



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

*C07D 261/08* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0008517

*C07D 263/32* (2006.01)

(43) 공개일자 2007년01월17일

*C07D 295/195* (2006.01)*C07D 295/215* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7008096

(22) 출원일자 2006년04월26일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년04월26일

(87) 국제공개번호 WO 2005/040142

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/035282

국제출원일자 2004년10월22일

국제공개일자 2005년05월06일

(30) 우선권주장 60/514,373 2003년10월24일 미국(US)

(71) 출원인 아벤티스 파마슈티칼스 인크.  
미국 뉴저지주 08807-2854 브릿지워터 쇼머셋 코포레이트 불러바드 300(72) 발명자 쑤라이라트남 수칸티니  
미국 뉴저지주 07921 베드민스터 스모크 라이즈 레인 6  
알도스 데이빗 존  
미국 뉴저지주 07933 길렛트 게이츠 애버뉴 268  
르로이 빙셍뜨  
미국 뉴저지주 08873 소머셋 프랭클린 그린스 아파트먼트#36케이 제이  
에프케이 불러바드 1  
팀 안드레스 폴  
미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 본니 코트 97(74) 대리인 김영관  
홍동오

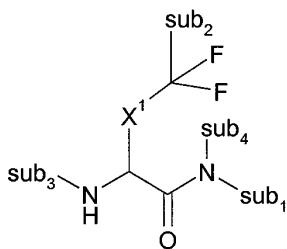
전체 청구항 수 : 총 62 항

## (54) 카텝신 저해물질로서 신규한 케토-옥사디아졸 유도체

## (57) 요약

본 발명은 카텝신 S, K, B 및 L의 저해물질로서 신규한 화학식 II의 이불소화된 아미드 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 N-산화물, 이의 치료제로써의 용도 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

[화학식 II]



### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

내용 없음

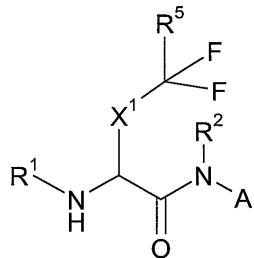
#### 청구항 2.

내용 없음

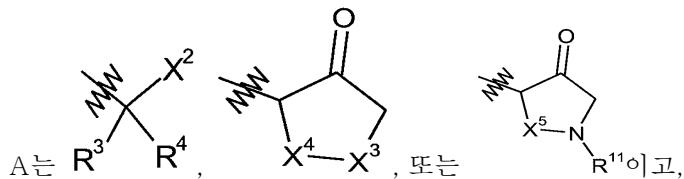
#### 청구항 3.

화학식 I의 화합물 또는 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭(prodrugs), 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물; 및 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물:

#### [화학식 I]



상기 식에서,



$X^1$ 는 메틸렌, 에틸렌 또는 단일 결합이며;

$X^2$ 는  $CN$ ,  $CHO$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)C(O)NR^7R^7$ ,  $C(O)C(O)NR^7R^8$ ,  $C(O)C(O)R^{13}$ ,  $C(O)C(O)OR^{13}$ ,  $C(O)CH_2X^3R^{13}$ 이며;

$X^3$ 는  $O$ ,  $S(O)_n$ ,  $CO$ ,  $CONH$ ,  $NHCO$ ,  $NHSO_2$  및  $SO_2NH$ 로 이루어진 그룹에서 선택되며;

$X^4$  는  $\text{CH}(\text{R}^{12})$  또는  $\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{CH}_2$ 이며;

$X^5$  는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 단일 결합이며;

$X^6$  는 단일 결합 또는  $(\text{C}_{1-2})\text{알킬렌}$ 이며;

$R^1$  는  $\text{R}^{13}\text{C}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^{13}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $\text{R}^{13}\text{OC}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^8\text{R}^7\text{NC}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^8\text{R}^7\text{NS}(\text{O})_2-$ ;  $\text{R}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{NC}(\text{O})-$  또는  $\text{R}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NS}(\text{O})_2-$ 이고;

$R^2$  는 수소,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤테로( $\text{C}_{5-12}$ )시클로알킬( $\text{C}_{0-6}$ )알킬,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$  또는 헤�테로( $\text{C}_{5-12}$ )아릴( $\text{C}_{0-6}$ )알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

$R^3$  는  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{5-12}$ )시클로알킬( $\text{C}_{0-6}$ )알킬,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$  및 헤테로( $\text{C}_{5-13}$ )아릴( $\text{C}_{0-6}$ )알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며, 이들 각각은  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ , 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $\text{C}_{1-4}$ )알킬,  $-\text{X}^6\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{SR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{NC}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  및  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^4$  는  $\text{H}$  또는  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ 이거나;  $R^3$  및  $R^4$  가  $R^3$  및  $R^4$  모두에 부착된 탄소 원자와 함께  $(\text{C}_{3-8})\text{시클로알킬렌}$  또는  $(\text{C}_{3-8})\text{헤테로시클로알킬렌}$ 을 형성하고;

