1 $\beta$ -Methylcarbapenems, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8.
- 3) Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Having a New Moiety at C-2, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9.
- 4) Synthesis and Antibacterial Activity of New Carbapenems Containing Isoxazole Moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10.
- 5) Synthesis and Biological Properties of New 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Having Tetrazolothioether Moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10.
- 6) Synthesis and Biological Activity of 1 $\beta$ -Methyl-2-[5-isoxazoloethenyl-pyrrolidin-3-ylthio]carbapenems, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10.
- 7) Synthesis and Biological Properties of New 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Containing Heteroaromatic Thioether Moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, in press.
- 8) Studies on the Synthesis and Antibacterial Activity of 1 $\beta$ -Methyl-2-(5-substituted thiazolidine pyrrolidin-3-ylthio)carbapenems and Its Related Compounds, *European Medicinal Chemistry*, to be submitted.
- 9) Synthesis and Antibacterial Activity of 1 $\beta$ -Methylcarbapenem Having a 2,2-substituted-1,3-diazabicyclo-[3.3.0]octan-4-one Moiety and Its Related Compounds part III, *Archive der Pharmazie*, to be submitted.

#### 4. 특허출원

- 1) 카바페넴 유도체 및 이의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 2) Carbapenem Derivatives and Their Preparation Method, PCT, 김동진외.
- 3) 이미다졸린고리가 치환된 카바페넴, 대한민국, 조정혁외.
- 4) Carbapenem Derivatives and Their Preparation Method, US, 김동진외.
- 5) Carbapenem Derivatives and Their Preparation Method, EP, 김동진외.
- 6) 신규 1-베타메틸카바페넴 유도체 및 그의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 7) Novel 1-Methylcarbapenem Derivatives and Process of Preparation Thereof, PCT, 김동진외.
- 8) 5-헤테로아릴티오메틸피롤리딘-3-일티오기를 갖는 신규 1-베타메틸카바페넴 유도체 및 그의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 9) 신규 1-베타메틸카바페넴 유도체 및 그의 제조방법, 대한민국, 김동진외.
- 10) 티아졸리딘고리치환체를 가지는 1-베타메틸카바페넴유도체와 그의 제조방법, 대한민국, 조정혁외.
- 11) 피롤로(1,2-c)이미다졸이중고리를 가지는 1-베타메틸카바페넴 유도체와 그의 제조방법, 대한민국, 조정혁외.

이와 같은 연구 결과를 종합하여 볼 때, 연구계획서상의 연구개발 목표를 100% 달성하였다고 사료된다.

## 제 2 절 대외기여도

- 다양한 계열의 1 $\beta$ -메틸카바페넴계 화합물을 합성하여 약효검색을 수행한 결과 1 $\beta$ -메틸카바페넴계 화합물의 구조-활성 상관관계를 이해하는데 중요한 자료를 제공하였다.

- 산. 학. 연의 연구체계를 활성화하여 국내 항생제의 약효 및 독성평가 기술을 제고하였으며, 이와 같은 생물학적 시험결과를 종합적으로 분석하여 분자설계 및 구조변경 연구에 효율적으로 feed-back할 수 있는 체계를 구축하였다.

- 차세대 주사제 카바페넴 항생제가 지향하여야 할 방향을 제시하였으며, 특히 염의 형태의 카바페넴 화합물을 분리, 정제, 분석하는 많은 know-how를 축적하였다.

- 카바페넴 항생제를 합성하기 위한 새로운 합성방법, 특히 PNZ 또는 PNB 등의 보호기를 제거하는 새로운 방법을 개발하여 보다 다양한 카바페넴 화합물을 합성할 수 있는 방법을 제공하였다.

- 본 연구의 결과로 도출된 후보물질 및 선도물질에 대한 전임상 시험을 진행할 경우, 병원 임상군주에 대한 *in vitro* 활성시험 및 *in vivo* 치료효과 연구등, 항생제 연구에서의 국내 종합병원과의 공동연구의 활성화에 에 큰 기여를 할 것이다.

- 이와 같은 점을 종합하여 볼 때, 국내 신규카바페넴 항생제 개발에 대한 관심을 제고하였으며, 화학, 약학, 생물학, 의약 등 신약개발 관련 과학자 들의 공동연구의 보다 체계적인 활성화에 지대한 기여를 하였다고 사료된다.

## 제 5 장 연구개발 결과의 활용계획

- 본 과제의 합성연구의 핵심인 1 $\beta$ -메틸카바페넴 모핵과 C2 위치에 도입할 치환기의 합성기술을 보다 발전시켜 효율적인 신규 카바페넴계 화합물의 합성에 응용할 것이다.
- 본 연구에서 도출된 선도물질인 **KP-91014**, **KP-91409**를 중심으로한 관련 화합물에 대한 보다 진전된 생리활성 자료를 산출하여 전임상 단계에 진입을 시도할 것이다.
- 본 연구에서 도출된 선도물질인 **KP-91014**, **KP-91409** 및 관련화합물에 대해서는 보다 다양하고 세밀한 구조수식을 통하여, 후속보완 물질에 대한 연구를 계속할 것이다.
- 본 연구에서 도출된 선도물질 및 관련 화합물에 대한 연구는 2단계 ‘생리활성 화학물질 개발사업’에 연계하여 최적의 후보물질을 도출할 것이다.

# 여 백

## 제 6 장 참고문헌

1. 산업정보기술원. '항생물질 제조기술과 개발동향', 산업기술정보원 (1987).
2. 김희중. '항생제의 길잡이' (1980).
3. Abraham, E. P.; Loder, P. B. '*Chemistry and Biolog.*', Ed. Flynn, E. H., Academic Press, New York, 1 (1966).
4. Fleming, A. *Brit. J. Exptl., Pathol* (1929).
5. Moellering, R. C. Jr.; Eliopoulos, G. M.; Sentochnik, D. E. *J. Antimicrob. Chemother.* **1989**, *24* (suppl. A), 1.
6. Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29.
7. Sumita, Y.; Nouda, H.; Shinagawa, H.; Yamaga, H.; Sunagawa, M. *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 188.
8. Miyashita, K.; Massova, I.; Taibi, P.; Mabashery, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11055.
9. Woodward, R. B. '*Recent Advances in the Chemistry of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*', Ed. Elks, J., The Chemical Society, London, 167-192 (1977).
10. Johnston, D. B. R.; Schmitt, S. M.; Bouffard, F. A.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 313.
11. Horadam, V. W.; Smilack, J. D.; Montgomery, C. L.; Werringoer, J. *Antimicrob. Agent. Chemother.* **1980**, 557.
12. Sunagawa, M.; Matsumura, H.; Inoue, T.; Fukasawa, M.; Kato, M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 519.
13. 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1997**. Toronto, Ontario, Canada, September 28-October 1, Abstract F220.
14. Sendo, Y.; Kil, M.; Motokawa, M.; Kimura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2410.
15. Makoto, S.; Haruki, M.; Takaaki, I.; Masatomo F.; Masuhiro, K. *J. Antibiotic.* **1990**, *43*, 14.
16. Yamaji. E.; Watanabe, T.; Nakayama, I. 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1995**. Sanfrancisco, California, USA, September 17-20, Abstract F141.
17. Pelak, B. A.; Gerckens, L. S.; Scott, P. M.; Gill, C.; Pacholok, C.; Lynch, L.; Dorso, K.; Kohler, J.; Shungu, D.; Rosen, H.; Kroppe, H. 36<sup>th</sup> Interscience



- Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1996**. New Orleans, Louisiana, USA, September 15-18, Abstract F119.
18. Sato, N.; Sasho, M.; Kamada, A.; Suzuki, T.; Ashizawa, K.; Sugiyama, I. 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1995**. Sanfrancisco, California, USA, September 17-20, Abstract F151.
  19. Azami, H.; Barret, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Morinaga, C.; Ishiguro, K.; Tawara, S.; Sakane, K.; Takasugi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2199.
  20. Azami, H.; Barret, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Matsumoto, Y.; Tawara, S.; Chiba, T.; Sakane, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1409.
  21. Tawara, S.; Matsumoto, S.; Matsumoto, Y.; Ishiguro, K.; Maki, K.; Sasaki, K.; Matsuda, K. 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1995**. Sanfrancisco, California, USA, September 17-20, Abstract F145.
  22. Arakawa, S.; Kamidono, S.; Inamatsu, T.; Shimada, J. 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1997**. Toronto, Ontario, Canada, September 28-October 1, Abstract F218.
  23. (a) Miyauchi, M.; Endo, R.; Hisaoka, M.; Yasuda, H.; Kawamoto, I. *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 429. (b) Kawamoto, I.; Miyauchi, M.; Endo, R.; Hisaoka, M.; Yasuda, H.; Kuwahara, S. 36<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1996**, New Orleans, Louisiana, USA, September 15-18, Abstract F105.
  24. (a) Homura, M.; Tanaka, M.; Ishida, H. *et al.* 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1995**, Sanfrancisco, California, USA, September 17-20, Abstract F134. (b) Tanaka, M.; Homura, M.; Nishi, T.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Antimicrob. Agent. Chemother.* **1997**, *41*, 1260.
  25. (a) Lin, Y. I.; Bitha, P.; Sakya, S. M.; Strohmeyer, T. W.; Li, Z.; Lee, V. J.; Lang, S. A., Jr.; Yang, Y.; Bhachech, N.; Weiss, W. J.; Petersen, P. J.; Jacobus, N. V.; Bush, K.; Testa, R. T.; Tallyl, F. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1665. (b) Lin, Y. I.; Bitha, P.; Sakya, S. M.; Li, Z.; Strohmeyer, T. W.; Lang, S. A., Jr.; Yang, Y.; Bhachech, N.; Weiss, W. J.; Petersen, P. J.; Jacobus, N. V.; Bush, K.; Testa, R. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1671.
  26. Imamura, H.; Ohtake, N.; Shimizu, A.; Ushijima, R.; Nagano, R.; Yamada, K.; Hashizume, T.; Morishima, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 109.

27. Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Kim, D. J.; Park, S. W.; Ko, B. S.; Lee, S. J.; Huh, J. D.; Park, S. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1607.
28. Ohtake, N.; Imamura, H.; Jona, H.; Kiyonaga, H.; Shimizu, A.; Moriya, M.; Sato, H.; Nagana, M.; Ushijima, R.; Nakagawa, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1089.
29. Kang, Y. K.; Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Seo, K. J.; Hong, C. Y.; Lee, C. S.; Park, S. Y.; Kim, D. J.; Park, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 95.
30. Kim, D. J.; Seo, K. J.; Lee, K. S.; Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Kim, D. C.; Park, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2799.

여 백

### 『항 MRSA형 카바페넴』

협동연구기관명: 한국화학연구원  
협동연구책임자: 이철해 (책임연구원 1,2차년도)  
김봉진 (책임연구원 3차년도)

### 『약효. 약리검색』

협동연구기관명: 한국화학연구원  
협동연구책임자: 공재양 (책임연구원)

### 『항 MRSA 퀴놀론』

협동연구기관명: LGCI생명과학기술연구원  
협동연구책임자: 홍창용 (책임연구원)

### 『카바페넴 전구체』

협동연구기관명: 서강대학교  
협동연구책임자: 강재호 (교수)

### 『MRSA에 대한 항균력검사』

위탁연구기관명: 서울여자대학교  
위탁연구책임자: 이연희 (교수)

# 여 백

# 제 출 문

과학기술부 장관 귀하

본 보고서를 “차세대 내성균 감염질환 치료 후보물질 개발”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2001. 10. .

협동연구기관명: 한국화학연구원  
협동연구책임자: 이철해 (책임연구원 1,2차년도)  
김봉진 (책임연구원 3차년도)  
공재양 (책임연구원)  
연 구 원: 박승용, 송지섭, 김문환, 정희정, 김재학  
박송희, 이일선, 한영윤, 편도규, 곽현정  
김은정, 송신섭, 정원장, 김옥주, 권지웅  
김현주, 강철원, 전미애, 박용엽, 서미영

협동연구기관명: LGCI생명과학기술연구원  
협동연구책임자: 홍창용 (책임연구원)  
연 구 원: 이창석, 김충렬, 이진호, 조성욱, 김학중  
김근태, 류은정, 김종현, 구선영, 김청미  
황상열, 이승학, 조혜성, 서정우

협동연구기관명: 서강대학교  
협동연구책임자: 강재호 (교수)  
연 구 원: 김태형, 이종주, 김상동

위탁연구기관명: 서울여자대학교  
위탁연구책임자: 이연희 (교수)  
연 구 원: 신은주, 오유정, 박서형

여 백

# 요 약 문

## I. 제 목

차세대 내성균 감염질환 치료 후보물질 개발에 관한 연구

## II. 연구개발의 목적 및 중요성

### 목 적

- ◆ 차세대 세계시장을 겨냥하여 베타락탐계 MRSA 치료용항생제, 특히 카바페넴계 항생제를 개발하여 최소한 주사용 1종, 경구용 1종의 후보물질을 도출하여 2 단계에서 기업체에 라이선싱 및 상품화를 목표로 함.

### 필요성

- ◆ 페니실린과 세팔로스포린을 비롯한 항생제의 남용과 오용으로 인한 강력한 내성균이 계속적으로 출현하고 있으며, 특히 기존 항생제에 대한 저항성이 강한 그람양성균의 출현으로 호흡기 감염증 및 뇌수막염 등의 특효약에 대한 필요성이 절실히 대두되고 있음.

- ◆ 퀴놀론계 항생제 및 세팔로스포린계 항생제는 세계시장이 포화상태에 이르러서 제품화되어도 파급효과와 시장 점유율이 낮을 것이다. 카바페넴 항생제는 아직 5개의 상품만 시장에 나와 있고, 특히 MRSA 치료목적은 최근에 출시된 Ertapenem 한 개만 나와 있다.

카바페넴계 유도체로 MRSA 치료 목적의 항생제를 개발하면 충분한 시장성을 확보할 수 있을 것으로 예상됨.

- ◆ 1986년부터 시판된 카바페넴 항생제인 Imipenem은 1998연도에 6억불의 세계시장을 이루었으며 이는 세계항생제 시장 7위를 마크한 거대 품목으로 성장하여 이 분야의 연구가 필수적이며 아직 상품화가 이루어지고 있는 간계인 MRSA 치료용 카바페넴 항생제의 개발 연구가 절실히 요구되고 있음.

## III. 연구개발의 내용 및 범위

### 1차년도

#### 테트라박탐계 항생제 개발연구

- ◆ 세계적으로 처음 시도되는 테트라박탐계 항생제의 설계 및 합성
- ◆ 4종의 테트라박탐계 항생제를 전 합성에 의해 합성함
- ◆ 테트라박탐계 항생제 KR-31001, KR-32002, KR-31004를 합성하여 한 MRSA 에 대한 약효검색을 실시함
- ◆ 합성법을 저널에 발표함



## 2차년도

### 아릴에테닐 치환 카바페넴 항생제 개발연구

- ◆ 아릴에테닐 카바페넴 유도체의 합
- ◆ 선도물질 KR-31001 및 KR-31017의 도출
- ◆ 선도물질 중심의 신규 유도체 150 여개를 합성함
- ◆ 이들의 약효 검색을 실시함

## 3차년도

### 벤조싸이아졸로하이드록시알킬 치환 카바페넴 항생제의 개발

- ◆ 벤조싸이아졸로하이드록시알킬 치환 카바페넴 항생제;  
KR-32111, KR-32112, KR-32148, KR-32116, KR-32006, KR-33006,  
KR-33007등을 합성함
- ◆ 합성된 화합물의 *in vitro* 항 MRSA 항균력을 시험함
- ◆ 이들의 2차 약효 검색을 실시함

### 벤조싸이아졸로피롤리딘 치환 카바페넴 항생제 개발

- ◆ 벤조싸이아졸로피롤리딘 치환 카바페넴 항생제;  
KR-33001, KR-33027, KR-33051, KR-33052, KR-33040 등의 MRSA용 카  
바페넴 화합물의 합성
- ◆ 합성된 화합물의 *in vitro* 항 MRSA 항균활성의 시험
- ◆ DHP-1 안정도 및 bioavailability의 시험실시

### 벤조싸이아졸로아제티디논 치환 카바페넴 항생제 개발

- ◆ 벤조싸이아졸로아제티디논 치환 카바페넴 항생제; KR-33051, KR-33052,  
KR-33040 등의 합성
- ◆ 합성된 화합물의 *in vitro* 항 MRSA 항균활성의 시험
- ◆ 2차 약효검색 실시

### 경구용 카바페넴 유도체의 합성 연구

- ◆ 경구용 항생제 및 MRSA으로 사용 가능한 CS-834를 모방한 유도체  
KR-33046, KR-33047, KR-33048을 합성함
- ◆ 이들에 대한 약효검색 실시

## IV. 연구개발 결과 및 활용에 관한 건의

### 1차년도

#### 테트라박탐계 항생제 개발연구

- ◆ 세계적으로 처음 시도되는 테트라박탐계 항생제의 설계 및 합성성공.
- ◆ 4종의 테트라박탐계 항생제를 전 합성에 의해 합성함
- ◆ 테트라박탐계 항생제 KR-31001, KR-32002, KR-31004를 합성하여 한  
MRSA 에 대한 약효검색경과 약효가 미약하였음
- ◆ 계획을 수정함

- ◆ 합성법을 저널(Heterocycles)에 발표함

## 2차년도

### 아릴에테닐 치환 카바페넴 항생제 개발연구

- ◆ 아릴에테닐 카바페넴 150여개의 유도체를 합성함
- ◆ 선도물질 KR-31001 및 KR-31017의 도출
- ◆ KR-32001 및 KR-31017이 항 MRSA에 vancomycin에 비해 2-4 fold 강하게 나타남
- ◆ DHP-1 안정도 및 bioavailability가 우수함
- ◆ 화합적 안정도가 낮아 물 중에서 빠르게 분해함

## 3차년도

### 벤조싸이아졸 치환 카바페넴 항생제의 개발

- ◆ 벤조싸이아졸로하이드록시알킬 치환 카바페넴 항생제;  
KR-32111, KR-32112, KR-32148, KR-32116, KR-32006, KR-33006, KR-33007등을 합성함.
- ◆ KR-32148이 가장 우수한 항균력: vancomycin에 비하여 4 fold 우수
- ◆ KR-32148의 bioavailability가 양호함

### 벤조싸이아졸로피롤리딘 치환 카바페넴 항생제 개발

- ◆ 벤조싸이아졸로피롤리딘 치환 카바페넴 항생제;  
KR-33001, KR-33027, KR-33051, KR-33052, KR-33040 등의 MRSA용 카바페넴 화합물의 합성.
- ◆ KR-32007을 선도물질로 선정함
- ◆ KR-32007의 DHP-1 안정도 및 bioavailability가 비교물질에 비해 우수함

### 벤조싸이아졸로아제티딘 치환 카바페넴 항생제 개발

- ◆ 벤조싸이아졸로아제티딘 치환 카바페넴 항생제; KR-33028, KR-33051, KR-33052, KR-33040 등의 합성.
- ◆ 합성된 화합물의 *in vitro* 항 MRSA 항균활성의 시험실시
- ◆ KR-33028을 선도물질 선정
- ◆ KR-32007의 DHP-1 안정도 및 bioavailability가 비교물질에 비해 우수함

### 경구용 카바페넴 유도체의 합성 연구

- ◆ 경구용 항생제 및 MRSA으로 사용 가능한 CS-834를 모방한 유도체  
KR-33046, KR-33047, KR-33048을 합성함
- ◆ KR-33048이 가장 우수한 *in vitro* activity를 보임
- ◆ 그러나 CS-834에 비하여 약간 열등함

## V. 향후 계획

- ◆ 선도물질 선정된 KR-33027과 KR-33028의 국내 특허출원을 완료하였으며 향후 약리연구, 전임상 시험을 실시할 예정이며, 차세대 2단계에서 이들과 유사한 구조변형으로 이보다 좀더 우수한 약물을 개발하기 위한 연구를 진행하여 제품화 후보를 선정하고 국내외 라이선싱을 추진할 예정입니다.

# S U M M A R Y

## I. Title :

Research about development to next generation resistant bacteria infection disease candidate material

## II. Purpose and Importance of Research

### Purpose

The purpose of this research is to develop new lead compound of MRSA target  $\beta$ -lactam antibiotics and to commercialize and license to domestic and foreign companies.

### Importance

The incidence resistant to bacterial strains is increasing continuously due to abuse and misuse of antibiotics such as penicillins and cephalosporins. especially, it is needed a special efficacy for respiratory infection disease and meningitis desperately because of the advent of gram-positive bacteria with strong resistant to commercially available antibiotics. as several members of quinolone and cephalosporin antibiotics have already been launched in world market, new drug of these analogs will show lower world markets.

However, new drugs of carbapenem and penem are expected to share higher world markets because only one oral penem and three parental carbapenem and one MRSA carbapenem such as Ertapenem are commercially available. since Imipenem was launched in 1986, its world market has been increased dramatically every year and was sold 550 million dollars in 1996. Therefore, the study of this field is demanded desperately. Especially, the development of MRSA carbapenem antibiotics is required because only one MRSA carbapenem is launched in world market yet.

## III. Contents and Scope:

### First year

#### Research about development of tetrabactam carbapenems

- ◆ Design and synthesis of tetrabactam carbapenems
- ◆ Total synthesis of four tetrabactam carbapenems derivatives
- ◆ The tetrabactam carbapenems such as KR-31001, KR-32002, KR-31004, was screening against MRSA strains

- ◆ This synthetic method was published in world journal

#### **Second year**

##### **Research about development of carbapenems substituted arylothenyl at C-2 position**

- ◆ synthesis of carbapenems substituted arylothenyl at C-2 position
- ◆ Lead compound generation of KR-31001 and KR-31017
- ◆ Synthesis of 150 derivatives
- ◆ Screenig test and pharmacokinetic test of the lead compounds

#### **Third year**

##### **Research about development of carbapenems substituted benzothiazol hydxyalkyl at C-2 position**

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted benzothiazolhydxyalkyl at C-2 position as KR-32111, KR-32112, KR-32148, KR-32116, KR-32006, KR-33006, KR-33007
- ◆ KR-21
- ◆ DHP-1 stablity test

##### **Research about development of carbapenems substituted benzothiazolo pyrrolidine at C-2 position**

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted benzothiazolopyrrolidine at C-2 position as KR-33001, KR-33027, KR-33051, KR-33052, KR-33040
- ◆ Screenig test against MRSA strains and pharmacokinetic test
- ◆ DHP-1 stablity test

##### **Research about development of carbapenems substituted benzothiazolo azetidine at C-2 position**

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted benzothiazoloazetidine at C-2 position as KR-33028, KR-33051, KR-33052, KR-33040
- ◆ Screenig test against MRSA strains and pharmacokinetic test
- ◆ DHP-1 stablity test

##### **Research about development of oral carbapenems**

- ◆ Design and synthesis of oral carbapenems modified by CS-834 as KR-33046, KR-33047, KR-33048
- ◆ Screenig test against MRSA strains and pharmacokinetic test
- ◆ DHP-1 stablity test

## IV. Results and Discussion

### First year

#### Research about development of tetrabactam carbapenems

- ◆ Synthesis of tetrabactam carbapenems
- ◆ Total synthesis of four tetrabactam carbapenems derivatives
- ◆ The tetrabactam carbapenems such as KR-31001, KR-32002, KR-31004, was screening against MRSA strains to give low activity
- ◆ This synthetic method was published in *Heterocycles*

### Second year

#### Research about development of carbapenems substituted arylothenyl at C-2 position

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted arylothenyl at C-2 position
- ◆ Lead compound generation of KR-31001 and KR-31017
- ◆ Synthesis of 150 derivatives
- ◆ In vitro anti MRSA activity of KR-31001 and KR-31017 shown 2-4 fold high than vancomycin
- ◆ DHP-1 stability: stable
- ◆ Pharmacokinetic parameter: good
- ◆ The lead compounds was unstable in water

### Third year

#### Research about development of carbapenems substituted benzothiazol hydroxyalkyl at C-2 position

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted benzothiazolhydroxyalkyl at C-2 position as KR-32111, KR-32112, KR-32148, KR-32116, KR-32006, KR-33006, KR-33007
- ◆ KR-32148 was most active among the 7 compounds in *in vitro* test
- ◆ In vitro anti-MRSA activity(Hoechst strains) of KR-32148 shown 4-fold higher than vancomycin
- ◆ DHP-1 stability : stable

#### Research about development of carbapenems substituted benzothiazolo pyrrolidine at C-2 position

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted benzothiazolopyrrolidine at C-2 position as KR-33001, KR-33027, KR-33051, KR-33052, KR-33040
- ◆ KR-32148 was most active among the 5 compounds in *in vitro* test
- ◆ In vitro anti-MRSA activity(Hoechst strains) of KR-32027 shown 4-16 fold higher than vancomycin
- ◆ DHP-1 stability test(KR-33027): stable

- ◆ Bioavailability: good
- ◆ KR-33027 was decided lead compound

**Research about development of carbapenems substituted benzothiazoloazetidine at C-2 position**

- ◆ Synthesis of carbapenems substituted benzothiazoloazetidine at C-2 position as KR-33028, KR-33051, KR-33052, KR-33040
- ◆ KR-32028 was most active among the 4 compounds in *in vitro* test
- ◆ In vitro anti-MRSA activity(Hoechst strains) of KR-32028 shown 5-18 fold higher than vancomycin
- ◆ DHP-1 stability test(KR-33028): stable
- ◆ Bioavailability: good
- ◆ KR-33028 was decided lead compound

**Research about development of oral carbapenems**

- ◆ Design and synthesis of oral carbapenems modified by CS-834 as KR-33046, KR-33047, KR-33048
- ◆ In vitro antibacterial activity(standard 20 strains) of KR-33048 shown less active than CS-834
- ◆ DHP-1 stability test(KR-33048): stable
- ◆ Bioavailability: good

**V. Future Plan**

Hereafter completed domestic patent application of KR-33027 and KR-33028 that choose lead material former official will execute test, and progress research to develop little more superior activity than this in structure modification similar to these at next generation 2 steps and will be choose candidate product to apply domestic or foreign countries licensing.

# C O N T E N T S

Chapter I. Introduction.....	219
Chapter II. State of Arts.....	229
Chapter III. Contents and Result.....	243
1. Contents and Result.....	243
2. Experimental Part.....	343
Chapter IV. Accomplishment and Influence.....	445
1. Accomplishment.....	445
2. Influence.....	447
Chapter V. Future Plan.....	449
Chapter VI. References.....	451



여 백

# 목 차

제 1 장 서 론.....	219
제 2 장 국내외 기술개발 현황.....	229
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과.....	243
제 1 절 연구수행 내용 및 결과.....	243
제 4 절 실험내용.....	343
제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도.....	445
제 1 절 연구개발목표 달성도.....	445
제 2 절 대외기여도.....	447
제 5 장 연구개발결과의 활용계획.....	449
제 6 장 참고문헌.....	451

여 백

# 제 1 장 서 론

본 연구는 차세대 정밀화학기술개발 사업의 생리활성물질 개발사업단에 속하여 2천 년대 세계 항생제 시장을 주도할 수 있는 차세대 내성균 감염질환 치료용 항생제를 개발하기 위한 연구분야이다.

항생제는 전세계 의약품 시장의 20% 정도를 차지하는 거대 시장으로서 1994년 240억불 규모였으며 1998년의 시장 규모는 약 300억불을 기록하고 있다. Alexandr Fleming의 Penicillin발견이후 끊임없는 연구로 1980년대까지 인간은 대부분의 감염질환에서 벗어나는 황금기 (Golden period)를 누렸으나 미국 유럽 등 선진 외국의 거대 제약 회사들이 기존의 항생제 연구 노력을 대량의 연구비와 장기간의 치료기간이 필요한 난치병 치료분야 연구로 전환하면서 항생제 연구는 세계적으로 공백기를 맞이하였다. 그러나 특정 효소나 수용체를 목표기관으로 삼는 대부분의 다른 질병과 달리 감염질환은 끊임없이 새로운 내성을 개발해 내는 미생물을 그 목표 대상으로 삼기에 이러한 공백은 인간을 다시 penicillin이전의 시대로 몰고 있다. 1996년 발표된 WHO의 통계에 따르면 전세계 전체 사망자 중 33%인 1,730만 명이 감염질환으로 인해 사망했으며 선진국인 미국에서도 감염질환이 사망원인의 3위에 위치할 정도로 대단히 심각한 상태이다.

1987년 물질 특허 도입이후 특정 연구개발 및 선도기술 사업의 일환으로 선도물질 개발을 목표로 항생제 개발을 추진하여 왔다. 그 결과 다수의 신물질들이 합성 되었으며 합성 및 제조기술도 꾸준히 향상되는 효과도 아울러 얻어졌다. 신규 항생제 분야가 그 첫 번째 목표로 선정된 것은 그 합성에 관한 자료나 기술정보가 타 분야에 비해 비교적 습득하기가 용이하며 무엇보다도 그 약효검색이 용이하기 때문이다. 화학자가 연구결과 얻어지는 신물질을 항생제의 경우 일차적으로 간단하게 검색하여 그 결과를 토대로 약효-구조 활성관계(Structure-Activity Relationship)를 정립 할 수 있는 것이다.

베타락탐계 항생제는 그 시장이 매우 크다는 것, 또 독성이 적고, 항균력이 우수하며, 합성법 및 구조-활성관계가 비교적 잘 알려져 있어 신약개발이 용이하다는 것, 그리고 지속적인 시장 성장률이 예상되고 있는 것과 같은 특징으로 인하여 그 비중이 점차 커지고 있다.

베타락탐계 항생제 연구의 변화 추이를 살펴보면 1950년 이후 Penicillin이 주도하다가 1980년까지 Cephalosporin이 그 뒤를 이었다. 그러나 선진각국의 경쟁적 연구개발결과 주사용 세파계 항생제의 시장은 점점 포화단계에 이르고 있으며 이에 따라 강력한 항균작용과 약동력학적으로 우수한 특징을 지닌 항생제의 개발이 요구됨에 따라 카바페넴등과 같은 차세대 항생제 개발로 세계적인 연구의 방향전환이 이루어지고 있다.

감염질환을 일으키는 원인균 중 가장 내성문제가 큰 균 중 하나가 메치실린 내성 황색포도상구균 (MRSA, Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus)이다. MRSA는 원내감염 (Nosocomial infection)중 40% 정도의 원인균으로 1960년대 인간이 penicillinase를 생산하는 황색포도상구균에 의한 감염증을 치료하는데 methicillin을 사용한 후에 이에 내성을 획득한 균을 지칭하는 이름으로 사용되어 왔으나, 이후 penicillin을 포함한  $\beta$ -lactam계 항생제, aminoglycoside, macrolide, quinolone 등 거의 모든 종류의 항생제에 대해서도 내성을 나타내어 vancomycin만이 유일한 치료제로 남아 있었다. Vancomycin은 1960년대에 처음 개발되었으나 투여의 불편함과 red man syndrom등의 부작용 등으로 초기에는 거의 사용되지 않다가 MRSA 치료제의 유일한 대안으로 사용되고 있었으나 이미 미국, 일본 등 전세계적으로 vancomycin에 대해 내성을 획득한 MRSA에 대하여 보고하고 있다.

MRSA에 의한 감염은 치료가 어렵고 환자의 병원 내 입원 기간을 연장시키며 치사율 또한 매우 높다. MRSA가 주요한 원인균인 원내 감염의 경우 미국에서만도 매년 2만명 이상의 환자가 발생하며 이에 대한 치료 비용으로 60억불 이상이 소요되고 있다. 항생제에 대한 내성이 점차 확대 되고 이에 대한 시장이 급격히 확대 됨에 따라 선진 제약회사들의 내성균에 대한 연구도 다시 활발히 진행되고 있다. 그러나 세균의 경우 위에서도 설명했듯이 항시 새로운 기전을 통하여 새로운 약물에 대하여 내성을 나타내게 되므로 내성을 영원히 피할 수 있는 약은 존재할 수 없으며 인간은 항상 새로운 균을 상대할 더 우수한 약효의 항생제를 연구해야 한다.

국내의 신약개발수준은 아직 그렇다 할 국내신약이 개발되지 못한 초기단계로 미약한 상태라고 할 수 있지만 국가의 지속적인 연구 개발 의지로 G-7 1, 2단계 연구사업으로 그 기초가 잘 확립되어 있어 꾸준한 연구개발비의 투자와 국가적인 관심이 지속된다면 신약개발 성공 가능성이 매우 높다고 할 수 있다. 신규 물질을 개발하여 이를 의약품으로 완성하기까지는 합성에서 출발하여 이의 약효 검색, 독성검사, metabolite 연구, pharmacokinetics 연구, 임상시험에 이르기까지 10년여의 기간과 막대한 연구비가 투자되어야 하는 사업이다. 과학기술부는 물질특허 도입 1년 전인 1986년부터 정부출연연구소를 중심으로 특정연구개발 사업을 추진하여 왔고 이 사업을 통하여 국내 의약산업의 신물질 창출연구의 씨앗을 심어 왔다. 정부출연연구소나 신약조합 산하 제약회사들은 특정 연구개발사업 수행시 국내에서 약효검색 등이 가능한 분야를 중점적으로 연구 대상으로 선정했고 그중 특히 간단한 항균력 시험 시설과 기술을 보유하고 있고 타 분야에 비해 기술정보 자료 습득이 비교적 용이한 항생제 개발연구가 그 주된 연구분야로 되어 왔다. 항생제 중에서도 시장성 면이나 개발 가능성에서 가장 유리한 베타락탐계 항생제 연구가 첫 번째의 목표로 정해져 출연연구소 등에서 폭넓은 연구가 진행되었다. 그 결과 다수의 유망물질들이 합성되었고 이 연구 결과들이 신 의약 연구의 토대가 되었다.

카바페넴 합성기술은 몇 년 전부터 정부출연연구소와 학계 및 산업계에서 꾸준히 수행되어 온 과제으로써 이미 DK-35C (KIST-동국제약)가 제품화 과제로 전임상 단계의 연구가 진행 중이고, IH201 (KIST-일화)이 보건복지부의 제품화과제로 전임상 단계의 연구가 추진되고 있으며, 그의 제약회사의 연구결과 수종의 후보물질이 도출되는 등, 잠재적인 우수한 유망 후보물질이 가시화되고 있는 실정이다. 구체적으로 카바페넴 항생제의 합성에 핵심이되는 카바페넴 엔올포스페이트의 합성기술은 본 연구진의 경우 수백 그람의 다량제조기술이 확보되어 있는 상태이며, 약효검색, 독성검사, 약물동력학적시험 등 제반 항생제 평가기술도 확립되어 있다. 또한 본 연구진은 그간의 선행연구로 KP710 및 KP711 계열의 선도물질이 가시화되어 있어 이들 계열의 신규물질에 대한 연구에 집중할 경우, 보다 단기간내에 성공할 가능성이 높은 연구과제이다.

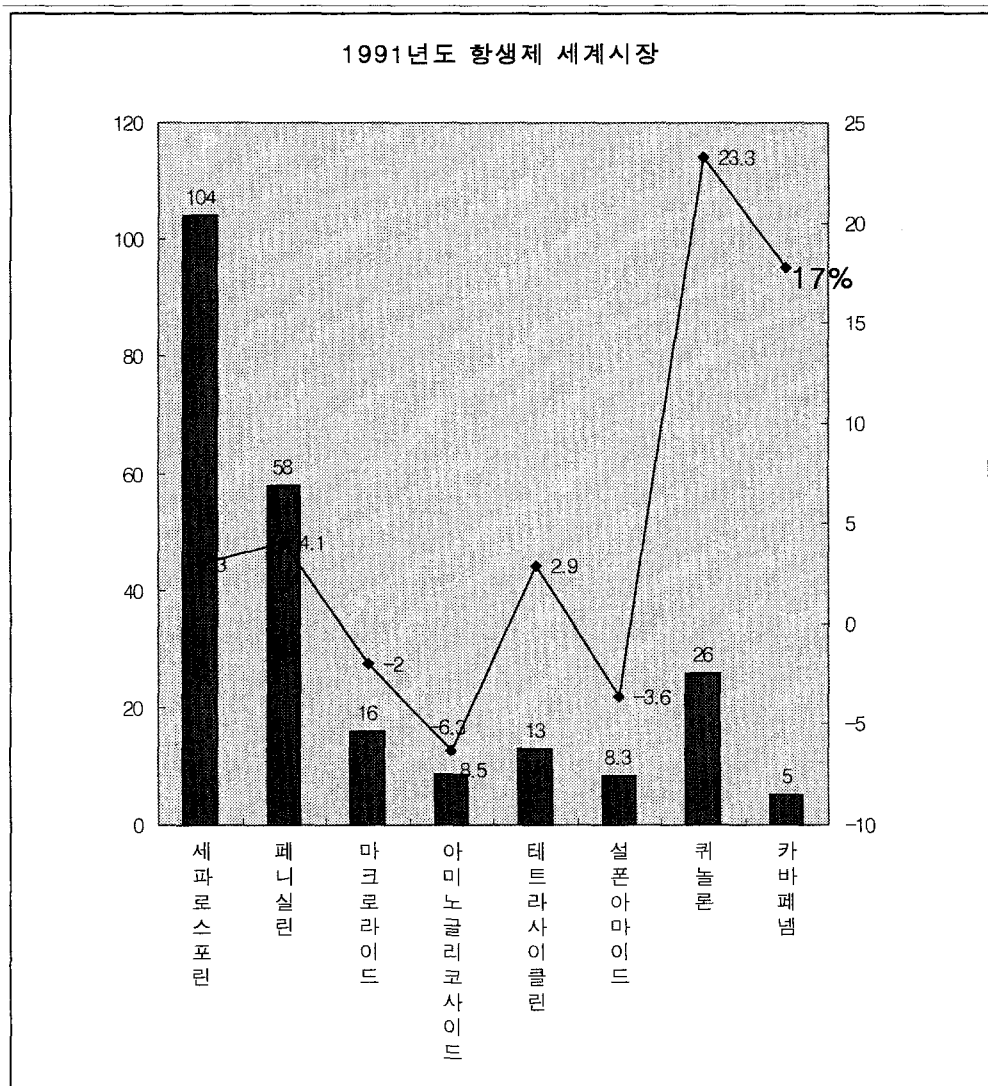
기술적으로도 신규 카바페넴계 항생제 개발은 국내 의약산업 전반에 미치는 효과가 지대하여 작게는 유기합성, 제반 항생제 효능 평가분야에 크게 기여하게 되며 기술이 파급되면 국내 의약산업 전반에 신규 항생제 합성 및 개발을 촉진하게 된다.

항생제는 전세계 의약품 시장의 20%를 차지할 정도로 큰 시장성과 다른 의약품에 비해 5~7년의 짧은 개발기간 그리고 앞서 언급한 대로 비교적 간단한 *in vitro*, *in vivo* 의약 활성 시험 및 독성 시험 기간을 거치므로 기술과 자본의 기반과 역사가 짧은 국내 의약산업이 연구를 수행하기에 매우 적합하다 할 수 있다. 항생제 연구가 성공할 경우 하나의 신물질 개발로 일약 세계적인 기업으로 부상하게 된다. 즉, 우리도 가장 유망한 분야인 항생제 개발로 세계를 우리 시장화할 수 있는 것이다. 또하나 우리에게 고무적인 것은 미국과 유럽등 선진국들의 의약 산업이 큰 연구비와 장기간의 연구기간이 소요되는 고혈압, 중추 신경계 약품 연구로서서히 전환하고 있어 항생제 연구는 일본을 거쳐 우리의 손으로 넘어오고 있는 것이다. 일본도 이제는 선진국형의 연구에 눈을 돌리기 시작했으므로 우리나라가 항생제 연구를 주도할 최적기를 맞고 있는 것이다. 항생제 연구의 변화 추이를 살펴보면 1950년 이후 Penicillin이 주도하다가 1980년까지 Cephalosporin이 그 뒤를 이었고, 1980년말부터 항균제 (화학 합성으로 출발)인 Quinolone이 그 우수한 효과와 생산 단가로 각광을 받았다. 그러나 Quinolone은 그 독성이 여타 항생제에 비하여 15세 이하의 소아에게 사용되지 못할 정도로 크게 나타나는 단점이 표출되었다.

1990년 들어 월등한 효능과 안정성을 가진 자연계 출신의 Carbapenem이 등장함으로써 큰 기대를 모으고 있다. 우수 항생제의 조건으로는 우선 활성이 강하고 항균범위가 넓은 항생제를 첫째 조건으로 한다. 또한 병원 미생물 중 MRSA와 *Pseudomonas*에 대해 강한 선택성이 있는 항생제 개발이 현재 가장 시급한 과제이다. 이러한 맥락에서 볼 때  $\beta$ -lactam계 항생제는 인체에 부작용과 독성이 비교적 적고 그 항균 범위나 항균력이 우수하기 때문에 가장 널리 사용되고 있다. 특히, 이미페넴과 메로페넴으로 대표되는 카바페넴은  $\beta$ -lactam계 항생제 중에서도 가

장 최근에 발견되어 개발되고 있는 의약품으로서 그람 양성균, 음성균 모두에 광범위하고 강력한 약효를 나타내고 있으며, 특히 각종 내성균주에도 탁월한 효과를 보여주고 있어 가장 이상적인 차세대 항생제로 주목받고 있다. 의약계의 전망도 1990년대 이후에는 Carbapenem계 항생제의 신장세가 가장 돋보일 것으로 나타나고 있다.  $\beta$ -Lactam계 항생제 중에서 페니실린으로 통용되는 penam의 구조를 갖는 항생제는 지금까지 각각 주사제 17개 경구용 15개가 개발되어 총 32개가 시장에 등장하였으며, 세파로스포린으로 통용되는 cefem의 구조를 갖는 항생제는 각각 주사제 26개, 경구용 17개가 개발되어 총 43개가 상품화 되었다.

반면에 penem은 경구용인 faropenem의 단 1개만이, 그리고 카바페넴의 경우에는 주사제인 imipenem, panipenem, meropenem의 3개만이 제품화되어 이미페넴과 메로페넴만이 주로 사용되고 있어 우수한 화합물이 개발되면 시장성이 매우 좋아 개발에 유리한 것이 무엇보다 큰 장점이다.



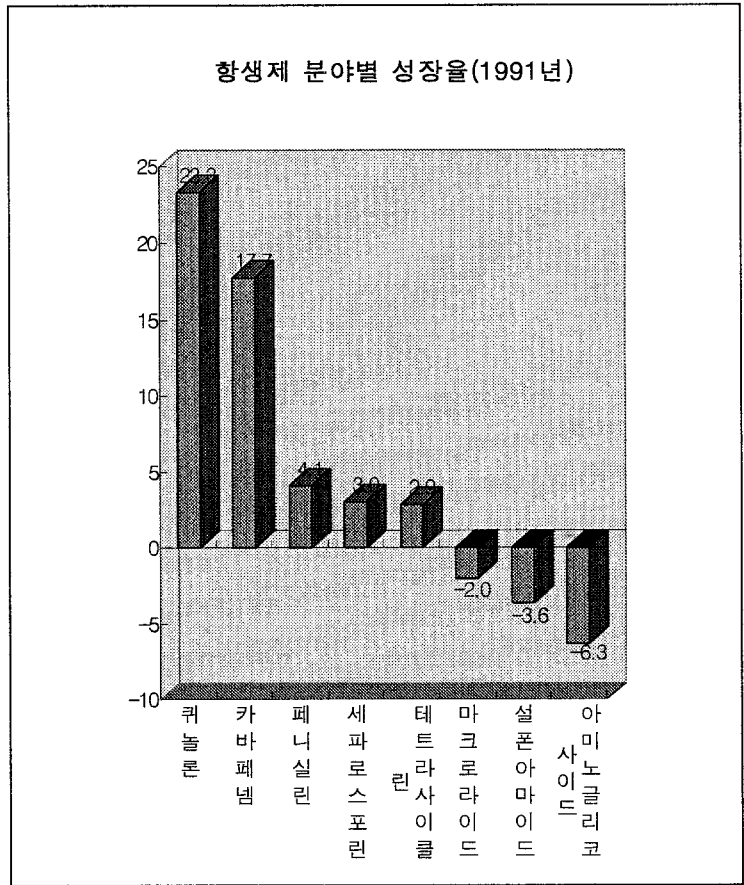


Table 1. 전세계 항생제 시장 전망

	항생제 시장의 점유율(%)			년평균 성장률(예측)
	1990	2000	2010	1990~2010
세파로스포린	50	50	43	+5
퀴놀론	13	25	40	+14
카바페넴	3	9	10	+13
기타 항생제	34	16	7	-5

[ 근거자료 : Scrip No. 1632(1991) ]

이미페넴은 1986년 시장에 등장한 이래 급격한 신장세를 유지하여 그 매출액이 1994년부터 10대 항생제에 진입하였다 (Table 2).



Table 2. 1996년 세계 항생제 시장판매액

순위	항생제	약물군	회사명	매출액(백만불)	용도
1	Augmentin	Penicillin	SKB	1,354	경구용
2	Ciprofloxacin	Quinolone	Bayer	1,290	"
3	Clarithromycin	Macrolide	Abbott	1,150	"
4	Ceftriaxone	Cepha	Roche	993	주사용
5	Cefuroxime axetil	"	Glaxo	639	경구용
6	Azithromycin	Macrolide	Pfizer	619	"
7	<b>Imipenem</b>	<b>Carbapenem</b>	<b>Merck</b>	<b>555</b>	<b>주사용</b>
8	Cefaclor	Cefa	Lilly	542	경구용
9	Ceftazidime	"	Glaxo	449	주사용
10	Amoxicillin	Penicillin	SKB	406	경구용

1994년 primaxin (이미페넴의 상품명)은 연간 매출액 5억 1천 5백만 불로 주사제 항생제로는 2위이며 전체 항생제로는 7위의 급격한 신장세를 유지하였다. 1996년도에는 전세계 시장에서 5.5억불의 매출액을 기록하였으며 1996년 국내시장에 진출하여 연간 약 100억원의 매출액을 기록하였다. 메로페넴은 1994년 일본과 영국에서 시판되기 시작하여 1996년에 약 6천만불의 매출을 기록하였으며 미국 및 전세계시장에 진출할 경우 급격한 신장세가 예상된다. 이와같이 현재까지 세계시장에 Imipenem, panipenem, meropenem이 부분적인 지역에서 판매되고 있는 점이 카바페넴계 항생제 개발의 가장 큰 장점이다. 즉, 빠른 시일 내에 개발될 수 있으면 세계시장으로 진출하여 독점할 가능성도 매우 큰 것이 특징이다.

경구용 항생제는 강력한 항균력과 높은 경구 흡수도를 유지할 경우, 의료비 상승억제에 따른 경구용 항생제의 시장확대의 필연성과 자가치료 증대에 부응하는 사회적 요청으로 그 연구의 중요성이 인식된다. 또한 주사용 세파계 시장의 포화와 더불어 새로운 감염증의 증가등으로 새로운 항생물질이 요구되고 있다. 특히 호흡기 감염, 요로감염, 전신감염, 피부감염 등에서 간편하게 치료할 수 있는 항생제의 개발이 절실하다. 그동안 주사제 세파계 및 카바페넴 항생제 개발 연구에서 축적된 연구경험을 살려, 화학적인 구조변환, 분자설계, SAR 연구등을 집중적으로 수행할 경우 빠른 시일내에 우수한 항균력과 약물동력학을 지닌 경구용 베타락탐 항생제를 개발할 가능성은 매우 높다.

경구용 페넴 항생제로는 94년도에 첫 시판된 일본 Santory사의 Faropenem(SUN-5555)이 경구용 항생제 시장에서 두각을 나타낼 것이 기대되고 있으며 뒤이어 4가지의 경구용 페넴 항생제가 임상 시험중에 있다. 그러나 경구용 카

바페넴 항생제는 아직 상품화된 화합물이 없고 Glaxo-Wellcome사의 Sanfetrinem이 임상3 단계에서 개발 중단되었고 뒤이어 CS-834와 DZ-2640이 임상2상 단계에 있을 뿐이므로 차세대 경구용 카바페넴이 개발되면 세계시장에 파급효과가 매우 높을 것으로 기대되어 이 분야의 연구가 절실히 필요하다.

본 연구가 성공할 경우 이 결과가 특허화 되어 License 할 수 있게 된다. 그로 인해 얻어지는 로열티 수입이 기대되며 산업화될 경우 수입대체 효과 및 수출 효과도 예상된다. 특히 한국의 치료약 생산은 세계 10위이며, 의약산업 전반을 살펴볼 때, 항생제가 그중 가장 큰 시장성을 지니고 있으므로 최첨단의 의약품질인 카바페넴 항생제가 개발되면 국내 의약산업 전반에 미치는 영향이 지대하며, 국가 경제 측면에서는 무역적자 문제 해결의 일익을 담당할 것으로 기대된다.

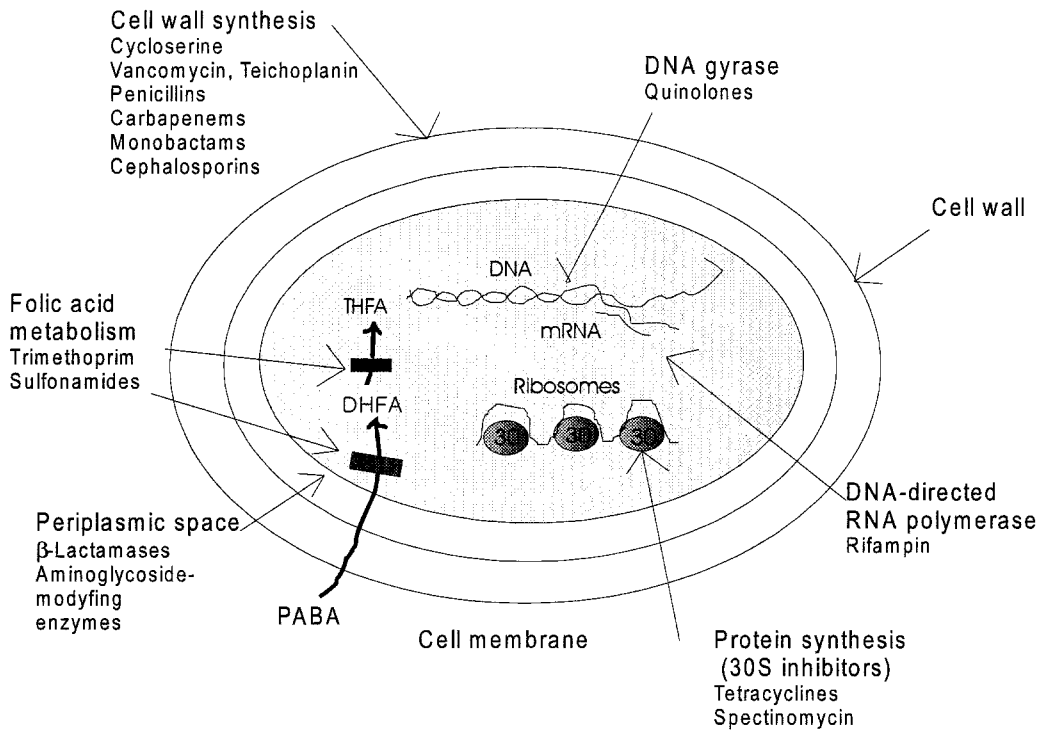
지금까지 많은 항생제가 개발되어 통용되고 있으나 사회가 고도화되고 분화됨에 따라 환자들의 보험수가 점점 늘어가고 있다. 한편 경제발전에 따른 환경오염과 그로 인한 생태계의 파괴는 인간의 건강에 더욱 위험적 요소가 되어가고 그에 따른 새로운 질병들이 유도되고 있다. 이러한 사회적 환경의 변화에 의해 더욱 강력한 치료효과를 내는 항생물질의 개발이 요구되게 되었으며 장기간 약효가 발휘되는 의약품의 연구가 수행되고 있다.

### Lactam계 항생제의 생물학적 고찰

카바페넴은 안전한  $\beta$ -lactam계 항생제 중에서는 가장 강력한 약효를 지니고 있어 사회적 측면으로 볼 때 그 개발이 매우 중요하다 할 수 있다. 항생제는 내성 때문에 수명 (life cycle)이 10-15년 정도밖에 되지 않으므로 항상 내성에 강한 새로운 항생제가 끊임없이 발견되어야 한다. 1940년대 A. Fleming에 의하여 페니실린이 발견된 이래  $\beta$ -lactam계 항생제는 항생제 분야에서 가장 중요하게 인식되고 있으며 자연계로부터 새로운  $\beta$ -lactam계 항생제를 발견하고 이의 화학적인 변형을 통해서 보다 강력한 항균력을 지닌 항생제를 개발하기 위한 노력이 계속되어 왔다. 이와 같은 노력의 결과로 수많은  $\beta$ -lactam계 항생제가 개발되었으며 인간의 박테리아에 의한 감염증의 치료에 지대한 공헌을 하였다. 그러나 인간의 항생제 사용이 급격히 증가함에 따라 항생제에 보다 저항성이 강한 내성균이 계속적으로 출현하고 있으며, 따라서 이에 대항할 수 있는 새로운 항생제의 개발은 필연적으로 계속 수행되어야 하는 과제가 되었다.

일반적으로 항생제의 작용기전은 크게 세 가지로 나누어질 수 있다. 그 첫번째는  $\beta$ -lactam계 항생제와 같이 세포벽 합성을 저해하는 것과, 두 번째는 quinolone계 항균제와 같이 핵산 (nucleic acid)의 합성이나 작용을 저해하는 것이 있다. 그리고 마지막으로 tetracyclines계 항생제와 같이 단백질 합성을 저해하는 방법으로 활성을 나타내는 것 등이 알려져 있다 (Figure 1).<sup>17</sup>

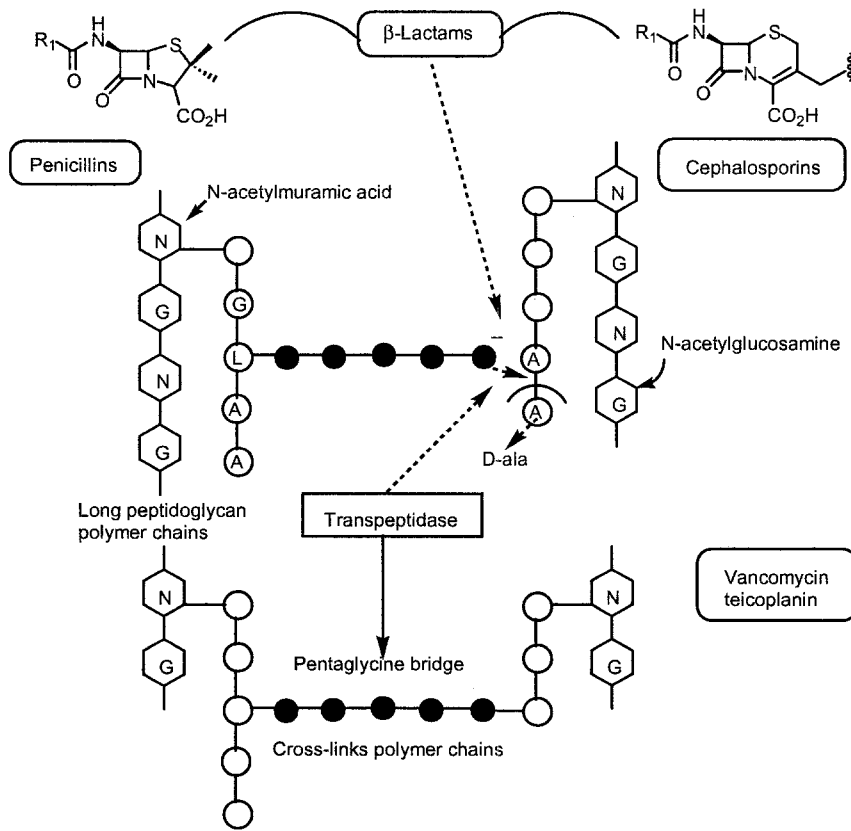
그 외의 몇가지 반응 기작을 아래 그림에 함께 나타내었다.



**Figure 1.** Sites of action of various antimicrobial agents; PABA, *p*-aminobenzoic acid; DHFA, dihydrofolic acid; THFA, tetrahydrofolic acid.

$\beta$ -lactam 항생제에서 세포벽 합성을 저해하여 활성을 나타내는 작용기전을 간단하게 살펴보면, 항생제가 활성을 나타내기 위해서는 활성 부위로 약 성분이 접근을 해야 한다.  $\beta$ -lactam 항생제는 그람 양성균<sup>18</sup>과 그람 음성균의 세포질막 합성 부위에 비가역적이고 특징적으로 결합한 후 peptidoglycan의 교차 결합 반응을 억제하여 세포벽 형성을 저해하게 된다.<sup>20</sup>

즉 penicillin계 항생제와 같은 경우 약이 투여되면 가교형성반응을 촉매하는 transpeptidase와 결합하여 촉매작용을 억제하게 된다. Transpeptidase와 같은 효소는 penicillin과 잘 결합하기 때문에 페니실린 결합단백 (PBPs: Penicillin Binding Proteins)이라고도 불리운다. 항생제가 PBPs와 결합하게 되면 세포벽 peptidoglycan의 가교형성 반응을 억제하여 약효를 나타내게 된다 (**Figure 2**).



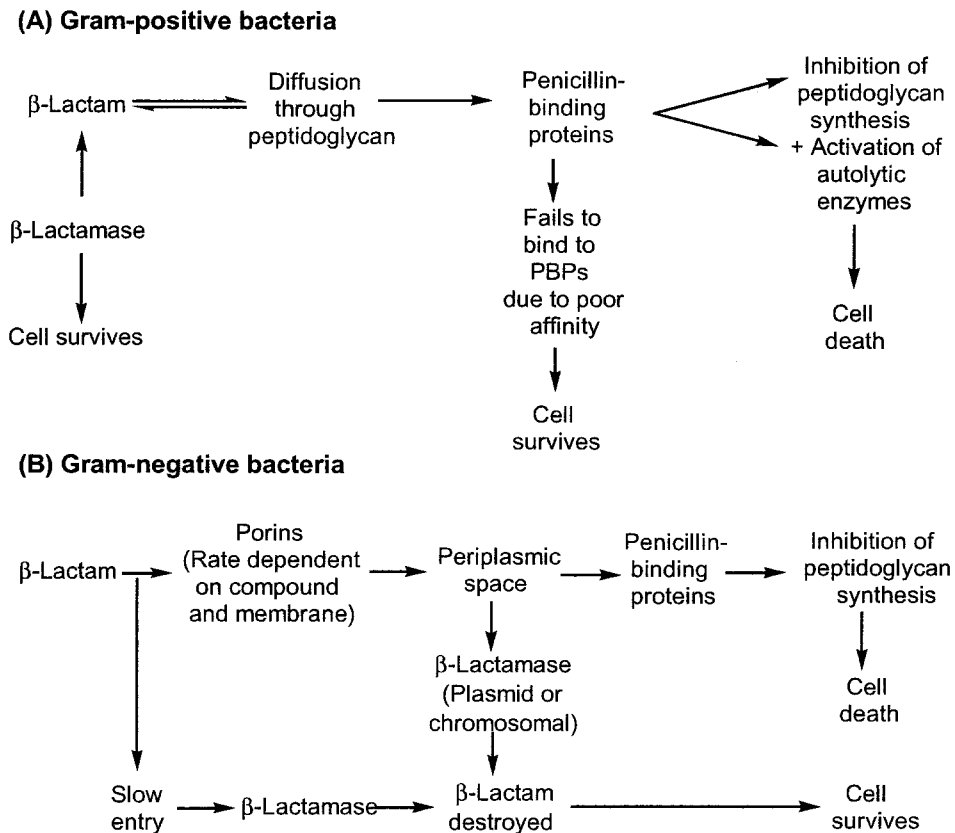
**Figure 2.** Cell wall synthesis of penicillin antibiotics

이와 같은 그램 양성균과 그램 음성균의 대사과정 각각을 간략하게 살펴보면 다음과 같다.<sup>21</sup>

그램 양성균은 세포내 외부막을 가지고 있지 않아 비교적 자유로이 많은 성분들이 세포 외부표면을 통과할 수 있으며, 그 중 세포벽은 20-30개 정도의 peptidoglycan의 연결체가 느슨하게 결합되어 있다. 그램 양성균에서는 약물이 투여 되면 곧바로  $\beta$ -lactamase가  $\beta$ -lactam 항생제를 파괴시키거나, 확산에 의해서 세포벽을 통과한  $\beta$ -lactam 화합물일지라도 PBPs와의 친화력이 약하여 결합하지 못하게 되면 박테리아 세포를 파괴하지 못하고 항생제로서의 역할을 나타내지 못하게 된다. 반면 세포벽을 신속하게 통과한  $\beta$ -lactam 항생제가 PBPs와 결합하게 되면 peptidoglycan의 합성을 저해하게 되고, 이것이 세포를 파괴하게 되어  $\beta$ -lactam 화합물이 항생제로서의 기능을 하게 된다.

그램 양성균과는 달리 그램 음성균은 외부 세포벽과 세포질막 사이에 친수성 물질을 지니고 있는데, 이것은 다양한 종류의 기공을 함유하고 있는 복잡한 lipopolysaccharide로 이루어진 외부막을 지니고 있다. 그러므로  $\beta$ -lactam 화합물은 밀집된 phospholipid영역을 통한 확산에 의해 세포내로 침투하지 못하고, 기공을 통해서만 세포내로 침투하게 된다. 이때 세포내 침투가 늦어지게 되면 유입된  $\beta$ -

$\beta$ -lactam 화합물은  $\beta$ -lactamase에 의해 직접적으로 분해되거나, 세포내에 들어가더라도 원형질내에서 분해되면 PBP와 결합하지 못하게 되어 세포내에서 활성을 띠지 못하게 된다. 반면 세포내에서 PBP와 결합한  $\beta$ -lactam 화합물들은 그람 양성균에서와 같이 peptidoglycan의 합성을 저해하여 세포를 죽임으로써 항생제로서의 효능을 나타내게 된다 (Figure 3).

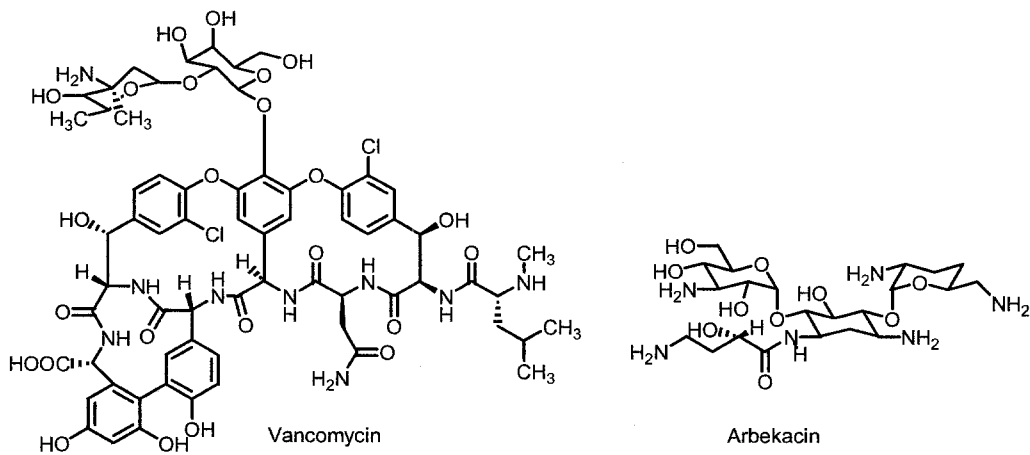


**Figure 3.** The interaction of  $\beta$ -lactam antibiotics with Gram-positive and Gram-negative bacteria.

## 제 2 장 국내외 기술개발 현황

### 제1절. 항-MRSA 1 $\beta$ -methylcarbapenems의 개발동향

Imipenem, panipenem, meropenem과 같은 carbapenem 항생제는 광범위 항균 스펙트럼을 나타내고 있으며, 심각한 감염증 치료에서도 좋은 효과를 나타내고 있다. 그러나 이와 같은 화합물들은 1961년부터 알려지기 시작한 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA),<sup>33</sup> penicillin-resistant *Enterococci* 균주에 대한 항균 활성에는 크게 기여를 하지 못하는 것으로 밝혀졌다. 이것은 현재 사용 중인 carbapenem 항생제가 이와 같은 균주의 PBPs에 대한 친화도가 떨어져서 peptidoglycan의 합성을 효과적으로 저해하지 못하게 되어서이다.<sup>34</sup> Yokota 그룹의 보고에 의하면 약 78,000 정도의 분자량을 함유한 새로운 형태의 PBP-2a<sup>35</sup>가 관측되었으며, 이것이 기존의 항생제들에 대한 내성을 일으키는 주된 요인이 되는 것으로 해석되었다.<sup>36</sup> 현재 항-MRSA의 치료제로 사용되고 있는 화합물로는 glycopeptide계인 vancomycin<sup>37</sup>과 aminoglycoside계인 arbekacin<sup>38</sup>이 있으며, 이 중 vancomycin이 가장 일반적으로 사용되고 있는 화합물이다. 그러나 MRSA균에 대한 vancomycin의 사용 증가와 *Clostridium difficile*에 기인한 결장염의 발생으로 인해 극히 제한적으로 사용되어 지고 있다. 현재는 부작용이 적으면서 MRSA 균주에 효과를 나타낼 수 있는 새로운 형태의 항-MRSA 화합물에 대한 연구가 진행되고 있다.



그 중에서 현재 임상 연구가 진행되고 있는 화합물로는 L-695,256,<sup>39</sup> SM-17466,<sup>40</sup> BO-3482<sup>41</sup> 등이 있으며 그 외에도 1999년 Sumitomo에서 합성한 화합물이 좋은 활성을 나타내는 것으로 보고 되어 있다.<sup>42</sup>

대체적으로 carbapenem의 C-2위치에 지용성을 증대시키거나 방향족 성분을 첨가하여 MRSA 균주에 대한 증가된 활성을 나타내는 항생제를 제조하고자하는 연구가 계속되고 있다. 현재 개발되고 있는 MRSA 항생제들의 구조를 그림 4에 나타내었다.

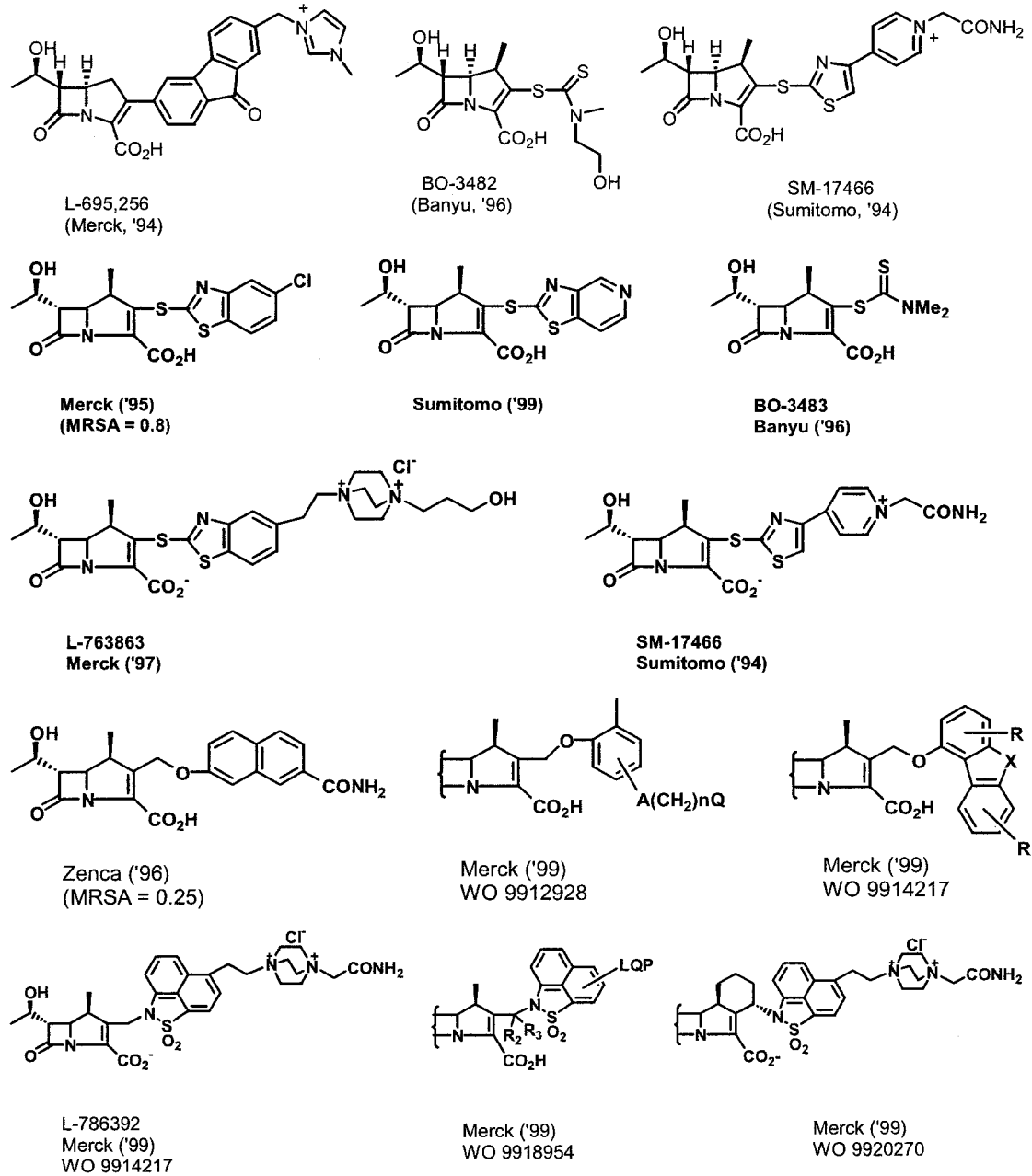


Figure 4. Anti-MRSA Carbapenem Antibiotics in Clinical Trials

## 제2절. 경구용 1 $\beta$ -methylcarbapenems

항-MRSA 항생제 분야의 연구와 더불어 경구용으로 사용할 수 있는 항생제의 개발이 또 다른 관심사로 대두되고 있다. 이것은 경구용 항생제가 주사제보다 투여가 편리하며, 소량의 복용만으로도 장시간의 효과를 유지할 수 있다는 장점을 지니고 있기 때문이다. 이와 같은 사실에 반해 현재까지 개발된 항생제는 대부분 주사제로 개발이 되어 왔으며,  $\beta$ -lactam계 항생제 중 carbapenem계에서는 경구용으로 상품화된 것이 없으므로 앞으로 많은 연구가 진행될 것으로 여겨진다. Table 3에서 현재까지 개발된  $\beta$ -lactam계 항생제의 현황을 나타내었다.

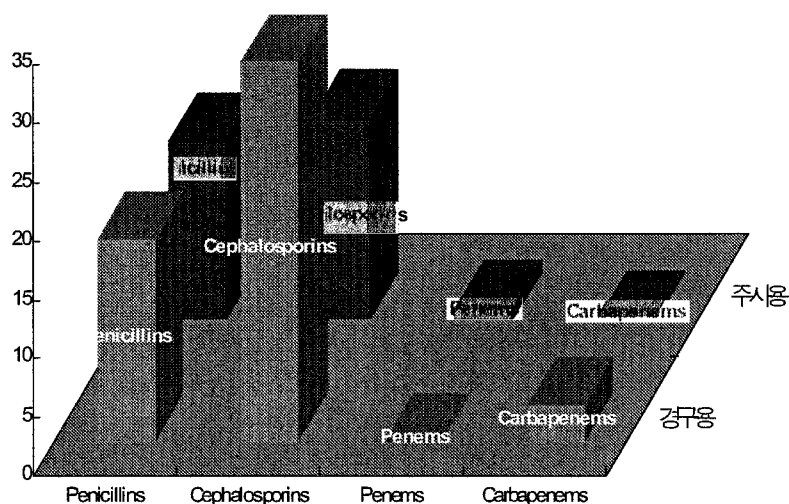
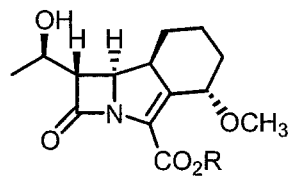


Table 3. Launching materials of  $\beta$ -lactam antibiotics.

현재 삼원환  $\beta$ -lactam (trinem)<sup>42</sup>화합물인 GV-104326 (sanfetrinem sodium)<sup>43</sup>과 그것의 에스터 형태인 GV-118819 (sanfetrinem cilexetil)<sup>44</sup>가 Glaxo에 의해 개발이 진행중에 있다. 이 중 GV-118819는 경구용 항생제로써 임상III상을 진행중에 있으며, 또한 GV-104326의 메톡시기 대신 아미딘 유도체를 지닌 GV-12960645 화합물도 개발되어 임상 실험이 진행중에 있다.





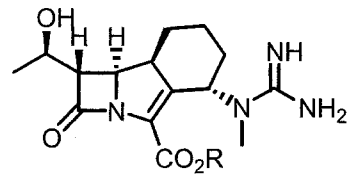
GV-104326(Sanfetrinem sodium)

R = Na

GV-118819(Sanfetrinem cilexetil)

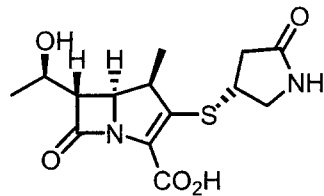
R =  $-\text{CHCH}_3\text{OCO}_2(\text{C}_6\text{H}_{11})$

(Glaxo, '92)

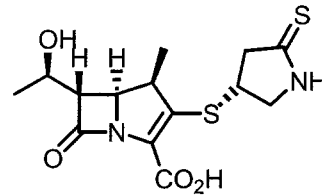


GV-129606

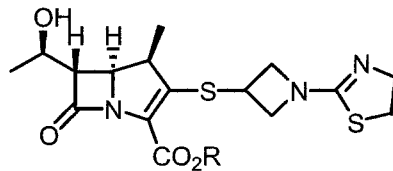
(Glaxo, '95)



CS-834  
(Sankyo, '93)



TA-949  
(Tanabe, '94)



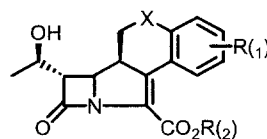
L-084 ; R =  $-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$

L-036 ; R = H

(Lederle, '94)

이 외의 경구용 carbapenem의 후보 물질로는 CS-834, L-084, L-036 등이 개발중에 있으며 C-2위치의 작용기를 변형시킨 유도체의 화합물들이 Takeda그룹<sup>48</sup>에 의해 연구되어지고 있다. 또한 CS-834를 기본 골격으로 한 TA-949도 현재 연구가 이루어지고 있고 이 중 CS-834는 임상 II상을 진행중이며 L-084도 임상 I상을 진행중에 있다.

그리고 현재 많이 알려지지 않는 1990년대 초부터 사원환 (tetracyclic  $\beta$ -lactam) 화합물들도 항생제로서의 가능성이 연구 되어지고 있다.<sup>50</sup>



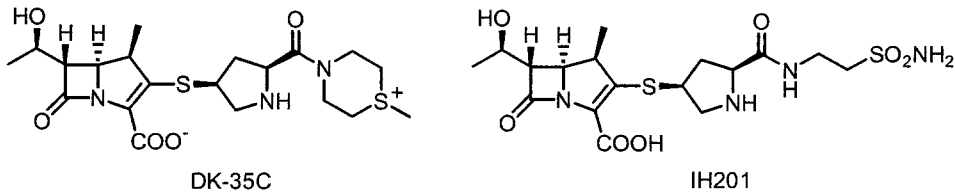
X = O, S, CH<sub>2</sub>

본 연구에서는 현재 세계적으로 많이 연구되어지지 않은 분야인 carbapenem의 새로운 유도체를 합성하기 위하여 사원환 화합물의 합성 방법을 연구해 보고자 하였다.

## 제3절 국내의 경우

### 1. 주사용 카바페넴

국내의 카바페넴에 대한 연구는 1992년도 G7 프로젝트의 일환으로 시작하여 KIST를 비롯하여 KRICT, 동아제약, LG화학, 중외제약, 종근당 등에서 후보물질이 개발되었으나 여러 가지 이유로 인하여 KIST와 동국제약이 공동개발 중인 DK-35C 만이 제품과제로 전임상단계의 연구를 진행 중에 있으며, KIST와 (주)일화가 공동개발 중인 IH201이 전임상단계의 연구를 추진 중에 있다.



DK-35C는 *Pseudomonas*에 의한 질환을 목표로 개발중으로 *Pseudomonas* 균주에 대해서 메로페넴에 비하여 동등 이상의 활성을 나타내며, 그 외의 그람 양성균 및 그람 음성균에 대해서는 다소 낮은 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한 DHP-1에 대해서는 메로페넴보다 안정하며 뇌경련유발 효과 등에 대한 시험에서 안전한 약물임을 나타내었다.

IH201은 그람 양성균 및 그람 음성균에서 전체적으로 메로페넴과 동등한 활성을 나타내며 특히 생체이용율에 관한 동물시험에서 메로페넴에 비해 월등히 우수한 성질을 나타내었다. 또한, 뇌경련, 급성독성, 신장독성 등에 대한 동물시험에서 안전한 약물임을 보여주고 있다.

