

【명세서】

【발명의 명칭】

트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물, 이의 제조방법 및 용도

5 【기술분야】

본 발명은 신규한 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 항생제 용도에 관한 것으로서, 바람직하게는 그람음성 세균에 대한 항생제 용도에 관한 것이다.

10 【발명의 배경이 되는 기술】

그람음성균 세균의 치료제는 1960년~1980년대까지 많은 개발이 이루어져 오다가, 1990년대 이후 메치실린 내성 황색포도상구균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)에 의한 감염의 사회적인 문제로 그람양성균에 대한 관심이 증폭되어, 15 그람음성균에 대한 많은 연구가 이루어지지 않았다. 2000년대 후반부터 다제내성 그람음성균의 치료제의 부재에 대한 경고의 목소리가 높아지면서 최근 다시 큰 관심을 받고 있다.

현재 그람음성균에 의한 감염증 치료에 사용되고 있는 약물은 다수 있으나, 다제 내성 그람음성균에 대해 효과적이지 못하다. 다제내성 20 그람음성균을 포함한 그람음성균에 효과적인 약물의 수요가 증가함에 따라 많은 제약사에서 관심을 보이고 있으나 최근까지 개발 중인 항생제는 그리 많지 않으며 기존 항생제에 내성을 보이면서 치료가 불가능해진 내성균주가 많아짐에 따라 심각한 사회적인 문제가 되고 있다. 이에 새로운 넓은 스펙트럼을 가지는 항생제 개발이 필요하게 되었다.

박테리아의 단백질 합성 과정 중, 아미노산은 ATP에 의해 aminoacyl-AMP로 활성화된 후 aminoacyl t-RNA synthetase에 결합하고 t-RNA에 아미노산이 전달되어 t-RNA charging이 일어나는데 이 때 효소 aminoacyl t-RNA synthetase는 항생제의 타겟이 될 수 있다.

- 5 2010년 신규 기전으로 Leucyl t-RNA synthetase의 OBORT(Oxaborole t-RNA trapping) 기전이 보고되었다. 이는 옥사보롤 화합물이 Leucyl t-RNA synthetase의 editing domain에 결합하고 t-RNA 말단 A76과 공유결합하여 t-RNA를 trapping하는 신규 메커니즘이다. 진핵 생물과 박테리아의 editing domain의 구조에 차이가 있으므로 선택성이 있다. 따라서 Leucyl t-RNA synthetase 억제제는 그람음성균에 효과적인 약물로 개발될 수 있다.

- 10 벤즈옥사보롤(Benzoxaborole) 화합물은 발효 산물이 아닌 새로운 합성 항생제로서 다양한 구조의 유도체가 알려져 있다. 옥사보롤과 같은 보론을 포함하는 화합물은 US2006/0234981 및 US2007/0155699에 유용한 항생 물질로 기술되어 있다. 또한 벤즈옥사보롤 유도체는 WO 2008/157726, 15 WO2009/140309, WO2011/060196 및 WO 2012/033858 및 WO2013/093615에 기술되어 있다.

- WO2008/157726에는 트리사이클릭 벤즈옥사보롤의 7,8번 위치에 치환기를 갖지 않는 유도체(Compound A)만이 구체적으로 언급되어 있으며 예를 들면 (7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2- 20 일)메탄아민이 개시되어 있다. 상기 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 다수의 그람음성균에서 약한 항균력을 보일 뿐만 아니라 아시네토박터 보우마니, 특히 카바페넴 내성을 갖는 아시네토박터 보우마니에는 거의 항균력을 보이지 않는다.

WO2013/093615은 트리사이클릭 벤즈옥사보롤의 8번 위치에 치환기를

갖는 화합물 및 7번 위치에 히드록시 메틸기가 치환된 화합물만을 구체적으로 합성예를 제시하고 있을 뿐이다.

따라서, 그람음성균에 선택적으로 결합하여 작용적 활성을 나타내며 부작용을 최소화시킬 수 있는 신규한 벤즈옥사보톨 화합물 및 이를
5 이용하여 최근 큰 위협이 되고 있는 그람음성균, 특히 다제 내성 그람음성 세균에 의한 감염증 치료제가 절실히 필요한 실정이다.

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

10 본 발명의 목적은 신규한 트리사이클릭 벤즈옥사보톨 화합물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 신규한 트리사이클릭 벤즈옥사보톨 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 신규한 트리사이클릭 벤즈옥사보톨
15 화합물을 유효성분으로 포함하는 다제내성 그람음성균을 포함하는 그람음성균에 대한 항생제를 제공하는 것이다. 본 발명의 화합물은 그람음성균에 선택적으로 결합하여 작용적 활성을 나타내어 부작용을 최소화시킬 수 있다. 본 발명의 추가 목적은 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보톨 화합물을 이용한 그람음성균의 항균, 멸균 또는 살균 방법에
20 관한 것이다.

본 발명의 추가 목적은 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보톨 화합물을 대상에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 그람음성균에 의한 감염증을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보톨

화합물을 이용한 그람음성균의 항균, 멸균 또는 살균의 용도에 관한 것이다.

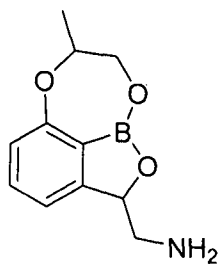
본 발명의 추가 목적은 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물을 포함하는, 그람음성균에 의한 감염증을 예방 또는 치료하기 위한 용도를 제공하는 것이다.

5

【과제의 해결 수단】

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[화학식 1]



10

본 발명의 또 다른 구현에는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 그람음성 세균에 대한 항생제용 약학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는 상기 그람 음성 세균은 *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae* 또는 *Serratia marcescens*일 수 있다. 상기 그람음성 세균은 카바페넴(carbapenem) 내성 그람 음성 세균일 수 있다.

20

본 발명자들은 세균감염에 대한 치료효과를 갖는 벤즈옥사보롤 화합물에 대해 연구하던 중, 종래 알려진 물질보다 in vitro에서 동등 또는

그 이상의 항균효과를 가지며, in vivo 에서 그람음성균에 대한 항균 효과가 우수한 화합물을 제조하고, 이를 그람음성균 감염 치료제로 더욱 유용하게 사용될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

구체적으로, 본 발명의 화합물은 종래에 알려진 (8-메틸-7,8-
5 디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민
히드로클로라이드와 비교하여, in vitro결과에서 다수의 그람 음성균, 특히 카바페넴 내성 아시네토박터 보우마니 등에 대해 강한 항균력을 보일 뿐만 아니라, in vivo 약효평가 모델에서도 우수한 세균감염 치료효과를 나타냄을 확인할 수 있었다. 또한 본 발명의 화합물은 알려진 ((2S,8R)-2-
10 (아미노메틸)-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-8-
일)메탄올 히드로클로라이드와 비교하여, 아시네토박터 보우마니를 포함한 주요 병원성 세균에 대해 강한 in vitro 항균력을 나타내었고, in vivo 약효모델로 평가에서도 우수한 세균감염 치료효과를 나타냄을 확인할 수 있었다.

15 이에 본 발명자는 그람음성균에 선택적으로 결합하여 작용적 활성을 나타내며, 부작용을 최소화시킬 수 있는 신규한 벤즈옥사보를 화합물 및 이를 이용하여 아시네토박터 보우마니를 포함한 그람음성균 등에 의한 항생제 및/또는 세균감염증 치료제를 제공하고자 한다.

본 명세서에서 사용된 용어에 대해 이하에서 간략히 설명한다.

20 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 화합물의 염 형태를 의미하는 것으로, 본 발명의 경우, 화학식 1의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 동등하게 보유하고,

약제학적, 생물학적 또는 다른 특성의 관점에서 바람직한 임의의 염을
 충칭할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용되는
 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산,
 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산; 타타르산,
 5 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산,
 글루콘산, 벤조산, 락트산, 만델산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과
 같은 유기 카본산; 또는 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-
 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염일 수 있다.
 구체적인 예로서, 유리 염기 형태의 화합물과, 화학량론적 양의 적절한
 10 산과 반응시켜 일 구현예의 화합물의 산 부가염을 얻을 수 있다.

이때, 상기 반응은 물, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에서
 진행될 수 있고, 구체적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올,
 이소프로판올 또는 아세토니트릴 등의 비-수성 매질 중에서 진행될 수 있다.
 이외에도 약제학적으로 허용되는 염의 형태에 따라, 당업자에게 자명한
 15 통상적인 반응에 의해 각 형태의 염을 얻을 수 있다. 또한, 상기
 약학적으로 허용 가능한 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에
 의해 형성된 알칼리 금속염 또는 알칼리토 금속염; 라이신, 아르기닌,
 구아니딘 등의 아미노산염; 또는 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민,
 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린, 트리에틸아민 등의
 20 유기염 등일 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 화학식 또는
 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 화합물 또는 그의 염을
 의미한다. 이러한 이성질체, 그의 염, 및 이성질체의 혼합물 (racemic
 mixture) 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 상기 화합물의 라세믹체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물 또는 부분입체 이성질체의 혼합물일 수 있다.

구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있고, 비대칭 탄소 중심을 가질 때 각각의 광학 이성질체, 부분 광학 이성질체 또는 라세믹체로서 존재할 수 있으며, 이들을 포함하여 모든 형태의 이성질체도 발명의 일 구현예에 따른 화합물의 범주에 포함될 수 있다.

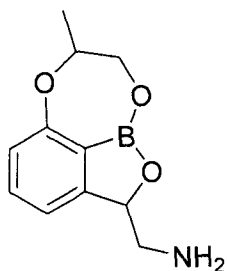
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 다형(polymorphism)을 나타낼 수 있고, 용매화물(예컨대, 수화물 등)로서 존재할 수 있다. 그리고 각 화합물들은 개별 입체 이성질체 또는 그 혼합물을 포함한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "약학적 유효량(pharmaceutically effective amount)"은 목적하는 약학적 효과가 얻어질 수 있는 유효성분의 양을 의미하며, 경우에 따라서는 목적하는 약학적 효과 발휘를 위한 약학 조성물 내의 유효성분의 농도 또는 투여량을 의미할 수 있다.

이하에서, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

본 발명의 일 예에서, 하기의 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[화학식 1]



본 발명에 있어서, 상기 이성질체는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

- 5 이러한 이성질체, 그의 염, 및 이성질체의 혼합물 (racemic mixture) 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

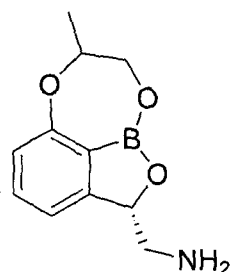
구체적으로, 본 발명의 이성질체는 상기 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 상기 화합물의 라세믹체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물 또는 부분입체 이성질체의 혼합물일 수 있다.

- 10 본 발명의 일예에서, 상기 이성질체는 상기 화학식 1의 화합물의 광학 이성질체, 입체이성질체, 또는 상기 이성질체의 혼합물(라세믹 혼합물)일 수 있다. 상기 광학 이성질체로서 상기 화합물 상의 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R, S)- 배위의 어떠한 형태로도 존재할 수 있고, 적절하게는 각각의 분리된 형태인 (R)- 또는 (S)- 배위로
15 존재할 수 있다.