$R^5$  는  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ 이거나,  $R^5$  는  $(\text{C}_{1-9})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{3-12}$ )시클로알킬( $\text{C}_{0-6}$ )알킬,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{5-13}$ )아릴( $\text{C}_{0-6}$ )알킬이고, 각각은  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ , 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $\text{C}_{1-4}$ )알킬,  $-\text{X}^6\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{SR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{NC}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  및  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^6$  는  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}$ , 헤�테로( $\text{C}_{5-13}$ )아릴 및 할로 치환된 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 알킬이며; 여기서  $R^6$  는  $(\text{C}_{1-9})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{5-12}$ )시클로알킬( $\text{C}_{0-6}$ )알킬,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{5-13}$ )아릴( $\text{C}_{0-6}$ )알킬, 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬,  $-\text{X}^6\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{SR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{NC}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  및  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^7$  는  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{3-12}$ )시클로알킬( $\text{C}_{0-6}$ )알킬,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{5-13}$ )아릴( $\text{C}_{0-6}$ )알킬, 및 할로 치환된( $\text{C}_{1-6}$ ) 알킬이며; 여기서  $R^7$  는  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ , 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $\text{C}_{1-4}$ )알킬,  $-\text{X}^6\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{SR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{NC}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  및  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^8$  는  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 헤�테로( $\text{C}_{3-12}$ )시클로알킬( $\text{C}_{0-6}$ )알킬,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ , 및 헤�테로( $\text{C}_{5-13}$ )아릴( $\text{C}_{0-6}$ )알킬로 이루어진 그룹에서 선택되거나,  $R^7$  및  $R^8$  는 여기에 부착된 원자와 함께  $(\text{C}_{3-8})\text{시클로알킬렌}$  또는  $(\text{C}_{3-8})\text{헤테로시클로알킬렌}$ 을 형성하고;

$R^9$  는 각 경우에 독립적으로 수소,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$  또는 할로-치환된( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이며;

$R^{10}$  는  $(C_{1-6})$ 알킬 또는 할로-치환된  $(C_{1-6})$ 알킬이며;

$R^{11}$  는 수소,  $(C_{1-9})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{9-12})$ 바이시클로아릴( $C_{0-3}$ )알킬, 헤테로( $C_{8-12}$ )-바이시클로아릴( $C_{0-3}$ )알킬,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(S)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)N(R^7)R^8$ ,  $-C(S)N(R^7)R^8$  및  $-S(O)_2N(R^7)R^8$ 로 이루어진 그룹에서 선택되며;

$R^{12}$  는 H이거나 아미도,  $(C_{6-12})$ 아릴, 헤�테로( $C_{5-12}$ )아릴, 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬 또는 하이드록실에 의해 임의 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{13}$  는  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤�테로( $C_{3-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 및 할로 치환된( $C_{1-6}$ ) 알킬이며; 여기서  $R^{13}$  는  $(C_{1-4})$ 알킬, 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $C_{1-4}$ )알킬,  $-X^6NR^9R^9$ ,  $-X^6OR^9$ ,  $-X^6SR^9$ ,  $-X^6C(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6OC(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6C(O)OR^9$ ,  $-X^6NC(O)OR^9$ ,  $-X^6S(O)R^{10}$ ,  $-X^6S(O)_2R^{10}$  및  $-X^6C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

n 은 0 또는 정수 1 또는 2이다.

#### 청구항 4.



제3항에 있어서, A가  $R^3$  및  $R^4$  인 화합물.

#### 청구항 5.

제4항에 있어서,  $R^3$  는 H이거나,  $X^6$  는 단일 결합을 나타내고,  $R^9$  는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-X^6OR^9$ 에 의해 임의 치환된  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{2-6}$ )알킬 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인 화합물.

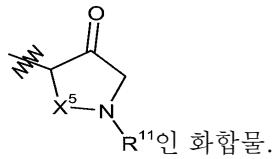
#### 청구항 6.

제4항 또는 제5항에 있어서,  $R^4$  가 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인 화합물.

#### 청구항 7.

제4항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $X^2$  는 CHO, CN 또는  $C(O)R^6$  이고, 여기서  $R^6$  는  $(C_{1-9})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴 또는 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴에 의해 임의 치환된 헤�테로( $C_{5-13}$ )아릴인 화합물.

#### 청구항 8.



## 청구항 9.

제8항에 있어서, X<sup>5</sup> 는 프로필렌인 화합물.

## 청구항 10.

제8항 또는 제9항에 있어서, R<sup>11</sup> 이거나 -C(O)OR<sup>13</sup> 또는 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>이며, 여기서 R<sup>13</sup>은 알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴인 화합물.

## 청구항 11.

제3항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 (i) R<sup>13</sup>C(O)-, 여기서 R<sup>13</sup>은 해테로(C<sub>5-12</sub>)시클로알킬이며; (ii) R<sup>13</sup>OC(O)-, 여기서 R<sup>13</sup>은 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬이며; (iii) (C<sub>1-9</sub>)알킬; 또는 (iv) 해테로(C<sub>5-12</sub>)시클로알킬인 화합물.

## 청구항 12.

제3항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 H인 화합물.

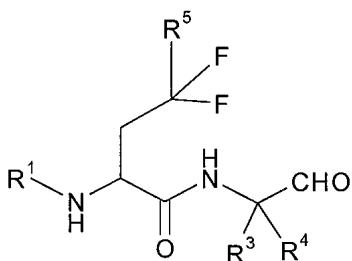
## 청구항 13.