특히, 본 연구진이 선행연구로 도출한 KP71006 및 KP71007 계열의 화합물은 그람 양성균에 대해서는 이미페넴에 비해 3-4배, *Pseudomonas*에 대해서는 메로페넴에 비해 2배의 활성을 나타내고 있어 차세대 항생제로서의 가장 이상적인 스펙트럼을 보여준다고 할 수 있다. 또한 동물에 대한 약물동력학적 시험에서도 메로페넴에 비하여 월등한 결과를 나타내고 있어 이들 계열의 화합물에 대한 집중적이고 다양한 합성연구와 활성평가를 수행할 경우 매우 우수한 카바페넴 항생제를 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

### 2. 경구용 카바페넴

경구용 카바페넴 항생제 개발 연구는 1992년부터 시작된 G-7 선도물질개발사업에 본 연구팀이 참여하여 Penem과 Carbapenem 화합물 유도체를 고안, 합성하여

2가지의 선도물질을 도출한 후 약효, 약리 및 독성시험을 실시하여 대조물질인 Faropenem 및 Sanfetrinem과 비교하여 유사한 profile을 나타냄을 알 수 있었다.

(1) Penem 선도물질 (KR-21027)

- Faropenem과 유사한 약효 및 월등한 DHP-1 안정도
- Urinary recovery 및 반감기 우수
- PD<sub>50</sub>값 우수(S. pyogenes 5배, E. coli 2배)
- 신장독성은 Imipenem과 유사하나 중추신경독성은 매우 안정

(2) Carbapenem 선도물질 (KR-21012)

- Sanfetrinem과 유사한 약효 및 DHP-1 안정도
- PD<sub>50</sub>값 우수(E. coli 2.5배, S. pyogenes 1.5배)
- 내성균과 Tissue distribution data가 Sanfetrinem 보다 우수함
- 신장 및 중추신경독성 Imipenem 보다 월등히 안정

이외에도 동화약품과 한국화학연구소가 공동으로 수행하여 도출한 Carbapenem 선도물질 (KR-21061)의 경우 Sanfetrinem 보다 우수한 약효와 약리효과를 보여 주었으나 prodrug으로 전환시켜 경구흡수도를 조사한 결과 낮은 경구흡수율을 나타내었다

### 3. 현기술상태의 취약성

경쟁 대상 카바페넴의 취약성

현재 제품화된 카바페넴 항생제는 1세대라고 할 수 있는 이미페넴, 파니페넴, 2세대라고 할 수 있는 메로페넴의 3가지로 각각 효능 및 약리, 독성 등에서 다음과 같은 취약점을 갖고 있다.

이미페넴

- 화학적으로 낮은 안정성
- DHP-1에 대한 낮은 안정성 (효소억제제인 cilastatin과 1:1 병용투여).
- 뇌경련 유발 효과 (convulsive effect)가 높음.
- 인체내에서 반감기가 짧음.

파니페넴

- 이미페넴에 비하여 특별한 장점 없음.
- 신장독성 (신장보호제인 betamipron 과 병용투여)
- 뇌경련 유발 효과가 이미페넴보다 높음.

## 메로페넴

- 이미페넴의 단점을 대부분 보완.
- 그람 양성균에서 이미페넴보다 약효 저조.
- 인체내에서 반감기가 짧음.

따라서 이를 보완한 새로운 카바페넴 즉, 메로페넴의 장점과 이미페넴의 그람 양성균에 대한 장점을 겸비하고 인체내에서 반감기가 긴 카바페넴을 개발할 경우 세계시장을 독점할 수 있는 매우 유망한 연구과제이다.

## 4. 국내 기술의 취약성

분자설계 및 합성기술은 선진국수준에 육박하고 있으나 다단계합성공정의 문제점인 경제성을 높이는 제조공법개발이 상대적으로 낙후되어 있으며 1차 스크리닝과 기초 독성시험은 LG화학과 한국화학연구소의 시설 및 기술이 외국에 손색이 없는 실정이다. 그러나 임상단계의 Know-how가 미약하여 임상1상 단계에서 외국회사와 라이선싱을 추진하는 문제점을 해결해야 한다.

## 5. 앞으로의 전망

- 강력한 내성균주의 출현으로 다제 내성균을 목표로하는 항생제의 중요성 증가.
- 급격한 매출신장 예상.
- 주사용의 경우 개선가능한 특성을 지닌 극소수의 제품만이 상품화되어 있고, 특히 경구용의 경우 상품화된 제품이 없어 시장진출이 용이하고 세계 시장 독점 가능.
- 우수 연구인력 및 유망 선도물질이 확보되어 있어 성공가능성이 높음.

페니실린을 비롯한 항생제의 오남용으로 인한 강력한 내성균이 계속적으로 출현하고 있으며, 특히 기존의 항생제에 대한 저항성이 강한 MRSA를 비롯한 그람 양성균의 출현으로 호흡기 감염증 및 뇌수막염 등의 특효약에 대한 필요성이 절실히 대두되고 있다. 또한, 강한 내성을 나타내는 병원 미생물 중, 특히 *Pseudomonas*에 의한 수술 후 2차 감염에 대한 강한 선택성 및 효과를 나타내는 항생제에 대한 필요성에 대해서 임상의학들의 관심이 그 어느 때 보다도 고조되고 있다. 이와 같은 관점에서 그람 양성균 및 *Pseudomonas*에 대한 강한 활성을 나타내는 카바페넴 항생제에 대한 중요성이 크게 증대하고 있으며, 따라서 급격한 매출신장이 예상된다. 또한 앞서 살펴본 바와 같이 카바페넴 항생제는 주사제로 이미페

넴, 파니페넴, 메로페넴 등 극소수만이 제품화 되어 있으며, 각각 개선의 여지가 있는 단점을 가지고 있고 아직은 전세계적으로 볼 때 그 시장이 특정지역에 한정되어 있어, 이들의 단점을 개선한 우수한 카바페넴을 개발할 경우 다른 항생제에 비하여 시장진출이 용이하고 세계시장을 독점할 수 있는 가능성이 있다. 경구용 카바페넴 항생제는 아직 상품화된적이 없는 최신의  $\beta$ -락탐 항생제로서 2천년대 항생제 시장의 주종품으로 부상할 수 있을 것으로 기대되며 Sanfetrinem cilexetil (Glaxo-Wellcome사) 이 임상3상에서 중단된 정확한 사유를 알 수 있으면 본 연구진이 도출한 경구용 카바페넴 선도물질(KR-21012) 의 prodrug인 KR-21056의 전임상 계속여부를 판단할 수 있을것이다.

Merck 사를 제외한 대부분 선진외국 기업들의 카바페넴 연구는 국내에 비하여 10년 이상을 앞서지 못하고 있다. 이는 매우 새로운 분야에 우리나라 연구진들이 일찍 진입했음을 보여주는 것으로 신기술, 신제품으로 충분히 상대해 볼만한 분야라 할 수 있다.  $1\beta$ -Methyl carbapenem이 발표된 이후 급속한 카바페넴 연구가 진행되고 있는데 국내 연구진들도 모두  $1\beta$ -methyl carbapenem 연구에 집중하고 있어 불과 수년만의 연구로 상당한 know-how와 정보입수가 확보되어 있다. 현재 국내 연구진들에 의해 개발중인 화합물들은 대부분 그 약효가 세계 수준인 메로페넴과 동일하거나 그 이상의 약효를 보여 주고 있어 매우 고무적이라 할 수 있다. 그러나, 생물학적 시험결과의 feed back이 부족하여 화합물 변형에 상당한 시간적 손실과 더불어 올바른 안내를 받고 있지 못하는 것이 안타까운 현실이지만 선진외국과 대등한 경쟁상태에 있어 경쟁력이 매우 높다 하겠다. 국내 기술도 licensing out 하는데 까지의 합성, 약효, 약리 및 기초 독성시험 기술은 선진외국에 못지 않으므로 집중적인 투자만 따른다면 수년내에 외국기업에 licensing out 할 수 있는 우수한 화합물이 창출될 수 있을 것으로 사료된다.

지금까지의 기술정보로 보아  $\beta$ -lactam계에서 최고 우위를 자랑하는 카바페넴을 대체할 제품은 10년내에 없을 것이며 획기적인 대체기술의 출현 가능성도 희박하다. 혹,  $1\beta$ -methyl carbapenem의 출발물질을 생산하는 균주가 발견되거나 biotechnology의 도움으로 대량 생산되는 기술이 발견되기까지는 전통적인 합성에 의한 개발이 상당히 긴 기간 이 분야를 지배할 것으로 사료된다. 그러므로 새로운 카바페넴을 개발한다면 최소한 10년 이상은 세계시장을 독점할 것으로 본다.

## 제4절 사원환 $\beta$ -lactam 화합물의 설계

앞서 살펴본 바에 의하면 현재까지 개발된 경구용 carbapenem 항생제는 전무한 반면 경구용 항생제가 주사제에 비해 많은 장점을 지니고 있으므로 여러가지 형태로 연구가 진행되어지고 있다. 우리는 이와 같은 맥락에서 사원환 형태를 지니면서 경구용 제재로 개발이 가능할 것으로 기대되는  $\beta$ -lactam 화합물을 합성하고자 하였다. 이를 위하여 현재 임상이 진행중인 이원환 화합물 CS-834, meropenem 그리고 삼원환 화합물 sanfetrinem의 구조를 결합시킨 새로운 형태의 사원환  $\beta$ -lactam 화합물들을 제시해 보고자 하였다. 그 구조를 아래의 그림에 나타내었다 (Figure 5).

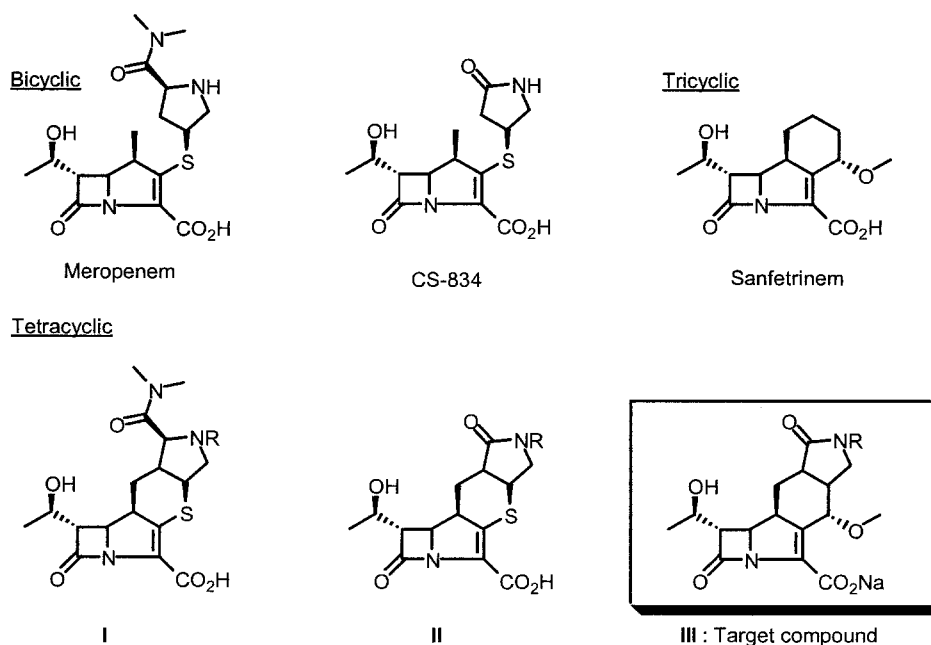


Figure 5. Proposed tetracyclic  $\beta$ -lactams.

먼저 화합물 I은 meropenem의 C-1위치 메틸기를 인접한 아마이드환과 단순히 고리 묶음으로 연결하고자 하였다. 화합물 II는 이원환 화합물 CS-834의 메틸기를 아마이드 환과 고리 묶음하여 사원환 화합물을 얻고자 하였다. 그리고 마지막으로 이원환 화합물 CS-834의 아마이드환과 삼원환 화합물 sanfetrinem의 메톡시기를 결합시킨 형태의 화합물 III을 제안하게 되었다.

이 중 가장 우선적으로 CS-834와 sanfetrinem의 결합 형태인 화합물 III을 합성하고자 하였으며, 그에 따른 합성전략과 구체적인 방법들을 실험 내용 및 결과 부분에서 상세히 기술하였다.

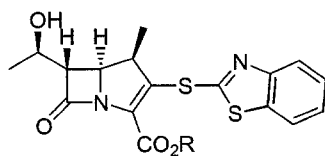
## 제5절 벤조싸이아졸기가 치환된 카바페넴 화합물의 설계

항 MRSA 항생제는 하기 예에서 보는바와 같이 벤조싸이아졸기로 치환된 형태가 좋은 활성을 갖는 물질이 여러 제약사들에 의해 보고되었다.

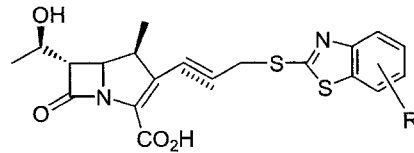
Sumitomo사에서 보고한 2-mercaptobenzothiazol 카바페넴이 MRSA에 좋은 약효를 보여주고 있으며, Merck사에서는 1999년에 2-mercaptobenzothiazolo methylethenyl carbapenem 유도체가 또한 MRSA에 좋은 약효를 보여준다고 하였다.

이외에 Lederle사에서는 thiazoloazetidide carbapenem 유도체인 L-084가 prodrug type ester로 치환시켜 경구용으로 사용 가능하게 하여 현재 임상 3상에 진입해 있다. 한편 Sumitomo사에서는 pyridinethiazol형태로 치환된 SM-17,466을 개발하여 내성균뿐만 아니라 광범위 항생제로 사용 가능하다고 보고하였다.

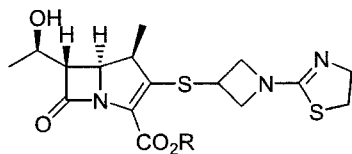
본 연구에서는 이러한 thiazole 또는 benzothiazole group을 carbapenem 유도체에 치환시키는 것이 그람양성균 또는 MRSA균에 좋은 약효를 보여주는 것에 착안하여 다음과 같은 새로운 형태의 benzothiazole group이 치환된 형태의 카바페넴 유도체를 설계하게 되었다.



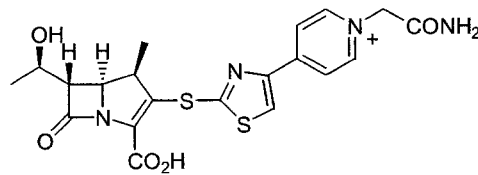
(Sumitomo, '99)



Merck ('99)



L-084 ; R =  $-\text{CH}_2\text{OCO}t\text{-Bu}$   
L-036 ; R = H  
(Lederle, '94)



SM-17466  
(Sumitomo, '94)

앞에서 살펴본 바와 같이 카바페넴의 2번 위치에 싸이아졸 또는 벤조싸이아졸기로 치환된 화합물이 그람양성균 및 MRSA에 좋은 약효를 나타내는 것으로 알려져 있어서 본 연구에서는 기존의 좋은 항균활성을 나타내고 있는 기능기를 유지하면서 새로운 형태의 카바페넴 구조를 설계하게 되었다.

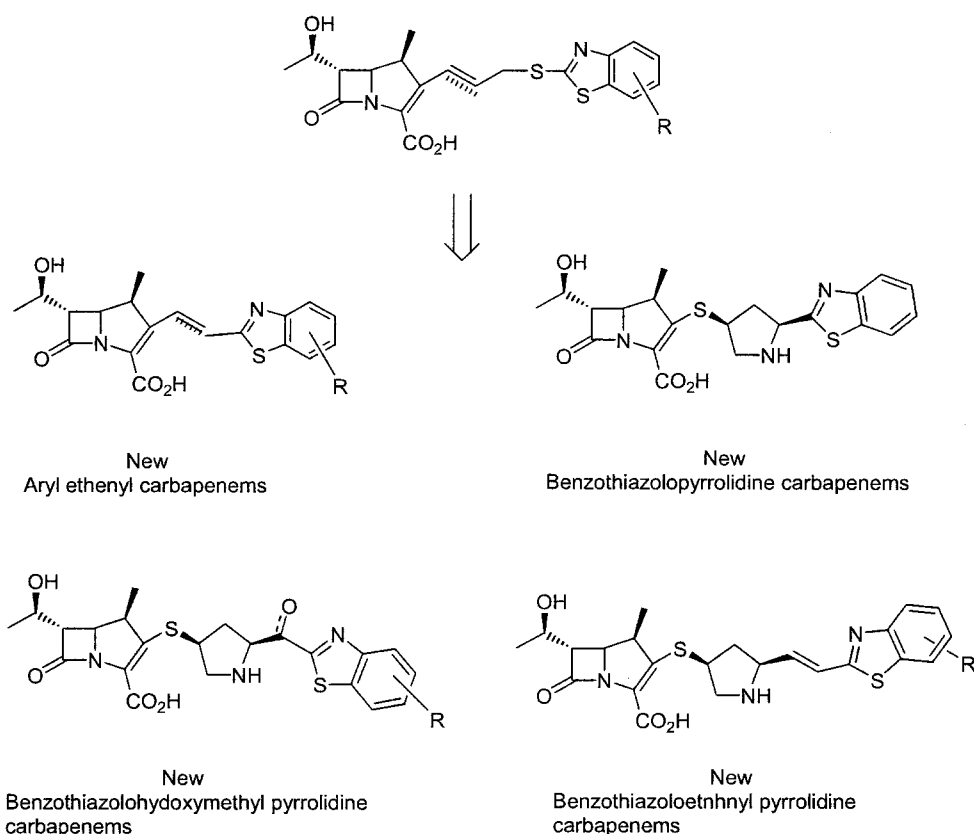
먼저 Merck사에서 개발한 카바페넴의 2번 위치가 mercaptobenzothiazolo methylethenyl기로 치환된 화합물을 면밀히 분석한 결과 benzothiazol기와 ethenyl



기가 MRSA의 항균력에 좋은 약효를 보이는 것으로 판단되었다. 그래서 본 연구에서는 이와 유사한 형태이지만 위의 구조에서 thiomethylene 기를 제거한 벤조싸이아졸로 에테닐기로 치환된 새로운 형태의 카바페넴 화합물을 설계하게 되었고, 다음으로 카바페넴의 2위치에 가장 좋은 활성을 보여주는 pyrrolidine 유도체를 유지하면서 MRSA에 약효를 나타낼 것으로 예상되는 benzothiazole 기를 여기에 도입한 구조의 화합물을 설계하게 되었으며 이를 그림에 나타내었다.

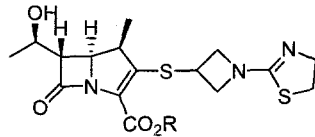
이들 화합물은 pyrrolidine의 2위치에 benzothiazole 기가 직접 치환한 형태와 benzothiazolohydroxymethyl 기가 치환된 형태 그리고 benzothiazoloethenyl 기가 치환된 3가지 형태의 카바페넴 유도체를 합성하여 그 약효를 알아보기로 하였다.

이들 화합물들은 아직 알려지지 않은 것으로 조사되었으며 그의 합성법을 설계하여 본 결과 기존의 카바페넴 화합물의 합성법에 비하여 비교적 간단히 합성할 수 있어서 경제적으로도 유리할 것으로 판단되었다.

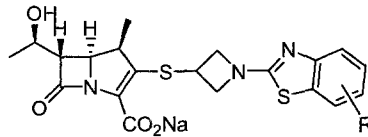


## 제6절 벤조싸이아졸로 아제티딘 치환된 새로운 카바페넴 유도체의 설계

Lederle사에서 개발한 L-084의 카바페넴 항생제는 광범위 활성을 갖는 경구용 카바페넴 항생제로 개발되었다. 그 구조적인 특성을 살펴보면 카바페넴의 2번 위치에 thiazolinazetidine기가 치환되어있다. 본 연구에서는 이와 유사한 구조인 benzothiazoloazetidine기가 2번 위치에 치환된 화합물을 합성하여 보기로 하였는데 이는 benzothiazole기가 MRSA에 좋은 선행 정보를 바탕으로 이렇게 설계한 화합물이 기존의 약효를 유지하면서 MRSA에 좋은 약효가 있을 것으로 기대되기 때문이다.



L-084 ; R =  $-\text{CH}_2\text{OCO}t\text{-Bu}$   
 L-036 ; R = H  
 (Lederle, '94)



New  
 Benzothiazoloazetidine Carbapenem  
 Derivatives

여 백

## 제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

### 제 1절 연구개발수행 내용 및 결과

#### 1. 1차년도 사원환 카바페넴 연구분야

Fleming이 penicillin을 발견한 이래로 많은 수의 항생제들이 개발되고 상품화되었지만, 경구용 항생제로 개발된 carbapenem 화합물은 아직 나타나지 않고 있다. 이와 같은 맥락에서 본 연구에서는 CS-834의  $\gamma$ -lactam과 sanfetrinem의 메톡시기를 결합한 사원환 화합물을 합성하고자 하였다.

Figure 6에서 사원환 화합물의 합성전략을 개략적으로 나타내었다. 먼저 우리가 원하는 사원환 화합물인 III를 합성하기 위하여 B환의 이중결합을 절단하면 고리화 반응으로 연결된 삼원환 lactam 화합물의 연결체인 IV로 나눌 수 있다. 화합물 IV는 케톤 옆의 C-C 결합을 절단하여  $\beta$ -lactam과 이원환 케톤 화합물로부터 합성할 수 있다.  $\beta$ -lactam 화합물인 4-acetoxy-azetidinone (4-AA)은 상품화되어 있어 대량으로 구입이 용이하므로, 이원환 케톤 화합물을 효과적으로 합성할 수 있으면 적절한 방법으로 4-AA와 짝지움 반응을 시킬 수 있으리라 여겨졌다. 이원환 케톤 화합물 V는 VI의 이중결합을 산화하여 메톡시기와 하이드록시기를 도입하면 얻을 수 있다. 또한 isoindolone VI은 화합물 VII의 분자내 Diels-Alder 반응을 이용하여 합성할 수 있을 것으로 여겨졌다. 마지막으로 Diels-Alder 반응의 전구체인 VII은 VIII과 아마이드 화합물과의 알킬화 반응으로 얻을 수 있을 것이라 여겨져 합성을 진행하였다.

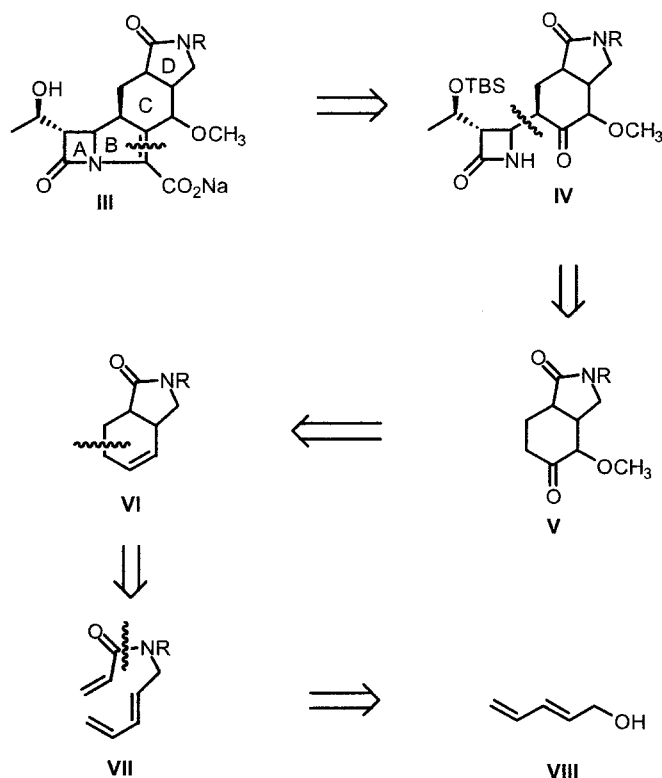


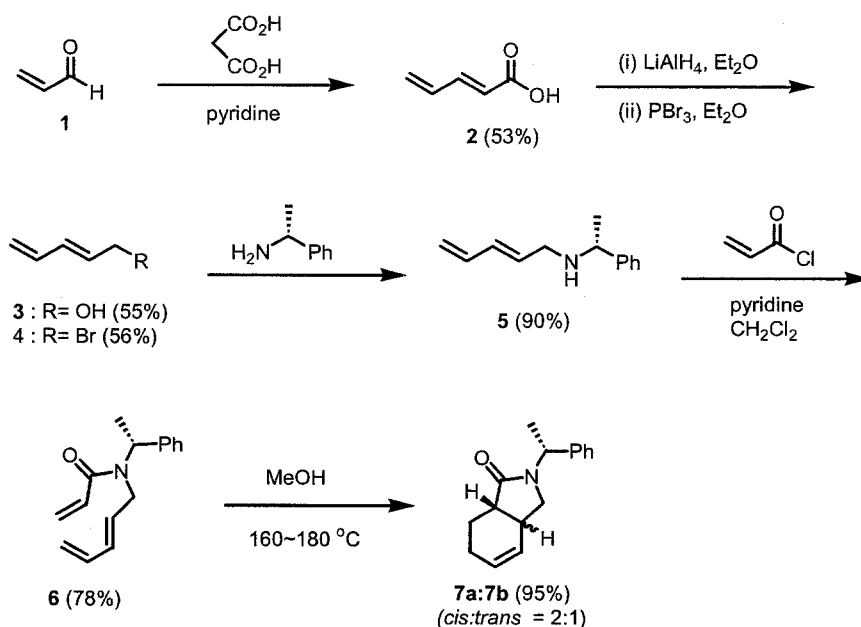
Figure 5. General retrosynthesis of tetracyclic  $\beta$ -lactam.

## 가. 사원환 $\beta$ -lactam 화합물의 전구체 합성

### (1) Normal electron demand를 통한 분자내 Diels-Alder 반응

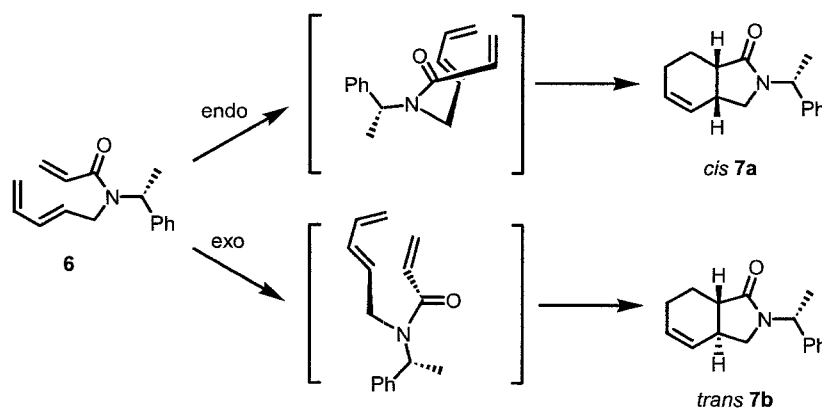
앞서 나타낸 합성 전략에 따라 3-isoindolone 유도체 VI의 합성에 필요한 Diels-Alder 반응의 전구체 중 dienophile 부분을 얻기 위한 반응을 실시하였다. 먼저 malonic acid를 pyridine에 녹이고 acrolein (1)을 적가한 후 환류 교반하여 *trans*-2,4-pentadienoic acid (2)<sup>51</sup>를 53%의 수율로 얻고, lithium aluminum hydride (LiAlH<sub>4</sub>)로 환원하여 *trans*-2,4-pentadienol (3)을 합성하였다.<sup>52</sup> 알코올 화합물 3은 phosphorous tribromide로 처리하여 *trans*-2,4-pentadienyl bromide (4)를 56% 수율로 얻은 후, (*N*)-benzylmethylamine과 *N*-알킬화 반응을 진행시켜 아민 화합물 5를 90%의 수율로 합성할 수 있었다. 아민 화합물 5를 acryloyl chloride와 pyridine하에서 아실화 반응시켜 Diels-Alder 전구체 6을 78%의 수율로 얻었다. Diels-Alder 반응의 전구체인 화합물 6을 methanol 용매하에서 160-180°C를 유지하면서 autoclave에서 반응시키면 normal electron demand로 Diels-Alder 반응이 진행되어 isoindolone 화합물 7로 정량적 (*cis:trans* = 2:1)으로 전환된 화합물을 얻을 수 있었다 (Scheme 1).<sup>53</sup> 이 중 극성이 큰 화합물 7a는 *cis* 형태를 취하고 있으며, 극성이 작은 화합물 7b는 *trans* 형태를 취하고 있는 것으로 뒤에서 X-ray 구조 확인 결과

밝혀졌다(Figure 9).



**Scheme 1.** Synthesis of 2-(1-phenylethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-3-isoindolone (7)

이때 생성되는 *cis* 7a 와 *trans* 7b 이성체의 입체화학을 아래에 나타내었다 (Figure 7).

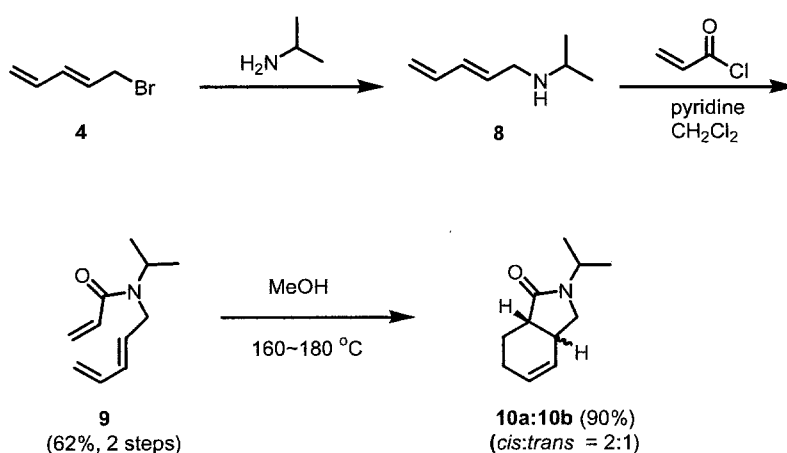


**Figure 7.** Intramolecular Diels-Alder reaction *via* two different transition states

Diels-Alder반응의 경우 diene과 dienophile이 endo형태로 결합하는 것이 속도론적으로 더욱 안정한 상태를 지니고 있는 것으로 밝혀져 있다. Diels-Alder반응의 전구체인 화합물 6은 반응의 진행 후 생성된 화합물에서 주생성물로 *cis* 형태의 화합물이 얻어졌다. 또한 *trans* 형태인 화합물 7b를 dimethyl sulfoxide (DMSO) 중

재하에서 potassium hydroxide와 반응시키면 *cis* 형태인 화합물 **7a** (**7a:7b** = 2:1)로 전환되었다. 반면 화합물 **7a**는 이와 같은 반응에도 아무런 변화가 없었다. 이와 같은 사실로 미루어 *cis*형태의 화합물은 열역학적으로도 안정된 형태를 취하고 있다는 것을 알 수 있었다.

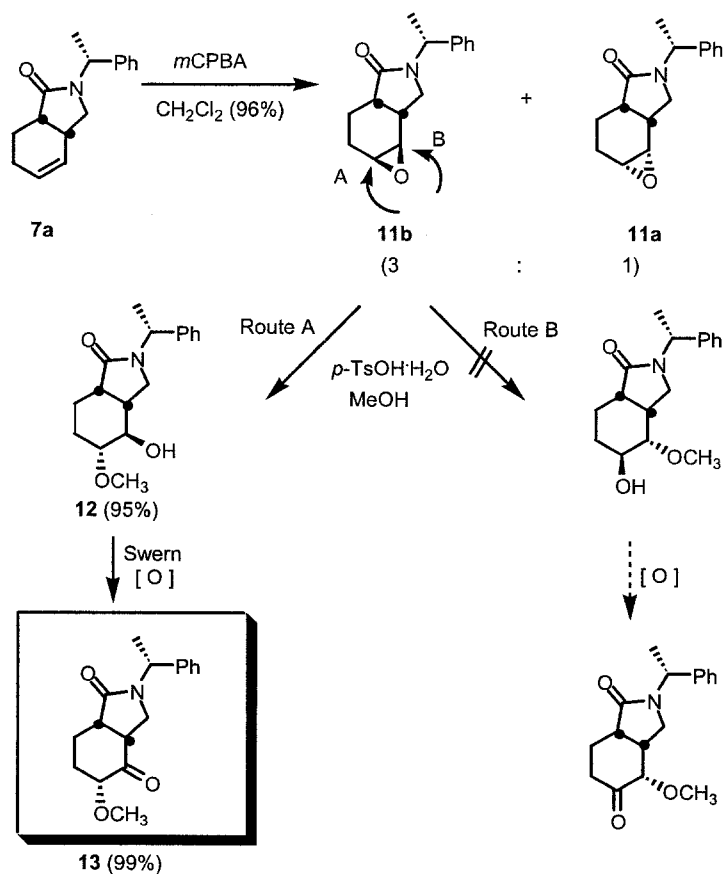
*N*-Isopropyl isoindolone 유도체 **10**의 합성을 위하여 **Scheme 1**에서 합성한 *trans*-2,4-pentadienyl bromide (**4**)와 isopropylamine을 *N*-알킬화 반응시켜 화합물 **8**을 얻고, 정제함 없이 acryloyl chloride와 반응시켜 두 단계에 걸쳐 62%의 수율로 Diels-Alder 반응의 전구체 **9**를 얻었다. 그리고 화합물 **7**과는 달리 normal electron demand로 분자내 Diels-Alder 반응시켜 극성이 큰물질 **10a**와 극성이 작은 물질 **10b** (*cis:trans* = 2:1)를 90%의 수율로 얻을 수 있었다 (**Scheme 2**).



**Scheme 2.** Synthesis of 2-isopropyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-3-isoindolone (**10**)

## (2) 자리선택적 에폭시환의 개환반응을 통한 메톡시 케톤 화합물(17,22)의 합성.

4-AA와 반응시킬 이원환 화합물에 작용기 도입을 위하여 isoindolone 화합물 **7a**를 *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA)와 환류 교반하여 에폭시화 반응시켜 극성이 큰  $\alpha$ -에폭시 화합물 **11a**와 극성이 작은  $\beta$ -에폭시 화합물 **11b**를 1:3의 비율로 얻었다. 주생성물로 얻은  $\beta$ -에폭시 화합물 **11b**를 *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (TsOH.H<sub>2</sub>O) 존재하에서 methanol을 가하여 에폭시환을 개환하고 메톡시 알코올 화합물을 얻었다. 그러나 이 반응에서는 우리가 원하는 형태로 메톡시기가 도입된 화합물을 주생성물로 얻지 못하고 원하지 않는 쪽의 에폭시환이 개환된 화합물**12**가 얻어졌다. 케톤 화합물 **13**은 알코올 화합물 **12**를 Swern 산화 반응 {trifluoroacetic anhydride (TFAA), dimethyl sulfoxide (DMSO), triethylamine (TEA), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C}시켜 얻을 수 있었다 (**Scheme 3**).

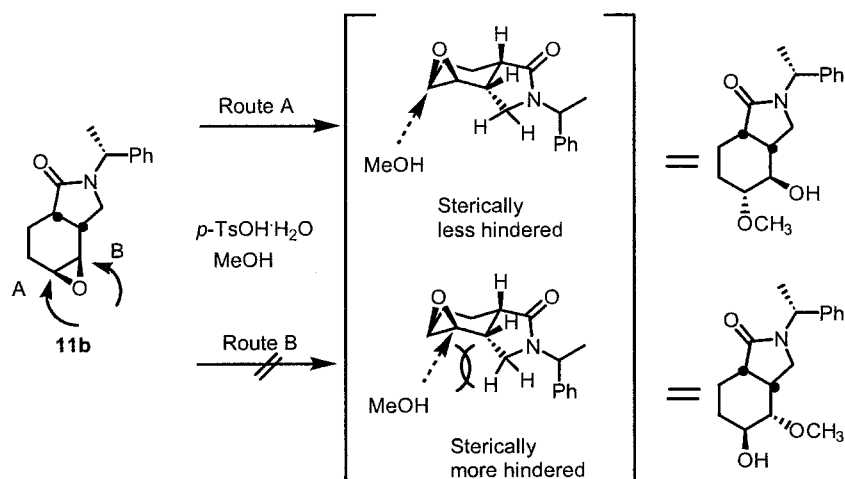


**Scheme 3.** Synthesis of 5-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,4-isoindole-1-one (**13**).

**Scheme 3**에서 A 방향으로 methanol이 접근하여 주생성물로 메톡시 알코올 화합물 **12**를 얻은 것을 알 수 있다.

이것은 그림에서 보는 바와 같이 아마이드 결합의 카보닐기가 에폭시환과 멀리 떨어져 있어 A로의 접근이 용이하게 된다. 이것으로 전자효과 (electronic effect)보다 입체효과 (steric effect)가 주된 요인으로 작용하여 메톡시기가 도입되었다는 사실을 알 수 있다 (**Figure 8**).



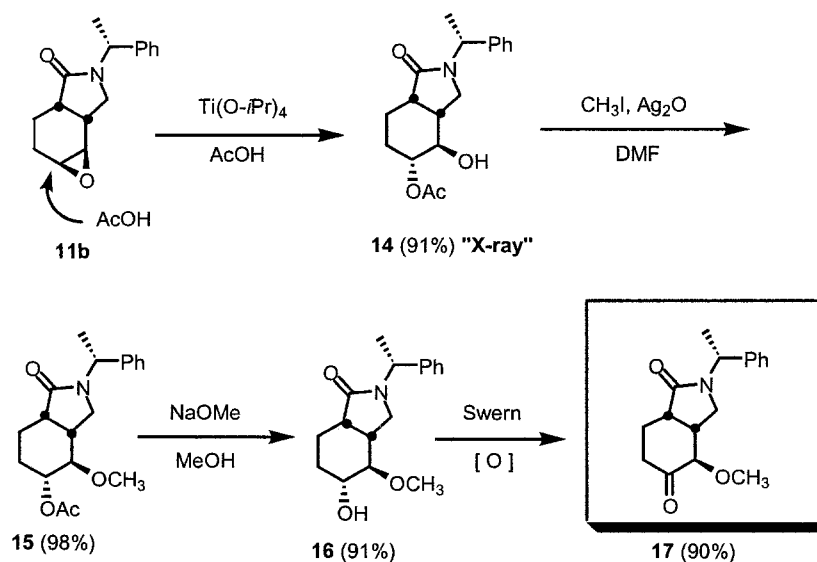


**Figure 8.** Regioselective ring opening of epoxide (Steric effect).

그러므로 methanol이 입체장애가 적은 쪽의 에폭시환을 개환하여 원하는 형태로 메톡시기가 도입되지 않은 화합물 **12**를 얻을 수 있었다. 이때의 자리선택성은 메톡시 알코올 화합물 **12**의 산화물인 메톡시 케톤 화합물 **13**에 도입된 메톡시기에 존재하는 수소원자의  $^1\text{H}$  NMR에서 갈라짐 형태가 triplet임을 보고 확인하였다.

$\beta$ -에폭시 화합물 **11b**를 산 촉매하에서 methanol과 반응시켜 직접적으로 메톡시기를 도입하면 원하는 화합물 **12**가 생성되므로 다음과 같은 방법으로 메톡시기를 목적하는 위치에 도입할 수 있게 되었다.

앞서 합성한  $\alpha$ -에폭시 화합물 **11a**와  $\beta$ -에폭시 화합물 **11b**중  $\beta$ -에폭시 화합물 **11b**를 titanium isopropoxide 존재하에 acetic acid와 반응시키면 에폭시환이 개환되면서 아세틸기가 도입된 아세톡시 알코올 화합물 **14**를 91% 이상의 수율로 얻을 수 있었다.<sup>54</sup> 이때 acetic acid는 Scheme 3에서처럼 전자효과보다 입체효과를 더 크게 받아, 입체장애가 적은 쪽을 공격하여 에폭시환을 개환하고 원하는 위치의 자리선택성을 지닌 화합물 **14**를 얻을 수 있었다. 아세톡시 알코올 화합물 **14**는 iodomethane과 silver oxide 존재하에서 반응시켜 메틸기가 정량적으로 도입된 메톡시 아세테이트 화합물 **15**로 전환되었다.<sup>55</sup> 메톡시 아세테이트 화합물 **15**는 methanol에 녹여 sodium methoxide를 가한 후  $10^\circ\text{C}$ 에서 반응시켜 아세틸기를 제거한 메톡시 알코올 화합물 **16**을 합성하였다. 마지막으로 메톡시 알코올 화합물 **16**을 Swern 산화반응시켜 목적하는 메톡시 케톤 화합물 **17**을 4단계 총 73%의 수율로 합성할 수 있었다 (Scheme 4). 그러나 이때의 메톡시기는 sanfetrinem의  $\alpha$ -형태와는 다른 입체배향을 지닌  $\beta$ -형태의 화합물만을 얻을 수 있었다.

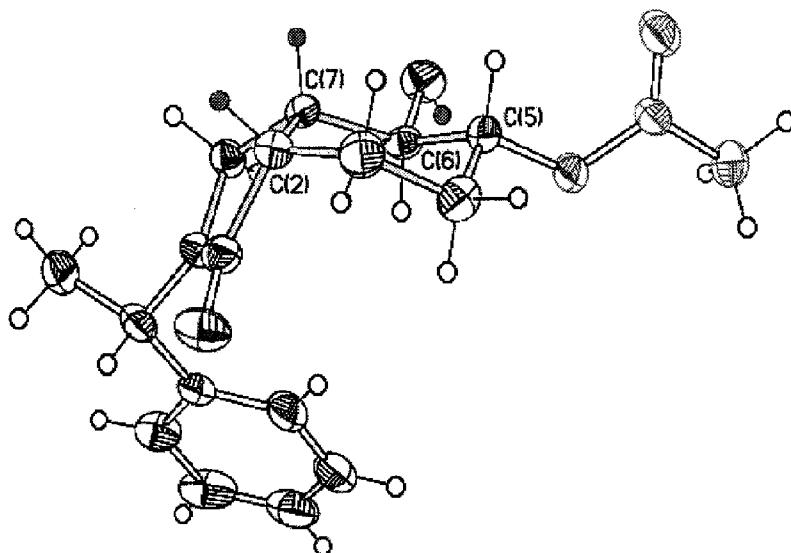


**Scheme 4.** Synthesis of 4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isindolone (17)

이때의 입체화학을 X-ray spectroscopy로 확인하기 위하여 에폭시환이 아세틸기에 의해 개환된 아세톡시 알코올 화합물 14를 hexane과 dichloromethane의 혼합 용액으로 단결정화하였다.

X-ray spectroscopy 결과에 의하면 ring junction에 위치한 2번과 7번의 수소 원자는 *cis* 이면서  $\beta$ -형태를 유지하고 있으며, 인접한 6번 위치의 하이드록시기는 ring junction의 수소 원자와 같은 방향인  $\beta$ -형태를 취하고 있음을 알 수 있었다. 반면 5번 위치의 아세틸기는 2번과 7번 위치의 수소 원자나, 6번 위치의 하이드록시기와는 달리  $\alpha$ -형태를 유지하고 있음을 확인 할 수 있었다. 또한 acetic acid로 에폭시환을 열 때의 자리선택성도 앞서 설명한 바와 같이 입체효과에 더욱 크게 영향을 받아 원하는 방향으로 개환이 진행되었음을 밝혀낼 수 있었다

Figure 9에 측정된 X-ray 구조를 나타내었으며 Table 4-7에서 X-ray구조가 측정된 조건과 그에 따른 결과들을 나타내었다.



**Figure 9.** X-ray crystallography of C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (**14**)

**Table 4.** The crystallographic and experimental data for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (**14**).

Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	
Formula weight	317.37	
Temperature	290(2) K	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 7.4933(13) Å,	= 90
	b = 7.6732(11) Å,	= 89.996(16)
	c = 29.052(5) Å,	= 90
Volume, Z	1670.4(5) Å <sup>3</sup> , 4	
Density (calculated)	1.262 mg / m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.089 mm <sup>-1</sup>	
Crystal size	0.2 0.4 0.4 mm	
range for data collection	2.10 to 27.50	
Limiting indices	-1 h 9, -1 k 9, -1 l 37	
Reflections collected	2995 / 2952 [R(int) = 0.0139]	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full matrix least squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2952 / 1 / 416	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.080	
Final R indices [I > 2 (I)]	R1 = 0.0498, R2 = 0.1080	

R indices (all data)	R1 = 0.0856, R2 = 0.1279
Extinction coefficient	0.0309(19)
Largest diff. peak and hole	0.160 and -0.156 e Å <sup>-3</sup>

**Table 5.** Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (**14**).

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)/Å <sup>2</sup>
O(1)	-0.1040(5)	0.9202(7)	0.1156(1)	0.063(2)
O(2)	0.5255(6)	0.5876(6)	0.1733(1)	0.056(2)
O(3)	0.6155(7)	0.5246(7)	0.2442(1)	0.073(2)
O(4)	0.6074(6)	0.9490(7)	0.1731(2)	0.062(2)
N(1)	0.1417(6)	1.0966(7)	0.1079(2)	0.043(2)
C(1)	0.0347(9)	0.9881(9)	0.1305(2)	0.047(2)
C(2)	0.1051(9)	0.9618(9)	0.1802(2)	0.050(2)
C(3)	0.0798(10)	0.7831(9)	0.2009(2)	0.056(2)
C(4)	0.2099(9)	0.6520(9)	0.1825(2)	0.051(2)
C(5)	0.3998(9)	0.7151(7)	0.1901(2)	0.046(2)
C(6)	0.4336(8)	0.8805(8)	0.1632(2)	0.039(2)
C(7)	0.2971(8)	1.0235(7)	0.1754(2)	0.039(2)
C(8)	0.2939(8)	1.1575(8)	0.1352(2)	0.044(2)
C(9)	0.0951(9)	1.1730(8)	0.0632(2)	0.050(2)
C(10)	0.1973(9)	1.0868(10)	0.0243(2)	0.056(2)
C(11)	0.2510(11)	0.9160(11)	0.0278(2)	0.077(3)
C(12)	0.3373(12)	0.8336(13)	-0.0088(3)	0.096(4)
C(13)	0.3654(11)	0.9217(18)	-0.0487(3)	0.103(4)
C(14)	0.3106(12)	1.0879(16)	-0.0529(3)	0.083(3)
C(15)	0.2245(11)	1.1726(11)	-0.0168(2)	0.062(3)
C(16)	0.1119(10)	1.3692(9)	0.0649(2)	0.066(3)
C(17)	0.6265(10)	0.4995(8)	0.2036(2)	0.055(3)
C(18)	0.7496(9)	0.3767(9)	0.1818(2)	0.059(2)

*Note.* U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

**Table 6.** Selected bond lengths ( Å ) for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (**14**).

Bond	length / Å	Bond	length / Å
O(1)-C(1)	1.241(7)	O(2)-C(5)	1.443(8)
O(2)-C(17)	1.344(6)	O(4)-O(6)	1.433(7)
O(4)-H(4A)	0.8200	N(1)-C(1)	1.329(8)

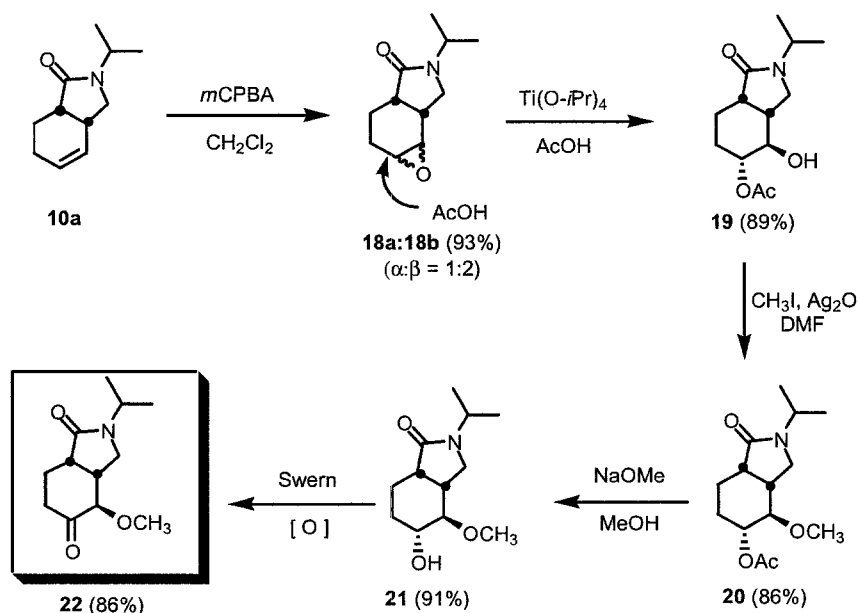
N(1)-C(8)	1.465(6)	N(1)-C(9)	1.467(6)
C(1)-C(2)	1.549(7)	C(2)-C(3)	1.509(10)
C(2)-C(7)	1.521(10)	C(2)-H(2A)	0.9800
C(3)-C(4)	1.498(10)	C(3)-H(3A)	0.9700
C(4)-C(5)	1.519(9)	C(5)-C(6)	1.511(8)
C(5)-H(5A)	0.9800	C(6)-C(7)	1.542(8)
C(6)-H(6A)	0.9800	C(7)-C(8)	1.556(8)
C(7)-H(7A)	0.9800	C(8)-H(8A)	0.9700

**Table 7.** Selected bond angles (°) for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (**14**).

Bond	angle /	Bond	angle /
C(17)-O(2)-C(5)	119.2(5)	C(6)-O(4)-H(4A)	109.5
C(1)-N(1)-C(8)	113.8(4)	C(1)-N(1)-C(9)	22.9(4)
O(1)-C(1)-N(1)	126.5(5)	O(1)-C(1)-C(2)	123.8(7)
N(1)-C(1)-C(2)	109.6(5)	C(3)-C(2)-C(7)	116.0(6)
C(3)-C(2)-C(7)	116.0(6)	C(3)-C(2)-C(1)	116.6(5)
C(7)-C(2)-C(1)	101.3(6)	C(3)-C(2)-H(2A)	107.5
C(7)-C(2)-H(2A)	107.5	C(1)-C(2)-H(2A)	107.5
C(4)-C(3)-C(2)	112.7(7)	C(2)-C(3)-H(3A)	109.0
C(2)-C(3)-H(3B)	109.0	C(3)-C(4)-C(5)	110.1(5)
C(5)-C(4)-H(4B)	109.6	C(5)-C(4)-H(4C)	109.6
O(2)-C(5)-C(6)	106.6(6)	O(2)-C(5)-C(4)	110.3(5)
C(6)-C(5)-C(4)	110.5(4)	O(2)-C(5)-H(5A)	109.8
C(6)-C(5)-H(5A)	109.8	C(4)-C(5)-H(5A)	109.8
O(4)-C(6)-C(5)	110.9(4)	O(4)-C(6)-C(7)	107.2(4)
C(5)-C(6)-C(7)	111.6(6)	O(4)-C(6)-H(6A)	109.0
C(5)-C(6)-H(6A)	109.0	C(7)-C(6)-H(6A)	109.0
C(2)-C(7)-C(6)	115.3(5)	C(2)-C(7)-C(8)	105.1(4)
C(6)-C(7)-C(8)	108.0(5)	C(2)-C(7)-H(7A)	109.4
C(6)-C(7)-H(7A)	109.4	C(8)-C(7)-H(7A)	109.4
N(1)-C(8)-H(8A)	111.4	N(1)-C(8)-C(7)	101.9(5)
C(7)-C(8)-H(8A)	111.4	C(7)-C(8)-H(8B)	111.4

*N*-아이소프로필 유도체 **22**의 합성도 **Scheme 4**에서와 같은 방법으로 진행되었다. 먼저 화합물 **10a**를 *m*CPBA로 에폭시화하여 **18a**와 **18b**를 정량적으로 얻고, 이중 극성이 큰 물질 **18a**와 극성이 작은 물질 **18b**를 1:2의 비율로 얻었다. **18b**는

**Scheme 4**와 같이 acetic acid와 titanium isopropoxide를 첨가하여 아세톡시 알코올 화합물 **19**를 89%의 수율로 얻었다. 이 반응은 화합물 **14**와 같은 형태로 반응이 진행되었으므로 같은 입체화학을 지닐 것이라 예상하였다. 아세톡시 알코올 화합물 **19**에 iodomethane과 silver oxide를 DMF에서 44시간 반응시켜 메틸화 반응을 진행하여 메톡시 아세테이트 화합물 **20**을 86%로 얻었다. 생성된 아세톡시 알코올 화합물 **20**을 sodium methoxide로 처리하여 아세틸기를 제거하고 Swern 산화반응하여 메톡시 케톤 화합물 **22**를 두 단계78%의 수율로 합성할 수 있었다 (**Scheme 5**).



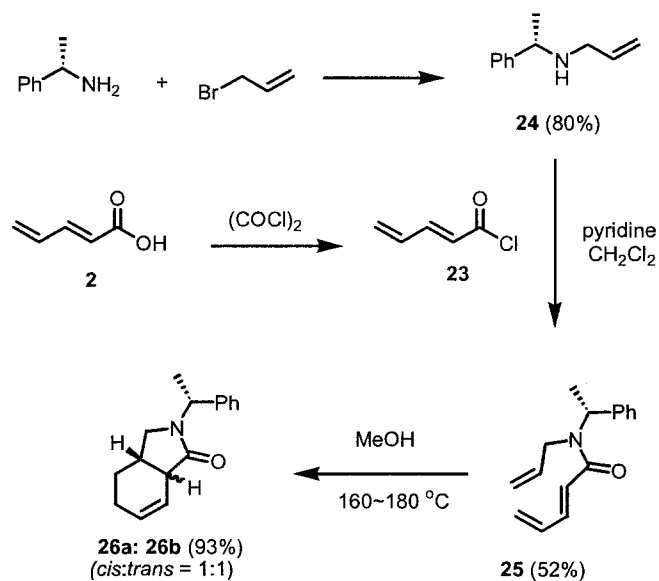
**Scheme 5.** Synthesis of 2-isopropyl-4-methoxyperhydro-1,5-isindole-1-one (**22**)

### (3) Inverse electron demand를 통한 분자내 Diels-Alder 반응

2-1에서는 분자내 Diels-Alder 반응을 normal electron demand를 갖는 Diels-Alder 반응의 전구체 **6**으로부터 진행시켜 이중결합의 위치가 반대쪽으로 되어 있는 형태를 합성하였고, 2-3에서는 이중결합이 아마이드기와 인접한 위치로 되어 있는 Diels-Alder 반응의 전구체 **26**을 합성하고자 하였다.

앞서와 같이 dienophile 부분을 (*N*)-benzylmethylamine과 allyl bromide로 *N*-알킬화 반응을 진행시켜 아민 화합물 **24**를 80%의 수율로 합성하였다. 그리고 diene 부분의 합성은 **Scheme 1**에서 합성한 *trans*-2,4-pentadienoic acid (**2**)를 출발물질로 하여 oxalyl chloride를 사용하여 *trans*-2,4-pentadienoyl chloride (**23**)를 52%의 수율로 얻었다. 화합물 **23**을 앞서 합성한 아민 화합물 **24**와 pyridine 존재하에서 *N*-알킬화 반응을 진행시켜 Diels-Alder 반응의 전구체인 diene과 dienophile을 한 분자에 지닌 화합물 **25**를 52%의 수율로 얻을 수 있었다. Diels-Alder 반응의 전구체 화합물 **25**를 methanol을 용매로 하여 autoclave에서 160-180 °C로 20시간 반응

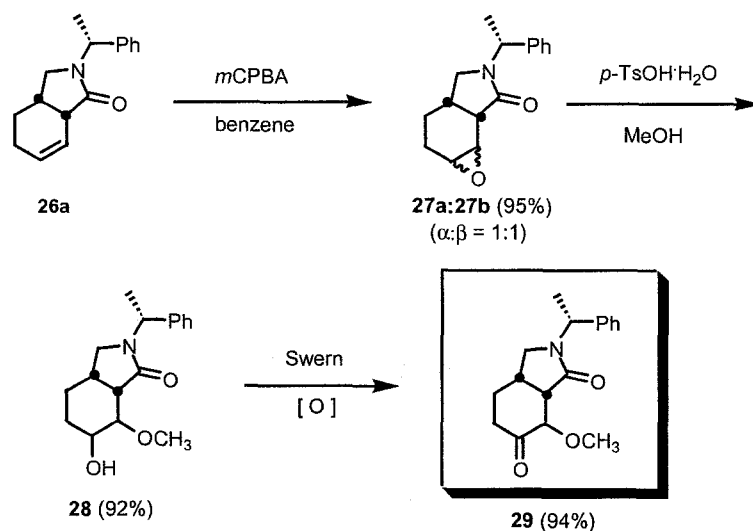
시켜 분자내 Diels-Alder 반응을 시키면 inverse electron demand로 반응이 진행된 화합물 **26**을 합성할 수 있었다. Isoindolone 유도체인 화합물 **26**은 *cis*와 *trans*의 비가 1:1인 화합물을 정량적으로 얻을 수 있었다 (Scheme 6).



**Scheme 6.** Synthesis of 2-(1-phenylethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1-isoindolone (**26**)

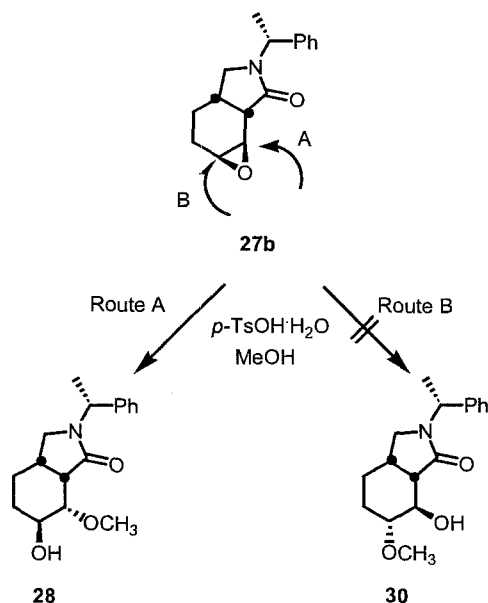
#### (4) 자리선택적 에폭시환의 개환 반응을 통한 메톡시 케톤 화합물 (**29**)의 합성

Isoindolone 화합물 **26a**를 *m*CPBA로 반응시키면 극성이 큰 에폭시 화합물 **27a**와 극성이 작은 물질 **27b**가 1:1 비율로 거의 정량적으로 얻어졌다. 얻어진 에폭시 화합물 **27**을 관 크로마토그래피로 분리한 후 각각을 *p*-TsOH, H<sub>2</sub>O 촉매하에서 methanol로 반응시켜 메톡시 알코올 화합물 **28**을 얻고, Swern 산화 반응시켜 목적하는 메톡시 케톤 화합물 **29**를 94%의 수율로 제조할 수 있었다 (Scheme 7).



**Scheme 7.** Synthesis of 7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindololedione (29)

$\beta$ -에폭시 화합물 27b에 메톡시기를 도입할 때의 입체화학을 간단히 살펴 보면 Scheme 3에서와 같이 입체효과에 의해 장애를 덜 받는 B 경로로 반응이 진행될 것이라 여겼으나, 예상과는 달리 입체장애를 더 받을 것이라고 여겨진 A 경로로 반응이 진행되었다. 이것은 인접한 카보닐기의 부분적인 (+)전하로 인해 입체효과 보다는 전자효과가 우세하게 작용하여 ring junction쪽의 에폭시환이 공격을 받게 되기 때문이다 (Figure 10). 전자효과의 기여로 Scheme 7에서는 화합물 17이나 22의 합성의 경우와는 달리 세단계 총 82%의 수율로 메톡시 케톤 화합물 29를 용이하게 제조할 수 있었다.

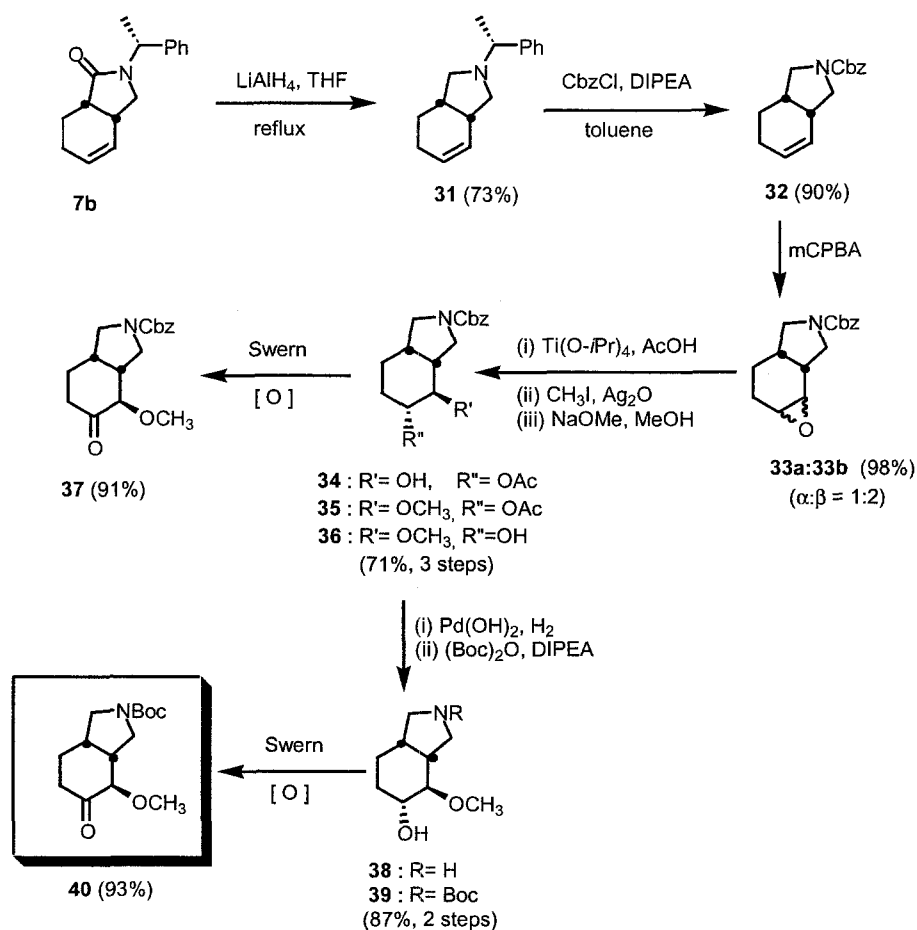


**Figure 10.** Regioselective ring opening of epoxide(27b)



(5) *tert*-Butoxycarbonyl-4*R*-methoxy-5-oxoperhydro-2-isoindole (40)의 합성

2-1~2-4에서는 이원환 아마이드기를 지닌 메톡시 케톤 화합물 17, 22, 29를 합성하였고, 2-5에서는 아마이드기 대신 아민기를 지닌 유도체를 합성하고자 하였다. 먼저 **Scheme 1**에서 합성한 극성이 큰  $\gamma$ -lactam 화합물 7a만을 가지고 tetrahydrofuran (THF)하에서 LiAlH<sub>4</sub>로 환류 교반시켜 락탐기가 환원된 포화 아민 화합물 31을 73%의 수율로 얻었다. 그리고 화합물 31을 benzyl chloroformate (CbzCl)와 toluene에서 환류 교반하여 벤질메틸기가 Cbz기로 전환된 화합물 32를 90%로 얻을 수 있었다. 생성된 화합물 32의 이중 결합을 *m*CPBA로 에폭시화하여 화합물 33 ( $\alpha:\beta = 1:2$ )을 98%의 수율로 얻었다. 생성된  $\beta$ -에폭시 화합물 33b를 acetic acid로 탈고리화하여 원하는 위치의 자리선택성을 지닌 아세톡시 알코올 화합물 34를 얻을 수 있었다. 아세톡시 알코올 화합물 34를 iodomethane과 silver oxide 존재하에 상온에서 반응시켜 메톡시기가 도입된 메톡시 아세테이트 화합물 35를 합성하였다. 그리고 sodium methoxide로 처리하여 화합물 35의 아세틸기를 탈보호화하여 메톡시 알코올 화합물 36을 세 단계에 걸쳐 총 71% 수율로 합성하였다. 메톡시 알코올 화합물 36은 Swern 산화 반응하여 Cbz기로 보호화된 화합물 37을 91% 수율로 제조할 수 있었다. Cbz기로 보호화된 메톡시 케톤 화합물 37을 4-acetoxiazetidinone (4-AA)과 짝지움 반응시켜 고리화 반응을 진행시켰으나, 반응이 진행되지 않아 원하는 형태의 화합물을 얻지 못하였다. 이와 같은 이유로 아민 화합물을 Cbz그룹으로 보호화하지 못하고, 다른 보호화 그룹을 선택하게 되었다. 먼저 메톡시 알코올 화합물 36을 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C를 촉매로 상압에서 수소화 반응시켜 Cbz기가 탈보호화된 메톡시 알코올 화합물 38을 얻고 이것을 Boc기로 전환하여 두 단계에 87%의 수율로 보호화된 메톡시 알코올 화합물 39를 합성하였다. Boc기로 보호화된 화합물 39를 Swern 산화 반응을 하여 사원환 화합물 합성을 위한 전구체인 메톡시 케톤 화합물 40을 93%의 수율로 합성하였다 (**Scheme 8**).

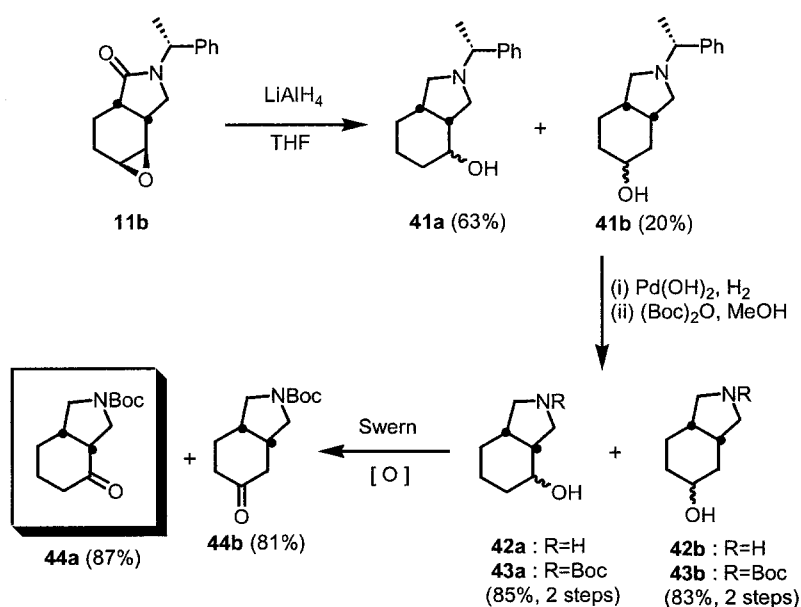


**Scheme 8.** Synthesis of *tert*-butoxycarbonyl-4*R*-methoxy-5-oxoperhydro-2-isoindole (**40**)

**(6) *tert*-Butoxycarbonyl-4-oxoperhydro-2-isoindole (44a)의 합성.**

2-5에서 메톡시기가 도입된 아미노 메톡시 케톤 화합물 **37**과 **40**을 합성하였고, 2-6에서는 메톡시기가 도입되지 않은 형태의 아미노 케톤 화합물 **44a**를 합성하고자 하였다. **44a**의 제조는  $\beta$ -에폭시 화합물인 **11b**를 LiAlH<sub>4</sub>와 THF하에서 환류 교반하여 아마이드의 카보닐기가 환원되고 동시에 에폭시환이 열리면서 각각에 하이드록시기가 도입된 화합물 **41a**와 **41b**의 합성으로 시작되었다. 이때 생성되는 화합물 **41a**, **41b**의 비는 3:1이었으며 각각을 분리하여 다음 반응을 진행하였다. 화합물 **41a**, **41b**는 palladium hydroxide를 촉매로 상압에서 수소화 반응시켜 벤질메틸기를 제거한 후 생성된 아민 화합물 **42a**, **42b**를 Boc기로 보호화하여 화합물 **43a**, **43b**를 두 단계 각각 85%, 83%의 수율로 얻었다. 그리고 각각을 Swern 산화 반응하여 화합물 **44a**, **44b**를 얻었으며, 이것은 <sup>1</sup>H NMR에서 인접한 수소의 갈라짐 형태를 이용하여 구조를 확인하였다. 이 중 사원환  $\beta$ -lactam 합성에는 7번 위치에

하이드록시기를 지닌 화합물 **44a**만을 이용하였다 (Scheme 9).



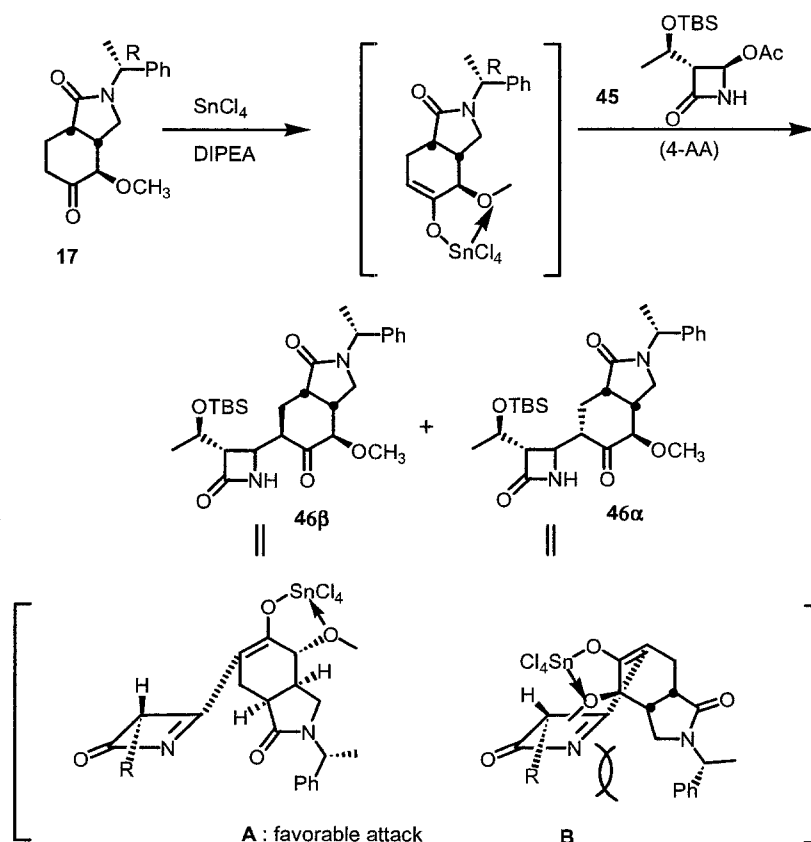
**Scheme 9.** Synthesis of *tert*-butoxycarbonyl-4-oxoperhydro-2-isoindole (**44a**)

#### 나. 사원환 $\beta$ -lactam 화합물의 합성

가항에서 합성한 이원환 화합물 (**17**, **22**, **29**, **37**, **40**, **44a**)을 이용하여 사원환  $\beta$ -lactam 화합물을 합성하기 위하여 4-acetoxazetidinone (4-AA, **45**)과 알킬화 반응을 실시하였다.  $\beta$ -lactam 항생제에서 1- $\beta$ -메틸기가 활성화도에 미치는 역할은 이미 많은 연구가 되어 있고, 삼원환  $\beta$ -lactam 화합물의 대표적인 예인 sanfetrinem에서  $\beta$ -알킬기를 도입하는 방법들이 여러 가지로 보고 되어 있다.<sup>56</sup> 현재까지 연구된 것 중 가장 효과적인 방법으로 이원환 화합물을  $\beta$ -형태로 도입하는 방법을 사용하였다.

그 반응 기전은 **Figure 11**에 나타내었다.<sup>57</sup> 먼저 간단히 반응 경로를 살펴 보면 메톡시케톤 화합물 **17**에 Tin(IV) chloride가 첨가되면 메톡시기와 카보닐기의 산소가 금속 화합물과 배위하게 되고, 그 이후에 4-AA가 첨가되어 전이 상태에서 4-AA와의 C-C결합이 형성된다. 이때 관측되어지는 입체화학은 Tin(IV) chloride와 배위 결합되어 있는 메톡시 케톤 화합물 **17**과 4-AA의  $\alpha$ -위치에 있는 하이드록시 에틸기와 facial selectivity에 의해 결정된다. 입체화학적으로 크기가 큰 TBS기가 결합되어 있는 하이드록시 에틸기가 그림 A, B에서와 같이  $\beta$ -lactam환의  $\alpha$ -위치에 존재하므로 Tin(IV) chloride와 배위되어 있는 화합물 **17**은 입체장애를 덜 받는 반대쪽으로 접근하게 된다. 즉  $\beta$ -lactam의 앞쪽으로 배위화된 이원환이 접근

하게 되며, 이때 구조 **A**와 같이 뒤집어진 형태로 공격하는 것이 구조 **B** 형태로 공격하는 것보다 입체적 장애를 덜 받는 형태가 되어 더 안정된 전이상태를 유지하게 된다. 즉 단계 **A**를 거쳐 생성되는 화합물인 **46 $\beta$** 가 단계 **B**를 거쳐 생성되는 **46 $\alpha$** 보다 더욱 안정한 형태를 취하게 된다. 그러므로 Tin(IV) chloride를 이용한 반응시  $\beta$ -알킬화 화합물인 **46 $\beta$** 을 주생성물로 얻을 수 있으며, 소량의  $\alpha$ -알킬화 화합물인 **46 $\alpha$** 도 얻을 수 있었다.



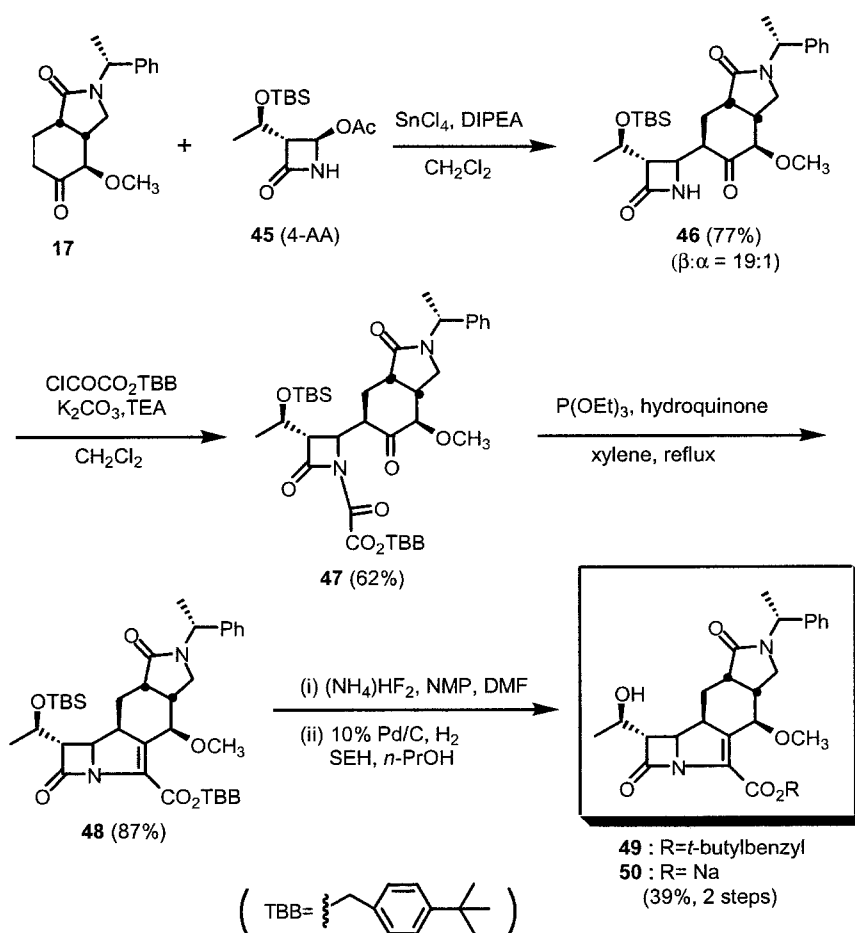
**Figure 11.** Schematization of the proposed transition states.