- 상기 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 고리의 2번 탄소 및 7번 위치 탄소에 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나 이상의 비대칭 탄소가 광학 이성질체일 수 있으며, 예를 들면 (2S) 이성질체, (2R)이성질체, (7S) 이성질체, (7R) 이성질체, (2S, 7S)이성질체, (2S, 7R)이성질체, (2R, 20 7S)이성질체, 또는 (2R, 7R)이성질체일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

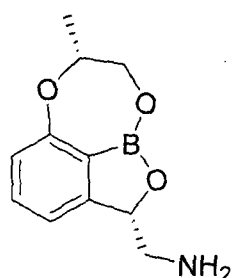
본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 이성질체는 하기 화학식 2로 표시되는 (2S) 이성질체일 수 있다.

[화학식 2]



5 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 이성질체는 하기 화학식 3으로 표시되는 (2S, 7R) 이성질체일 수 있다.

[화학식 3]



본 발명에 따른 일례로서, 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의
10 이성질체는 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다:

- 1) (7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드;
- 2) ((2S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드;
- 15 3) ((2S,7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드;
- 4) ((2S,7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민; 및

5) ((2S, 7S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드.

본 발명의 일예에서, 화학식 1로 표시되는 본 발명의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수
 5 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산; 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 만델산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산; 또는
 10 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산을 사용할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들면, 본 발명의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 약학적으로 허용 가능한 산부가염은 염산염일 수 있다.

또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭
 15 벤즈옥사보롤 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나
 20 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

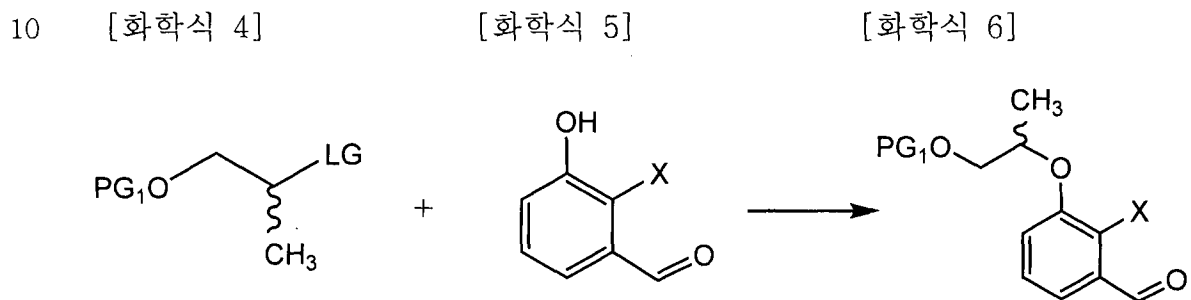
또한, 본 발명은 화학식 1의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 트리사이클릭 옥사보롤 유도체는

입체이성질체의 종류에 따라 다양한 방법으로 제조될 수 있는데, 하기 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 하기 제시된 제조방법은 예시일 뿐이며 목적하는 화합물에 따라 당업자에 의해 용이하게 변형될 수 있음은 자명하므로, 하기 예시된 방법이 본 발명에 따른 트리사이클릭

5 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 방법을 한정하는 것은 아니다.

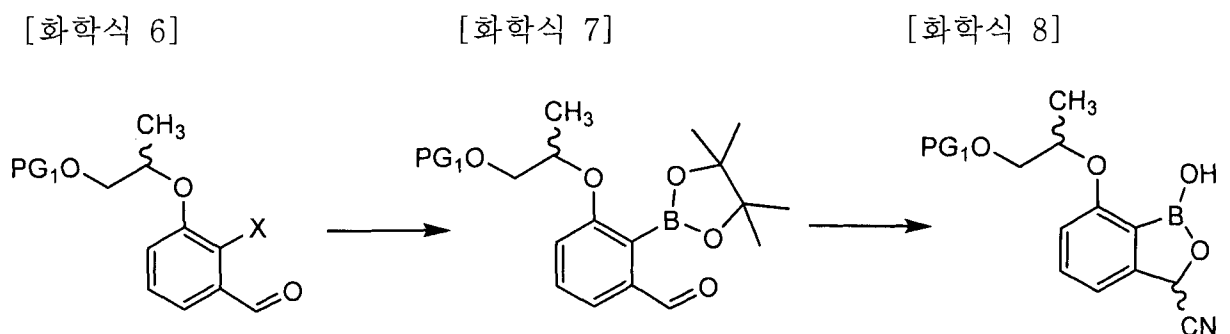
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법은

화학식 4의 화합물과 화학식 5의 화합물을 커플링하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;

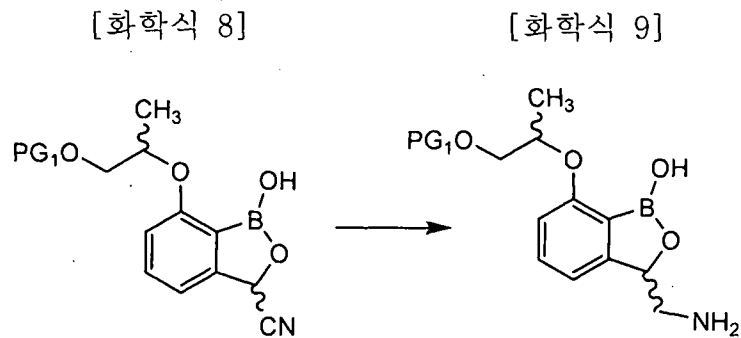


화학식 6의 화합물을 보릴레이션 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조한 후에 시안화하여 화학식 8의 시아노 벤즈옥사보롤 화합물을

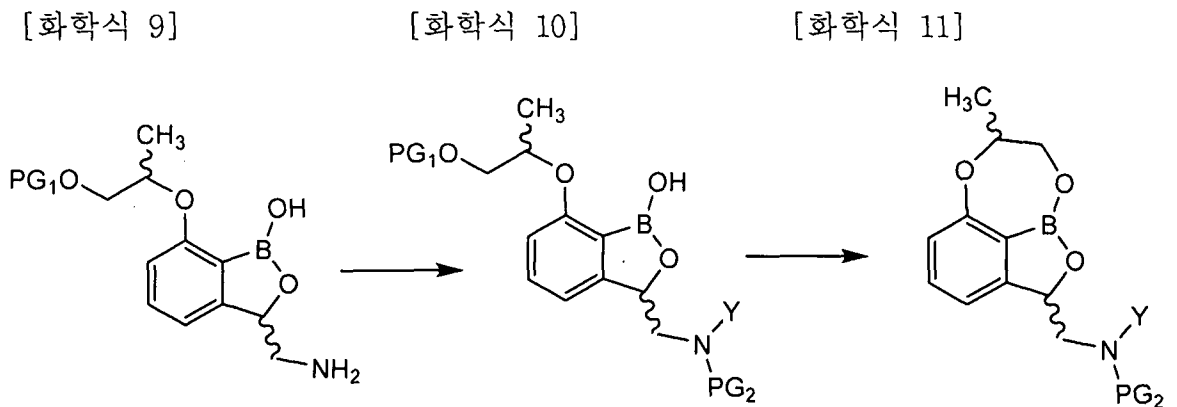
15 제조하는 단계;



화학식 8 화합물을 환원하면서 시아노기를 아미노기로 치환한 아미노 벤즈옥사보롤 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계;

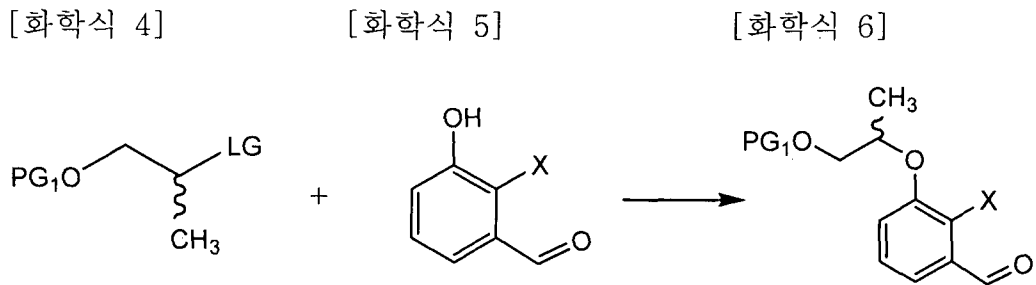


화학식 9의 화합물의 아미노기에 보호기(PG₂)를 도입하여 화학식 10의 화합물을 제조하고, 화학식 10의 화합물을 축합반응시켜 보호기(PG₁)를 제거하고 고리화반응을 수행하여 화학식 11의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 단계; 및

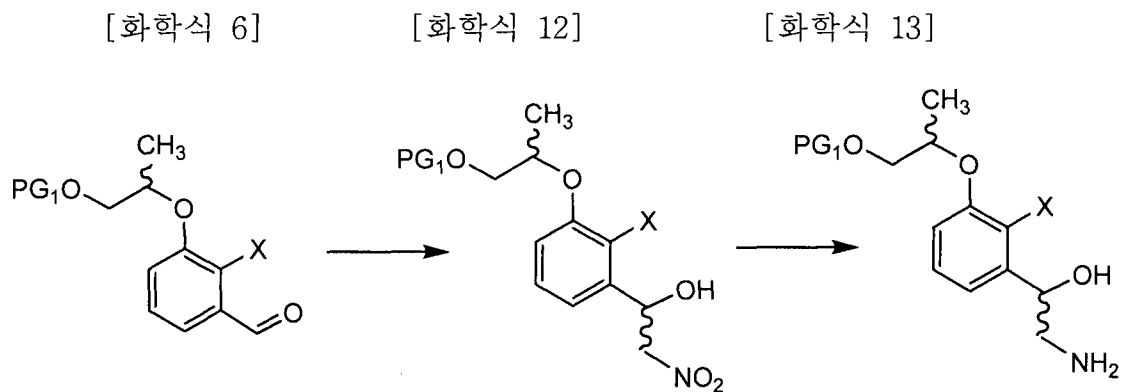


15 화학식 11의 화합물의 아미노기를 탈보호화(PG₂)하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

또한 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 4의 화합물과 화학식 5의 화합물을 커플링하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;



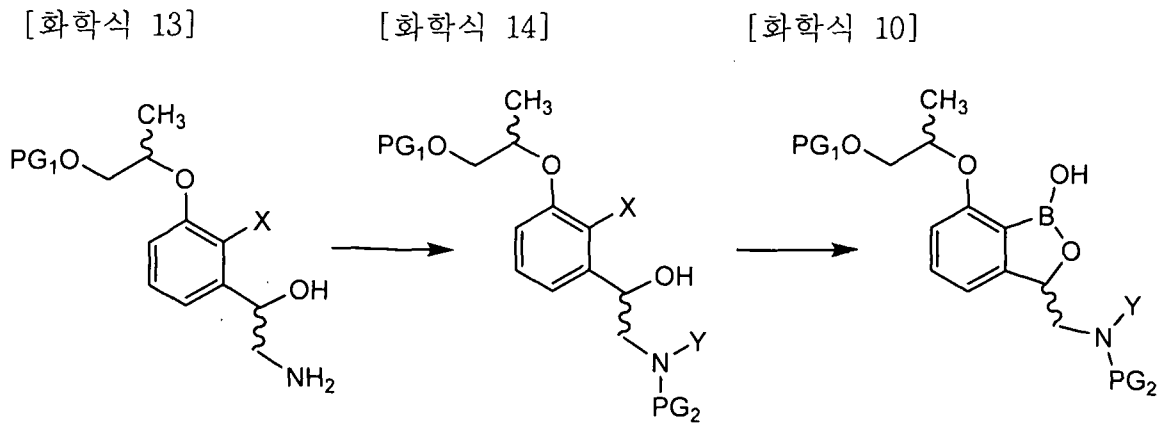
- 5 화학식 6의 화합물을 니트로화거나 혹은 키랄 리간드 또는 키랄 촉매를 사용하여 화학식 12의 화합물 또는 이의 이성질체들을 제조하고, 화학식 12의 화합물을 환원하면서 니트로기를 아미노기로 치환한 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계;