제3항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup>은 (C<sub>1-9</sub>)알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬인 화합물.

## 청구항 14.

화학식 Ia의 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물; 및 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물:

[화학식 Ia]

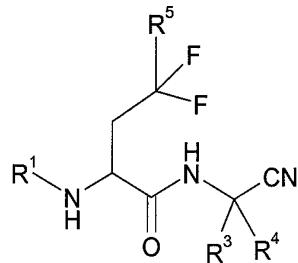


상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 상기에서 설명한 것과 같다.

### 청구항 15.

화학식 Ib의 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물; 및 화학식 Ib의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물.

[화학식 Ib]

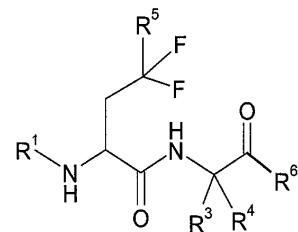


상기 식에서 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 상기에서 설명한 것과 같다.

### 청구항 16.

화학식 Ic을 가지는 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물 및 화학식 Ic의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물.

[화학식 Ic]

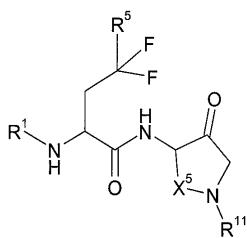


여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 상기에서 설명한 것과 같다.

### 청구항 17.

화학식 Id을 가지는 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물 및 화학식 Id의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물.

[화학식 Id]



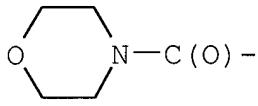
상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  및  $X^5$  는 상기에서 설명한 것과 같다.

### 청구항 18.

제14항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^1$  은  $R^{13}C(O)-$ 이며, 여기서  $R^{13}O$ 이 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬인 화합물.

### 청구항 19.

제18항에 있어서,  $R^1O$ 인 화합물.



### 청구항 20.

제14항, 제15항, 제18항 또는 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^3$  는 H, ( $C_{6-12}$ )아릴( $C_{1-6}$ )알킬 또는 ( $C_{1-6}$ )알킬인 화합물.

### 청구항 21.

제20항에 있어서,  $R^3$  이 H, 또는  $CH_3CH_2CH_2-$ 인 화합물.

### 청구항 22.

제16항, 제18항 또는 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^3$  는  $-X^6OR^9$  에 의해 임의 치환된 ( $C_{1-6}$ )알킬이고, 여기서  $X^6$  는 단일 결합이며,  $R^9$  는 ( $C_{1-6}$ )알킬인 화합물.

### 청구항 23.

제22항에 있어서,  $R^3O$ 이  $CH_3-CH_2-$ ,  $CH_3-CH_2-CH_2-$  또는  $CH_3-O-CH_2-$ 인 화합물.

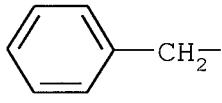
### 청구항 24.

제14항 내지 제16항 또는 제18항 내지 제23항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>4</sup> 가 H 또는 메틸인 화합물.

### 청구항 25.

제14항, 제15항, 제17항, 제18항 내지 제21항 또는 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup> 는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬인 화합물.

### 청구항 26.

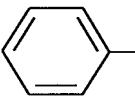
제25항에 있어서, R<sup>5</sup> 가 인 화합물.

### 청구항 27.

제16항, 제18항, 제19항 또는 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup> 는 (C<sub>1-9</sub>)알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬인 화합물.

### 청구항 28.

제25항에 있어서, R<sup>5</sup> 는 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 또는

인 화합물.

### 청구항 29.

제16항, 제18항, 제19항, 제24항, 제27항 또는 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>6</sup> 는 (C<sub>1-9</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, (C<sub>6-12</sub>)아릴 또는 헤테로(C<sub>5-13</sub>)아릴에 의해 임의 치환된 헤�테로(C<sub>5-13</sub>)아릴인 화합물.

### 청구항 30.

제29항에 있어서, R<sup>6</sup>가 한 개 이상의 아릴 또는 알킬기 치환체에 의해 임의 치환된 벤조옥사졸일, 옥사디아졸일, 이속사졸일 또는 옥사졸일인 화합물.

### 청구항 31.

제30항에 있어서, R<sup>6</sup>가 벤조옥사졸-2-일, 5-3급-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-

-2-일, 5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-아소프로필-이속사졸-3-일, 5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일, 5-(5-메틸-티엔-2-일)-옥사졸-2-일, 옥사졸-2-일, 3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일 또는 5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일인 화합물.

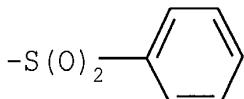
### 청구항 32.

제31항에 있어서, R<sup>6</sup>이 벤조옥사졸-2-일, 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 옥사졸-2-일 또는 5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일인 화합물.

### 청구항 33.

제17항에 있어서, R<sup>11</sup>은 -C(O)OR<sup>13</sup> 또는 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>이며, 여기서 R<sup>13</sup>는 알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴인 화합물.

### 청구항 34.



제28항에 있어서, R<sup>11</sup>는 -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 또는

인 화합물.