**Scheme 4**에서 합성한 화합물 **17**을 Tin(IV) chloride와 킬레이트화 반응시킨 후 4-AA와 78°C에서 10시간 동안 반응시켜 77%의 수율로 화합물 **46** ( $\alpha:\beta = 1:19$ )을 얻었다. 그중에서 화합물 **46**은 0°C 에서 potassium carbonate와 triethylamine을 이용하여 *t*-butylbenzyloxalyl chloride로 치환 반응시켜 옥살이미드 화합물 **47**을 62%로 합성하였다. 옥살이미드 화합물 **47**은 촉매량의 hydroquinone 존재하에서 triethyl phosphite와 xylene 용매에서 환류 교반하여 고리화 반응이 진행된 사원환 화합물 **48**을 87%의 수율로 얻을 수 있었다.<sup>58</sup>

옥살이미드 중간체를 이용한 고리화 반응전에 carbapenem 화합물의 일반적인 고리화 방법{(i) HCOCO<sub>2</sub>allyl, toluene, reflux; (ii) SOCl<sub>2</sub>, 2,6-lutidine, THF;

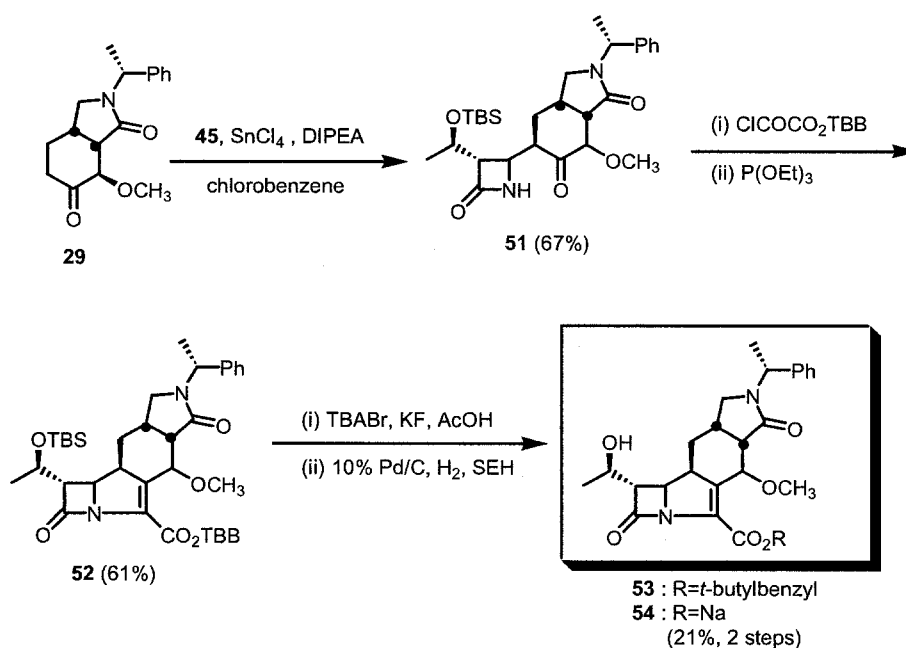
(iii) PPh<sub>3</sub>, 2,6-lutidine, NaI)<sup>59</sup>으로 반응을 진행하였으나 좋은 결과를 얻지 못하였다.

고리화된 화합물 48의 β-lactam 고리가 열리는 것을 방지하기 위하여 중성 조건인 ammonium hydrogenfluoride와 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), DMF를 사용하여 78시간 반응하여 TBS기를 탈보호화한 알코올 화합물 49를 77%의 수율로 얻을 수 있었다. 화합물 49는 *t*-butylbenzyl기를 제거하기 위하여 10% Pd/C을 촉매로 사용하여 상압에서 수소화 반응을 진행시켜 카복실산 형태의 화합물을 얻고, sodium 2-ethylhexanoate (SEH)를 이용하여 나트륨 염 화합물 50을 합성하였다. 화합물 50은 극성이 크고 수용성이므로 MPLC (medium pressure liquid chromatography)로 분리한 후 냉동 건조시키면 흰색의 결정으로 된 사원환 β-lactam 화합물 50을 두 단계 39%의 수율로 얻을 수 있었다 (Scheme 10).



**Scheme 10.** Synthesis of sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (50).

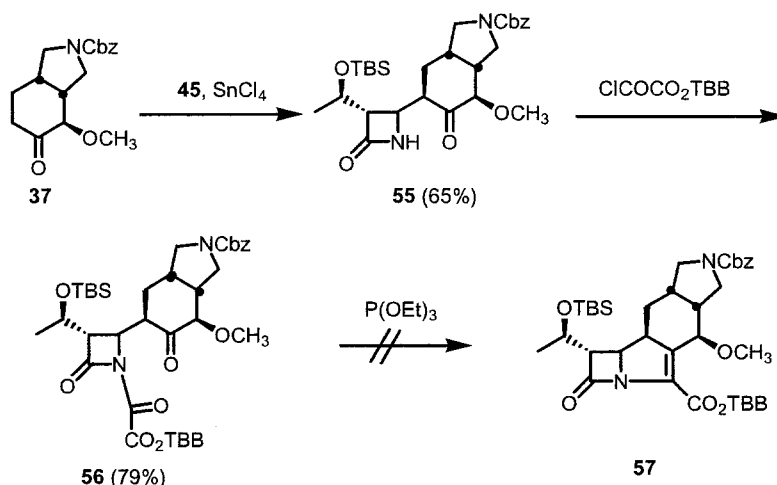
앞서와는 달리 메톡시 케톤그룹과 반대쪽으로 아마이드 결합을 지닌 이원 환 화합물 **29**를 chlorobenzene에 녹이고,  $-25^{\circ}\text{C}$  내외에서 Tin(IV) chloride를 켜이 되지 않도록 서서히 적가한 후 화합물 **45** (4-AA)를 소량의 용매에 녹여 천천히 적 가하였다.  $0^{\circ}\text{C}$ 로 승온하여 diisopropylethylamine (DIPEA)을 가하고 동온도에서 10 시간 반응시킨 후 포화 Rochelle염과  $\text{NaHCO}_3$  혼합 수용액을 가하여 반응을 종결시 킨 후 화합물 **51**을 67%의 수율로 얻었다. 화합물 **51**에 미리 제조한 *t*-butyl-benzyloxalyl chloride를 가하여 *N*-아실화 반응을 진행하고 triethyl phosphite와 hydroquinone을 사용하여 환류 교반하여 고리화 반응을 진행시켜 보호화된 사원환  $\beta$ -lactam 화합물 **52**를 61%의 수율로 얻을 수 있었다. 보호화된 TBS기를 tetrabutylammonium bromide (TBABr)와 potassium fluoride (KF)를 사용하여 탈 보호화하고, 생성된 화합물 **53**을 10% Pd/C로 수소화 반응시킨 후, SEH를 사용하여 나트륨 염을 제조하였다. 생성된 사원환  $\beta$ -lactam 화합물은 MPLC로 정제하고 냉동 건조하여 목적하는 흰색의 결정 화합물 **54**를 두 단계 21%의 수율로 합성 할 수 있었다 (Scheme 11).



**Scheme 11.** Synthesis of sodium (1*S*, 5*R*, 6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (**54**).

아마이드 유도체와의 활성화도를 비교하기 위하여 **Scheme 8**에서 합성한 Cbz기로 보호화된 아미노 메톡시 케톤 화합물 **37**을 Tin(IV) chloride를 이용하여 **45** (4-AA)와 알킬화 반응을 진행시키면 화합물 **55**를 얻을 수 있다. 화합물 **55**를

*t*-butylbenzyloxalyl chloride로 아실화 반응을 진행시켜 짧은 실리카겔 컬럼으로 정제한 후 triethyl phosphite와 hydroquinone을 이용하여 고리화 반응을 진행시켰으나 원하는 화합물을 얻지 못하고  $\beta$ -lactam 고리가 열린 화합물 만을 얻었다 (Scheme 12).



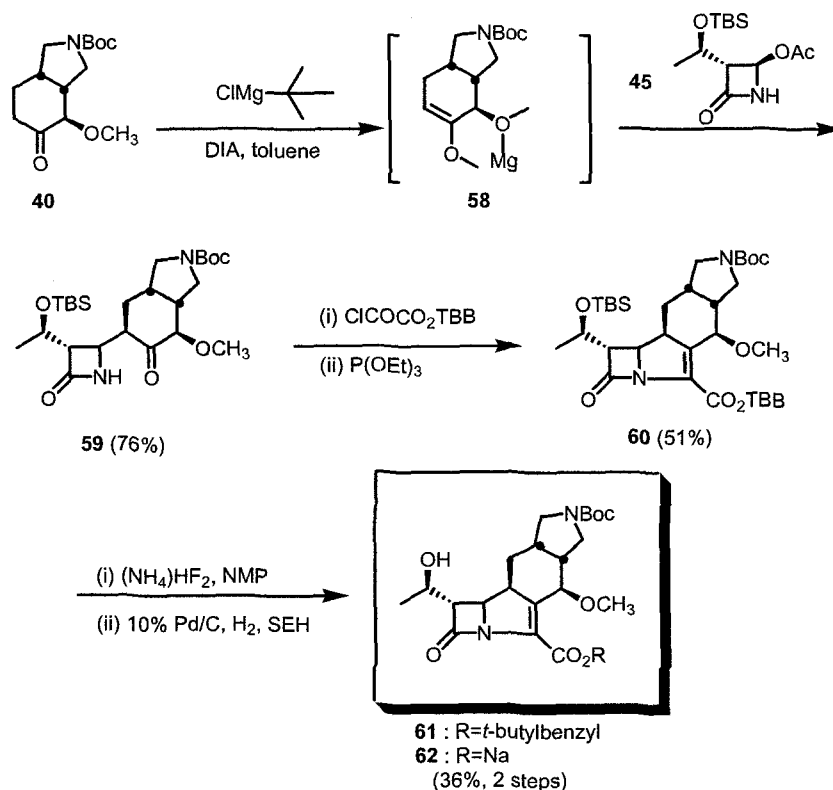
**Scheme 12.** Synthesis of tetracyclic compound.

Cbz기로 보호화된 화합물 **37**로는 아민 유도체를 얻을 수 없었으므로 중간체의 보호화기가 Boc기로 전환된 화합물 **40**을 Tin(IV) chloride를 이용하여 알킬화 반응을 진행하였다. 그러나 Boc기로 보호화된 화합물의 Tin(IV) chloride를 이용한 반응에서는  $\beta$ -lactam 고리가 열린 화합물을 주생성물로 얻어졌다. 이는 산 조건인 Tin(IV) chloride에서 Boc그룹이 깨어지면서 생성된 아민으로 인하여  $\beta$ -lactam 고리가 열리기 때문이다. 산 조건보다는 염기 조건인 *t*-butylmagnesium chloride를 이용하여 enolate를 생성시키는 반응이 화합물 **40**에서는 보다 효과적인 것으로 밝혀졌다.

반응 조건을 상세히 살펴 보면 먼저 diisopropylamine (DIA)을 THF에 녹인 후, 0°C로 냉각하고 *t*-butylmagnesium chloride를 서서히 적가하여 교반한 후 Boc기로 보호화된 아미노 메톡시 케톤 화합물 **40**을 첨가하였다. 이때 중간체로 화합물 **58**이 생성되어지며, 이 화합물에서는 메톡시기와 카보닐기의 산소 원자가 magnesium 원자와 효율적으로 배위하게 된다. 이렇게 되면 **Figure 9** 에서와 같은 형태로 반응이 진행되어  $\beta$ -알킬 화합물을 주생성물로 얻을 수 있다. 30분 후 용매를 제거하고 다시 toluene을 가하여 4-AA와 반응시켜 화합물 **59**를 합성하였다.<sup>60</sup> 앞서의 Tin(IV) chloride에서와 같이 소량의  $\beta$ -알킬 화합물이 생성되었으나, 따로 확인하지 않고 다음 반응으로 진행하였으며  $\beta$ -알킬 화합물 **59**를 76%의 수율로 얻을 수 있었다.

$\beta$ -알킬 화합물 **59**를 *t*-butylbenzyloxalyl chloride와 반응시킨 후 triethyl

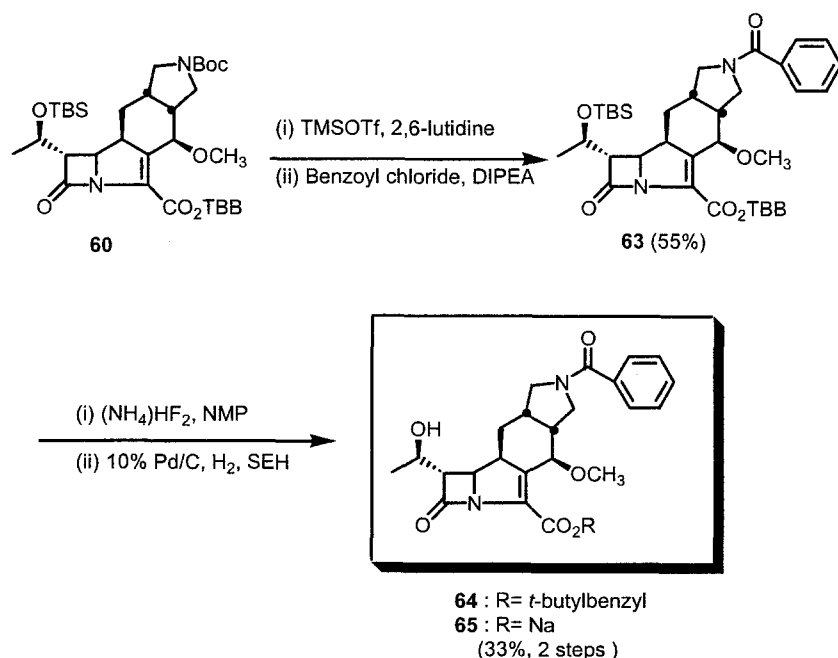
phosphite 존재하에서 xylene 용매로 환류 교반시켜 목적하는 사원환  $\beta$ -lactam 화합물 **60**을 51%의 수율로 얻을 수 있었다. 화합물 **60**의 TBS보호기를 ammonium hydrogenfluoride로 제거하여 화합물 **61**을 얻었으며 에스터기를 10% Pd/C, H<sub>2</sub>로 상압에서 반응시켜 제거하고, SEH를 가하여 MPLC한 후 냉동건조하면 Boc기로 아민이 보호화된 사원환  $\beta$ -lactam 화합물 **62**를 두 단계 36%로 합성할 수 있었다 (Scheme 13).



**Scheme 13.** Synthesis of sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[*tert*-butoxy carbonyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (**62**).

또한 화합물 **60**을 trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf)와 2,6-lutidine를 사용하여 0°C에서 반응시켜 보호화된 Boc그룹을 제거하고, benzoyl chloride와 반응시켜 아민에 벤조일기가 치환된 화합물 **63**을 55%의 수율로 합성하였다. 화합물 **63**을 ammonium hydrogenfluoride로 TBS기를 탈보호화한 후 수소화 반응을 진행시키고 SEH로 치환하여 나트륨 염 형태의 화합물 **65**를 33%의 수율로 합성하였다. 화합물 **65**는 MPLC로 정제하고 냉동 건조하여 흰색의 결정을 얻었다 (Scheme 14).<sup>61</sup>





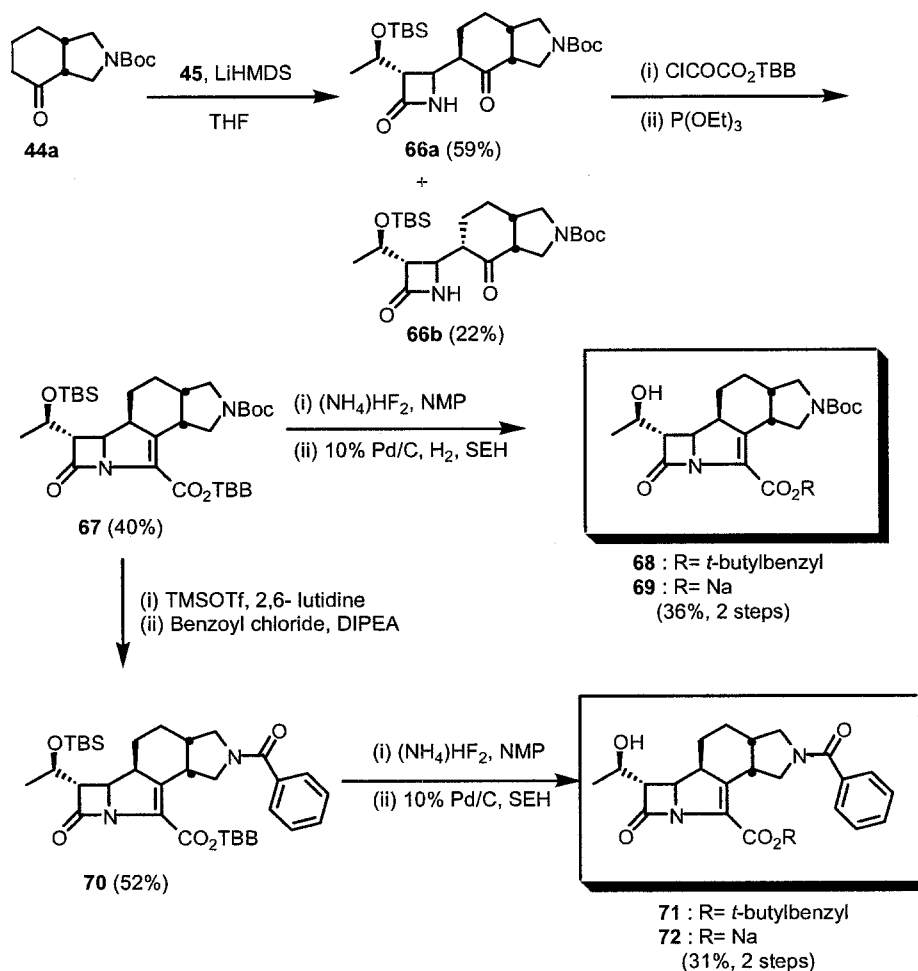
**Scheme 14.** Synthesis of sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[benzoyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (65).

또 다른 형태의 사원환  $\beta$ -lactam 화합물 중 연결 형태가 다른 화합물을 합성하기 위하여 다음과 같은 방법을 실시하였다. 화합물 **44a**를 *t*-butylmagnesium chloride를 처리하여 4-AA과 알킬화 반응을 진행시켰으나 반응이 진행되지 않았고, Tin(IV) chloride로도 원하는 화합물을 얻지 못하였다. 화합물 **44a**는 메톡시기를 가지고 있지 않아 금속 화합물과 적절한 킬레이트 화합물을 형성하지 못하는 데서 앞선 두 반응이 진행되지 않은 원인을 찾을 수 있다. 여러 가지 방법 중  $\alpha$ -형태와  $\beta$ -형태가 혼합물로 생성되는 반응조건으로 알킬화 반응을 시켜  $\beta$ -형태만을 분리하는 방법을 택하였다.<sup>62</sup>

먼저 Boc기로 보호화된 이원환 화합물을 THF에 녹인 후, lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHMDS)를 가하여  $-78^\circ\text{C}$  에서 kinetic enolate를 생성하고 4-AA를 서서히 가하여  $\alpha, \beta$  형태의 화합물 **66a**, **66b** ( $\beta : \alpha = 2:1$ )를 얻었다. 화합물 **66a**를 가지고 *t*-butylbenzyloxalyl chloride와 반응시켜 Scheme 14에서와 같은 방법으로 고리화 반응을 진행시키면 40%의 수율로 사원환 화합물 **67**을 얻을 수 있었다. Boc기로 보호화된 사원환 화합물 **67**을 탈보호화하고 수소화 반응을 진행하여 화합물 **69**를 두 단계 36%로 합성하였다. 또한 화합물 **67**을 TMSOTf로 Boc그룹을 제거하고 benzoyl chloride와 반응시켜 벤조일 그룹이 치환된 화합물 **70**을 52%의 수율로 합성하였다. TBS그룹과 에스터 그룹을 앞서의 방법으로 탈보호화하고, 나트륨 염으로 만들어 목적하는 엑소-아마이드이면서 메톡시기를 지니지

얇은 사원환 화합물 **72**를 31%의 수율로 제조할 수 있었다 (Scheme 15).

이때의 입체화학은 삼원환 화합물인 sanfetrinem의 구조와 NMR 데이터를 비교하여 확인하였다.



**Scheme 15.** Synthesis of sodium (1S,5R,6S)-6-[(1R)-hydroxyethyl]-2-(benzoyl-4-oxoperhydro-2-indole)-carbapen-2-em-3-carboxylate (**72**).

#### 다. 요약

앞의 나항에서는 아마이드기의 질소 원자에 아이소프로필과 벤질메틸기가 결합되어 있는 화합물 **7**과 **10**을 분자내 Diels-Alder 반응을 이용하여 합성하였다. 이때 Diels-Alder 반응의 진행은 diene과 dienophile이 normal electron demand로 이루어졌다. 이와 같이 합성된 화합물 **7**과 **10**은 각각 입체선택적이며, 자리선택적인 반응으로 에폭시환의 개환이 이루어져 중간체 화합물 **17**과 **22**로 전환되었다.

다항에서는 2-2절과는 다른 위치의 아마이드 화합물 **29**가 생성되었다. 이것은

화합물 **26**이 inverse electron demand로 분자내 Diels-Alder 반응이 진행되어 생성된, 자리선택적인 에폭시환의 개환에 의해 이루어졌다. 그리고 Cbz기와 Boc기로 보호화된 화합물 **37**과 **40**이 각각 2-4절에서 합성되었다.

마지막으로 메톡시기가 도입되지 않고 Boc기로 보호화된 화합물 **44a**가 알킬화 반응을 위해 합성되었다.

나항에서 합성한 이원환 화합물 (**17**, **22**, **29**, **37**, **40**, **44a**)을 입체선택적인 방법으로 알킬화 반응을 진행시켜  $\beta$ -알킬이 치환된 사원환  $\beta$ -lactam 화합물 (**50**, **54**, **62**, **65**, **69**, **72**)을 합성할 수 있었다.

이와 같이 합성한 화합물의 활성화도를 측정하기 위하여 MIC (minimum inhibitory concentration)를 의뢰하였다.

그 결과를 **Table 9**와 **10**에 나타내었다. 합성된 tetracyclic carbapenem 화합물(**Table 8**)들은 기본균주에 대하여 아주 낮은 활성도를 보여 주었으며 항-MRSA균에 대해서는 비교적 활성도를 보여주었으나 약으로 개발하기는 미흡하다고 볼 수 있다.

Table 8. Bicyclic compounds and tetracyclic compounds.

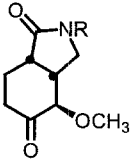
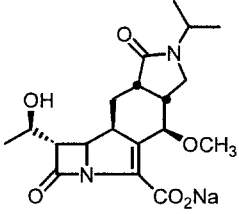
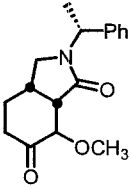
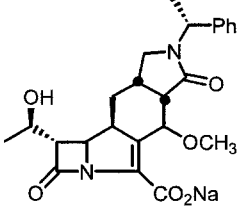
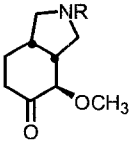
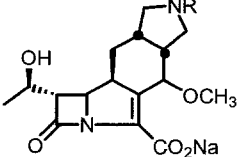
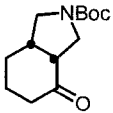
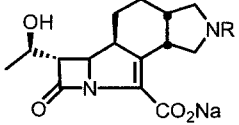
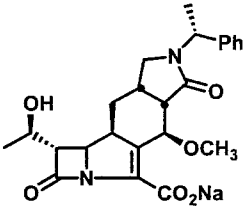
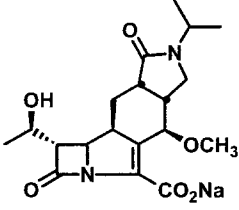
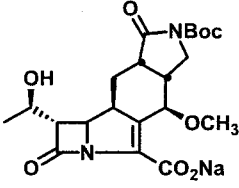
R	Bicyclic Compounds	Tetracyclic Compounds
Benzylmethyl, <i>i</i> -Pr		 KR-31002
		 KR-31001
Boc Cbz		 KR-31004
Boc Bz		 KR-31004

Table 9. Antibacterial Activity of Tetracyclic Compounds

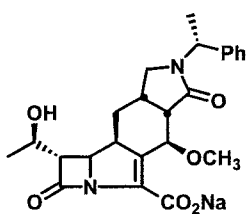
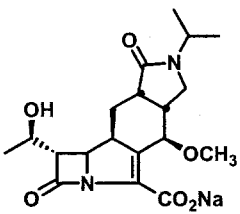
MIC( $\mu$ /ml)

						
	KR-31001	KR-31002	KR-31004	CS-834(S)	CS-834(R)	meropenem
Strains <sup>a</sup>	KR-31001	KR-31002	KR-31004	CS-834(S)	CS-834(R)	meropenem
S.p. 77A	0.781	0.781	0.195	0.013	0.025	0.002
S.f. MD	50	100	100	6.25	12.50	12.50
S.a. SG	6.25	6.25	3.125	0.098	0.195	0.195
S.a. 285	6.25	6.25	3.125	0.098	0.195	0.098
E.c. 078	50	3.125	100	0.025	0.049	0.013
E.c. DC0	100	100	100	0.025	0.049	0.025
E.c. TEM	100	50	100	0.013	0.049	0.025
E.c. 1507E	100	50	100	0.013	0.049	0.013
P.a. TEM	100	100	100	6.25	12.5	0.781
P.a. 1771M	25	6.25	100	0.781	1.563	0.049
S.t.	50	12.5	100	0.049	0.195	0.013
K.o. 1082	6.25	100	100	0.195	0.391	0.049
K.a. 1522	100	100	100	0.025	0.098	0.025
E.c. P99	50	100	100	0.195	0.391	0.013

a : Standard 14 strains in KRICT

Table 10. Anti-MRSA Activity of Tetracyclic Compounds

MIC ( $\mu$ /ml)

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>KR-31001</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>KR-31002</p> </div> </div>				
Strains <sup>a</sup>	KR-31001	KR-31002	vancomycin	meropenem
S.a. 88E	25	25	0.391	0.781
S.a. 121E	12.5	12.5	0.781	0.195
S.a. 208E	12.5	12.5	0.781	0.098
S.a. 256E	25	25	0.781	0.098
S.a. 694E	25	25	0.781	0.391
S.a. 695E	25	25	0.781	0.195
S.a. 705E	12.5	12.5	0.781	0.391
S.a. 706E	12.5	12.5	0.781	0.391
S.a. 771E	12.5	12.5	0.781	0.195
S.a. 714E	12.5	12.5	0.781	0.391
S.a. 725E	12.5	12.5	0.781	0.391

## 2. 2차년도 아릴에테닐 카바페넴 연구분야

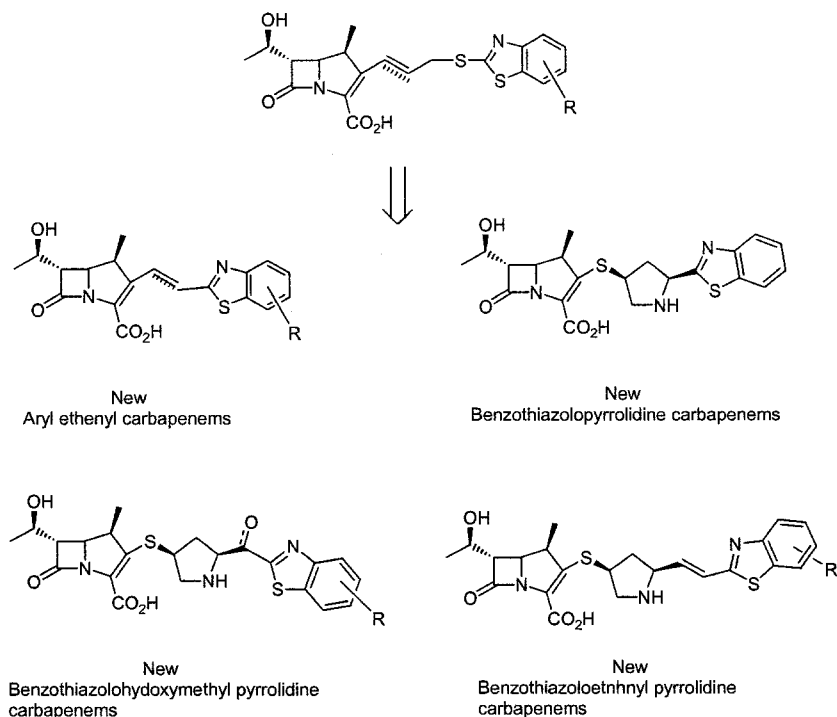
### 가. 벤조싸이아졸기로 치환된 새로운 카바페넴 유도체의 설계

앞의 서론에서 살펴본 바와 같이 카바페넴의 2번 위치에 싸이아졸 또는 벤조싸이아졸기로 치환된 화합물이 그람양성균 및 MRSA에 좋은 약효를 나타내는 것으로 알려져 있어서 본 연구에서는 기존의 좋은 항균활성을 나타내고 있는 기능기를 유지하면서 새로운 형태의 카바페넴 구조를 설계하게 되었다.

먼저 Merck사에서 개발한 카바페넴의 2번 위치가 mercaptobenzothiazolo methylethenyl 기로 치환된 화합물을 면밀히 분석한 결과 benzothiazol 기와 ethenyl기가 MRSA의 항균력에 좋은 약효를 보이는 것으로 판단되었다. 그래서 본 연구에서는 이와 유사한 형태이지만 위의 구조에서 thiomethylne 기를 제거한 벤조치아졸로 에테닐기로 치환된 새로운 형태의 카바페넴 화합물을 설계하게 되었고, 다음으로 카바페넴의 2번 위치에 가장 좋은 활성을 보여주는 pyrrolidine유도체를 유지하면서 MRSA에 약효를 나타낼 것으로 예상되는 benzothiazole 기를 여기에 도입한 구조의 화합물을 설계하게 되었으며 이를 그림 에 나타내었다.

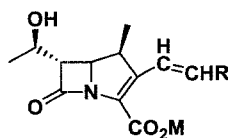
이들 화합물은 pyrrolidine의 2번 위치에 benzothiazole 기가 직접 치환한 형태와 benzothiazolohydroxymetyl 기가 치환된 형태 그리고 benzothiazoloethenyl 기가 치환된 3가지 형태의 카바페넴 유도체를 합성하여 그 약효를 알아보기로 하였다.

이들 화합물들은 아직 알려지지 않은 것으로 조사되었으며 그의 합성법을 설계하여 본 결과 기존의 카바페넴 화합물의 합성법에 비하여 비교적 간단히 합성할 수 있어서 경제적으로도 유리할 것으로 판단되었다.



#### 나. 아릴에테닐 카바페넴 유도체의 합성

아릴에테닐 카바페넴 유도체는 일반식 77에서 보는 바와 같이 카바페넴의 2위치에 R로 표시되는 알릴기에 에테닐기를 연결시킨 구조의 다양한 유도체를 합성하였고 각각의 화합물의 항균력을 시험하였다.



77

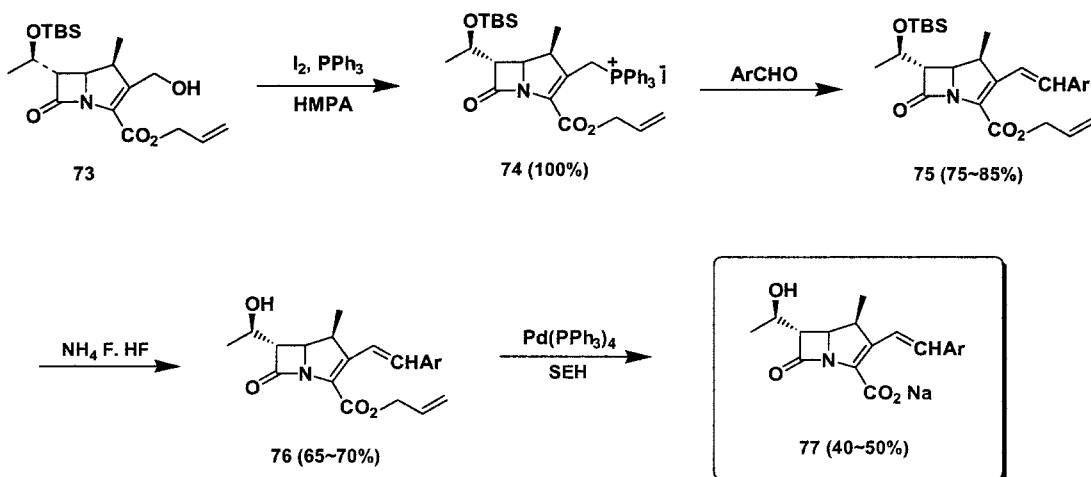
상기 일반식에서 R은 아릴 또는 헤테로 아릴기를 나타내며 아릴기는 방향족환으로 치환된 페닐뿐만아니라 융합된 환(예 : 나프틸 및 페난트레닐 등)으로서 니트로페닐, 다이니트로페닐, 시아노페닐, 트리플루오로메틸페닐등을 의미하고 헤테로아릴기는 산소, 황 또는 질소등과 같은 헤테로원자를 하나이상 함유하는 5 또는 6개의 환원자를 갖는 모노사이클릭 방향족탄화수소기, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 방향족탄화수소기로서 예를들면 퓨릴, 티에닐, 티아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴등을 의미하며 이중결합은 트란스(E) 또는 시스(Z) 형태로 존재할수 있으며 이중 트란스(E) 형태가 바람직하고 M은 수소 또는 약제학적으로 허용되는 염으로 그러한 염에는 알카리금속양이온(예 : 나트륨 또는 칼륨), 칼슘, 마



그네슘, 아연 암모늄 또는 알킬 암모늄 양이온(예 : 테트라메틸암모늄, 테트라부틸암모늄, 염소, 트리에틸하이드로암모늄 및 트리에탄올하이드로암모늄등)과 산부가염(예 : 아세테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 시트레이트, 캄포설포네이트, 푸마레이트, 락테이트 등)이다.

본 연구의 화합물은 적합하게 보호된 2-트리페닐포스포늄요오드메틸-6-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(중간체 **74**)를 아릴 또는 헤테로아릴 카복스알데하이드와 Wittig 반응시켜 일반식 **75**와 같은 측쇄를 도입한 다음 존재하는 보호기를 제거함으로써 목적하는 최종생성물을 수득한다.

본 연구의 방법을 일반적인 반응식으로 예시하면 다음과 같다.



### Scheme 16 General synthesis of arylolefinyl carbapenems(77)

본 연구의 화합물 합성에 사용되는 아릴 또는 헤테로아릴 카복스알데하이드는 대부분이 구입 가능하며 필요한 경우 문헌에 기술되어 있는 방법으로 간단히 제조하였으며, 그 예를 실험 부분에 자세히 기술 하였다.

트리페닐포스포늄요오드 메틸 치환제를 갖는 카바페넴화합물인 중간체 **74**은 문헌(*Uyeo S. et. al., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 4377*)에 따라 수득할 수 있는 allyl (1S, 5R, 6S) 2-hydroxy-6-((1R)-t-butyl $\alpha$ -methylsilyloxyethyl)-1-methyl-2-carbapnem-3-carboxylate를 요오드와 트리페닐포스핀을 동시에 반응시켜 제조하였다.

카바페넴 중간체 **74**과 아릴 또는 헤테로아릴 카복스알데하이드의 축합반응은 적합한 용매(예 : 디클로로 메탄, 1,2-디클로로에탄, 벤젠, 톨루엔등)에서 산 제거제(예 : 에폭시프로판, 1,2-에폭시부탄 등) 존재하에 중간체 **74**과 카복스알데하이드를 가열 환류조건에서 1내지 4시간동안 처리함으로써 달성할수 있다. 용매를 제거한 혼합물은 적합한 용매 또는 2가지 이상의 용매 혼합물(예 : 헥산, 에틸아세테이

트, 에테르, 벤젠, 디클로로메탄, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올 등)로 용출시키면서 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 아릴에테닐 카바페뎀을 제조할 수 있다.

히드록실기의 탈보호 반응은 적합한 용매(예 : 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드등)에서 적합한 염기(예 : 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1-메틸-2-피롤리딘 등)의 존재하에 0°C 내지 30°C의 온도에서 2일 내지 4일동안 암모늄바이플루오라이드나 테트라부틸암모늄플루오라이드로 처리함으로써 가능하다.

유기산보호기의 제거는 공지된 방법으로 수행할 수 있다. p-니트로벤질기는 수소화 촉매반응으로 환원시켜 제거할수 있으며 알릴기는 유기산 또는 그의 염(예 : 아세트산, 2-에틸헥사노산, 또는 이들의 나트륨 및 칼륨염) 존재하에 트리페닐포스핀-팔라듐착제 또는 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐(0)과 반응시켜 제거시키고 역상실리카겔 MPLC 방법을 사용하여 최종생성물을 정제하여 결정화 또는 동결건조되어 비결정성 고체상태의 일반식 77 화합물을 수득할 수 있다.

본 발명의 일반식(77)의 바람직한 화합물은 다음과 같다 :

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로-4'-클로로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2',6'-다이니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-5'-클로로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-3'-메톡시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3',5'-다이니트로-2'-히드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-시아노페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-시아노페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페뎀-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-히드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-히드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-트리플루오로메틸페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(퓨란-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-클로로티엔-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-브로모티엔-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티오펜-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

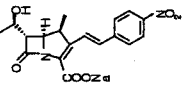
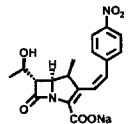
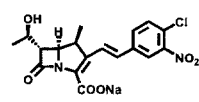
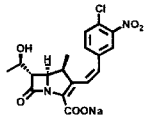
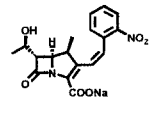
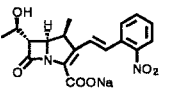
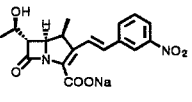
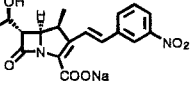
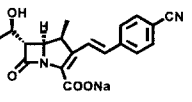
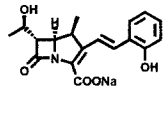
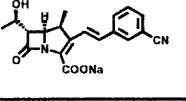
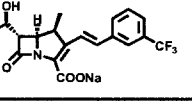
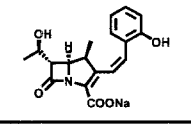
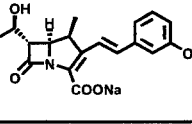
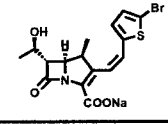
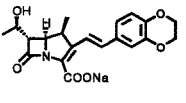
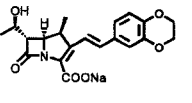
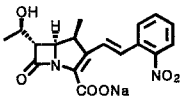
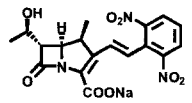
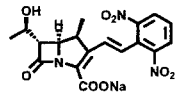
(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-4'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

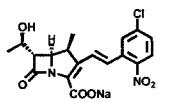
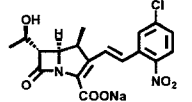
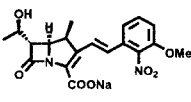
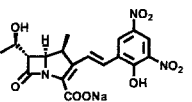
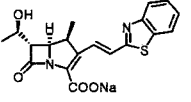
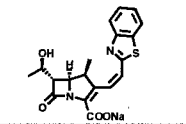
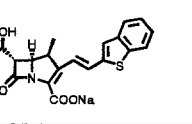
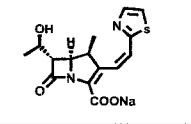
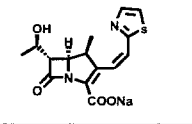
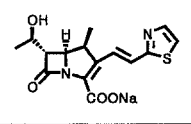
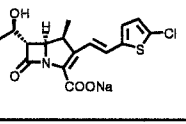
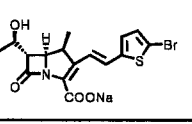
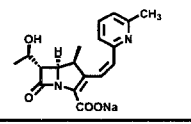
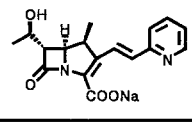
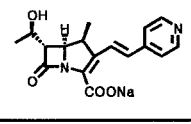
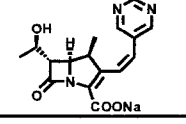
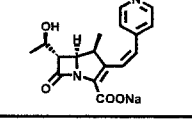
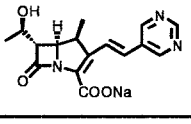
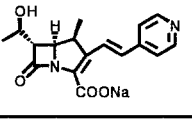
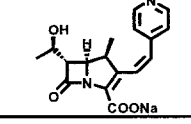
(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(6'-메틸피리딘-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

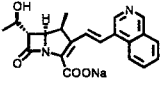
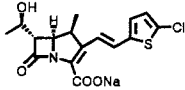
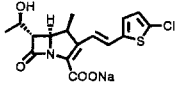
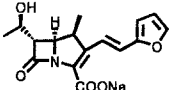
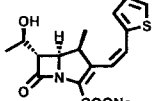
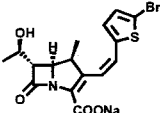
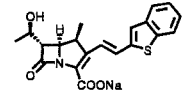
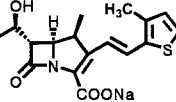
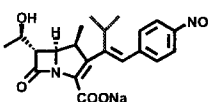
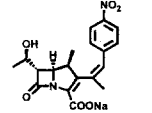
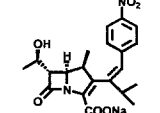
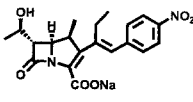
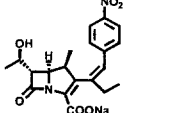
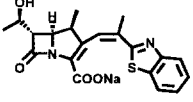
(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리미딘-5'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 ;

(1S, 5R, 6S)-2-(E)-( $\beta$ -나프토티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실산 등이며 그 밖에 합성된 화합물을 포함한 54개의 화합물의 구조와 화합물 번호를 표 11에 나타내었다.

Table 11. Synthetic Structures and Compound Numbers of Arylethenyl Carbapenems

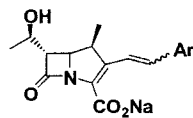
<b>KR-32001</b> 	<b>KR-32002</b> 	<b>KR-32009</b> 	<b>KR-32010</b> 	<b>KR-32039</b> 
<b>KR-32040</b> 	<b>KR-32041</b> 	<b>KR-32042</b> 	<b>KR-32048</b> 	<b>KR-32025</b> 
<b>KR-32047</b> 	<b>KR-32050</b> 	<b>KR-32024</b> 	<b>KR-32028</b> 	<b>KR-32058</b> 
<b>KR-32083</b> 	<b>KR-32082</b> 	<b>KR-32062</b> 	<b>KR-32102</b> 	<b>KR-32103</b> 

<b>KR-32070</b> 	<b>KR-32069</b> 	<b>KR-32091</b> 	<b>KR-32104</b> 	<b>KR-32017</b> 
<b>KR-32018</b> 	<b>KR-32015</b> 	<b>KR-32078</b> 	<b>KR-32077</b> 	<b>KR-32079</b> 
<b>KR-32051</b> 	<b>KR-32059</b> 	<b>KR-32021</b> 	<b>KR-32012</b> 	<b>KR-32035</b> 
<b>KR-32008</b> 	<b>KR-32036</b> 	<b>KR-32007</b> 	<b>KR-32038</b> 	<b>KR-32081</b> 

<b>KR-32099</b>	<b>KR-32052</b>	<b>KR-32053</b>	<b>KR-32043</b>	<b>KR-32019</b>
				
<b>KR-32056</b>	<b>KR-32068</b>	<b>KR-32023</b>	<b>KR-32003</b>	<b>KR-32014</b>
				
<b>KR-32004</b>	<b>KR-32119</b>	<b>KR-32118</b>	<b>KR-32135</b>	
				

이상 54개의 화합물의 in-vitro antibacterial activity를 시험하여 본 결과 KR-32001과 KR-32017이 가장 좋은 활성을 보여 주었으며, 그 결과를 표 12에 나타내었다.

Table 12. Anti-MRSA Activity of Aryethenyl Carbapenems



MIC( $\mu\text{g/ml}$ )

*In vitro* Antibacterial Activity against MRSA Strains

STRAINS <sup>a</sup>	Vancomycin	KR-32001	KR-32002	KR-32009	KR-32010	KR-32039	KR-32040	KR-32041	KR-32042
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	0.049	0.098	0.098	0.391	0.098	0.391	0.098	0.098
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	0.025	0.049	0.049	0.195	0.098	0.781	0.049	0.098
<i>S. a.</i> 256 E	0.781	0.025	0.049	0.049	0.195	0.049	0.195	0.049	0.049
<i>S. a.</i> 690 E	0.781	0.195	0.391	3.125	12.500	1.563	6.250	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	0.391	0.391	3.125	12.500	3.125	12.500	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	0.195	0.195	3.125	12.500	3.125	12.500	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	0.098	0.391	0.195	0.781	0.391	1.563	0.195	0.391
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	0.195	0.195	0.391	0.391	0.391	0.391	0.098	0.195
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	0.098	0.391	0.195	0.391	6.250	12.500	6.250	12.500
<i>S. a.</i> 705 E	0.781	0.195	0.391	0.098	0.391	0.391	0.781	0.098	0.391
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.391	0.391	1.563	0.098	0.195
<i>S. a.</i> 707 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.391	0.781	6.250	1.563	0.391
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	0.098	0.195	6.250	25.000	1.563	12.500	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	0.098	0.391	0.195	0.391	0.098	0.391	0.098	0.195
<i>S. a.</i> 714 E	0.781	0.098	0.391	0.098	0.391	0.098	0.391	0.098	0.195

STRAINS *	Vancomycin	KR-32017	KR-32018	KR-32015	KR-32078	KR-32077	KR-32079	KR-32051	KR-32059
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	0.049	0.049	0.049	0.195	0.195	0.195	0.391	0.195
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	0.049	0.049	0.049	0.195	0.195	0.098	0.098	0.195
<i>S. a.</i> 256 E	0.781	0.049	0.049	0.025	0.098	0.098	0.098	0.098	0.195
<i>S. a.</i> 690 E	0.781	0.781	1.563	1.563	1.563	3.125	3.125	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	1.563	3.125	3.125	1.563	3.125	3.125	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	1.563	1.563	3.125	1.563	3.125	3.125	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	0.391	0.391	0.098	0.781	3.125	0.391	0.781	1.563
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	0.391	0.391	0.049	0.195	0.195	0.195	0.195	0.195
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	1.563	3.125	6.250	3.125	3.125	3.125	12.500	6.250
<i>S. a.</i> 705 E	0.781	0.098	0.098	0.049	0.195	0.391	0.391	0.195	1.563
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.195	0.391	0.391	0.195	0.781
<i>S. a.</i> 707 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.391	0.391	0.391	0.781	0.781
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	1.563	3.125	3.125	1.563	3.125	3.125	12.500	6.250
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	0.098	0.195	0.781	0.195	0.195	0.391	0.781	0.781
<i>S. a.</i> 714 E	0.781	0.098	0.195	0.195	0.195	0.195	0.195	0.781	6.250

STRAINS *	Vancomycin	KR-32062	KR-32102	KR-32103	KR-32070	KR-32069	KR-32091	KR-32104	KR-32058
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.025	0.195	0.098	0.098	12.500
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.025	0.195	0.049	0.098	6.250
<i>S. a.</i> 256 E	0.781	0.098	0.098	0.098	0.013	0.098	0.049	0.049	6.250
<i>S. a.</i> 690 E	0.781	1.563	1.563	1.563	0.781	6.250	1.563	0.781	12.500
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	3.125	3.125	3.125	1.563	6.250	3.125	3.125	12.500
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	3.125	1.563	3.125	1.563	6.250	3.125	6.250	25.000
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	0.195	0.391	0.391	0.391	0.391	0.391	3.125	25.000
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	0.098	0.391	0.098	0.049	0.195	0.098	0.195	25.000
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	3.125	3.125	6.250	3.125	12.500	6.250	6.250	12.500
<i>S. a.</i> 705 E	0.781	0.781	0.098	0.098	0.781	0.195	0.195	0.098	12.500
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	0.391	0.195	0.195	0.195	0.195	0.098	0.098	12.500
<i>S. a.</i> 707 E	0.781	0.195	0.098	0.195	1.563	6.250	3.125	1.563	6.250
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	3.125	3.125	6.250	1.563	6.250	3.125	6.250	12.500
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	0.391	0.098	0.098	1.563	0.391	0.098	0.049	12.500
<i>S. a.</i> 714 E	0.781	3.125	0.098	0.098	0.049	0.195	0.098	0.049	12.500

STRAINS *	Vancomycin	KR-32048	KR-32025	KR-32047	KR-32050	KR-32024	KR-32028	KR-32083	KR-32082
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	0.098	0.195	0.195	0.391	3.125	3.125	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	0.195	0.195	0.195	0.391	3.125	3.125	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 256 E	0.781	0.098	0.195	0.098	0.391	3.125	3.125	1.563	3.125
<i>S. a.</i> 690 E	0.781	3.125	3.125	12.500	12.500	25.000	25.000	100.000	100.000
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	3.125	6.250	12.500	25.000	25.000	50.000	>100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	0.391	6.250	6.250	25.000	50.000	50.000	>100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	0.391	0.391	0.781	1.563	6.250	12.500	25.000	25.000
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	1.563	0.195	0.781	0.781	6.250	6.250	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	3.125	6.250	12.500	25.000	25.000	6.250	>100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 705 E	0.781	3.125	0.195	3.125	0.391	6.250	25.000	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	0.781	0.195	0.781	0.781	3.125	6.250	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 707 E	0.781	1.563	1.563	0.781	1.563	6.250	6.250	3.125	100.000
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	3.125	6.250	12.500	12.500	25.000	12.500	>100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	0.391	0.195	0.391	0.781	3.125	6.250	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 714 E	0.781	0.391	0.195	0.391	0.781	3.125	6.250	3.125	6.250

STRAINS *	Vancomycin	KR-32099	KR-32052	KR-32053	KR-32043	KR-32019	KR-32056	KR-32068	KR-32023
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	0.391	0.195	0.781	0.781	3.125	3.125	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	0.391	0.195	0.391	0.781	3.125	1.563	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 256 E	0.781	0.195	0.098	0.391	0.391	3.125	1.563	1.563	6.250
<i>S. a.</i> 690 E	0.781	12.500	6.250	12.500	25.000	50.000	12.500	50.000	>100.000
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	50.000	12.500	12.500	25.000	50.000	25.000	100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	50.000	6.250	25.000	25.000	100.000	25.000	100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	1.563	0.391	6.250	1.563	6.250	3.125	6.250	12.500
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	1.563	0.195	6.250	0.781	6.250	3.125	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	50.000	6.250	12.500	50.000	50.000	25.000	100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 705 E	0.781	0.391	0.781	12.500	0.781	25.000	3.125	6.250	6.250
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	0.781	0.781	3.125	0.781	25.000	3.125	6.250	12.500
<i>S. a.</i> 707 E	0.781	0.391	3.124	6.250	6.250	3.125	12.500	50.000	25.000
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	50.000	12.500	25.000	25.000	100.000	25.000	100.000	>100.000
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	0.391	0.391	1.563	0.781	3.125	3.125	3.125	6.250
<i>S. a.</i> 714 E	1.563	0.391	3.125	1.563	0.781	3.125	3.125	3.125	6.250

STRAINS *	Vancomycin	KR-32120	KR-32114	KR-32115	KR-32116	KR-32117	KR-32110	KR-32113	KR-32005
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	0.049	0.098	0.098	0.098	0.098	0.013	0.195	0.049
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	0.025	0.049	0.098	0.195	0.098	0.025	0.098	0.049
<i>S. a.</i> 256 E	0.391	0.025	0.049	0.049	0.049	0.098	0.013	0.098	0.049
<i>S. a.</i> 690 E	0.391	0.195	3.125	3.125	3.125	6.250	0.781	6.250	0.098
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	0.098	12.500	25.000	25.000	25.000	1.563	>25.000	0.098
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	0.098	12.500	3.125	12.500	25.000	0.781	>25.000	0.098
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	0.098	0.195	0.195	0.391	0.781	0.195	25.000	0.098
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	0.098	0.195	3.125	0.098	0.195	0.025	0.195	0.098
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	0.098	25.000	25.000	25.000	50.000	3.125	>25.000	0.098
<i>S. a.</i> 705 E	0.391	0.025	0.098	0.098	0.098	0.195	0.013	0.195	0.049
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	0.049	0.098	0.098	0.391	0.195	0.025	0.195	0.049
<i>S. a.</i> 707 E	0.391	0.049	1.563	1.563	3.125	3.125	0.195	3.125	0.049
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	0.098	12.500	12.500	25.000	25.000	3.125	>25.000	0.098
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	0.025	0.098	0.098	0.195	0.195	0.013	0.195	0.049
<i>S. a.</i> 714 E	1.563	0.049	0.098	0.098	0.195	0.195	0.013	0.195	0.049

STRAINS *	Vancomycin	KR-32003	KR-32014	KR-32004	KR-32119	KR-32118	KR-32006
<i>S. a.</i> 121 E	0.781	1.563	0.195	3.125	0.391	0.781	0.098
<i>S. a.</i> 208 E	0.781	1.563	0.391	3.125	0.781	0.391	0.098
<i>S. a.</i> 256 E	0.781	1.563	0.195	3.125	0.195	0.781	0.098
<i>S. a.</i> 690 E	0.781	6.250	12.500	6.250	12.500	25.000	0.195
<i>S. a.</i> 692 E	0.781	6.250	50.000	6.250	50.000	>100.000	0.195
<i>S. a.</i> 693 E	0.781	6.250	25.000	6.250	25.000	50.000	0.195
<i>S. a.</i> 694 E	0.781	1.563	0.781	3.125	3.125	1.563	0.195
<i>S. a.</i> 695 E	0.781	3.125	0.781	6.250	0.391	0.781	0.195
<i>S. a.</i> 703 E	0.781	3.125	50.000	12.500	50.000	100.000	0.195
<i>S. a.</i> 705 E	0.781	1.563	12.500	3.125	0.391	0.781	0.098
<i>S. a.</i> 706 E	0.781	1.563	3.125	3.125	0.391	0.781	0.098
<i>S. a.</i> 707 E	0.781	1.563	3.125	3.125	1.563	6.250	0.098
<i>S. a.</i> 708 E	0.781	6.250	50.000	6.250	50.000	100.000	0.195
<i>S. a.</i> 711 E	0.781	1.563	0.781	3.125	0.391	100.000	0.098
<i>S. a.</i> 714 E	1.563	1.563	0.391	3.125	0.691	1.563	0.098

앞에서 선택된 선도물질 KR-32001과 KR-32017을 LG biotech이 보유하고 있는 MRSA균주에 대하여 각각 시험하였다. 그 결과 KR-32017이 KR-32001보다 우수한 활성을 보여 주었으며 vancomycin과 비교하여 staphylococcus aureus 의 일부 균주에는 우수하나 대부분의 균주에서는 비슷한 활성을 보여주었다. 그러나 내성 staphylococcus epidermis 및 enterobacter faecalis이 대해서는 우수한 활성을 보여 주어 특히 선택성이 있는 화합물임을 알 수 있었고, 그 결과를 표 13에 나타내었다.

Table 13. Anti-MRSA Activity of Arylethenyl Carbapenem against LG Biotech Strains



MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) *In vitro* Antibacterial Activity against MRSA Strains

STRAINS*	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> 6538p	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> giorgio	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SA011	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SA015	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> 77	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> 241	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> K311	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> K364	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> K367	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> K372	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH004	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH005
Vancomycin	0.5	1	0.5	0.5	1	1	2	0.5	0.5	0.5	1	0.5
KR-32001	0.13	0.016	0.031	0.031	0.5	16	4	64	64	16	32	64
KR-32017	0.063	0.031	0.063	0.063	0.25	2	1	4	4	2	2	4

STRAINS*	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH006	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH007	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH016	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH017	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH018	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH019	<i>S. a.</i> <sup>M</sup> SCH020	<i>S. e.</i> O004	<i>S. e.</i> O027	<i>S. e.</i> O033	<i>S. e.</i> 887E	<i>S. e.</i> R005
Vancomycin	1	1	1	0.5	1	1	1	1	0.5	1	1	1
KR-32001	16	32	32	64	64	32	32	0.016	0.13	0.063	1	0.13
KR-32017	2	4	2	4	4	2	2	0.031	0.25	0.063	0.5	0.5

STRAINS*	<i>E. faecalis</i>					<i>E. faecium</i>						
	29212A	I239	EFS004	EFS008	2009	EFM009	EFM012	2006	2010	2055	2153	2158
Vancomycin	2	2	1	2	>64	0.5	2	>64	>64	>64	64	64
KR-32001	0.5	0.5	>64	>64	0.5	>64	32	>64	>64	>64	>64	>64
KR-32017	0.5	1	0.5	1	0.5	64	8	64	64	>64	32	32

a.:LG Biotech.

또한 이 선도물질 2개를 서울대학병원에서 분리하여 보유하고 있는 내성이 매우 강한 MRSA 균주인 KIST균에 대하여 각각 시험하였다(표 14). KR-32001에 비하여 KR-32017이 월등히 우수하게 활성을 보여 주었으며 비교물질인 vancomycin에 비해서는 3-4배정도 월등하게 나타났으나 치료 가능한 수치인 3.125  $\mu\text{g/ml}$ 로 보여 주어 이 화합물이 MRSA치료용으로 적합한 화합물임을 알 수 있었다. KR-32017의 약동력학시험 및 DHP-1 안정도를 계속 시험하여 보기로 하였다.

또한 표 13에는 퀴놀론 내성균인(QRSA)에 대한 활성을 조사한 결과를 나타내었다. 보는 바와 같이 KR-32017이 비교물질인 vancomycin이나 imipenem, meropenem에 비하여 월등한 항균활성을 나타내는 것으로 나타나 이 분야의 치료에도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 판단되었다.



Table 14. Anti-MRSA Activity of Arylethenyl Carbapenem against KIST Strains



MIC( $\mu\text{g/ml}$ )

*In vitro* Antibacterial Activity against MRSA Strains

STRAINS <sup>a</sup>	MRSA <sup>a</sup>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vancomycin	0.781	0.781	0.781	0.781	0.781	1.563	0.781	0.781	1.563	0.391	0.781	0.781
KR-32001	25	3.125	50	50	0.098	25	50	50	25	12.5	50	0.391
KR-32017	3.125	1.563	3.125	6.25	0.195	3.125	6.25	3.125	3.125	1.563	6.25	0.391

STRAINS <sup>a</sup>	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Vancomycin	0.391	0.781	0.391	0.391	0.781	0.391	0.781	0.391	0.781	0.781	0.781	1.563
KR-32001	50	0.391	50	12.5	50	100	25	50	50	50	25	50
KR-32017	3.125	0.781	3.125	3.125	3.125	6.25	1.563	3.125	0.125	6.25	6.25	6.25

STRAINS <sup>a</sup>	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Vancomycin	0.781	0.781	0.781	0.391	0.781	0.781	0.781	0.781	0.391	0.781	0.781	0.781
KR-32001	50	50	25	50	50	50	50	50	25	50	50	25
KR-32017	6.25	6.25	3.125	3.125	50	6.25	6.25	3.125	1.563	6.25	3.125	3.125

a: KIST

Table 15. Anti-ORSA Activity of Arylethenyl Carbapenem against KRICT Strains



MIC( $\mu\text{g/ml}$ )

*In vitro* Antibacterial Activity against QRSA Strains

STRAINS <sup>a</sup>	<i>S. a.</i> 179	<i>S. a.</i> 241	<i>S. a.</i> 293	<i>S. a.</i> 303	<i>S. a.</i> 17613	<i>S. a.</i> 17740	<i>S. a.</i> 17746
Vancomycin	0.5	1	0.5	0.5	1	1	2
KR-32001	0.13	0.016	0.031	0.031	0.5	16	4
KR-32017	0.19	0.39	0.39	0.19	0.19	0.19	0.19
Meropenem	0.19	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39
Imipenem	0.063	0.031	0.063	0.063	0.25	2	1

STRAINS <sup>a</sup>	<i>S. a.</i> 17845	<i>S. a.</i> 8236	<i>S. e.</i> 178	<i>S. e.</i> 291	<i>S. e.</i> 319	<i>S. e.</i> 329	<i>S. e.</i> 245
Vancomycin	1	1	1	0.5	1	1	1
KR-32001	16	32	32	64	64	32	32
KR-32017	0.19	0.19	0.39	1.56	0.78	0.78	0.78
Meropenem	0.39	0.39	1.56	6.25	12.50	6.25	6.25
Imipenem	2	4	2	4	4	2	2

a. KRICT.

선도물질 KR-32001과 KR-32017에 대한 약동력학 시험 결과를 표 16에 나타내었다. 시험동물로는 ICR mouse를 사용하였고 사용균주로는 staphylococcus pyogenese 77A를 사용하여 imipenem과 비교하여 시험하였다.

KR-32001을 근육주사(S.C)하여 본 결과 Cmax가 대조물질에 비하여 4 배 정도 높게 나타났고 AUC값이 5배이상 보여주어 생체이용율이 imipenem에 비해 월등히 우수함을 알 수 있었고 이를 경구 투여(P.O.)하였을 때에는 Cmax가 8.03(mg/ml)이고 AUC값이 10.19(mg h/ml)로 나타나 경구용으로는 적합하지 않은 것으로 나타났다.

KR-32017을 근육주사하였을 경우 Cmax 값이 대조물질에 비하여 3 배정도 높게 나타났고 AUC 값은 2배이상 높게 나타나 이 물질 또한 생체이용율이 우수한 것으로 나타났다.

Table 16. Bioavailability of Arylethenyl Carbapenems, KR-32001 and KR-32017



Parameters <sup>a</sup>	Imipenem	KR-32001	KR-32001	KR-32017
Treatment	S. C.	S. C.	P.O.	S. C.
Cmax(mg/ml)	11.24	48.11	8.03	27.76
Tmax(hr)	0.25	0.17	0.21	0.17
T½(hr)	0.27	0.44	0.77	0.36
AUC <sup>b</sup> (mg.h/ml)	6.43	30.38	10.19	14.35

a. Organism : S. pyogenese 77A, animal : ICR mouse (Dose, 40mg/kg) b. 0-4h

KR-32001과 KR-32017에 대한 DHP-1호소에 대한 안정성을 시험하였다. 표17에 그 결과를 나타내었으며 대조 물질로는 meropenem을 기준으로 비교 수치로 나타내었다. KR-32001은 메로페넴에 비해 0.53으로 안정도가 낮게 보여 주었고 imipenem에 비해서는 2 배정도 안정한 것으로 나타났다.

KR-32017은 시험중에 발견된 현상으로 시료를 물에 녹여서 사용하는데 이를 HPLC로 check하여 본 결과 서서히 분해되는 것으로 확인되었다. 이는 이 화합물이 화학적으로 안정하지 못하여 특히 물에 용해되었을 때 빠르게 분해되는 것으로 나타났다. 이중 분해되지 않은 것을 분리하여 시험한 것이 메로페넴에 비해 DHP-1 안정도가 0.6배 불안정한 것으로 나타났다. 그러나 분리하지 않은 전체시료는 1.98배 안정한 것으로 보이니 이는 정확한 분해된 화합물이 포함되어 있으므로

신뢰할 수 없는 데이터로 볼 수 있다.

선도물질로 유망하였던 KR-32017이 화학적 안정성이 문제가 되어 보다 안정하고 생리활성이 우수한 물질을 다시 설계하고 이를 합성하여 보기로 하였다.

Table 17. DHP-1 Stability of Arylethenyl Carbapenems, KR-32001 and KR-32017

Drug Name	t½ of Hydrolysis(hr)	Relative t½ of hydrolysis(hr)
Imipenem	1.82	0.18
Meropenem	10.08	1.00
KR-32001	5.39	0.53

Drug Name	t½ of Hydrolysis(hr)	Relative t½ of hydrolysis(hr)
Imipenem	2.08	0.20
Meropenem	10.25	1.00
KR-32017	6.08	0.59
KR-32017 <sup>a</sup>	20.3	1.98

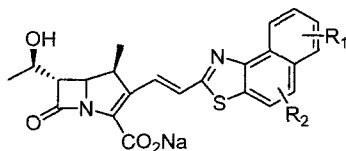
T=30°C, Substrate =25 µg/ml (50mlM, PH=7.0, MOPS buffer)

a. all component

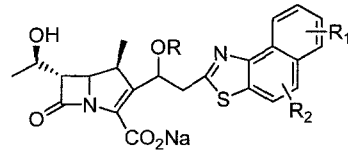
### 3. 3차년도 벤조싸이아졸 치환 카바페넴 연구분야

#### 가. 벤조싸이아졸 치환 카바페넴의 설계

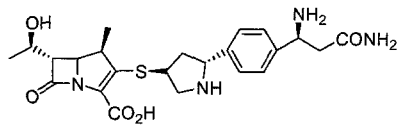
앞에서 설명한 KR-32001과 KR-32017은 항 MRSA에 탁월한 효능을 보여 주었으나 화학적 안정성이 문제가 되어 약으로 개발하기는 어려운 문제점이 있었다. 이와같은 아릴에텐일 카바페넴의 아릴 부분을 나프틸싸이아졸로 치환하여 보았으나 약효는 약간 증가하고 화학적 안정성 역시 불안정하였다. 아래 그림에서 보는 바와 같이 임상중인 J-114870은 aromatic group이 도입된 pyrrolidine기를 카바페넴의 2위치에 도입하여 MRSA에 우수한 약효를 보이면서 동시에 광범위 항균활성을 나타낸다고 보고하고 있다. 따라서 이를 해결하기 위하여 아릴에텐일 카바페넴이 카바페넴 모핵과 conjugation되어 있는 형태를 취하고 있어서 화학적으로 불안정하다는 판단을 하고 pyrrolidine기를 spacer로 두고 다양한 형태의 bezothizole기를 도입하는 구조를 설계하게 되었다. 이와 같은 구조는 화학적으로 안정할 뿐 아니라 MRSA에 좋은 항균활성을 기대할 수 있을 것으로 판단되어 합성하여 약효검색을 하기로 하였다.



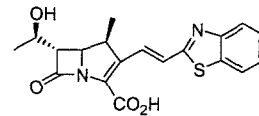
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = X, NH<sub>2</sub>, COOH, CONHR, etc



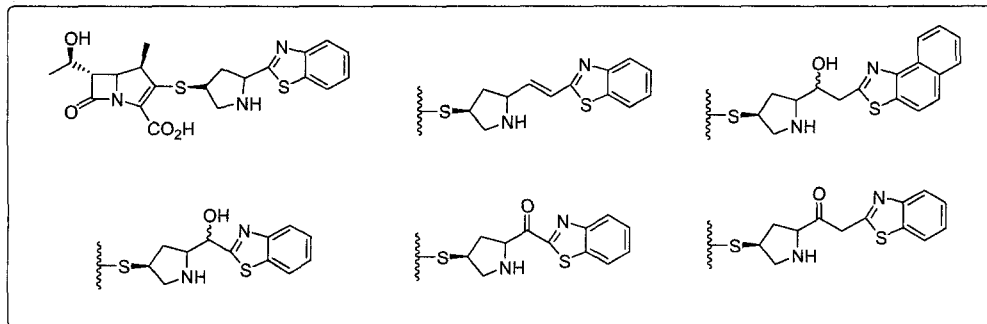
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = X, NH<sub>2</sub>, COOH, CONHR, etc



J-114870 (Banyu, '99)



KR-32017

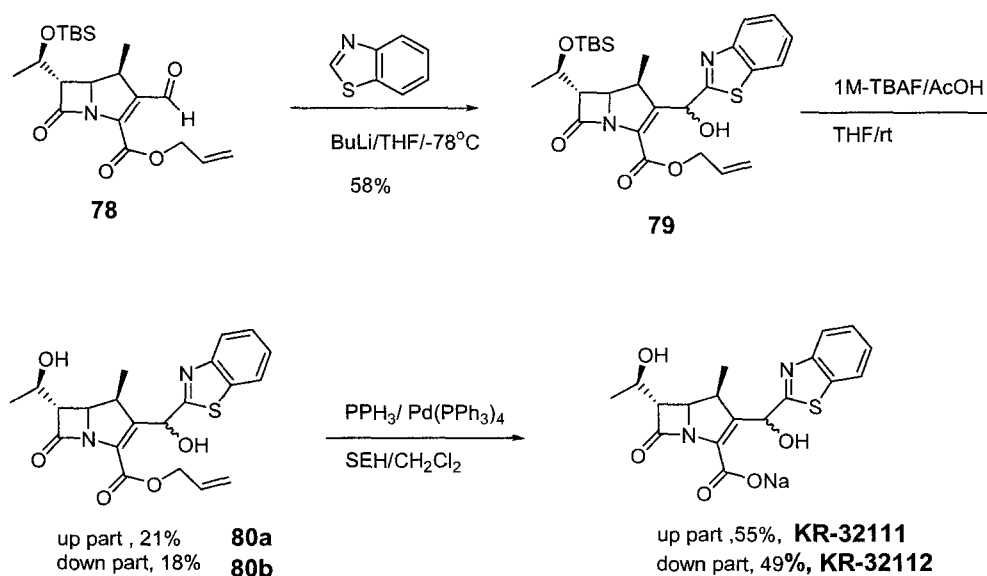


## (1) Benzothiazolo hydroxyalkyl type carbapenems

아릴에텐일 카바페넴 유도체들이 카바페넴모핵과 conjugation되어 화학적으로 안정하지 못한 점을 보완하기 위하여 benzothiazolo hydroxymethy기를 카바페넴의 2위치에 도입하여 conjugation을 제거한 모양으로 합성하여 보았다. 합성법은 2-formyl carbapenem **79** 에 1,3-benzothiazole을 n-butyl lithium으로 lithiation하여 반응시켜 화합물 **79**을 58%의 수율로 얻었다. 이후 알콜보호기를 제거하기 위하여 1M-tetrabutyl ammoniumfluoride를 작용시켜 입체이성질체 **80a**와 **80b**를 각각 21%, 18%를 실리카겔 칼럼으로 분리하여 얻었다.

얻어진 각각의 이성질체를 일반적인 방법인 팔라ebs 촉매하에서 알릴 보호기를 제거하고 동시에 sodium 2-ethylhexanoate(SEH)를 작용시켜 나트륨 염의 카바페넴 화합물 KR-32111과 KR-32112을 각각 55%, 49%의 수율로 얻었다. 이들 입체이성질체의 절대구조는 결정하지 않았다. 이들을 약효 평가한 결과 KR-32011보다는 낮은 MRSA 항균활성을 나타내었고 KR-32111이 KR-32112보다 1단계 좋은 항균활성을 나타내었으며 예상한대로 화학적 안정성은 우수하였다.

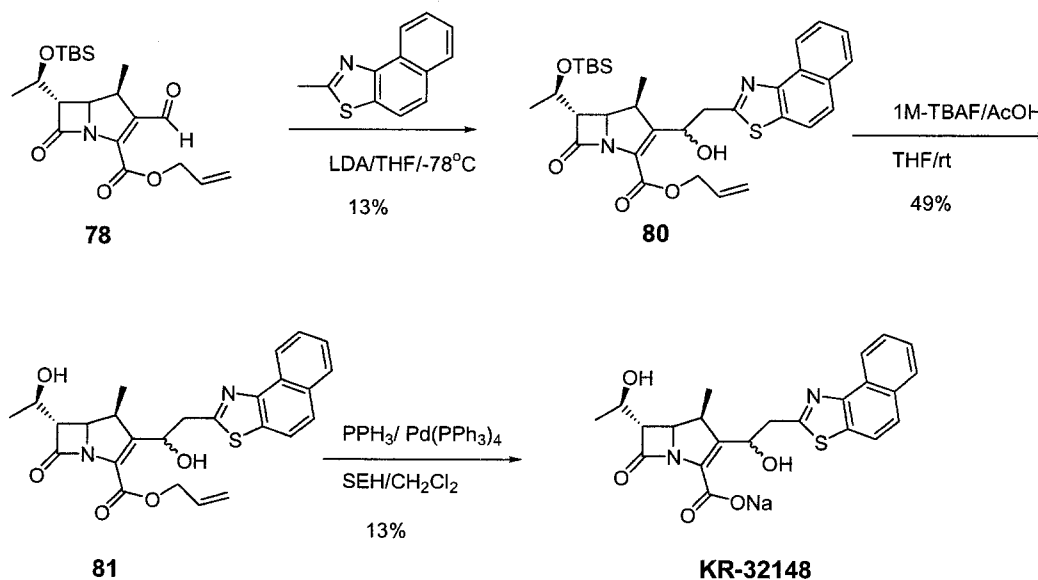
그 결과를 부록에 나타내었다. 이 화합물의 다음단계 약효검색은 하지 않았다.



Scheme 17. Synthesis of benzothiazolo hydroxymethylcarbapenems (KR-32111 and KR-32112)

KR-32111과 KR32112의 약효검색 결과 좋은 경과를 주지 못하였기 때문에 다음과 같이 2-methyl- $\beta$ -naphthothiazole기가 도입된 KR-32148을 합성하여 보기로 하였다. 앞서서와 유사하게 2-formyl carbapenem에 2-methyl- $\beta$ -naphtho-

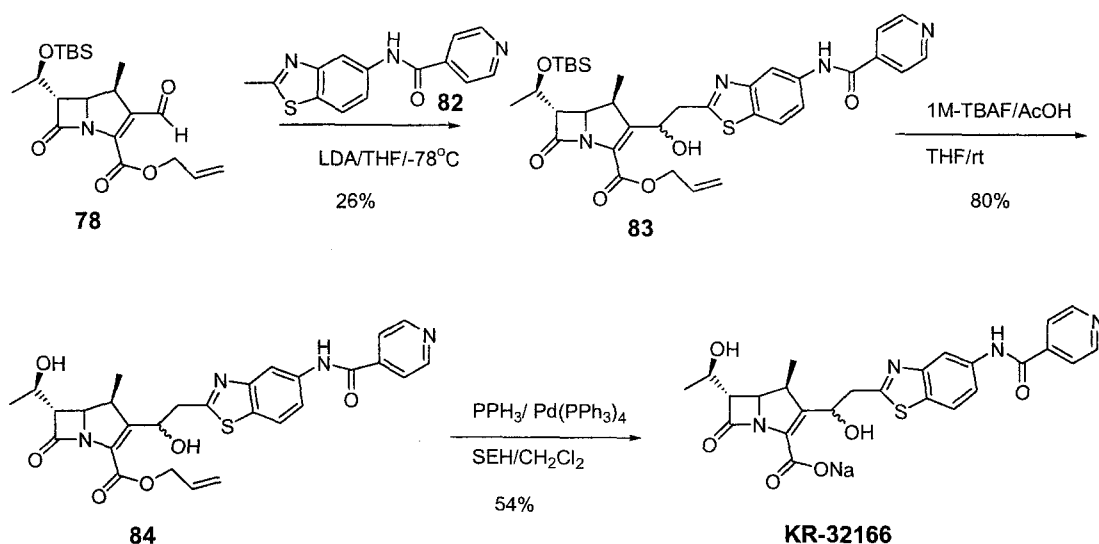
thiazole을 lithiumdiisopropyl amide로 lithiation하여 저온에서 반응시켜 화합물 **80**을 13%의 수율로 얻고, 일반적인 방법으로 알콜 보호기를 제거하여 화합물 **81**을 49%의 수율로 얻었다. 이때 이성질체는 분리되지 않았다. 이성질체의 혼합물을 팔라듐 촉매하에서 알릴기를 제거하여 나트륨염의 카바페넴 화합물 KR-032148을 13%의 수율로 얻었다. 이 화합물의 약효검색 결과 현저한 항균활성의 장점을 보여주지 못하여 2차 검색은 하지 않았다.



Scheme 18. Synthesis of benzothiazolohydroxymethyl carbapenems (KR-32148)

KR-32148의 naphthyl 기 대신에 pyridinamide를 도입한 KR-32166을 합성하여 약효검색을 하여 보았다. 합성법은 2-formyl carbapenem **78**에 간단히 합성한 2-methyl benzothiazole 유도체 **82**를 앞에서와 같은 방법으로 반응시켜 화합물 **83**을 26%의 수율로 얻었다. 얻어진 화합물의 알콜보호기 제거 및 알릴기의 제거반응은 앞에서와 동일한 조건에서 시행하여 scheme 19에 나타낸 결과로 KR-32148을 얻었다. KR-32148의 카바페넴 화합물은 pyridine기의 효과로 극성이 증가하여 물에 대한 용해도가 우수하였다. 그러나 MRSA에 대한 약효 검색 결과 현저한 장점은 발견하지 못하여 2단계 약효검색은 하지 않았다. 앞에서 설명한 카바페넴의 2위치에 hydroxymethyl benzothiazole을 치환시킨 화합물들은 화학적 안정성은 증가되었으나 약효가 KR-32001과 KR-32017에 비하여 우수하지 못한 결과를 보여 주었다.

그리하여 다음에 설명하는 다른 형태의 benzothiazole carbapenem 유도체를 합성하여 보기로 하였다.