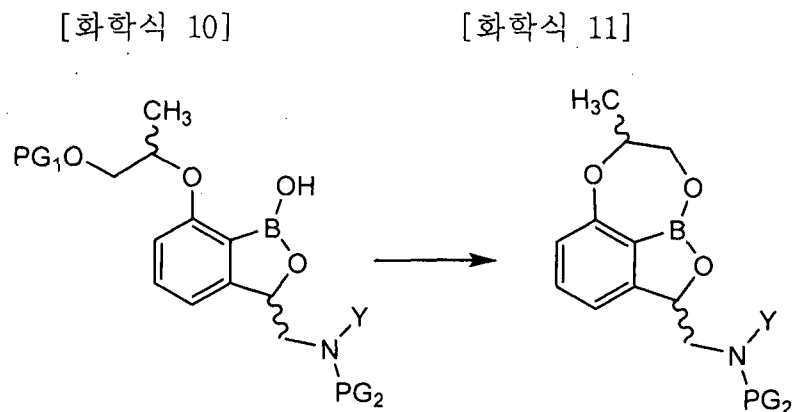
10

- 화학식 13 화합물의 아미노기에 보호기(PG₂)를 도입하여 화학식 14의 화합물을 제조하고, 화학식 14의 화합물을 보틸레이션 반응시켜 화학식 10의 벤즈옥사보를 화합물을 제조하는 단계;

15



화학식 10의 화합물을 축합반응시켜 보호기(PG₁)를 제거하고
 5 고리화반응을 수행하여 화학식 11의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물을
 제조하는 단계; 및



10 화학식 11의 화합물의 아미노기를 탈보호화하여 화학식 1의 화합물을
 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

상기 화학식 4 내지 14에서,

PG₁ 및 PG₂는 활성기를 보호하는 보호기(Protecting Group)로서,
 각각 독립적으로 벤질, t-부틸, Boc(tert-butyloxycarbonyl), pmb(4-
 15 methoxybenzyl), Fmoc(Fluorenylmethyloxycarbonyl), Ts(tosylate),
 MOM(methoxymethyl), THP(tetrahydropyranyl), TBDMS(tert-

butyldimethylsilyl), 또는 TBDPS(tert-butyldimethylsilyl)이며,

LG는 축합반응에서 탈락되는 탈리기(Leaving Group)로서 할로젠, 파라-톨루엔설폰닐기, 또는 메탄설폰닐기이며,

X는 수소, 할로젠 또는 트리플루오로메탄설폰닐이다.

5 Y는 수소 또는 PG₂이다.

본 발명의 한 구체예에서, 상기 보틸레이션 반응은 비스(피나콜라토)디보론 또는 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 사용하여 수행될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 또 다른 예에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체,
10 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물, 특히 그람음성균 항생제용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 일구현예는, 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보톨 화합물을 그람음성균에 의한 감염과 관련된 질병의 예방 및/또는 치료가
15 필요한 대상에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 그람음성균에 의한 감염증을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다. 상기 투여 단계 이전에 그람음성균에 의한 감염과 관련된 질병의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자의 확인 단계가 추가로 포함될 수 있다.

본 발명의 추가 구현예에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체,
20 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는 그람음성 세균의 항생제 용도, 또는 그람음성 세균에 의한 감염증을 예방 및/또는 치료하기 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약학적 조성물, 치료방법 및 용도에 사용되는 상기

화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해서는 상술한 바와 같다.

본 발명에 따른 신규한 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 그람음성균에 대한 항균 스펙트럼이 넓고, 특히 다약제 내성(multi-drug resistance)을 나타내는 그람음성 세균, 예를 들면 아시네토박터 보우마니균에 우수한 항균력을 보이므로, 신규 항생 물질로 유용하게 사용될 수 있다. 상기 그람음성 세균은 바람직하게는 더욱 바람직하게는 카바페넴 내성 그람음성 세균이다. 그람음성 세균의 구체적인 예는 *A.baumannii*, *C.freundii*, *E.coli*, *E.cloacae*, *E.aerogenes*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *M.morganii*, *P.aeruginosa*, *P.vulgaris*, *P.mirabilis*, *N.gonorrhoeae* 또는 *S.marcescens*일 수 있다. 가장 바람직하게는 카바페넴 내성 아시네토박터 보우마니(*A.baumannii*)에 대한 항생제용 약학적 조성물에 관한 것이다.

상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물은 통상적인 의약품 제제의 형태로 제제화되어 사용될 수 있다. 예컨대, 상기 의약품 제제는 경구 투여 또는 비경구 투여를 위한 여러 가지 제제로 제조될 수 있으며, 상기 제제의 형태는 사용 방법, 투여 방법, 투여 목적 등에 따라 다양하게 결정될 수 있다.

경구 투여 또는 비경구 투여를 위한 여러 가지 제제로 제조되는 경우, 통상적으로 사용되는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제, 부형제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용하여 제제화할 수 있다.

경구 투여를 위한 고형 제제로서 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제

등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 상기 유효성분과 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로스 (sucrose), 락토오스 (lactose), 젤라틴 등으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 혼합하여 제조할 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에

5 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 또한, 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 포함될 수 있다. 상기 액상 제제로 제제화하는 경우, 통상적으로 사용되는 단순 희석제인 물, 및/또는 리퀴드 파라핀 등이 사용될 수 있으며, 임의로,

10 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이 추가로 포함될 수 있다.

비경구 투여는 정맥 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 복강내 투여, 비강내 투여, 경피 투여 등의 경로에 의하여 수행되는 것일 수 있다. 상기 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용액, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성 용액 제조를 위한 비수성용제,

15 또는 현탁제 제조를 위한 현탁용제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

20 상기 약학 조성물 내의 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유효성분의 함량은, 예컨대, 0.001 내지 99.9 중량%, 0.01 내지 90 중량%, 또는 0.1 내지 50 중량%일 수 있으나, 이에 제한되지 않고 제제의 형태, 투여 방법, 투여 목적 등에 따라서 적절히 조절 가능하다.

더불어, 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 및/또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물의 약학적 유효량은, 상기 유효성분의 양을 기준으로, 약 0.1 내지 약 1,000mg/1일 범위일 수 있다. 상기 약학적 유효량은, 환자의 체중, 연령, 5 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등을 고려하여 하루 일회 내지 수회로 나누어 투여 또는 복용될 수 있으나, 이에 제한되지 않고 다양한 투여용량 및 방법으로 투여 가능하다.

또한, 본 발명의 트리사이클릭 벤즈옥사보를 유도체가 경구투여용인 경우, 본 발명의 화학식1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 10 제제 내 1 내지 95중량%으로 함유될 수 있으며, 바람직하게는 1내지 70중량% 함유될 수 있다.

상기 환자는 포유류, 예컨대 인간을 포함하는 영장류, 마우스, 래트 등을 포함하는 설치류 등일 수 있으며, 구체적으로 인간일 수 있다. 예컨대 상기 환자는 본 발명에 따른 화합물의 투여에 의해 증상 또는 질병이 예방, 15 개선, 및/또는 치료 가능한 대상인 포유류, 예컨대 인간일 수 있다.

【발명의 효과】

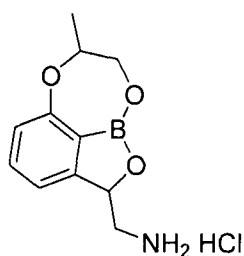
본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보를 화합물은 내성균에 대한 항균 스펙트럼이 넓고, 독성이 낮으며, 그람음성 세균에 관한 우수한 항균 20 활성을 가지며, 특히 항생제 내성을 가지는 그람음성균, 예를 들면 아시네토박터 보우마니 등의 미생물들을 포함하여 사람 및 각종 동물 병원균에 강한 항균효과를 나타내어 그람음성균 항생제 또는 이의 감염과 관련된 질환의 예방, 개선, 및/또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

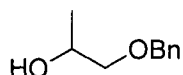
이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

이하에서 사용된 시약은 별다른 언급이 없는 한 Aldrich Korea, Acros, Lancaster, TCI, Alfa aesar 등으로부터 구입한 것이며, ^1H NMR은 Varian 400MHz, 600MHz을 사용하였다.

10 [실시예 1] (7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



[단계 1] 1-(벤질옥시)프로판-2-올의 합성



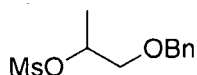
15 1,2-프로판디올(5g, 65.7mmol), NaH(3.29g, 82.0mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(70mL)에 녹인 후, 벤질 브로마이드(7.82mL, 65.7mmol)을 0℃에서 가하고 2시간동안 실온에서 교반 하였다. 반응이 종결된 후 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여

20 표제화합물 (4.45g, 41%)을 얻었다.

^1H -NMR (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz),

2.37 (1H, brs), 3.28 (1H, dd, $J = 9.4, 8.2$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz), 3.98-4.02 (1H, m), 4.56 (2H, s), 7.25-7.38 (5H, m).

[단계 2] 1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트의 합성

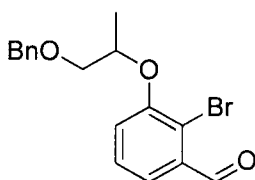


5 단계 1에서 제조된 1-(벤질옥시)프로판-2-올(4.5g, 27.1mmol)을 피리딘(50mL)에 녹인 후 0℃에서 메탄설포닐 클로라이드(2.32ml, 29.8mmol)을 가하고 3시간동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여
10 표제화합물 (6.00g, 91%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.01 (3H, s), 3.51-3.61 (2H, m), 4.56 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.89-4.94 (1H, m), 7.26-7.37 (5H, m).

[단계 3] 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-2-

15 브로모벤즈알데히드의 합성

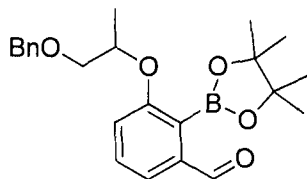


단계 2에서 제조된 1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트(3.65g, 14.9mmol)와 2-브로모-3-히드록시벤즈알데히드(3.00g, 14.9mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (50mL)에 녹인 후 K_2CO_3 (4.13g, 29.8mmol)을 가하고
20 100℃에서 16시간 동안 환류교반 하였다. 반응물의 온도를 상온으로 낮추고, 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여

표제화합물 (4.06g, 78%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.40 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
 3.65 (1H, dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz),
 4.61-4.65 (3H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.28-7.35 (6H, m),
 5 7.52 (1H, dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 10.43 (1H, d, $J = 0.4$ Hz).