### 청구항 35.

제3항에 있어서,

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(S)-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{1-[1-(3-시클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-5-메틸-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{1-[1-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{3,3-디플로오로-1-[1-(5-이소프로필-이속사졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-3,3-디플로오로-1-{1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-3,3-디플로오로-4-페닐-1-[(S)-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산[1-(2-벤조옥사졸-2-일-1-메톡시메틸-2-옥소-에틸카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-1-메틸-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산[((S)-1-((S)-1-시아노-3-페닐-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산[((S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산[((S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-포르밀-1-메틸-부틸카바모일)-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[1-(5-에틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[1-(5-3급-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{((S)-3,3-디플로오로-4-페닐-1-[(S)-1-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-프로필카바모일]-부틸}-아미드;

[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-카르바민산벤질에스테르;

(S)-4,4-디플로오로-5-페닐-2-(테트라하이드로-피란-4-일-아미노)-펜타논산시아노메틸-아미드;

(S)-4,4-디플로오로-2-이소부틸아미노-5-페닐-펜타논산시아노메틸-아미드;

모폴린-4-카복실산[((S)-1-((S)-1-벤젠설포닐-3-옥소-아제판-4-일카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

(S)-4-{(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타노닐아미노}-3-옥소-아제판-1-카복실산3급-부틸 에스테르;

모폴린-4-카복실산((S)-1-{(S)-1-[(5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일}-3,3-디플로오로-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(S)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(R)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(R)-1-[5-(5-메틸-티오펜-2-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(S)-1-[5-(5-메틸-티오펜-2-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드로 이루어진 그룹에서 선택된 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물; 및 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물로 이루어진 그룹에서 선택된 화합물.

### 청구항 36.

제3항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 37.

카텝신 S 효소 활성 상승이 병리의 원인이 되는 환자에게 제3항의 화합물을 유효량을 투여함을 포함하는 환자에서의 카텝신 S 저해 방법.

### 청구항 38.

카텝신 S의 저해물질인 화합물을 투여하여 환자의 상태를 경감시킬 수 있는 질환 치료용 의약품을 제조하는 데 있어 제3항에 따른 화합물의 용도.

### 청구항 39.

카텝신 S의 저해물질인 화합물을 투여하여 환자의 상태를 경감시킬 수 있는 질환 치료용 의약품을 제조하는 데 있어 제35항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 40.**

카텝신 B의 저해물질인 화합물을 투여하여 환자의 상태를 경감시킬 수 있는 질환 치료용 의약품을 제조하는 데 있어 제3항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 41.**

카텝신 K의 저해물질인 화합물을 투여하여 환자의 상태를 경감시킬 수 있는 질환 치료용 의약품을 제조하는 데 있어 제3항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 42.**

제38항 내지 제41항 중 어느 하나의 항에 있어서, 카텝신 S, K 또는 B의 효소 활성을 저해하는 화합물을 제조하는데 있어서,

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드,

모폴린-4-카복실산{((S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드 또는

모폴린-4-카복실산{((S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드릭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물; 및 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드릭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물의 용도.

**청구항 43.**

제42항에 있어서, 통증, 골관절염, 골다공증, 또는 폐암, 백혈병(B-, T-세포 급성), 난소암, 육종, 카포시 육종, 대장암, 임파구암, 뇌종양, 유방암, 췌장암, 전립선암 또는 피부암과 같은 암 치료에 이용하는 용도.

**청구항 44.**

관절염, 아테롬성경화증, 기종, 골다공증, 통증, 근위축증, 염증, 다발성 경색, 민감성 장 질환, 류마티스 관절염, 천식, 자가면역질환, 만성 폐색성 폐질환 및 세기관지염에서 선택된 카텝신 S 수준의 상승과 관련된 질환 또는 질병으로 고통을 받는 환자에게 제3항의 화합물의 효과적인 카텝신 S 저해량을 투여함을 포함하는 치료방법.

**청구항 45.**

골관절염, 골다공증 또는 폐암, 백혈병(B-, T-세포 급성), 난소암, 육종, 카포시 육종, 대장암, 임파구암, 뇌종양, 유방암, 췌장암, 전립선암 또는 피부암과 같은 암에서 선택된 카텝신 K 또는 B 수준의 상승과 관련된 질환 또는 질병으로 고통을 받는 환자에게 제3항의 화합물의 효과적인 카텝신 K 또는 B 저해량을 투여함을 포함하는 치료방법.

**청구항 46.**

관절염, 아테롬성경화증, 기종, 골다공증, 근위축증, 염증, 침투성 종양, 사구체신염, 치주질환, 이염성백질이영양증, 소아발병 당뇨병, 다발성 경색, 심상성 천포창, 그레비스 질환(Graves' disease), 중증근무력증, 전신성 홍반성 낭창, 민감성장 질환, 류마티스 관절염 및 하시모토씨 갑상선염을 포함하는 자가면역 질환, 천식, 자가면역반응, 만성 폐색성 폐질환 및 세기판지염에서 선택된 시스테인 프로테아제의 상승된 수준과 연루된 질병으로 고통을 받는 환자에게 제3항의 화합물의 시스테인 프로테아제 저해 유효량을 환자에 투여함을 포함하는 치료 방법.