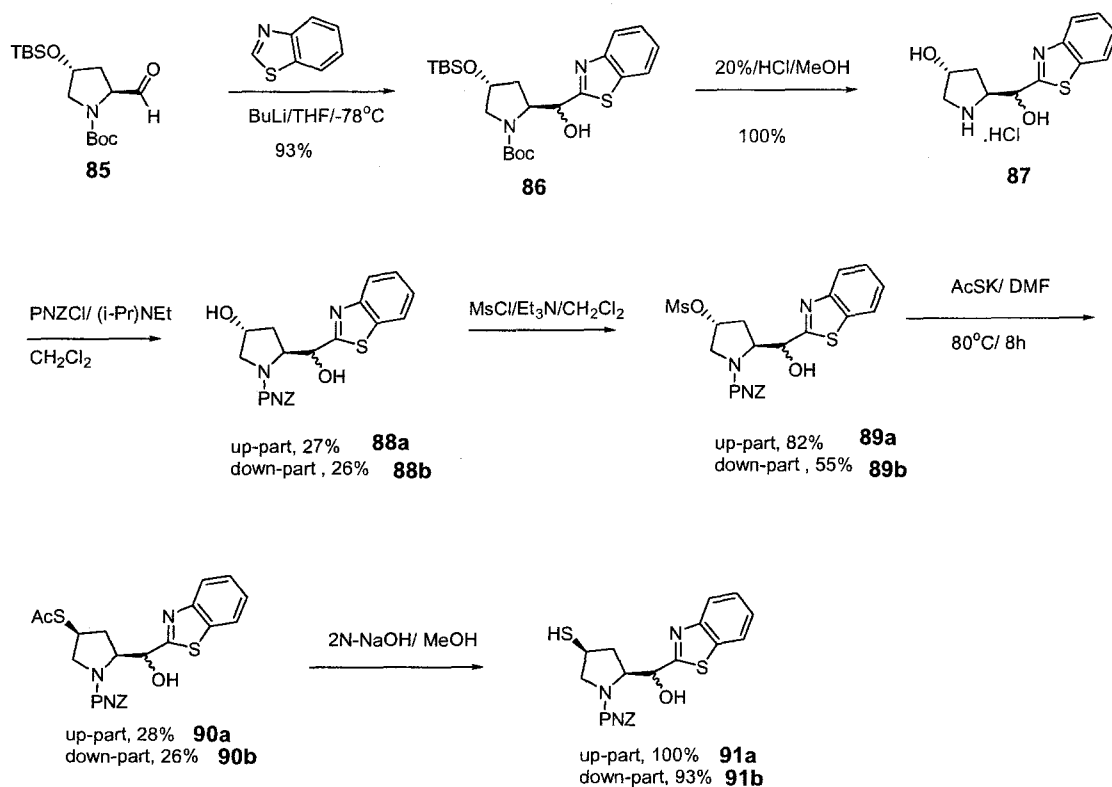


Scheme 19. Synthesis of pyridinbenzothiazolo hydroxymethyl-carbapenems(KR-32166)

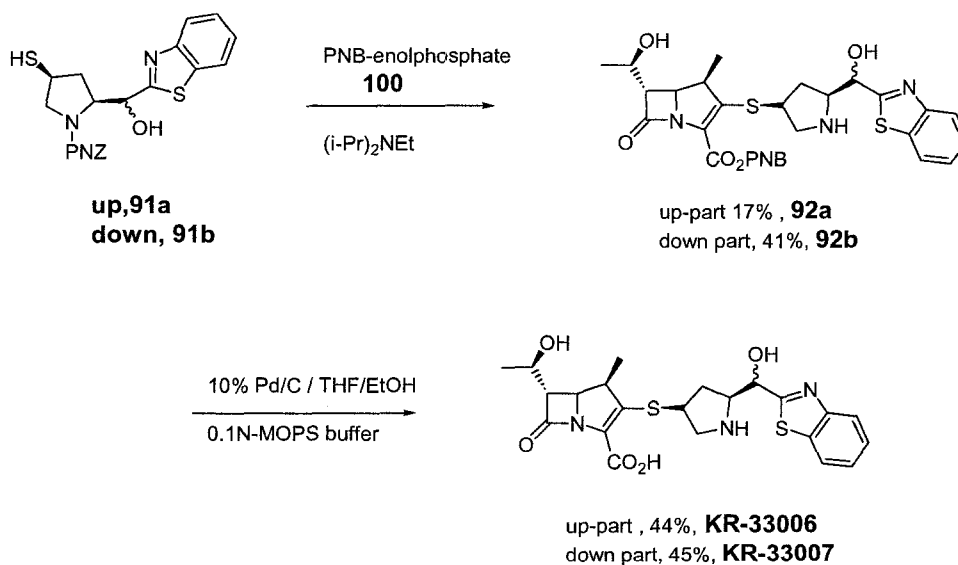
Scheme 21에 나타낸 KR-33006과 KR-33007의 benzothiazolopyrrolidine기가 치환된 카바페넴 유도체를 합성하는 방법을 Scheme 20과 21에 나타내었다. 약효가 우수하게 나타나는 것으로 알려져 있는 pyrrolidine기를 모체로한 benzothiazole 카바페넴 유도체는 광범위 약효를 나타내며 동시에 MRSA균에 대하여 활성을 보일 것으로 추측할 수 있었다. 합성법은 2-formyl pyrrolidine 유도체 85를 알려진 방법에 따라 합성하여 여기에 1,3-benzothiazole를 lithiation하여 반응시켜 화합물 86을 93%의 수율로 얻었다. 화합물 86의 N-Boc을 메탄올에 녹아있는 HCl로 제거하여 유리 amine 화합물 87을 정량적으로 얻었다. 그리고 이 아민 화합물에 4-nitrobenzyloxycarbonyl chloride(CBZCl)을 염기중에서 반응시켜 2개의 입체 이성질체인 88a와 88b를 각각 27%와 26%의 수율로 얻었다. 이 두 화합물의 알콜기를 methanesulfonyl chloride를 작용시켜 mesylation시켜 화합물 89a와 89b를 각각 82%와 55%로 얻고 이를 potassium thioacetate와 반응시켜 inversion된 thioacetate 화합물 90a와 90b를 각각 28%와 26%의 수율로 합성하였다. 이 thioacetate 화합물을 염기중에서 가수분해하여 thiol 화합물 91a와 91b로 전환시켜 다음 반응에 곧바로 사용하였다.

얻어진 thiol 화합물 91a와 91b를 카바페넴 화합물과 반응시킨 것을 scheme 21에 나타내었다. 카바페넴 중간체인 PNB protected enolphosphate에 아세트니트릴 용매하에서 앞에서 만든 thiol 화합물을 각각 반응시켜 축합된 화합물 92a와 92b를 각각 17%와 41%의 비교적 낮은 수율로 얻어졌다. 이의 탈 보호화 반응은 수소첨가반응으로 가능하였다. 이렇게 하여 KR-33006과 KR-33007를 각각 합성할 수 있었고 약효 검색 결과 MRSA에 대하여 우수한 항균활성을 보여 주었다. 그러나 내

성이 강한 균에 대해서는 비교물질인 vancomycin보다는 약하게 나타나 보다 우수한 약효를 보이는 물질을 탐색하기로 하였다.



Scheme 20. Synthesis of benzothiazolopyrrolidine derivatives(**91a** and **91b**)



Scheme 21. Synthesis of benzothiazolopyrrolidine carbapenems (KR-33006 and KR-33007)

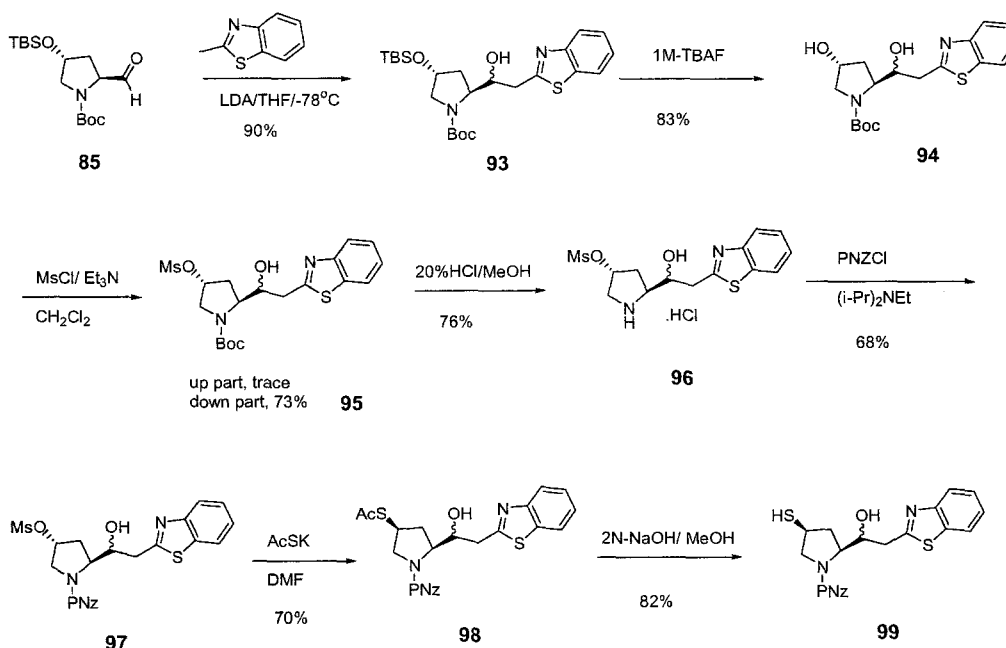


## (2) Benzothiazolopyrrolidine carbapenems

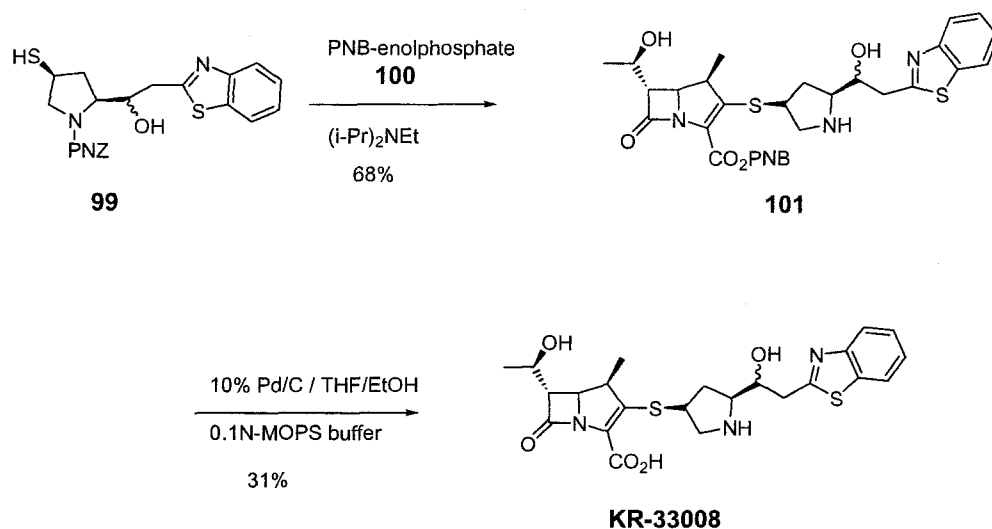
Scheme 23에 나타난 KR-33008의 benzothiazolopyrrolidine기가 치환되고 spacer가 KR-33007보다 하나 늘어난 카바페넴 유도체를 합성하는 방법을 Scheme 22과 23에 나타내었다. 합성법은 2-formyl pyrrolidine 유도체 **85**를 알려진 방법에 따라 합성하여 여기에 2-methyl-1,3-benzothiazole를 lithiation하여 반응시켜 화합물 **93**을 90%의 수율로 얻었다. 화합물 **93**의 TBS기를 tert-butylammonium fluoride를 작용시켜서 유리 알콜 화합물 **94**을 84%의 수율로 얻었다. 그리고 이 알콜 화합물에 methanesulfonyl chloride을 염기중에서 반응시켜 mesyl화된 1개의 입체 이성질체인 **95**를 각각 73%의 수율로 얻어 졌으며 나머지 이성질체는 미량만 얻어졌다.

이 화합물의 N-Boc기를 알려진 방법으로 제거하고 이를 CBZCl와 반응시켜 화합물 **97**을 합성하였다. 화합물 **97**을 potassium thioacetate와 반응시켜 thioacetyl기로 치환하고 이 thioacetate 화합물을 염기중에서 가수분해하여 thiol 화합물 **99**를 좋은 수율로 얻고 이를 카바페넴화합물과 반응시키기 위하여 전환시켜 곧바로 사용하였다.

얻어진 thiol화합물 **99**를 카바페넴화합물과 반응시킨 것을 scheme 23에 나타내었다. 카바페넴 중간체인 PNB protected enolphosphate **100**에 아세토니트릴 용매하에서 앞에서 만든 thiol 화합물을 각각 반응시켜 축합된 화합물 **101** 각각 68%의 수율로 얻어졌다. 이의 탈 보호화 반응은 수소첨가반응으로 가능하였다. 이렇게 하여 KR-33008를 합성할 수 있었고 약효 검색 결과 MRSA에 대하여 우수한 항균 활성을 보여 주었다. 그러나 내성이 강한 균에 대해서는 비교물질인 vancomycin보다는 약하게 나타나 보다 우수한 약효를 보이는 물질을 탐색하기로 하였다.



Scheme 22. Synthesis of benzothiazolopyrrolidine derivatives(**99**)



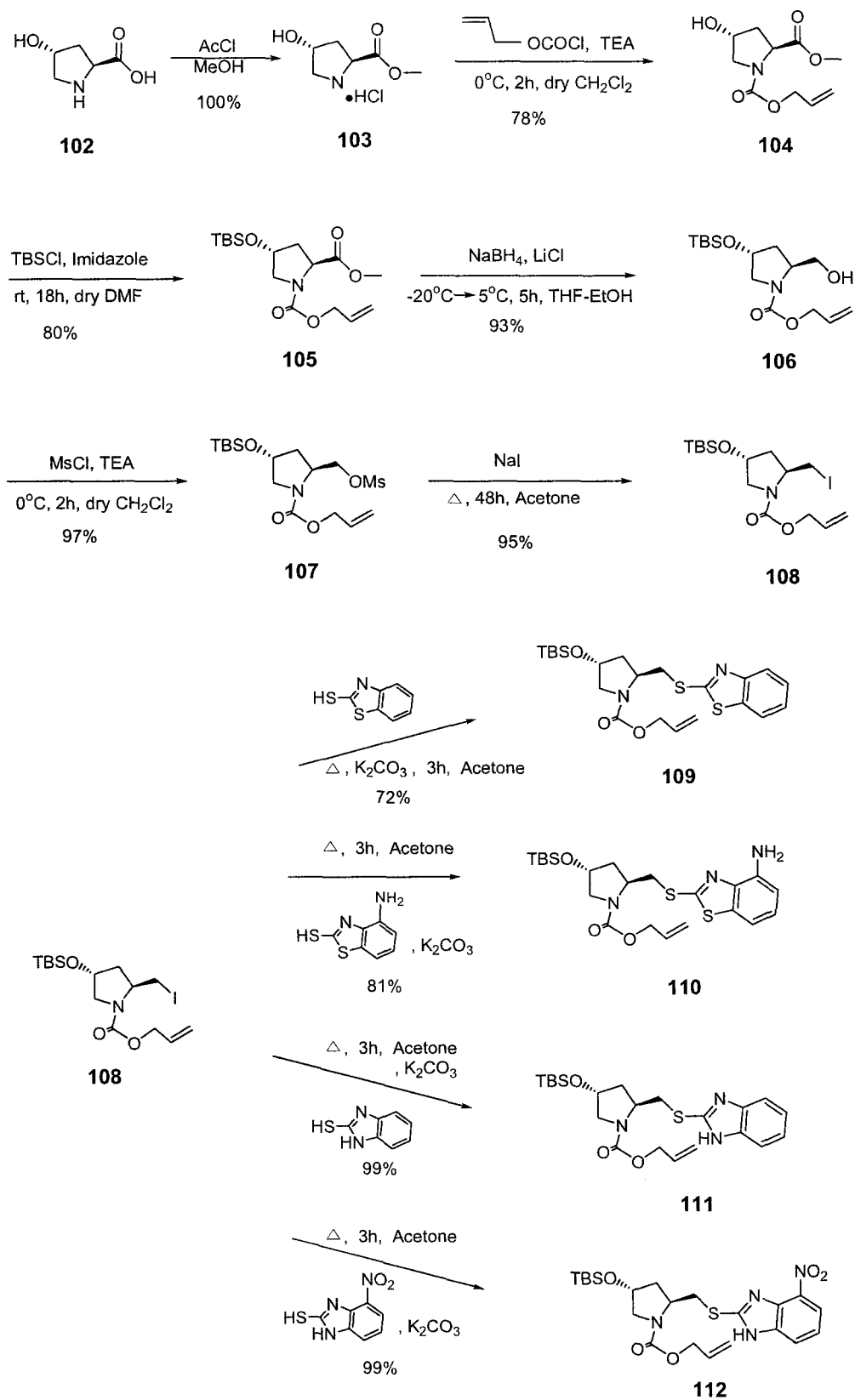
Scheme 23. Synthesis of benzothiazolopyrrolidine carbapenems(KR-33008)

### (3) Benzothiazolomethyl pyrrolidine 치환 carbapenems

앞에서 설명한 KR-33008은 benzothiazolomethyl hydroxymethyl pyrrolidine 유도체로 합성하여 약효 평가한 결과 우수한 결과를 주지 못하였다. 이는 hydroxy 기가 MRSA균에 유용하게 작용하지 못하는 것으로 판단하여 hydroxy 기를 제거하고 이와 유사한 형태의 카바페넴 유도체를 합성하여 약효평가를 실시하여 보기로 하였다. 즉 scheme 25, 26 그리고 27에 나타낸 KR-330xx, KR-330xx, 및 KR-330xx의 화합물을 합성하여 보기로 하였다.

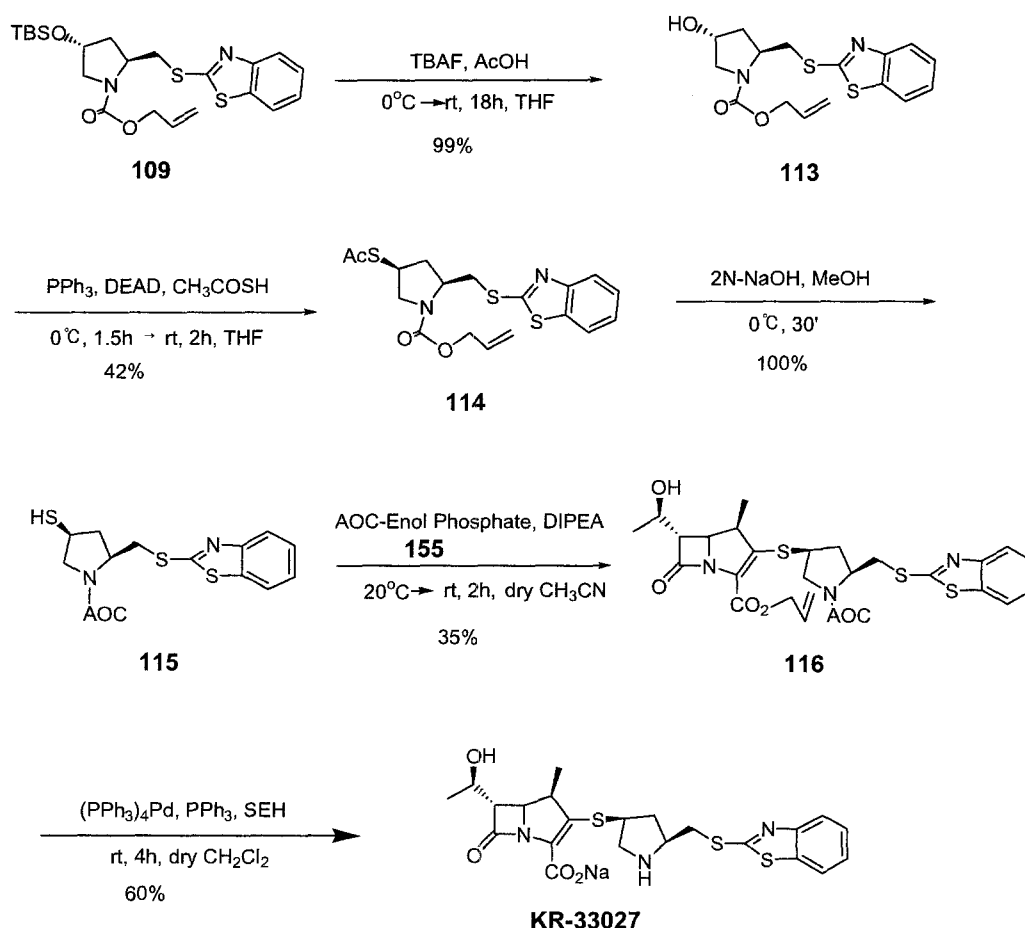
그의 합성법은 scheme 24에서 보는 바와 같이 L-proline 102를 acetyl chloride와 methanol 과 반응시켜 L-proline methyl ester 103을 정량적으로 합성하고, 여기에 allyloxycarbonyl chloride를 염기중에서 반응시켜 아민기가 AOC 기로 보호된 화합물 104를 78%의 수율로 얻었다. 화합물 104의 알콜기를 TBS 기로 보호하여 105의 화합물을 얻고 이를 sodium borohydride로 환원하여 hydroxymethyl proline 화합물 106을 좋은 수율로 제조하였다. 화합물 106의 hydroxy 기를 methansulfonyl chloride로 mesylationtizu 화합물 107을 합성하고 여기에 sodium iodide를 가하여 acetone에서 반응하면 iodomethyl 유도체 108을 95%의 수율로 얻어진다.

이렇게 합성한 iodomethyl 유도체 108에 4가지 종류의 2-mercaptobenzothiazol을  $\text{K}_2\text{CO}_3$  존재하에서 acetone 용매중에서 가열하여 화합물 110, 111 및 112를 각각 좋은 수율로 얻을 수 있었다(scheme 24).



Scheme 24. Synthesis of benzothiazolothiomethyl pyrrolidine derivatives

화합물 **109**를 일반적인 방법으로 TBS기를 제거하여 **113**의 화합물을 얻고 여기에 mitzunobu 반응을 이용하여 stereochemistry가 반대로 된 thioacetate 화합물 **114**를 42%의 수율로 제조하였다. 이를 가수분해하여 정량적으로 thiol 화합물 **115**를 얻은 후 카바페넴 중간체인 AOC-enolphosphate **155**와 반응시켜 카바페넴 유도체 **116**를 35%의 수율로 얻었다. 이를 팔라듐 촉매하에서 일반적인 방법으로 탈 보호화하여 KR-33027을 합성하였다. 이를 약효 평가한 결과 MRSA 균주에 매우 우수한 약효를 나타내었다. 이를 DHP-1에 대한 안정성 시험과 약리동력학 시험을 실시하여 모두 결과로 나타나 1차 선도 물질로 선정하게 되었다. 그 결과를 뒤에서 다시 설명하기로 하겠다.



Scheme 25. Synthesis of KR-33027

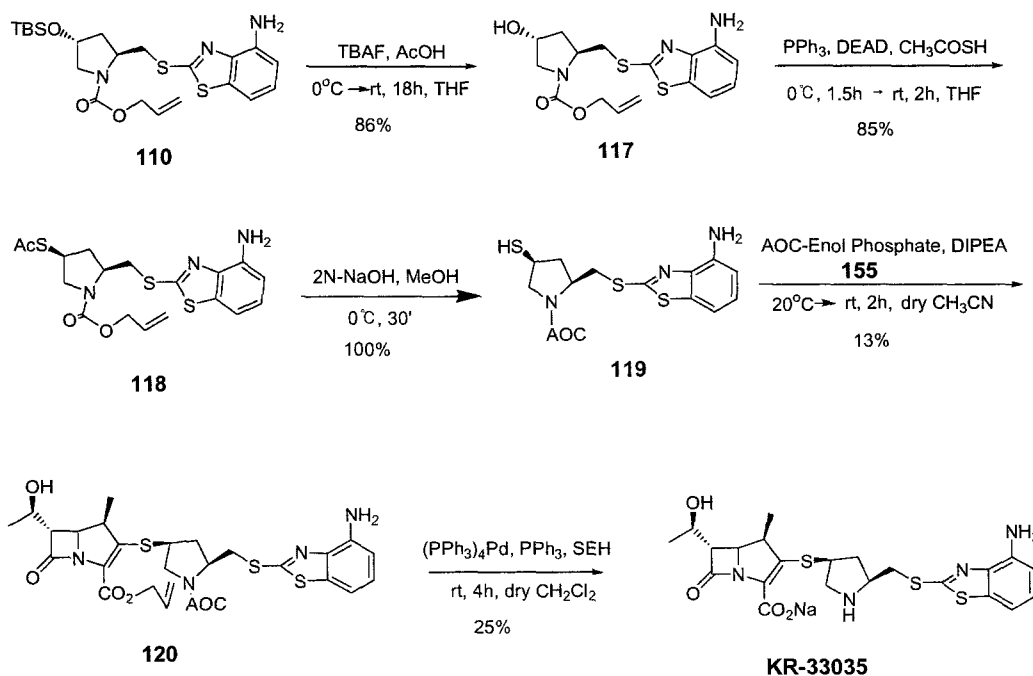
4-Aminobenzothiazolo pyrrolidine 유도체 **110**을 tetrabutylammonium fluoride로 TBS 기를 제거하여 화합물 **117**을 86%의 수율로 얻은 후 이를 mitzunobu 반응으로 thioacetate 기로 치환된 화합물 **118**을 85%의 수율로 제조하였다. 이를 가수분해 하여 thiol 화합물 **119**를 정량적으로 얻은 후 enolphosphate

와 반응시켜 카바페넴 화합물 **120**을 낮은 수율로 얻을 수 있었다. 이를 일반적인 방법으로 보호기를 제거하여 sodium 염으로 된 KR-33035를 얻었다(scheme 25).

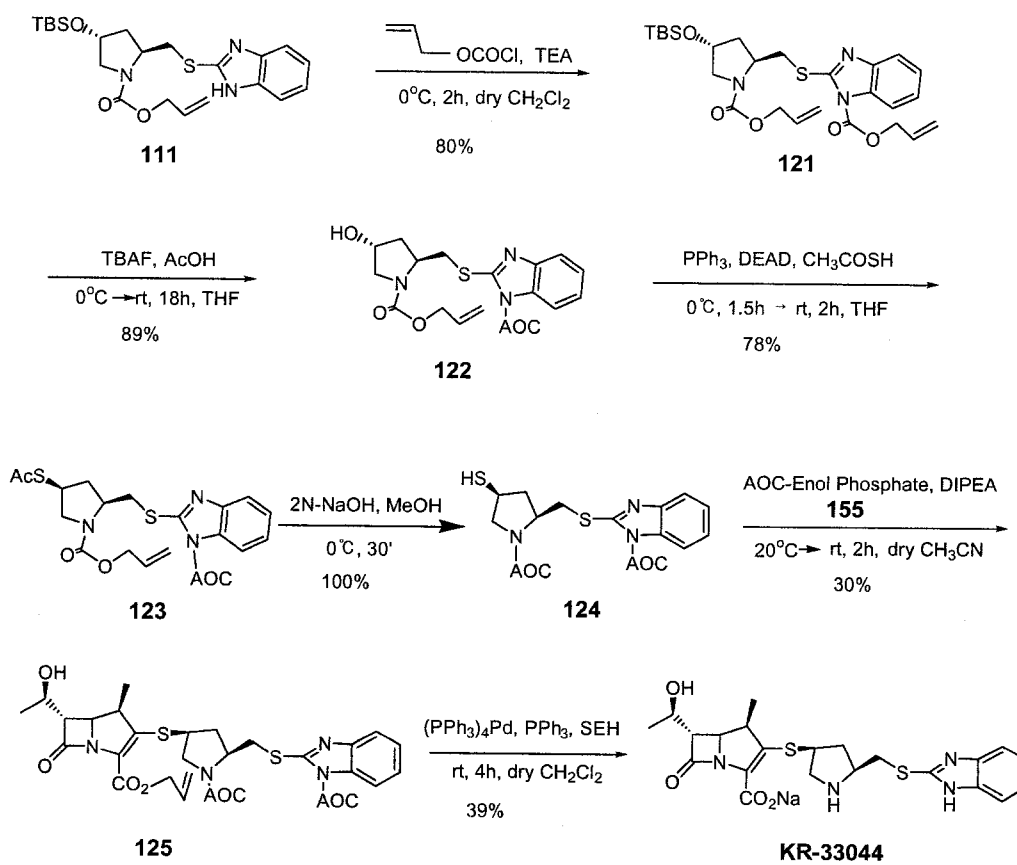
Benzimidazolothiomethyl pyrrolidine 유도체 **111**을 AOC 기로 보호하여 **121**번 화합물을 얻고 tetrabutylammonium fluoride로 TBS 기를 제거하여 얻어진 **122**번 화합물에 mitzunobu 반응으로 thioacetate 화합물 **123**을 78%의 수율로 얻었다.

이를 가수분해하여 enolphosphate와 반응시키고 탈보호화 시켜 KR-33044를 얻었다.(scheme 26).

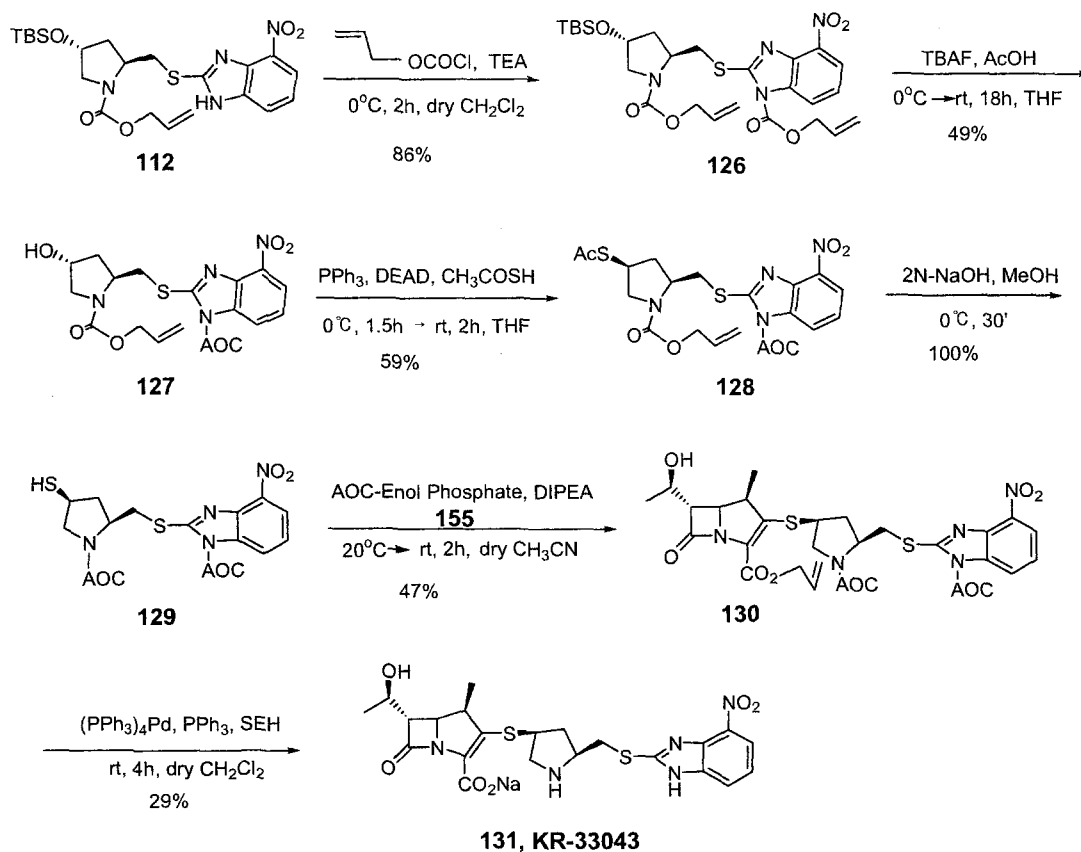
4-Nitrobenzothiazolo pyrrolidine 유도체 **112**를 출발물질로 하여 앞에서와 유사한 방법으로 반응시켜 KR-33043을 합성하였다(scheme 27).



Scheme 25. Synthesis of KR-33035



Scheme 26. Synthesis of KR-33044



Scheme 27. Synthesis of KR-33043

#### (4) Benzothiazolo pyrrolidine carbapenems(KR-33001 and KR-33010)

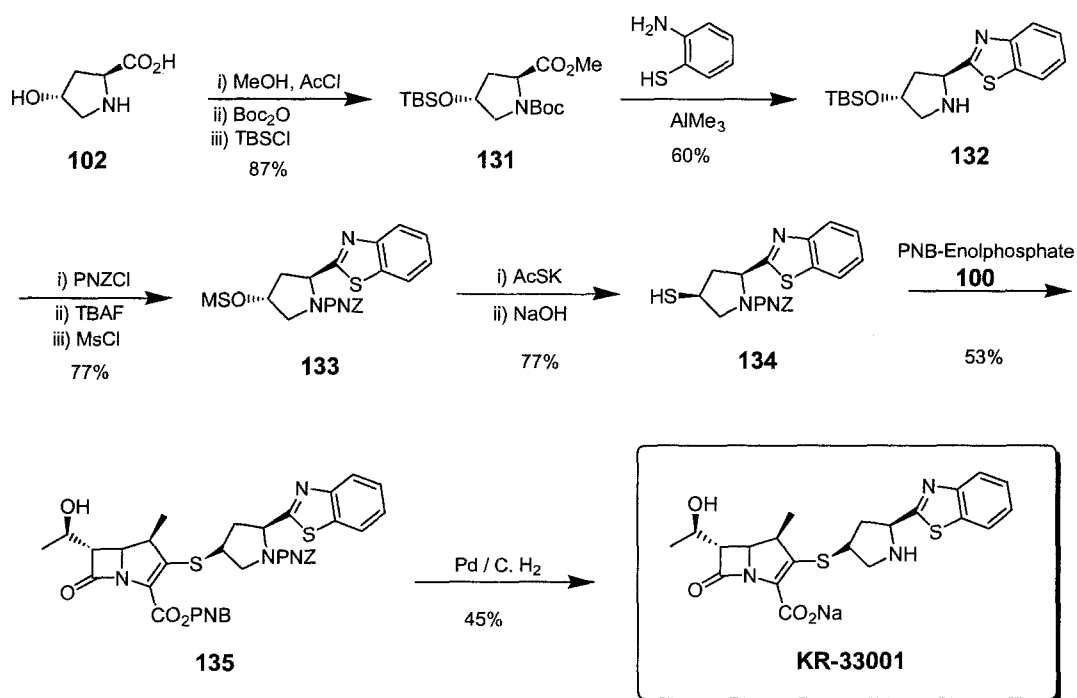
트랜스-4-하이드록시-L-프롤린으로부터 유도된 131의 화합물을 2-아미노싸이오페놀과 트리메틸알루미늄 존재하에서 톨루엔 용매중에서 4-6시간동안 가열 환류하여 화학식 132의 화합물과 제조하고, 이 화합물들의 아민기를 보호하기 위하여 p-나이트로벤질옥시카보닐클로라이드 또는 알릴옥시카보닐클로라이드와 다이메틸폼아마이드용매 중에서 다이아이스프로필아민 존재하에 실온에서 3-4시간 교반하여 화학식 133의 화합물을 얻는다.

이어서 이들 화합물의 4위치의 하이드록시 보호기를 제거하기 위하여 유기용매(예:테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드, 초산에틸)중에서 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드와 통상적인 방법으로 반응시켜 하이드록시 호합물을 제조하였다. 이렇게 얻어진 4-하이드록시 화합물을 메틸렌클로라이드 용매 중에서 메탄설폰일클로라이드와 트리에틸아민 염기중에서 반응하여 4-메실 피롤리딘 유도체인 133을 얻었다.

유도체 133을 아세트 나이트릴 용매 중에서 포타슘싸이오아세테이트와 4시간 동안 가열환류하여 4-위치에 반대 입체배향을 갖는 4-싸이오아세테이트 피롤리

딘 유도체를 얻고, 이를 알코올(예: 메탄올, 에탄올)용매하에서 2N-수산화나트륨 수용액을 가하여 0°C에서 15분간 반응시켜 싸이올화합물인 화학식 135를 얻었다.

이를 enolphosphate 와 반응시켜 화합물 135를 얻고 통상적인 방법으로 탁 보호화 시켜 KR-33001을 합성하였다. 이를 약효 평가한 결과 MRSA균주에 대하여 우수한 약효를 나타내었다. 이를 뒤에서 다시 설명하기로 한다.



Scheme 28. Synthesis of KR-33001

시스-4-하이드록시-L-프롤린으로부터 유도된 136의 화합물을 2-아미노싸이오페놀과 트리메틸알루미늄 존재하에서 톨루엔 용매중에서 4-6시간동안 가열 환류하여 화학식 137의 화합물과 제조하고, 이 화합물들의 아민기를 보호하기 위하여 p-나이트로벤질옥시카보닐클로라이드 또는 알릴옥시카보닐클로라이드와 다이메틸폼아마이드용매 중에서 다이아이소프로필아민 존재하에 실온에서 3-4시간 교반하여 화학식 138의 화합물을 얻는다.

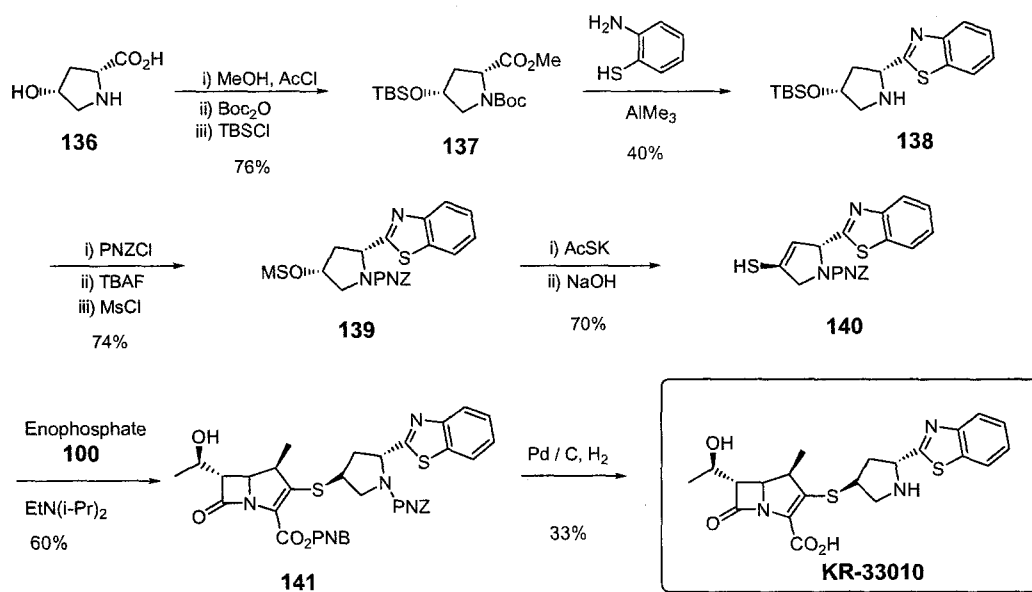
이어서 이들 화합물의 4위치의 하이드록시 보호기를 제거하기 위하여 유기용매(예:테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드, 초산에틸)중에서 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드와 통상적인 방법으로 반응시켜 하이드록시 호합물을 제조하였다. 이렇게 얻어진 4-하이드록시 화합물을 메틸렌클로라이드 용매 중에서 메탄설폰일클로라이드와 트리에틸아민 염기중에서 반응하여 4-메실 피롤리딘 유도체인 139을 얻었다.

유도체 133을 아세트 나이트릴 용매 중에서 포타슘싸이오아세테이트와 4시



간 동안 가열환류하여 4-위치에 반대 입체배향을 갖는 4-싸이오아세테이트 피롤리딘 유도체를 얻고, 이를 알코올(예: 메탄올, 에탄올)용매하에서 2N-수산화나트륨 수용액을 가하여 0°C에서 15분간 반응시켜 싸이올화합물인 화학식 **140**를 얻었다.

이를 enolphosphate 와 반응시켜 화합물 **135**를 얻고 통상적인 방법으로 탁 보호화 시켜 KR-33010을 합성하였다. 이를 약효 평가한 결과 MRSA균주에 대하여 우수한 약효를 나타내었다. 이를 뒤에서 다시 설명하기로 한다.



Scheme 29. Synthesis of KR-33010

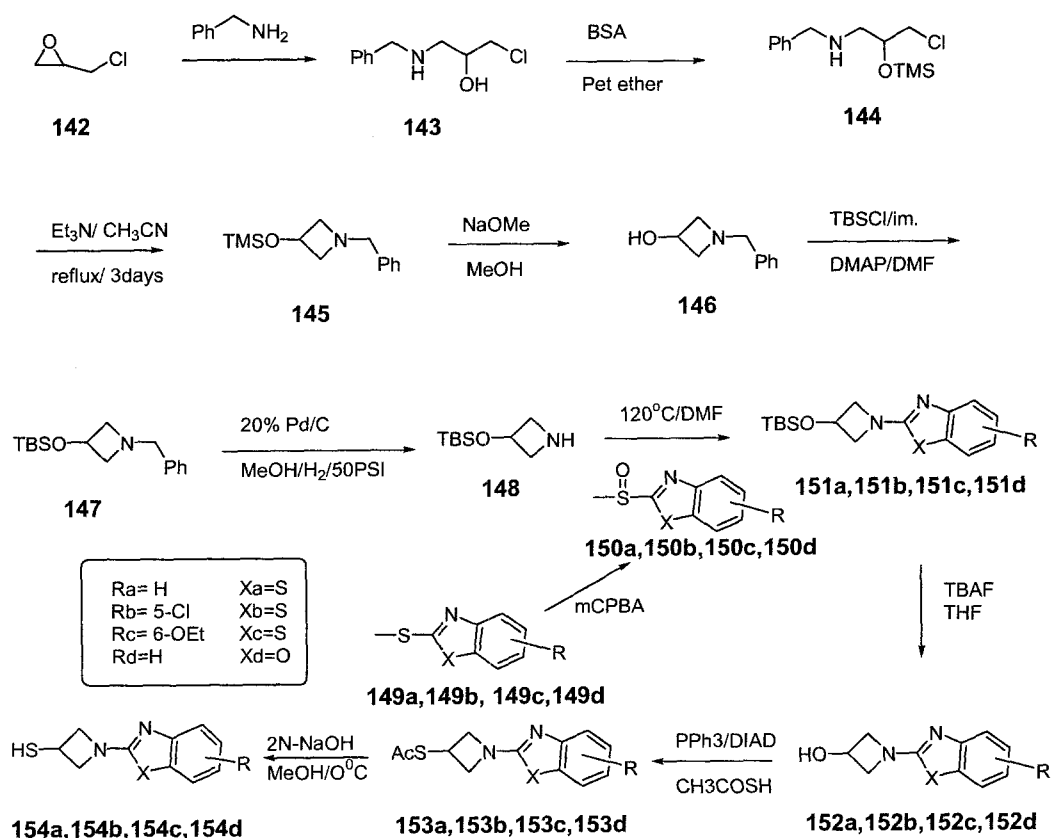
#### (5) Benzothiazoloazetidide 치환 Carbapenems (KR-33028, KR-33051 and KR-33052)

Benzothiazoloazetidide 치환 Carbapenems인 KR-33028, KR-33051 그리고 KR-33052를 합성하기 위하여 Scheme 30에 따라 먼저 thiol 화합물 **154**를 제조하였다. Thiol 화합물 **154**의 합성법은 화합물 **142**로 표시한 epichlorohydrine을 benzyl amine 과 반응하여 알콜화합물 **143**의 화합물을 얻은 후 여기에 bis-trimethylsilylacetamide(BSA)를 가하여 실릴화물 **144**로 전환한 후 triethylamine 염기중에서 3일간 가열하여 환화시켜 아제티딘 화합물 **145**를 좋은 수율로 얻었다. 145의 TMS 기를 sodium methoxide로 제거하여 화합물 **146**을 얻고 이를 TBSCl를 작용시켜 TBS기로 보호하고 20% Pd/C로 벤질기를 제거하여 아민 화합물 **146**를 얻었다.

화학식 **149**의 메틸설파닐 화합물을 메틸렌클로라이드용매 중에서 m-클로로로프산화벤조산을 가하여 30분간 0°C 내지 20°C에서 반응시키면 산화된 메틸설파닐

화합물(화학식 150)을 얻을 수 있다. 이렇게 제조한 화학식150의 화합물에 위에서 제조한 화학식 146의 아제티딘화합물과 다이메틸폼아마이드 용매 중에서 120℃로 가열하여 18시간 내지 24시간동안 반응시켜 화학식 151의 화합물을 얻을 수 있다.

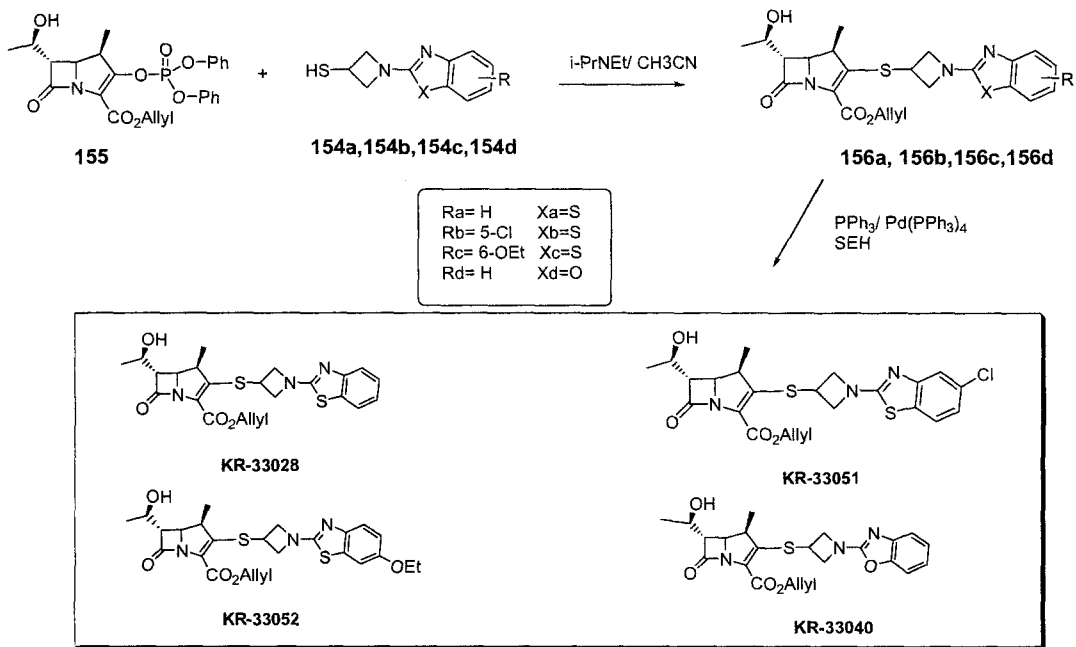
이 화합물의 tert-부틸다이메틸실릴 보호기를 제거하기 위하여 통상적인 방법인 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF)를 처리하여 화학식 152의 화합물을 제조한다. 화학식 152의 하이드록시기를 싸이오아세트기로 전환하는 방법은 미쯔노브(mitsunobu) 반응을 이용할 수 있으며, 테트라하이드로퓨란 용매 중에서 트리페닐포스핀과 다이아이소프로필아조다이카복실산을 가하여 0℃에서 1시간 동안 교반하여 준 후 싸이오아세트산을 가하여 상온에서 2시간 동안 교반하면 화학식 153의 화합물을 제조할 수 있다. 이 싸이오아세틸기는 통상적인 방법인 수산화나트륨 염기를 작용시켜 쉽게 싸이올화합물인 화학식 154으로 가수분해할 수 있다.



Scheme 30. Synthesis of benzothiazoloazetidinethiol derivatives(154)

Scheme 30에 따라 제조한 화학식 154의 아제티딘싸이올 화합물을 enolphosphate 155와 반응시켜 카바페뎀 화합물 156를 얻고 이들을 각각 통상적인 방법으로 탈보호화 반응을 시켜 KR-33028과 KR-33051 그리고 KR-33052를 얻었다. 이들 화합물을 약효검색한 결과 KR-33028이 MRSA에 대하여 우수한 약효를

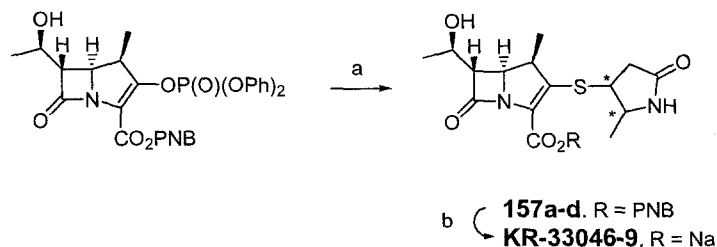
보여 2차 약효검색을 진행하였다.



Scheme 31. Synthesis of KR-33028, KR-33051 and KR-33052

### 5-Methyl-4-mercaptopyrrolidinone type carbapenems

임상중에 있는 CS-834의 변형으로 Aziridine으로부터 쉽게 입체선택적으로 Thiol을 합성하였다. 합성된 Thiols은 PNB-Enol Phosphate와 Diisopropylethylamine 존재하에 coupling하여 Protection된 carbapenem(157a-d)를 50%의 수율로 합성하고, 4-Nitrobenzyl기는 Pd/C존재하에 수소화 반응하여 쉽게 제거하고, Sodium 2-ethylhexanoate(SEH)를 가하고, reverse phase column chromatography하여 KR-33046, KR-33047, KR-33048 그리고 KR-33049를 합성하였다.

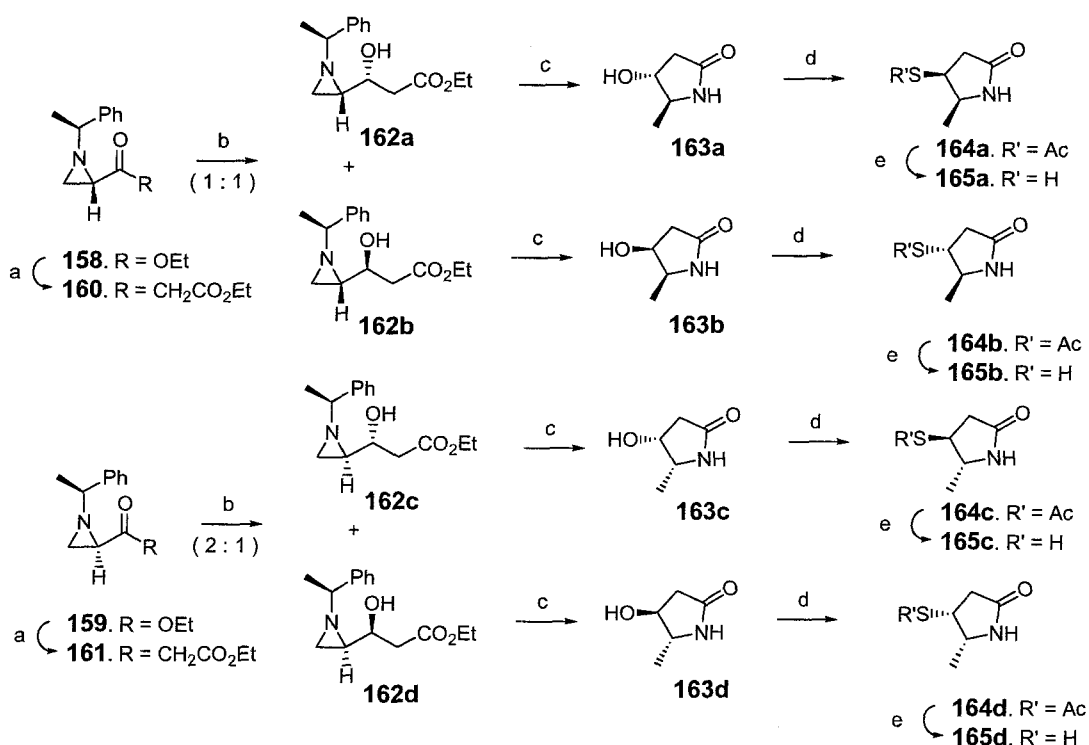


(a) 7a~d, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, 2h, (b) Pd/C, H<sub>2</sub>, THF/EtOH/0.1M MOPS buffer, 12h.

Scheme 32. Synthesis of 5-Methyl-4-mercaptopyrrolidinone carbapenem (KR-33046, KR-33047, KR-33048 and KR-33048)

광학 활성을 갖는 5-Methyl-4-mercaptopyrrolidinone(**165a-d**)의 합성은 enantiomerically pure한 Aziridine으로부터 만들 수 있다. (S)-phenylethylamine과 2,3-dibromopropionate를  $K_2CO_3$  존재하에서 반응하면 Aziridine ester(**158**, **159**)를 1:1의 비율로 정량적으로 합성할 수 있다. Aziridine  $\beta$ -keto ester(**160**, **161**)는 aziridine ester(**158**, **159**)을 ethylacetate와 LiHMDS로부터 만들어진 lithium enolate와 반응하여 각각 합성할 수 있다. Aziridine  $\beta$ -keto ester(**160**, **161**)는  $NH_4Cl$  존재하에  $NaBH_4$ 로 reduction하여 diastereomeric 혼합물인 hydroxy aziridine(**162a-b**와 **162c-d**)을 얻고, 각각은 실리카겔 컬럼으로 쉽게 분리할 수 있다.

5-Methyl-4-hydroxypyrrolidinone(**163a-d**)은 aziridine propionate(**162a-d**)를 수소화 반응으로 각각 합성한다. 이렇게 얻어진 5-Methyl-4-hydroxypyrrolidinone(**163a-d**)은 Mitsunobu 반응을 통해 thioacetate(**164a-d**)로 만들고, thioacetate(**164a-d**)는 2N-NaOH로 쉽게 acetyl기를 제거하여 목적하는 5-methyl-4-mercaptopyrrolidinone(**165a-d**)을 합성한다.



(a) EtOAc, LiHMDS, THF,  $-78^\circ C$ , 1.5h, (b)  $NH_4Cl$ ,  $NaBH_4$ ,  $H_2O/EtOH$ , 1h, (c)  $Pd(OH)_2$ ,  $H_2$  (60psi), EtOH, 12h, (d)  $PPh_3$ , DEAD, AcSH, DMF/THF, 3h, (e) 2N-NaOH, MeOH, 0.5h.

Scheme 33. Synthesis of 5-methyl-4-mercaptopyrrolidinone

## 나. 약 효 평 가

앞에서 합성한 다양한 형태의 C-2 위치에 벤조싸이아졸이 치환된 MRSA용 카바페넴 항생제들에 대한 약효평가를 실시하였다. *In vitro* activity는 4개의 균주군으로 나누어 실시하였는데 처음으로 한국화학연구원이 보유하고 있는 Hoechst MRSA균 10개를 대상으로 하였고 다음으로 LGCI가 보유하고 있는 기본 균주 MRSA에 대하여 항균활성을 측정하였다. 세 번째로는 한국화학연구원이 보유하고 있는 Quinolone Resistant Staphyrococcus Aureus(QRSA)균을 대상으로 시험하였으며,

마지막으로 서울대 병원에서 분리된 MRSA를 한국과학기술연구원이 보유하고 있는 KIST MRSA균에 대하여 시험하였다. 특히 KIST MRSA균주들은 내성 정도가 매우 강하여  $\beta$ -Lactam계 항생제 전반에 대하여 내성을 나타내고 있으며 Vancomycin이나 Linezolid 에 대해서만 항균활성을 나타내고 있다.

### (1) C-2 Benzothiazolohydroxyethyl carbapenems

2차년도에 실시한 벤조싸이아졸로에텐일기가 C-2위치에 치환한 카바페넴 선도물질 KR-32001과 KR-32017이 좋은 항 MRSA 활성을 보여 주었으나 화학적 안정도가 낮아서 약물로 사용하기에 매우 어려운 문제점을 가지고 있었다.

그래서 앞에서 설명한 바와 같이 화학적 안정성이 떨어지는 이유는 2중 결합이 conjugation된 것에 기인되는 것으로 판단되어 이 이중결합은 hydroxy ethylene기로 치환하여 보았다. 그 결과 화학적 안정도는 매우 증가되었으며 항균 활성을 약간 떨어지는 것으로 나타났다. 표 18a에서는 이들 KR-32117과 KR-32114 그리고 KR-32148, KR-32166을 Hoechst 균주에 대하여 *in-vitro* 항 MRSA 시험을 실시한 결과를 보여주고 있다. 비교 물질로는 vancomycin과 meropenem을 사용하였다.

KR-32117과 KR-32114는 vacomycin에 비하여 열등하게 나타났고 KR-32148은 vacomycin 보다 4배 내지 16배 우수한 항균활성을 보여 주었다. KR-32166은 대부분에 균주에 대해서는 우수하게 나타나나 몇몇 균주에는 매우 나쁘게 나타나 변동폭이 심한 것으로 보여진다. 표 18b는 연세대 균에 대하여 시험하였는데 결과에서 보여주는 바와 같이 KR-32148이 가장 좋게 나타나며 비교물질인 meropenem에 비해서도 우수하게 나타났다.

### (2) C-2 benzothiazolohydroxymethyl pyrrolidine carbapenems

표 19a에 C-2 benzothiazolohydroxymethyl pyrrolidine이 치환된 카바페넴 KR-33006과 KR-33007 그리고 C-2 benzothiazolohydroxyethyl pyrrolidine기가 치환된 카바페넴 화합물인 KR-33008의 Hoechst균에 대한 *in vitro* MRSA 항균시험 결과를 나타내었다.

KR-33006과 KR-33007은 구조적 이성질체인데 크게 차이가 나지 않고 비슷한 항균활성을 보여 주었으며 비교물질에 비하여 2~3배 우수한 항균활성을 나타내었다. KR-33008이 보다 우수한 항균활성을 보여주고 있는데 vancomycin에 비해 4배 내지 30배의 탁월한 항균력을 보여 주고 있어서 매우 주목하게 되었다.

표 19b의 LG MRSA에 대해서는 KR-33008에 2개의 균주를 제외하고는 모두 강한 활성을 보이고 있다. 표 19c에서 QRSA에 대한 항균력 결과를 보여주고 있는데 비교물질에 비하여 30배정도 강하게 나타나는 KR-33008을 볼 수 있으며 특히 S. epidermidis균에 대해서도 강한 활성을 보여주는 특징이 있다.

표 19d는 내성이 강한 KIST MRSA에 대하여 항균 활성을 시험한 결과를 보여주고 있다. 표에서 보는 바와 같이 KR-33008이 vancomycin에 비해 16배 정도 열등하게 나타나 바람직하지 못한 결과를 주었다. 본 연구의 목표는 vancomycin과 대등하거나 보다 우수한 항균활성을 보여 주는 물질을 찾는 데 두고 새로운 구조를 탐색하게 되었다.

### (3) Benzothiazoloazetidinone Carbapenems

표 20에 Benzothiazoloazetidinone균의 카바페넴 항생제의 약효검색 결과를 나타내었다. 표 20a에서는 KR-33028, KR-33051, KR-33052, KR-33040 화합물의 Hoechst MRSA에 항균활성 시험 결과를 보여주고 있는데, 이들 모두 비교물질에 비해 우수한 항균력이 있는 것으로 나타났다. 그 중에 R=H인 KR-33028이 가장 우수하게 나타났다. 표 20b에서는 이들은 LG MRSA에 대하여 시험한 결과인데 마찬가지로 KR-33028이 가장 우수하게 나타내고 있고, 표 20c에서 보여주는 것은 QRSA에 대한 항균력 시험결과로 역시 KR-33028이 가장 우수하게 나타났다.

특히 S. epidermidis균에 대해서 비교물질과 비교하여 우수한 결과를 보여 주고 있어서 상당한 흥미를 가지게 되었다. 계속하여 표 20d에 내성이 강한 KIST MRSA에 대해서도 시험하였는데 KR-33028이 가장 우수하게 나타나 비교물질인 vancomycin에 비해서는 평균 8배 가량 약하게 나타나고 meropenem에 비해서 2~3배 우수하게 나타나고 있는 것으로 보여진다.

본 연구에서는 KR-33028을 선도물질로 정하여 뒤에서 이를 더 자세히 관찰하여 보기로 한다.

### (4) Benzothiazolothiomethyl pyrrolidine carbapenems

표 21은 Benzothiazole과 Carbapenem 중간에 pyrrolidine ring을 spacer로 둔 형태로 모두 광범위한 항균력을 기대하면서 합성한 KR-33027, KR-33045, KR-33044 그리고 KR-33035를 각각의 균주에 대하여 항균력 시험을 실시하였다.

표 21a에 이들 화합물에 대하여 Hoechst MRSA에 표 21b에서 LG MRSA, 표 21c에서 QRSA 그리고 표 21d에서 KIST MRSA에 대하여 각각 항균력 시험을 실시하였는데 KR-33027이 가장 우수하게 나타났으며 역시 KIST MRSA에 대해서

만 비교물질인 vancomycin에 비해 약각 열등한 것으로 나타났다. 본 연구에는 KR-33028을 주목하여 다른 약효검색을 실시하였으며 그 결과를 뒤에 다시 설명하기로 한다.

#### (5) Pyrrolidine기에 benzothiazole을 직접 치환한 carbapem 항생제

표 22에는 앞에서 설명한 3., 4. 에서와 달리 pyrrolidine기에 benzothiazol기가 직접 치환된 카바페넴 항생제인 KR-33001과 KR-33010에 대하여 약효검색을 실시하였다. KR-33001과 KR-33010은 입체 이성질체이며 KR-33001에 보다 좋은 항균력을 나타내고 있으며 앞에서와 같이 Hoechst, LG MRSA, QRSA, KIST MRSA 균주들에 대하여 각각 시험하였다. 그 결과 앞에 3개의 균들에서는 비교물질과 비교하여 3~18배의 우수한 항균력이 나타남을 알 수 있었고 KIST MRSA에 대해서만 2~4배 열등하게 나타났다. KR-33001에 주목하여 다른 약효검색을 실시하여 뒤에서 다시 설명하기로 한다.

#### (6) DHP-I stability of KR-33001, KR-33006, KR-33033 and KR-33008

비교물질에 비하여 우수한 항균력을 나타낸 KR-33001, KR-33006, KR-33007 그리고 KR-33008에 대한 DHP-I 효소에 대한 안정도 시험을 실시하였다. 비교물질로는 Imipenem과 Meropenem을 사용하였고, Meropenem 정도의 DHP-I 안정도를 가지면 DHP-I inhibitor를 사용하지 않고 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다.

Meropenem과 비교적인 DHP-I stability를 표 23에 나타내었는데 KR-33001은 0.36, KR-33006이 0.49, KR-33007은 0.48, KR-33008은 1.50으로 상대적인 안정도를 보여주는데 KR-33008이 가장 안정하였다.

KR-33001에 in vitro activity은 가장 좋게 나타내었으나 DHP-I 안정도는 상대적으로 낮게 나타나 구조적인 변형으로 이를 해결하여야 될 것으로 판단되었다.

#### (7) Oral carbapenem 유도체 KR-33046, KR-33047, KR-33048에 대한 약효 평가

KR-33046과 KR-33047 그리고 KR-33048은 CS-834와 유사한 구조를 갖는 것으로 C-2 위치에 pyrrolidinone의 5 위치에 chiral methyl기를 각각 치환한 형태이다. 표 24a는 이들에 대한 기본균주 20개에 대하여 in vitro activity을 측정한 결과를 보여주고 있는데 비교물질에 CS-834와 거의 유사한 activity을 보여주나 향상된 결과를 보여주지 못하였다. 그래서 이들 물질들이 항 MRSA 균주에 대해서 활성을 나타내는지 시험하여 보았다. 표 24b, 표 24c, 표 24d에서 Hoechst, LG MRSA, KIST MRSA에 대해서는 비교물질보다 2~3배 우수하게 나타내고 있다.

이들 입체 이성질중 KR-3304이 가장 우수하였다. 하지만 KIST MRSA에 대해서 활성이 낮게 타나났다. 표 25에는 이들 DHP-I stability를 측정하였는데

KR-33046과 KR-33048이 Meropenem보다 안정하였다. 표 26에는 이들 pharmacokinetic 시험을 하였는데, Meropenem에 비해 KR-33048이 4배 정도 생체 이용율이 양호하여 이 화합물이 oral 용으로 사용 가능함을 예측할 수 있었다.

그러나 in-vitro activity가 비교물질인 CS-834에 비해 동등하거나 열등하여 경쟁력이 떨어지므로 더 이상 진행하지 않았다.

#### (8) 선도물질 KR-33027과 KR-33028의 2차 검색

표 27에는 KR-33027과 KR-33028의 기본균주 20균주에 대한 in-vitro activity를 시험한 결과를 보여주고 있다. 그람 양성균에 대해서는 비교물질에 meropenem과 vancomycin에 비해 강한 항균활성을 보여주고 있고 그람 음성균에는 MRSA용이므로 비교물질과 비슷하게 항균활성이 낮게 나타났다.

표 28은 이들의 DHP-I stability 시험결과를 보여주고 있다. KR-33027이 메로페넴에 비해 1.5배 안정하였고, KR-33028은 0.6배로 약간 열등하나 Imipenem 0.19배에 비해 높은 편이므로 약으로 사용이 가능할 것으로 판단된다.

표 29는 이들 두 개의 선도물질에 대한 약동력학 시험을 실시한 결과를 나타내었다. 비교물질인 meropenem에 비해 KR-33027은 유사하게 나타나고 KR-33028은 5배이상 생체 이용률이 좋게 나타나 매우 우수한 약물임을 확인할 수 있었다.

표 29는 KR-33028을 LGCI에 보내어 기본 균주 시험을 실시한 결과를 보여주고 있다. 그람 양성균에 대하여 우수한 약효가 있음을 보여주고 있고 특히 staphylococcus pneumonia에 대하여 강력한 활성을 보여주고 있어 호흡기 감염 치료에 탁월한 효능을 나타내는 약물임을 또한 특징으로 하고 있다.

#### (9) 요약

선도물질 KR-33027과 KR-33028의 약효검색

- In vitro activity
  - 그람 양성균에 우수한 항균활성 (Meropenem의 10배)
  - S. pneumonia에 강한활성 (KR-33028)
- 항 MRSA
  - Hoechst 균주에 대하여 vacomycin이나 meropenem에 비해 3~20배 우수한 항균활성
  - LG MRSA 균주에 대하여 비교물질에 비해 3~8배 우수한 항균활성
  - QRSA균에 비교물질에 비해 5~20배 강한 활성
  - KIST MRSA 균주에 대해 2~3배 열등
- DHP-I stability
  - KR-33027은 메로페넴에 비해 1.5배 안정
  - KR-33028은 메로페넴에 비해 0.6배 열등



- 약동력학 시험 (Pharmacokinetics)
  - KR-33027은 메로페넴과 동등
  - KR-33028은 메로페넴과 비교 1.5배
- KR-33028 : Staphylococcus pneumonia에 매우 강한 활성 (호흡기감염 치료탁월)

Table 18a. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-32117, KR-32114, KR-32148 and KR-32166 against Hoechst Strains

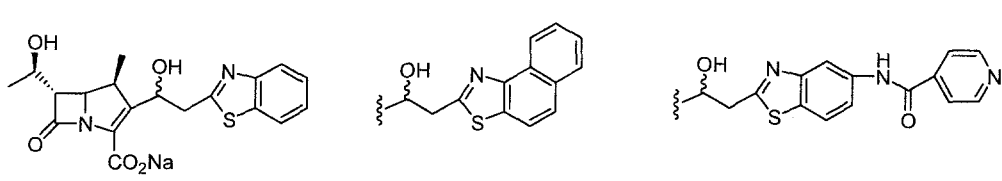
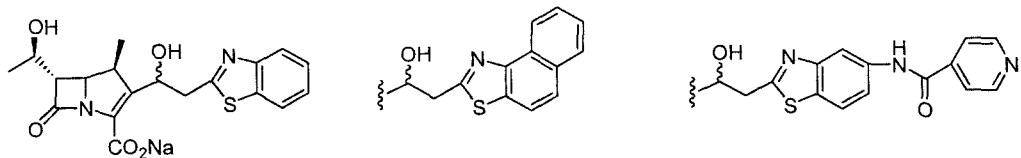
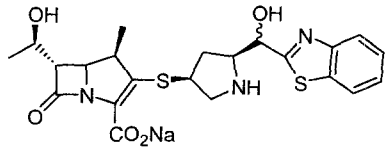
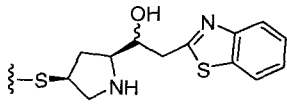
						
Up KR-32117 Down KR-32114		KR-32148		KR-32166		
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-32117	KR-32114	KR-32148	KR-32166	Vanco- mycin	Mero- penem
<i>S. aureus</i> 88E	3.125	0.781	0.049	0.049	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 121E	0.098	0.098	0.049	50.000	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 208E	0.098	0.049	0.049	0.049	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 256E	0.098	0.049	0.025	50.000	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 690E	6.250	3.125	0.195	50.000	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 692E	25.000	12.500	0.098	0.098	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 693E	25.000	12.500	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 694E	0.781	0.195	0.098	0.098	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 695E	0.195	0.195	0.049	0.098	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 697E	3.125	1.563	0.098	0.098	0.781	0.391

Table 18b. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-32117, KR-32114, KR-32148 and KR-32166 against Yeunse University MRSA

						
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-32117	KR-32114	KR-32148	KR-32166	Meropenem	Imipenem
<i>S. aureus</i> 88E	25.000	12.500	0.391	0.781	6.250	0.391
<i>S. aureus</i> 121E	25.000	25.000	0.391	0.781	3.125	0.391
<i>S. aureus</i> 208E	0.098	0.049	0.098	0.098	0.391	0.025
<i>S. aureus</i> 256E	12.500	25.000	0.781	50.000	50.000	100.000
<i>S. aureus</i> 690E	100.000	100.000	0.391	25.000	50.000	50.000
<i>S. aureus</i> 692E	50.000	50.000	0.391	0.781	3.125	0.391
<i>S. aureus</i> 693E	25.000	12.500	50.000	25.000	50.000	25.000
<i>S. aureus</i> 694E	50.000	25.000	1.563	1.563	3.125	0.781
<i>S. aureus</i> 695E	3.125	1.563	0.098	1.563	3.125	0.781
<i>S. aureus</i> 697E	12.500	1.563	0.098	1.563	3.125	0.781

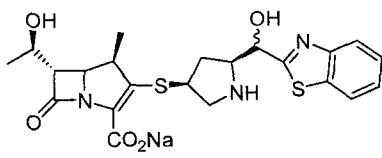
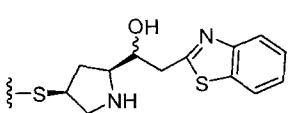
a. 연세대 MRSA strains in 연세대

Table 19a. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33006, KR-33007, KR-330008 against Hoechst MRSA

 Up KR-33006 Down KR-33007		 KR-33008		MIC( $\mu\text{g/ml}$ )	
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33006	KR-33007	KR-33008	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 88E	0.098	0.098	0.049	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 121E	0.049	0.098	0.025	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 208E	0.098	0.049	0.025	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 256E	0.049	0.049	0.013	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 690E	0.391	0.391	0.195	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 692E	0.391	1.563	0.098	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 693E	0.391	0.781	0.195	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 694E	0.098	0.098	0.049	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 695E	0.098	0.098	0.049	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 697E	0.195	0.195	0.049	0.781	0.391

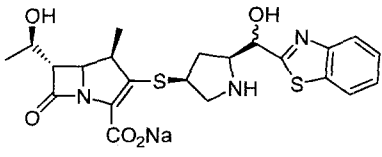
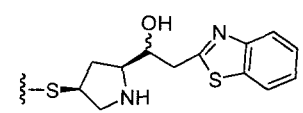
a. Hoechst MRSA strains in KRICT

Table 19b. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33006, KR-33007, KR-330008 against LG MRSA

					
		Up KR-33006 Down KR-33007		KR-33008	
		MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33006	KR-33007	KR-33008	Vancomycin	Meropenem
S. aureus 001	0.391	0.391	0.195	0.781	1.563
S. aureus 002	0.049	0.195	0.049	0.781	0.098
S. aureus 003	1.563	3.125	1.563	0.781	6.250
S. aureus 004	1.563	1.563	1.563	0.781	3.125
S. aureus 005	0.391	0.391	0.195	0.781	1.563
S. aureus 006	0.043	0.049	0.025	0.781	0.098
S. aureus 007	0.049	0.049	0.025	0.781	0.098
S. aureus 008	0.049	0.049	0.025	0.781	0.098
S. aureus 009	0.098	0.195	0.049	0.781	0.391
S. aureus 010	0.098	0.195	0.049	0.781	0.391

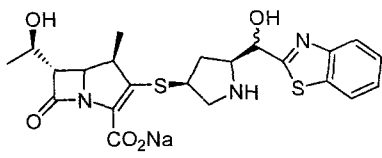
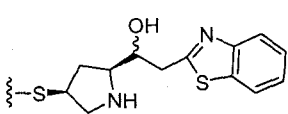
a. LG MRSA in LG biotech

Table 19c. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33006, KR-33007, KR-330008 against QRSA

		 Up KR-33006 Down KR-33007		 KR-33008		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
QRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33006	KR-33007	KR-33008	Vancomycin	Meropenem		
<i>S. aureus</i> 179	0.196	0.195	0.049	0.781	0.391		
<i>S. aureus</i> 241	0.098	0.098	0.049	0.781	0.195		
<i>S. aureus</i> 293	0.195	0.195	0.049	0.781	0.391		
<i>S. aureus</i> 303	0.098	0.098	0.049	0.781	0.195		
<i>S. aureus</i> 17613	0.195	0.195	0.049	0.781	0.391		
<i>S. aureus</i> 17740	0.098	0.195	0.049	0.781	0.391		
<i>S. aureus</i> 17746	0.098	0.098	0.049	0.781	0.195		
<i>S. aureus</i> 17845	0.195	0.195	0.049	0.781	0.391		
<i>S. epidermidis</i> 178	0.781	1.563	0.781	0.781	1.563		
<i>S. epidermidis</i> 291	12.500	12.500	6.250	0.781	12.500		

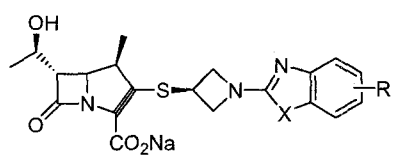
a. QRSA strains in KRICT

Table 19d. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33006, KR-33007, KR-330008 against KIST MRSA

							MIC ( $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )	
		Up KR-33006 Down KR-33007		KR-33008				
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33006	KR-33007	KR-33008	Vancomycin	Meropenem			
S. aureus KIST1	6.250	12.500	6.250	0.781	25.000			
S. aureus KIST2	6.250	6.250	3.125	0.781	25.000			
S. aureus KIST3	12.500	25.000	12.500	0.781	50.000			
S. aureus KIST4	25.000	25.000	25.000	0.781	50.000			
S. aureus KIST5	0.391	0.195	0.098	0.781	0.391			
S. aureus KIST6	6.250	12.500	6.250	0.781	25.000			
S. aureus KIST7	12.500	25.000	12.500	0.781	50.000			
S. aureus KIST8	12.500	25.000	12.500	0.781	50.000			
S. aureus KIST9	12.500	12.500	6.250	1.563	25.000			
S. aureus KIST10	12.500	12.500	6.250	0.781	25.000			

a. KIST MRSA in KIST

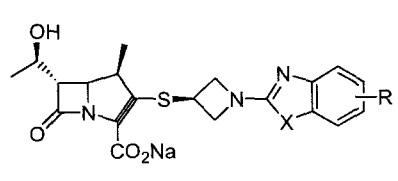
Table 20a. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33028, KR-33051, KR-33052 and KR-33040 against Hoechst MRSA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>X=S, R=H, KR-33028                      X=S, R=5-Cl, KR-33051                      X=S, R=6-OEt, KR-33052                      X=O, R=H, KR-33040</p> </div> </div>						
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33028	KR-33051	KR-33052	KR-33040	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 88E	0.049	0.049	0.098	0.098	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 121E	0.025	0.049	0.049	0.049	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 208E	0.025	0.049	0.049	0.049	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 256E	0.013	0.049	0.049	0.195	0.391	0.098
<i>S. aureus</i> 690E	0.195	0.391	0.391	0.098	0.391	1.563
<i>S. aureus</i> 692E	0.049	0.098	0.098	0.195	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 693E	0.098	0.195	0.195	0.049	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 694E	0.049	0.098	0.098	0.049	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 695E	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 697E	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	0.391

a. Hoechst MRSA in KRICT

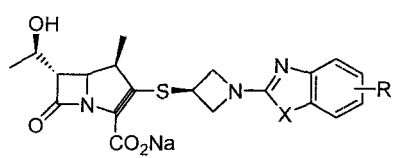


Table 20b. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33028, KR-33051, KR-33052 and KR-33040 against LG MRSA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>X=S, R=H, KR-33028                      X=S, R=5-Cl, KR-33051                      X=S, R=6-OEt, KR-33052                      X=O, R=H, KR-33040</p> </div> </div>						
MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33028	KR-33051	KR-33052	KR-33040	Vancomycin	Meropenem
S. aureus 001	0.098	0.391	0.195	0.391	0.781	1.563
S. aureus 002	0.025	0.049	0.049	0.049	0.781	0.195
S. aureus 003	0.781	0.781	1.563	1.563	0.781	3.125
S. aureus 004	0.781	0.781	1.563	1.563	0.781	6.250
S. aureus 005	0.391	0.195	0.195	6.250	0.781	0.781
S. aureus 006	0.025	0.049	0.049	0.391	0.781	0.098
S. aureus 007	0.025	0.049	0.049	12.500	0.781	0.098
S. aureus 008	0.025	0.049	0.049	12.500	0.781	0.098
S. aureus 009	0.049	0.098	0.049	6.250	0.781	0.391
S. aureus 010	0.049	0.098	0.049	0.098	0.781	0.781

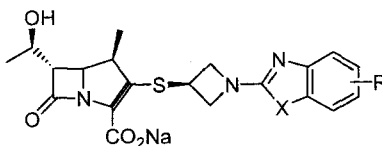
a. LG MRSA in LG biotech

Table 20c. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33028, KR-33051, KR-33052 and KR-33040 against QRSA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>X=S, R=H, KR-33028                      X=S, R=5-Cl, KR-33051                      X=S, R=6-OEt, KR-33052                      X=O, R=H, KR-33040</p> </div> </div>						
MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
QRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33028	KR-33051	KR-33052	KR-33040	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 179	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 241	0.025	0.098	0.098	0.098	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 293	0.049	0.195	0.195	0.195	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 303	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17613	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 17740	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17746	0.049	0.098	0.098	0.049	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17845	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	0.391
<i>S. epidermidis</i> 178	0.195	0.391	0.391	0.391	1.563	1.563
<i>S. epidermidis</i> 291	0.391	0.781	0.781	1.563	1.563	6.250