[단계 4] 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈알데히드의 합성

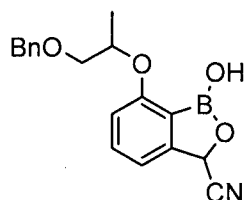


단계 3에서 제조된 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-2-
 10 브로모벤즈알데히드(3.00g, 8.59mmol)을 다이옥산(60mL)에 녹인 후 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(314mg, 0.43mmol), 포타슘 아세테이트(1.68g, 17.2mmol), 비스(피나콜라토)디보론(4.36g, 17.2mmol)을
 가하고 100°C에서 1시간 동안 환류교반 하였다. 반응물의 온도를 상온으로
 낮추고, 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로
 15 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여
 표제화합물(700mg, 20%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.0$ Hz),
 1.43 (12H, s), 3.64 (1H, dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 10.0,$
 5.6 Hz), 4.55 (2H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz),
 20 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27-7.34 (5H, m), 7.38 (1H, d, $J = 6.4$ Hz),
 7.43 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 9.92 (1H, s).

[단계 5] 7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-1-히드록시-1,3-

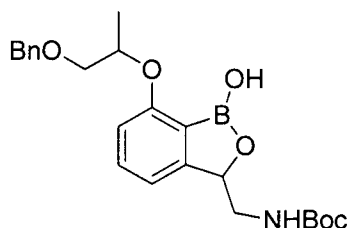
디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-3-카보니트릴의 합성



단계 4에서 제조된 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈알데히드(700mg, 1.76 mmol)를 물(1ml)와 테트라히드로퓨란(1ml)에 녹인 후, 상온에서 시안화 나트륨 (87mg, 1.78mmol)을 가하였다. 상온에서 한시간 교반 후, 2N 염산으로 반응물이 pH 1이 되도록 가한 후 반응을 종결하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(500mg, 88%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.21-1.24 (3H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 4.30-4.42 (1H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 4.66-4.77 (2H, m), 5.79 (1H, s), 5.82 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.39 (5H, m), 7.53 (1H, td, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, s).

[단계 6] t-부틸 ((7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일)메틸)카바메이트의 합성

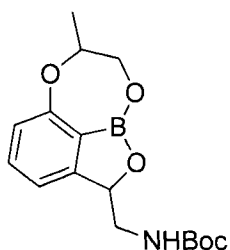


단계 5에서 제조된 7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-3-카보니트릴 (500mg, 1.55mmol)을 무수

테트라히드로퓨란(10ml)에 용해시킨 후 여기에 1M 보레인 테트라히드로퓨란
 복합체(3.1ml) 시약을 상온에서 서서히 가한다. 이후 반응물을 3시간동안
 환류교반한 후 서서히 냉각하여 반응물의 온도를 상온으로 낮춘다.
 메탄올(10ml)를 반응물에 서서히 가한 후 감압농축으로 공비증류 한다.
 5 메탄올(10ml)를 세번 사용하여 위 과정을 세번 반복한 뒤 농축된 반응물을
 테트라히드로퓨란(10ml)에 용해시킨다. 반응물에 트리에틸아민(0.42ml)와
 디-*t*-부틸 디카보네이트(0.35ml)를 순서대로 가한 후 상온에서 4시간
 교반한다. 2N 염산으로 반응물을 산성으로 만든 후 에틸아세테이트(50ml)로
 두번 추출한 후 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과, 농축하여
 10 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (340mg,
 51%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.22 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
 1.42 (9H, s), 2.98 - 3.08 (1H, m), 3.58 - 3.69 (2H, m), 3.82 - 3.95
 (1H, m), 4.36 - 4.43 (1H, m), 4.64 - 4.76 (1H, m), 4.96 - 5.08 (1H, m),
 15 5.19 - 5.24 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.6$
 Hz), 7.31 - 7.46 (6H, m), 7.53 (1H, s), 7.60 (1H, s).

[단계 7] *t*-부틸 ((7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-
 보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메틸)카바메이트의 합성



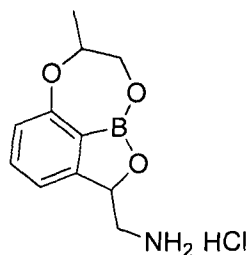
20

단계 6에서 제조된 *t*-부틸 ((7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-1-

히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일)메틸)카바메이트(200mg, 0.439mmol)와 팔라듐 히드록시드(12.3mg, 0.088mmol)을 메탄올(5ml)에 녹인 후 수소반응하며 1시간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트를 이용하여 셀라이트로 필터한 후, 여액을 감압여과 하여 표제화합물 (140mg, 89%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.42 (9H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.98-3.08 (1H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.18-4.42 (1H, m), 4.90-5.18 (1H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[단계 8] (7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성

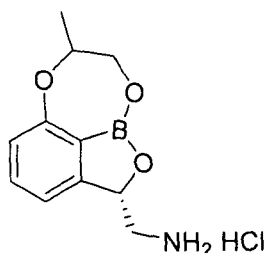


단계 7에서 제조된 t-부틸 ((7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메틸)카바메이트(140mg, 0.439mmol)을 다이옥산(5ml)에 녹인 후 0°C에서 염산 용액(4N 다이옥산 용액, 3.29ml, 13.1mmol)을 가하였다. 반응액을 실온에서 16시간 교반하고, 감압 농축하여 용매를 제거하고, 에틸 에테르에 녹여 생성된 고체를 필터하여 표제화합물(92.0mg, 96%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , Varian 400 MHz): δ 1.43 (3H, s), 2.91-2.99 (1H, m), 3.58 (1H, td, J = 13.0, 2.7 Hz), 4.15-4.42 (3H, m), 5.46 (1H, t, J = 10.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.47

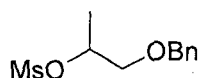
(1H, t, $J = 7.8$ Hz).

[실시예 2] ((2S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



5

[단계 1] 1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트의 합성

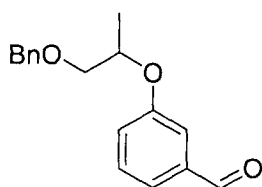


출발물질 1-(벤질옥시)프로판-2-올(36g, 217mmol)와

다이소프로필에틸아민(39.2g, 303mmol)을 톨루엔(540mL)에 녹인 후 0℃에서
 10 메탄설포닐 클로라이드(2.32ml, 29.8mmol)을 가하고 2시간동안 교반한 후
 실온에서 1시간 더 교반하였다. 반응이 종결된 후 물(500ml)과
 톨루엔(200ml, 두번)을 가하여 추출하였다. 유기층을 포화
 암모늄클로라이드 수용액(200ml)과 포화 염화 나트륨 수용액(200ml)
 추출하여 닦아준 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과,
 15 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (53g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.40 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
 3.01 (3H, s), 3.52-3.61 (2H, m), 4.55 & 4.57 (2H, ABq, $J_{AB} = 11.8$ Hz),
 4.88-4.96 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m).

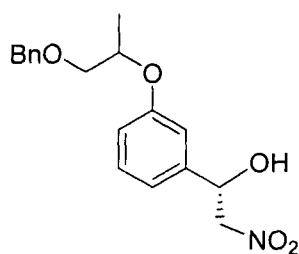
20 [단계 2] 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시) 벤즈알데히드의 합성



출발물질 3-히드록시 벤즈알데히드(26.5g, 217mmol)와 탄산포타슘(36.0g, 261mmol)을 디메틸포름아미드(540mL)에 녹인 후 0℃에서 30분 동안 교반한다. 실시예 1의 단계 1의 방법으로 제조된 1-5 (벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트(53g, 217mmol)을 서서히 가한 후 100℃에서 10시간동안 교반한 후 반응물을 상온으로 서서히 식힌다. 반응물에 얼음물(1L)과 헵탄(500ml, 두번)을 가하여 추출한 후, 유기층을 0.02N 수산화나트륨 수용액(200ml, 두번), 0.01N 염산 수용액(200ml), 포화 염화 나트륨 수용액(200ml)으로 추출하여 닦아준 후 유기층을 무수 10 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (46g, 78%)을 얻었다.

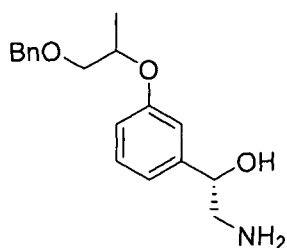
¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.68 (1H, dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz), 4.59 (2H, s), 4.63-4.71 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 15 7.40-7.46 (3H, m), 9.95 (1H, s).

[단계 3] (1S)-1-(3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-니트로에탄-1-올의 합성



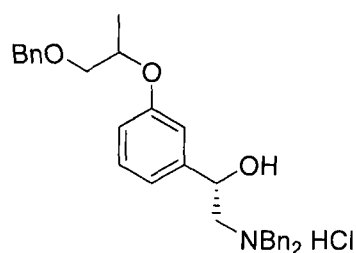
- 초산동 일수화물(0.739g, 3.70mmol)과 (1R)-1,7,7-트리메틸-N-(피리딘-2-일메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민(0.994g, 4.07mmol)을 에탄올(110mL)에 녹인 후 상온에서 1시간 동안 교반한다. 니트로메탄(22.6g, 370mmol)을 반응물에 서서히 가한 후 반응물을 -30℃까지 낮추어 30분간
- 5 교반한다. 단계 1에서 제조된 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)벤즈알데히드 (20g, 74mmol)을 에탄올(40ml)에 희석하여 이를 -30℃를 유지하고 있는 반응물에 약 1시간 이상 서서히 가한다. 교반되고 있는 -30℃의 반응물에 디소프로필에틸아민(1.29ml, 7.40mmol)을 넣고, 같은 온도에서 24시간이상 교반한 후 반응물의 온도를 상온으로 서서히 높여준다.
- 10 반응물에 1N 염산 수용액(300ml)와 디클로로메탄(300ml)을 가하여 추출한 후, 수층을 디클로로메탄(80ml, 두번)으로 더 추출한다. 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액(100ml)으로 추출하여 닦아준 후 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (25.3g)을 얻었다.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.33 (3H, m), 2.90 (1H, brs), 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 4.45 (1H, m), 4.50-4.62 (4H, m), 5.38 (1H, m), 6.86-6.99 (3H, m), 7.24-7.38 (6H, m).

- [단계 4] (1S)-2-아미노-1-(3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)에탄-1-올의 합성
- 20



단계 3에서 제조된 (1S)-1-(3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-니트로에탄-1-올 (25.3g, 76.0mmol)을 에탄올(381mL)에 녹인 후 촉매로 5% 팔라듐/활성탄(4.06g, 1.91mmol) 와 5% 백금/활성탄(1.01g, 0.259mmol)을 넣어 준다. 상온(약 25℃)에서 50~60psi
 5 압력으로 수소반응을 9시간 이상 진행한 후 셀라이트를 사용하여 여과하여 팔라듐과 플레티늄을 제거한다. 여과액을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (22.2g, 97%)을 얻었다.