**청구항 47.**

통증, 골관절염, 골다공증, 또는 폐암, 백혈병(B-, T-세포 급성), 난소암, 육종, 카포시 육종, 대장암, 임파구암, 뇌종양, 유방암, 췌장암, 전립선암 또는 피부암과 같은 암에서 선택된, 카텝신 K 또는 B의 상승된 수준이 연루된 질환 또는 질병으로 고통을 받은 환자에게 제35항의 화합물의 카텝신 K 또는 B의 저해량을 투여함을 포함하는 치료방법.

**청구항 48.**

통증, 골관절염, 골다공증, 또는 폐암, 백혈병(B-, T-세포 급성), 난소암, 육종, 카포시 육종, 대장암, 임파구암, 뇌종양, 유방암, 췌장암, 전립선암 또는 피부암과 같은 암에서 선택된, 시스테인 단백질 분해효소의 상승된 수준이 연관된 질환 또는 질병으로 고통을 받은 환자에게 제42항의 화합물의 시스테인 단백질 분해효소의 저해량을 투여함을 포함하는 치료방법.

**청구항 49.**

제3항의 화합물의 효과적인 카텝신 K 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 K의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 K 활성을 선택적으로 저해 방법.

**청구항 50.**

제42항의 화합물의 효과적인 카텝신 K 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 K의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 K 활성의 선택적 저해 방법.

**청구항 51.**

제3항의 화합물의 효과적인 카텝신 S 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 S의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 S 활성의 선택적 저해 방법.

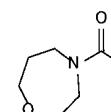
**청구항 52.**

제35항의 화합물의 효과적인 카텝신 S 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 S의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 S 활성의 선택적 저해 방법.

**청구항 53.**

제42항의 화합물의 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는 포유류 골관절염 치료 방법.

## 청구항 54.

제3항 내지 제10항, 제12항 내지 제18항, 또는 제20항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>1</sup> o |  인 화합물.

## 청구항 55.

제3항에 있어서,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드,

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-시아노-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드, 및

모폴린-4-카복실산[(S)-1-1-(시아노-시클로프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드로 이루어진 그룹에서 선택된 화합물.

## 청구항 56.

제41항 또는 제42항에 있어서,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산((S)-1-[((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-1-[((S)-1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

모폴린-4-카복실산((S)-1-[((S)-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드,

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일)-부틸)-아미드,

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산((S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-헥실}-아미드,

모폴린-4-카복실산((S)-1-(1-시아노-시클로프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실}-아미드, 및

모폴린-4-카복실산((S)-1-(시아노-시클로프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실}-아미드인 화합물의 용도.

## 청구항 57.

제55항의 화합물의 효과적인 카텝신 K 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 K의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 K 활성의 선택적 저해 방법.

## 청구항 58.

제55항의 화합물의 효과적인 카텝신 S 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 S의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 S 활성의 선택적 저해 방법.

## 청구항 59.

제55항의 화합물의 효과적인 카텝신 B 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 B의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 B 활성의 선택적 저해 방법.

## 청구항 60.

제55항의 화합물의 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류 골관절염의 치료 방법.

## 청구항 61.

제3항의 화합물의 효과적인 카텝신 B 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 B의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 B 활성의 선택적 저해 방법.

## 청구항 62.

제42항의 화합물의 효과적인 카텝신 B 저해량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카텝신 B의 상승된 수준을 가진 환자에서 카텝신 B 활성의 선택적 저해 방법.

### 명세서

#### 발명의 분야

본 발명은 시스테인 프로테아제와 관련된 질환, 특히 카텝신 S, K, B의 활성과 관련된 질환 치료용 신규한 케토-옥사디아졸 유도체의 용도에 관한 것이다. 또한 본 발명은 당해 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

#### 발명의 배경

시스테인 프로테아제는 효소의 촉매 부위에 시스테인 잔기가 존재하는 것을 특징으로 하는 웨티다아제 종류를 나타낸다. 시스테인 프로테아제는 단백질의 정상적인 분해 및 과정에 관련되어 있다. 시스테인 프로테아제의 비정상적인 활성, 예를 들면, 발현 증가 또는 활성 증가 등의 결과로 발병할 수도 있다. 이에 대해, 특정 시스테인 프로테아제는 많은 질환에 연관되어 있는데, 당해 질환에는 관절염, 아테롬성동맥경화증, 기종, 골다공증, 근위축증, 염증, 침투성종양, 사구체신염, 치주질환, 이염성백질이영양증 및 기타 질병이 포함된다.

카텝신(예: 카텝신 S)의 활성의 증가는 여러 질환의 병리 및/또는 증상의 원인이며, 당해 질환에는 예를 들면, 소아 발병 당뇨병, 다발성 경색, 심상성 천포창, 그레비스 질환(Graves' disease), 중증근무력증, 전신성 홍반성 낭창, 민감성 장 질환, 류마티스 관절염, 하시모토씨 갑상선염을 포함하는 자가면역 질환, 및 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 및 기관 이식 또는 조직 이식을 포함한 동종이식계 면역 반응 등으로 이에 제한되는 것은 아니다. 카텝신 S는 또한 만성 폐색성 폐 질환(예: 기종), 기관지염, 천식에서 기도의 과도한 탄성섬유융해증 및 기관지염과 같은 과도한 탄성섬유융해증 관련된 질환, 및 죽반상파열 및 죽종과 같은 폐렴, 심혈관 질환에 연관되어 있다. 카텝신 S는 섬유형성에 연관되어 있기 때문에 카텝신 S의 저해물질을 전신 유전분증(systemic amyloidosis) 치료에 이용할 수도 있다.