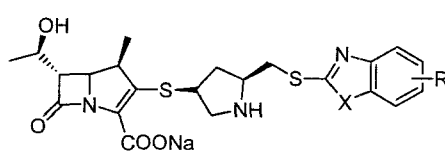
a. QRSA strains in KRICT

Table 20d. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33028, KR-33051, KR-33052 and KR-33040 against KIST MRSA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>X=S, R=H, KR-33028                      X=S, R=5-Cl, KR-33051                      X=S, R=6-OEt, KR-33052                      X=O, R=H, KR-33040</p> </div> </div>						
MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33028	KR-33051	KR-33052	KR-33040	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> KIST1	6.250	12.500	12.500	12.500	0.781	25.000
<i>S. aureus</i> KIST2	0.781	3.125	3.125	12.500	0.781	6.250
<i>S. aureus</i> KIST3	12.500	50.000	50.000	50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST4	12.500	50.000	50.000	50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST5	0.049	0.098	0.098	0.098	0.781	12.500
<i>S. aureus</i> KIST6	3.125	12.500	12.500	12.500	0.781	25.000
<i>S. aureus</i> KIST7	12.500	50.000	50.000	25.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST8	12.500	50.000	50.000	50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST9	6.250	12.500	12.500	12.500	1.563	25.000
<i>S. aureus</i> KIST10	6.250	50.000	50.000	25.000	1.563	25.000

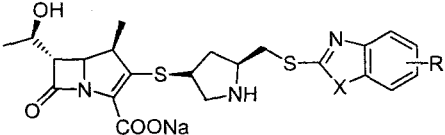
a. KIST MRSA in KIST

Table 21a. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33027, KR-33043, KR-33044 and KR-33035 against Hoechst MRSA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>X=S, R=H, KR-33027                      X=N, R=5-NO<sub>2</sub>, KR-33043                      X=N, R=H, KR-33044                      X=S, R=5-NH<sub>2</sub>, KR-33035</p> </div> </div>						
MIC( $\mu\text{g/ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33027	KR-33043	KR-33044	KR-33035	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 88E	0.098	50.000	0.195	0.391	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 121E	0.049	12.500	0.098	0.098	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 208E	0.049	6.250	0.098	0.098	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 256E	0.025	3.125	0.049	0.049	0.391	0.098
<i>S. aureus</i> 690E	0.195	50.000	0.391	0.781	0.391	1.563
<i>S. aureus</i> 692E	0.098	25.000	0.391	0.391	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 693E	0.195	25.000	0.391	0.391	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 694E	0.049	12.500	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 695E	0.049	12.500	0.195	0.195	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 697E	0.098	25.000	0.195	0.195	0.781	0.391

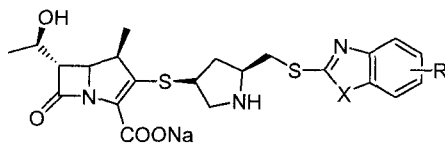
a. Hoechst MRSA in KRICT

Table 21b. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33027, KR-33043, KR-33044 and KR-33035 against LG MRSA

						
<p>X=S, R=H, KR-33027                      X=N, R=5-NO<sub>2</sub>, KR-33043                      X=N, R=H, KR-33044                      X=S, R=5-NH<sub>2</sub>, KR-33035</p>						
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33027	KR-33043	KR-33044	KR-33035	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 001	0.098	50.000	0.781	0.391	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 002	0.025	6.250	0.098	0.098	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 003	0.781	100.000	3.125	3.125	0.781	3.125
<i>S. aureus</i> 004	0.781	50.000	3.125	3.125	0.781	6.250
<i>S. aureus</i> 005	0.391	12.500	0.391	3.125	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 006	0.025	6.250	0.098	0.781	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 007	0.025	6.250	0.098	0.098	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 008	0.025	6.250	0.098	0.098	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 009	0.049	12.500	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 010	0.049	12.500	0.195	0.195	0.781	0.781

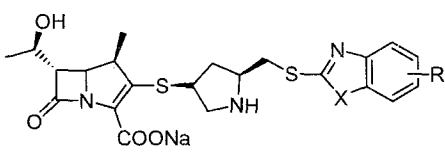
a. LG MRSA in LG biotech

Table 21c. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33027, KR-33043, KR-33044 and KR-33035 against QRSA

						
MIC( $\mu\text{g/ml}$ )						
QRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33027	KR-33043	KR-33044	KR-33035	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 179	0.098	12.500	0.195	0.195	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 241	0.049	12.500	0.391	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 293	0.098	25.000	0.195	0.391	0.781	0.781
<i>S. aureus</i> 303	0.098	25.000	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17613	0.098	12.500	0.195	0.195	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 17740	0.098	12.500	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17746	0.098	12.500	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17845	0.098	25.000	0.195	0.195	0.781	0.391
<i>S. epidermidis</i> 178	0.391	50.000	0.781	0.781	1.563	1.563
<i>S. epidermidis</i> 291	0.391	50.000	1.563	1.563	1.563	6.250

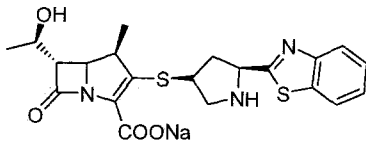
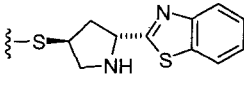
a. QRSA strains in KRICT

Table 21d. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33027, KR-33043, KR-33044 and KR-33035 against KIST MRSA

						MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
MRSA Strains <sup>a</sup>		KR-33027	KR-33043	KR-33044	KR-33035	Vancomycin	Meropenem
S. aureus KIST1		6.250	100.000	12.500	12.500	0.781	25.000
S. aureus KIST2		1.563	100.000	3.125	3.125	0.781	6.250
S. aureus KIST3		12.500	100.000	25.000	12.500	0.781	50.000
S. aureus KIST4		12.500	100.000	25.000	12.500	0.781	50.000
S. aureus KIST5		0.098	25.000	6.250	0.391	0.781	12.500
S. aureus KIST6		3.125	100.000	12.500	12.500	1.563	25.000
S. aureus KIST7		12.500	100.000	25.000	12.500	0.781	50.000
S. aureus KIST8		12.500	100.000	25.000	12.500	0.781	50.000
S. aureus KIST9		6.250	100.000	12.500	6.250	1.563	25.000
S. aureus KIST10		3.125	100.000	12.500	6.250	0.781	25.000

a. KIST MRSA in KIST

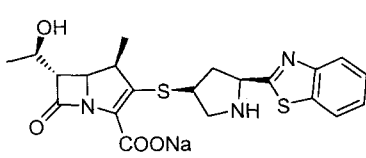
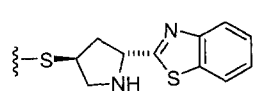
Table 22a. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33001 and KR-33010 against Hoechst MRSA

 KR-33001		 KR-33010		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33001	KR-33010	Vancomycin	Meropenem	
<i>S. aureus</i> 88E	0.098	0.781	0.781	0.781	
<i>S. aureus</i> 121E	0.098	0.781	0.781	0.195	
<i>S. aureus</i> 208E	0.098	0.781	0.781	0.098	
<i>S. aureus</i> 256E	0.195	0.781	0.781	0.098	
<i>S. aureus</i> 690E	0.098	0.781	0.781	1.563	
<i>S. aureus</i> 692E	0.098	0.781	0.781	1.563	
<i>S. aureus</i> 693E	0.098	0.781	0.781	0.391	
<i>S. aureus</i> 694E	0.098	0.781	0.781	0.391	
<i>S. aureus</i> 695E	0.098	0.781	0.781	0.195	
<i>S. aureus</i> 697E	0.098	0.781	0.781	0.391	

a. Hoechst MRSA strains in KRICT

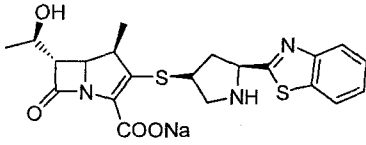
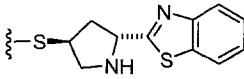


Table 22b. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33001 and KR-33010 against LG MRSA

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>KR-33001</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>KR-33010</p> </div> </div>				
MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33001	KR-33010	Vancomycin	Meropenem
S. aureus 001	0.049	0.391	0.781	1.563
S. aureus 002	0.049	0.098	0.781	0.195
S. aureus 003	0.781	0.391	1.563	3.125
S. aureus 004	0.781	1.563	0.781	3.125
S. aureus 005	0.391	0.781	0.781	0.781
S. aureus 006	0.049	1.563	0.781	0.098
S. aureus 007	0.025	0.049	0.781	0.098
S. aureus 008	0.049	0.098	0.781	0.098
S. aureus 009	0.049	0.098	0.781	0.781
S. aureus 010	0.049	0.098	0.781	0.781

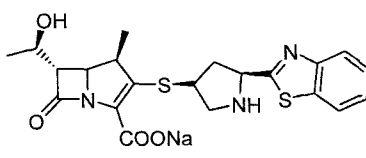
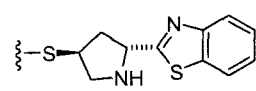
a. LG MRSA strains in LG biotech

Table 22c. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33001 and KR-33010 against QRSA

					
		KR-33001	KR-33010	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
QRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33001	KR-33010	Vancomycin	Meropenem	
<i>S. aureus</i> 179	0.098	0.098	0.781	0.781	
<i>S. aureus</i> 241	0.195	0.098	0.781	0.781	
<i>S. aureus</i> 293	0.195	0.098	0.781	0.391	
<i>S. aureus</i> 303	0.149	0.098	0.781	0.781	
<i>S. aureus</i> 17613	0.195	0.098	0.781	1.563	
<i>S. aureus</i> 17740	0.195	0.098	0.781	3.125	
<i>S. aureus</i> 17746	0.049	0.098	0.781	0.391	
<i>S. aureus</i> 17845	0.049	0.098	0.781	0.391	
<i>S. epidermidis</i> 178	3.125	0.781	1.563	3.125	
<i>S. epidermidis</i> 291	3.125	1.563	1.563	3.125	

a. QRSA in KRICT

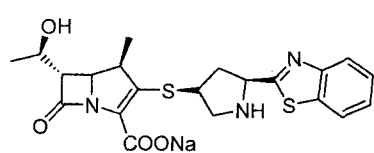
Table 22d. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33001 and KR-33010 against KIST MRSA

					
		KR-33001	KR-33010	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33001	KR-33010	Vancomycin	Meropenem	
<i>S. aureus</i> KIST1	6.250	6.250	0.781	25.000	
<i>S. aureus</i> KIST2	1.563	6.250	0.781	6.250	
<i>S. aureus</i> KIST3	12.500	25.000	0.781	50.000	
<i>S. aureus</i> KIST4	12.500	25.000	0.781	50.000	
<i>S. aureus</i> KIST5	6.250	0.195	0.781	12.500	
<i>S. aureus</i> KIST6	6.250	6.250	1.563	25.000	
<i>S. aureus</i> KIST7	12.500	12.500	0.781	50.000	
<i>S. aureus</i> KIST8	12.500	25.000	0.781	50.000	
<i>S. aureus</i> KIST9	6.250	6.250	1.563	25.000	
<i>S. aureus</i> KIST10	6.250	6.250	0.781	25.000	

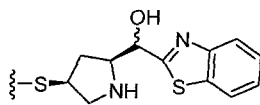
a. KIST MRSA in KIST

Table 23. DHP-1 Stability of KR-33001, KR-33006, KR-33007, KR-33008

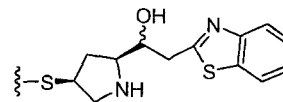
Drug Name	$t^{1/2}$ of hydrolysis(hr)	Relative $t^{1/2}$ of hydrolysis(hr)
Imipenem	1.94	0.19
Meropenem	10.04	1.00
KR-33001	3.64	0.36
KR-33006	4.94	0.49
KR-33007	4.80	0.48
KR-33008	15.08	1.50



KR-33001



Up KR-33006  
Down KR-33007

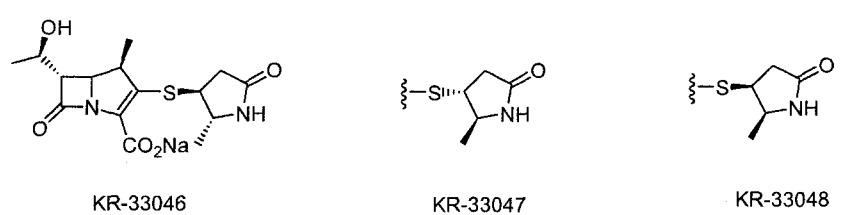


KR-33008

Table 24a. *In vitro* Antibacterial Activity of KR-33046, KR-33047 and KR-33048 against Standard Strains

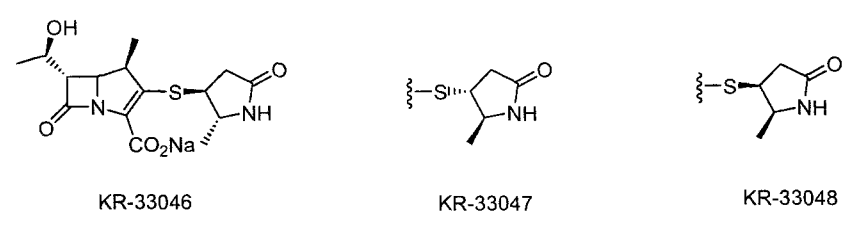
		MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				
Strains		KR-33046	KR-33047	KR-33048	Mero.	CS-834
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.013	0.025	0.025	0.013	0.013
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.025	0.049	0.025	0.007	0.013
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD 8b	6.250	6.250	6.250	6.250	1.5631
4	<i>Streptococcus aureus</i> SG 511	0.195	0.391	0.195	0.098	0.098
5	<i>Streptococcus aureus</i> 285	0.391	0.781	0.195	0.195	0.098
6	<i>Streptococcus aureus</i> 503	0.195	0.195	0.195	0.049	0.049
7	<i>Escherichia coli</i> 078	0.098	0.049	0.025	0.025	0.098
8	<i>Escherichia coli</i> DC 0	0.781	0.098	0.025	0.025	0.391
9	<i>Escherichia coli</i> DC 2	0.098	0.049	0.025	0.025	0.098
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.098	0.098	0.013	0.025	0.391
11	<i>Escherichia coli</i> 1507 E	0.098	0.049	0.013	0.025	0.195
12	<i>Pseudomonsa aeruginosa</i> 9027	50.000	25.000	25.000	0.195	25.000
13	<i>Pseudomonsa aeruginosa</i> 1592E	50.000	25.000	25.000	0.098	50.000
14	<i>Pseudomonsa aeruginosa</i> 1771	50.000	25.000	25.000	0.195	50.000
15	<i>Pseudomonsa aeruginosa</i> 1771M	1.563	1.563	1.563	0.098	0.781
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.195	0.195	0.049	0.049	0.195
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082 E	1.563	3.125	0.195	0.049	1.563
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1552E	0.195	0.195	0.025	0.049	0.781
19	<i>Enteobaxter cloacae</i> P 99	1.563	3.125	0.391	0.098	3.125
20	<i>Enterobaxter cloacae</i> 1321 E	0.098	0.098	0.025	0.025	0.195

Table 24b. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33046, KR-33047 and KR-33048 against Hoechst MRSA

					
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33046	KR-33047	KR-33048	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 88E	0.781	1.563	0.781	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 121E	0.195	0.781	0.195	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 208E	0.195	0.391	0.195	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 256E	0.391	0.195	0.195	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 690E	0.781	3.125	0.781	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 692E	0.781	1.563	0.781	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 693E	0.391	3.125	0.391	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 694E	0.391	0.781	0.391	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 695E	0.391	0.781	0.391	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 697E	0.391	1.563	0.391	0.781	0.391

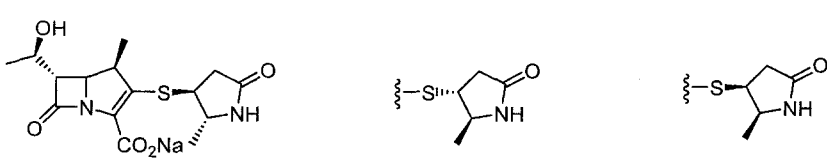
a. Hoechst MRSA strains in KRICT

Table 24c. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33046, KR-33047 and KR-33048 against QRSA

					
MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
QRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33046	KR-33047	KR-33048	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 179	0.391	1.563	0.781	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 241	0.391	1.563	0.781	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 293	0.781	3.125	0.781	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 303	0.391	1.563	0.781	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 17613	0.781	1.563	0.781	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17740	0.781	1.563	0.781	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 17746	0.781	1.563	0.781	0.781	0.195
<i>S. aureus</i> 17845	0.781	1.563	0.781	0.781	0.391
<i>S. epidermidis</i> 178	1.563	3.125	1.563	0.781	1.563
<i>S. epidermidis</i> 291	3.125	6.250	1.563	0.781	12.500

a. QRSA strains in KRICT

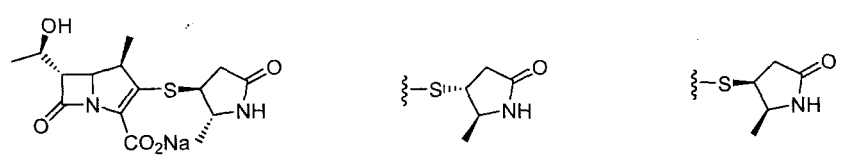
Table 24d. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33046, KR-33047 and KR-33048 against LG MRSA

					
MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33046	KR-33047	KR-33048	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> 001	1.563	3.125	0.781	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 002	0.781	0.391	0.391	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 003	0.781	0.391	0.391	0.781	6.250
<i>S. aureus</i> 004	6.250	25.000	12.500	0.781	3.125
<i>S. aureus</i> 005	1.563	12.500	1.563	0.781	1.563
<i>S. aureus</i> 006	0.195	0.781	0.195	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 007	1.563	1.563	0.391	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 008	1.563	1.563	0.195	0.781	0.098
<i>S. aureus</i> 009	0.391	0.781	0.391	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> 010	0.391	0.781	0.391	0.781	0.391

a. LG MRSA in LG biotech



Table 24d. *In vitro* Anti-MRSA Activity of KR-33046, KR-33047 and KR-33048 against KIST MRSA

					
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
MRSA Strains <sup>a</sup>	KR-33046	KR-33047	KR-33048	Vancomycin	Meropenem
<i>S. aureus</i> KIST1	50.000	>50.000	>50.000	0.781	25.000
<i>S. aureus</i> KIST2	25.000	50.000	50.000	0.781	25.000
<i>S. aureus</i> KIST3	50.000	>50.000	>50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST4	50.000	>50.000	>50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST5	0.781	1.563	0.781	0.781	0.391
<i>S. aureus</i> KIST6	50.000	>50.000	>50.000	0.781	25.000
<i>S. aureus</i> KIST7	>50.000	>50.000	>50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST8	50.000	>50.000	>50.000	0.781	50.000
<i>S. aureus</i> KIST9	50.000	>50.000	>50.000	1.563	25.000
<i>S. aureus</i> KIST10	25.000	>50.000	50.000	0.781	25.000

a. KIST MRSA in KIST

Table 25. DHP-1 Stability of KR-33046, KR-33047 and KR-33048

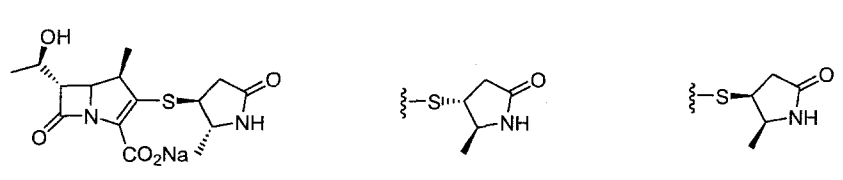
		
Drug Name	$t^{1/2}$ of hydrolysis(hr)	Relative $t^{1/2}$ of hydrolysis(hr)
Imipenem	2.62	0.18
Meropenem	14.01	1.00
KR-33046	14.30	1.02
KR-33047	8.83	0.63
KR-33048	19.78	1.41

Table 25. Pharmacokinetics of KR-33046, KR-33047 and KR-33048

	KR 33046	KR 33047	KR 33048	Meropenem
Route	S.C.	S.C.	S.C.	S.C.
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	15.96 $\pm$ 2.40	25.54 $\pm$ 2.85	26.68 $\pm$ 2.81	9.15 $\pm$ 0.17
T <sub>max</sub> (hr)	0.21 $\pm$ 0.04	0.29 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.00	0.21 $\pm$ 0.04
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.36 $\pm$ 0.05	0.34 $\pm$ 0.03	0.45 $\pm$ 0.09	0.28 $\pm$ 0.01
AUC( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	8.65 $\pm$ 0.98	14.88 $\pm$ 1.92	19.37 $\pm$ 2.37	4.98 $\pm$ 0.16

Table 27. *In vitro* Antibacterial Activity of KR-33027 and KR-33028 against Standard Strains

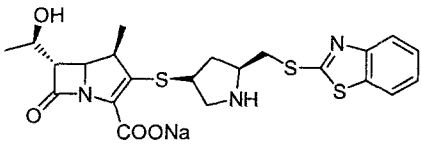
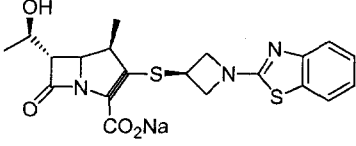
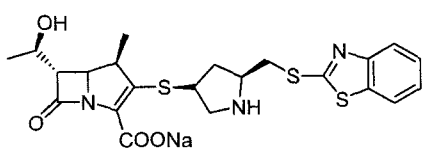
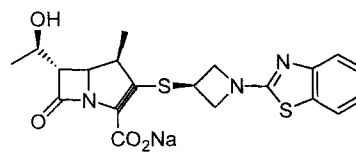
						MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
Strains		KR-33027	KR-33028	Linezolid	Mero.	Vanco.		
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	>0.002	>0.002	6.250	0.013	0.391		
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	>0.002	>0.002	0.391	0.007	0.391		
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD 8b	1.563	0.781	1.563	6.250	0.391		
4	<i>Streptococcus aureus</i> SG 511	0.049	0.013	1.563	0.098	0.391		
5	<i>Streptococcus aureus</i> 285	0.098	0.025	1.563	0.195	0.391		
6	<i>Streptococcus aureus</i> 503	0.049	0.013	1.563	0.049	0.391		
7	<i>Escherichia coli</i> 078	12.500	1.563	25.000	0.025	>100.000		
8	<i>Escherichia coli</i> DC 0	25.000	6.250	>100.000	0.025	>100.000		
9	<i>Escherichia coli</i> DC 2	0.098	0.013	3.125	0.025	>100.000		
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	12.500	3.125	>100.000	0.025	100.000		
11	<i>Escherichia coli</i> 1507 E	25.000	6.250	>100.000	0.025	>100.000		
12	<i>Pseudomona aeruginosa</i> 9027	50.000	100.000	>100.000	0.195	>100.000		
13	<i>Pseudomona aeruginosa</i> 1592E	100.000	50.000	>100.000	0.098	>100.000		
14	<i>Pseudomona aeruginosa</i> 1771	50.000	100.000	50.000	0.195	>100.000		
15	<i>Pseudomona aeruginosa</i> 1771M	6.250	6.250	50.000	0.098	>100.000		
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	6.250	0.781	>100.000	0.049	>100.000		
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082 E	3.125	1.563	3.125	0.049	>100.000		
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1552E	25.000	6.250	>100.000	0.049	>100.000		
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P 99	100.000	6.250	>100.000	0.098	>100.000		
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321 E	12.500	1.563	>100.000	0.025	>100.000		

Table 28. DHP-1 Stability of KR-33027 and KR-33028

Drug Name	$t^{1/2}$ of hydrolysis(hr)	Relative $t^{1/2}$ of hydrolysis(hr)
Imipenem	2.24	0.19
Meropenem	12.02	1.00
KR-33027	18.05	1.50
KR-33028	7.39	0.61



KR-33027



KR-33028

Table 29. Pharmacokinetics of KR-33027 and KR-33028

	KR-33027	KR-33028	Meropenem
Route	S.C.	S.C.	S.C.
$C_{max}(\mu\text{g/ml})$	$13.04 \pm 0.65$	$38.03 \pm 3.71$	$14.07 \pm 0.28$
$T_{max}(\text{h})$	$0.17 \pm 0.00$	$0.29 \pm 0.04$	$0.25 \pm 0.05$
$t_{1/2}(\text{h})$	$0.48 \pm 0.05$	$1.00 \pm 0.07$	$0.28 \pm 0.02$
$AUC(\mu\text{g} \cdot \text{h/ml})$	$8.02 \pm 0.73$	$40.80 \pm 4.68$	$7.82 \pm 0.41$

Table 30. In vitro Antibacterial Activity of KR-33028 Against Standard Strains Tested in LGCI

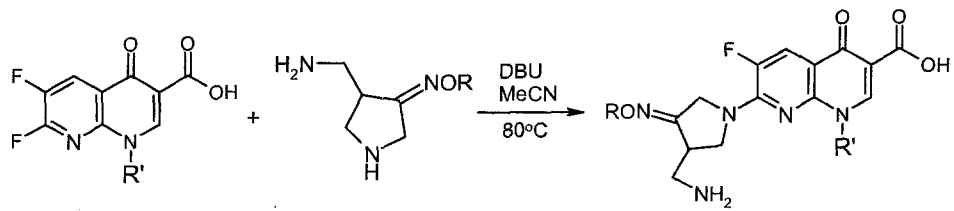
No.	Strains	KR-33028	Imipenem
1	S. aureus 6538	0.063	0.016
2	S. aureus giorgio	0.031	0.008
3	S. aureus 77	0.13	0.063
4	S. aureus 29213A	0.031	0.016
5	S. aureus 241	2	1
6	S. epidermidis 241	1	0.5
7	S. pneumonia PN010	0.063	0.13
8	S. Pneumonia PN020	0.013	0.25
9	E. faecalis 29212	1	1
10	E.coli 10536	4	0.13
11	E.coli 3190Y	1	0.063
12	E.coli 851E	4	0.063
13	E.coli EM1 1193E	8	0.13
14	E.coli EM3 3455E	8	0.13
15	E.coli EM9 2639E	8	0.13
16	S. typhimuriu 14028	8	0.13
17	K. pneumonia 2011E	16	0.13
18	K. aerogenes HV-1 1976E	16	0.13
19	K. aerogenes K1+ 1082	16	0.13
20	P. vulgaris 6059	8	0.5
21	M. morganii 1375E	4	1
22	C. freundii 8090	4	0.25
23	C. diversus 2046E	4	0.13
24	E. cloacae +VE 1194E	12	0.25
25	E. cloacae P99	8	0.13
26	S. marcescens 1826E	32	1
27	A. calcoacetic 15473	8	0.25
28	M. catarrhalis 25240	0.031	0.008
29	M. catarrhalis MCA027	0.13	0.031
30	P. aeruginosa 1912E	>64	1
31	P. aeruginosa 6065Y	>64	2

#### 4. 항MRSA형 퀴놀론

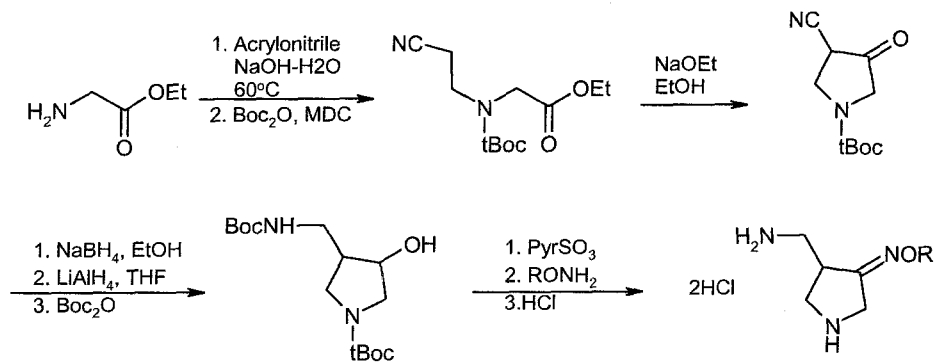
##### 가. 연구수행내용

##### (1) 합성경로 및 그 중간체의 합성법 및 향후계획

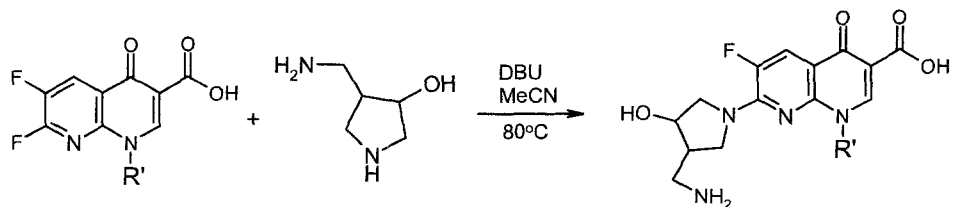
Scheme 34 및 36에 있는 퀴놀론 모핵 외에 Figure 11의 여러 가지 모핵 및 기타 여러 가지의 모핵들을 사용하여 7번 위치에 pyrrolidine 유도체를 치환시켜 화합물들을 합성하여 보았다. Pyrrolidine 유도체들은 Scheme 25 및 Scheme 37에 보이는 방법을 사용하여 합성하였다. 각각의 유도체 중 대표적인 1가지씩의 MIC 결과를 아래 표 30 (화합물 1a, 2a)에 나타내었다. MRSA에 대한 항균력은 ciprofloxacin보다는 뛰어난 항균력을 ( $MIC_{50}$ ; 1-2)보여주고 있고 전에 발표한 piperidine 계통보다는 2-4배 정도 MRSA에서 더 나은 활성도를 보여줌을 알 수 있었다. 따라서 향후에는 pyrrolidine 유도체에 대한 탐구를 더 시도하여 볼 예정이다.



Scheme 34

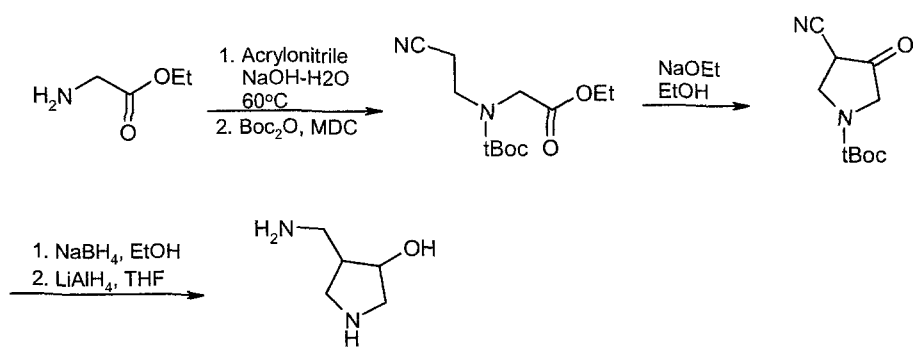


Scheme 35



Scheme 36





Scheme 37

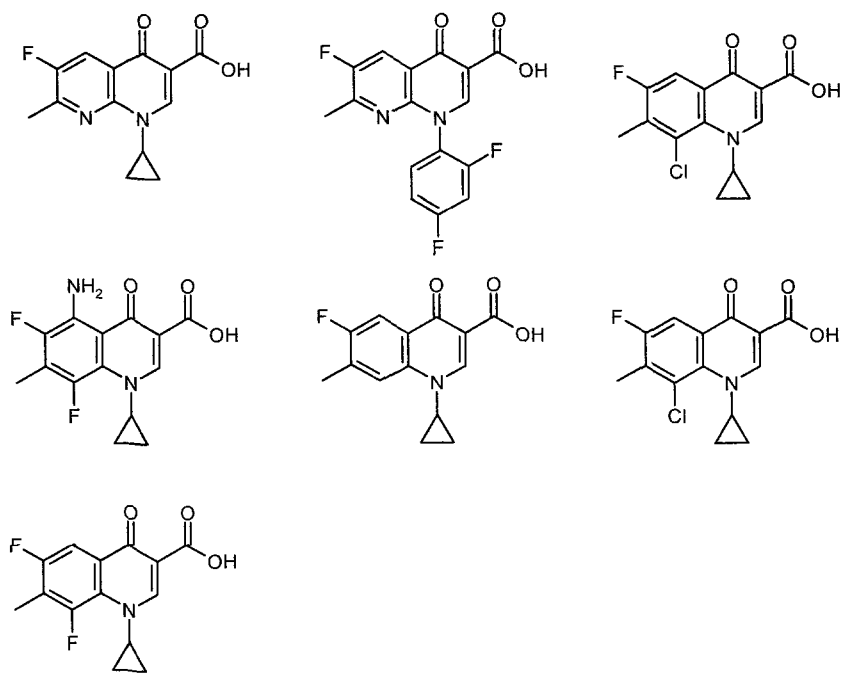


Figure 11

표 30. Pyrrolidine 유도체의 시험관내 (*in vitro*) 항균력 (MIC, ug/ml)

		화합물 1a	화합물 2a	CFLX
<i>S. aureus</i>	6538p	0.13	<0.008	0.13
<i>S. aureus</i>	giorgio	0.13	<0.008	0.25
<i>S. aureus</i>	77	0.13	0.016	0.25
<i>S. aureus</i>	241	1	2	64
<i>S. epidermidis</i>	887E	0.063	<=0.008	0.13
<i>S. epidermidis</i>	178	2	2	128
<i>E. faecalis</i>	29212	0.25	0.031	0.5
<i>B. subtilis</i>	6633	0.063	0.016	0.031
<i>M. luteus</i>	9341	0.031	1	2
<i>E. coli</i>	10536	0.25	<0.008	0.016
<i>E. coli</i>	3190Y	0.13	<0.008	<=0.008
<i>E. coli</i>	851E	0.5	0.031	<=0.008
<i>E. coli</i>	TEM3 3455E	4	0.5	0.25
<i>E. coli</i>	TEM5 3739E	2	0.25	0.13
<i>E. coli</i>	TEM9 2639E	2	0.13	0.016
<i>P. aeruginosa</i>	1912E	4	0.5	0.25
<i>P. aeruginosa</i>		8	1	0.25
<i>P. aeruginosa</i>	10415	>128	8	4
<i>P. aeruginosa</i>	6065Y			
<i>A. calcoaceticus</i>		0.5	0.25	0.25
<i>A. calcoaceticus</i>	15473	0.5	0.031	0.031
<i>C. diversus</i>		1	0.13	0.016
<i>C. diversus</i>	2046E	0.25	0.016	<=0.008
<i>E. cloacae</i>	1194E	2	0.5	0.13
<i>E. cloacae</i>	P99	1	0.13	0.016
<i>K. aerogenes</i>		8	2	0.031
<i>K. aerogenes</i>	1976E	8	2	0.063
<i>K. aerogenes</i>		4	0.0	0.031
<i>K. aerogenes</i>	1082E		63	
<i>P. vulgaris</i>	6059			
<i>S. marcescens</i>				
<i>S. marcescens</i>	1826E			
<i>S. typhimurium</i>	14028			

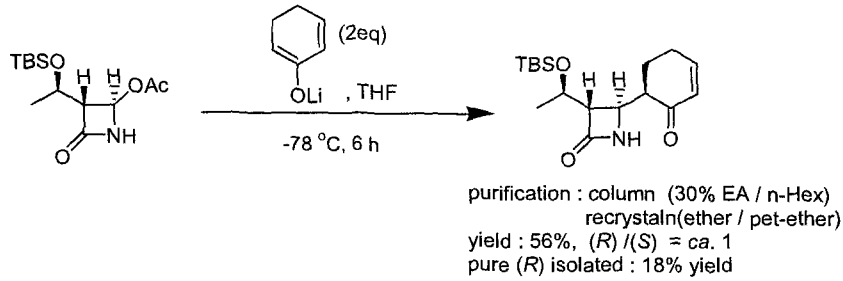
CFLX; ciprofloxacin

*S. aureus* 241; MRSA

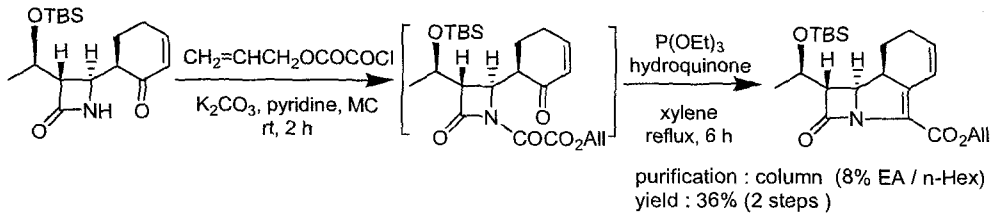
## 5. Trinem에 관한 연구

### 가. Coupling

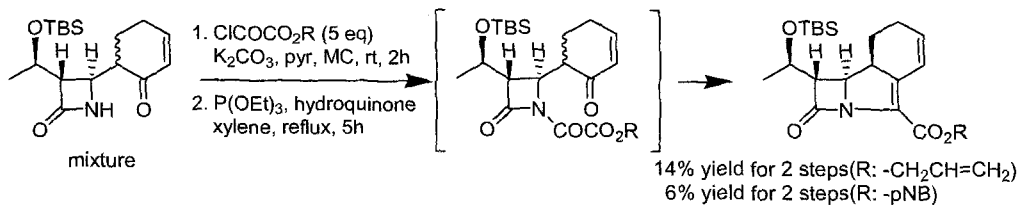
우선 cyclohexenylation을 수행하는 데에 많은 시간을 소비하여야 했다. lithium enolate를 통한 반응에서 혼합물을 47%로 얻었으나, 이것을 재결정하여 원하는 (*R*) 부분입체이성질체는 순수하게 얻을 수 있었으나 전체적 수율은 18%이었다.



이것을 고리화하여 불포화 세고리  $\beta$ -Lactam를 얻는 것은 수율이 낮은 것을 제외하고는 별 문제가 없었다.

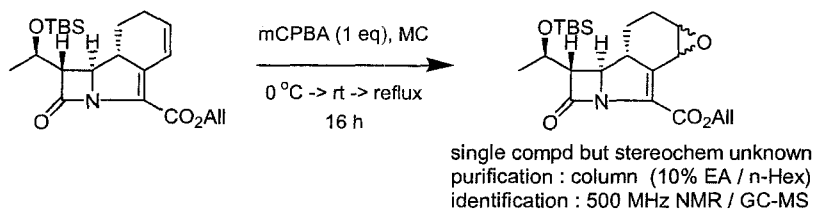


그러나, 실제로는 위의 product의 분리에 많은 시간이 소요하였으므로  $\alpha$  및  $\beta$  이성질체를 분리하지 않은 혼합물에 고리화 반응을 한 다음 생성물을 분리하였다. 이때 수율은 더 낮았으나, 시간을 많이 절약할 수 있었으며, 뒤에 언급되는 halogenation에서 이중결합에 대한 걱정을 줄이기 위하여 pNB 유도체도 합성하였다. 그러나 allyl기보다 ring형성 반응의 반응성이 떨어졌다. 특히 첫번째 반응은 역시 정량적으로 진행이 되었으나 두 번째 반응에서 yield가 상당히 나빴다.

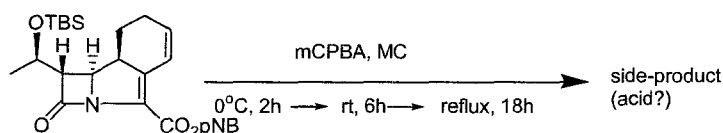
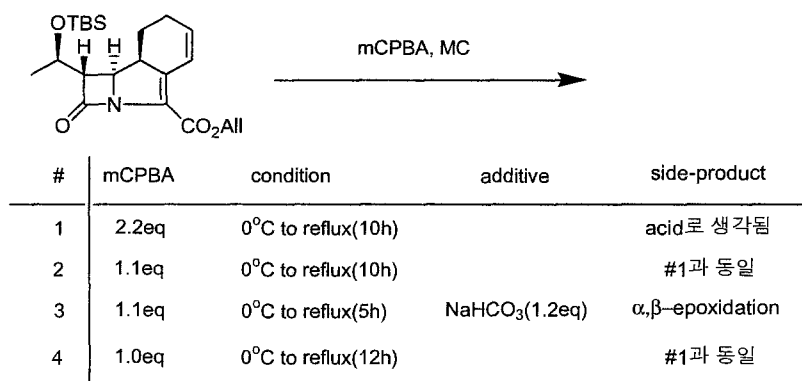


## 나. Epoxidation

$\alpha$ -이성질체는 epoxidation이 문제없이 진행되었다.

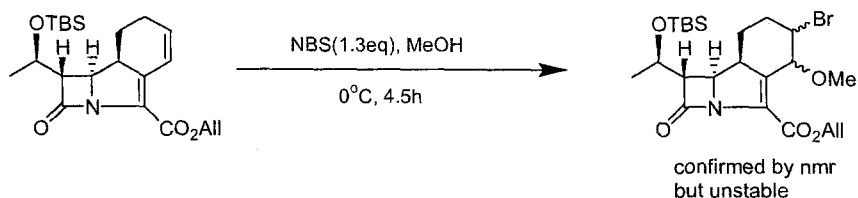


그러나  $\beta$ -이성질체는 epoxidation을 진행시킬 수 없었다. 대표적인 결과를 다음에 요약하였다.

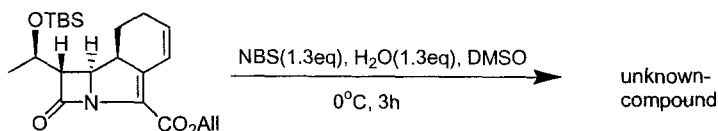


## 다. Halogenation

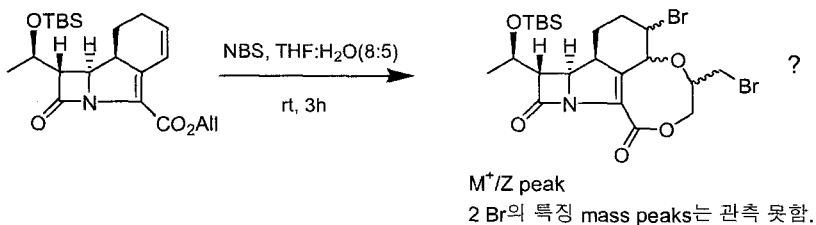
직접 bromo ether를 얻는 반응을 진행하였다. 생성물은 NMR과 mass data로 bromination이 진행되었음을 알 수 있었으나, 불안정하여 대부분은 debromination이 진행되어 major product로 Br이 떨어진 것과 같은 mass data를 보여줌을 알 수 있었다.



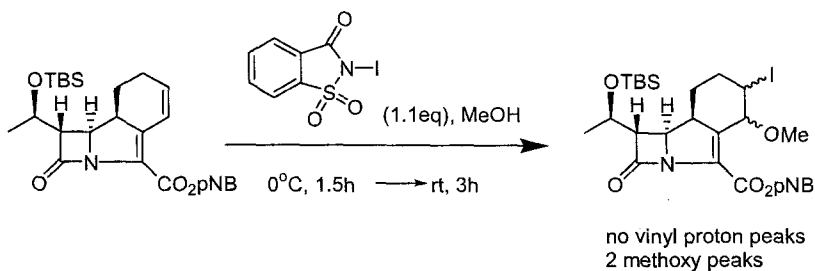
그래서 bromohydrin을 얻을 수 있는 *in situ* 반응을 시도하였으나 성공적이지 않았다.



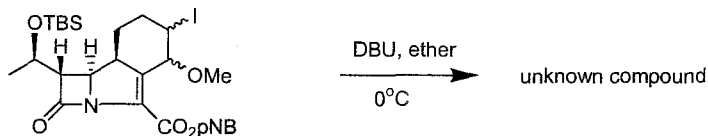
Co-solvents로 THF를 이용하여 반응을 진행시켰더니 polar한 것이 생겨서 column 분리하여 mass를 확인하였는데 mass는 양 쪽의 olefin에서 반응이 진행된 것과 동일한 data를 보였으나 Br이 두개 있을 때 보이는 1:2:1의 특징적인 mass peaks는 관측되지 않았다.



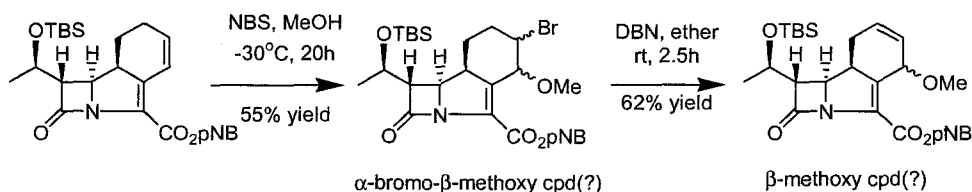
pNB 화합물로 역시 같은 반응을 진행하였다.



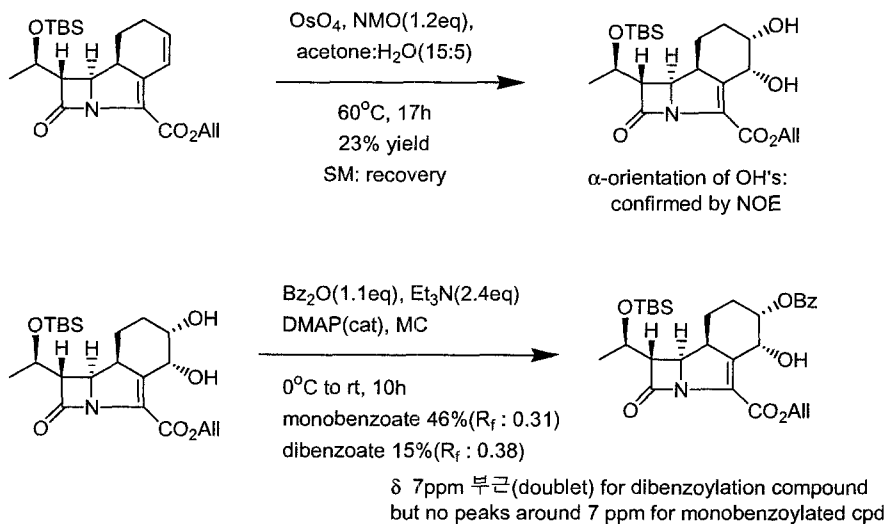
분리후 DBU를 이용하여 iodine을 elimination하는 반응을 진행하였으나 결과를 확인할 수 없었다.



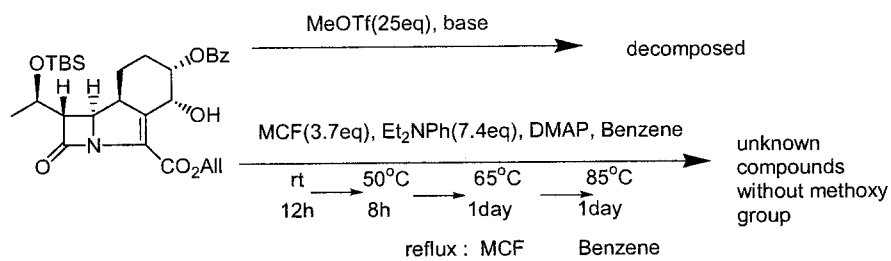
그래서 반응을 더 낮은 온도로 다음과 같이 진행하였는데, 첫 반응의 경우는 원하는 olefin 의 proton peaks가 사라지고 원하는 곳에서 반응이 진행되었다. 그리고 두 번째 반응은 TLC상에서 20% EA/n-Hexane에서 bromine-compound의 경우 R<sub>f</sub>가 0.2부근 (황색 발색)인데 비해서 훨씬 non-polar한 0.5부근 (붉은 발색)에 나타나는 spot에 대해서 분리하였다. 그외에 다른 것은 생기지 않았다. 그런데 예전에 해당 olefin 의 영역에 동일한 proton peaks가 나타나는 것을 확인하였다. mass data는 일치하였다.



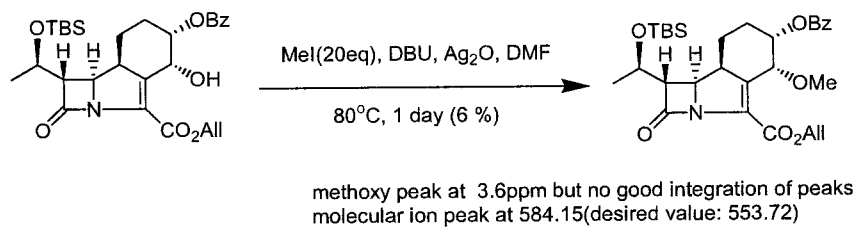
#### 라. Dihydroxylation using OSO<sub>4</sub>



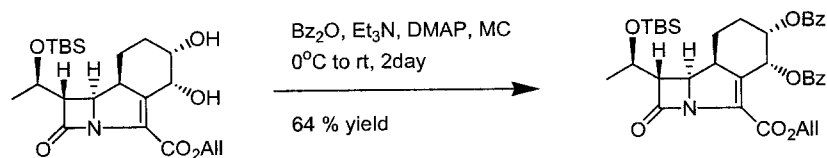
그러나 남아 있는 hydroxy group을 methylation하는 데에 아주 많은 여러 조건을 써 보았지만 성공하지 못 하고 있다.



그리고 수없이 silver-assisted methylation도 시도하였으나 성공적이지 않았다. 단 하나 이상한 결과를 얻은 것은 다음과 같다.



다음에 Pd 촉매하에서 치환반응을 수행하고자 dibenzoate도 합성하였다.



## 제 2 절 실험 내용

$^1\text{H}$  NMR spectra 및  $^{13}\text{C}$  NMR spectra는 Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker AM-300 (300 MHz) 그리고 AMX-500 (500 MHz) spectrometer를 사용하여 얻었으며 내부 표준물질로 TMS (tetramethylsilane)를 사용하여 chemical shift를 결정하였다. 또한 chemical shift의 다중도 (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, br = broad, m = multiplet), 짝지음 상수 등을 나타내었다.

Infrared spectra (IR)는 Bio-Rad Win IR spectrometer를 사용하여 얻었고, high resolution mass spectra는 VG QUATTRO quadrupole tandem Micromass Autospec Mass spectrometer를 사용하여 electron impact (EI), chemical ionization (CI) 또는 fast atom bombardment (FAB) 형태로 측정하였다. 또한 녹는점 (melting point)은 Thomas-Hoover capillary melting apparatus로 측정되었으며, 측정된 값들은 보정하지 않았다.

유기금속을 포함하는 모든 반응들은 질소와 아르곤 기류에서 반응을 진행하였다. Tetrahydrofuran과 diethyl ether는 sodium과 benzophenone 중에서 증류하여 정제하였고, dichloromethane과 dimethyl sulfoxide는 calcium hydride 중에서 증류하여 사용하였다. 그 외의 용매들도 필요에 따라 정제하여 사용하였다.

TLC plate는 Merck 60 F254 precoated silica gel plate를 사용하였으며, 관 크로마토그래피용 실리카겔은 Merck 230~400 mesh를 사용하였다.

MPLC는 254 nm 검출기가 부착된 Buchi 688 chromatograph를 이용하였다.

### *trans*-2,4-Pentadienoic acid (2)의 합성

3-구 플라스크에 pyridine (50 mL)을 첨가하고 malonic acid (104.00 g, 1.0 mol)를 2번에 걸쳐 가한 후 다시 pyridine (55 ml)을 가하였다. 상온에서 acrolein (75.00 mL, 1.13 mol)을 서서히 가하고 30분간 교반하였다. 반응액이 연한 노란색을 띠기 시작한 후부터 1시간동안 환류 교반하여 반응을 종결하고 반응액을 냉각하여 얼음물 (500 g)에 가하고 진한  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (65 mL)를 천천히 가하여 산성화하였다. 수용액층을 dichloromethane으로 세번 추출하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 용액이 절반이 남도록 감압 농축하였다. 반응액을  $10^\circ\text{C}$ 로 냉각하여 형성된 결정을 여과하여 연한 노란색의 고체상의 목적물 2를 얻었다.

수율 52.10 g (53%)

TLC  $R_f$  = 0.15 (EtOAc/Hex, 1/1)

$^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 (t,  $J$  = 10.2 Hz, 2H), 6.15 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 7.55 (q,  $J$  = 11.1, 15.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 118.8, 122.4, 135.4, 145.4, 170.0.



MS (EI, 70 eV)  $m/z$  98 (M<sup>+</sup>) 84 (35), 51 (33), 49 (100).

### ***trans*-2,4-Pentadien-1-ol (3)의 합성**

*trans*-2,4-Pentadienoic acid (2) (50.00 g, 0.51 mol)를 무수 diethyl ether (250 mL)에 녹이고 LiAlH<sub>4</sub> (24.00 g, 0.64 mol)를 diethyl ether (650 mL)에 녹여 서서히 가하였다. 반응액을 1시간 동안 환류 교반하고 상온에서 다시 1시간동안 교반한 후 반응이 완결되면 물을 서서히 주입하면서 과량의 LiAlH<sub>4</sub>를 분해시켰다. 반응액에 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 서서히 가하여 맑은 용액이 되면 diethyl ether층을 분리하고 수용액층을 diethyl ether로 역추출하여 유기층과 합하였다. 이것을 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하여 감압 농축한 후 감압 증류 (86~88°C/66 mmHg)하여 목적물 3을 얻었다.

수율 23.62g (55%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc/Hex, 1/3)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.08~5.23 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.15~6.42 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 62.9, 119.6, 130.7, 131.4, 140.1.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  84 (M<sup>+</sup>), 67 (20), 55 (36), 43 (100).

### ***trans*-2,4-pentadienyl bromide (4)의 합성**

*trans*-2,4-Pentadien-1-ol (3) (26.20 g, 0.31 mol)에 무수 diethyl ether (300 mL)를 가하고 0°C로 냉각한 후 phosphorus tribromide (89.71 mL, 0.93 mol)를 서서히 적가하여 교반하였다. 2시간 후 얼음물에 반응액을 가하고 10분간 교반한 후 diethyl ether층을 분리하여 물층을 diethyl ether로 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 감압 증류 (76~78°C/93 mmHg)하여 목적물 4를 얻었다.

수율 25.68 g (56%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/15)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.02 (d, *J* = 7.2 Hz, H), 5.14~5.32 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 6.26~6.38 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 33.1, 120.0, 123.8, 133.9, 137.0.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  147 (M<sup>+</sup>) 84 (13), 43 (100), 41 (11).

### ***trans*-2,4-Pentadienyl(1-phenylethyl)amine (5)의 합성**

(*N*)-Benzylmethylamine (2.90 g, 23.93 mmol)을 무수 dichloromethane에 녹이고 0°C로 냉각한 후 *trans*-2,4-pentadienyl bromide (4) (7.04 g, 47.86 mmol)를 무수

dichloromethane에 녹인 용액을 서서히 적가하고 동온도에서 1시간 교반하였다. 반응온도를 실온으로 조절하여 2시간동안 교반한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 유기층을 감압 농축하여 목적물 5를 얻고 이를 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

수율 4.47 g (90%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.2 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.62 (bs, 1H), 3.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.81 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.01~5.20 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.07~6.43 (m, 2H), 7.22~7.37 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 24.2, 49.0, 57.5, 116.3, 126.9, 128.4, 132.0, 132.6, 136.7, 145.3.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 187 (M<sup>+</sup>), 146 (13), 88 (24), 43 (100).

#### ***N*-(*trans*-2,4-Pentadienyl)-*N*-(1-phenylethyl)acrylamide (6)의 합성**

화합물 5 (1.0 g, 5.35 mmol)를 무수 dichloromethane에 녹이고 pyridine (0.87 mL, 10.62 mmol)을 가하여 0°C로 냉각한 후 acryloyl chloride (1.13 mL, 13.32 mmol)를 dichloromethane에 녹인 용액을 서서히 적가하였다. 1시간동안 교반한 후 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 물, 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하여 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 6을 얻었다.

수율 1.01 g (78%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.59~3.88 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.69 (t, *J* = 5.5, 6.9 Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 6.13~6.26 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.19~7.42 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 16.6, 44.7, 51.3, 117.4, 127.4, 128.3, 130.4, 132.2, 135.7, 166.6.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 241 (M<sup>+</sup>), 136 (36), 105 (72), 82 (88), 55 (100).

#### **2-(1-Phenylethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-3-isoindolone (7)의 합성**

화합물 6 (760 mg, 3.15 mmol)을 methanol (80 mL)에 녹이고 autoclave에서 160~180°C를 유지하면서 18시간 동안 교반하였다. 반응용기를 냉각하여 감압하에서 용매를 제거하고 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 7을 얻었다.

#### **7a (*cis* isomer)**

수율 486 mg (64%)

TLC Rf = 0.20 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.91~2.07 (m, 3H), 2.63 (dd, J = 3.3, 9.4 Hz, 1H), 2.68~2.85 (m, 2H), 3.41 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.25~5.54 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.23~7.34 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.9, 20.1, 21.2, 31.4, 40.6, 46.6, 48.0, 126.4 (d), 126.8, 128.0, 129.3, 139.9, 174.7.

MS (EI, 70 eV) m/z 241 (M+), 226 (61), 150 (26), 105 (100), 80 (41), 79 (68), 77 (67).

### 7b (*trans* isomer)

수율 239 mg (31%)

TLC Rf = 0.25 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.77 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 1.88~2.05 (m, 3H), 2.12~2.30 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.54~2.67 (m, 3H), 2.90 (dd, J = 3.9, 9.6 Hz, 2H), 3.01~3.12 (m, 2H), 5.48 (dd, J = 6.5, 7.1 Hz, 2H), 5.69 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.26 ~7.29 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.6, 16.1 (d), 20.2, 21.4, 21.7 (d), 25.8, 31.3, 39.2 (d), 40.6, 44.9, 46.0 (d), 46.7, 48.3, 125.2 (d), 126.3, 126.4, 126.6, 126.8, 126.9, 127.0, 128.1, 129.3, 139.8, 174.1, 174.7.

MS (EI, 70 eV) m/z 241 (M+), 226 (61), 120 (29), 105 (100), 79 (59), 77 (66), 43 (73).

### Isopropyl-(*trans*-2,4-pentadienyl)amine (8)의 합성

Isopropylamine (5.00 g, 84.59 mmol)에 dichloromethane (100 mL)을 가하고 *trans*-2,4-pentadienyl bromide (4) (24.87 g, 169.18 mmol)를 dichloromethane (50 mL)에 녹인 용액을 0 °C에서 서서히 적가하였다. 반응이 완결되면 용매를 저온에서 절반 정도 제거한 후 정제함 없이 다음 반응에서 사용하였다.

### N-Isopropyl-N-(*trans*-2,4-pentadienyl)acrylamide (9)의 합성

N-Isopropyl-(*trans*-2,4-pentadienyl)amine (8)을 0°C로 냉각한 후 반응액에 triethylamine (21.69 mL, 169.18 mmol)을 서서히 가하고 acryloyl chloride (17.88 mL, 211.48 mmol)를 무수 dichloromethane (50 mL)에 녹여 적가하였다. 반응이 완결 되면 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 물, 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 9를 얻었다.

수율 12.64 g (62%, 2 steps)

TLC R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.82 (q, *J* = 10.4, 15.0 Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.35~6.62 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.3, 47.4, 50.2, 116.7, 124.5, 147.5, 132.1, 133.0, 138.3, 166.8.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 241 (M<sup>+</sup>).

### 2-Isopropyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-isoindolone (10)의 합성

화합물 **9** (10.00 g, 55.78 mmol)에 methanol (500 mL)을 가하고 160~180 °C autoclave에서 18시간 반응을 진행시켰다. 반응액을 감압 농축하고 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **10**을 얻었다.

수율 9.01 g (90%)

#### 10a (*cis* isomer)

TLC R<sub>f</sub> = 0.1 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.60~2.00 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 6.5, 8.4 Hz, 1H), 4.35 (dq, *J* = 6.9, 9.1 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.81 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.1, 25.6, 41.2, 44.3, 46.1, 50.9, 128.9, 130.3, 174.6.

#### 10b (*trans* isomer)

TLC R<sub>f</sub> = 0.15 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.40~1.60 (m, 1H), 2.00~2.30 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.35 (dq, *J* = 7.1, 9.5 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.80 (m, 1H).

### 5-(1-Phenylethyl)perhydrooxireno[2,3-*e*]isoindol-4-one (11)의 합성

화합물 **7a** (5.00 g, 20.72 mmol)를 무수 dichloromethane (40 mL)에 녹이고 Dean-Stark 장치 후 *m*CPBA (7.15 g, 42.44 mmol)를 가하여 환류 교반하였다. 2시간 후 반응액을 냉각하고 포<sup>3</sup>화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 반응을 종결한 후 dichloromethane으로 희석하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 (**11a**:**11b** = 1: 3)을 얻었다.

### 11a (-에폭시 화합물)

수율 1.22 g (23%)

TLC  $R_f$  = 0.2 (EtOAc/Hex, 3/1)

$^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.92 (m, 1H), 1.50 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.63~1.76 (m, 2H), 2.02~2.27 (m, 2H), 2.70 (dd,  $J$  = 4.1, 9.0 Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J$  = 4.1, 9.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.40 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.45 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.21~7.29 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 16.0, 17.7, 22.3, 29.8, 39.1, 43.0, 48.3, 50.1, 52.4, 126.5, 127.1, 128.2, 139.4, 174.9.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  257 (M+), 242 (53), 105 (100), 91 (52), 79 (64), 77 (77).

### 11b (-에폭시 화합물)

수율 3.89 g (73%)

TLC  $R_f$  = 0.5 (EtOAc/Hex, 3/1)

$^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.60~1.98 (m, 4H), 2.56 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.72 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 3.46 (dd,  $J$  = 7.9, 10.6 Hz, 1H), 5.47 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15.7, 16.2, 20.6, 30.1, 39.1, 44.1, 48.8, 52.4, 54.2, 126.5, 127.4, 28.4, 140.1, 174.1.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  257 (M+), 242 (92), 166 (51), 105 (100), 104 (70), 79 (65), 77 (66).

### 4-Hydroxy-5-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1-isoindolone (12)의 합성

에폭시 화합물 **11b** (186 mg, 0.72 mmol)를 methanol에 녹이고 0°C로 냉각한 후  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 를 가하여 실온으로 승온하였다. 2시간 동안 반응을 진행시키고 포화  $\text{NaHCO}_3$ 를 가한 후 methanol을 제거하고 ethyl acetate로 2회 추출 후 소금물로 세척하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 여액을 감압 농축하고 얻어진 혼합물을 판 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **12**를 얻었다.

수율 153 mg (95%)

TLC  $R_f$  = 0.15 (EtOAc/Hex, 3/1)

$^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.50 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.97 (dd,  $J$  = 3.3, 13.0 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 2.59 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 2.76 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 2.86 (td,  $J$  = 3.3, 9.4 Hz, 1H), 2.99 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 3.29 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 5.47 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.28~7.33 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.6, 20.8, 24.4, 39.4, 41.5, 43.6, 48.9, 55.9, 73.2, 82.3, 126.7, 127.1, 128.2, 139.8, 173.5.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 289 (M<sup>+</sup>).

#### 5-Methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,4-isoindole-1-one (13)의 합성

Trifluoroacetic anhydride (0.14 mL, 1.00 mmol)에 무수 dichloromethane (1 mL)을 가하고 78°C로 냉각한 후 DMSO (0.11 mL, 1.50 mmol)를 서서히 적가하였다. 30분 후 메톡시 알코올 화합물 **12** (145 mg, 0.50 mmol)를 무수 dichloromethane (1 mL)에 녹여 위의 용액에 서서히 가하고 30분간 교반하였다. 반응액에 TEA (0.27 mL, 2.11 mmol)을 가하고 동 온도에서 1시간 교반한 후 포화 NH<sub>4</sub>Cl를 가하여 반응을 종결하였다. 반응액을 ethyl acetate로 추출하고 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **13**을 얻었다.

수율 141 mg (99%)

TLC *R<sub>f</sub>* = 0.4 (EtOAc/Hex, 3/1)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (td, *J* = 3.8, 12.8 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.44 (dd, *J* = 2.2, 14.2 Hz, 1H), 2.84 ~ 2.98 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.63 ~ 3.75 (m, 2H), 5.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.12 ~ 7.33 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21.5, 22.8, 34.5, 44.1, 49.2, 51.5, 78.4, 79.7, 84.1, 126.3, 127.2, 135.5, 173.2, 201.9.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 287 (M<sup>+</sup>).

#### 4-Hydroxy-1-oxo-2-(1-phenylethyl)perhydro-5-isoindolyl acetate (14)의 합성

에폭시 화합물 **11b** (3.00 g, 11.65 mmol)를 acetic acid (6 mL, 116.54 mmol)에 녹이고 titanium isopropoxide (1.79 mL, 5.83 mmol)를 상온에서 첨가하여 32°C에서 6시간 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인하고 acetic acid를 감압하에서 증류 제거한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 중화하였다. 반응액을 ethyl acetate로 2회 추출하고 물, 소금물로 세척한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **14**를 얻었다.

수율 3.36 g (91%)

TLC *R<sub>f</sub>* = 0.28 (EtOAc/Hex, 1/3)

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (dd, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.07~2.14 (m, 2H), 2.36 (d, *J* =

6.6 Hz, 1H), 2.52 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.87 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.99 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 5.1, 10.0$  Hz, 1H), 4.43 (td,  $J = 3.7, 10.4$  Hz, 1H), 5.38 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16~7.32 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15.7, 20.7, 21.0, 26.4, 41.1, 41.6, 43.7, 49.1, 72.2, 75.8, 126.8, 127.3, 128.3, 139.9, 170.8, 173.5.

IR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1661, 1740, 2873, 2954, 3006, 3362  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_4$  317.1627, found 317.1629.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 68.1; H, 7.3; N, 4.4. Found: C, 67.9; H, 7.2; N, 4.5.

#### 4-Methoxy-1-oxo-2-(1-phenylethyl)perhydro-5-isoindolyl acetate (15)의 합성

아세트시 알코올 화합물 14 (3.00 g, 9.45 mmol)를 무수 DMF (15 mL)에 녹이고 상온에서 iodomethane (4.76 mL, 75.62 mmol)과 silver oxide (3.72 g, 16.07 mmol)를 가한 후 44시간 교반하였다. 반응완결 후 반응액을 dichloromethane으로 희석하고 생성되는 노란색의 고체를 여과하여 감압 농축하였다. 농축액을 ethyl acetate로 희석하고 물과 소금물로 세척하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 유기층을 감압 농축하고 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 15를 얻었다.

수율 3.07 g (98%)

TLC  $R_f = 0.65$  (EtOAc/Hex, 1/3)

$^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (m, 1H), 1.43 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.77 (dd,  $J = 3.0, 12.3$  Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.04~2.21 (m, 2H), 2.34 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.52 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.91 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.96 (s, 3H) 3.29 (dd,  $J = 5.1, 10.0$  Hz, 1H), 4.41 (td,  $J = 3.7, 10.4$  Hz, 1H), 5.38 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.14~7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15.5, 21.2, 21.9, 26.5, 41.7, 42.1, 44.7, 49.1, 68.5, 72.2, 76.1, 127.2, 127.9, 128.5, 139.2, 170.7, 173.6.

IR ( $\text{CDCl}_3$ ) 703, 1236, 1435, 1284, 1739  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI) calcd for 331.1784, found 331.1782.

#### 5-Hydroxy-4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1-isoindolone (16)의 합성

메톡시 아세테이트 화합물 15 (3.07 g, 9.26 mmol)를 methanol (20 mL)에 녹이고  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후, sodium methoxide (1.01 g, 18.52 mmol)를 가하고  $10^\circ\text{C}$ 로 승온하였다. 1시간 후 반응을 종결하고 반응액을 감압농축한 후 ethyl acetate로 희석하여 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압 농축하여

얻어진 혼합물을 판 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **16**을 얻었다.

수율 2.45 g (91 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.3 (100% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.77 (dd, *J* = 3.0, 12.3 Hz, 1H), 2.04~2.21 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.96(s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 1H), 4.41 (td, *J* = 3.7, 10.4 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14~7.33 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.5, 21.2, 21.9, 26.5, 41.7, 42.1, 44.7, 49.1, 68.7, 72.2, 76.1, 127.2, 127.9, 128.5, 139.2, 173.6, 201.3.

IR (CDCl<sub>3</sub>) 1243, 1374, 1692, 1743, 3464 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI) calcd for 289.1678, found 289.1677.

#### 4-Methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole-dione (**17**)의 합성.

Trifluoroacetic anhydride (0.59 mL, 4.15 mmol)를 무수 dichloromethane (6 mL)에 녹이고 78°C로 냉각한 후 DMSO (0.45 mL, 6.22 mmol)를 가한 후 30분간 교반하였다. 메톡시 알코올 화합물 **16** (600 mg, 2.07 mmol)을 무수 dichloromethane (2 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가한 후 다시 30분 교반하고 TEA (1.12 mL, 8.71 mmol)을 서서히 가하였다. 1시간 후 포화 NH<sub>4</sub>Cl를 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 2회 추출한 후 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>과 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 판 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **17**을 얻었다.

수율 535 mg (90%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (100% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.24~2.33 (m, 2H), 2.40~2.57 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 5.3, 10.3 Hz, 1H), 5.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25~7.35 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.1, 23.9, 36.9, 41.4, 42.8, 44.1, 49.0, 59.0, 83.0, 127.0, 127.7, 128.5, 139.9, 172.8, 208.7.

HRMS (EI) calcd for 287.1521, found 287.1521.

#### 2-Isopropyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-3-isoindolone (**18**)의 합성

화합물 **10a** (1.1 g, 6.14 mmol)를 dichloromethane에 녹이고 Dean-Stark 장치 후 *m*CPBA (2.12 g, 12.28 mmol)를 가하여 환류 교반하였다. 2시간 후 반응액을 냉각하고 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>를 가하여 반응을 종결하여 dichloromethane으로 2회 추출한



후 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 (**18a**:**18b** = 1:2)을 얻었다.

수율 1.11 g (93%)

#### **18a (-에폭시 화합물)**

TLC R<sub>f</sub> = 0.45 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.41 (td, *J* = 4.5, 12.8 Hz, 1H), 1.62~1.79 (m, 2H), 2.07~2.21 (m, 2H), 2.69 (dq, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.41 (quin, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 18.1, 19.5, 19.8, 22.7, 30.1, 39.6, 42.1, 42.5, 50.6, 53.0, 174.9.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 195 (M<sup>+</sup>).

#### **18b (-에폭시 화합물)**

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.64~1.98 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 1.6, 10.2 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 4.37 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.9, 19.1, 19.7, 20.3, 29.8, 39.0, 43.3, 43.5, 52.3, 54.3, 173.5.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 195 (M<sup>+</sup>).

### **4-Hydroxy-2-isopropyl-1-oxoperhydro-5-isindolyl acetate (19)의 합성**

-에폭시 화합물 **18b** (690 mg, 3.53 mmol)를 화합물 **14**에서와 같은 방법으로 반응을 진행하여 목적물 **19**를 얻었다.

수율 801 mg (89%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.3 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.85 (dd, *J* = 3.7, 12.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.77 (bs, 1H), 3.19 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.33 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (dq, *J* = 3.9, 7.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 19.6, 20.7, 21.1, 26.6, 40.5, 42.0, 42.4, 43.1, 72.7, 76.0, 171.0, 173.2.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  255 (M<sup>+</sup>).

### 2-Isopropyl-4-methoxy-1-oxoperhydro-5-isoindolyl acetate (20)의 합성

아세트시 알코올 화합물 **19** (435 mg, 1.70 mmol)를 **15**에서와 같은 방법으로 반응을 진행하여 목적물 **20**을 얻었다.

수율 394 mg (86%)

TLC  $R_f$  = 0.4 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.11 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (dq,  $J$  = 4.1, 9.0 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.51 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 2.87 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.17 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.24 (td,  $J$  = 4.5, 10.2 Hz, 1H), 4.38 (quin,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.69 (dq,  $J$  = 4.1, 6.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 19.4, 19.5, 20.6, 21.1, 27.0, 39.4, 41.9, 42.9, 60.6, 75.2, 81.6, 169.8, 172.9.

### 5-Hydroxy-2-isopropyl-4-methoxyperhydro-1-isoindolone (21)의 합성

메톡시 아세테이트 화합물 **20** (200 mg, 0.74 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹이고 0°C로 냉각한 후 sodium methoxide (80 mg, 1.48 mmol)를 가하여 화합물 **16**과 같은 방법으로 반응을 진행시켜 목적물 **21**을 얻었다.

수율 164 mg (91%)

TLC  $R_f$  = 0.2 (100% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.10 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (dq,  $J$  = 4.0, 8.9 Hz, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.51 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.82 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.31 (td,  $J$  = 4.5, 10.2 Hz, 1H), 4.34 (quin,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.65 (dq,  $J$  = 4.0, 6.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 19.6, 19.7, 20.9, 29.8, 39.2, 42.3, 42.5, 43.1, 60.7, 73.1, 85.2, 173.6.

### 2-Isopropyl-4-methoxyperhydro-1,5-isoindoledione (22)의 합성

메톡시 알코올 화합물 **21** (873 mg, 3.84 mmol)을 **17**에서와 같은 방법으로 반응하여 목적물 **22**를 얻었다.

수율 744 mg (86%)

TLC  $R_f$  = 0.3 (100% EtOAc)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (q,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 1.98 (m, 1H), 2.26~2.50 (m, 3H), 2.52~2.73 (m, 2H), 3.21 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.40 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19.4, 19.5, 23.5, 36.7, 41.3, 41.4, 42.3, 43.8, 59.1, 83.5, 172.6, 208.6.

#### ***trans*-2,4-Pentadienoyl chloride (23)의 합성**

*trans*-2,4-Pentadienoic acid (2) (24.00 g, 0.25 mol)를 oxalyl chloride (100 mL)에 녹이고 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 중 가스가 모두 제거되면 감압 농축하여 목적물 23을 얻고 정제함 없이 다음 반응에 사용하였다.

수율 18.50 g (52%)

TLC  $R_f = 0.15$  (EtOAc/Hex, 1/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73~5.89 (m, 2H), 6.15 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 7.40 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 120.5, 127.2, 135.9, 154.7, 166.2.

#### ***N*-(1-Phenylethyl)-2-propen-1-amine (24)의 합성**

(*N*)-Benzylmethylamine (31.00 mL, 240 mmol)을 무수 dichloromethane (300 mL)에 녹이고 질소 기류하에서 allyl bromide (10.40 mL, 120 mmol)를 가하였다. 상온에서 12시간 반응시킨 후 포화  $\text{NaHCO}_3$ 와 소금물로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하여 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 화합물 24를 얻었다.

수율 13.4 g (80%)

TLC  $R_f = 0.4$  (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.08 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.79 (q,  $J = 6.5, 13.2$  Hz, 1H), 5.02~5.16 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 7.22~7.32 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24.3, 50.7, 58.7, 116.1, 127.3, 127.4, 128.7, 136.4, 147.4.

#### ***N*-Allyl-*N*-(1-phenylethyl)-*trans*-2,4-pentadienamide (25)의 합성**

아민 화합물 24 (15.00 g, 93.02 mmol)를 무수 dichloromethane에 녹이고 0°C로 냉각한 후 pyridine (14.14 mL, 175 mmol)을 가하고 동온도에서 *trans*-pentadienoyl chloride (23) (186 mmol)를 무수 dichloromethane (250 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가하였다. 2시간 후 반응액에 얼음물 (170 mL)을 가하여 반응을 종결하고 포화  $\text{NaHCO}_3$ 를 가한 후 2회 추출하였다. 수용액층을 diethyl ether로 다시 추출하고 소

금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **25**를 얻었다.

수율 11.30 g (52%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.90 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.2, 16.8 Hz, 2H), 5.26 (dd, *J* = 3.3, 17.1 Hz, 2H), 5.44 (dd, *J* = 10.2, 14.9 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 10.2, 17.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35~7.46 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 16.3, 45.3, 50.9, 116.1, 123.2, 123.8, 127.0, 127.2, 128.1, 135.0, 140.5, 142.7, 166.5.

### 2-(1-Phenylethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1-isoindolone (**26**)의 합성

화합물 **25** (3.10 g, 12.85 mmol)를 methanol (50 mL)에 녹인 후 autoclave에 장치하여 160~180°C에서 20시간 교반하였다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응액을 감압 농축한 후 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **26**을 얻었다.

수율 2.89 g (93%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08~1.30 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.41 (q, *J* = 1.7, 4.8 Hz, 1H), 5.48 (q, *J* = 1.7, 4.8 Hz, 1H), 5.87~6.00 (m, 2H), 7.27~7.36 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20.4, 24.9, 36.1, 41.7, 51.4, 60.0, 126.2, 126.5, 127.3, 134.0, 136.5, 174.9.

MS (EI, 70eV) *m/z* 241(M<sup>+</sup>).

### 5-(1-Phenylethyl)perhydrooxireno[2,3-*e*]isoindol-6-one (**27**)의 합성

화합물 **26a** (2.80 g, 11.60 mmol)를 benzene (12 mL)에 녹이고 *m*CPBA (4.00 g, 23.20 mmol)를 가하여 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 냉각하고 dichloromethane으로 희석한 후 15% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>수용액과 포화 NaHCO<sub>3</sub> 소금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여과액을 감압 농축하고 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **27**을 얻었다.