10 [단계 5] (1S)-1-(3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-(디벤질아미노)에탄-1-올 염산염의 합성



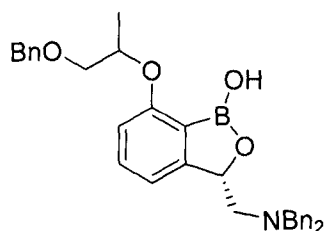
단계 4에서 제조된 (1S)-2-아미노-1-(3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)에탄-1-올 (22.2g, 73.6mmol)을 에탄올(245ml)에 녹이고,
 15 탄산포타슘(22.4g, 162mmol)를 추가한 후 상온에서 약 15시간 교반한다. 반응물에 메틸 3차 부틸 에테르(100ml)를 넣고 온도를 0℃로 낮춘 후 30분간 교반한다. 이후 생성된 고체 침전물을 셀라이트를 사용하여 여과한 후 여액에 포화 염산용액(12.3ml, 147mmol)을 넣고 30분간 교반한다. 이후 농축하여 메틸 3차 부틸 에테르 및 과량의 염산을 제거한 후
 20 이소프로판올(100ml)을 사용하여 공비증류로 남아 있는 물을 제거해 준다. 이 공비증류를 두세번 반복 실시하여 물을 제거한 후 남은 고체에

이소프로판올(45ml)을 넣고 60℃에서 2시간 교반하여 고체를 모두 녹인다. 다시 상온으로 서서히 온도를 낮춘 후 2시간 교반하고 고체가 생성되기 시작할 때 상온에서 메틸 3차 부틸 에테르 (400ml)를 1시간 동안 서서히 가한 다음 추가로 상온에서 2시간동안 교반한다. 이 때 생성된 흰색의
 5 고체를 여과한 후 여과된 고체를 메틸 3차 부틸 에테르(50ml)로 닦아준다. 이렇게 얻은 고체를 감압건조하여 흰색 고체인 표제화합물(20.4g, 54%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.98-3.03(1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.53 (1H, dd, $J = 10.2, 4.6$ Hz),
 10 3.59-3.64 (1H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.34 (1H, dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 4.46-4.55 (3H, m), 4.57(2H, s), 5.07 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.75 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.44-7.51 (6H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.67-7.72(2H, m), 12.06 (1H, brs).

15

[단계 6] (3S)-7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올의 합성

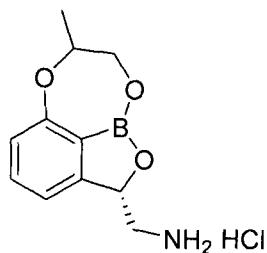


단계 4에서 제조된 (1S)-1-(3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-(디벤질아미노)에탄-1-올 염산염 (10g, 19.3mmol)을 질소
 20 충전된 플라스크(가)에서 무수 톨루엔(77ml)에 녹인다. 다 녹지 않은

상태의 반응물을 질소 충전 상태를 유지하며 40-45℃로 온도를 높여 준 후
 노말부틸리튬(2.5M 헥산 용액, 8.49ml, 21.2mmol)를 약 1시간에 걸쳐
 서서히 가한다. 한시간 동안 교반한 다음 반응물의 온도를 -30℃로 낮추어
 교반한 후 질소 충전 상태를 유지하며 사용하여 노말부틸리튬(2.5M 헥산
 5 용액, 37.82ml, 94.3mmol)를 약 1시간에 걸쳐 서서히 가한다. 이때
 반응물의 온도는 -20℃ 이상이 되지 않도록 한다. 다른 플라스크(나)에 2-
 이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤레인(31.2ml,
 154mmol)을 테트라히드로퓨란(9ml)와 무수 톨루엔(77ml)를 사용하여
 용해시킨 후 -40℃로 온도를 낮추어 교반한다. 각각의 반응물의 온도를
 10 유지하면서 (가) 플라스크의 반응물을 (나)플라스크의 반응액에 약
 2시간동안 서서히 적가한다. 같은 온도에서 1시간 더 교반한 후 반응물의
 온도를 1시간에 걸쳐 서서히 10℃까지 올린 후 교반되고 있는 반응물에 5%
 탄산수소나트륨 수용액(150ml)을 적가한다. 현탁액이 된 반응물을 여과하고
 초산에틸(50ml)로 여과물을 씻어준다. 여과액 중 수층을 초산에틸(100ml)로
 15 두번 추출한 후 모든 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액(100ml)으로 씻어
 준 뒤 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을
 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (6.03g, 62%) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.21 (3H, d, *J* = 6.4 Hz),
 2.67 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz), 2.99 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.6 Hz), 3.56
 20 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz), 3.74 (2H,
 d, *J* = 13.6 Hz) 3.90 (2H, d, *J* = 13.6 Hz), 4.36-4.42 (1H, m), 4.65 &
 4.72 (2H, ABq, *J*_{AB} = 12.4 Hz), 5.35-5.38 (1H, m), 6.76-6.83 (2H, m),
 7.19-7.38 (16H, m).

[단계 7] ((2S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



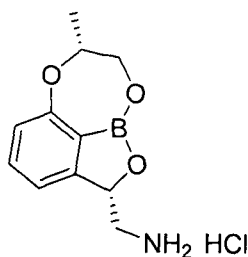
단계 6의 (3S)-7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-
 5 ((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (5.56g, 11.0mmol)을
 1N 염산 수용액(13.2ml, 13.2mmol) 과 메탄올(110ml) 혼합용액을 사용하여
 상온에서 용해시킨 후 5% 팔라듐/활성탄 촉매를 반응물에 가한다. 반응물의
 온도를 50℃로 올려서 교반하면서 50-60psi의 압력으로 수소가스를
 충전하여 준다. 10시간 이상 위의 상태를 유지하여 반응 후 셀라이트를
 10 사용하여 반응물을 여과하여 팔라듐을 제거한다. 여과된 셀라이트층을
 메탄올(10ml)를 사용하여 씻어준 뒤 여과액을 농축한다.
 이소프로판올(50ml)를 여과물에 넣고 공비증류하여 물을 제거해준다.
 공비증류를 2-3번 더 하여 물을 제거한 뒤 얻은 고체에
 이소프로판올(7ml)를 넣고 5시간 이상 교반한 후 현탁액을 여과하고, 얻은
 15 고체를 이소프로판올(3ml)로 씻어 준다. 여과된 고체를 모아 감압 건조하여
 표제화합물(2.4g, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian 400 MHz): δ 1.40 (3H, s), 2.82-2.93 (1H, m), 3.45-3.57 (1H, m), 4.14-4.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.79-6.83 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.40 (3H, brs).

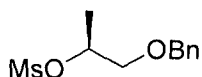
20

[실시예 3] ((2S, 7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-

보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



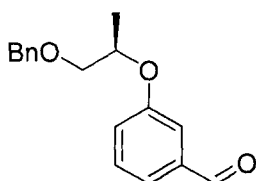
[단계 1] (S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트의 합성



- 5 출발물질 (S)-1-(벤질옥시)프로판-2-올(36g, 217mmol)와
 10 다이소프로필에틸아민(39.2g, 303mmol)을 톨루엔(540mL)에 녹인 후 0℃에서
 메탄설포닐 클로라이드(2.32ml, 29.8mmol)을 가하고 2시간동안 교반한 후
 실온에서 1시간 더 교반하였다. 반응이 종결된 후 물(500ml)과
 톨루엔(200ml, 두번)을 가하여 추출하였다. 유기층을 포화
 암모늄클로라이드 수용액(200ml)과 포화 염화 나트륨 수용액(200ml)
 추출하여 닦아준 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과,
 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (53g)을 얻었다.

- ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.40 (3H, d, *J* = 6.4 Hz),
 3.01 (3H, s), 3.52-3.61 (2H, m), 4.55 & 4.57 (2H, ABq, *J*_{AB} = 11.8 Hz),
 15 4.88-4.96 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m).

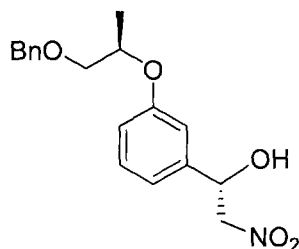
[단계 2] (R)-3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시) 벤즈알데히드의 합성



출발물질 3-히드록시 벤즈알데히드(26.5g, 217mmol)와 탄산포타슘(36.0g, 261mmol)을 디메틸포름아미드(540mL)에 녹인 후 0℃에서 30분 동안 교반한다. 반응물에 단계 1에서 제조된 (S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트(53g, 217mmol)을 서서히 가한 후 100℃에서 10시간동안 교반한 후 반응물을 상온으로 서서히 식힌다. 반응물에 얼음물(1L)과 헵탄(500ml, 두번)을 가하여 추출한 후, 유기층을 0.02N 수산화나트륨 수용액(200ml, 두번), 0.01N 염산 수용액(200ml), 포화 염화 나트륨 수용액(200ml)으로 추출하여 닦아준 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (46g, 78%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.63-4.71 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.40-7.46 (3H, m), 9.95 (1H, s).

[단계 3] (S)-1-(3-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-니트로에탄-1-올의 합성

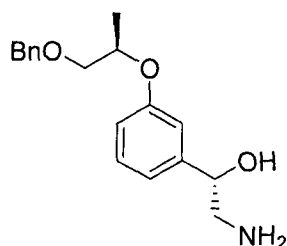


초산동 일수화물(0.739g, 3.70mmol)과 (1R)-1,7,7-트리메틸-N-(피리딘-2-일메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민(0.994g, 4.07mmol)을 에탄올(110mL)에 녹인 후 상온에서 1시간 동안 교반한다. 니트로메탄(22.6g,

370mmol)을 반응물에 서서히 가한 후 반응물을 -30°C 까지 낮추어 30분간 교반한다. 단계 2에서 제조된 (R)-3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)벤즈알데히드 (20g, 74mmol)을 에탄올(40ml)에 희석하여 이를 -30°C 를 유지하고 있는 반응물에 약 1시간 이상 서서히 가한다. 교반되고 있는 -
 5 30°C 의 반응물에 디이소프로필에틸아민(1.29ml, 7.40mmol)을 넣고, 같은 온도에서 24시간이상 교반한 후 반응물의 온도를 상온으로 서서히 높여준다. 반응물에 1N 염산 수용액(300ml)와 디클로로메탄(300ml)을 가하여 추출한 후, 수층을 디클로로메탄(80ml, 두번)으로 더 추출한다. 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액(100ml)으로 추출하여 닦아준 후 무수 황산나트륨으로
 10 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (25.3g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.82 (1H, brs), 3.56 (1H, dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 10.2, 6.2$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 4.51-4.60 (2H, m),
 15 4.58 (2H, s), 5.39 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.26-7.37 (6H, m).

[단계 4] (S)-2-아미노-1-(3-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)에탄-1-올의 합성



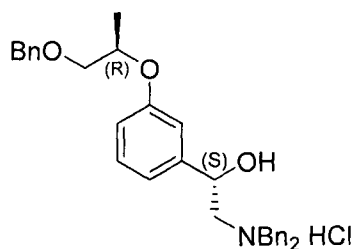
20

단계 3에서 제조된 (S)-1-(3-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-

일)옥시)페닐)-2-니트로에탄-1-올 (25.3g, 76.0mmol)을 에탄올(381mL)에
 녹인 후 촉매로 5% 팔라듐/활성탄(4.06g, 1.91mmol) 와 5%
 백금/활성탄(1.01g, 0.259mmol)을 넣어 준다. 상온(약 25℃)에서 50~60psi
 압력으로 수소반응을 9시간 이상 진행한 후 셀라이트를 사용하여 여과하여
 5 팔라듐과 플레티늄을 제거한다. 여과액을 무수 황산나트륨으로 건조하고,
 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 건조하여 표제화합물 (22.2g, 97%)을
 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.0$ Hz),
 2.39 (3H, brs), 2.79 (1H, dd, $J = 12.6, 7.8$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J =$
 10 13.0, 3.8 Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 10.2,$
 5.8 Hz), 4.58 (2H, s), 4.56-4.63 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$
 Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.95-6.96 (1H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.8$
 Hz), 7.35-7.25 (5H, m).