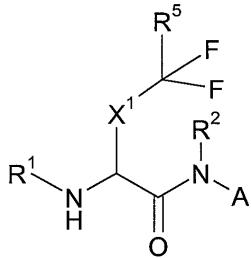
골관절염 모델에서 활액 중 카텝신 B의 활성이 상당히 상승되어 있다[참조: F. Mehraban Ann. Rheum. Dis. 1997; 56, 108-115]. 유사하게, 카텝신 K는 활액 섬유아세포-증개된 콜라겐 분해에 중요한 프로테아제이다[참조: W.-S. Hou (et al.) Am. J. Pathol. 2001, 159, 2167-2177]. 따라서, 예를 들면, 카텝신 B 및 K를 저해하는 것이 골관절염과 같은 퇴행성 관절 질환 치료에 유용한 방법이 될 수 있다. 예를 들면, 카텝신 K 저해로 골 재흡수를 저해한다[참조: G. B. Stroup (et al.) J. Bone Mineral Res. 2001, 16, 1739-1746]. 따라서, 카텝신 K 저해물질이 관절염 치료에 유용할 수 있다.

카텝신은 결합조직 분해 및 생활성 단백질의 생성 및 항원 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. 카텝신은 골다공증, 근위축증, 기관지염, 기종, 바이러스 감염, 암전이, 및 신경퇴행성 질환(예: 알츠하이머 질환 및 헌팅턴 질환)에 연관되어 있다. 최근에, 카텝신 저해물질에 대한 관심이 높아져 골다공증 치료를 위한 카텝신 K 또는 카텝신 L 및 면역 조절을 위한 카텝신 S가 같은 잠재적 치료의 표적이 되고 있다[참조: W. Kim., K. Kang. Expert Opin. Ther. Pat. 2002, 12, 419-432]. 카텝신 K 또는 B 활성 증가가 여러 질환의 병리 및 증상에 기여한다. 따라서, 이와 같은 질환 치료용 치료제로써 카텝신 프로테아제의 활성을 저해하는 분자가 유용하다.

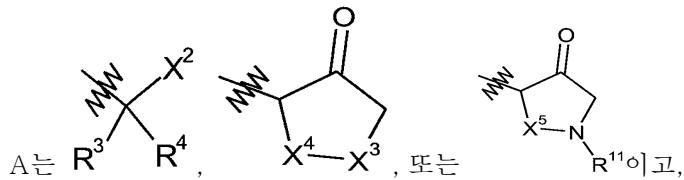
#### 발명의 요약

본 발명의 한 측면에서, 본 발명은 다음의 화학식 I의 카텝신 S, B 및 K의 효소 활성을 저해하는 화합물, 이에 상응하는 N-산화물, 프로드럭(prodrugs), 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물과 화학식 Ia의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화합물(예: 수화물), N-산화물, 프로드럭, 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물을 제공한다 :

## 화학식 I



상기 식에서,



$\text{X}^1$  는 메틸렌, 에틸렌 또는 단일 결합이며;

$\text{X}^2$  는  $\text{CN}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{X}^3\text{R}^{13}$ 이며;

$\text{X}^3$  는  $\text{O}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{NHCO}$ ,  $\text{NHSO}_2$  및  $\text{SO}_2\text{NH}$ 로 이루어진 그룹에서 선택되며;

$\text{X}^4$  는  $\text{CH}(\text{R}^{12})$  또는  $\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{CH}_2$ 이며;

$\text{X}^5$  는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 단일 결합이며;

$\text{X}^6$  는 단일 결합 또는  $(\text{C}_{1-2})\text{알킬렌}$ 이며;

$\text{R}^1$  는  $\text{H}$ ,  $\text{R}^{13}\text{C}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^{13}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $\text{R}^{13}\text{OC}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^8\text{R}^7\text{NC}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^8\text{R}^7\text{NS}(\text{O})_2-$ ;  $\text{R}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{NC}(\text{O})-$  또는  $\text{R}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NS}(\text{O})_2-$ 이나;  $\text{R}^1$  는  $(\text{C}_{1-9})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ ,  $\text{헵테로}(\text{C}_{5-12})\text{시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$  및  $\text{헵테로}(\text{C}_{5-13})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹에서 선택되며, 이들 각각은  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ ,  $\text{시아노}$ ,  $\text{ 할로}$ ,  $\text{ 할로-치환된}$ ,  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ ,  $-\text{X}^6\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{SR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{NC}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  및  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$\text{R}^2$  는 수소,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ ,  $\text{헵테로}(\text{C}_{5-12})\text{시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$  또는  $\text{헵테로}(\text{C}_{5-12})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고;