수율 2.87 g (95%)

### 27a (-에폭시 화합물)

TLC Rf = 0.1 (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (dt,  $J$  = 1.8, 4.8 Hz, 1H), 1.28 (dd,  $J$  = 4.0, 12.5 Hz, 1H), 1.46 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.54~2.13 (m, 3H), 2.40 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J$  = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 3.22~3.50 (m, 3H), 5.49 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.20~7.34 (m, 5H)

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 20.5, 21.8, 23.5, 35.9, 51.3, 52.7, 59.8, 63.6, 126.3, 126.7, 127.5, 136.1, 174.8.

### 27b (-에폭시 화합물)

TLC Rf = 0.3 (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (dt,  $J$  = 1.5, 6.1 Hz, 2H), 1.50 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.70~1.79 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.54 (dd,  $J$  = 4.4, 9.8 Hz, 1H), 3.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.18~3.33 (m, 2H), 3.43 (dd,  $J$  = 1.1, 3.9 Hz, 1H), 5.48 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.23~7.36 (m, 5H).

## 6-Hydroxy-7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1-isoindolone (28)의 합성

화합물 27b (170 mg, 0.66 mmol)를 methanol (17 mL)에 녹이고 0°C로 냉각한 후 *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.06 mmol)를 가하여 상온으로 승온한 후 1시간 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 가하여 반응을 종결한 후 반응액을 농축하고 ethyl acetate로 희석하여 물과 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 결정 화합물 28을 얻었다.

수율 165 mg (92%)

TLC Rf = 0.2 (EtOAc/Hex, 1/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20~1.27 (m, 2H), 1.51 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.77~1.82 (m, 2H), 2.43~2.56 (m, 3H), 2.90 (bs, 1H), 3.09~3.18 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.66 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.50 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.24~7.32 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 20.2, 22.5, 27.6, 38.8, 48.6, 52.2, 60.7, 77.1, 126.3, 126.9, 127.7, 136.9, 176.5.

## 7-Methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindoledione (29)의 합성

Trifluoroacetic anhydride (0.20 mL, 1.38 mmol)를 무수 dichloromethane (3 mL)에 녹이고 -78°C로 냉각한 후 DMSO (0.15 mL, 2.07 mmol)를 가한 후 30분간 교반하였다. 메톡시 알코올 화합물 28 (200 mg, 0.69 mmol)을 무수

dichloromethane (1 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가한 후 다시 30분 교반하고 TEA (0.34 mL, 2.76 mmol)을 서서히 가하였다. 1시간 후 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **29**를 얻었다.

수율 182 mg (94%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.4 (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.76~1.86 (m, 2H), 2.19 (tt, *J* = 4.6, 16.3 Hz, 1H), 2.42~2.67 (m, 3H), 3.03 (dd, *J* = 4.6, 8.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.52 (q, *J* = 7.2, 13.7 Hz, 1H), 7.28~7.35 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20.1, 28.0, 37.5, 38.8, 49.2, 52.2, 58.7, 61.0, 80.8, 126.5, 127.1, 127.9, 135.9, 174.5, 207.2.

### 2-(1-Phenylethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindole (31)의 합성

화합물 **7a** (500 mg, 2.07 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 녹이고 반응액을 0°C로 냉각한 후 LiAlH<sub>4</sub> (319 mg, 8.30 mmol)를 2번에 걸쳐 가하고 환류 교반하였다. 1시간 후 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 천천히 가하여 반응을 종결한 후 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **31**을 얻었다.

수율 343 mg (73 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.32 (EtOAc/Hex, 3/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.89~1.98 (m, 3H), 2.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 6.1, 9.3 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.27~7.33 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 23.0, 23.1, 26.2, 35.1, 37.3, 58.7, 58.8, 66.0, 126.7, 127.2, 127.6, 128.2, 128.6, 145.8.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 227 (M<sup>+</sup>), 212 (100), 150 (45).

### Benzyl 2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-2-isoindole carboxylate (32)의 합성

화합물 **31** (3.07 g, 13.50 mmol)에 무수 toluene (20 mL)을 가하고 실온에서 CbzCl (2.89 mL, 20.25 mmol)를 가한 후 80°C에서 2시간 가열하였다. 반응 종결 후 실온으로 냉각하고 감압 농축하여 용매를 제거한 후 농축액을 ethyl acetate로 희석하고 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하여

얻은 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **32**를 얻었다.

수율 3.13 g (90%)

TLC Rf = 0.6 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68~1.93 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.31~3.56 (m, 2H), 3.69~3.92 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 5.84 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.46~7.56 (m, 5H).

MS (EI, 70 eV) *m/z* 257 (M<sup>+</sup>), 122 (12), 90 (100), 44 (31).

### Benzyl perhydrooxireno[2,3-*e*]isoindole-5-carboxylate (**33**)의 합성

화합물 **32** (1.52 g, 5.92 mmol)를 무수 dichloromethane (15 mL)에 녹이고 실온에서 *m*CPBA (2.03 g, 11.81 mmol)를 가하여 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 냉각시키고 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 물과 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **33a**, **33b** ( $\alpha$ :  $\beta$  = 1:2)를 얻었다.

#### **33a** ( $\alpha$ -에폭시 화합물)

수율 497 mg (32 %)

TLC Rf = 0.47 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25~1.51 (m, 2H), 1.73 (td, *J* = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.62 (bs, 1H), 3.13~3.26 (m, 3H), 3.44~3.54 (m, 2H), 3.72 (q, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.34 (s, 5H)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21.0 (d), 23.5 (d), 34.5 (d), 35.3 (d), 46.2 (d), 50.9 (d), 52.2 (d), 66.4, 127.6, 128.2, 136.7, 150.7.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 273 (M<sup>+</sup>), 181 (11), 138 (12), 91 (100), 65 (13).

#### **33b** ( $\beta$ -에폭시 화합물)

수율 1.06 g (66%)

TLC Rf = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.84~1.95 (m, 2H), 2.23 (bs, 1H), 2.68 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 3.9, 9.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.38~3.45 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.36 (s, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 19.0, 20.5, 33.1 (d), 36.4 (d), 48.1 (d), 49.0 (d), 51.8, 53.1, 66.4, 127.5, 128.1, 136.6, 154.5.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 272 (M<sup>+</sup>), 91 (100), 65 (29), 41 (22).

**Benzyl 4-hydroxy-5-methoxycarbonyloxyperhydro-2-isoindole carboxylate (34)의 합성**

출발물질 **33b** (615 mg, 2.24 mmol)를 acetic acid (1.30 mL, 22.56 mmol)에 녹이고 titanium isopropoxide (0.43 mL, 1.44 mmol)를 서서히 적가하여 32°C에서 18시간 교반하였다. 반응의 완결 후 acetic acid를 감압 증류하여 제거하고 ethyl acetate로 희석하여 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 소금물로 세척한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **34**를 얻었다.

수율 731 mg (97%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc/Hex, 3/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (m, 1H), 1.74~1.77 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.40~2.55 (m, 2H), 3.19 (sep, *J* = 7.7, 11.0 Hz, 1H), 3.35~3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 8.6, 11.0 Hz, 1H), 4.61 (td, *J* = 4.1, 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.33~7.37 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21.5 (d), 24.9, 36.7 (d), 44.9 (d), 47.3 (d), 49.5 (d), 66.7, 70.8 (d), 76.6 (d), 127.6, 127.8, 128.3, 136.7, 155.2 (d), 170.9 (d).

**Benzyl (4*R*, 5*R*)-4-methoxy-5-methylcarbonyloxyperhydro-2-isoindole carboxylate (35)의 합성**

아세톡시 알코올 **34** (389 mg, 1.17 mmol)를 무수 DMF (2 mL)에 녹이고 iodomethane (0.36 mL, 5.83 mmol)과 silver oxide (407 mg, 1.76 mmol)를 가하여 32°C에서 48시간 교반하였다. 반응액을 dichloromethane으로 희석하고 생성된 노란색의 고체를 여과하여 감압 농축하였다. 농축액을 ethyl acetate로 희석하고 물과 소금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여과 후 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **35**를 얻었다.

수율 304 mg (75%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.43 (bs, 1H), 3.07 (td, *J* = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 3.23 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.63 (dd, *J* = 2.2, 6.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 2.4, 7.1 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.33~7.36 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21.3 (d), 25.1 (d), 36.2 (d), 43.5 (d), 47.9 (d), 48.0 (d), 60.1 (d), 66.5 (d), 74.9 (d), 79.3 (d), 127.5, 127.6, 128.2, 136.7 (d), 154.9 (d), 169.9.



### **Benzyl (4*R*, 5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-isoindole carboxylate (36)의 합성**

메톡시 아세테이트 화합물 **35** (1.01 g, 2.89 mmol)를 methanol (5 mL)에 녹이고 0°C로 냉각한 후 sodium methoxide (391 mg, 7.24 mmol)를 가하여 10°C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고 ethyl acetate로 희석하여 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **36**을 얻었다.

수율 858 mg (97 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.4 (EtOAc/Hex, 1/3)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47~1.67 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.03 (td, *J* = 9.8, 11.2 Hz, 1H), 2.42 (bs, 1H), 2.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.30~3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.33 (s, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21.8, 15.4 (d), 37.1 (d), 43.4 (d), 47.5 (d), 49.4 (d), 60.4 (d), 66.5, 73.3 (d), 83.3 (d), 127.5, 127.7, 128.2, 136.7 (d), 155.1.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 305 (M<sup>+</sup>), 90 (100), 65 (20), 41 (12).

### **Benzyl 4-methoxy-5-oxoperhydro-2-isoindole carboxylate (37)의 합성**

Trifluoroacetic anhydride (1.87 mL, 13.26 mmol)를 무수 dichloromethane (10 mL)에 녹이고 -78°C로 냉각한 후 DMSO (1.41 mL, 19.89 mmol)를 가한 후 30분간 교반하였다. 메톡시 알코올 화합물 **36** (1.80 g, 6.63 mmol)을 무수 dichloromethane (3mL)에 녹인 용액을 서서히 가하였다. 30분 후 TEA를 가하고 1시간 후 포화 NH<sub>4</sub>Cl를 가하여 반응을 종결한 후 ethyl acetate로 2회 추출하여 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 소금물로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **37**을 얻었다.

수율 1.64 g (91%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/3)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 (m, 5H), 2.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.45~3.54 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 7.30~7.33 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 25.8, 35.3 (d), 36.0, 46.8, 47.5, 48.2, 28.6, 49.1, 58.5, 66.5, 82.6, 127.5, 127.7, 128.1, 136.4, 154.7, 209.0.

### **(4*R*)-4-Methoxyperhydro-5-isoindolo (38)의 합성**

메톡시 알코올 화합물 **36** (2.06 g, 6.75 mmol)을 methanol (10 mL)에 녹이고 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (274 mg)을 가한 후 상압에서 수소화 반응을 진행하였다. 18시간

후 반응을 종결하고 셀라이트로 무기물을 여과한 후 여액을 감압 농축하여 얻은 메톡시 알코올 화합물 **38**을 정제함 없이 다음 반응에 사용하였다.

#### ***tert*-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-isoindole (39)의 합성**

메톡시 알코올 화합물 **38**을 methanol (15 mL)에 녹이고 (Boc)<sub>2</sub>O (1.09 g, 5.01 mmol)을 가하여 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **39**를 얻었다.

수율 789 mg (87%, 2 steps)

TLC R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.51~1.65 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.98 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.36 (bs, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.84 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.12 (q, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.19~3.33 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H).

MS (EI, 70 eV) *m/z* 271 (M<sup>+</sup>), 138 (13), 57 (100).

#### ***tert*-Butoxycarbonyl-(4*R*)-4-methoxy-5-oxoperhydro-2-isoindole (40)의 합성**

Trifluoroacetic anhydride (0.42 mL, 2.91 mmol)를 무수 dichloromethane (6 mL)에 녹이고 -78°C로 냉각한 후 DMSO (0.63 mL, 8.72 mmol)를 가한 후 30분간 교반하였다. 메톡시 알코올 화합물 **39** (742 mg, 1.45 mmol)를 가하여 **37**과 같은 방법으로 반응하여 목적물 **40**을 얻었다.

수율 685 mg (93 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (dd, *J* = 3.7, 7.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.91~2.01 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.24~3.36 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

MS (EI, 70 eV) *m/z* 269 (M<sup>+</sup>), 213 (10), 57 (100), 43 (22), 41 (40).

#### **2-(1-Phenylethyl)perhydro-4-isoindolol(41a), 2-(1-Phenylethyl)perhydro-5-isoindolol (41b)의 합성**

LiAlH<sub>4</sub> (2.11g, 8.20 mmol)를 무수 THF (30 mL)에 녹이고 에폭시 화합물 **11b** (2.47 g, 18.53 mmol)를 THF (10 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가하였다. 3시간동안 환류 교반한 후 실온으로 냉각하여 찬 얼음물을 가하여 교반하고, ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하여 감압 농축한

후 얻은 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **41a**, **41b**를 각각 얻었다.

#### **41a**

수율 1.27 g (63%)

TLC  $R_f$  = 0.1 (EtOAc/MeOH, 4/1)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.38~1.55 (m, 4H), 1.67~1.86 (m, 3H), 1.99~2.06 (m, 2H), 2.30~2.52 (m, 2H), 2.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 6.7, 9.6 Hz, 1H), 3.38 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 7.28~7.30 (m, 5H).

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  245 ( $\text{M}^+$ ), 230, 168, 118, 105, 91, 77, 57, 41.

#### **41b**

수율 0.41 g (20%)

TLC  $R_f$  = 0.15 (EtOAc/MeOH, 4/1)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.40~1.57 (m, 4H), 1.79~1.91 (m, 3H), 2.40~2.47 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.69 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (dd,  $J$  = 2.9, 9.6 Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J$  = 6.7, 10.0 Hz, 1H), 3.45 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (td,  $J$  = 4.3, 9.2 Hz, 1H), 7.23~7.31 (m, 5H).

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  246 ( $\text{M}^+$ ), 230, 168, 105, 91, 79, 55, 41.

#### **Perhydro-4-isoindolol (42a)의 합성**

아미노 알코올 화합물 **41a** (1.00 g, 4.08 mmol)를 methanol (10 mL)에 녹이고 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 을 가한 후 상압에서 수소화 반응을 진행하였다. 18시간 후 반응을 종결하고 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하고 감압 농축하여 정제함 없이 다음 반응에 사용하였다.

#### **Perhydro-5-isoindolol (42b)의 합성**

아미노 알코올 화합물 **41b** (380 mg, 1.54 mmol)를 methanol (5 mL)에 녹이고 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 를 가한 후 상압에서 수소화 반응을 진행하였다. **42a**에서와 같은 방법으로 반응을 진행하였다.

#### **tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxyperhydro-2-isoindole (43a)의 합성**

아미노 알코올 화합물 **42a** (1.78 g, 8.16 mmol)를 methanol (10 mL)에 녹이고  $(\text{Boc})_2\text{O}$ 을 가한 후 2시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **43a**를 얻었다.

수율 836 mg (85 %)

TLC  $R_f$  = 0.3 (EtOAc/Hex, 1/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.50~1.54 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.80~1.94 (m, 2H), 2.06 (bs, 2H), 4.42 (bs, 1H), 3.06 (q,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.28 (quin,  $J$  = 5.1, 15.4 Hz, 2H), 3.38~3.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.4, 24.4, 26.3, 33.0 (d), 36.7 (d), 45.5 (d), 48.3 (d), 48.7 (d), 67.9 (d), 79.0, 155.0.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  241 (M<sup>+</sup>), 185, 168, 166, 140, 124, 95, 79, 57, 41.

#### ***tert*-Butoxycarbonyl-5-hydroxyperhydro-2-isoindole (43b)의 합성**

출발물질 **42b**를 **43a**와 같은 방법으로 반응하여 목적물 **43b**를 얻었다

수율 310 mg (83 %)

TLC  $R_f$  = 0.4 (EtOAc/Hex, 1/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22~1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.51 (dd,  $J$  = 3.5, 13.6 Hz, 1H), 1.71~1.87 (m, 2H), 2.01 (bs, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.42 (bs, 1H), 3.10 (q,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 3.22 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.41 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.7, 28.4, 32.2, 33.5, 35.8 (d), 36.6 (d), 48.6 (d), 50.4 (d), 66.0 (d), 79.1, 150.9.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  241 (M<sup>+</sup>), 185, 168, 166, 140, 124, 95, 79, 57, 41.

#### ***tert*-Butoxycarbonyl-4-oxoperhydro-2-isoindole (44a)의 합성**

Trifluoroacetic anhydride (0.95 mL, 6.64 mmol)를 무수 dichloromethane (6 mL)에 녹이고  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 DMSO (0.72 mL, 9.96 mmol)를 가한 후 30분간 교반하였다. 알코올 화합물 **43a** (800 mg, 3.32 mmol)를 무수 dichloromethane (3 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가한 후 다시 30분 교반하고 TEA (1.79 mL, 13.94 mmol)을 가하였다. 1시간 후 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 를 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 과 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **44a**를 얻었다.

수율 691 mg (87 %)

TLC  $R_f$  = 0.45 (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 (s, 9H), 1.68 (bs, 1H), 1.85 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 3H), 2.32 (q,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.64~2.84 (m, 2H), 3.04 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.18~3.40 (m, 2H), 3.78 (dd,  $J$  = 4.7, 9.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.3 (d), 24.7, 28.3, 39.8 (d), 40.8 (d), 45.4 (d), 49.0 (d), 51.0 (d), 79.3, 209.5.

#### ***tert*-Butoxycarbonyl-5-oxoperhydro-2-isoindole (44b)의 합성**

출발물질 **43b** (300 mg, 1.24 mmol)를 **44a**에서와 같은 방법으로 반응하여 목적물 **44b**를 얻었다.

수율 241 mg (81%)

TLC  $R_f$  = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H), 1.77~2.03 (m, 2H), 2.30 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 2.42 (dd,  $J$  = 6.5, 14.2 Hz, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (q,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 6.7, 9.9 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.4, 28.4, 35.9 (d), 38.6 (d), 39.8, 40.9, 49.9, 79.4, 158.5, 210.8.

#### **(3*R*,4*S*)3-[(1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2*R*)-[4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole-dioxo]-azetidin-2-one (46)의 합성**

메톡시 케톤 화합물 **17** (108 mg, 0.38 mmol)을 무수 dichloromethane (2 mL)에 녹이고,  $-25^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 tin(IV) chloride (0.13 mL, 1.13 mmol)를 10분간 가하고 교반하였다. 10분 후 4-AA (109 mg, 0.38 mmol)를 무수 dichloromethane (0.5 mL)에 녹인 용액을 서서히 가하고  $0^\circ\text{C}$ 로 승온하였다. 반응액에 DIPEA (0.17 mL, 0.99 mmol)을 무수 dichloromethane에 녹여 15분간 가한 후 교반하였다. 10시간 후 찬 포화 Rochelle염 (3 mL)과 포화  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL) 혼합 수용액으로 반응을 종결시키고, 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 생성된 무기물을 ethyl acetate로 씻어주면서 셀라이트로 여과하고 10% citric acid, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 와 소금물로 세척하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 유기층을 감압 농축하고 얻은 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **46**을 얻었다.

수율 151 mg (77 %)

#### **46a (-알킬 화합물)**

TLC  $R_f$  = 0.3 (100% EtOAc)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.13 (d,  $J$  = 6.51 Hz, 3H), 1.53 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.52~2.68 (m, 2H), 2.74~2.89 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.29 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.41 (q,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.51 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.23~7.39 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.2, -4.2, 15.6, 17.8, 22.6, 2.7, 38.6, 39.7, 43.9, 49.0,

49.5, 51.2, 59.2, 62.7, 64.8, 82.1, 127.0, 127.7, 128.6, 139.5, 168.1, 173.7, 208.8.

MS (CI)  $m/z$  515.

**(3*S*,4*R*)-1-[4-(*tert*-Butylbenzyloxy)oxalyl]-3-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2*R*)-[4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole]dioxoazetidin-2-one (47)의 합성**

아마이드 화합물 **46a** (260 mg, 0.51 mmol)를 무수 dichloromethane (2 mL)에 녹이고 0 °C냉각한 후, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0.51 mmol)와 TEA (0.20 mL, 1.53 mmol)을 서서히 가하였다. 10분 후 *t*-butylbenzyloxalyl chloride (322 mg, 1.26 mmol)를 무수 dichloromethane (0.5 mL)에 녹인 용액을 서서히 가하고 1시간 후 포스페이트 완충용액을 가하여 pH 7.0으로 조절하였다. 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 소금물로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **47**을 얻었다.

수율 289 mg (62 %)

TLC  $R_f$  = 0.3 (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.01 (s, 3H), 0.60 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.23 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.70 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.86~2.98 (m, 2H), 3.17 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.50 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.25~7.41 (m, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.3, -4.5, 15.6, 17.6, 21.6, 22.0, 31.1, 34.3, 34.5, 39.4, 44.0, 47.1, 49.0, 53.2, 59.3, 61.0, 65.0, 68.5, 76.4, 81.7, 125.4, 126.7, 127.6, 128.6, 128.9, 130.7, 139.5, 151.8, 156.6, 159.6, 163.4, 173.5, 206.9.

***tert*-Butylbenzyl-(1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-[4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (48)의 합성**

화합물 **47** (200 mg, 0.27 mmol)을 xylene (1.5 mL)에 녹이고 triethyl phosphite (0.24 mL, 1.36 mmol)와 hydroquinone (2 mg, 0.01 mmol)을 가한 후 4시간 동안 환류 교반하였다. 반응완결 후 xylene을 감압 농축하고 ethyl acetate로 희석하여 물과 소금물로 세척한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 유기층을 감압 농축하고 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **48**을 얻었다.

수율 166 mg (87 %)

TLC  $R_f$  = 0.45 (EtOAc/Hex, 2/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.19 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.50 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.49 (m, 1H),

2.65~2.83 (m, 2H), 3.02 (q,  $J = 3.3$  Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.13~4.23 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.38 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.2, -4.4, 16.0 (d), 16.4, 17.8, 22.1, 25.6 (d), 28.9, 31.2, 34.4, 39.6, 40.2, 42.1, 49.1, 54.2, 56.1, 60.4, 63.5 (d), 65.5, 66.8, 72.0, 125.2, 126.4, 127.7, 128.6, 131.9, 139.3, 144.4, 151.1, 160.6, 173.8, 175.2.

MS (CI)  $m/z$  701 (M<sup>+</sup>).

HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  700.3907, found 700.3901.

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (49)의 합성**

화합물 48 (150 mg, 0.21 mmol)을 무수 DMF (1 mL)와 NMP (0.3 mL)에 녹인 후 ammonium hydrogenfluoride (61 mg, 1.07 mmol)를 가하여 상온에서 78시간 교반하였다. 물을 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출하고 물과 소금물로 세척한 후 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하여 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 판 크로마토그래피로 정제하여 목적물 49를 얻었다.

수율 97 mg (77 %)

TLC  $R_f = 0.6$  (EtOAc/MeOH, 9/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 9H), 1.32 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.81~2.89 (m, 2H), 2.91~3.03 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.18~7.21 (m, 4H), 7.40~7.42 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.4, 20.9, 28.5, 31.3, 34.6, 41.8, 43.7, 44.3, 48.4, 50.2, 57.2, 58.4, 59.8, 63.4, 67.9, 79.8, 113.1, 125.8, 126.3, 126.5, 127.3, 129.4, 134.4, 151.2, 163.8, 165.5, 173.9.

MS (CI)  $m/z$  587 (M<sup>+</sup>).

HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$  586.3043, found 586.3039.

**Sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[4-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,5-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (50)의 합성**

화합물 49 (42 mg, 0.07 mmol)를 *n*-propanol (0.5 mL)에 녹이고 10% Pd/C과 TEA (24 L, 0.11 mmol)을 가한 후 상압에서 수소화 반응을 진행하였다. 1시간 후 반응의 완결을 확인하고 셀라이트를 통하여 여과하고 acetone으로 세척하였다. 여액을 농축하고 acetone (2 mL)과 SEH (14 mg, 0.08 mmol)를 가한 후 상온에서 30분 교반하고 반응을 종결하였다. 반응액을 저온에서 감압 농축한 후 물을 가하여 MPLC한 후 냉동 건조하여 흰색의 결정성 화합물 50을 얻었다.

수율 17 mg (50%)

TLC  $R_f$  = 0.6 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 8/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  2.26 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J$  = 6.9, 14.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  20.9, 28.3, 43.8, 48.4, 52.2, 57.4, 58.1, 60.0, 69.9, 79.3, 114.3, 126.3, 126.5, 127.3, 136.2, 138.9, 164.1, 168.6, 174.1.

MS (CI)  $m/z$  463 (M<sup>+</sup>).

HRMS (CI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> 462.1767, found 462.1754.

### (3*R*,4*S*)-3-[(1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2*R*)-[7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindole-dioxo]-azetidin-2-one (51)의 합성

화합물 29 (112 mg, 0.39 mmol)를 무수 chlorobenzene (1.5 mL)에 녹인 후 -25~-30 °C로 냉각하고 tin(IV) chloride (0.14 mL, 1.17 mmol)를 5분간 적가하여 교반하였다. 10분 후 4-AA (112 mg, 0.39 mmol)를 무수 chlorobenzene (0.5 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가하고, 0°C로 승온하여 교반하였다. 10분 후 DIPEA (0.17 mL, 0.98 mmol)을 무수 chlorobenzene (0.6 mL)에 녹인 용액을 적가한 후 5시간 교반하였다. 찬 포화 Rochelle염 (3 mL)과 포화 NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) 혼합 수용액을 가하여 반응을 종결시키고 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 생성된 무기물을 ethyl acetate로 씻어주면서 셀라이트를 통하여 여과하고, 여액을 10% citric acid, 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 소금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 유기층을 감압 농축하여 얻은 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 51을 얻었다.

수율 135 mg (67%)

TLC  $R_f$  = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.08 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.21 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 1.52 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.64~1.96 (m, 4H), 2.70 (q,  $J$  = 7.9, 13.2 Hz, 2H), 3.16 (q,  $J$  = 2.2, 3.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (quin,  $J$  = 3.7, 6.2 Hz, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 5.49 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.31~7.59 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -4.6, 17.5, 20.5, 22.4, 25.9, 27.2, 38.1, 43.5, 47.7, 53.1, 54.2, 56.7, 58.1, 59.7, 62.3, 72.2, 126.3, 126.7, 127.3, 136.1, 168.6, 174.1, 204.0.

### *tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-[7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (52)의 합성

화합물 51 (120 mg, 0.23 mmol)을 cyclohexane (1 mL)과 dichloromethane (1



mL)에 녹이고 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 mg, 0.23 mmol)와 TEA (89 L, 0.69 mmol)을 가한 뒤, *t*-butylbenzyloxalyl chloride (178 mg, 0.70 mmol)를 가하였다. 실온에서 30분 교반 후 얼음물 (2 mL)을 가하고 dichloromethane으로 여러 번 추출하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 짧은 관 크로마토그래피로 정제하여 *N*-아실 화합물을 얻었다.

이 화합물을 무수 xylene (1.5 mL)에 녹이고 triethyl phosphite (0.20 mL, 1.15 mmol)와 hydroquinone (1 mg, 0.01 mmol)을 가한 후 환류 교반하였다. 반응액을 냉각하고 ethyl acetate로 희석한 후 물과 소금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 52를 얻었다.

수율 99 mg (61%, 2 steps)

TLC R<sub>f</sub> = 0.4 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.21 (dd, *J* = 3.4, 6.7 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 6.3, 9.5 Hz, 1H), 3.01~3.02 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.23~7.26 (m, 2H), 7.40~7.43 (m, 2H), 7.44~7.48 (m, 3H), 7.70~7.74 (m, 2H).

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (53)의 합성**

고리화된 화합물 52 (150 mg, 0.21 mmol)를 DMF (1 mL)에 녹이고 TBABr (244 mg, 0.95 mmol)와 KF (55 mg, 0.95 mmol)를 가하고 acetic acid (74 L, 1.26 mmol)를 첨가한 후 40°C에서 8시간 교반하였다. 물을 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출하여 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 물과 소금물로 세척한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하여 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 53을 얻었다.

수율 56 mg (45%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.7 (EtOAc/MeOH, 9/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.81~2.89 (m, 2H), 2.91~3.03 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.18~7.21 (m, 4H), 7.40~7.42 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.4, 20.9, 28.5, 31.3, 34.6, 41.8, 43.7, 44.3, 48.4, 50.2, 57.2, 58.4, 59.8, 63.4, 67.9, 79.8, 113.1, 125.8, 126.3, 126.5, 127.3, 129.4, 134.4, 151.2, 163.8, 165.5, 173.9.

**Sodium (1*S*, 5*R*, 6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[7-methoxy-2-(1-phenylethyl)perhydro-1,6-isoindole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (54)의 합성**

화합물 53 (47 mg, 0.08 mmol)을 *n*-propanol (0.5 mL)에 녹이고 10% Pd/C (13 mg), TEA (14 L, 0.11 mmol)을 가한 후 수소 기체를 주입하면서 상압에서 2시간 교반하였다. 셀라이트를 통하여 여과하고 acetone (2 mL)으로 세척한 후 여액에 SEH (16 mg, 0.10 mmol)를 가하고 1시간 교반하였다. 반응액을 저온에서 감압농축하고, 물에 녹여 MPLC한 후 냉동건조하면 흰색의 결정상 화합물 54를 얻을 수 있었다.

수율 17 mg (46%)

TLC  $R_f$  = 0.7 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 4/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.27 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J$  = 6.9, 14.2 Hz, 1H).

MS (CI)  $m/z$  462 (M<sup>+</sup>).

**(3*R*,4*S*)-3-[(1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2*R*)-[*tert*-butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-isoindole]-azetidín-2-one (59)의 합성**

DIA (0.09 mL, 0.63 mmol)을 무수 THF (1 mL)에 녹이고 0°C로 냉각한 후 *t*-butylmagnesium chloride (1.0 M in THF, 0.56 mL, 0.56 mmol)를 서서히 가하고 반응액을 30분간 교반하였다. 반응액에 화합물 40 (100 mg, 0.37 mmol)을 THF (0.5 mL)에 녹인 용액을 5분간 천천히 가하고 교반하였다. 30분 후 반응을 종결하고 감압 농축하여 잔사에 toluene (1 mL)을 가하여 5°C로 승온한 후 4-AA (45) (107 mg, 0.37 mmol)를 toluene (0.5 mL)에 녹인 용액을 서서히 가하였다. 5시간 후 반응을 종결하고 찬 포화 NH<sub>4</sub>Cl를 가한 후 ethyl acetate로 추출하여 물과 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 59를 얻었다.

수율 140 mg (76%)

TLC  $R_f$  = 0.2 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.23 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.82~2.86 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.56~3.63 (m, 2H), 3.93 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 4.15 (quin,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.3, -4.5, 17.6, 22.1, 25.2, 28.1, 29.3 (d), 33.7 (d),

44.4 (d), 45.8 (d), 49.0, 50.2, 51.5, 57.3, 58.9, 61.3, 65.6, 154.3, 168.4, 211.4.

MS (CI)  $m/z$  497 (M<sup>+</sup>).

HRMS (CI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si 496.2969, found 496.4960.

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-[*tert*-butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (60)의 합성**

화합물 59 (300 mg, 0.60 mmol)를 무수dichloromethane (1 mL)에 녹이고 0°C로 냉각한 후 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0.60 mmol)와 TEA (0.23 mL, 1.81 mmol)을 서서히 가하였다. 10분 후 *t*-butylbenzyloxalyl chloride (385 mg, 1.51 mmol)를 가하여 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 47과 같은 방법으로 정제하고 생성된 화합물을 xylene (1.5 mL)에 녹이고 hydroquinone (3 mg, 0.02 mmol)과 triethyl phosphite (0.25 mL, 1.42 mmol)를 가하여 4시간동안 환류 교반하였다. 반응의 완결을 확인하고 반응액을 냉각하여 감압 농축한 후 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 목적물 60을 얻었다.

수율 51 mg (51%, 2 steps)

TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/Hex, 1/3)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.05 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.45 (dd, *J* = 2.7, 6.5 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.93 (dd, *J* = 5.7, 7.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 5.1, 6.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.21~7.23 (m, 2H), 7.40~7.42 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.6 (d), 17.5, 22.7, 25.9, 28.5, 31.3, 40.4, 44.3, 45.8, 46.8, 53.6, 58.4, 59.4, 63.4, 64.4, 78.4, 85.9, 113.1, 125.6, 129.4, 134.3, 136.5, 151.2, 155.4, 163.4, 164.7, 173.0.

HRMS (CI) calcd for C<sub>38</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si 682.4013, found 682.4004.

***tert*-Butylbenzyl(1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-2-[*tert*-butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (61)의 합성**

화합물 60 (112 mg, 0.16 mmol)을 DMF (1 mL)와 NMP (0.2 mL)에 녹이고 ammonium hydrogenfluoride (47 mg, 0.82 mmol)를 가한 후 상온에서 78시간 교반하였다. 물을 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 소금물로 세척하고 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 61을 얻었다.

수율 67 mg (72%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc/MeOH, 9/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.01 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.80 (dd, *J* = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.19~7.22 (m, 2H), 7.43~7.51 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4, 28.3, 28.9, 31.3, 40.1, 44.3, 45.8, 46.8, 50.2, 57.4, 58.5, 63.4, 67.9, 78.4, 85.9, 113.5, 125.7, 129.7, 134.5, 136.7, 151.2, 155.4, 165.5, 173.9.

HRMS (CI) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 568.3148, found 568.3104.

**Sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[*tert*-butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (62)의 합성**

화합물 **61** (28 mg, 0.05 mmol)을 *n*-propanol (0.5 mL)에 녹이고 10% Pd/C과 TEA (8 L, 0.07 mmol)을 가한 후 상압에서 수소화 반응을 진행하였다. SEH (10 mg, 0.06 mmol)를 가하여 소디움염을 만들어 화합물 54와 같은 방법으로 반응을 진행시켜 MPLC하고 냉동건조하여 흰색의 결정화된 화합물 **62**를 얻었다.

수율 11 mg (50 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.6 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 9/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 5.9, 7.6 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.23~4.26 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 4.9, 6.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 21.3, 28.1, 30.0, 39.2, 43.5, 44.7, 48.5, 52.1, 55.3, 68.1, 76.9, 79.3, 114.3, 138.6, 152.8, 164.5, 168.9.

MS (CI) *m/z* 445 (M<sup>+</sup>).

HRMS (CI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub> NaO<sub>7</sub> 444.1872, found 444.1795.

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-[benzoyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (63)의 합성**

화합물 **60** (100 mg, 0.15 mmol)을 무수 dichloromethane (1 mL)에 녹이고 0°C로 냉각하여 2,6-lutidine (42 L, 0.37 mmol)과 TMSOTf (55 L, 0.31 mmol)를 가하고 30분간 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 가하여 반응을 종결하고 pH 7.0으로 맞춘

후 ethyl acetate로 희석하여 소금물로 세척한 후 감압 농축하였다. Boc기가 제거된 아민 화합물을 정제함 없이 무수 dichloromethane (1 mL)에 녹이고 0°C로 냉각하여 DIPEA (37 L, 0.23 mmol)을 가한 후 benzoyl chloride (23 L, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 물과 소금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻은 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **63**을 얻었다.

수율 55 mg (55 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc/Hex, 2/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.05 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 5.9, 7.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 1H), 3.00~3.18 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.84 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 1.7, 6.7 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.18~7.21 (m, 4H), 7.40~7.51 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.4, 17.5, 22.7, 25.9, 29.8, 32.1, 34.7, 40.1, 43.3, 45.2, 50.1, 53.7, 56.3 (d), 62.5, 63.4, 64.4, 78.9, 113.1, 125.7, 126.6, 128.1, 129.4, 130.2, 134.2 (d), 136.5, 151.2, 163.8, 164.7, 168.9.

#### ***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-2-[benzoyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (**64**) 의 합성**

화합물 **63** (40 mg, 0.06 mmol)을 DMF (0.5 mL)와 NMP (0.1 mL)에 녹이고 ammonium hydrogenfluoride (16 mg, 0.29 mmol)를 가한 후 상온에서 78시간 교반하였다. 물을 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 포화 소금물로 세척하여 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **64**를 얻었다.

수율 20 mg (61 %)

TLC R<sub>f</sub> = 0.3 (EtOAc/Hex, 2/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 5.9, 7.6 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.93~3.19 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.83 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 4.9, 6.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.18~7.21 (m, 4H), 7.38~7.45 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2, 30.2, 32.1, 35.1, 40.4, 42.8, 45.3, 50.3, 55.4, 55.5, 61.8, 62.3, 67.9, 79.1, 114.1, 125.7, 127.1, 128.1, 129.5, 130.2, 134.2, 134.3, 136.2, 151.2, 164.0, 165.7, 168.9.

**Sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-[benzoyl-(4*R*,5*R*)-5-hydroxy-4-methoxyperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (65)의 합성**

화합물 64 (18 mg, 0.03 mmol)를 *n*-propanol (0.5 mL)에 녹이고 10% Pd/C과 TEA (5.6 L, 0.04 mmol)을 가한 후 상압에서 수소화 반응을 진행하였다. SEH (6 mg, 0.03 mmol)를 가하여 소디움염을 만들어 화합물 54와 같은 방법으로 반응을 진행시켜 MPLC하고 냉동건조하여 흰색의 결정성 화합물 65를 얻었다.

수율 7 mg (54 %)

TLC  $R_f$  = 0.6 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 8/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.32 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 2.02 (quin,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 2.25 (dt,  $J$  = 2.3, 10.8 Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J$  = 5.9, 7.6 Hz, 1H), 3.02~3.14 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.84 (q,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 4.01 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (dd,  $J$  = 4.9, 6.1 Hz, 1H), 7.33~7.41 (m, 5H).

HRMS (CI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> 448.1610, 448.1699, found 448.1687.

**(3*R*,4*S*)-3-[(1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2*R*)-[*tert*-butoxy carbonyl-4-oxoperhydro-2-indole]-azetid-2-one (66a)의 합성**

화합물 44a (220 mg, 0.92 mmol)를 무수 THF (2 mL)에 녹이고 -78°C로 냉각한 후 LiHMDS (1.0 M in THF, 1.84 mL, 1.84 mmol)를 서서히 가하고 반응액을 30분간 교반하였다. 반응액에 4-AA (45) (264 mg, 0.92 mmol)를 THF (1 mL)에 녹인 용액을 서서히 적가하였다. 1시간 후 찬 포화 NH<sub>4</sub>Cl를 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 1N-HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 화합물 66a를 얻었다.

**66a**

수율 254 mg (59%)

TLC  $R_f$  = 0.3 (EtOAc/Hex, 2/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.19 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.60~1.74 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 2.04~2.08 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.87(dd,  $J$  = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 3.03(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.09~4.22 (m, 2H), 5.94 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.1, -4.4, 17.8, 22.4, 22.8, 25.6, 28.3, 41.5, 42.5, 46.5, 48.8, 49.2, 51.4 (q), 60.8 (d), 65.7, 79.7, 154.3, 168.8, 209.8.

HRMS (CI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si 467.2941, found 467.2942.

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-[*tert*-butoxycarbonyl-4-oxoperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (67)의 합성**

화합물 66a (240 mg, 0.51 mmol)를 화합물 60에서와 같은 방법으로 반응을 진행시켜 목적물 67을 얻었다.

수율 134 mg (40 %)

TLC  $R_f$  = 0.4 (EtOAc/Hex, 1/3)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.03~1.07 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.22 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.81~1.83 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J$  = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 6.3, 7.6 Hz, 1H), 4.01~4.03 (m, 2H), 4.15 (dd,  $J$  = 4.9, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.18~7.20 (m, 2H), 7.39~7.44 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.3, 17.5, 22.5, 25.9, 27.4, 28.1, 32.3, 32.5, 34.1, 41.9, 42.1, 45.1, 47.1, 53.4, 57.2, 63.2, 64.5, 79.3, 110.7, 125.7, 129.5, 133.9, 138.2, 151.9, 152.6, 165.1, 166.5.

MS (CI)  $m/z$  653 ( $\text{M}^+$ ).

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-2-[*tert*-butoxycarbonyl-4-oxoperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (68)의 합성**

화합물 67 (120 mg, 0.18 mmol)을 DMF (1 mL)와 NMP (0.2 mL)에 녹이고 64에서와 같은 방법으로 반응을 진행시켜 목적물 68을 얻었다.

수율 63 mg (64%)

TLC  $R_f$  = 0.6 (EtOAc/MeOH, 9/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10~1.16 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.35 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.81~1.89 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.81 (dd,  $J$  = 5.7, 7.4 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 2.1, 4.9 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J$  = 4.7, 6.1 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.19~7.23 (m, 2H), 7.38~7.45 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.8, 27.3, 28.1, 31.8, 41.1, 41.7, 47.2, 50.3, 54.9, 62.4, 67.9, 80.1, 111.6, 127.8, 128.9, 136.4, 139.1, 165.9, 166.7.

**Sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-2-(*tert*-butoxycarbonyl-4-oxoperhydro-2-indole)-carbapen-2-em-3-carboxylate (69)의 합성**

화합물 68 (49 mg, 0.09 mmol)을 *n*-propanol (0.5 mL)에 녹이고 65에서와 같은 방법으로 반응을 진행시켜 목적물 69를 얻었다.

수율 23 mg (57 %)

TLC  $R_f$  = 0.6 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 9/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.09~1.17 (m, 2H), 1.36 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.91~2.08 (m, 4H), 2.66 (t,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 2.83~2.87 (m, 2H), 3.83 (dt,  $J$  = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 4.7, 6.1 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  20.9, 27.8, 28.9, 33.1, 41.5, 43.1, 47.0, 50.2, 52.3, 548, 61.9, 68.2, 79.9, 112.5, 142.0, 152.0, 165.1, 171.5.

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-[benzoyl-4-oxoperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (70)의 합성**

화합물 **67** (222 mg, 0.34 mmol)을 무수 dichloromethane (2 mL)에 녹이고 0°C로 냉각하고 2,6-lutidine (0.15 mL, 1.30 mmol)과 TMSOTf (0.21 mL, 1.15 mmol)를 가하여 반응을 진행시킨 후 정제함 없이 dichloromethane (1.5 mL)을 가하였다. 반응액을 0°C로 냉각하여 DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol)을 가하고 benzoyl chloride (0.05 mL, 0.41 mmol)를 가하였다. 1시간 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 가하여 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출한 후 물과 소금물로 세척하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여액을 감압 농축하여 얻은 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적물 **70**을 얻었다.

수율 116 mg (52 %)

TLC  $R_f$  = 0.2 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.05 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.03~1.05 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.22 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.83~2.14 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.86 (dt,  $J$  = 4.9, 11.4 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 5.9, 7.7 Hz, 1H), 2.97~3.14 (m, 2H), 4.11 (dd,  $J$  = 4.8, 6.1 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.19~7.23 (m, 4H), 7.40~7.49 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -4.3, 17.1, 23.1, 25.9, 27.7, 32.0, 32.3, 35.4, 43.1, 43.4, 47.2, 47.8, 53.4, 57.8, 64.0, 64.5, 111.1, 125.7, 126.4, 128.1, 129.7, 130.4, 132.5, 133.4, 152.1, 163.9, 166.0, 169.2.

MS (CI)  $m/z$  654 (M<sup>+</sup>).

***tert*-Butylbenzyl (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-2-[benzoyl-4-oxoperhydro-2-indole]-carbapen-2-em-3-carboxylate (71)의 합성**

화합물 **71** (100 mg, 0.15 mmol)을 DMF (1 mL)와 NMP (0.2 mL)에 녹이고 ammonium hydrogenfluoride (43 mg, 0.53 mmol)를 가하여 반응을 진행하였다. 화합물 **64**에서와 같은 방법으로 반응을 진행시켜 목적물 **71**을 얻었다.



수율 48 mg (60%)

TLC  $R_f$  = 0.55 (EtOAc/MeOH, 9/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09~1.13 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.33 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.98~2.19 (m, 4H), 2.67 (dt,  $J$  = 1.7, 11.3 Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J$  = 5.7, 7.8 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.97~3.15 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J$  = 4.9, 6.2 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.20~7.23 (m, 4H), 7.41~7.50 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 27.1, 32.0, 32.4, 34.6, 43.1, 43.5, 46.4, 47.2, 50.4, 57.6, 62.6, 63.7, 68.0, 110.9, 126.1, 127.1, 128.4, 129.9, 130.5, 133.2, 133.8, 134.7, 152.1, 165.9, 166.5, 169.1.

MS (CI)  $m/z$  525 ( $\text{M}^+$ ).

### Sodium (1*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-hydroxyethyl]-2-(benzoyl-4-oxoperhydro-2-indole)-carbapen-2-em-3-carboxylate (72)의 합성

화합물 71 (40 mg, 0.08 mmol)을 *n*-propanol (0.5 mL)에 녹이고 화합물 65에서와 같은 방법으로 반응하여 목적물 72를 얻었다.

수율 17 mg (51 %)

TLC  $R_f$  = 0.5 ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 8/1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.05~1.10 (m, 2H), 1.32 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.83~2.06 (m, 4H), 2.54~4.67 (m, 2H), 2.92 (dd,  $J$  = 4.7, 6.2 Hz, 1H), 3.42~3.62 (m, 2H), 4.11 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 4.15~4.27 (m, 2H), 7.41~7.48 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 21.1, 27.2, 31.6, 43.2, 44.7, 46.2, 51.1, 52.7, 55.9, 62.1, 68.1, 112.2, 126.9, 128.3, 131.1, 134.6, 137.9, 165.1, 169.2, 170.9.

MS (CI)  $m/z$  444 ( $\text{M}^+$ ).

### 벤조(1,3)티아졸-2-카복스알데하이드.

벤조티아졸 (5.0 g)을 무수 테트라하이드로퓨란 (50 ml)에 녹이고  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후 노르말 뷰틸리튬 (27.7 ml)을 서서히 첨가하고 40분간 교반하였다. 반응액에 디메틸포름아마이드 (8.7 ml)를 무수 테트라하이드로퓨란 (5 ml)에 녹여 5분간 적가하고 동온도에서 30분간 교반하였다. 포화암모늄클로라이드를 가하여 반응을 종결하고 에틸아세테이트로 추출한 후 물과 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 판 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 목적하는 노란색의 고체 화합물 (5.09 g, 85%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55~7.61(m, 2H), 7.99(m, 1H), 8.22(m, 1H), 10.15(s, 1H)

### 벤조(1,3)티오펜-2-카르복스알데하이드

벤조티오펜 (700 mg)와 디메틸포름아마이드 (1.22 ml)을 중간체 1 제조방법과 같이 반응시켜 목적하는 노란색의 고체 화합물 (793 mg, 95%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38~7.52(m, 2H), 7.90(t,  $J=8.5$  Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 10.09(s, 1H)

### 알릴 (1S, 5R, 6S)-2-트리페닐포스포늄요오드메틸-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(74)의 합성

디클로로메탄 (140 ml)내에서 알릴(1S, 5R, 6S)-2-히드록시메틸-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트 **73** (22 g)의 용액에 아르곤 분위기하에서 교반하면서 트리에틸아민 (8.5 ml)을 첨가하였다. 반응액을  $-50$  °C로 냉각하고 요오드 (15.5 g)와 트리페닐포스핀 (22 g)을 가하고 동온도에서 1시간동안 교반하였다. 여기에 헥사메틸포스포아미드 (19.5 ml)를 가하고 동온도에서 30분간 교반한 후  $-20$  °C로 승온하고, 트리페닐포스핀 (14.6 g)을 가하여 8시간동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 에틸에테르와 헥산으로 트리페닐포스핀옥사이드를 재결정하여 제거한 후 여액을 감압농축하고 건조시켜 황색 고체상의 표제화합물 **74**(54 g, 100%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02(s, 6H), 0.82(s, 9H), 1.12(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.32(d,  $J=7.7$  Hz, 3H), 2.62(d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 2.80(m, 1H), 3.19(m, 1H), 4.07(m, 1H), 4.18~4.29(m, 3H), 5.11~5.32(m, 2H), 5.43~5.60(m, 1H), 7.42~7.89(m, 15H)

### 알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-니트로페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성

1,2-에폭시부탄 (20 ml)과 1,2-디클로로에탄 (20 ml) 내에서 출발물질 **74** (5 g)과 4-니트로페닐 알데하이드 (895 mg)를 가한 용액을 질소 분위기하에서 4시간 동안 가열 환류 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 수득된 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 노란색 결정의 표제화합물 (3.25 g, 97%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(s, 6H), 0.87(s, 9H), 0.88(s, 3H), 1.26(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.24(dd,  $J=2.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.47(t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.18~4.30(m, 2H), 4.77(tt,  $J=1.4, 5.3$  Hz, 2H), 5.27(d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 5.46(d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 5.98(m, 1H), 6.80(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.59(d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 8.02(d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 8.18(d,  $J=8.7$  Hz, 2H)

상기 목적화합물 **75**의 제조방법에 준하는 당량비 및 반응조건하에서 Wittig 반응을 수행하여 해당 표제화합물을 얻었다.

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로-4'-클로로페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

3-니트로-4-클로로벤즈알데하이드 (133 mg)와 화합물 74(500 mg)을 반응시켜 표제화합물 75(200 mg, 56%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08(s, 6H), 0.88(s, 9H), 0.97(d, J=7.5 Hz, 3H), 1.27(dd, J=6.1 Hz, 3H), 2.08(m, 1H), 2.99(dd, J=1.9, 6.3 Hz, 1H), 3.61~3.79(m, 2H), 4.19~4.32(m, 2H), 4.76(m, 1H), 5.32(d, J=10.5 Hz, 1H), 5.49(d, J=16.9 Hz, 1H), 5.94(m, 1H), 6.72(d, J=16.3 Hz, 1H), 7.47~7.51(m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.93(d, J=16.3 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로페닐)에테닐-6-(((1'R)-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-니트로벤즈알데하이드 (109 mg)과 화합물 74(500 mg)을 반응시켜 표제화합물 75 (281 mg, 84%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06(s, 6H), 0.82(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.88(s, 9H), 1.13(d, J=6.3 Hz, 3H), 2.78(dd, J=1.8, 6.1 Hz, 1H), 3.07(q, J=6.3 Hz, 1H), 3.25(dd, J=1.8, 6.3 Hz, 1H), 4.08~4.16(m, 2H), 4.66~4.79(m, 2H), 5.25(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.44(d, J=17.3 Hz, 1H), 5.94(m, 1H), 7.07(d, J=18.1 Hz, 1H), 7.25~7.59(m, 2H), 7.72~8.10(m, 3H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

3-니트로벤즈알데하이드 (109 mg)와 화합물 74 (500 mg)을 반응시켜 표제화합물 75(261 mg, 78%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07(s, 6H), 0.85(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.26(d, J=6.9 Hz, 3H), 3.23(dd, J=1.8, 6.1 Hz, 1H), 3.26(quin, J=8.1 Hz, 1H), 4.17~4.37(m, 2H), 4.74~4.80(m, 2H), 5.27(d, J=10.8 Hz, 1H), 5.46(d, J=16.0 Hz, 1H), 5.80~6.05(m, 1H), 6.80(d, J=16.2 Hz, 1H), 7.49(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.80(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02(d, J=16.2 Hz, 1H), 8.08(d, J=6.1 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2',6'-다이니트로페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2,6-다이니트로벤즈알데하이드 (282 mg)와 화합물 74 (1 g)을 반응시켜 표제화합물 75 (394 mg, 54%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07(s, 6H), 0.73(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.88(s, 9H), 1.22(d, J=6.5 Hz, 3H), 2.42(quin, J=8.7 Hz, 1H), 3.23(dd, J=2.7, 6.5 Hz, 1H), 3.92~

4.23(m, 2H), 4.52~4.74(m, 2H), 5.20(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.35(d, J=17.1 Hz, 1H), 5.81(m, 1H), 6.79(d, J=12.4 Hz, 1H), 7.10(d, J=12.4 Hz, 1H), 7.62(t, J=8.3 Hz, 1H), 8.05(d, J=8.1 Hz, 2H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-5'-클로로페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-니트로-5-클로로벤즈알데하이드 (133 mg)와 화합물 74 (500 mg)을 반응시켜 표제화합물 75 (189 mg, 53%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.09(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.19(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.27(d, J=6.3 Hz, 3H), 3.26(dd, J=2.6, 5.9 Hz, 1H), 3.47(quin, J=7.5 Hz, 1H), 4.12~4.28(m, 2H), 4.73~4.81(m, 2H), 5.32(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.46(d, J=17.1 Hz, 1H), 5.94(m, 1H), 7.28(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.08(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.12(d, J=2.4 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-3'-메톡시페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-니트로-3-메톡시벤즈알데하이드 (260 mg)와 화합물 74(1 g)을 반응시켜 표제화합물 75 (432 mg, 61%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.09(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.19~1.28(m, 6H), 3.25(dd, J=2.7, 6.5 Hz, 1H), 3.42(quin, J=7.6 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 4.18(m, 1H), 4.57(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.78(m, 1H), 5.02(m, 1H), 5.27(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.47(d, J=16.1 Hz, 1H), 5.89(m, 1H), 6.58(d, J=16.5 Hz, 1H), 6.96(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28~7.40(m, 1H), 7.96(d, J=16.5 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3',5'-다이니트로-2'-하이드록시)페닐에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

3,5-다이니트로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (152 mg)와 화합물 74 (500 mg)을 반응시켜 표제화합물 75 (202 mg, 54%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.09(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.28(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.29(d, J=7.3 Hz, 3H), 3.27(dd, J=2.4, 5.9 Hz, 1H), 3.51(quin, J=7.5 Hz, 1H), 3.99(m, 1H), 4.13(d, J=6.1 Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 4.80(t, J=5.1 Hz, 1H), 5.32(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.49(d, J=17.1 Hz, 1H), 5.99(m, 1H), 7.18(d, J=16.5 Hz, 1H), 8.08(d, J=16.7 Hz, 1H), 8.55(d, J=2.8 Hz, 1H), 8.64(d, J=2.6 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-시아노페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

4-시아노벤즈알데하이드 (188 mg)와 화합물 74 (1 g)을 반응시켜 표제화합

물 75 (590 mg, 92%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.22~1.47(m, 6H), 3.24(dd,  $J=2.7, 6.2$  Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 4.21(m, 2H), 4.78(m, 2H), 5.23~5.43(m, 2H), 5.92~6.05(m, 1H), 6.76(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 7.29~7.64(m, 4H), 8.00(d,  $J=17.0$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-시아노페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

3-시아노벤즈알데하이드 (188 mg)와 화합물 74 (1 g)을 반응시켜 표제화합물 75 (497 mg, 78%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(s, 6H), 0.87(s, 9H), 3.24(dd,  $J=2.6, 6.1$  Hz, 1H), 3.46(m, 1H), 4.18~4.31(m, 2H), 4.59~4.82(m, 1H), 5.14~5.41(m, 2H), 5.91(m, 1H), 6.59(d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 6.81(d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 7.40~7.73(m, 2H), 7.88~8.18(m, 2H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-하이드록시페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-하이드록시벤즈알데하이드 (88 mg)와 화합물 74 (500 mg)을 반응시켜 표제화합물 75 (163 mg, 52%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.25(d,  $J=2.8$  Hz, 3H), 1.27(d,  $J=4.7$  Hz, 3H), 3.20(m, 1H), 3.53(m, 1H), 4.14~4.27(m, 2H), 4.75(m, 2H), 5.89~6.05(m, 1H), 6.79~6.90(m, 2H), 7.10(d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.25(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.54(d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.86(d,  $J=16.5$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-하이드록시페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

3-하이드록시벤즈알데하이드 (175 mg)와 화합물 74 (1 g)을 반응시켜 표제화합물 75 (334 mg, 53%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.20~1.30(m, 6H), 2.93(dd,  $J=2.6, 6.1$  Hz, 1H), 3.09(m, 1H), 4.05~4.23(m, 2H), 4.41(m, 1H), 4.55(d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.74(m, 1H), 5.18~5.32(m, 2H), 5.84(m, 1H), 6.03(d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 6.72~6.81(m, 2H), 7.13~7.25(m, 2H), 7.40(d,  $J=6.3$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-트리플루오로메틸페닐)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

3-트리플루오르메틸벤즈알데하이드(138 mg)와 화합물 74 (550 mg)을 반응시켜 표제화합물 75 (265 mg, 69%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.10(s, 6H), 0.89(s, 9H), 0.91(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.27(d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 2.03(m, 1H), 2.97(m, 1H), 4.23~4.34(m, 2H), 4.54~4.70(m, 2H), 5.23~5.35(m, 2H), 5.84(m, 1H), 6.69(m, 1H), 6.86(m, 1H), 7.25~7.54(m, 4H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(퓨란-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-퓨릴카복스알데하이드 (138 mg)를 화합물 74 (1 g)과 반응시켜 표제화합물 75 (508 mg, 85%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.22(d,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.26(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 3.18(dd,  $J=2.4, 6.7$  Hz, 1H), 3.37(q,  $J=6.7$  Hz, 1H), 4.10~4.27(m, 2H), 4.64~4.78(m, 2H), 5.17~5.49(m, 2H), 5.83~5.99(m, 1H), 6.33~6.44(m, 2H), 6.58(d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 7.34~7.41(m, 1H), 7.70(d,  $J=16.7$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-클로로티엔-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

5-클로로-2-티오펜카복스알데하이드 (211 mg)를 화합물 74 (1 g)과 반응시켜 표제화합물 75 (551 mg, 83%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08(s, 6H), 0.88(d,  $J=3.7$  Hz, 4H), 1.27(d,  $J=6.3$  Hz, 9H), 3.06(dd,  $J=2.2, 5.1$  Hz, 1H), 3.19(d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.37(t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 4.11~4.31(m, 4H), 4.52(d,  $J=5.1$  Hz, 3H), 4.75(t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 5.09~5.50(m, 5H), 5.75~5.91(m, 3H), 6.59(d,  $J=11.8$  Hz, 2H), 6.71~6.95(m, 8H), 7.55(d,  $J=16.1$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-브로모티엔-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

5-브로모-2-티오펜카복스알데하이드 (274 mg)를 화합물 74 (1 g)과 반응시켜 표제화합물 75 (592 mg, 82%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(s, 6H), 0.87(d,  $J=4.0$  Hz, 9H), 1.23(d,  $J=9.2$  Hz, 3H), 1.26(d,  $J=5.9$  Hz, 3H), 3.05(dd,  $J=2.4, 5.9$  Hz, 1H), 3.36~3.41(m, 1H), 4.10~4.30(m, 2H), 4.44~4.53(m, 2H), 5.08~5.49(m, 2H), 5.77~5.91(m, 1H), 6.55~6.95(m, 3H), 7.54(d,  $J=15.9$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(티아졸-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-티아졸카복스알데하이드 (163 mg)를 화합물 74 (1 g)과 반응시켜 표제화합물 75 (397 mg, 64%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.27(d,  $J=6.7$  Hz, 6H),

3.25(dd, J=2.6, 6.1 Hz, 1H), 3.44(q, J=7.1 Hz, 1H), 4.19~4.82(m, 4H), 5.21~5.52(m, 2H), 5.93~5.86(m, 1H), 7.05(d, J=16.5 Hz, 1H), 7.30(d, J=3.4 Hz, 1H), 7.81(d, J=16.5 Hz, 1H), 8.05(d, J=16.5 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티오펜-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-벤조티오펜카복스알데하이드 (117 mg)를 화합물 74 (500 mg)과 반응시켜 표제화합물 75 (260 mg, 76%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.09(s, 6H), 0.91(s, 9H), 0.95(d, J=7.5 Hz, 6H), 3.21~3.46(m, 2H), 4.16~4.27(m, 2H), 4.77~4.84(m, 2H), 5.27~5.55(m, 2H), 5.96~6.12(m, 1H), 7.02(d, J=16.1 Hz, 1H), 7.26~7.34(m, 4H), 7.67~7.78(m, 2H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티아졸-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-벤조티아졸카복스알데하이드 (117 mg)를 화합물 74 (500 mg)과 반응시켜 표제화합물 75 (287 mg, 84%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.26(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.28(d, J=7.3 Hz, 3H), 3.25(dd, J=2.8, 5.9 Hz, 1H), 3.45(t, J=7.5 Hz, 1H), 4.21~4.27(m, 2H), 4.69~4.89(m, 2H), 5.29(d, J=10.5 Hz, 1H), 5.48(d, J=17.2 Hz, 1H), 6.00(m, 1H), 7.11(d, J=16.5 Hz, 1H), 7.32~7.49(m, 2H), 7.83(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14(d, J=16.5 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

2-피리딘카복스알데하이드 (69 mg)를 화합물 74 (450 mg)과 반응시켜 표제화합물 75 (119 mg, 43%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06(s, 6H), 0.86(s, 9H), 1.23(d, J=5.7 Hz, 3H), 1.26(d, J=6.1 Hz, 3H), 3.22(dd, J=2.6, 6.4 Hz, 1H), 3.47(q, J=7.7 Hz, 1H), 4.15~4.48(m, 4H), 5.11~5.28(m, 2H), 5.68~5.99(m, 1H), 6.90(d, J=16.5 Hz, 1H), 7.04~7.19(m, 1H), 7.50~7.63(m, 2H), 8.15(d, J=16.5 Hz, 1H), 8.53~8.56(m, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-4'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

4-피리딘카복스알데하이드 (77 mg)를 화합물 74 (500 mg)과 반응시켜 75 표제화합물 (178 mg, 58%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.27(d, J=6.3 Hz, 6H), 3.23(dd, J=2.4, 5.9 Hz, 1H), 3.45(t, J=9.2 Hz, 1H), 4.07~4.25(m, 2H), 4.67~4.86(m,

2H), 5.27(d, J=10.4 Hz, 1H), 5.45(d, J=17.3 Hz, 1H), 5.96(m, 1H), 6.68(d, J=16.5 Hz, 1H), 7.30(d, J=5.9 Hz, 2H), 8.04(d, J=16.5 Hz, 1H), 8.55(d, J=5.9 Hz, 2H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(6'-메틸피리딘-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

6-메틸피리딘-2-카복스알데하이드 (87 mg)를 화합물 74 (500 mg)과 반응시켜 표제화합물 75 (230 mg, 73%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.24(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.90(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.95(dd, J=2.5, 6.5 Hz, 1H), 3.61~3.80(m, 2H), 4.18~4.23(m, 1H), 4.45~4.57(m, 2H), 5.16~5.32(m, 2H), 5.78~5.92(m, 1H), 6.18~6.47(m, 2H), 7.11~7.14(m, 3H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(6'-피리미딘-5'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

피리미딘-5-카복스알데하이드 (78 mg)를 화합물 74 (500 mg)과 반응시켜 표제화합물 75 (190 mg, 62%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07(s, 6H), 0.87(s, 12H), 1.26(d, J=6.5 Hz, 3H), 3.24(dd, J=2.6, 6.2 Hz, 1H), 3.47(t, J= 8.7 Hz, 1H), 4.22(q, J=2.6, 6.7 Hz, 2H), 4.76(t, J=4.3 Hz, 2H), 5.27(d, J=10.4 Hz, 1H), 5.45(d, J=17.1 Hz, 1H), 5.93(m, 1H), 6.65(d, J=16.9 Hz, 1H), 8.00(d, J=16.9 Hz, 1H), 8.81(s, 2H), 9.07(s, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(β-나프토티아졸-2'-일)에테닐-6-(((1'R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(75)의 합성**

β-나프토티아졸-2-카복스알데하이드 (306 mg)를 화합물 74(1 g)과 반응시켜 표제화합물 75 (608 mg, 81%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.64(s, 6H), 0.98(s, 9H), 1.31(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.33(d, J=7.3 Hz, 3H), 3.27(dd, J=2.8, 6.5 Hz, 1H), 3.52(m, 1H), 4.22~4.27(m, 2H), 4.78~4.86(m, 2H), 5.32(d, J=10.4 Hz, 1H), 5.41(d, J=16.9 Hz, 1H), 6.03(m, 1H), 7.24(d, J=16.3 Hz, 1H), 7.54~7.72(m, 1H), 7.84(d, J=4.9 Hz, 2H), 7.94(d, J=7.3 Hz, 1H), 8.22(d, J=16.5 Hz, 1H), 8.76(d, J=7.9 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 대표적인 합성법**

N,N-디메틸아세트아미드 (6 ml)에 화합물 75 (445 mg)를 녹이고 1-메틸-2-피롤리딘온 (1.2 ml) 존재하에 암모늄바이플루오라이드 (230 mg)를 가하고 실온에서 78시간 교반하였다. 여기에 물 (3 ml)을 가하여 반응을 종료하고, 에틸아세테이트 (5 ml)로 추출한 후 유기층을 포화식염수를 가해서 세척하였다. 유기층을 무수



황산마그네슘으로 탈수하여 여과하고 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 처리하여 노란색 결정의 표제화합물 **76** (210 mg, 60%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.36(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.29(dd,  $J= 2.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.52(quin,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.23(d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 4.29(t,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.68~4.90(m, 2H), 5.29(d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 5.46(d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 5.98(m, 1H), 6.80(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.58(d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 8.01(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 8.17(d,  $J=8.7$  Hz, 1H)

상기 화합물 **76**의 제조방법에 준하는 당량비 및 반응조건하에서 알콜 탈보호반응을 수행하여 해당 표제화합물을 얻었다.

#### 알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로-4'-클로로페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(**76**)의 합성

화합물 **75** (142 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 **76** (53 mg, 47%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28(d,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.38(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.29(dd,  $J= 2.6, 6.3$  Hz, 1H), 3.52(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.80(m, 2H), 5.28~5.53(m, 2H), 5.98(m, 1H), 6.72(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 7.26~7.61(m, 3H), 7.92(d,  $J=16.2$  Hz, 1H)

#### 알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(**76**)의 합성

화합물 **75** (132 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 **76** (51 mg, 50%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.18(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.25~3.81(m, 2H), 4.01~4.14(m, 2H), 6.65(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.37(t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.55(d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.68(d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.90(d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.05(s, 1H)

#### 알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(**76**)의 합성

화합물 **75** (101 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 **76** (40 mg, 52%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.37(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.28(dd,  $J= 2.2, 6.7$  Hz, 1H), 3.53(m, 1H), 4.22~4.28(m, 1H), 4.68~4.91(m, 2H), 5.31(d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 5.47(d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 6.02(m, 1H), 6.81(d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 7.50(t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.80(d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.98(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 8.11(d,

J=8.1 Hz, 1H), 8.26(m, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2',6'-다이니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (250 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (149 mg, 75%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.37(d, J=6.1 Hz, 3H), 3.33(dd, J= 2.4, 6.7 Hz, 1H), 3.57(quin, J=7.6 Hz, 1H), 4.11~4.32(m, 2H), 4.64~4.88(m, 2H), 5.27(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.43(d, J=17.3 Hz, 1H), 5.94(m, 1H), 7.12(d, J=16.7 Hz, 1H), 7.31(d, J=15.5 Hz, 1H), 7.65(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.07(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.13(d, J=8.1 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-5'-클로로페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (101 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (52 mg, 66%)을 얻었다.

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-3'-메톡시페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (98 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (55 mg, 71%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.36(d, J=6.3 Hz, 3H), 3.29(dd, J= 2.6, 6.5 Hz, 1H), 3.47(quin, J=7.9 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 4.21~4.29(m, 2H), 4.69~4.84(m, 2H), 5.29(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.47(d, J=17.1 Hz, 1H), 6.03(m, 1H), 6.60(d, J=16.5 Hz, 1H), 6.96(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31~7.44(m, 2H), 7.94(d, J=16.3 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3',5'-다이니트로-2-하이드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (85 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (44 mg, 64%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.38(d, J=6.1 Hz, 3H), 3.32(dd, J= 4.3, 7.1 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 4.15~4.31(m, 2H), 4.78~4.87(m, 2H), 5.35(d, J=10.1 Hz, 1H), 5.50(d, J=17.3 Hz, 1H), 6.02(m, 1H), 7.26(d, J=16.6 Hz, 1H), 8.08(d, J=16.6 Hz, 1H), 8.57(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.65(d, J=2.6 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-시아노페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트 (76)의 합성**

화합물 75 (577 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (115 mg, 26%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.39(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.30(dd,  $J=2.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.54(quin,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.24~4.28(m, 2H), 4.68~4.93(m, 2H), 5.31(d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 6.04(m, 1H), 6.78(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.60(q,  $J=8.7$  Hz, 4H), 8.00(d,  $J=16.5$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-시아노페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (479 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (188 mg, 51%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.36(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.60(brs, 1H), 3.27(dd,  $J=2.7, 6.8$  Hz, 1H), 3.51(m, 1H), 4.21~4.29(m, 2H), 4.70~4.84(m, 2H), 5.27~5.52(m, 2H), 5.80~6.07(m, 1H), 6.69~6.77(d,  $J=16.4$  Hz, 1H), 7.39~7.71(m, 4H), 7.88~7.96(d,  $J=16.4$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-하이드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (123 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (64 mg, 68%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.50(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.36(dd,  $J=2.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.71(quin,  $J=8.6$  Hz, 1H), 4.28~4.44(m, 2H), 4.75~5.01(m, 2H), 5.42(d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 5.61(d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 6.12(m, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-하이드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (334 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (92 mg, 36%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.50(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.37(dd,  $J=2.6, 6.3$  Hz, 1H), 3.75(m, 1H), 4.24~4.42(m, 2H), 4.77~5.03(m, 2H), 5.41(d,  $J=10.7$  Hz, 1H), 5.63(d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 6.12(m, 1H), 6.94(d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 7.03(d,  $J=12.1$  Hz, 1H), 7.21~7.34(m, 1H), 7.69(m, 1H), 8.01(m, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-트리플루오로메틸페닐)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (94 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (34 mg, 46%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27(d,  $J=7.4$  Hz, 3H), 1.36(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.27(dd,  $J=2.4, 6.8$  Hz, 1H), 3.53(quin,  $J=7.4$  Hz, 1H), 4.20~4.28(m, 2H), 4.63~4.87(m, 2H), 5.30(d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 5.47(d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 5.93~6.07(m, 1H), 6.80(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 7.44~7.66(m, 4H), 7.92(d,  $J=16.2$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(퓨란-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (87 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (38 mg, 58 %)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.31(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.83(bs, 1H), 3.19(d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.27~3.43(m, 1H), 4.12~4.20(m, 2H), 4.63~4.80(m, 2H), 5.19~5.45(m, 2H), 5.87~5.96(m, 1H), 6.37~6.40(m, 2H), 6.53(d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 7.37(bs, 1H), 7.65(d,  $J=16.1$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-클로로티엔-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (176 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (99 mg, 72%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.35(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.76(bs, 1H), 3.24(dd,  $J=2.6, 6.9$  Hz, 1H), 3.44(t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.16~4.31(m, 2H), 4.65~4.89(m, 2H), 5.29(dd,  $J=1.2, 10.4$  Hz, 1H), 5.46(dd,  $J=1.2, 17.1$  Hz, 1H), 5.98(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.82(d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 6.95(dd,  $J=1.1, 3.9$  Hz, 1H), 7.54(d,  $J=16.5$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-브로모티엔-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (154 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (86 mg, 70%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.37(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.78(bs, 1H), 3.25(dd,  $J=2.6, 6.9$  Hz, 1H), 3.45(q,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.17~4.32(m, 2H), 4.66~4.91(m, 2H), 5.24~5.53(m, 2H), 6.79(d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 6.75~6.98(m, 2H), 7.55(d,  $J=6.1$  Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (150 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (62 mg, 54%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.37(d, J=6.3 Hz, 3H), 2.24(bs, 1H), 3.30(dd, J= 2.6, 6.7 Hz, 1H), 3.50(q, J=7.3 Hz 1H), 4.23~4.30(m, 2H), 4.69~4.92(m, 2H), 5.27~5.53(m, 2H), 5.91~6.08(m, 1H), 7.05(d, J=16.5 Hz, 1H), 7.31(d, J=3.2 Hz, 1H), 7.82(d, J=3.2 Hz, 1H), 8.04(d, J=16.5 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티오펜-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (73 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (47 mg, 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.35(d, J=6.3 Hz, 3H), 3.25(dd, J= 2.4, 6.9 Hz, 1H), 3.41~3.52(m, 1H), 4.22~4.24(m, 2H), 4.74~4.84(m, 2H), 5.26~5.52(m, 2H), 5.94~6.09(m, 1H), 6.99(d, J=16.1 Hz, 1H), 7.23~7.31(m, 4H), 7.64~7.76(m, 2H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-벤조티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (59 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (25 mg, 54%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38(d, J=6.3 Hz, 6H), 3.07(dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 3.31~3.57(m, 2H), 4.31(q, J=7.0 Hz, 1H), 4.59~4.66(m, 2H), 5.20~5.39(m, 2H), 5.81~5.94(m, 1H), 6.93(d, J=16.1 Hz, 1H), 7.26~7.45(m, 3H), 7.85(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.99(d, J=7.3 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-피리딘-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (119 mg)을 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76(75 mg, 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.36(d, J=6.3 Hz, 3H), 3.27(d, J=6.9 Hz, 1H), 3.53(t, J=8.1 Hz, 1H), 4.23(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.68~4.90(m, 2H), 5.27(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.46(d, J=17.1 Hz, 1H), 5.99(m, 1H), 6.91(d, J=16.6 Hz, 1H), 7.15(t, J=6.1 Hz, 1H), 7.52(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.64(t, J=7.4 Hz, 1H), 8.15(d, J=16.6 Hz, 1H), 8.56(d, J=3.1 Hz, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-4'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75(178 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (113 mg, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.36(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 2.45(bs, 1H), 3.27(dd,  $J=2.2, 6.9$  Hz, 1H), 3.51(t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.22~4.28(m, 2H), 4.70~4.82(m, 2H), 5.28(d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 5.46(d,  $J=17.5$  Hz, 1H), 5.95(m, 1H), 6.68(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.30(d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 8.03(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 8.54(d,  $J=5.1$  Hz, 2H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(6'-메틸피리딘-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (265 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (122 mg, 71%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.72(s, 3H), 2.16(bs, 1H), 2.53(s, 3H), 3.00(dd,  $J=2.6, 6.7$  Hz, 1H), 4.17~4.27(m, 2H), 4.40(d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 7.35~7.65(m, 3H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리미딘-5'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (119 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (56 mg, 62%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 1.35(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.29(d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 3.47(m, 1H), 4.09(q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.26(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.67~4.82(m, 2H), 5.28(d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 5.45(d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 5.95(m, 1H), 6.66(d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 7.98(d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 8.80(s, 2H), 9.07(s, 1H)

**알릴 (1S, 5R, 6S)-2-(E)-( $\beta$ -나프토티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트(76)의 합성**

화합물 75 (560 mg)를 암모늄바이플루오라이드와 반응시켜 표제화합물 76 (90 mg, 22%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.43(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 3.37(dd,  $J=2.8, 7.3$  Hz, 1H), 3.56(m, 1H), 4.26~4.36(m, 2H), 4.78~5.00(m, 2H), 5.39(d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 5.57(d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 6.15(m, 1H), 7.27(d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 7.59~7.75(m, 2H), 7.88(d,  $J=4.5$  Hz, 2H), 7.95(d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 8.26(d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 8.80(d,  $J=7.1$  Hz, 1H)

**(1S, 5S, 6S)-2-(E)-(4'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32001) 및 대표적인 합성법**

디클로로메탄 (2 ml)을 중간체 **76** (180 mg)에 가하고 아르곤 분위기에서 트리페닐포스핀 (12 mg)과 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐(0) (130 mg), 소듐-2-에틸헥사노에이트 (75 mg)를 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 물로 추출하고, 물층을 에틸에테르로 수세하여, 얻어진 물층을 MPLC로 정제한 후, 동결 건조하여 노란색 고체상의 표제화합물 (107 mg, 63%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.09(d, J=7.2 Hz, 3H) , 1.19(d, J=6.5 Hz, 3H) , 3.31(dd, J=2.8, 6.3 Hz, 1H), 3.43 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.06~4.12 (m, 2H) , 6.76(d, J=16.8 Hz, 1H), 7.55(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.72(d, J=16.8 Hz, 1H) 8.06(d, J=8.7 Hz, 2H)

상기 대표적 제조방법에 준하는 반응 당량비 및 반응조건하에서 아릴기를 제거하여 해당 표제 화합물을 얻었다.

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로-4'-클로로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32009)의 합성**

해당 중간체 **76** (41 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (32 mg, 84%)을 얻었다.