15 [단계 5] (S)-1-(3-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-
 (디벤질아미노)에탄-1-올 염산염의 합성

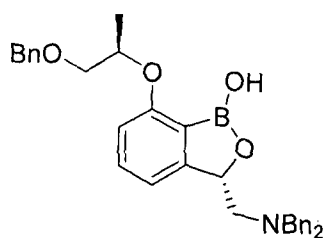


단계 4에서 제조된 (S)-2-아미노-1-(3-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-
 일)옥시)페닐)에탄-1-올 (22.2g, 73.6mmol)을 에탄올(245ml)에 녹이고,
 20 탄산포타슘(22.4g, 162mmol)를 추가한 후 상온에서 약 15시간 교반한다.
 반응물에 메틸 3차 부틸 에테르(100ml)를 넣고 온도를 0℃로 낮춘 후

- 30분간 교반한다. 이후 생성된 고체 침전물을 셀라이트를 사용하여 여과한 후 여액에 포화 염산용액(12.3ml, 147mmol)을 넣고 30분간 교반한다. 이후 농축하여 메틸 3차 부틸 에테르 및 과량의 염산을 제거한 후 이소프로판올(100ml)을 사용하여 공비증류로 남아 있는 물을 제거해 준다.
- 5 이 공비증류를 두세번 반복 실시하여 물을 제거한 후 남은 고체에 이소프로판올(45ml)을 넣고 60℃에서 2시간 교반하여 고체를 모두 녹인다. 다시 상온으로 서서히 온도를 낮춘 후 2시간 교반하고 고체가 생성되기 시작할 때 상온에서 메틸 3차 부틸 에테르 (400ml)를 1시간 동안 서서히 가한 다음 추가로 상온에서 2시간동안 교반한다. 이 때 생성된 흰색의
- 10 고체를 여과한 후 여과된 고체를 메틸 3차 부틸 에테르(50ml)로 닦아준다. 이렇게 얻은 고체를 감압건조하여 흰색 고체인 표제화합물(20.4g, 54%)을 얻었다.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.98-3.02(1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.53 (1H, dd, $J = 10.2, 4.6$ Hz),
- 15 3.62 (1H, dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 13.4, 6.2$ Hz), 4.33 (1H, dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 4.47-4.55 (3H, m), 4.57(2H, s), 5.07 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.75 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.45-7.50 (6H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 7.69-7.71(2H, m), 12.06
- 20 (1H, brs).

[단계 6] (S)-7-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올의 합성



단계 5에서 제조된 (S)-1-(3-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-(디벤질아미노)에탄-1-올 염산염 (10g, 19.3mmol)을 질소 충전된 플라스크(가)에서 무수 톨루엔(77ml)에 녹인다. 다 녹지 않은

5 상태의 반응물을 질소 충전 상태를 유지하며 40-45℃로 온도를 높여 준 후 노말부틸리튬(2.5M 헥산 용액, 8.49ml, 21.2mmol)를 약 1시간에 걸쳐 서서히 가한다. 한시간 동안 교반한 다음 반응물의 온도를 -30℃로 낮추어 교반한 후 질소 충전 상태를 유지하며 사용하여 노말부틸리튬(2.5M 헥산 용액, 37.82ml, 94.3mmol)를 약 1시간에 걸쳐 서서히 가한다. 이때

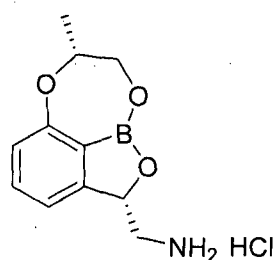
10 반응물의 온도는 -20℃ 이상이 되지 않도록 한다. 다른 플라스크(나)에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤레인(31.2ml, 154mmol)을 테트라히드로퓨란(9ml)와 무수 톨루엔(77ml)를 사용하여 용해시킨 후 -40℃로 온도를 낮추어 교반한다. 각각의 반응물의 온도를 유지하면서 (가) 플라스크의 반응물을 (나)플라스크의 반응액에 약

15 2시간동안 서서히 적가한다. 같은 온도에서 1시간 더 교반한 후 반응물의 온도를 1시간에 걸쳐 서서히 10℃까지 올린 후 교반되고 있는 반응물에 5% 탄산수소나트륨 수용액(150ml)을 적가한다. 현탁액이 된 반응물을 여과하고 초산에틸(50ml)로 여과물을 씻어준다. 여과액 중 수층을 초산에틸(100ml)로 두번 추출한 후 모든 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액(100ml)으로 씻어

20 준 뒤 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (6.03g, 62%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.21 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
 2.67 (1H, dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz), 3.56
 (1H, dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz), 3.74 (2H,
 d, $J = 13.6$ Hz) 3.89 (2H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.36-4.41 (1H, m), 4.65 &
 5 4.72 (2H, ABq, $J_{AB} = 12.4$ Hz), 5.35-5.38 (1H, m), 6.78-6.83 (2H, m),
 7.20-7.39 (16H, m).

[단계 7] ((2S, 7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-
 보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



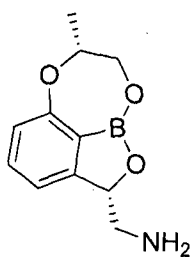
10

단계 6의 (S)-7-(((R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-
 ((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (5.56g, 11.0mmol)을
 1N 염산 수용액(13.2ml, 13.2mmol) 과 메탄올(110ml) 혼합용액을 사용하여
 상온에서 용해시킨 후 5% 팔라듐/활성탄 촉매를 반응물에 가한다. 반응물의
 15 온도를 50℃로 올려서 교반하면서 50~60psi의 압력으로 수소가스를
 충전하여 준다. 10시간 이상 위의 상태를 유지하여 반응 후 셀라이트를
 사용하여 반응물을 여과하여 팔라듐을 제거한다. 여과된 셀라이트층을
 메탄올(10ml)를 사용하여 씻어준 뒤 여과액을 농축한다.
 이소프로판올(50ml)를 여과물에 넣고 공비증류하여 물을 제거해준다.
 20 공비증류를 2-3번 더 하여 물을 제거한 뒤 얻은 고체에
 이소프로판올(7ml)를 넣고 5시간 이상 교반한 후 현탁액을 여과하고, 얻은

고체를 이소프로판올(3ml)로 씻어 준다. 여과된 고체를 모아 감압 건조하여 표제화합물(2.4g, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13.2, 9.2 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz),
 5 4.15-4.26 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 5.54-5.59 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.40 (3H, brs).

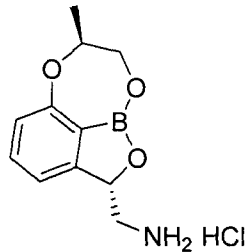
[실시예 4] ((2S, 7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-
 10 보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민의 합성



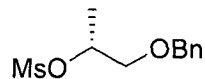
실시예 3의 단계 7의 ((2S, 7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-
 트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드 (1g,
 11.0mmol)을 포화 탄산수소나트륨 수용액(80ml)에 중화하여 녹인 후
 15 초산에틸(100ml)로 한번 추출하여 제거한 후 다시 수층을 메탄올(20ml)와
 디클로로메탄(100ml) 혼합용매로 추출하여 유기층을 얻는다. 이 유기층을
 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 얻어진 잔류물을 진공
 건조하여 표제화합물 (400mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , Varian 400 MHz): δ 1.41 (3H, brs), 2.95-2.98 (1H,
 20 m), 3.26-3.29 (1H, m), 4.19 (2H, brs), 4.42(1H, brs), 5.41-5.45 (1H,
 m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.44 (1H, brs).

[실시예 5] ((2S, 7S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



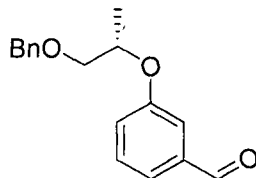
5 [단계 1] (R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트의 합성



실시예 2의 단계 1에서의 출발물질 1-(벤질옥시)프로판-2-올 대신 (R)-1-(벤질옥시)프로판-2-올(20g, 120mmol)을 출발물질로 하여 같은 방법으로 표제화합물 (27.96g)을 얻었다.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.40 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.01 (3H, s), 3.52-3.61 (2H, m), 4.55 & 4.57 (2H, ABq, $J_{AB} = 11.8$ Hz), 4.88-4.96 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m).

15 [단계 2] (S)-3-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시) 벤즈알데히드의 합성

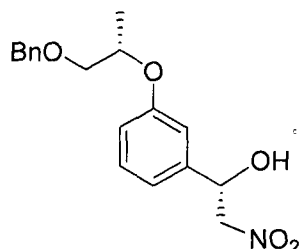


실시예 2의 단계 2에서의 출발물질 1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트 대신 출발물질로 (R)-1-(벤질옥시)프로판-2-일 메탄설포네이트(27.96g)를 사용하여 같은 방법으로 표제화합물 (19.14g)을

얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.0$ Hz),
 3.68 (1H, dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz), 4.59
 (2H, s), 4.63-4.71 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m),
 5 7.40-7.46 (3H, m), 9.95 (1H, s).

[단계 3] (S)-1-(3-(((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-
 니트로에탄-1-올의 합성



10

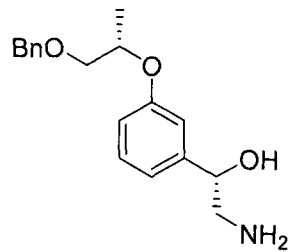
실시예 2의 단계 3에서의 출발물질 3-((1-(벤질옥시)프로판-2-
 일)옥시) 벤즈알데히드 대신 출발물질로 (S)-3-((1-(벤질옥시)프로판-2-
 일)옥시) 벤즈알데히드(19.14g)를 사용하여 실시예 2의 단계 3과 같은
 방법으로 표제화합물 (20g)을 얻었다.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
 2.90 (1H, brs), 3.57 (1H, dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J =$
 10.2, 6.2 Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 4.51-4.60 (2H, m),
 4.58 (2H, s), 5.39 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.24-
 7.38 (6H, m).

20

[단계 4] (S)-2-아미노-1-(3-(((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-

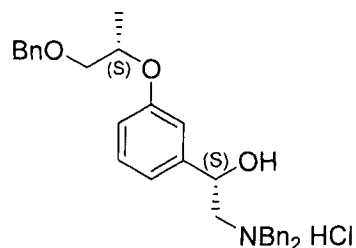
일)옥시)페닐)에탄-1-올의 합성



실시예 2의 단계 4에서의 출발물질 (1S)-1-(3-((1-
(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-니트로에탄-1-올 대신 (S)-1-(3-
5 (((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-니트로에탄-1-올 (20g,
60.4mmol)을 출발물질로하여 표제화합물 (13g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.0$ Hz),
1.88 (3H, brs), 2.77 (1H, dd, $J = 12.6, 7.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J =$
13.0, 3.8 Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 10.2,$
10 5.8 Hz), 4.57 (2H, s), 4.56-4.62 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$
Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.95-6.96 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.8$
Hz), 7.35-7.25 (5H, m).

[단계 5] (S)-1-(3-(((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-
15 (디벤질아미노)에탄-1-올 염산염의 합성

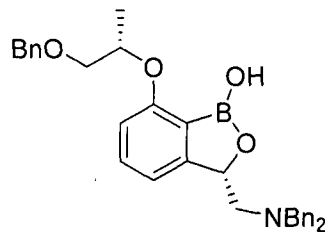


실시예 2의 단계 5에서의 출발물질 (1S)-2-아미노-1-(3-((1-
(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)에탄-1-올 대신 (S)-2-아미노-1-(3-

((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)에탄-1-올 (10.48g, 34.8mmol)을 출발물질로 하여 같은 방법으로 흰색 고체인 표제화합물(10.4g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.27 (3H, d, $J = 6.0$ Hz),
 2.98-3.03(1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.53 (1H, dd, $J = 10.2, 4.6$ Hz),
 5 3.61 (1H, dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 13.4, 6.2$ Hz), 4.35
 (1H, dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 4.48-4.55 (3H, m), 4.56(2H, s), 5.22 (1H,
 d, $J = 9.6$ Hz), 5.34 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.72 (1H,
 brs), 6.79 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.25-
 7.35 (5H, m), 7.43-7.50 (6H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.67-7.71(2H, m),
 10 11.78 (1H, brs).