$\text{R}^3$  는  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_{1-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{3-12})\text{시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ ,  $\text{헵테로}(\text{C}_{5-12})\text{시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_{6-12})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$  또는  $\text{헵테로}(\text{C}_{5-13})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_{0-6})\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹에서 선택되며, 이들 각각은  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ ,  $\text{시아노}$ ,  $\text{ 할로}$ ,  $\text{ 할로-치환된}$ ,  $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$ ,  $-\text{X}^6\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{SR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{NC}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  및  $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^4$  는 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬이거나;  $R^3$  및  $R^4$  가  $R^3$  및  $R^4$  모두에 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_{3-8})$ 시클로알킬렌 또는  $(C_{3-8})$ 헤테로시클로알킬렌을 만들고;

$R^5$  는 H, F이거나, 또는  $R^5$  는  $(C_{1-9})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{3-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬이 되고, 각각은  $(C_{1-4})$ 알킬, 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $C_{1-4}$ )알킬,  $-X^6NR^9R^9$ ,  $-X^6OR^9$ ,  $-X^6SR^9$ ,  $-X^6C(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6OC(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6C(O)OR^9$ ,  $-X^6NC(O)OR^9$ ,  $-X^6S(O)R^{10}$ ,  $-X^6S(O)_2R^{10}$  및  $-X^6C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^6$  는  $(C_{6-12})$ 아릴, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴 및 할로 치환된 ( $C_{1-6}$ ) 알킬이며; 여기서  $R^6$  는  $(C_{1-9})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $C_{1-6}$ )알킬,  $-X^6NR^9R^9$ ,  $-X^6OR^9$ ,  $-X^6SR^9$ ,  $-X^6C(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6OC(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6C(O)OR^9$ ,  $-X^6NC(O)OR^9$ ,  $-X^6S(O)R^{10}$ ,  $-X^6S(O)_2R^{10}$  및  $-X^6C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^7$  는 H,  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{3-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 및 할로 치환된( $C_{1-6}$ ) 알킬이며; 여기서  $R^7$  는  $(C_{1-4})$ 알킬, 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $C_{1-4}$ )알킬,  $-X^6NR^9R^9$ ,  $-X^6OR^9$ ,  $-X^6SR^9$ ,  $-X^6C(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6OC(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6C(O)OR^9$ ,  $-X^6NC(O)OR^9$ ,  $-X^6S(O)R^{10}$ ,  $-X^6S(O)_2R^{10}$  및  $-X^6C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

$R^8$  는 H,  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{3-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 및 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬로 이루어진 그룹 중 선택되거나,  $R^7$  및  $R^8$  는 여기에 부착된 원자와 함께  $(C_{3-8})$ 시클로알킬렌 또는  $(C_{3-8})$ 헤테로시클로알킬렌을 형성하고;

$R^9$  는 각 경우에 독립적으로 수소,  $(C_{1-6})$ 알킬 또는 할로-치환된( $C_{1-6}$ )알킬이며;

$R^{10}$  는  $(C_{1-6})$ 알킬 또는 할로-치환된( $C_{1-6}$ )알킬이며;

$R^{11}$  는 수소,  $(C_{1-9})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{9-12})$ 바이시클로아릴( $C_{0-3}$ )알킬, 헤테로( $C_{8-12}$ )-바이시클로아릴( $C_{0-3}$ )알킬,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(S)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)N(R^7)R^8$ ,  $-C(S)N(R^7)R^8$  및  $-S(O)_2N(R^7)R^8$ 로 이루어진 그룹에서 선택되며;

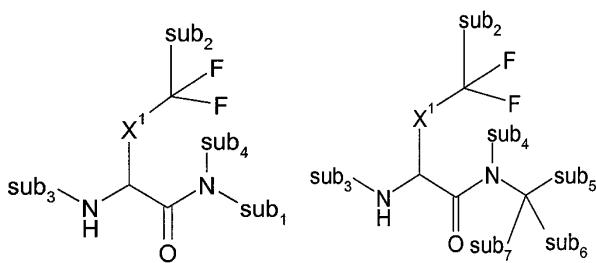
$R^{12}$  는 H이거나 아미도,  $(C_{6-12})$ 아릴, 헤테로( $C_{5-12}$ )아릴, 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬 또는 하이드록실에 의해 임의 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{13}$  는  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{3-12})$ 시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{3-12}$ )시클로알킬( $C_{0-6}$ )알킬,  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 헤테로( $C_{5-13}$ )아릴( $C_{0-6}$ )알킬, 및 할로 치환된( $C_{1-6}$ ) 알킬이며; 여기서  $R^{13}$  는  $(C_{1-4})$ 알킬, 시아노, 할로, 할로-치환된 ( $C_{1-4}$ )알킬,  $-X^6NR^9R^9$ ,  $-X^6OR^9$ ,  $-X^6SR^9$ ,  $-X^6C(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6OC(O)NR^9R^9$ ,  $-X^6C(O)OR^9$ ,  $-X^6NC(O)OR^9$ ,  $-X^6S(O)R^{10}$ ,  $-X^6S(O)_2R^{10}$  및  $-X^6C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 1-5개의 라디칼에 의해 임의 치환되고;

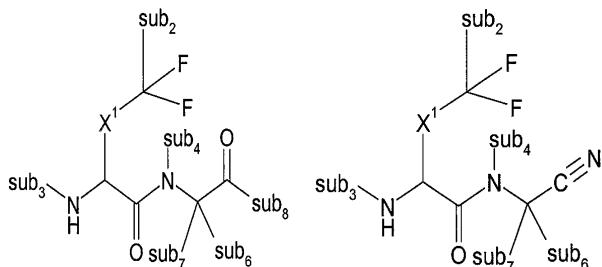
n 은 0 또는 정수 1 또는 2이다.