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염 (KR-42040)의 합성**

해당 중간체 **76** (125 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (48 mg, 40%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.08(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.22(s, 3H), 2.82(dd, J=2.0, 6.1 Hz, 1H), 4.03(quin, J=6.1 Hz, 1H), 4.18(s, 1H), 4.50(s, 1H), 6.15(d, J=11.5 Hz, 1H), 6.80(d, J=12.3 Hz, 1H), 7.16(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32~7.53(m, 2H), 7.95(d, J=7.9 Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32042)의 합성**

해당 중간체 **76** (111 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (43 mg, 41%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.05(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.18(d, J=6.1 Hz, 3H), 3.26~3.38(m, 2H), 4.01~4.14(m, 2H), 6.64(d, J=16.6 Hz, 1H), 7.38(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.54(d, J=16.9 Hz, 1H), 7.69(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.90(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.06(s, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2',6'-다이니트로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32102)의 합성**

해당 중간체 **76** (140 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (78 mg, 58%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.14(d,  $J=5.8$  Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.32(dd,  $J=1.9, 6.3$  Hz, 1H), 4.09~4.18(m, 2H), 6.05(d,  $J=11.1$  Hz, 1H), 6.58(d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.98(d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 8.08(d,  $J=11.2$  Hz, 1H)

**(1S,5R,6S)-2-(E)-(2'-니트로-5'-클로로페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32069)의 합성**

해당 중간체 **76** (156 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (58 mg, 52%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.07(d,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.17(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.28(dd,  $J=1.9, 6.1$  Hz, 1H), 3.32(m, 1H), 4.05~4.14(m, 2H), 6.93(d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 7.31(d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.48(d,  $J=15.9$  Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.83(d,  $J=9.0$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-니트로-3'-메톡시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32091)의 합성**

해당 중간체 **76** (51 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (11 mg, 22%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0.98(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.16(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.27(m, 2H), 4.06(m, 2H), 6.33(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 6.99(d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.21(d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.37(t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.55(d,  $J=16.2$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3',5'-다이니트로-2'-히드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32104)의 합성**

해당 중간체 **76** (45 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (8 mg, 19%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.27(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.35(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 3.51(m, 2H), 4.25(m, 2H), 7.04(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 7.84(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 8.69~8.76(m, 2H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(4'-시아노페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32048)의 합성**

해당 중간체 **76** (115 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (24 mg, 22%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.05(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.17(d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 3.27(dd,



J=2.5, 6.5 Hz, 1H), 3.37(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.01~4.13(m, 2H), 6.67(d, J=16.5 Hz, 1H), 7.5(q, J=8.5 Hz, 4H), 7.63(d, J=16.5 Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-시아노페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32047)의 합성**

해당 중간체 **76** (61 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (24 mg, 42%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.06(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.17(d, J=6.1 Hz, 3H), 3.28(dd, J=2.2, 6.5 Hz, 1H), 3.39(t, J=9.0 Hz, 1H), 4.02~4.14(m, 2H), 6.68(d, J=15.9 Hz, 1H), 7.32~7.71(m, 5H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(2'-히드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32025)의 합성**

해당 중간체 **76** (42 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (22 mg, 56%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.03(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.17(d, J=6.5 Hz, 3H), 3.28(d, J=6.7 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.82~4.08(m, 2H), 6.24~6.78(m, 3H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-히드록시페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32028)의 합성**

해당 중간체 **76** (55 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (32 mg, 61%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.11~1.16(m, 3H), 1.30(s, 2H), 1.83(s, 1H), 2.98(bs, 1H), 3.04(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.29(s, 1H), 4.38(s, 1H), 4.72(s, 1H), 4.97(s, 1H), 5.96(d, J=16.3 Hz, 1H), 6.48~7.01(m, 5H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(3'-트리플루오로메틸페닐)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32050)의 합성**

해당 중간체 **76** (102 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (9 mg, 9%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.05(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.16(d, J=5.7 Hz, 3H), 3.07(dd, J=2.4, 5.7 Hz, 1H) 3.35(m, 1H), 4.02~4.11(m, 2H), 6.50(d, J=17.7 Hz, 1H), 6.68(d, J=15.3 Hz, 1H), 6.88(d, J=17.7 Hz, 1H), 7.35~7.65(m, 3H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(퓨란-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32043)의 합성**

해당 중간체 **76** (22 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키

스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (4 mg, 19%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.06(d,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.17(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.27(dd,  $J=2.9, 7.0$  Hz, 1H), 3.31~3.42(m, 1H) 4.00~4.19(m, 2H), 6.36~6.39(m, 2H), 6.59(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 7.33~7.42(m, 2H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-클로로티엔-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32052)의 합성**

해당 중간체 **76** (62 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (36 mg, 58%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.04(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.17(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 3.11(dd,  $J=2.2, 6.5$  Hz, 1H), 3.27(t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 4.09~4.17(m, 2H), 6.69(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 6.78~6.94(m, 2H), 7.28(d,  $J=16.3$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(5'-브로모티엔-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32059)의 합성**

해당 중간체 **76** (49 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (9 mg, 19%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.04(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 1.16(d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 3.24(dd,  $J=2.2, 6.5$  Hz, 1H), 3.37(t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 4.04~4.13(m, 2H), 6.78(d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 6.79(d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.93(d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7.28(d,  $J=16.6$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32079)의 합성**

해당 중간체 **76** (45 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (29 mg, 65%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.05(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.18(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 3.25~3.91(m, 2H), 4.04~4.21(m, 2H), 6.78(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 7.34(d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 7.60(d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7.72(d,  $J=16.6$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티오펜-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32068)의 합성**

해당 중간체 **76** (46 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (27 mg, 63%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.24(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.30(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.24~3.30(m, 1H), 3.34~3.42(m, 1H), 4.22~4.25(m, 2H) 6.99(d,  $J=16.0$  Hz, 1H), 7.25~7.30(m, 4H), 7.78~7.89(m, 2H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(벤조티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32017)의 합성**

해당 중간체 **76** (19 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (11 mg, 62%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.00(d,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.19(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.26(dd,  $J=2.3, 6.5$  Hz, 1H), 4.03(d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 4.12(t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.87(d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 7.26~7.33(m, 2H), 7.87(d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 8.01(d,  $J=7.5$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32012)의 합성**

해당 중간체 **76** (18 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (13 mg, 77%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.08(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.17(d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 3.29(dd,  $J=2.2, 9.5$  Hz, 1H), 3.38(t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.09~4.19(m, 2H), 6.69(1H,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.15(t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.48(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.67(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.75(d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 8.30(d,  $J=4.9$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리딘-4'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32038)의 합성**

해당 중간체 **76** (107 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (14 mg, 14%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0.76(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.09(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 2.91(t,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.19(dd,  $J=2.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.98~4.08(m, 2H), 6.49(d,  $J=15.9$  Hz, 1H), 6.62(d,  $J=15.9$  Hz, 1H), 7.23(d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 8.29(d,  $J=5.4$  Hz, 2H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(메틸피리딘-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염**

해당 중간체 **76** (67 mg)를 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (20 mg, 31%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.13(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 1.33(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.96(dd,  $J=2.5, 6.1$  Hz, 1H), 4.09(t,  $J=6.1$  Hz, 1H), 4.26(s, 1H), 4.73(s, 1H), 6.21(d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 6.56(d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 7.01(t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 7.52(t,  $J=7.6$  Hz, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(피리미딘-5'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-메틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염(KR-32007)의 합성**

해당 중간체 **76** (56 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키

스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (20 mg, 38%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.07(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.17(d,  $J=6.1$  Hz, 3H), 3.30(dd,  $J=2.5, 6.3$  Hz, 1H), 3.50(m, 1H) 4.04~4.17(m, 2H), 6.63(d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 7.68(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 8.73(s, 2H), 8.79(s, 1H)

**(1S, 5R, 6S)-2-(E)-(β-나프토티아졸-2'-일)에테닐-6-(1'R)-1'-히드록시에틸-1-에틸-2-카바페넴-3-카복실레이트, 나트륨염**

해당 중간체 **76** (71 mg)을 소듐-2-에틸헥사노에이트 존재하에 테트라키스 트리페닐 포스핀팔라듐과 반응시켜 표제화합물 (26 mg, 38%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0.80(d,  $J=7.9$  Hz, 3H), 1.08(d,  $J=5.8$  Hz, 3H), 3.45(dd,  $J=2.7, 7.5$  Hz, 1H), 3.58(m, 1H), 7.31(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 7.65~7.77(m, 2H), 7.91(d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 8.01(d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.31(d,  $J=16.5$  Hz, 1H), 8.91(d,  $J=7.3$  Hz, 1H)

**Allyl (4R,6R)-3-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-6-[(1R)-1-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]ethyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(79)의 합성**

Benzothiazole 0.24ml(2.16 mM)를 무수 THF 6ml에 녹인 후  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 1.6M-n-BuLi 1.34ml(2.2 mM)를 천천히 가한 다음 동온도에서 30분간 교반하였다.

2-formyl 카바페넴 화합물 **78** 550mg(1.44 mM)를 무수 THF 4ml에 녹여 천천히 가한 다음 동온도에서 15분간 교반하고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액을 가하여 반응을 종결시켰다. 반응액에 EA를 가하여 희석한 후 추출하여 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켜 감압농축한 다음 column 정제 (Hex : EA = 1 : 1)하여 목적화합물 **79** 370mg(50%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.3$  (Hex : EA = 1 : 1)

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.08(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.10(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H), 1.25(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 2.97(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.91(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.78(m, 2H), 5.42(m, 2H), 5.90(m, 3H), 7.67(m, 2H), 7.83(m, 2H)

**Allyl (4R,6R)-3-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(80a)(80b)의 합성**

출발물질 **79** 370mg(0.716 mM)을 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 up **80a** 61mg(21%), dn **80b** 52mg(18%)을 얻었다.

(up)

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.12(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.31(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 2.81(m,

1H), 3.41(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.23(m, 1H), 4.77(m, 2H), 5.43(m, 2H), 5.92(m, 3H), 7.71(m, 2H), 7.83(m, 2H)

(Dn)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.13(d, J=7.4Hz, 3H), 1.29(d, J=6.2Hz, 3H), 2.79(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.85(m, 1H), 4.27(m, 1H), 4.75(m, 2H), 5.51(m, 2H), 6.01(m, 3H), 7.74(m, 2H), 7.85(m, 2H)

**Sodium (4R,6R)-3-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-32111) and KR-32112)의 합성**

(up)

출발물질 **80a** 57mg (0.142mM)을 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **KR-32111** 30mg (55%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O, 200MHz) δ 1.13(d, J=7.5Hz, 3H), 1.33(d, J=6.0Hz, 3H), 2.88(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.88(m, 1H), 4.25(m, 1H), 6.42(S, 1H), 7.65(m, 2H), 7.79(m, 2H)

(dn)

출발물질 **80b** 47mg (0.117mM)을 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **KR-32112** 22mg (49%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O, 200MHz) δ 1.11(d, J=7.6Hz, 3H), 1.30(d, J=6.2Hz, 3H), 2.91(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.86(m, 1H), 4.20(m, 1H), 6.33(S, 1H), 7.56(m, 2H), 7.75(m, 2H)

**Allyl (4R,6R)-3-(1-hydroxy-2-naphtho[1,2-d][1,3]thiazol-2-ylethyl)-4-methyl-7-oxo-6-[(1R)-1-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]ethyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(80)의 합성**

N,N-Diisopropyl amine 0.4ml(2.88 mM)를 무수 THF 10ml에 녹인후 -78°C로 냉각하였다. 2.5M-n-BuLi 1.44ml (3.6 mM)를 천천히 가한 후 동온도에서 30분간 교반하였다.

2-methyl-β-naphthothiazole 480mg (2.4mM)을 무수 THF 4ml에 녹여 천천히 가한 후 동온도에서 30분간 교반하였다.

2-formyl carbaperrrem 화합물 **78** 1.11g(2.88 mM)을 무수 THF 10ml에 녹여 천천히 가한 후 동온도에서 15분간 교반하고 Sat. NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 반응을 종결시켰다.

반응액에 EA를 가하여 희석한 후 추출하여 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 Hex : EA = 4 : 1로 column 정제하여 목적화합물 210mg (13%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.3 (Hex/EA = 4/1)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.08(s, 6H), 0.85(s, 9H), 1.10(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.21(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 2.98(m, 1H), 3.21(m, 3H), 3.84(m, 1H), 4.27(m, 1H), 4.76(m, 2H), 5.48(m, 2H), 5.98(m, 2H), 7.15(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.85(m, 2H), 8.25(m, 1H)

**Allyl (4R,6R)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3-(1-hydroxy-2-naphtho[1,2-d]-[1,3]thiazol-2-ylethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(81)의 합성**

앞서 얻어진 화합물 100mg(0.172 mM)을 무수 THF 3ml에 녹인 후 AcOH 27 $\mu\text{l}$ 와 1M-TBAF 0.27ml(0.27 mM)을 순서대로 천천히 가해준 다음 상온에서 2일간 교반하였다.

반응물을 EA로 희석하고 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액, brine 순으로 세척한 후 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켜 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 Hex : EA = 1 : 1 column 정제하여 목적화합물 **81** 39mg (49%)을 얻었다.

TLC :  $R_f$  = 0.3 (Hex/EA = 1/1)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.10(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.30(d,  $J=6.2\text{Mz}$ , 3H), 2.81(m, 1H), 3.21(m, 3H), 3.76(m, 1H), 4.23(m, 1H) 4.79(m, 2H), 5.47(m, 2H), 5.88(m, 2H), 7.11(m, 1H), 7.65(m, 2H), 7.81(m, 2H), 8.27(m, 1H)

**Sodium (4R,6R)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3-(1-hydroxy-2-naphtho[1,2-d]-[1,3]thiazol-2-ylethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-32148)의 합성**

출발물질 39mg(0.084 mM)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3ml에 녹이고  $\text{PPh}_3$  2.2mg,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  2.5mg, SEH 13.8mg(0.084 mM)을 순서대로 가한 후 상온에서 2시간 동안 교반하였다.

반응액에 물 3ml를 가하여 추출하고 물층을 MPLC로 정제하여 목적화합물 **KR-32148** 5mg (13%)을 얻었다.

TLC :  $R_f$  = 0.7 ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  = 4/1)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.10(d,  $J=7.3\text{Mz}$ , 3H), 1.30(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 2.88(m, 1H), 3.20(m, 3H), 3.81(m, 1H), 4.25(m, 1H), 5.57(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.62(m, 2H) 7.85(m, 2H), 8.31(m, 1H)

**Allyl (4R,6R)-6-[(1R)-1-((triethylsilyl)oxy)ethyl]-3-{1-hydroxy-2-[5-(isonicotinoylamino)-1,3-benzothiazol-2-yl]ethyl}-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(83)의 합성**

출발물질인 2-formyl 카바페넴 **78** 315mg (0.8 mM)과 유도체 **82** 를 앞과 같은 몰비로 반응시켜 column 정제(EA)하여 목적화합물 **83** 138mg (26%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.35$  (EA)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.65(m, 6H), 0.75(t, 9H), 1.10(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.23(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H), 2.97(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.92(m, 1H), 4.04(m, 1H), 4.77(m, 2H), 5.45(m, 2H), 5.95(m, 2H), 7.32(S, 1H), 7.75(m, 4H), 8.89(m, 2H)

**Allyl (4R,6R)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3-{1-hydroxy-2-[5-(isonicotinoylamino)-1,3-benzothiazol-2-yl]ethyl}-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(84)의 합성**

출발물질 **83** 182mg (0.274 mM)을 앞과 같은 몰비로 상온에서 1시간 동안 반응시키고 같은 방법으로 work-up한 후 EA로 column 정제하여 목적화합물 **84** 120mg (80%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.11(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H), 1.33(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 2.79(m, 1H), 3.21(m, 3H), 3.76(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.77(m, 2H), 5.32(m, 2H), 5.95(m, 1H), 7.19(S, 1H), 7.77(m, 4H), 8.85(m, 2H)

**Sodium (4R,6R)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3-{1-hydroxy-2-[5-(isonicotinoylamino)-1,3-benzothiazol-2-yl]ethyl}-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-32166)의 합성**

출발물질 **84** 120mg (0.219 mM)을 앞과 같은 몰비와 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **KR-32166** 63mg (54%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ , 200MHz)  $\delta$  1.10(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.30(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H), 2.88(m, 1H), 3.18(m, 2H), 3.28(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.25(m, 1H), 5.56(m, 1H), 7.19(S, 1H), 7.75(m, 4H), 8.91(m, 2H)

**tert-Butyl (2R,4S)-2-[(R)-1,3-benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]-4-[(tert-butyl)dimethylsilyloxy]-1-pyrrolidinecarboxylate(86)의 합성**

Benzothiazole 0.52ml (4.8 mM)와 2-formylpyrrolidine 화합물 **85** 1.32g (4 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **86** 1.74g (93%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.4$  (Hex/EA = 4/1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.05(S, 6H), 0.91(S, 9H), 1.39(S, 9H), 1.91(m, 2H), 3.01(m, 2H), 4.25(m, 2H), 4.61(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.81(m, 2H)

**(3S,5R)-5-[(R)-1,3-Benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]-3-pyrrolidinol hydrochloride(87)의 합성**

출발물질 **86** 1.74g (3.74 mM)을 20% HCl/MeOH용액 15ml에 녹이고 상온에서 밤새 교반한 후 반응액을 감압 농축시켜 정제되지 않은 목적화합물 **87** 1.43g

(100%이상)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.94(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.35(m, 2H), 4.54(m, 2H), 7.58(m, 2H), 7.78(m, 2H)

#### 4-nitrobenzyl (2R,4S)-2-[(R)-1,3-benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]-4-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate(88a and 88b)의 합성

출발물질 **87** 1.43g(4.99mM)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20ml에 녹이고 p-Nitrobenzylchloroformate 1.29g (5.99mM)과 N,N-Diisopropylethylamine (12.97mM)을 가해 주고 밤새 교반하였다.

반응액에 EA를 가하여 희석하고 추출한 후 유기층을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액, 소금물 순으로 세척하고 감압 농축시켜 column 정제 (EA/Hex = 2/1)하여 목적화합물 up **88a** 572mg (27%) dn **88b** 562mg (26%)을 얻었다.

(up)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.25(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.41(m, 2H), 4.22(m, 1H), 4.53(m, 1H), 5.10(S, 2H), 5.30(m, 1H), 7.25(m, 4H), 7.72(m, 2H), 7.99(m, 2H)

(Dn)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.90(m, 1H), 2.21(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.79(m, 1H), 4.41(m, 2H), 5.23(m, 3H), 7.45(m, 4H), 7.90(m, 2H), 8.20(m, 2H)

#### 4-Nitrobenzyl (2R,4S)-2-[(R)-1,3-benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidinecarboxylate(89a and 89b)의 합성

(up)

출발물질 **88a** 562mg(1.31 mM)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10ml에 용해시킨 후 0℃로 냉각시키고  $\text{Et}_3\text{N}$  0.26ml(1.83 mM)과  $\text{MsCl}$  0.12ml(1.57 mM)를 천천히 가한 다음 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 가하여 희석한 후 추출하여 유기층을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액과 소금물로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켜 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 column 정제 (Hex : EA = 1 : 1)하여 목적화합물 **89a** 542mg (82%)을 얻었다.

TLC :  $R_f$  = 0.35 (EA/Hex = 2/1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.41(m, 1H), 2.65(m, 1H), 3.02(S, 3H), 3.40(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.80(m, 1H), 5.10(m, 1H), 5.30(S, 2H), 7.50(m, 4H), 8.02(m, 4H)

(Dn)

출발물질 **88b** 552mg (1.29 mM)을 위와 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **89b** 357mg (55%)을 얻었다.

TLC :  $R_f$  = 0.3 (Hex : EA = 1 : 2)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.20(m, 1H), 2.42(m, 1H), 3.01(S, 3H), 3.61(m, 1H), 4.19(m, 2H), 4.58(m, 1H), 5.19(m, 1H), 5.31(S, 2H), 7.44(m, 4H), 7.98(m, 2H),



8.22(m, 2H)

**4-Nitrobenzyl (2R,4R)-4-[acetylsulfanyl]-2-[(R)-1,3-benzothiazol-2-yl-(hydroxy)methyl]-1-pyrrolidinecarboxylate(90a and 90b)의 합성**

(up)

출발물질 **89a** 772mg (1.52mM)을 DMF 10ml에 녹인 후 AcSK 348mg (3.04mM)을 가하고 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응액을 EA로 희석한 후 소금물로 여러번 세척하고 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 감압 농축하여 얻어진 잔사를 column 정제 (Hex : EA = 2 : 1)하여 목적화합물 **90a** 208mg (28%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.5 (Hex : EA = 1 : 2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.32(S, 3H), 2.41(m, 2H), 3.01(m, 1H), 3.75(m, 2H), 4.16(m, 1H), 4.58(m, 1H), 5.22(S, 2H), 7.41(m, 4H), 8.02(m, 4H)

(Dn)

출발물질 **89b** 357mg (0.703 mM)을 위와 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **90b** 88mg (26%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.45 (Hex : EA = 1 : 2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.13(m, 2H), 2.26(S, 3H), 2.38(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.79(m, 1H), 4.02(m, 1H), 4.42(m, 1H) 5.09(S, 2H), 6.98(m, 1H), 7.38(m, 4H), 7.89(m, 2H), 8.19(m, 1H)

**4-Nitrobenzyl (2R,4R)-2-[(R)-1,3-benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]-4-sulfanyl-1-pyrrolidinecarboxylate(91a and 91b)의 합성**

(up)

출발물질 **90a** 135mg (0.277 mM)을 MeOH 5ml에 녹인 후 0℃로 냉각하고 2N-NaOH 0.34ml (0.68 mM)를 천천히 가한 다음 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 1N-HCl 0.7ml를 가하여 중화한 후 MeOH를 감압 농축시키고 EA를 가하여 용해시켰다. 유기층을 소금물로 세척하여 정제되지 않은 목적화합물 **91a** 140mg (100% 이상)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.45 (Hex : EA = 1 : 2)

(Dn)

출발물질 **90b** 88mg (0.18mM)을 위와 같은 방법으로 반응시켜 정제되지 않은 목적화합물 **91b** 82mg (93%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.4 (Hex : EA = 1 : 2)

**4-Nitrobenzyl (6R)-3-[(5R)-5-[(R)-1,3-benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]-1-[(4-nitrobenzyl)oxy]carbonyl]pyrrolidinyl)sulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(92a and 92b)의 합성**

(up)

PNB-enolphosphate **100** 156mg (0.262 mM)을 CH<sub>3</sub>CN 7ml에 녹인 후 -2 0℃로 냉각하고 DIPEA 68μl (0.39 mM)를 가한 다음 thiol **91a** 140mg (0.314mM)를 CH<sub>3</sub>CN 3ml에 녹여 천천히 가해 주었다. 온도를 0℃까지 서서히 올린 다음 0℃에서 2시간 동안 교반하였다.

반응액에 EA를 가하여 회석한 후 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, brine 순으로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 감압 농축한 다음 column 정제 (Hex : EA = 1 : 2)하여 목적화합물 **92a** 35mg (17%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.35 (EA)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.19(d, J=7.1Hz, 3H), 1.31(d, J=6.1Hz, 3H), 1.70(m, 2H), 3.30(m, 4H), 4.17(m, 4H), 4.42(m, 1H), 5.23(m, 5H), 7.38(m, 6H), 7.56(m, 2H)  
8.01(m, 4H)

(Dn)

PNB-enolphosphate **100** 83mg (0.1 4mM)과 thiol **91b** 위와 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **92b** 45mg (41%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.35 (EA)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.25(d, J=7.3Hz, 3H), 1.37(d, J=6.3Hz, 3H), 2.25(m, 2H), 3.29(m, 3H), 3.50(m, 1H), 4.20(m, 4H), 4.41(m, 1H), 5.32(m, 5H), 7.41(m, 6H), 7.91(m, 2H), 8.21(m, 4H)

**(6R)-3-((5R)-5-[(R)-1,3-Benzothiazol-2-yl(hydroxy)methyl]pyrrolidinyl)-sulfanyl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-ene-2-carboxylic acid(KR-33006 and KR-33007)의 합성**

(up)

출발물질 **92a** 30mg (0.038 mM)을 THF 2ml와 EtOH 3ml에 녹인 후 10% Pd/C 10mg과 0.1M-MOPS buffer 수용액 2ml를 가하고 수소가스 풍선을 달고 상온에서 밤새 교반하였다. 반응물질을 celite로 여과한 후 용매를 감압 농축시킨 다음 물 10ml로 녹여 MPLC로 정제하고 동결건조시켜 목적화합물 KR-33006 8mg (44%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.08(d, J=7.3Hz, 3H), 1.20(d, J=6.6Hz, 3H), 2.55(m, 2H), 2.99(m, 1H), 3.05(m, 3H), 3.88(m, 2H), 4.25(m, 2H), 4.65(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.80(m, 2H)

(Dn)

출발물질 **92b** 40mg (0.051 mM)을 위와 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 KR-33007 11mg (45%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.10(d, J=7.3Hz, 3H), 1.22(d, J=6.5Hz, 3H), 2.65(m, 2H), 2.91(m, 1H), 3.09(m, 3H), 3.80(m, 2H), 4.23(m, 2H), 4.62(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.78(m, 2H)

**tert-Butyl (2R,4S)-2-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-1-pyrrolidinecarboxylate(93)의 합성**

2-Formyl pyrrolidine 화합물 **85** 630mg (1.91 mM)과 2-methyl benzothiazole 0.29ml (2.29 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응을 시켜 목적화합물 **93** 825mg (90%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.45 (Hex : EA = 4 : 1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.01(s, 6H), 0.75(s, 9H), 1.39(s, 9H), 1.69(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.35(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.43(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.84(m, 2H)

**tert-Butyl (2R,4S)-2-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate(94)의 합성**

출발물질 **93** 825mg (1.72 mM)과 1M-TBAF를 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **94** 522mg (83%)을 얻었다.

TLC : R<sub>f</sub> = 0.05 (Hex : EA = 1 : 2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.39(s, 9H), 1.75(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.51(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.45(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.75(m, 2H)

***tert*-Butyl (2R,4S)-2-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidinecarboxylate(95)의 합성**

출발물질 **94** 580mg (1.587 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **95** 513mg (73%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.4$  (Hex : EA = 1 : 2)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.39(S, 9H), 2.11(m, 2H), 3.10(S, 3H), 3.17(m, 1H), 3.34(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.96(m, 1H), 4.18(m, 1H), 5.45(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.85(m, 2H)

**(3R,5R)-5-[(1S)-2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidinyl-methanesulfonate hydrochloride(96)의 합성**

출발물질 **95** 513mg (1.16 mM)을 앞과 같은 방법으로 20% HCl/MeOH를 사용하여 반응시켜 목적화합물 **96** 335mg (76%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0$  (EA/Hex = 2/1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.31(m, 2H), 3.11(S, 3H), 3.19(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.91(m, 1H), 4.20(m, 1H), 5.43(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.89(m, 2H)

**4-Nitrobenzyl (2R,4R)-2-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidinecarboxylate(97)의 합성**

출발물질 **96** 328mg (0.863 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **97** 305mg (68%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.2$  (EA/Hex = 2/1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.65(m, 1H), 2.39(m, 2H), 2.98(S, 3H), 3.21(m, 2H), 3.65(m, 1H), 4.09(m, 2H), 4.60(m, 1H), 5.18(S, 2H), 5.38(m, 1H), 7.42(m, 4H), 7.82(m, 2H), 8.19(m, 2H)

**4-Nitrobenzyl (2R,4S)-4-(acetylsulfanyl)-2-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-1-pyrrolidinecarboxylate(98)의 합성**

출발물질 **97** 285mg (0.545 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **98** 193mg (70%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.6$  (EA/Hex = 2/1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.05(m, 1H), 2.34(S, 3H), 2.61(m, 1H), 3.22(m, 3H), 3.85(m, 1H), 4.18~4.60(m, 3H), 5.20(S, 2H), 7.41(m, 4H), 7.88(m, 2H), 8.21(m, 2H)

**4-Nitrobenzyl (2R,4S)-2-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-4-sulfanyl-1-pyrrolidinecarboxylate(99)의 합성**

출발물질 **98** 160mg (0.318 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **99** 120mg (82%)을 얻었다.

**4-Nitrobenzyl (4R,6R)-3-(((3S,5R)-5-[(1S)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-1-[[4-nitrobenzyl]oxy]carbonyl]pyrrolidinyl)sulfanyl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(101)의 합성**

출발물질인 PNB-enolphosphate **100** 119mg (0.2 mM)과 thiol **99** 120mg (0.26mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **101** 108mg (68%)을 얻었다.

TLC :  $R_f = 0.2$  (EA)

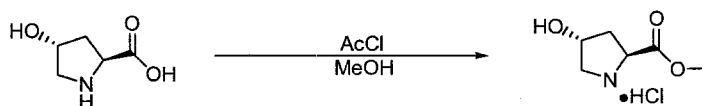
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.08(d.  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.18(d.  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H), 2.62(m, 1H), 3.25(m, 6H), 3.51(m, 1H), 4.22(m, 6H), 5.18(m, 4H), 5.45(m, 1H), 7.41(m, 6H), 7.60(m, 2H), 7.85(m, 2H), 8.19(m, 4H)

**(4R,6R)-3-((3S,5R)-5-[(1S)-2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-1-hydroxyethyl]-pyrrolidiny)sulfanyl)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid(KR-33008)의 합성**

출발물질 **101** 90mg (0.112 mM)을 사용하여 앞과 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 **KR-33008** 17mg (31%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 200MHz) δ 1.21(d, J = 7.2Hz, 3H), 1.32(d, J = 6.7Hz, 3H), 2.42(m, 2H), 2.91(m, 1H), 3.15(m, 5H), 3.55(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.17(m, 1H), 4.24(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.72(m, 2H)

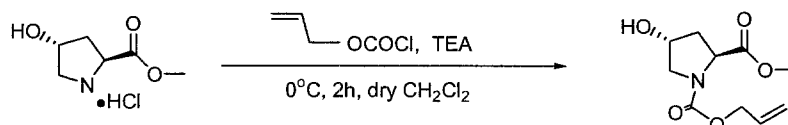
**Methyl (2R,4R)-4-hydroxy-2-pyrrolidinecarboxylate HCl salt(103)의 합성**



trans-4-Hydroxy-L-proline **101**(10g, 76.3mmol)을 methanol 100mL에 녹이고 0°C에서 AcCl(8.1ml, 11.45mmol)을 서서히 적가하였다. 약 8시간 환류 교반 후 용매를 농축하였다. 반응 농축액에 diethylether를 가해 석출시킨 후 여과하여 흰색의 고체화합물(13.88g, >100%)을 얻었다.

MS (EI, 70 eV) *m/z* 180 (M<sup>+</sup>), 162, 145, 128, 118, 101, 86, 69, 68, 43

**1-Allyl 2-methyl (2R,4R)-4-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate(104)의 합성**



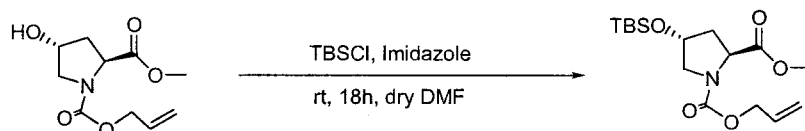
trans-4-Hydroxy-2-methylester-L-proline salt(28g, 154.18mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 400mL에 녹이고 Triethylamine(64.47ml, 462.56mmol)을 가한 후 0°C에서 Allyl Chloride(18ml, 169.6mmol)를 서서히 적가하였다. 2시간 교반 후 여과하여 고체를 제거하고 용매를 농축하였다. 반응 농축액에 diethylacetate와 H<sub>2</sub>O를 가해 추출하고 NaHCO<sub>3</sub>용액으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 노란색 액상의 목적화합물을 얻었다.

수율(78%)

TLC *R<sub>f</sub>* = 0.35 (EtOAc/Hex, 3/1)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 214 (M<sup>+</sup>)

1-Allyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1,2-pyrrolidinedi-carboxylate (105)의 합성



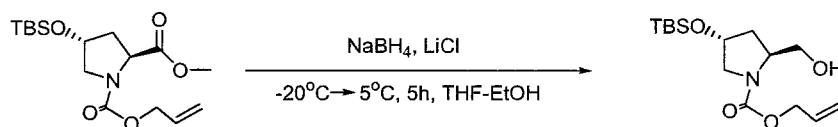
출발물질(8g, 37.34mmol)을 DMF 100mL에 녹이고 TBSCl(9.76mg, 56.02mmol), Imidazole(0000mg, 0000mmol)을 가한 후 실온에서 18시간 교반 후 H<sub>2</sub>O을 가해 반응을 종료한다. EA로 추출하고 Brine으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

수율(80%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc/Hex, 3/1)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 343 (M<sup>+</sup>)

Allyl (2*R*,4*R*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinedicarboxylate (106)의 합성



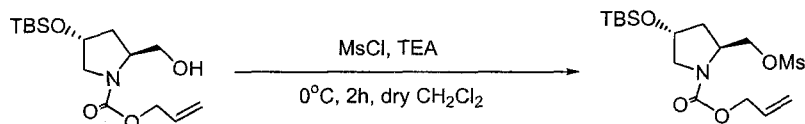
LiCl(11.55g, 272.5mmol)을 THF 150ml에 녹이고 NaBH<sub>4</sub>(10.17g, 272.5mmol)을 가한 후 실온에서 30분간 교반한다. 다음 THF 50mL에 녹인 출발물질(37.56g, 109mmol)을 0°C에서 가하고 동온도에서 20분동안 교반한 후 dry EtOH을 30분동안 천천히 가한 다음 실온으로 올려서 5시간동안 교반한다. Sat. NH<sub>4</sub>Cl용액을 가하여 반응을 종료하여 1시간동안 교반한 후 용매를 감압 하에서 제거하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 Brine으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 목적화합물을 얻었다.

수율(93%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.80 (EtOAc/Hex, 1/1)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 315 (M<sup>+</sup>)

**Allyl (2R,4R)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-[(methylsulfonyl)oxy]-methyl}-1-pyrrolidinecarboxylate(107)의 합성**



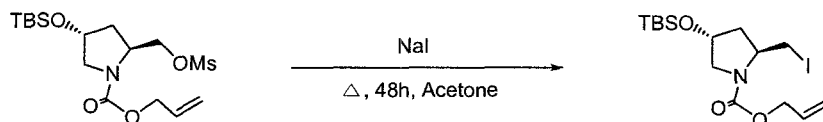
출발물질(945mg, 3.00mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15mL에 녹이고 Triethylamine(0.54ml, 3.00mmol)을 가한 후 0°C에서 Mesityl Chloride(0.28ml, 3.60mmol)를 서서히 적가하였다. 2시간동안 교반 후 반응액에 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 NaHCO<sub>3</sub>수용액, Brine순으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

수율(97%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc/Hex, 3/1)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 393 (M<sup>+</sup>)

**Allyl (2R,4R)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-(iodomethyl)-1-pyrrolidine-carboxylate(108)의 합성**



출발물질(700mg, 1.78mmol)을 Acetone 8mL에 녹이고 NaI(347mg, 2.3mmol)을 가한 후 48시간동안 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각시킨 후 용매를 감압 하에서 제거하고, 반응액에 Ether와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하여 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액, Brine순으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

수율(>100%)

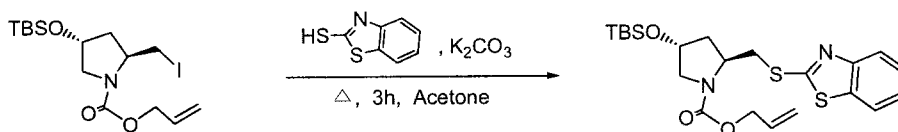
TLC R<sub>f</sub> = 0.85 (EtOAc/Hex, 1/6)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.05 (s, 6H) 0.8 (s, 9H) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 425 (M<sup>+</sup>)



**Allyl (2R,4R)-2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)methyl]-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-pyrrolidinecarboxylate(109)의 합성**



출발물질(850mg, 2.00mmol)을 Acetone 17mL에 녹이고 2-mercaptobenzothiazole(330mg, 2.00mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(300mg, 2.2mmol)를 가한 후 3시간 교반하였다. 반응이 종결되어 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거한 후 반응액에 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

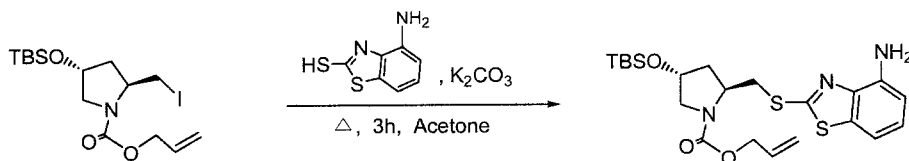
수율(72%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc/Hex, 1/7)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 464 (M<sup>+</sup>)

**Allyl (2R,4R)-2-[[4-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-pyrrolidinecarboxylate(110)의 합성**



출발물질(100mg, 0.24mmol)을 Acetone 5mL에 녹이고 6-amino-2-mercaptobenzothiazole(44mg, 0.24mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(36mg, 0.26mmol)를 가한 후 3시간 교반하였다. 반응이 종결되어 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거한 후 반응액에 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

수율(81%)

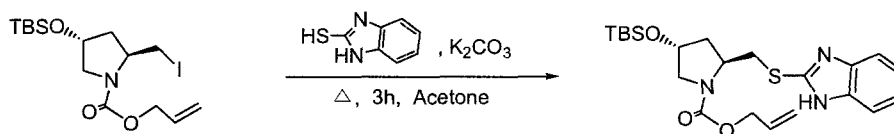
TLC R<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc/Hex, 1/4)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H),

4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J = 6.9, 14.2$  Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  479 (M<sup>+</sup>), 422, 298, 284, 240, 196, 182, 156, 142, 108, 73, 59

### Allyl (2*R*,4*R*)-2-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-pyrrolidinecarboxylate(111)의 합성



출발물질(1.8g, 4.24mmol)을 Acetone 30mL에 녹이고 2-mercapto-benzimidazole(530mg, 3.53mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(536mg, 3.88mmol)를 가한 후 3시간 교반하였다. 반응이 종결되어 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거한 후 반응액에 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

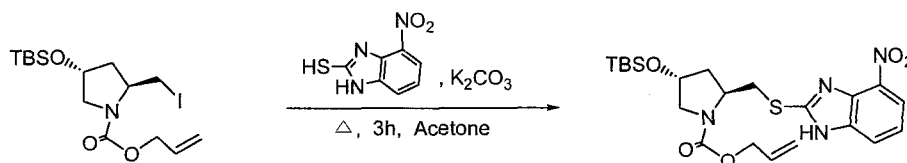
수율(99%)

TLC  $R_f = 0.60$  (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J = 2.9, 5.9$  Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J = 6.9, 14.2$  Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  447 (M<sup>+</sup>), 390, 346, 298, 284, 240, 200, 150, 108, 88, 75, 61

### Allyl (2*R*,4*R*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-[(4-nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl-1-pyrrolidinecarboxylate(112)의 합성



출발물질(1.8g, 4.24mmol)을 Acetone 30mL에 녹이고 2-mercapto-5-nitrobenzimidazole(689mg, 3.53mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(536mg, 3.88mmol)를 가한 후 3시간 교반하였다. 반응이 종결되어 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거한 후 반응액에 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

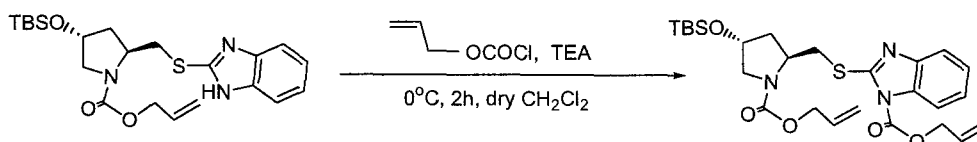
수율(99%)

TLC  $R_f$  = 0.40 (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.27 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J$  = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  492 (M<sup>+</sup>), 435, 391, 329, 298, 284, 240, 196, 156, 142, 108, 86, 75, 59

### Allyl 2-[(*(2R,4R)*-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-pyrrolidinyl)methyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(111)의 합성



출발물질(3.53mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  15mL에 녹이고 Triethylamine(1.48ml, 10.59mmol)을 가한 후 0°C에서 Allyl Chloride(0.45ml, 4.24mmol)를 서서히 적가하였다. 2시간 교반 후 여과하여 고체를 제거하고 용매를 농축하였다. 반응 농축액에 diethylacetate와  $\text{H}_2\text{O}$ 을 가해 추출하고  $\text{NaHCO}_3$ 용액으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 노란색 액상의 목적화합물을 얻었다.

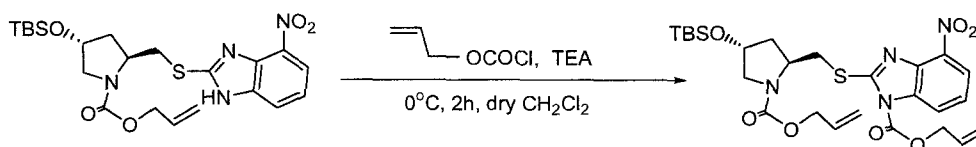
수율(80%)

TLC  $R_f$  = 0.90 (EtOAc/Hex, 1/2)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.27 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J$  = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  531 (M<sup>+</sup>), 516, 474, 430, 390, 329, 298, 284, 234, 196, 175, 156, 142, 108, 73

### Allyl 2-[(*(2R,4R)*-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-pyrrolidinyl)methyl)sulfanyl]-4-nitro-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(126)의 합성



출발물질(3.53mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15mL에 녹이고 Triethylamine(1.48ml, 10.59mmol)을 가한 후 0°C에서 Allyl Chloride(0.45ml, 4.24mmol)를 서서히 적가하였다. 2시간 교반 후 여과하여 고체를 제거하고 용매를 농축하였다. 반응 농축액에 diethylacetate와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하고 NaHCO<sub>3</sub>용액으로 세척 후 건조하고 여과하여 감압 농축하여 노란색 액상의 목적화합물을 얻었다.

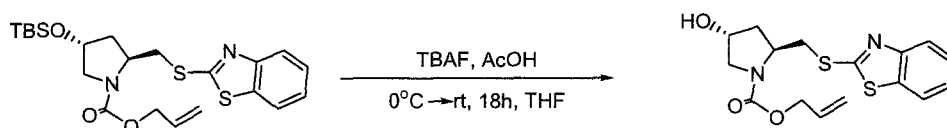
수율(86%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.80 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 576 (M<sup>+</sup>), 561, 519, 475, 435, 377, 329, 298, 284, 240, 196, 156, 142, 108, 73

**Allyl (2*R*,4*R*)-2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)methyl]-4-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate(113)의 합성**



출발물질(660mg, 1.42mmol)을 THF 8.5ml에 녹이고 0°C에서 AcOH(0.85ml, 14.2mmol), TBAF(5.68ml, 5.68mmol/1Mol THF solution)을 가한 후 실온으로 온도를 올려서 18시간 교반한다. Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액을 가하여 반응을 종료하고 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하여 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

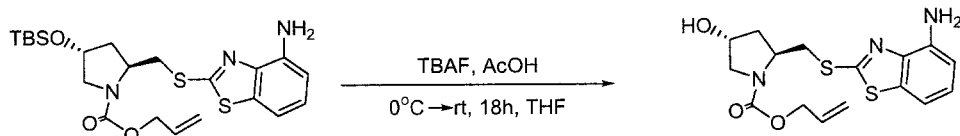
수율(100%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.15 (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 350 (M<sup>+</sup>)

**Allyl (2R,4R)-2-[[4-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-4-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate(117)의 합성**



출발물질(1.26g, 2.63mmol)을 THF 13ml에 녹이고 0°C에서 AcOH(1.51ml, 26.3mmol), TBAF(10.51ml, 10.51mmol/1Mol THF solution)을 가한 후 실온으로 온도를 올려서 18시간 교반한다. Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액을 가하여 반응을 종료하고 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하여 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

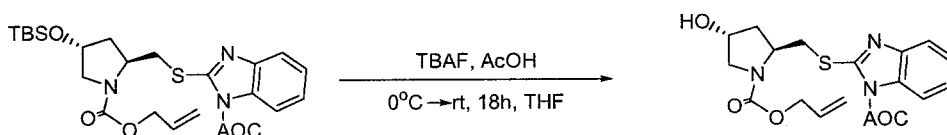
수율(86%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc/Hex, 3/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 365 (M<sup>+</sup>), 196, 182, 170, 151, 137, 126, 108, 61

**Allyl 2-[[((2R,4R)-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-hydroxypyrrolidinyl)methyl)-sulfanyl]-1H-benzimidazole-1-carboxylate(122)의 합성**



출발물질(1.50g, 2.82mmol)을 THF 15ml에 녹이고 0°C에서 AcOH(1.61ml, 28.2mmol), TBAF(11.28ml, 11.28mmol/1Mol THF solution)을 가한 후 실온으로 온도를 올려서 18시간 교반한다. Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액을 가하여 반응을 종료하고 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하여 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

수율(89%)

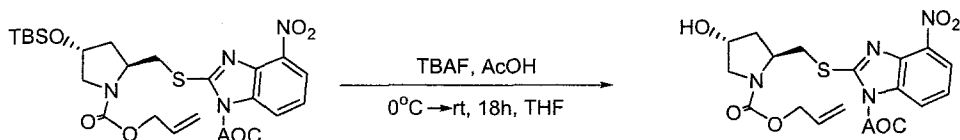
TLC R<sub>f</sub> = 0.15 (EtOAc/Hex, 1/2)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 417 (M<sup>+</sup>), 360, 316, 298, 284, 259, 248, 234, 201, 190, 175,

150, 137, 126, 108, 90, 68

**Allyl 2-[(*(2R,4R)*-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-hydroxypyrrolidinyl)methyl)-sulfanyl]-4-nitro-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(127)의 합성**



출발물질(1.75g, 3.04mmol)을 THF 20ml에 녹이고 0°C에서 AcOH(1.74ml, 30.43mmol), TBAF(12.17ml, 12.17mmol/1Mol THF solution)을 가한 후 실온으로 온도를 올려서 18시간 교반한다. Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액을 가하여 반응을 종료하고 EA와 H<sub>2</sub>O을 가해 추출하여 Brine으로 세척한다. 건조하고 여과하여 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

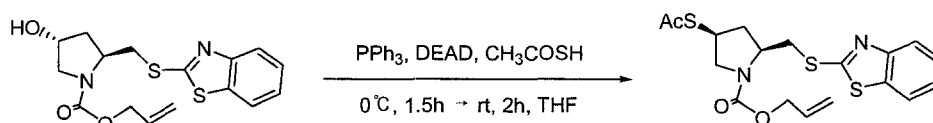
수율(49%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.70 (EtOAc/Hex, 3/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 462 (M<sup>+</sup>), 445, 405, 377, 361, 321, 267, 246, 220, 195, 183, 170, 154, 138, 126, 108, 80, 68

**Allyl (*(2R,4S)*-4-(acetylsulfanyl)-2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)methyl]-1-pyrrolidinecarboxylate(114)의 합성**



출발물질(500mg, 1.43mmol)을 THF 8.0ml에 녹이고 PPh<sub>3</sub>(600mg, 2.28mmol)을 가한 후 0°C에서 DEAD(0.38ml, 2.42mmol)를 가하여 30분간 교반한다. 동 온도에서 CH<sub>3</sub>COSH(0.16ml, 2.28mmol)을 적가하여 10분간 교반한 후 실온에서 20분간 교반한 다음 감압하에서 용매를 제거한다. 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

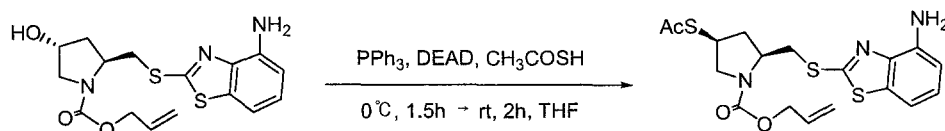
수율(42%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.80 (EtOAc/Hex, 2/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H),

1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J = 2.9, 5.9$  Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J = 6.9, 14.2$  Hz, 1H)  
 MS (EI, 70 eV)  $m/z$  408 (M<sup>+</sup>)

**Allyl (2*R*,4*S*)-4-(acetylsulfanyl)-2-[[4-amino-1,3-benzothiazol-2-yl]-sulfanyl]methyl}-1-pyrrolidinecarboxylate(118)의 합성**



출발물질(822mg, 2.25mmol)을 THF 10.0ml에 녹이고 PPh<sub>3</sub>(708mg, 2.70mmol)을 가한 후 0°C에서 DEAD(0.39ml, 2.48mmol)를 가하여 30분간 교반한다. 동 온도에서 CH<sub>3</sub>COSH(0.21ml, 2.93mmol)을 적가하여 10분간 교반한 후 실온에서 20분간 교반한 다음 감압하에서 용매를 제거한다. 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

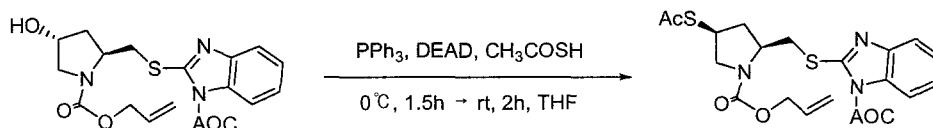
수율(85%)

TLC  $R_f = 0.80$  (EtOAc/Hex, 3/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J = 2.9, 5.9$  Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J = 6.9, 14.2$  Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  423 (M<sup>+</sup>), 348, 242, 196, 182, 163, 152, 137, 123, 108, 80

**Allyl 2-[[[(2*R*,4*S*)-4-(acetylsulfanyl)-1-[(allyloxy)carbonyl]pyrrolidinyl]-methyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(123)의 합성**



출발물질(1.05g, 2.52mmol)을 THF 15ml에 녹이고 PPh<sub>3</sub>(793mg, 3.02mmol)을 가한 후 0°C에서 DEAD(0.44ml, 2.77mmol)를 가하여 30분간 교반한다. 동 온도에서 CH<sub>3</sub>COSH(0.23ml, 3.28mmol)을 적가하여 10분간 교반한 후 실온에서 20분간 교반한 다음 감압하에서 용매를 제거한다. 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

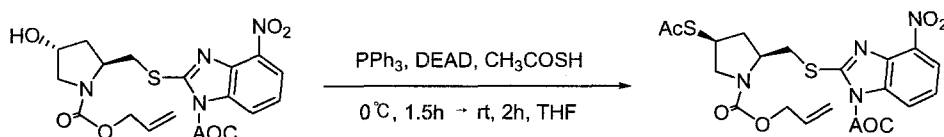
수율(78%)

TLC  $R_f = 0.85$  (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 475 (M<sup>+</sup>), 432, 400, 356, 243, 234, 201, 190, 175, 166, 152, 131, 118, 108, 90, 80, 68

**Allyl 2-[(2*R*,4*S*)-4-(acetylsulfanyl)-1-[(allyloxy)carbonyl]pyrrolidinyl]-methyl)sulfanyl]-4-nitro-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(128)의 합성**



출발물질(656mg, 1.42mmol)을 THF 10.0ml에 녹이고 PPh<sub>3</sub>(469mg, 1.79mmol)을 가한 후 0°C에서 DEAD(0.26ml, 1.64mmol)를 가하여 30분간 교반한다. 동 온도에서 CH<sub>3</sub>COSH(0.14ml, 1.94mmol)을 적가하여 10분간 교반한 후 실온에서 20분간 교반한 다음 감압하에서 용매를 제거한다. 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

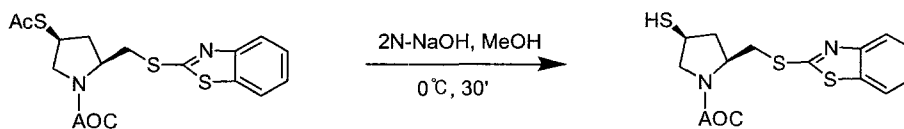
수율(59%)

TLC *R<sub>f</sub>* = 0.45 (EtOAc/Hex, 1/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 520 (M<sup>+</sup>), 432, 377, 361, 243, 201, 190, 166, 153, 131, 118, 108, 80, 68

**Allyl (2*R*,4*S*)-2-[(1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-4-sulfanyl-1-pyrrolidinecarboxylate(115)의 합성**

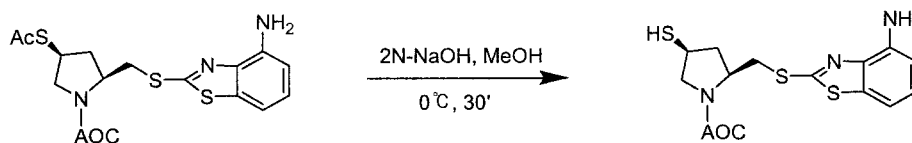


출발물질(250mg, 0.59mmol)을 MeOH 1.3ml에 녹이고 0°C에서 2N-NaOH(0.30ml, 0.59mmol)를 가한 후 20분간 교반한다. AcOH, EA, H<sub>2</sub>O의 혼합 용액을 가하여 반응을 종료하고 추출한 후 Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액, Brine순으로 세척한다. 건조하여 여과하고 감압 농축한 후 다음 반응에 바로 이용하였다.



TLC  $R_f$  = 0.80 (EtOAc/Hex, 3/1)

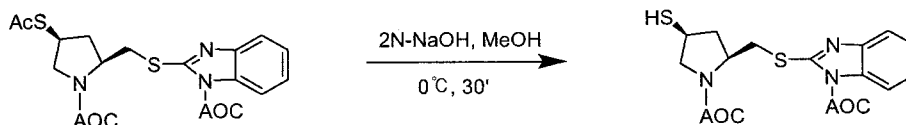
### Allyl (2*R*,4*S*)-2-[[[4-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-4-sulfanyl-1-pyrrolidinecarboxylate(119)의 합성



출발물질(814mg, 1.92mmol)을 MeOH 8ml에 녹이고 0°C에서 2N-NaOH (1.06ml, 2.11mmol)를 가한 후 20분간 교반한다. AcOH, EA, H<sub>2</sub>O의 혼합용액을 가하여 반응을 종료하고 추출한 후 Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액, Brine순으로 세척한다. 건조하여 여과하고 감압 농축한 후 다음 반응에 바로 이용하였다.

TLC  $R_f$  = 0.79 (EtOAc/Hex, 3/1)

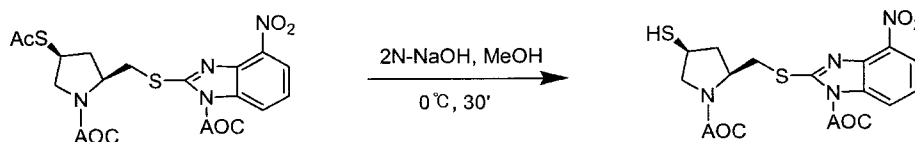
### Allyl 2-[[[[(2*R*,4*S*)-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-sulfanylpyrrolidinyl)methyl]-sulfanyl]-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(124)의 합성



출발물질(555mg, 1.17mmol)을 MeOH 5ml에 녹이고 0°C에서 2N-NaOH (0.52ml, 1.04mmol)를 가한 후 20분간 교반한다. AcOH, EA, H<sub>2</sub>O의 혼합용액을 가하여 반응을 종료하고 추출한 후 Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액, Brine순으로 세척한다. 건조하여 여과하고 감압 농축한 후 다음 반응에 바로 이용하였다.

TLC  $R_f$  = 0.40 (EtOAc/Hex, 1/1)

### Allyl 2-[[[[(2*R*,4*S*)-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-sulfanylpyrrolidinyl)methyl]-sulfanyl]-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(129)의 합성

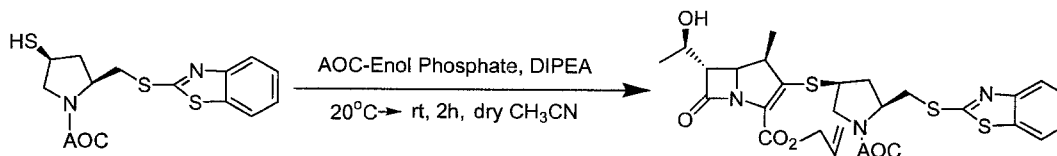


출발물질(200mg, 0.38mmol)을 MeOH 2ml에 녹이고 0°C에서 2N-NaOH (0.16ml, 0.32mmol)를 가한 후 20분간 교반한다. AcOH, EA, H<sub>2</sub>O의 혼합용액을 가

하여 반응을 종료하고 추출한 후 Sat. NaHCO<sub>3</sub>수용액, Brine순으로 세척한다. 건조하여 여과하고 감압 농축한 후 다음 반응에 바로 이용하였다.

TLC R<sub>f</sub> = 0.44 (EtOAc/Hex, 1/1)

**Allyl (4S,6R)-3-(((3S,5R)-1-[(allyloxy)carbonyl]-5-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)methyl]pyrrolidinyl)sulfanyl)-6-[(1S)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(116)의 합성**



Enol phosphate(299mg, 0.60mmol)을 CH<sub>3</sub>CN 1.5mL에 녹이고 0°C에서 CH<sub>3</sub>CN 1.5mL에 녹인 출발물질(200mg, 0.55mmol)을 가한 다음 DIPEA(0.19ml, 1.09mmol)을 가한다. 동온도에서 20분동안 교반한 후 실온에서 2시간 교반하여 반응을 완결시켰다. EA와 H<sub>2</sub>O를 가해 추출하여 Brine으로 세척하고 건조하여 여과한 후 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

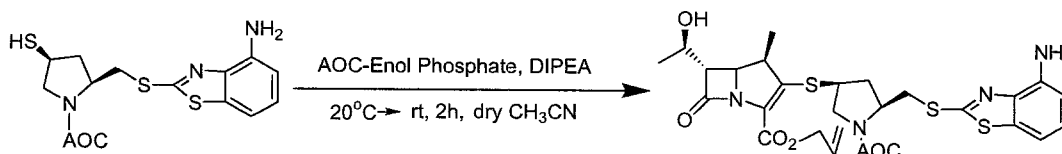
수율(35%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc/Hex, 2/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 615 (M<sup>+</sup>)

**Allyl (4S,6R)-3-(((3S,5R)-1-[(allyloxy)carbonyl]-5-[[4-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]pyrrolidinyl)sulfanyl)-6-[(1S)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(120)의 합성**



Enol phosphate(872mg, 1.75mmol)을 CH<sub>3</sub>CN 10mL에 녹이고 0°C에서 CH<sub>3</sub>CN 5mL에 녹인 출발물질(1.92mmol)을 가한 다음 DIPEA(0.61ml, 3.50mmol)을 가한다. 동온도에서 20분동안 교반한 후 실온에서 2시간 교반하여 반응을 완결시켰다. EA와 H<sub>2</sub>O를 가해 추출하여 Brine으로 세척하고 건조하여 여과한 후 감압 농축

하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

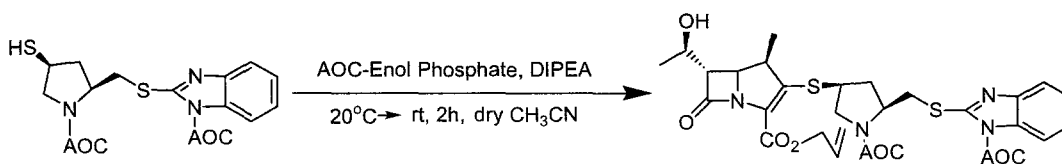
수율(13%)

TLC  $R_f$  = 0.15 (EtOAc/Hex, 3/1)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.27 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J$  = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  630 (M<sup>+</sup>)

**Allyl 2-(((2*R*,4*S*)-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-(((4*S*,6*R*)-2-[(allyloxy)carbonyl]-6-[(1*S*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-yl)sulfanyl)pyrrolidinyl)methyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(125)의 합성**



Enol phosphate(531mg, 1.06mmol)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  6mL에 녹이고 0°C에서  $\text{CH}_3\text{CN}$  2mL에 녹인 출발물질(1.17mmol)을 가한 다음 DIPEA(0.37ml, 2.12mmol)을 가한다. 동온도에서 20분동안 교반한 후 실온에서 2시간 교반하여 반응을 완결시켰다. EA와  $\text{H}_2\text{O}$ 을 가해 추출하여 Brine으로 세척하고 건조하여 여과한 후 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

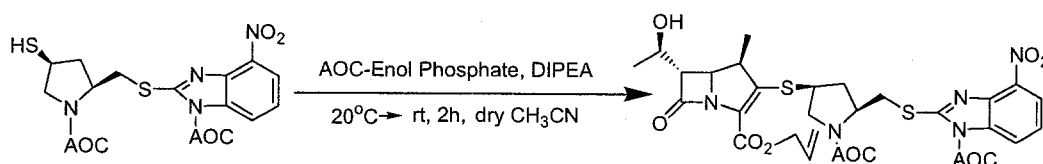
수율(30%)

TLC  $R_f$  = 0.45 (EtOAc)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.27 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J$  = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  682 (M<sup>+</sup>), 554, 513, 405, 363, 349, 316, 271, 240, 200, 186, 166, 150, 119, 82, 68

**Allyl 2-(((2*R*,4*S*)-1-[(allyloxy)carbonyl]-4-(((4*S*,6*R*)-2-[(allyloxy)carbonyl]-6-[(1*S*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-yl)sulfanyl)pyrrolidinyl)methyl)sulfanyl)-4-nitro-1*H*-benzimidazole-1-carboxylate(130)의 합성**



Enol phosphate(173mg, 0.35mmol)을 CH<sub>3</sub>CN 2mL에 녹이고 0°C에서 CH<sub>3</sub>CN 1mL에 녹인 출발물질(0.38mmol)을 가한 다음 DIPEA(0.12ml, 0.70mmol)을 가한다. 동온도에서 20분동안 교반한 후 실온에서 2시간 교반하여 반응을 완결시켰다. EA와 H<sub>2</sub>O를 가해 추출하여 Brine으로 세척하고 건조하여 여과한 후 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

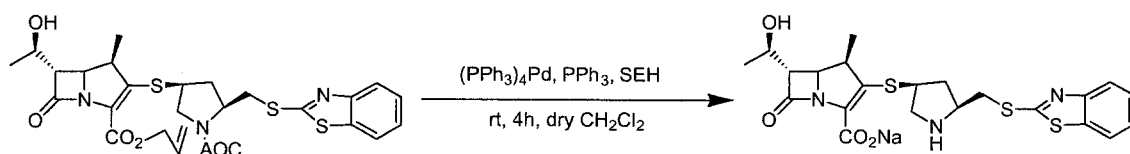
수율(47%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.65 (EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 727 (M<sup>+</sup>) 554, 513, 405, 363, 349, 316, 271, 240, 200, 186, 166, 150, 119, 82, 68

**Sodium (4*S*,6*R*)-3-(((3*S*,5*R*)-5-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)methyl]pyrrolidinyl)sulfanyl)-6-[(1*S*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-33027)의 합성**



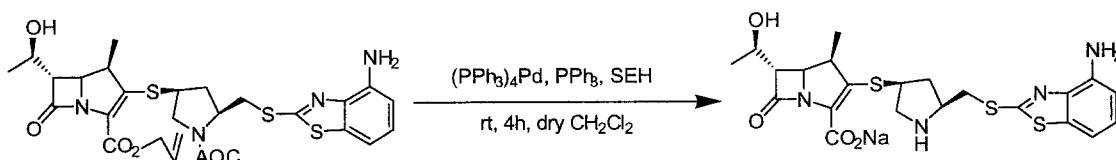
출발물질(97mg, 0.16mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1mL에 녹이고 PPh<sub>3</sub>(8.26mg, 0.032mmol), [PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>Pd(9.61mg, 0.008mmol), SEH(53.18mg, 0.32mmol)을 순서대로 가하여 실온에서 4시간 교반한다. H<sub>2</sub>O를 가해 감압 하에서 용매를 제거하고 Ether를 가하여 H<sub>2</sub>O층을 추출하여 여과한 후 불용성 고체를 제거한다. MPLC를 하고 Freez dry를 하여 연한 미색의 목적화합물을 얻었다.

수율(60%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.65 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 4/1)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J = 2.9, 5.9$  Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J = 6.9, 14.2$  Hz, 1H)  
 MS (EI, 70 eV)  $m/z$  535 ( $\text{M}^+$ )

**Sodium (4S,6R)-3-(((3S,5R)-5-[(4-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]methyl)pyrrolidinyl)sulfanyl)-6-[(1S)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-33035)의 합성**



출발물질(149mg, 0.24mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2mL에 녹이고  $\text{PPh}_3$ (12.4mg, 0.047mmol),  $[\text{PPh}_3]_4\text{Pd}$ (14.4mg, 0.012mmol), SEH(79.8mg, 0.48mmol)을 순서대로 가하여 실온에서 4시간 교반한다.  $\text{H}_2\text{O}$ 을 가해 감압 하에서 용매를 제거하고 Ether를 가하여  $\text{H}_2\text{O}$ 층을 추출하여 여과한 후 불용성 고체를 제거한다. MPLC를 하고 Freez dry를 하여 연한 미색의 목적화합물을 얻었다.

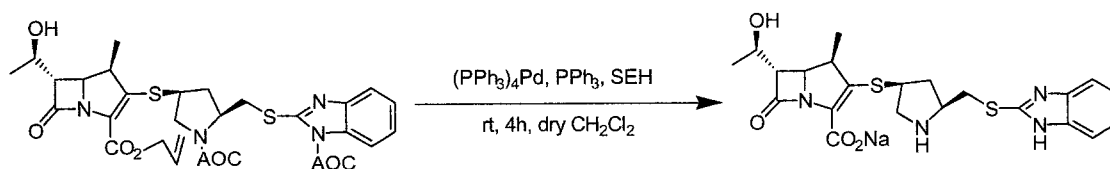
수율(25%)

TLC  $R_f = 0.55$  ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 4/1)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J = 2.9, 5.9$  Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q,  $J = 6.9, 14.2$  Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  550 ( $\text{M}^+$ )

**Sodium (4S,6R)-3-(((3S,5R)-5-[(1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl)pyrrolidinyl)sulfanyl)-6-[(1S)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-33044)의 합성**



출발물질(212mg, 0.31mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2mL에 녹이고  $\text{PPh}_3$ (24.39mg, 0.093mmol),  $[\text{PPh}_3]_4\text{Pd}$ (27.94mg, 0.024mmol), SEH(155mg, 0.93mmol)을 순서대로 가하여 실온에서 4시간 교반한다.  $\text{H}_2\text{O}$ 을 가해 감압 하에서 용매를 제거하고 Ether

를 가하여 H<sub>2</sub>O층을 추출하여 여과한 후 불용성 고체를 제거한다. MPLC를 하고 Freez dry를 하여 연한 미색의 목적화합물을 얻었다.

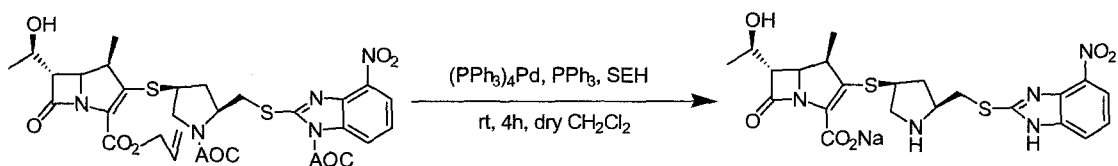
수율(39%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.60 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 4/1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, J = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) m/z 640 (M<sup>+</sup>)

**Sodium (4S,6R)-6-[(1S)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-3-[[[(3S,5R)-5-[[[4-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl]pyrrolidinyl)sulfanyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate(KR-33043)의 합성**



출발물질(153.4mg, 0.21mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2mL에 녹이고 PPh<sub>3</sub>(16.59mg, 0.063mmol), [PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>Pd(18.93mg, 0.016mmol), SEH(105mg, 0.63mmol)을 순서대로 가하여 실온에서 4시간 교반한다. H<sub>2</sub>O를 가해 감압 하에서 용매를 제거하고 Ether를 가하여 H<sub>2</sub>O층을 추출하여 여과한 후 불용성 고체를 제거한다. MPLC를 하고 Freez dry를 하여 연한 미색의 목적화합물을 얻었다.

수율(29%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.70 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 4/1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 2.9, 5.9 Hz, 2H), 3.46~3.52 (m, 2H), 4.03~4.11 (m, 2H), 5.13 (q, J = 6.9, 14.2 Hz, 1H)

MS (EI, 70 eV) m/z 685 (M<sup>+</sup>)

**(2S,4R)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘 (132)의 합성**

무수 톨루엔 23ml에 트리메틸알루미늄(17.2ml, 25.8 밀리몰)을 용해시키고, 0°C로 온도를 낮춘 후 2-아미노싸이오페놀(0.85ml, 7.73 밀리몰)을 천천히 가해 주었다. 동 온도에서 30분간 교반하여 준 후, 상온으로 온도를 올린 다음 메틸 (2S,4R)-1-tert-부틸옥시카보닐-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시-2-피롤리딘카복실레이트(131)를 톨루엔(7ml)에 녹여서 적가하였다. 50분간 교반하여 준 후 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 반응액을 얼음물에 부어주고 생성된 고체를 셀라이트를 통하

여 여과하고 메탄올로 세척하여 주었다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔여물을 초산에틸로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하여 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하고 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(132)(1.02g, 59.5%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.08(s, 6H), 0.89(s, 9H), 2.05-2.14(m, 2H), 2.34-2.48(m, 1H), 2.75-2.99(bs, 1H), 3.05-3.15(m, 2H), 4.45(bs, 1H), 4.91(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.47(m, 2H), 7.83-7.85(m, 2H): MS( $m/z$ ) 334( $\text{M}^+$ ), 319, 227, 176.

#### (2R,4R)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘 (138)의 합성

메틸 (2R,4R)-1-tert-부틸옥시카보닐-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시-2-피롤리딘카복실레이트(137)(1.11g, 14.3 밀리몰)을 사용하고 앞과 동일한 방법으로 반응하여 표제화합물 (138) (0.375g, 40%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.07(s, 6H), 0.89(s, 9H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.35-2.47(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.97-3.14(m, 2H), 4.46(bs, 1H), 4.91(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.47(m, 2H), 7.83-7.94(m, 2H): MS( $m/z$ ) 334( $\text{M}^+$ ), 227, 202, 175.

#### (2S,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘(132-1)의 합성

(2S,4R)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘 (132) (1.01g, 3.02 밀리몰)을 무수 다이메틸폼아마이드(15ml)에 용해시키고, 얼음물로 냉각시킨 후 4-나이트로벤질옥시카보닐클로라이드(0.78g, 3.62 밀리몰)을 가한 다음 이어서 다이아이소프로필에틸아민(0.63 ml, 3.62 밀리몰)을 천천히 가한 후 실온으로 온도를 올려서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물에 적량의 물을 가하여 반응을 중지시키고, 초산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 소금물로 세척하여 무수 황산마그네슘으로 건조하여 감압하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 순수한 표제화합물(132-1)(1.55g, 100%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.08(s, 6H), 0.87(s, 9H), 2.23-2.27(m, 1H), 2.29-2.45(m, 1H), 3.06-3.83(m, 2H), 4.54(bs, 1H), 5.07(AB-q,  $J=65\text{Hz}$ , 2H), 5.42(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.27-8.23(m, 7H): MS( $m/z$ ) 513( $\text{M}^+$ ), 456, 412.

#### (2R,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘(138-1)의 합성

(2R,4R)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘 (138) (0.375g, 1.12 밀리몰)을 사용하고 앞과 동일한 방법으로 반응하여 표제화합물

(138-1) (0.439g, 76.3%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.09(s, 6H), 0.88(s, 9H), 2.04-2.30(m, 1H), 2.45(m, 1H), 3.67-3.83(m, 2H), 4.54(bs, 1H), 5.07(AB-q,  $J=65\text{Hz}$ , 2H), 5.42(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27-8.24(m, 7H): MS(m/z) 513( $\text{M}^+$ ), 457, 413.

#### (2S,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-하이드록시피롤리딘(132-2)의 합성

(2S,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시 피롤리딘(132-1)(0.565g, 1.1 밀리몰)을 무수 테트라하이드로퓨란(10ml)에 용해시킨 후 얼음물로 냉각하고 초산(0.63ml, 11.0 밀리몰)과 테트라하이드로퓨란에 1몰농도의 테트라부틸암모늄플루오라이드가 녹아있는 용액(4.4ml, 4.4 밀리몰)을 순차적으로 가하였다. 반응온도를 실온으로 올린후 2시간 동안 교반하였다. 반응용액에 포화 중조용액을 가하여 반응을 종결시키고 초산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하고 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(132-2)(410mg, 93.4%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.21-2.38(m, 1H), 2.60(m, 1H), 3.84-3.88(m, 2H), 4.66(bs, 1H), 5.07(AB-q,  $J=65\text{Hz}$ , 2H), 5.42(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27-8.24(m, 7H): MS(m/z) 399( $\text{M}^+$ ), 381, 162.

#### (2R,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-하이드록시피롤리딘(138-2)의 합성

(2R,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-tert-부틸다이메틸실릴옥시피롤리딘(138-1)(0.43g, 0.84 밀리몰)을 사용하여 앞과 동일하게 반응시켜 표제화합물(138-2)(330mg, 98.2%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.22-2.39(m, 1H), 2.58(m, 1H), 3.84-3.92(m, 2H), 4.65(bs, 1H), 5.06(AB-q,  $J=65\text{Hz}$ , 2H), 5.44(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27-8.24(m, 7H): MS(m/z) 399( $\text{M}^+$ ), 381, 186.

#### (2S,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-메탄설폰일피롤리딘(133)의 합성

(2S,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-하이드록시피롤리딘(132-2)(410mg, 1.03 밀리몰)을 무수 다이클로로메탄(10ml)에 용해시키고, 얼음물로 냉각시킨 후 트리에틸아민(0.22ml, 1.55 밀리몰)을 가하고 이어서 메탄설폰일클로라이드(0.21ml, 1.55 밀리몰)을 찬천히 가하였다. 반응액의 온도를 실온으로 올려서 3시간 동안 교반하여 준 후 물을 가하여 반응을 종결 시켰다. 초산에틸로 2회 추출하여 유기층을 합하여 소금물로 세척하여 준 후 무수 황산마그네슘



으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(133)(408mg, 82.9%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.43-2.62(m, 1H), 2.72-2.91(m, 1H), 3.08(s, 3H), 3.92-4.17(m, 2H), 5.06(AB-q, J= 65Hz, 2H), 5.45(m, 1H), 7.04(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.42-8.18(m, 7H): MS(m/z) 477( $\text{M}^+$ ), 382, 201.

#### (2R,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-메탄설폰일피롤리딘(139)의 합성

(2R,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-하이드록시피롤리딘(138-2)(330mg, 0.83 밀리몰)을 사용하여 앞과 동일하게 반응하여 표제화합물(139)(396mg, 99.9%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.43-2.62(m, 1H), 2.72-2.91(m, 1H), 3.08(s, 3H), 3.94-4.18(m, 2H), 5.06(AB-q, J= 65Hz, 2H), 5.45(m, 1H), 7.04(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.42-8.18(m, 7H): MS(m/z) 477( $\text{M}^+$ ), 382, 201.

#### (2S,4S)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-머캅토피롤리딘(134)의 합성

(2S,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-메탄설폰일피롤리딘(133)(387mg, 0.81 밀리몰)을 아세트나이트릴(15ml)에 용해시킨 후 포타슘싸이오아세테이트(278mg, 2.43 밀리몰)을 가하여 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 셀라이트를 사용하여 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼크로마토그래피로 정제하여 (2S,4S)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-아세틸싸이오피롤리딘(264mg, 71.2%)을 얻었다. 얻어진 이 화합물(238mg, 0.52 밀리몰)을 메탄올 (5ml)에 용해시키고, 얼음물로 냉각시킨 후 2N-수산화나트륨 수용액(0.29ml, 0.57 밀리몰)을 천천히 가하였다. 동 온도에서 15분 동안 반응시킨 후 초산(0.03ml, 0.57 밀리몰)을 가하였다. 반응물의 메탄올만 감압하에서 농축하여 제거하고 초산에틸로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하여 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압하에서 농축하여 액상의 표제화합물(134)(246mg, 100%)를 얻었다. 이 화합물은 오래 보관하면 변질됨으로 곧바로 다음 반응에 사용해야 한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  1.88(bs, 1H), 2.05-2.42(m, 1H), 2.95-3.08(m, 1H), 3.39-3.56(m, 2H), 4.18-4.51(m, 1H), 5.06(AB-q, J= 65Hz, 2H), 5.29(bs, 1H), 7.02(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.24-8.23(m, 7H): MS(m/z) 415( $\text{M}^+$ ), 382, 248.

#### (2R,4S)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-머캅토피롤리딘(140)의 합성

(2R,4R)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-메탄

설펜일피롤리딘(**139**)(396mg, 0.83 밀리몰)을 아세트나이트릴(10ml)에 용해시킨 후 포타슘싸이오아세테이트(284mg, 2.49 밀리몰)을 가하여 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 셀라이트를 사용하여 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 칼럼크로마토그래피로 정제하여 (2R,4S)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-아세틸싸이오피롤리딘(263mg, 69.42%)을 얻었다. 얻어진 이 화합물(260mg, 0.57 밀리몰)을 메탄올 (5ml)에 용해시키고, 얼음물로 냉각시킨 후 2N-수산화나트륨 수용액(0.32ml, 0.63 밀리몰)을 천천히 가하였다. 동 온도에서 15분 동안 반응시킨 후 초산(0.04ml, 0.63 밀리몰)을 가하였다. 반응물의 메탄올만 감압 농축하여 제거하고 초산에틸로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하여 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압하에서 농축하여 액상의 표제화합물(**140**)(238mg, 100%)를 얻었다. 이 화합물은 오래 보관하면 변질됨으로 곧바로 다음 반응에 사용해야 한다.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.84(bs, 1H), 2.05-2.42(m, 1H), 2.95-3.09(m, 1H), 3.39-3.48(m, 2H), 4.26(m, 1H), 5.06(AB-q, J= 65Hz, 2H), 5.29(bs, 1H), 7.02(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.35-8.22(m, 7H): MS(m/z) 415( $\text{M}^+$ ), 382, 248.