[단계 6] (S)-7-(((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-
 ((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올의 합성



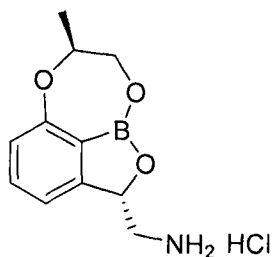
15 실시예 2의 단계 6에서의 출발물질 (1S)-1-(3-((1-
 (벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-(디벤질아미노)에탄-1-올 염산염 대신
 (S)-1-(3-(((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)페닐)-2-
 (디벤질아미노)에탄-1-올 염산염(7g)을 출발물질로 사용하여 같은 방법으로
 표제화합물 (700mg) 을 얻었다.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1.19 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
 1.60 (1H, brs), 2.70 (1H, dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J =$

14.4, 3.6 Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz), 3.75 (2H, d, $J = 13.6$ Hz) 3.88 (2H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.37-4.41 (1H, m), 4.66 & 4.72 (2H, ABq, $J_{AB} = 12.4$ Hz), 5.34-5.38 (1H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.20-7.39 (16H, m).

5

[단계 7] ((2S, 7S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드의 합성



실시예 2의 단계 7에서의 출발물질 (3S)-7-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 대신 (S)-7-(((S)-1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-3-((디벤질아미노)메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (700mg)을 출발물질로 사용하여 같은 방법으로 표제화합물(250mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian 400 MHz): δ 1.38 (3H, s), 2.82-2.91 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.14-4.24 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 5.49-5.53 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.40 (3H, brs)..

표제화합물의 키랄 분석은 아래의 조건으로 하여 수행하였다.

키랄 분석 조건	
System	Dionex

Column	φ4.6 x L250 mm, 5μm, Chiralpak IF
Flow rate	1.0 ml/min
Wavelength	UV 210nm
Mobile phase	Hexane/Ethanol/Isopropanol/Trifluoroacetic acid/Diethylamine = 900/50/50/3/1 isocratic elution

실험예 1: 시험관 내 항균활성 측정

상기 실시예 1 내지 5에서 합성된 신규 유도체의 항균력을 측정하기 위하여 시험관 내 항균활성 검사를 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, NCCLS document M7-A5, 5th ed, vol 20, no.2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.)에 따라 물러-힌톤 한천배지(Mueller-Hinton agar)를 이용한 한천 희석법으로 실시하였다.

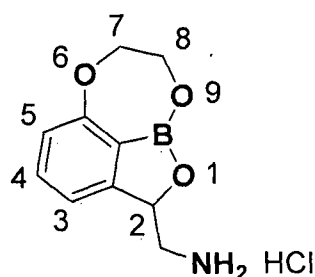
시험균주는 2010년부터 2013년까지 국내 종합병원의 환자로부터 분리된 임상분리균으로서 카바페넴 내성 아시네토박터 보우마니(*A.baumannii*), 카바페넴 내성 녹농균(*P.aeruginosa*)과 대장균(*E. coli*), 폐렴간균(*K.pneumonia*)을 포함한 주요 그람음성세균에 대해 평가하였으며 항균력은 최소발육저지농도(MIC, ug/ml)로 표 1에 나타내었다.

[표 1]

시험 균주	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5
<i>E.coli</i>	2	1	1	1	1
<i>K.pneumoniae</i>	2	2	2	1	2
<i>K.oxytoca</i>	2	2	1	1	2
<i>E.cloacae</i>	2	1	1	1	1

<i>E.aerogenes</i>	4	2	2	1	4
<i>C.freundii</i>	1	1	1	0.5	1
<i>M.morganii</i>	2	1	1	0.5	0.5
<i>P.vulgaris</i>	4	2	2	1	2
<i>P.mirabilis</i>	2	2	2	1	2
<i>P.aeruginosa</i>	32	8	16	8	8
<i>A.baumannii</i>	4	2	1	1	4
<i>N.gonorrhoeae</i>	2	1	0.5	0.5	2
<i>S.marcescens</i>	4	4	4	2	4

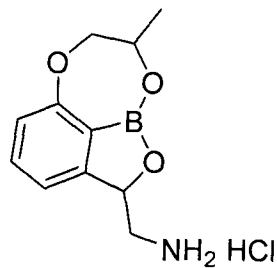
제조예 1: (7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 (compound A)의 제조



5 대조물질로는 트리사이클릭 벤즈옥사보롤의 7,8번 위치에 치환기를 갖지 않는 유도체인 표제화합물 compound A 를 선행 기술문헌인 특허 WO2013/093615의 실시예(example) 24에 제시된 방법을 사용하여 1.7g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian 400 MHz): δ 2.87-2.92 (1H, m), 3.42-3.58 (1H, m), 4.15-4.42 (3H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 5.45-5.87 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0$, 7.6 Hz), 8.26 (3H, brs).

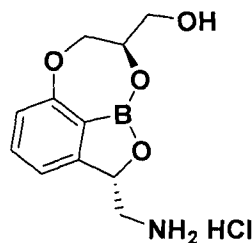
제조예 2: (8-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드 (compound B)의 제조



특히 WO2013/093615의 실시예(example) 9에 제시된 방법을 사용하여 compound B인 표제화합물 45.0mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , Varian 400 MHz): δ 1.24-1.36 (3H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 4.46-4.57 (2H, m), 5.42-5.48 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

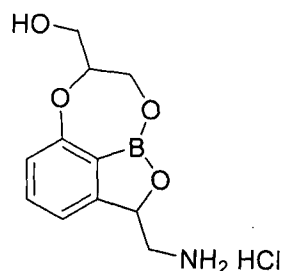
제조예 3: ((2S,8R)-2-(아미노메틸)-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-8-일)메탄올 히드로클로라이드 (compound C)의 제조



선행 기술문헌인 특허 WO2013/093615의 실시예(example) 3에 제시된 방법을 사용하여 compound C 인 표제화합물 50mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian 400 MHz): δ 2.90-2.96 (1H, m), 3.52-3.79 (3H, m), 4.03-4.36 (2H, m), 4.72-4.75 (1H, m), 5.01-5.18 (1H, m), 5.49 (1H, brs), 6.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.12 (3H, brs).

제조예 4: (2-(아미노메틸)-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-7-일)메탄올 히드로클로라이드(compound D)의 제조



5 선행 기술문헌인 특허 W02013/093615의 실시예(example) 11에 제시된 방법을 사용하여 compound D의 표제화합물 12mg 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , Varian 400 MHz): δ 2.97 (1H, dd, $J = 12.8, 8.8$ Hz), 3.52-3.62 (1H, m), 3.72-3.92 (2H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 5.46-5.52 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

시험예 2: 시험관 내 항균활성 측정

제조예 1 내지 4에서 제조된 화합물들과 카바페넴(carbapenem)계 항균제인 메로페넴(meropenem, MEPM)을 사용하여, 시험예 1과 동일한
15 방법으로 항균활성을 측정하였고, 그람음성균에 대한 항균력(MIC, $\mu\text{g/ml}$) 측정 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

시험 균주	compound A	compound B	compound C	compound D	MEPM
<i>E. coli</i>	2	2	2	8	<0.0313
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	2	16	<0.0313
<i>K. oxytoca</i>	2	2	2	8	<0.0313

<i>E. cloacae</i>	2	2	2	8	<0.0313
<i>E. aerogenes</i>	2	2	4	8	<0.0313
<i>C. freundii</i>	1	1	2	4	<0.0313
<i>M. morgani</i>	2	4	2	8	0.125
<i>P. vulgaris</i>	32	16	8	16	0.0625
<i>P. mirabilis</i>	8	8	8	16	0.0625
<i>P. aeruginosa</i>	8	64	8	64	32
<i>A. baumannii</i>	>128	8	4	16	32

표 1과 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물들은 다수의 그람음성균에 대해서 대조균인 compound A, compound B, compound C 와 동등이상의 우수한 MIC 결과를 보였다. 본 발명의 화합물과 유사하나, 7번 탄소의 메틸대신에 히드록시메틸기를 갖는 compound D의 화합물에 비해 본 발명에 따른 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물들은 다수의 그람음성균에 대해 훨씬 우수한 MIC 결과를 보였다.

더욱이, 병원감염의 대표적인 원인균인 아시네토박터 보우마니에 대해서는 본 발명의 화합물이 메로페넴 뿐만 아니라 compound A, compound B 및 compound D 에 대비해서도 우수한 MIC를 나타냈으며, compound C 대비해서도 동등 이상의 MIC를 나타내었고, 특히 실시예 2, 3 및 4 화합물은 compound C 대비 우수한 MIC를 나타내었다. 현재 카바페넴 내성인 아시네토박터 보우마니에 의한 감염증에는 효과적인 항균제가 없어 치료제의 선택에 제한이 있으므로, 본 발명의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물은 이러한 세균 감염증에 대해 매우 효과적인 치료제가 될 수 있다.

실험예 3: 실험동물 감염모델에서의 치료효과 측정

본 발명에 따른 신규 화합물의 세균감염에 대한 *in vivo* 치료효과를 측정하기 위하여 S.Choi et al (Antimicrob. Agents Chemother 56(9) 4713-

4717. 2012) 에 기술된 방법에 따라 실험을 실시하였다.

시험균주는 카바페넴에 대해 내성을 갖는 아시네토박터 보우마니 BAA-1605를 사용하였으며, 시험균주의 마우스 복강내 주사를 통해 전신감염을 유발하였다. 시험균주로 감염된 마우스에 감염 1시간 후 본 발명의 실시예 1, 2, 3, 5 화합물 또는 대조물질을 경구투여하였다. 이후 7일간 용량별 생존율을 관찰하고 50% 생존에 필요한 신규 화합물의 용량(ED_{50})을 산출하였고 아시네토박터 보우마니 BAA-1605에 대한 결과를 표 3에 나타내었다.

[표 3]

화합물	ED_{50} (mg/kg)
실시예 1	1.749
실시예 2	1.356
실시예 3	0.909
실시예 5	1.356
Compound A	20>
Compound B	20>
Compound C	9.075

10

표 3에 나타난 바와 같이 카바페넴에 내성을 갖는 아시네토박터 보우마니 BAA-1605에 의한 마우스 전신감염에 대해 본 발명의 신규 화합물들의 경구투여는 Compound A, Compound B, 및 Compound C 대비 우수한 치료효과를 보였다. 본 발명의 실시예 1, 실시예 2와 실시예 5 화합물의 ED_{50} 값은 Compound C 대비 각각 5.18, 6.69, 6.69배 좋은 ED_{50} 값을 나타냈다. 본 발명의 실시예 3 화합물은 Compound C 대비 9.98배나 뛰어난 ED_{50} 값을 보였다.