#### 4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-(((3S,5S)-5-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-1-[[4-나이트로벤질]옥시]카보닐)피롤리딘일)설펜일)-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실레이트(**135**)의 합성

(2S,4S)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-머캅토피롤리딘(**134**)(216mg, 0.52 밀리몰)을 무수 다이메틸폼아마이드(5ml)에 용해시키고  $-30^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후 4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-[(다이펜옥시포스포릴)옥시]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실레이트(**100**)(309mg, 0.52 밀리몰)을 가한 다음 다이아이소프로필에틸아민(0.12ml, 0.58 밀리몰)을 천천히 가하였다. 5분간 동 온도에서 교반하여 주고 2시간 동안  $0^\circ\text{C}$ 에서 반응시켰다. pH=7 포스페이트 완충용액을 가하여 반응을 종료시키고, 초산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서 소금물로 세척하여 주고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(**135**)(211mg, 53.4%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.26(d, J= 7.4Hz, 3H), 1.34(d, J= 6.4Hz, 3H), 2.14-2.36(m, 2H), 2.92-3.07(m, 1H), 3.30-3.43(m, 1H), 3.52-3.65(m, 1H), 3.61-3.90(m, 1H), 4.15-4.30(m, 3H), 5.06(AB-q, J= 65Hz, 2H), 5.17-5.45(m, 3H), 7.02(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.33-8.19(m, 11H): MS(FAB, m/z) 760( $\text{M}^+$ ), 674, 607.

**4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-[(3S,5R)-5-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-1-([4-나이트로벤질]옥시)카보닐}피롤리딘일}설피론일}-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실레이트(141)의 합성**

(2R,4S)-1-(4-나이트로벤질옥시카보닐)-2-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-4-머캅토피롤리딘(140)(225mg, 0.54 밀리몰)을 무수 다이메틸폼아마이드(5ml)에 용해시키고 -30°C로 냉각시킨 후 4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-[(다이펜옥시포스포릴)옥시]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실레이트(100)(321mg, 0.54 밀리몰)을 가한 다음 다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.59 밀리몰)을 천천히 가하였다. 5분간 동 온도에서 교반하여 주고 2시간 동안 0°C에서 반응시켰다. pH=7 포스페이트 완충용액을 가하여 반응을 종료시키고, 초산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서 소금물로 세척하여 주고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(141)(245mg, 59.8%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.23(d, J= 7.4Hz, 3H), 1.31(d, J= 6.4Hz, 3H), 2.05-2.35(m, 2H), 2.92-3.00(m, 1H), 3.29-3.39(m, 1H), 3.49-3.59(m, 1H), 3.61-3.80(m, 1H), 4.15-4.30(m, 3H), 5.06(AB-q, J= 65Hz, 2H), 5.11-5.40(m, 3H), 7.02(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.33-8.19(m, 11H): MS(FAB , m/z) 760(M<sup>+</sup>), 674, 607.

**(4R,6S)-3-[(3S,5S)-5-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)피롤리딘일}설피론일}-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실산(KR-33001)의 합성**

4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-[(3S,5S)-5-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-1-([4-나이트로벤질]옥시)카보닐}피롤리딘일}설피론일}-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실레이트(135)(91mg, 0.12 밀리몰)을 무수 테트라하이드로퓨란(2ml)와 에탄올(3ml)에 녹인 후 10% 팔라듐카본(140mg)과 0.1몰 MOPS 완충용액(5ml)을 가해준 다음 수소풍선을 달아서 10시간동안 상온에서 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 이용하여 여과하고 메탄올로 충분히 세척하였다. 여과액중의 유기용매를 감압하에서 증류하여 제거하고 남은 수용액을 MPLC(C18-역상칼럼, 물/아세트나이트릴, 9/1)을 통과시켜 정제하고 유효 분액분을 동결건조하여 흰색 고체상의 표제 화합물(KR-33001)(47mg, 84%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O, 200MHz) δ 1.23(d, J= 7.3Hz, 3H), 1.31(d, J= 6.4Hz, 3H), 2.05-2.39(m, 2H), 3.05-3.19(m, 1H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.71-3.85(m, 1H), 4.12(m, 1H), 4.18-4.35(m, 2H), 5.15(t, J= 17Hz, 1H), 7.46-7.72(m, 2H), 8.05(t, J= 6Hz, 2H).

**(4R,6S)-3-[[[(3S,5R)-5-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)피롤리딘일]설패닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실산(KR-33010)의 합성**

4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-[[[(3S,5R)-5-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-1-[[4-나이트로벤질]옥시]카보닐]피롤리딘일]설패닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵타-2-엔-2-카복실레이트(**141**)(54mg, 0.071 밀리몰)을 무수 테트라하이드로퓨란(2ml)와 에탄올(3ml)에 녹인 후 10% 팔라듐카본(90mg)과 0.1몰 MOPS 완충용액(2ml)을 가해준 다음 수소풍선을 달아서 10시간동안 상온에서 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 이용하여 여과하고 메탄올로 충분히 세척하였다. 여과액 중의 유기용매를 감압하에서 증류하여 제거하고 남은 수용액을 MPLC(C18-역상칼럼, 물/아세트니트릴, 9/1)로 통과시켜 정제하고 유효 분액분을 동결건조하여 흰색 고체상의 표제 화합물(**KR-33010**)(11mg, 33%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 200\text{MHz}) \delta$  1.23(d,  $J= 7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.31(d,  $J= 6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.05-2.39(m, 2H), 3.05-3.19(m, 1H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.71-3.85(m, 1H), 4.12(m, 1H), 4.18-4.35(m, 2H), 5.15(t,  $J= 17\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.72(m, 2H), 8.05(t,  $J= 6\text{Hz}$ , 2H).

**벤조사이아졸아제티딘 카바페넴**

**1-(벤질아미노)3-클로로-2-프로판올(**143**)의 합성**

에피클로로히드린(**142**)(31.3ml, 0.4 몰)과 벤질아민(43.7ml, 0.4몰)을 석유에테르(400ml)에 가하고 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 생성된 고체를 여과하고 톨루엔에서 재결정하여 표제화합물(71g, 75%)을 수득하였다.

**N-(벤질-3-클로로-2-[(트리메틸실릴)옥시]-1-프로판아민(**144**)의 합성**

1-(벤질아미노)3-클로로-2-프로판올(**143**)(30g, 0.127몰)을 석유에테르(200ml)에 현탁한 후 N-트리메틸실릴아세트아마이드(18.4g, 0.14몰)을 가하고 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 생성된 고체를 여과하여 제거하고 여액을 감압하에서 농축하여 표제화합물(**144**) 36.2g(88%)을 수득하였다.

**1-벤질-3-[(트리메틸실릴)옥시]아제티딘(**145**)의 합성**

N-(벤질-3-클로로-2-[(트리메틸실릴)옥시]-1-프로판아민(**144**)(36.2g, 0.133 몰)을 아세트나이트릴(200ml)에 용해시킨 후 트리에틸아민(26ml, 0.186몰)을 가하고 가열하여 3일 동안 환류시켰다. 반응액을 상온으로 냉각시켜 생성된 고체를 여과하여 제거한 후 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔여물에 석유에테르를 가하여 생성된 고체를 여과하여 제거하고 용매를 감압하에서 다시 농축하여 순수한 표제화합물(**145**)(26g, 83%)를 수득하였다.

### 1-벤질-3-아제티딘올(146)의 합성

1-벤질-3-[(트리메틸실릴)옥시]아제티딘(145)(26g, 0.11몰)을 메탄올(200ml)에 용해시킨 후 소듐메톡사이드(10mg)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하에서 농축하고 잔여물에 에틸에테르를 가하여 불용물을 여과하여 제거하여 다시 농축하여 용매를 제거하였다. 여기에 석유에테르를 가하여 고체화시키고 여과하고 건조하여 표제화합물(146)(13g, 72%)를 수득하였다.

### 1-벤질-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]아제티딘(147)의 합성

1-벤질-3-아제티딘올(146)(13g, 80밀리몰)을 디메틸폼아마이드(30ml)에 녹인 후 이미다졸 10.85g, 160밀리몰)과 tert-부틸다이메틸실릴클로라이드(18g, 120밀리몰)을 가하여 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 초산에틸로 희석하고 소금물로 5회 세척 후 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 메틸렌클로라이드에 녹여 실리카겔층을 통과시켜 불순물을 제거한 후 용매를 감압하에서 농축하여 표제화합물(147)(15g, 68%)을 수득하였다.

### 3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시]아제티딘(148)의 합성

1-벤질-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]아제티딘(147)(15g, 54밀리몰)을 메탄올(30ml)에 녹인 후 20% 팔라듐하이드록사이드(1.5g)을 가하고 수소첨가반응기를 이용하여 50psi의 수소압력 하에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 셀라이트층을 통과시켜 촉매를 제거하고 여액을 감압하에서 농축하여 표제화합물(148)(9.1g, 90%)을 수득하였다.

### 2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤조싸이아졸(151a)의 합성

3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시]아제티딘(148)(5.02g, 26.8밀리몰)과 2-(메틸설피닐)-1,3-벤조싸이아졸(150a)(5.81g, 29.5밀리몰)을 다이메틸폼아마이드(30ml)에 녹인 후 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 초산에틸로 희석한 후 소금물로 5회 세척하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(151a)(4.4g, 51%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.06(s, 6H), 0.88(s, 9H), 4.03(m, 2H), 4.34(m, 2H), 4.79(m, 1H), 7.06(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.57(d, J= 8.9Hz, 2H).

### 5-클로로-2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤조싸이아졸(151b)의 합성

3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시]아제티딘(148)(2.95g, 15.8밀리몰)과 5-클로로-2-(메틸설피닐)-1,3-벤조싸이아졸(150b)(3.66g, 15.8밀리몰)을 사용하여 아래와

동일한 몰비의 시약과 방법으로 반응시켜 표제화합물(151b)(3.74g, 67%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.08(s, 6H), 0.91(s, 9H), 4.07(m, 2H), 4.38(m, 2H), 4.83(m, 1H), 7.07(m, 1H), 7.49(m, 2H).

### 6-에톡시-2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤조싸이아졸(151c)의 합성

3-{[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}아제티딘(148)(3.1g, 16.6밀리몰)과 6-에톡시-2-(메틸설피닐)-1,3-벤조싸이아졸(150c)(4.0g, 16.6밀리몰)을 사용하여 앞과 동일한 몰비의 시약과 방법으로 반응시켜 표제화합물(151c)(1.54g, 26%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.08(s, 6H), 0.90(s, 9H), 1.41(t, J= 6.9Hz, 3H), 4.05(m, 4H), 4.39(m, 2H), 4.81(m, 1H), 6.89(d, J= 8.7Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.49(d, J= 8.7Hz, 1H).

### 2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤즈옥사졸(151d)의 합성

3-{[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}아제티딘(148)(4.0g, 22.1밀리몰)과 2-(메틸설피닐)-1,3-벤즈옥사졸(150d)(4.1g, 22.1밀리몰)을 사용하여 앞과 동일한 몰비의 시약과 방법으로 반응시켜 표제화합물(151d)(3.2g, 48%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  0.09(s, 6H), 0.91(s, 9H), 4.13(m, 2H), 4.41(m, 2H), 4.80(m, 1H), 7.18(m, 3H), 7.39(d, J= 9.1Hz, 1H).

### 1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘올(152a)의 합성

2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤조싸이아졸(151a)(4.3g, 13.4밀리몰)을 테트라하이드로퓨란(100ml)에 녹인 후 초산(7.7ml, 134밀리몰)과 1몰 테트라부틸암모늄플루오라이드(54ml, 54밀리몰)를 가하고 상온에서 4시간동안 교반하였다. 반응액을 초산에틸로 희석한 후 포화 중조 수용액과 소금물 순서로 세척하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(152a)(2.7g, 98%)을 수득하였다:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  4.09(m, 2H), 4.42(m, 2H), 4.86(m, 1H), 7.09(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.59(d, J= 7.9Hz, 2H).

### 1-[(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]-3-아제티딘올(152b)의 합성

5-클로로-2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤조싸이아졸(151b) (3.7g, 10.4밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(152b)(2.38g, 95%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  4.09(m, 2H), 4.41(m, 2H), 4.90(m, 1H), 7.03(d, J=

8.4Hz, 1H), 7.47(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.55(s, 1H).

### 1-[(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]-3-아제티딘올(152c)의 합성

6-에톡시-2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤조싸이아졸(151c) (1.5g, 4.1밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(152c)(0.93g, 91%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.41(t, J= 7.1Hz, 3H), 4.02(m, 4H), 4.40(m, 2H), 4.86(m, 1H), 6.89(d, J= 8.8Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 7.46(d, J= 8.8Hz, 1H).

### 1-[(1,3-벤즈옥사졸)-2-일]-3-아제티딘올(152d)의 합성

2-{3-[tert-부틸(다이메틸실릴)옥시]-1-아제티딘일}-1,3-벤즈옥사졸(151d)(3.2g, 10.5밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(152d)(2.54g, 99%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 4.18(m, 2H), 4.48(m, 2H), 4.89(m, 1H), 7.18(m, 3H), 7.37(d, J= 7.9Hz, 1H).

### 3-아세틸싸이오-1-[(1,3-벤조싸이아졸)-2-일]아제티딘(153a)의 합성

1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘올(152a)(2.75g, 13.3밀리몰)을 테트라하이드로퓨란(100ml)에 녹이고 0℃로 냉각한 후 트리페닐포스핀(6.99g, 26.7밀리몰)과 다이아이소프로필아조다이카복실레이트(5.25ml, 26.7밀리몰)를 순서대로 가하고 1시간 동안 동 온도에서 교반하였다. 이 반응액에 싸이오아세트산(1.91ml, 26.7밀리몰)을 천천히 가한 다음 상온으로 온도를 올려 2시간 동안 교반하여 주었다. 반응액에 초산에틸을 가하여 희석한 후 1-노르말 염산수용액, 포화 중조 수용액, 소금물 순으로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(153a)(4.9g, 100% 이상)을 수득하였다. 여기에는 분리가 어려운 부산물이 일부 포함되어 있으나 다음 반응에서 제거가 가능하므로 그대로 사용하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.37(s, 3H), 4.20(m, 2H), 4.51(m, 1H), 4.72(t, J= 8.1Hz, 2H), 7.18(d, J= 7.7Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.60(m, 1H).

### 3-아세틸싸이오-1-[(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]아제티딘(153b)의 합성

1-[(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]-3-아제티딘올(152b)(2.5g, 10.4밀리몰)과 앞과 같은 몰비의 시약을 사용하고 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(153b)(2.73g, 88%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.37(s, 3H), 4.09(m, 2H), 4.05(m, 1H), 4.67(t, J= 8.1Hz, 2H), 6.01(m, 1H), 7.09(d, J= 8.5Hz, 1H), 7.52(d, J= 8.3Hz, 1H), 7.59(s, 1H).

### 3-아세틸싸이오-1-[(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]아제티딘(153c)의 합성

1-[(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]-3-아제티딘올(152c)(1.02g, 4.1밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(153c)(1.06g, 76%)을 수득하였다:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  1.41(t, J= 6.9Hz, 3H), 2.36(s, 3H), 4.05(m, 4H), 4.46(m, 1H), 4.63(t, J= 7.9Hz, 2H), 6.93(d, J= 8.7Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.50(d, J= 8.7Hz, 1H).

### 3-아세틸싸이오-1-[(1,3-벤즈옥사졸)-2-일]아제티딘(153d)의 합성

1-[(1,3-벤즈옥사졸)-2-일]-3-아제티딘올(152d)(2.52g, 13.2밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(153d)(2.21g, 67%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.36(s, 3H), 4.19(m, 2H), 4.48(m, 1H), 4.70(t, J= 8.3Hz, 2H), 6.01(m, 1H), 7.18(m, 3H), 7.40(d, J= 7.7Hz, 1H).

### 1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154a)의 합성

3-아세틸싸이오-1-[(1,3-벤조싸이아졸)-2-일]아제티딘(153a)(4.9g, 18.7밀리몰)을 메탄올(40ml)에 용해시킨 후 0°C로 냉각하고 2-노르말 수산화나트륨 수용액(11ml, 22밀리몰)을 가하여 주었다. 동 온도에서 30분간 교반하여 주고 1-노르말 염산 수용액을 가하여 중화하고 용매를 감압하에서 농축하였다. 여기에 초산에틸을 가하여 용해시키고 소금물과 물로 세척하여 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 용매를 농축하여 표제화합물(154a)(4.2g, 100%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.11(d, J= 8.7Hz, 1H), 3.95(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.71(t, J= 8.2Hz, 2H), 7.20(m, 3H), 7.39(d, J= 7.9Hz, 1H).

### 1-(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154b)의 합성

3-아세틸싸이오-1-[(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]아제티딘(153b)(2.7g, 9.03밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(154b)(2.25g, 97%)을 수득하였다:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  2.10(d, J= 8.8Hz, 1H), 3.97(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.66(t, J= 8.0Hz, 2H), 6.93(d, J= 8.6, 1H), 7.43(d, J= 8.3Hz, 1H), 7.50(s, 1H).

### 1-(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154c)의 합성

3-아세틸싸이오-1-[(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸)-2-일]아제티딘(153c)(0.96g, 3.11밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(154c)(0.62g, 75%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  1.40(t, J= 7.1Hz, 3H), 2.08(d, J= 8.7Hz, 1H), 2.34(s, 3H), 3.39(m, 1H), 4.09(m, 4H), 4.65(t, J= 8.1Hz, 2H), 6.90(d, J= 8.5Hz, 1H), 7.15(s,



1H), 7.48(d, J= 8.8Hz, 1H).

### 1-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154d)의 합성

3-아세틸싸이오-1-[(1,3-벤즈옥사졸)-2-일]아제티딘(153c)(2.52g, 13.2밀리몰)과 같은 몰비의 시약을 사용하여 앞과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(154d)의 합성(2.21g, 67%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.12(d, J= 8.9Hz, 1H), 3.95(m, 1H), 4.18(m, 2H), 4.70(t, J= 8.1Hz, 2H), 7.20(m, 3H), 7.40(d, J= 7.7Hz, 1H).

### 2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(150a)의 합성

2-머캅토벤조싸이아졸(33.45g, 200밀리몰)을 메탄올(300ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(140ml, 800밀리몰)과 요오드화메틸(37.4ml, 600밀리몰)을 가한 후 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 상온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 농축한 후 초산에틸로 희석하여 포화 중조 수용액, 소금물 순으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 제거한 후 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(149a)(30.85g, 85%)을 수득하였다. 얻어진 2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(149a)(30.85g, 170.2밀리몰)을 메틸렌클로라이드(350ml)에 용해시키고 얼음물로 냉각시킨 후 m-클로로과산화벤조산(순도 70%)(44g, 178.7밀리몰)을 메틸렌 클로라이드(100ml)에 용해시켜 천천히 가하였다. 반응액을 동온도에서 30분간 교반한 후 포화 중조 수용액을 가하여 중화시키고 유기층을 분리하여 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(150a)(28.2g, 84%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.99(s, 3H), 7.43(m, 2H), 7.95(m, 3H).

### 5-클로로-2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(150b)의 합성

5-클로로-2-머캅토벤조싸이아졸(10.0g, 50밀리몰)을 메탄올(80ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(34.8ml, 200밀리몰)과 요오드화메틸(9.5ml, 150밀리몰)을 가한 후 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 상온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 농축한 후 초산에틸로 희석하여 포화 중조 수용액, 소금물 순으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 제거한 후 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(149b)(7.67g, 71%)을 수득하였다. 얻어진 5-클로로-2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(149b)(7.67g, 35.6밀리몰)을 메틸렌클로라이드(100ml)에 용해시키고 얼음물로 냉각시킨 후 m-클로로과산화벤조산(순도 70%)(9.04g, 36.7밀리몰)을 메틸렌클로라이드(30ml)에 용해시켜 천천히 가하였다. 반응액을 동온도에서 30분간 교반한 후 포화 중조 수용액을 가하여 중화시키고 유기층을 분리하여 소금물로 세척하고 무수 황산

마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(150b)(7.65g, 94%)을 수득하였다:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  3.08(s, 3H), 7.47(d, J= 8.7Hz, 1H), 7.93(d, J= 8.7Hz, 1H), 8.05(s, 1H).

#### 6-에톡시-2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(150c)의 합성

6-에톡시-2-머캅토벤조싸이아졸(10.6g, 50밀리몰)을 메탄올(80ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(34.8ml, 200밀리몰)과 요오드화메틸(9.5ml, 150밀리몰)을 가한 후 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 상온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 농축한 후 초산에틸로 희석하여 포화 중조 수용액, 소금물 순으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 제거한 후 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 6-에톡시-2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(149c)(10.93g, 97%)을 수득하였다. 얻어진 6-에톡시-2-(메틸설파닐)-1,3-벤조싸이아졸(149c)(10.93g, 48.5밀리몰)을 메틸렌클로라이드(100ml)에 용해시키고 얼음물로 냉각시킨 후 m-클로로과산화벤조산(순도 70%)(12.3g, 50밀리몰)을 메틸렌클로라이드(30ml)에 용해시켜 천천히 가하였다. 반응액을 동온도에서 30분간 교반한 후 포화 중조 수용액을 가하여 중화시키고 유기층을 분리하여 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(150c)(10.94g, 94%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  1.47(t, J= 7.1Hz, 3H), 3.06(s, 3H), 4.14(q, J= 6.9Hz, 13.8Hz, 2H), 7.15(d, J= 9.1Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.92(d, J= 9.1Hz, 1H).

#### 2-(메틸설파닐)-1,3-벤즈옥사졸(150d)의 합성

2-머캅토벤즈옥사졸(5.0g, 33.1밀리몰)을 메탄올(100ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(23.1ml, 132밀리몰)과 요오드화메틸(6.18ml, 99.3밀리몰)을 가한 후 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 상온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 농축한 후 초산에틸로 희석하여 포화 중조 수용액, 소금물 순으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 제거한 후 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 2-(메틸설파닐)-1,3-벤즈옥사졸(149d)(5.81g, 97%)을 수득하였다. 얻어진 2-(메틸설파닐)-1,3-벤즈옥사졸(149d)(5.5g, 33.1밀리몰)을 메틸렌클로라이드(100ml)에 용해시키고 얼음물로 냉각시킨 후 m-클로로과산화벤조산(순도 70%)(8.2g, 33.1밀리몰)을 메틸렌클로라이드(30ml)에 용해시켜 천천히 가하였다. 반응액을 동온도에서 30분간 교반한 후 포화 중조 수용액을 가하여 중화시키고 유기층을 분리하여 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(150d)(5.1g, 85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  3.14(s, 3H), 7.40(m, 2H), 7.60(d, J= 7.7Hz, 1H),

7.79(d, J= 8.1Hz, 1H).

**알릴 (5S,6S,4R)-3-([1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설패닐)-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(156a)의 합성**

4-알릴 (4R,6S)-3-[(다이펜옥시포스포릴)옥시]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(155)(5.58g, 10.84밀리몰)를 아세트나이트릴(70ml)에 용해시켜 -20℃로 냉각 시킨 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.92ml, 16.8밀리몰)을 가하고 여기에 1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154a)(2.01g, 9.04밀리몰)을 아세트나이트릴(10ml)에 용해시켜 천천히 가하여 주었다.

반응액의 온도를 0℃로 올려서 4시간 동안 교반하여 준 후 초산에틸로 희석시키고 소금물로 세척하여 주었다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 용매를 감압하에서 농축하고 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(156a)(2.84g, 65%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.03(d, J= 7.2Hz, 3H), 1.15(d, J= 6.1Hz, 3H), 3.21(m, 2H), 4.21(m, 5H), 4.65(m, 4H), 5.37(m, 2H), 6.01(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.63(d, J= 8.5Hz, 1H).

**알릴 (5S,6S,4R)-3-([1-(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설패닐)-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(156b)의 합성**

4-알릴 (4R,6S)-3-[(다이펜옥시포스포릴)옥시]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(155a)(473 mg, 0.95밀리몰)와 1-(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154b)(225mg, 0.88밀리몰)을 사용하여 앞과 동일한 물비의 시약과 방법으로 반응시켜 표제화합물(156b)(203mg, 42%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.07(d, J=7.4Hz, 3H), 1.17(d, J= 6.3Hz, 3H), 2.88(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.68(m, 1H), 4.19(m, 5H), 4.61(m, 3H), 5.31(m, 2H), 5.95(m, 1H), 7.08(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.42(d, J= 8.5Hz, 1H), 7.59(s, 1H).

**알릴 (5S,6S,4R)-3-([1-(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설패닐)-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(156c)의 합성**

4-알릴 (4R,6S)-3-[(다이펜옥시포스포릴)옥시]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(155)(186mg, 0.37밀리몰)와 1-(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154c) (87

mg, 0.37밀리몰)을 사용하여 실시예 1과 동일한 몰비의 시약과 방법으로 반응시켜 표제화합물(156c)(86mg, 45%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.17(d, J=7.1Hz, 3H), 1.29(m, 6H), 3.18(m, 2H), 4.23(m, 7H), 4.61(m, 3H), 5.32(m, 2H), 5.92(m, 1H), 6.85(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.48(d, J= 8.9Hz, 1H).

#### 4-나이트로벤질 (5S,6S,4R)-3-[[1-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아제티딘일]설펜닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(156d)의 합성

1-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아제티딘싸이올(154d)(160mg, 0.78 밀리몰)을 무수 아세트나이트릴(5ml)에 용해시키고 -20℃로 냉각시킨 후 4-나이트로벤질 (4R,6S)-3-[(다이펜옥스포스포릴)옥시]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(100)(464mg, 0.78밀리몰)를 가한 다음 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.18ml, 1.01밀리몰)을 천천히 가하였다. 5분간 동 온도에서 교반하고 온도를 올려 0℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 포스페이이트 완충용액(pH 7)을 가하여 반응을 종료시키고, 초산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서 소금물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 농축하고 잔여물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(156d)(386mg, 90%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.27(d, J=7.1Hz, 3H), 1.35(d, J= 6.3Hz, 3H), 3.25(m, 2H), 4.23(m, 5H), 4.64(m, 2H), 5.39(q, J= 14.0Hz, 51.3Hz, 2H), 7.22(m, 4H), 7.66(d, J= 8.3Hz, 2H), 8.21(d, J= 8.7Hz, 2H).

#### 나트륨 (5S,6S,4R)-3-[[1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설펜닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(KR-33028)의 합성

알릴 (5S,6S,4R)-3-[[1-(1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설펜닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(156a)(2.84g, 5.84밀리몰)을 메틸렌클로라이드(70ml)에 용해시키고 트리페닐포스핀(158mg, 0.6밀리몰), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(174mg, 0.15밀리몰), 나트륨 2-에틸헥사노에이트(964mg, 5.8밀리몰)를 각각 가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(20ml)을 가하여 추출하고 물층을 분리하여 다시 메틸렌클로라이드로 세척한 후 잔류 유기용매를 감압하에서 날려보내고 남은 물층을 MPLC(C-18 역상칼럼, 용리제 : 20% 아세트나이트릴 수용액)로 정제하여 얻은 분액을 냉동건조하여 흰색 고체상의 표제화합물(KR-33028)(590mg, 22%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O, 200MHz) δ 0.77(d, J= 6.9Hz, 3H), 1.12(d, J= 6.5Hz, 3H), 2.61(m,

1H), 3.18(m, 1H), 3.52(m, 3H), 3.82(m, 3H), 4.05(m, 1H), 6.85(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.31(m, 2H).

**나트륨 (5S,6S,4R)-3-[[1-(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설파닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이싸이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(KR-33051)의 합성**

알릴 (5S,6S,4R)-3-[[1-(5-클로로-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설파닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이싸이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(**156b**)(203mg, 0.4밀리몰)를 사용하여 앞과 동일한 몰비의 시약을 사용하여 같은 방법으로 반응시켜 표제화합물(**KR-33051**)(64mg, 13%)을 수득하였다:

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 200\text{MHz}) \delta$  1.09(d, J= 7.1Hz, 3H), 1.43(d, J= 6.2Hz, 3H), 2.71(m, 2H), 2.92(m, 1H), 3.05(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.22(m, 2H), 6.91(d, J= 8.3Hz, 1H), 7.34(m, 1H), 7.59(m, 1H).

**나트륨 (5S,6S,4R)-3-[[1-(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설파닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이싸이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(KR-33052)의 합성**

알릴 (5S,6S,4R)-3-[[1-(6-에톡시-1,3-벤조싸이아졸-2-일)-3-아제티딘일]설파닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이싸이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(**156c**)(380mg, 0.74밀리몰)를 사용하여 앞과 동일한 몰비의 시약을 사용하여 같은 방법으로 반응시켜 표제화합물(**KR-33052**)(100mg, 27%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 200\text{MHz}) \delta$  1.23(d, J= 7.3Hz, 3H), 1.37(m, 6H), 2.75(m, 2H), 2.94(m, 1H), 3.03(m, 2H), 3.43(m, 1H), 3.77(m, 1H), 4.12(m, 4H), 6.78(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.41(d, J= 8.7Hz, 1H).

**Ethyl N-[(S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl]-aziridine-2-(S)-carboxylate (158) and Ethyl N-[(S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl]-aziridine-2-(R)-carboxylates (159)의 합성**

2 mL (15.51 mmol)의 2,3-dibromopropionate을 30 mL의  $\text{CH}_3\text{CN}$ 에 녹이고  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 6.4 g (46.51 mmol)의  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 와 2.3 mL (15.51 mmol)의 (S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl amine을 가하고, 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 여과하고 감압농축한 후 silica gel column으로 정제하여 Ethyl N-[(S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl]-aziridine-2-(S)-carboxylate (**158**) 1.50g (44%)와 Ethyl N-[(S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl]-aziridine-2-(R)-carboxylate (**159**) 1.56g (46%)를 얻는다.

Ethyl N-[(S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl]-aziridine-2-(S)-carboxylate (**158**)  $R_f$  =0.51 (EtOAc/Hexane=3/7);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$  7.33(m, 5H), 4.23(m,

2H), 2.54(q,  $J=6.6$  Hz, 1H), 2.20(dd,  $J=3.2, 6.4$  Hz, 1H), 2.10(d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 1.59(dd,  $J=1.0, 6.3$  Hz, 1H), 1.48(d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 1.13(t,  $J=7.2$  Hz, 1H)

Ethyl N-[(S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl]-aziridine-2-(R)-carboxylate (159)  
 $R_f=0.33$  (EtOAc/Hexane=3/7);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.25(m, 5H), 4.13(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.56(q,  $J=6.6$  Hz, 1H), 2.32(dd,  $J=3.2, 6.4$  Hz, 1H), 2.05(d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 1.76(dd,  $J=1.0, 6.3$  Hz, 1H), 1.45(d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 1.21(t,  $J=7.2$  Hz, 1H)

**Ethyl 3-oxo-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(S)-yl]-propionate (160)**

9.95 mL의 LiHMDS를 15 mL의 THF에 녹이고,  $-78$  °C로 냉각하고 1 mL (9.94 mmol)의 EtOAc를 가하고 동온도에서 30분간 교반한 후 1.09 g (4.97 mmol)의 158을 10 mL의 THF에 녹여 가하고 동온도에서 1시간 교반한다. 실온으로 올리고 물을 가한후 EtOAc로 추출하고, 소금물로 씻어준 후 유기층을 한데 모아  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 여과하고 감압농축한 후 silica gel flash chromatography하여 0.88 g (68%)의 160을 얻는다.

$R_f=0.42$  (EtOAc/Hexane=1/4);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.31-7.26(m, 5H), 4.10(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.36(d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 2.58(q,  $J=6.5$  Hz, 1H), 2.34(d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 2.21(dd,  $J=3.0, 7.0$  Hz, 1H), 1.86(d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 1.44(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 1.21(t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  200.8, 167.0, 143.4, 128.3, 127.2, 126.3, 69.4, 61.0, 44.3, 44.0, 34.9, 23.3, 13.8; HRMS(EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; 261.1364, found 261.1373.

**Ethyl 3-oxo-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(R)-yl]-propionate (161)**

위와 동일한 방법으로 75%의 161를 합성함.  $R_f=0.4$  (EtOAc/Hexane=1/4);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.37-7.26(m, 5H), 4.19(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.42(d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 2.59(q,  $J=6.5$  Hz, 1H), 2.34(dd,  $J=3.0, 6.8$  Hz, 1H), 2.11(d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 1.72(d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 1.42(d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 1.28(t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  201.4, 167.0, 143.4, 128.2, 127.1, 126.4, 68.9, 61.0, 44.9, 43.6, 34.0, 23.0, 13.8; HRMS(EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; 261.1364, found 261.1366.

**Ethyl 3(R)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(S)-yl]-propionate (162a) and Ethyl 3(S)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(S)-yl]-propionate (162b)**

1.56 g (5.96 mmol)의 160을 95 mL의 aq. EtOH (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ =75/20)에 녹이고 6.38 g (0.11 mol)의  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 를 가하고 1.13 g (29.84 mmol)의  $\text{NaBH}_4$ 를 3번에 걸

쳐 10분 간격으로 가하고 1시간 실온에서 교반한다. 반응이 종료되면 물을 가하고 용액을 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 소금물로 씻어준 후 유기층을 한데모아 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고 감압농축한 후 silica gel flash chromatography하여 0.65g(41%)의 **162a**와 0.68g(44%)의 **162b**를 얻는다.

Ethyl 3(R)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(S)-yl]-propionate (**162a**) R<sub>f</sub>=0.2 (EtOAc/Hexane=1/2); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.38-7.21(m, 5H), 4.27(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.05(q, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.17(s, 1H), 2.65(dd, *J*=2.7, 4.3 Hz, 2H), 2.57(q, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.75(dd, *J*=1.7, 3.0 Hz, 2H), 1.45(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.28(t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS(EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 263.1521, found 263.1520.

Ethyl 3(S)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(S)-yl]-propionate (**162b**) R<sub>f</sub>=0.18 (EtOAc/Hexane=1/2); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.38-7.25(m, 5H), 4.19(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91-3.80(m, 1H), 2.82(d, *J*=6.3 Hz, 1H), 2.62(dd, *J*=2.8, 4.3 Hz, 2H), 2.55(q, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.75(dd, *J*=1.7, 3.1 Hz, 2H), 1.43(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.28(t, *J*=7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  171.0, 143.8, 127.9, 126.7, 126.4, 68.7, 67.8, 60.2, 43.4, 40.2, 30.5, 23.1, 13.8; HRMS(EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 263.1521, found 263.1518.

**Ethyl 3(R)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(R)-yl]-propionate (162c) and Ethyl 3(S)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(R)-yl]-propionate (162d)**

위와 동일한 방법으로 합성함.

Ethyl 3(R)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(R)-yl]-propionate (**162c**) R<sub>f</sub>=0.24 (EtOAc/Hexane=1/2); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.34-7.26(m, 5H), 4.06(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.77(m, 1H), 2.49(q, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.25(s, 1H), 2.15(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.06(d, *J*=5.7 Hz, 1H), 1.96(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 1.65(m, 1H), 1.49(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.44(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.19(t, *J*=7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  171.1, 144.0, 128.3, 127.2, 126.7, 69.3, 66.7, 60.0, 41.3, 40.0, 30.9, 22.2, 13.9; HRMS(EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 263.1521, found 263.1509.

Ethyl 3(S)-hydroxy-3-[1-(1'(S)- $\alpha$ -methylbenzyl)-aziridin-2(R)-yl]-propionate (**162d**) R<sub>f</sub>=0.14 (EtOAc/Hexane=1/2); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.34-7.25(m, 5H), 4.06(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.75(dd, *J*=5.1, 12.0 Hz, 1H), 2.97(s, 1H), 2.53(q, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.21(dd, *J*=2.0, 5.0 Hz, 2H), 1.96(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 1.69-1.62(m, 1H), 1.48(d, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.43(d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.20(t, *J*=7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz)  $\delta$  171.7, 143.9, 128.3, 127.1, 126.6, 69.3, 66.9, 60.3, 41.1, 39.1, 30.8, 22.5, 13.9; HRMS(EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 263.1521, found

**5(S)-Methyl-4(R)-hydroxypyrrolidinone(163a)**

1.13 g (4.32 mmol)의 **162a**를 21 mL의 EtOH에 녹이고 350 mg의 Pd(OH)<sub>2</sub>를 가하고 60psi의 수소하에 12시간 교반하고 반응액을 여과하고, MeOH로 씻어준 후 감압 농축하고, 여액을 silica gel flash chromatography하여 0.38 g(77%)의 **163a**을 얻는다. R<sub>f</sub>=0.3 (MeOH/EtOAc=1/9); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 4.04-3.97(ddd, *J*=3.0, 4.0, 6.8 Hz, 1H), 3.56-3.45(dq, *J*=3.0, 6.5 Hz, 1H), 2.74-2.62(dd, *J*=6.8, 17.1 Hz, 1H), 2.23-2.13(dd, *J*=4.0, 17.1 Hz, 1H), 1.20(d, *J*=6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz) δ 177.9, 74.5, 60.4, 40.3, 19.7; HRMS(EI) calcd for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, 115.0633 found 115.0632.

**5(S)-Methyl-4(S)-hydroxypyrrolidinone (163b)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.2 (MeOH/EtOAc=1/9); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 4.34-4.27(dd, *J*=2.6, 4.4 Hz, 1H), 3.83-3.71(dd, *J*=5.0, 6.5 Hz, 1H), 2.70-2.58(dd, *J*=6.2, 17.1 Hz, 1H), 2.25-2.15(dd, *J*=2.6, 17.1 Hz, 1H), 1.19(d, *J*=6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz) δ 178.8, 70.0, 56.6, 41.6, 14.6; HRMS(EI) calcd for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, 115.0633 found 115.0634.

**5(R)-Methyl-4(R)-hydroxypyrrolidinone (163c)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.2 (MeOH/EtOAc=1/9); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 4.34-4.28(ddd, *J*=2.5, 5.0, 6.0 Hz, 1H), 3.83-3.71(dq, *J*=5.0, 6.5 Hz, 1H), 2.70-2.59(dd, *J*=6.1, 17.0 Hz, 1H), 2.25-2.15(dd, *J*=2.6, 17.0 Hz, 1H), 1.20(d, *J*=6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz) δ 178.7, 70.0, 56.5, 41.6, 14.6; HRMS(EI) calcd for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, 115.0633 found 115.0632.

**5(R)-Methyl-4(S)-hydroxypyrrolidinone (163d)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.2 (MeOH/EtOAc=1/9); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 4.01(dt, *J*=3.1, 4.1 Hz, 1H), 3.56-3.45(dq, *J*=3.1, 6.5 Hz, 1H), 2.74-2.62(dd, *J*=6.7, 17.2 Hz, 1H), 2.23-2.13(dd, *J*=4.1, 17.2 Hz, 1H), 1.20(d, *J*=6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz) δ 178.1, 75.3, 61.2, 41.2, 20.5; HRMS(EI) calcd for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, 115.0633 found 115.0633.



#### 5(S)-Methyl-4(S)-acetylthiopyrrolidinone (164a)

310 mg (2.76 mmol)의 **163a**를 THF/DMF (11.5/2 mL)에 녹이고, 0 °C에서 870 mg (3.31 mmol)의 PPh<sub>3</sub>를 가하고, 0.52 mL (3.31 mmol)의 DEAD를 가하고 30 분간 교반한다. 여기에 0.39 mL (3.59 mmol)의 AcSH를 가하고 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압농축하고 silica gel flash chromatography하여 255 mg (54%)의 **164a**를 얻는다. R<sub>f</sub>=0.5 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.86(s, 1H), 4.35-4.24(dd, J=2.6, 4.4 Hz, 1H), 4.10-4.03(dd, J=5.0, 6.5 Hz, 1H), 2.84-2.71(dd, J=8.3, 18.0 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.40-2.27(dd, J=7.1, 16.7 Hz, 1H), 1.18(d, J=6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 194.4, 175.1, 53.4, 43.1, 36.6, 29.8, 18.5; HRMS(EI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, 173.0510found 173.0507.

#### 5(S)-Methyl-4(R)-acetylthiopyrrolidinone (164b)

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.5 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.21(s, 1H), 3.79-3.60(m, 2H), 2.95-2.82(dd, J=6.8, 17.1 Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.40-2.26(dd, J=4.0, 17.1 Hz, 1H), 1.30(d, J=6.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 194.2, 174.8, 56.0, 43.0, 36.8, 30.0, 19.9; HRMS(EI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, 173.0510, found 173.0513.

#### 5(R)-Methyl-4(S)-acetylthiopyrrolidinone (164c)

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.5 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.05(s, 1H), 3.79-3.63(m, 2H), 2.95-2.82(dd, J=6.7, 17.2 Hz, 1H), 2.34(s, 3H), 2.39-2.24(dd, J=4.1, 17.2 Hz, 1H), 1.30(d, J=6.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 194.1, 174.2, 55.9, 43.0, 36.8, 29.9, 19.9; HRMS(EI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, 173.0510, found 173.0503.

#### 5(R)-Methyl-4(R)-acetylthiopyrrolidinone (164d)

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.5 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.33(s, 1H), 4.35-4.28(ddd, J=2.5, 5.0, 6.0 Hz, 1H), 4.15-4.00(dq, J=5.0, 6.0 Hz, 1H), 2.84-2.71(dd, J=8.4, 17.2 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.40-2.28(dd, J=8.4, 16.6 Hz, 1H), 1.18(d, J=6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 194.6, 175.5, 52.3, 42.1, 36.7, 30.4, 17.6; HRMS(EI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, 173.0510, found 173.0503.

#### 5(S)-Methyl-4(S)-thiopyrrolidinone (165a)

135 mg (0.77 mmol)의 **162a**를 8 mL의 MeOH에 녹이고, 0 °C에서 0.38

mL의 2N-NaOH를 가하고 30분간 교반한 후 0.04 mL (0.85 mmol)의 AcOH를 가하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과 후 감압농축하여 120 mg (100%)의 **163a**를 얻는다.

R<sub>f</sub>=0.4 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 3.96-3.83(quin, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.78-3.68(dd, *J*=5.7, 13.5 Hz, 1H), 2.87-2.74(dd, *J*=7.6, 17.0 Hz, 1H), 2.33-2.22(dd, *J*=5.8, 17.0 Hz, 1H), 1.24(d, *J*=6.4 Hz, 3H)

**5(S)-Methyl-4(R)-thiopyrrolidinone (165b)** 위와 같은 방법으로 합성함. R<sub>f</sub>=0.4 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 3.59-3.47(quin, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.13-3.01(dd, *J*=8.4, 15.2 Hz, 1H), 2.84-2.71(dd, *J*=7.1, 16.8 Hz, 1H), 2.37-2.24(dd, *J*=8.6, 16.8 Hz, 1H), 1.27(d, *J*=6.5 Hz, 3H)

#### **5(R)-Methyl-4(S)-thiopyrrolidinone (165c)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.4 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 3.60-3.47(quin, *J*=6.2 Hz, 1H), 3.14-3.03(dd, *J*=8.4, 15.1 Hz, 1H), 2.85-2.73(dd, *J*=8.2, 16.8 Hz, 1H), 2.38-2.26(dd, *J*=8.6, 16.8 Hz, 1H), 1.28(d, *J*=6.2 Hz, 3H)

#### **5(R)-Methyl-4(R)-thiopyrrolidinone (165d)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.4 (MeOH/EtOAc=1/30); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 3.92-3.83(quin, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.76-3.65(dd, *J*=7.1, 13.5 Hz, 1H), 2.85-2.73(dd, *J*=7.7, 16.8 Hz, 1H), 2.34-2.23(dd, *J*=5.9, 16.8 Hz, 1H), 1.24(d, *J*=6.4 Hz, 3H)

#### **4-Nitrobenzyl (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(S)-2(S)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (157a)**

140 mg (0.91 mmol)의 **165a**를 0 °C에서 7 mL의 CH<sub>3</sub>CN에 녹이고, 430 mg (0.72 mmol)의 Enol phosphate carbapenem과 0.12 mL (1.00 mmol)의 DIPEA를 가하고 0-5 °C에서 2시간 교반하고, Phosphate buffer solution (pH=7.0)을 가하고, Et<sub>2</sub>O로 추출하고, 소금물로 씻어준 후 유기층을 한데 모아 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과한 후 감압농축하고 얻어진 잔사를 silica gel flash chromatography하여 166 mg (48%)의 **157a**를 얻는다.

R<sub>f</sub>=0.3 (MeOH/EtOAc=1/10); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.23(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.68(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.55-5.24(dd, *J*=13.8, 49.2 Hz, 2H), 4.24(dd, *J*=2.5, 9.0 Hz, 1H), 4.2-3.97(m, 3H), 3.46-3.35(m, 1H), 3.28(dd, *J*=2.5, 7.1 Hz, 1H), 2.83-2.70(dd, *J*=7.9, 17.1 Hz, 1H), 2.45-2.32(dd, *J*=8.3, 17.1 Hz, 1H), 1.34(d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.28(d, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.24(d, *J*=6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 174.7, 173.0, 159.9, 150.0, 147.2, 142.6, 127.9, 124.3, 123.3, 65.1, 59.5, 56.1, 53.6,

43.8, 42.0, 35.5, 21.1, 17.1, 16.4; HRMS(FAB+) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S, 476.1491, found 476.1494.

**4-Nitrobenzyl(1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(R)-2(S)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (157b)**

위와 같은 방법으로 합성함. R<sub>f</sub>=0.3 (MeOH/EtOAc=1/10); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.23(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.66(d, J=9.0 Hz, 2H), 5.53-5.22(dd, J=13.8, 46.6 Hz, 2H), 4.25(dd, J=2.6, 9.3 Hz, 1H), 4.19(q, J=6.5 Hz, 1H), 3.63(q, J=6.1 Hz, 1H), 3.52-3.30(m, 2H), 3.26(dd, J=2.6, 7.3 Hz, 1H), 2.94-2.81(dd, J=8.0, 17.1 Hz, 1H), 2.51-2.39(dd, J=6.7, 17.1 Hz, 1H), 1.38(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.31(d, J=7.4 Hz, 3H), 1.28(d, J=7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 174.1, 172.5, 159.2, 147.5, 142.2, 135.6, 127.4, 126.5, 122.0, 121.5, 118.9, 71.8, 63.4, 58.3, 55.7, 50.5, 43.8, 41.7, 36.8, 24.7, 19.9, 14.1; HRMS(FAB+) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S, 476.1491, found 476.1504.

**4-Nitrobenzyl(1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(S)-2(R)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (157c)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.3 (MeOH/EtOAc=1/10); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.22(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.23(s, 1H), 5.54-5.19(dd, J=13.8, 56.0 Hz, 2H), 4.30-4.24(dd, J=2.4, 9.3 Hz, 2H), 3.68(q, J=6.0 Hz, 1H), 3.50-3.39(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.30(dd, J=2.5, 6.7 Hz, 1H), 2.93-2.80(dd, J=8.5, 17.4 Hz, 1H), 2.44-2.32(dd, J=7.0, 17.4 Hz, 1H), 1.36(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.31(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.27(d, J=7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 174.5, 172.9, 159.9, 148.7, 147.2, 142.7, 127.9, 125.4, 123.4, 65.2, 59.8, 58.0, 55.7, 45.3, 43.8, 36.8, 21.5, 20.5, 16.6, 13.9; HRMS(FAB+) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S, 476.1491, found 476.1484.

**4-Nitrobenzyl(1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(R)-2(R)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (157d)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.3 (MeOH/EtOAc=1/10); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.06(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.50(d, J=9.0 Hz, 2H), 5.37-5.06(dd, J=13.8, 47.6 Hz, 2H), 4.06(dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.03-3.79(m, 3H), 3.25-3.16(m, 1H), 3.09(dd, J=2.5, 7.6 Hz, 1H), 2.70-2.58(dd, J=7.4, 16.9 Hz, 1H), 2.32-2.21(dd, J=5.7, 16.9 Hz, 1H), 1.17(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.15(d, J=6.2 Hz, 3H), 1.09(d, J=6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 173.4, 172.4, 158.6, 147.7, 142.2, 137.7, 127.5, 126.6, 121.9, 121.4, 118.6, 72.9, 63.4, 58.5, 54.3, 50.5, 42.3, 41.7, 36.2, 24.7, 19.7, 14.9; HRMS(FAB+) calcd for

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S, 476.1491, found 476.1486.

**Sodium (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(S)-2(S)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (KR-33046)**

134 mg (0.28 mmol)의 **157a**를 THF/EtOH/0.1M-Mops Buffer (4.5/7/11.5 mL)에 녹이고 50 mg의 Pd/C을 가하고 H<sub>2</sub> 풍선하에서 15시간 교반한다. 반응액을 여과하고 MeOH로 씻어준 후 감압농축하고, 잔사에 47 mg (0.28 mmol)의 SEH를 가하고 실온에서 10분간 교반한 후 물층을 한테모아 EtOAc로 씻어주고, 얻어진 물층을 MPLC로 정제하고 동결건조하여 59 mg (58%)의 **KR-33046**를 얻는다.

R<sub>f</sub>=0.5 (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN=1/4); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 4.06-3.82(m, 4H), 3.27-3.16(m, 1H), 3.23(dd, *J*=2.6, 6.2 Hz, 1H), 2.65-2.56(dd, *J*=8.2, 17.1 Hz, 1H), 2.24-2.16(dd, *J*=7.5, 17.1 Hz, 1H), 1.06(d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.98(d, *J*=6.5 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 178.8, 178.1, 164.1, 131.5, 119.8, 65.4, 56.2, 54.8, 50.5, 41.9, 36.2, 20.7, 17.1, 16.2; HRMS(FAB+) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS, 363.0990, found 363.0993.

**Sodium (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(R)-2(S)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (KR-33047)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.5 (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN=1/4); <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 200 MHz) δ 3.77(q, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.94(dd, *J*=2.5, 9.4 Hz, 1H), 3.42(dq, *J*=6.0, 11.2 Hz, 1H), 3.39-3.33(m, 1H), 3.18-3.15(dd, *J*=2.5, 6.0 Hz, 1H), 3.11-3.01(dt, *J*=7.5, 16.4 Hz, 1H), 2.79-2.70(dd, *J*=7.9, 18.5 Hz, 1H), 2.22-2.14(dd, *J*=5.3, 18.5 Hz, 1H), 1.06(d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.02(d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.94(d, *J*=7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 50 MHz) δ 168.4, 166.9, 164.4, 135.1, 114.8, 74.2, 68.1, 58.5, 48.6, 46.9, 35.8, 34.2, 26.5, 25.0, 10.0; HRMS(FAB+) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS, 363.0990, found 363.0975.

**Sodium (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(S)-2(R)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (KR-33048)**

위와 같은 방법으로 합성함.

R<sub>f</sub>=0.5 (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN=1/4); <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 200 MHz) δ 4.27-4.20(m, 2H), 3.76-3.72(dd, *J*=3.9, 6.5 Hz, 1H), 3.59-3.65(q, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.47-3.44(dd, *J*=2.8, 5.9 Hz, 1H), 3.41-3.31(m, 1H), 3.03-2.89(dd, *J*=8.6, 17.9 Hz, 1H), 2.39-2.29(dd, *J*=7.9, 18.5 Hz, 1H), 2.22-2.14(dd, *J*=5.3, 17.9 Hz, 1H), 1.28(d, *J*=6.5 Hz, 6H), 1.20(d, *J*=7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 50 MHz) δ 178.1, 176.8, 175.5, 139.3, 98.1, 65.3, 61.5, 59.1, 56.1, 44.5, 42.9, 36.3, 20.3, 19.7, 16.1; HRMS(FAB+) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS, 363.0990, found 363.0990.

**Sodium (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(R)-2(R)-methyl-5-oxopyrrolidin-3-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylate (KR-33049)**

위와 같은 방법으로 합성함.

$R_f=0.5$  ( $H_2O/CH_3CN=1/4$ );  $^1H-NMR$  ( $D_2O$ , 200 MHz)  $\delta$  4.28-4.10(m, 4H), 3.45(dd,  $J=2.5, 5.1$  Hz, 1H), 3.38(m, 1H), 3.00-2.88(dd,  $J=6.8, 17.1$  Hz, 1H), 2.51-2.41(dd,  $J=4.3, 17.1$  Hz, 1H), 1.33(d,  $J=4.3$  Hz, 3H), 1.31(d,  $J=7.8$  Hz, 3H), 1.201.31(d,  $J=6.8$  Hz, 3H);  $^{13}C-NMR$  ( $D_2O$ , 50 MHz)  $\delta$  177.2, 176.3, 170.2, 139.6, 109.8, 65.9, 59.2, 56.8, 53.8, 43.9, 43.1, 40.5, 27.2, 20.8, 16.5; HRMS(FAB+) calcd for  $C_{15}H_{20}N_2O_5NaS$ , 363.0990 found 363.0989.

**나트륨 (5S,6S,4R)-3-[[1-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아제티딘일]설파닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이싸이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(KR-33040)의 합성**

4-나이트로벤질 (5S,6S,4R)-3-[[1-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아제티딘일]설파닐]-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-4-메틸-7-옥소-1-아자바이싸이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실레이트(**156d**)(370mg, 0.67밀리몰)를 무수 테트라하이드로퓨란(12ml)과 에탄올(20ml)에 녹인 후 10% 팔라듐카본(820mg)과 0.1몰 MOPS 완충용액(물 1L에 0.05몰의 4-몰포린프로판황산과 0.05몰의 4-몰포린프로판황산 나트륨염을 녹인 용액)(16ml)을 가한 다음 수소풍선을 달고 10시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 이용하여 여과하고 메탄올로 충분히 세척하였다. 여과액 중의 유기용매를 감압하 증류하여 제거한 다음, 남은 수용액을 MPLC(C-18 역상칼럼, 용리제: 20% 아세트나이트릴 수용액)를 통과시켜 정제하고 동결건조하여 흰색 고체상의 표제 화합물(**KR-33040**)(91mg, 31%)을 수득하였다:

$^1H-NMR$ ( $D_2O$ , 200MHz)  $\delta$  0.98(d,  $J= 7.3$ Hz, 3H), 1.12(d,  $J= 6.5$ Hz, 3H), 3.21(m, 1H), 3.22(m, 1H), 4.15(m, 5H), 4.49(m, 2H), 7.17(m, 4H).

## 제 4장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

### 제 1 절 연구개발 목표 달성도

본 연구는 차세대 프로젝트 프로젝트 1단계 사업의 일환으로 내성균에 탁월한 항균력을 갖는 카바페넴계 항생제 개발을 목표로 수행되었다. 3년간의 연구 수행으로 3개 계열 200여개의 카바페넴 신규물질을 합성하여 1차 활성검색을 실시하였으며 우수한 활성을 나타내는 화합물에 대하여 보다 진전된 생리활성 시험을 실시하였다. 이와 같은 연구결과로 4종의 선도화합물을 도출하였으며 이들 화합물들에 대한 화학적 생리활성적 특징은 다음과 같다.

#### 1. KR-32001

- In vitro 항 MRSA 시험 :  
Hoechst, LG MRSA, QRSA에 대해 우수한 약효  
KIST MRSA에 대해 열등
- Bioavailability 시험 (Imipenem과 비교) :  
Cmax 4.3배  
AUC 4.7배
- DHP-I 안정도 열등 :  
Meropenem에 비해 0.5배
- Chemical stability  
Meropenem에 비해 열등

#### 2. KR-32017

- In vitro 항 MRSA 시험 :  
Hoechst, LG MRSA, QRSA에 대해 우수한 약효  
KIST MRSA에 대해 열등
- Bioavailability 시험 (Imipenem과 비교) :  
Cmax 2.5배  
AUC 2.2배
- DHP-I 안정도 우수 :  
Meropenem에 비해 2배
- Chemical stability : 매우 불안정

### 3. KR-33027

- In vitro 항 MRSA 시험 :  
Hoechst, LG MRSA, QRSA는 vancomycin에 비해 3~20배 우수한 항균력  
KIST균에 대해서는 열등
- Bioavailability 우수 (Meropenem과 비교) :  
Cmax 1.1배  
AUC 동등
- DHP-I 안정도 : Meropenem에 비해 1.5배
- Staphylococcus pneumoniae에 대해 강한 항균력
- Chemical stability : 안정
- Water solubility : 메로페넴 보다 적음

### 4. KR-33028

- In vitro 항 MRSA 시험 :  
Hoechst, LG MRSA, QRSA는 vancomycin에 비해 3~20배 우수한 항균력  
KIST균에 대해서는 열등  
특히 내성 S. pneumoniae에 우수한 약효  
서울여대 균주 100개에 시험 vancomycin과 유사함.
- Bioavailability 우수 (Meropenem과 비교) :  
Cmax 2.7배  
Auc 4.7배
- DHP-I 안정도 : Meropenem에 비해 약간 열등
- Chemical stability : 안정
- Water solubility : Meropenem에 비해 우수

이와 같은 연구결과로 4편의 국내 특허를 출원 완료하였고, 국제 특허를 출원할 예정이다. 또한 2편의 외국전문학술지에 게재하였다.

1. 한국특허출원 제2000-40396호, 2001.7.14 출원,  
'아릴에테닐 카바페넴유도체 및 그의 제조방법', 이철해, 김재학, 정희정, 편도규, 광현정, 송신섭, 김은정, 김봉진, 정원장
2. 한국특허출원 제2000-46447호, 2000.8.10 출원  
'카바페넴 항생물질의 중간체 및 그의 제조방법', 이철해, 김봉진, 편도규, 정원장, 김재학, 정희정, 광현정, 김은정, 송신섭, 정용호, 이진수
3. 한국특허출원 제2001-48742호, 2001.8.13 출원  
'2-벤조싸이아졸 카바페넴 유도체 및 그의 제조방법', 김봉진, 이철해, 정원장, 정희정, 김재학, 편도규

4. 한국특허출원 제2001-56740호, 2001.9.14 출원  
 ‘벤조싸이아졸 아제티딘 카바페넴 유도체 및 그의 제조방법’, 김봉진, 이철해, 김재학, 정희정, 편도규, 전미애, 권지용, 김현주
5. Do Kyo Pyun, Hee-Jung Jung, Hyun Jung Kwak, Jae Hak Kim, Eun Jung Kim, Bong Jin Kim, Moon Hwan Kim and Cheol Hae Lee, *Heterocycles*, 2001, 55(7), 1253-1261.
6. Hyun J. Kwak, Do K. Pyun, Jae H. Kim, Eun J. Kim, Hee J. Jeong, Bong J. Kim and Cheol H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2000, 10, 333-336.

이와 같은 연구거로가를 종합하여 볼 때, 연구계획서상의 연구개발 목표를 100% 달성하였다고 사료된다.

## 제 2절 대외기여도

- 다양한 계열의 1 $\beta$ -메틸카바페넴계 화합물을 합성하여 약효검색을 수행한 결과 1 $\beta$ -메틸카바페넴계 화합물의 항 MRSA에 대한 구조-활성 상관관계를 이해하는데 중요한자료를 제공한다.
- 새로운 형태의 tetrabactam 카바페넴을 세계 최초로 합성에 성공하였으며 이를 전문학술지에 게재함으로써 화학발전에 이바지하였다.
- 산.학.연의 연구체계를 활성화하여 국내 항생제의 약효 및 독성평가 기술을 제고하였으며, 이와 같은 생물학적 시험결과를 종합적으로 분석하여 분자설계 및 구조변경 연구에 효율적으로 feed-back 할 수 있는 체계를 구축하였다.
- 항생제 오.남용으로 인한 내성균 출현이 심각한 우리 나라로서는 이와 같은 내성균 박멸에 새로운 장을 여는 계기가 되었다.
- 전 합성에 의하여 이루어지는 카바페넴계 항생제는 고도의 합성기술을 요구하므로 본 연구의 결과로 합성기술을 보다 진보시켰으며, 특히 분리 정제가 까다로운 기술적 문제를 해결하는 know-how를 축적하였다.
- 본 연구의 결과로 도출된 선도물질에 대한 전임상 시험을 국내 종합병원과 연계하여 실시함으로써 보다 효과적인 신약개발 기술에 기여할 것으로 사료된다.
- 이와 같은 점을 종합하여 볼 때, 국내 신규 카바페넴 항생제 개발에 대한 관심을 제고하였으며, 화학, 약학, 생물학, 의학 등 신약개발 관련 화학자들의 공동연구의 보다 체계적인 활성화에 지대한 기여를 하였다고 사료된다.



여 백

## 제 5장 연구개발 결과의 활용계획

- 이미 국내 물질특허의출원이 완료된 선도물질 KR-32001과 KR-32017의 문제점인 화학적 안정도 문제를 화학 구조 변환으로 활성을 유지하면서 안정한 카베페넴 유도체를 합성하여 볼 예정이다.
- 선도물질 KR-33027과 KR-33028에 대한 독성시험 등을 거쳐 후보물질로 가능한지를 추진할 예정이다.
- 선도물질 KR-33027과 KR-33028에 대한 구조변환으로 보다 활성이 강한 물질탐색을 위한 연구를 계속 추진할 예정이다.
- 차세대 2단계에서 이 연구를 연결하여 진행하여 전임상 시험을 거쳐 라이선싱할 수 있는 물질 연구에 계속 정진할 예정이다.

# 여 백

## 제 6 장 참고문헌

1. Fleming, A. *Brit. J. Exptl. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
2. Drekheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180.
3. Sheehan, J. C.; Honery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *81*, 3080.
4. Morin, R. B.; Gorman, M. *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics* Academic Press, New York (1982).
5. (a) Cole, M. *Drugs of the Future* **1981**, *6*, 697. (b) Howarth, T. F.; Brown, A. G.; King, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 266. (c) Reading, C.; Hepburn, P. *J. Biochem.* **1979**, *179*, 67. (d) Ball, A. P.; Geddes, A. M.; Cavey, P. G.; Farrell, I. D.; Brookes, G. R. *Lancet* **1980**, *1*, 620.
6. (a) Crawford, K.; Heatley, N. G.; Boyd, P. F.; Hale, C. W.; Kelly, B. K.; Miler, G. A.; Smith, N. *J. Gen. Microbiol.* **1952**, *6*, 47. (b) Batchelor, F. R.; Doyle, F. P.; Nayler, J. H. C.; Rolinson, G. N. *Nature* **1959**, *183*, 257.
7. Woodward, R. B.; Heusier, K.; Gosteli, J.; Naegeli, D.; Oppolzer, W.; Rounage, R.; Ranganathan, S.; Vorbriiggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852.
8. (a) Peterson, L. R.; Gerding, D. N.; Hall, W. H.; Schierl, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *13*, 665. (b) Palomo-coll, A.; Palomo-Nicolau, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5133. (c) Ocallaghan, C. H.; Sykes, R. B.; Pyan, D. M.; Fooed, R. D.; Muggleton, J. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 29.
9. (a) Hopper, M. W.; Yurchenko, J. A.; Warren, G. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, 597. (b) Rosenman, S. B.; Weber, L. S.; Owen, G.; Warren, G. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, 509.
10. Crast, L. B. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1413.
11. (a) Leitner, F.; Buck, R. E.; Misiek, M.; Pursiano, T. A.; Price, K. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *7*, 298. (b) Leitner, F.; Chishol, D. R.; Tsai, Y. H.; Wright, F. E.; Deregis, R. G.; Price, K. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *7*, 306. (c) Watanakunakorn, C.; Bannister, T.; Glotzbecker, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *7*, 381.
12. (a) Spencer, J. L.; Flynn, E. H.; Roeske, R. W.; Siu, F. Y.; Chaubette, R. R. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 746. (b) Bohme, E. H. W.; Bamvury, F. E.; Vaumann, F. J.; Erickson, F. C.; Harrison, V. L.; Hoffman, P. F.; McCarty, F. J.; Schnettler, R. A.; Vall, M. J.; Wenstrup, D. L. M. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 405. (c) Mudelman, A.; Patchornick, A.;

- Karolly-Hafely, E.; Braun, F.; Erickson, R. C. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 76.  
 (d) Cohen, S.; Sweeney, H.; Leitner, F. *Science* **1965**, *149*, 877.
13. (a) Borders, Jr. C. L.; Patrick, S. L.; Davis, T. L.; Mezes P. S. F.; Viswanatna, T. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *109*, 242. (b) Sawai, T.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1072.
  14. Ishiyama, S.; Nakayama, I.; Iwamoto, H.; Iwai, S.; Okui, M.; Matsubara, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1971**, 476.
  15. (a) Fisher, J.; Charnas, R. L.; Bradly, S. M.; Knowles, J. R. *Biochem.* **1981**, *20*, 2726. (b) *Drugs of the Future* **1980**, *5*, 519. (c) Bucourt, R.; Heymes, R.; Lutz, A.; Penasse, L. P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2233. (d) Renier, U.; Weiss, U.; Brombacher, U.; Lanz, P.; Montavon, M.; Furlenmeier, A.; Angehrn, P.; Probst, P. J. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 783. (e) Limbert, M.; Klesel, N.; Seeger, K.; Seivert, G.; Winkler, I.; Schrinner, E. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 892. (f) Wilson, E. M. *Chem. Ind. (London)*. **1984**, 217.
  16. Kaplan, M. A.; Hudyma, T. W.; Lipper, R. A.; Shih, K. M.; Boettber, S. D. US 4,910,301, **1997**.
  17. Neu, H. C. *Science* **1992**, *257*, 1064.
  18. (a) Lawrence, P. J.; Strominger, J. L. *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 3653. (b) Strominger, J. L.; Blumberg, P. M.; Suginaka, H.; Umbreit, J.; Wickus, G. G. *Proc. Roy. Soc. London*, **1971**, *B179*, 369. (c) Suginaka, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *9*, 544.
  19. (a) Suginaka, H.; Blumberg, P. M.; Strominger, J. L. *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 5279. (b) Suginaka, H.; Ichikawa, A.; Kotani, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *7*, 629.
  20. (a) Araki, Y.; Shimada, A.; Ito, E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, *23*, 518. (b) Izaki, K.; Matsushashi, M.; Strominger, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1966**, *55*, 656. (c) Mirelman, D.; Sharon, N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**, *46*, 1909. (d) Suginaka, A.; Ichikawa, A.; Kotani, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *6*, 672. (e) Oka, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *10*, 579.
  21. Kawamoto, I. *Drugs of the Future* **1998**, *23*, 181.
  22. (a) Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1. (b) Johnston, D. B. R.; Chmitt, S. M.; Bouffard, F. A.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 313. (c) Kropp, H.; Sundelof, J. G.; Hajdu, R.; Kanhan, F. M.

- Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *22*, 62. (d) Hanessian, S.; Desilets, D.; Bennani, Y. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3098.
23. (a) Leanza, W. J.; Windonger, K. J.; Miller, T. W.; Christensen, B. G. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1435. (b) Kahan, F. M.; Kropp, H.; Sundelof, J. G.; Birnbaum, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, *12*(Suppl. D), 1~35.
24. Miyadera, T.; Sugimura, Y.; Hashimoto, T.; Tanaka, T.; Iino, K.; Kato, M. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1034.
25. (a) Kahan, F. M.; Kropp, H.; Sundelof, J. G.; Birnbaum, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, *12*, 1. (b) Birnbaum, J.; Kahan, F. M.; Kropp, H.; Macdonald, J. S. *Am. J. Med.* **1985**, *78*, 3.
26. (a) Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29. (b) Shih, D. H.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 587. (c) Shih, D. H.; Fayter, J. A.; Cama, L. D.; Christensen, B. G.; Hirshfield, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 583.
27. (a) Sumita, Y.; Fukasawa, M.; Okida, T. *J. Antibiot.* **1990**, *13*, 479. (b) Sunagawa, M.; Matsumura, H.; Inoue, T.; Fukasawa, M.; Kato, M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 519. (c) Sentochnik, D. E.; Eliopoulos, G. M.; Ferraro, M. J.; Moellering, R. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1232.
28. Nagao, Y.; Nagase, Y.; Kumagai, T.; Matsunaga, H.; Abe, T.; Shimada, O.; Hayashi, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4243.
29. (a) Inoue, K.; Hamana, Y.; Mitsunashi, S. *Abstracts of Paper of 34th Intersci. Conf. On Antimicrob. Agents Chemother.* No. 1, Orlando, **1994**. (b) Ohthake, N.; Okamoto, O.; Mitomo, R.; Kata, Y.; Yamamoto, K.; Haga, Y.; Fukatsu, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 598.
30. (a) Iso, Y.; Irie, T.; Iwaki, T.; Kii, M.; Sendo, Y.; Motokawa, K.; Nishitani, Y. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 478, (b) Iso, Y.; Irie, T.; Nishitani, Y.; Motokawa, K.; Nishitani, Y. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 199.
31. Martel, A.; Bachand, C.; Menard, M. EP 433,759, **1990**.
32. Sato, N.; Sasho, M.; Kamada, A.; Suzuki, T.; Ashizawa, K.; Sugiyama, I. *Program and Abstracts of the 35th Intersci. Conf. On Antimicrob. Agents Chemother.* Abstract No. F151 Sanfrancisco, Calofornia, Sept. 17~20, **1995**.
33. Jevons, M. P. *Br. Med. J.* **1961**, *1*, 124.
34. (a) Saravolatz, D. L.; Pohlod, D. J.; Arking, L. M. *Ann. Intern. Med.* **1982**, *97*, 325. (b) Eykyn, S. J. *Lancet* **1988**, *100*, 857.
35. (a) Ubukata, K.; Yamashita, N.; Konno, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *27*, 851. (b) Utsui, Y.; Yokota, T. *Antimicrob. Agents*

- Chemother.* **1985**, *28*, 397. (c) Reynolds, P. E.; Fuller, C. *Fems Microbiol. Lett.* **1986**, *33*, 251.
36. Yokota, T.; Sekiguchi, R. *Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 22nd, Abstr. No. 342, **1982**.
37. (a) Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Castle, S. L.; Loiseleur, O.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004. (b) Loll, P. J.; Kaplan, J.; Selinsky, B. S.; Axelsen, P. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4714. (c) Adamczyk, M.; Moore, J. A.; Rege, S. D.; Yu, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2437 (d) McCormick, M. H.; Stark, W. M.; Pittenger, G. E.; Pittenger, R. C.; Mcguire, G. M. *Antibiot. Ann.* **1955**, 606.
38. (a) Kondo, S.; Shibahara, S.; Usui, T.; Kudo, T.; Tamura, A.; Gomi, S.; Ikeda, Y.; Ikeda, D.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 531. (b) Kondo, S.; Inuma, K.; Yamamoto, H.; Maeda, K.; Omezawa, H. *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 412.
39. (a) Hammond, G. G.; Overbye, K. M.; Silver, L. L. *The 34th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Oct 4-7. Orlando, **1994**, Abst. F62. (b) Yasuda, N.; Huffman, M. A.; Ho, G.; Xavier, L. C.; Yang, C.; Emerson, K. M.; Tsay, F.; Li, Y.; Kress, M. H.; Rieger, D. L.; Karady, S.; Sohar, P.; Abramson, N. L.; Decamp, A. E.; Mathre, D. J.; Douglas, A. W.; Dolling, U.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5438.
40. (a) Tsushima, M.; Tamura, A.; Hara, T.; Iwamwtsu, K.; Shibahara, S. *Program and Abstracts of the 36th Intersci. Conf. On Antimicrob. Agents Chemother.* No. 394, **1992**. (b) Sunagawa, M.; Yamaga, H.; Shinagawa, H.; Houchigai, J.; Sumita, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2793. (c) Shinagawa, H.; Yamaga, H.; Houchigai, H.; Sumita, Y.; Sunagawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 601.
41. (a) Ohtake, N.; Kiyonaga, H.; Ogawa, M. *The 36th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Sept 15-18, New Orleans, **1996**, Abst. F117. (b) Ohtake, N.; Imamura, H.; Kiyonaga, H.; Jona, H.; Ogawa, M.; Okada, S.; Shimizu, A.; Moriya, M.; Sato, H.; Tominaga, Y.; Yamada, K.; Nakano, M.; Ushijima, R.; Nakagawa, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1617.
42. Sunagawa, M.; Yamaga, H.; Sumita, Y.; Shinagawa, H.; Oyama, T. WO 9,958,536, **1999**.

43. (a) Rossi, T.; Marchioro, C.; Paio, A.; Thomas, R. J.; Zarantonello, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1653. (b) Hanessian, S.; Griffin, A. M.; Rozema, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1857. (c) Ghiron, C.; Rossi, T.; Thomas, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3569.
44. Di Modugno, E.; Erbeti, I.; Ferrari, L.; Galassi, G.; Hammond, S. M.; Xerri, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 2362.
45. Di Modugno, E.; Brogio, R.; Erbeti, I.; Lowther, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2742.
46. (a) Kawamoto, I.; Miyauchi, M.; Endo, R.; Hisaoka, M.; Uasuda, H.; Kuwahara, S. *The 36th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Sept 15-18, New Orleans, **1996**, Abst. F105. (b) Miyauchi, M.; Endo, R.; Hisaoka, M.; Yasuda, J.; Kawanoto, I. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 429. (c) Nakagawa, A.; Shigeta, A.; Watanabe, N. *The 36th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Sept 15-18, New Orleans, **1996**, Abst. F108. (d) Nakajima, M.; Umemura, K.; Ikeda, Y.; Kondou, K. *The 36th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Sept 15-18, New Orleans, **1996**, Abst. F109.
47. (a) Hayashi, K.; Sato, C.; Tamal, S. EP 717,042, JP 96-253481, **1996**. (b) Hikida, M.; Itahashi, K.; Igarashi, A.; Kumagai, T. *The 39th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Sept 26-29, San Francisco, **1999**, Abst. F387. (c) Yokawa, M.; Yano, M.; Nakashima, M. *The 39th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* Sept 26-29, San Francisco, **1999**, Abst. F388.
48. Miwa, T.; Higuchi, N.; Sojima, S.; Okonogi, K. WO 9,626,939, **1996**.
49. Seki, M.; Yamanaka, T.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 517.
50. Gerlach, U.; Horlein, R.; Krass, N.; Lattrell, R.; Wollmann, T.; Limbert, M.; Markus, A. EP 517,065, **1992**.
51. Jessup, P. J.; Petty, C. B.; Roos, J.; Overman, L. E. *OS*. Vol. **VI**, 95.
52. (a) Mori, K. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3807. (b) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2548.
53. (a) Pyne, S. G.; Hensel, M. J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5719. (b) Guy, A.; Graillot, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7315. (c) Guy, A.; Lemaire, M.; Graillot, Y.; Negre, M.; Guette, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2969. (d) Guy, A.; Lemaire, M.; Negre, M.; Guette, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3575.
54. Corraz, A. J.; Pax, S. L.; Dunlap, N. K.; Georgopadakou, N. H.; Keith, D. D. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1828.



55. Mash, E. Nimkar, S. K. DeMoss, S. M. *J. Carbohydrate Chem.* **1995**, *14*, 369.
56. (a) Rossi, T.; Biondi, S.; Contini, S.; Thomas, R. J.; Marchioro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9604. (b) Hanessian, S.; Rozema, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9884. (c) Bismara, C.; Fabio, R. D.; Donati, D.; Rossi, T.; Thomas, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4283. (d) Ghiron, C.; Piga, E.; Rossi, T.; Tamburini, B.; Thomas, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3891.
57. Rossi, T.; Marchioro, C.; Paio, A.; Thomas, R. J.; Zarantonello, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1653.
58. Tughan, G. WO 9,421,638, **1994**.
59. Hanessian, S.; Rozema, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2279.
60. (a) Takaji, M.; Toshiyuki, M.; Shigeru, M.; Takashi, M.; Matsumoto, T.; Murayama, T.; Mitsushashi, S. EP 847,989, **1998**. (b) Takaji, M.; Toshiyuki, M.; Shigeru, M.; Takashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5043.
61. Tamburini, B.; Perboni, A.; Donati, D.; Andreotti, C.; Gaviraghi, G.; Carlesso, R.; Bismara, C. US 5,407,931, **1995**.
62. Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, M. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. *J. Antibiotics* **1979**, *32*, 1-12.
63. Kropp, H.; Sundelof, J. G.; Hajdu, R.; Kahan, F. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *22*, 62-70.
64. Leanza, W. J.; Wildonger, K. J.; Miller, T. W.; Christensen, B. G. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1435-1436.
65. Miyadera, T.; Sugimura, Y.; Hashimoto, T.; Tanaka, T.; Iino, K.; Shibata, T.; Sugawara, S. *J. Antibiotics* **1983**, *36*, 1034-1039.
66. Sunagawa, M.; Matsumura, H.; Inoue, T.; Fukasawa, M.; Kato, M. *J. Antibiotics* **1990**, *43*, 519-532.
67. Miyauchi, M.; Endo, R.; Masafum, H.; Hiroshi, Y.; Isao, K. *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 429-436.
68. Abe, T.; Hayashi, K.; Mihira, A.; Satoh, C.; Tamai, S.; Yamamoto, S.; Hikida, M.; Kumagai, T.; Kitamura, M. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, Sept. 1998, Abstr. No. F64, p. 249, American Society of Microbiology.
69. Lim, Y.; Lee, W. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8431-8434.

70. Shin, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29.
71. Park, C. S.; Choi, H. G.; Lee, H.; Lee, W. K.; Ha, H. *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 3283-3292.
72. James L. Kelley,; ED W. McLean,; at al., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1910-1914.
73. Sally, A.; Ronald J. Q., *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4156-4161.
74. Margaret, Y.; Richard B.; *J. Med. Chem.* **1995**, *60*, 5721-5725.