15

위의 실험 결과들을 바탕으로 카바페넴 내성 아시네토박터 보우마니에 대한 신규 화합물의 항균치료효과는 시험관내에서보다

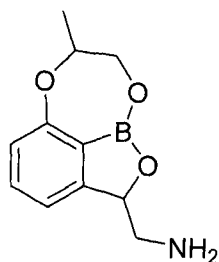
동물생체내에서 훨씬 우수하게 나타남을 확인할 수 있었으며, 이를 통해 내성을 갖는 세균 감염증에 대해 매우 효과적인 치료제가 될 수 있음을 알 수 있었다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

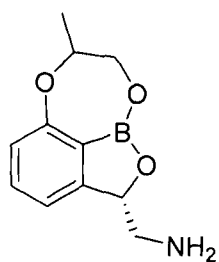
5 [화학식 1]



【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 이성질체는 하기 화학식 2로 표시되는 것인
10 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로
허용가능한 염:

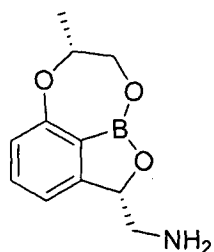
[화학식 2]



【청구항 3】

15 제1항에 있어서, 상기 이성질체는 하기 화학식 3으로 표시되는 것인
트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염.

[화학식 3]



【청구항 4】

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 이의 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염:

- 1) (7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드;
- 2) ((2S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드;
- 3) ((2S,7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드;
- 4) ((2S,7R)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민; 및
- 5) ((2S, 7S)-7-메틸-7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라벤조[cd]아줄렌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산,

락트산, 만델산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산, 메탄설향산, 에탄설향산, 벤젠설향산 및 p-톨루엔설향산으로 이루어진 군에서 선택되는 산에 의해 형성된 것인, 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

5

【청구항 6】

화학식 4의 화합물과 화학식 5의 화합물을 커플링하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;

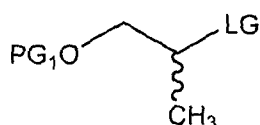
화학식 6의 화합물을 보틸레이션 반응시켜 화학식 7의 화합물을
10 제조하고, 시안화하여 화학식 8의 시안화 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 단계;

화학식 8 화합물을 환원하면서 시아노기를 아미노기로 치환한 화학식 9의 아미노 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 단계;

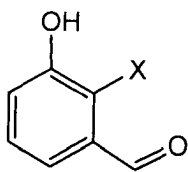
화학식 9의 화합물의 아미노기에 보호기(PG₂)를 도입하여 화학식
15 10의 화합물을 제조하고, 화학식 10의 화합물을 축합반응시켜 보호기(PG₁)를 탈보호화하면서 고리화 반응을 수행하여 화학식 11의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 단계; 및

화학식 11의 화합물의 아미노기를 탈보호화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물
20 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

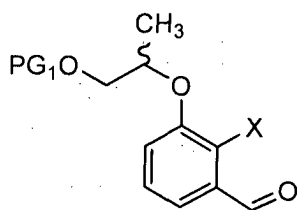
[화학식 4]



[화학식 5]

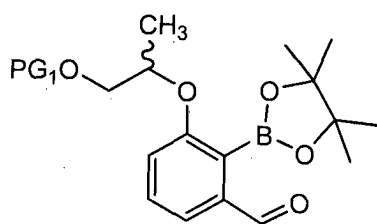


[화학식 6]

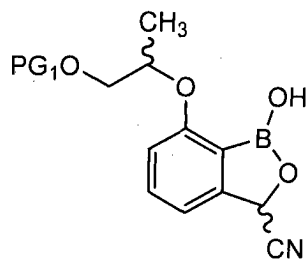


5

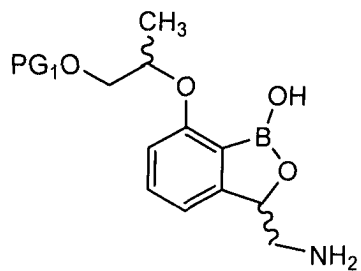
[화학식 7]



[화학식 8]

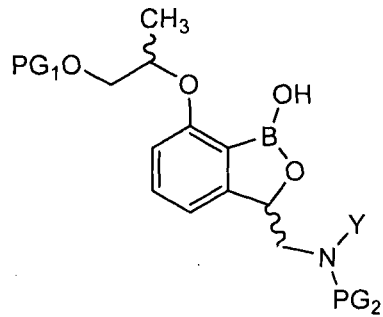


[화학식 9]

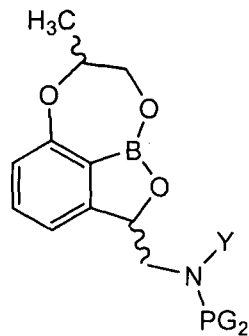


10

[화학식 10]

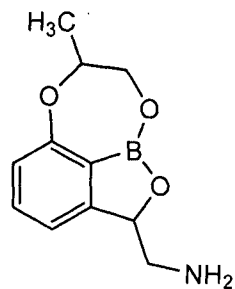


[화학식 11]



5

[화학식 1]



상기 화학식 4 내지 11에서,

PG₁ 및 PG₂는 각각 독립적으로 벤질, t-부틸, Boc(tert-butylloxycarbonyl), pmb(4-methoxybenzyl),
 10 Fmoc(Fluorenylmethyloxycarbonyl), Ts(tosylate), MOM(methoxymethyl),
 THP(tetrahydropyranyl), TBDMS(tert-butyldimethylsilyl), 또는
 TBDPS(tert-butyldimethylsilyl)이며,

LG는 할로젠, 파라-톨루엔설폰닐기, 또는 메탄설폰닐기이며,

X는 수소, 할로젠 또는 트리플루오로메탄설폰일이며,

Y는 수소 또는 PG₂ 이다.

【청구항 7】

5 화학식 4의 화합물과 화학식 5의 화합물을 커플링하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;

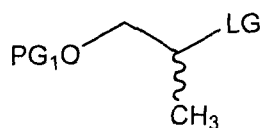
화학식 6의 화합물을 니트로화거나 혹은 키랄 리간드 또는 키랄 촉매를 사용하여 화학식 12의 화합물 또는 이의 이성질체들을 제조하고, 화학식 12의 화합물을 환원하면서 니트로기를 아미노기로 치환한 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계;

10 화학식 13 화합물의 아미노기에 보호기(PG₂)를 도입하여 화학식 14의 화합물을 제조하고, 화학식 14의 화합물을 보릴레이션 반응시켜 화학식 10의 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 단계;

15 화학식 10의 화합물을 축합반응시켜 보호기(PG₁)를 탈보호화하면서 고리화 반응을 수행하여 화학식 11의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물을 제조하는 단계; 및

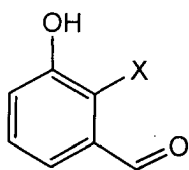
화학식 11의 화합물의 아미노기를 탈보호화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 트리사이클릭 벤즈옥사보롤 화합물의 제조방법:

[화학식 4]

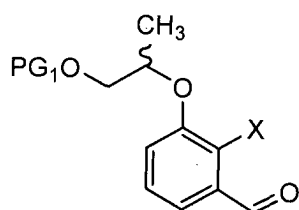


20

[화학식 5]

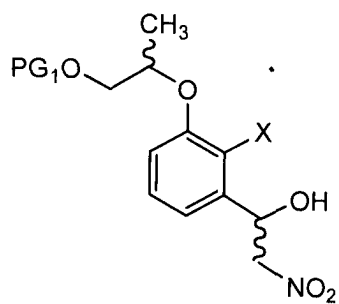


[화학식 6]

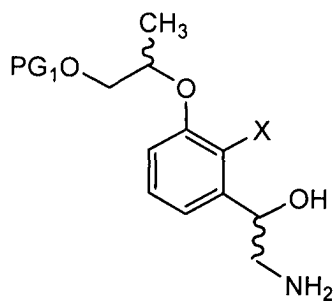


5

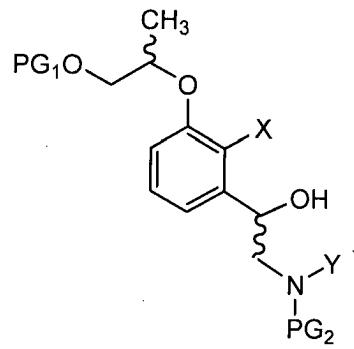
[화학식 12]



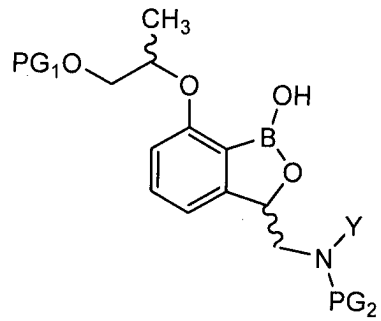
[화학식 13]



[화학식 14]

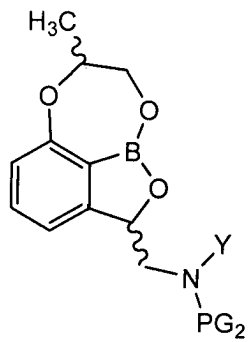


[화학식 10]

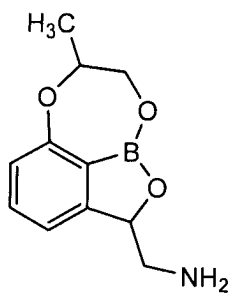


5

[화학식 11]



[화학식 1]



상기 화학식 4 내지 6 및 10 내지 14에서,

PG₁ 및 PG₂는 각각 독립적으로 벤질, t-부틸, Boc(tert-butylloxycarbonyl), pmb(4-methoxybenzyl), Fmoc(Fluorenylmethyloxycarbonyl), Ts(tosylate), MOM(methoxymethyl), THP(tetrahydropyranyl), TBDMS(tert-butyldimethylsilyl), 또는
 5 TBDPS(tert-butyldimethylsilyl)이며,

LG는 할로젠, 파라-톨루엔설폰닐기, 또는 메탄설폰닐기이며,

X는 수소, 할로젠 또는 트리플루오로메탄설폰닐기이며,

Y는 수소 또는 PG₂ 이다

10 【청구항 8】

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 보릴레이션 반응은 비스(피나콜라토)디보론 또는 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 이용하는 것인, 제조방법.

15

【청구항 9】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 그람음성 세균에 대한 항생제용 약학적 조성물.

20

【청구항 10】

제9항에 있어서, 상기 그람음성 세균은 다제 내성(multi-drug resistance) 그람 음성 세균인 항생제용 약학적 조성물.

【청구항 11】

제10항에 있어서, 상기 그람음성 세균은 카바페넴(carbapenem)계 항생제 내성 그람 음성 세균인 항생제용 약학적 조성물.

5 【청구항 12】

제9항에 있어서, 상기 그람음성 세균은 *A.baumannii*, *C.freundii*, *E.coli*, *E.cloacae*, *E.aerogenes*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *M.morganii*, *P.aeruginosa* *P.vulgaris*, *P.mirabilis*, *N. gonorrhoeae* 또는 *S.marcescens*인 항생제용 약학적 조성물.

10

【청구항 13】

제12항에 있어서, 상기 그람음성 세균은 다제 내성(multi-drug resistance) 그람 음성 세균인 항생제용 약학적 조성물.

15 【청구항 14】.

제13항에 있어서, 상기 그람음성 세균은 카바페넴(carbapenem)계 항생제 내성 그람 음성 세균인 항생제용 약학적 조성물.