본 발명의 또 다른 측면에서, 발명의 요지는 화학식 II, III, IV 또는 V의 기본 골격에 관한 것으로, 여기서 sub<sub>1</sub>-sub<sub>8</sub> 들은 일반적인 치환체를 나타낸다. sub<sub>1</sub>- sub<sub>8</sub> 에서 특정 치환체는 본 발명의 당해 측면의 일부는 아니며, 현재 통상의 방법 및 앞으로 개발될 임의 새로운 기술에 의해 만들어질 수 있는 치환체를 포함하는, 이들 위치에서 치환될 수 있는 임의 화합물 또는 라디칼이 될 수도 있다(차후 "일반 치환체"라 칭함). 따라서, 본 출원의 목적으로, "일반 치환체"는 청구 구성 요소나 청구의 제한 요소로서 제시된 것이 아니며, 일반 치환체 자체는 본 발명의 시점에서 신규하고, 자명하지 않거나 미지의 것일 수 있다.

[화학식 II] [화학식 III]



[화학식 IV] [화학식 V]



본 발명의 또 다른 측면에서, 발명의 요지는 sub<sub>1</sub>-sub<sub>8</sub> 위치에 통상 치환체를 가지는 화학식 II, III, IV 또는 V의 기본 구조를 포함한다. 본 출원의 목적을 위해, "통상 치환체"란 본 발명 시점에서 당업자가 본원에서 설명하는 특정 치환을 이용하여 본 발명을 실행함에 있어서 과도한 실험없이 sub<sub>1</sub>-sub<sub>8</sub> 위치에 치환할 수 있는 것으로 간주하는 화학기 또는 라디칼을 의미한다.

본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 요지는 화학 화학식 II, III, IV 또는 V의 기본 구조 및 sub<sub>1</sub>-sub<sub>8</sub> 위치에 특이적 치환체를 포함한다. 여기에서 설명하는 특이적 치환체를 "특정 치환체"라 한다. 본 출원의 목적을 위해, 청구항에 언급된 경우에 특정 치환체는 청구항을 한정하기 위해 사용되며, 다른 치환체과 함께 기본 구조로 복합되어 또는 이 자체만으로 특허성을 부여받을 수 있다.

정의:

상기에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 명세서를 통하여 다른 언급이 없는 한, 다음의 용어들은 하기와 같은 의미를 가지는 것으로 이해해야 한다:

화합물의 "관련 화합물체"은 당업자가 과도한 실험 없이 제조할 수 있는 N-산화물, 이의 프로드릭, 보호된 유도체, 개별 이성질체, 이들 이성질체의 혼합물, 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물을 말한다.

"아실"은 H-CO- 또는 알킬-CO-기를 의미하는데, 여기서 알킬기는 본원에서 설명하는 것과 같다.

"아실아미노"는 아실-NH-기를 말하는 것으로, 여기서, 아실은 본원에서 정의된 바와 같다.

"알콕시"는 알킬-O-기를 말하는 것으로써, 여기서 알킬기는 본원에서 설명하는 것과 같다. 예시적으로 알콕시기에는 아릴옥시, 디플로오르메톡시, 메톡시, 트리플로오르메톡시, 에톡시, n-프로포록시, i-프로포록시, n-부톡시 및 햅톡시가 포함된다.

"알콕시카보닐"이란 알킬-O-CO-기를 말하는데, 여기서 알킬기는 본원에서 정의된 바와 같다. 예시적인 알콕시카보닐기에는 메톡시- 및 에톡시카보닐이 포함된다.

"알킬"은 지정된 탄소수를 가진 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화 지방족 탄화수소기를 의미한다(예: C<sub>1-6</sub> 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸알릴, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등을 포함한다). 기타 라디칼과 함께 나타낸 알킬(예: 아릴알킬형)은, 지정된 수의 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화 지방족 이가 라디칼 또는 원자 수가 표시되어 있지 않는 경우는 단일 결합을 나타낸다(예: (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>0-6</sub>)알킬은 폐닐, 벤질, 폐네틸, 1-페닐에틸, 3-페닐프로필 등을 포함한다). 알킬이 불포화 지방족 라디칼을 나타내는 경우, 이와 같은 라디칼은 불포화된 지방족 라디칼의 탄소-탄소 다중 결합을 통하여 산소, 질소 또는 황 원자에 직접 결합되지 않을 수도 있다는 것을 당업자는 인지할 것이다.

"알킬렌"이란 다른 언급이 없는 한, 지정된 탄소 원자 수를 가지는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화된 지방족, 이가 (bivalent) 라디칼을 의미한다. (C<sub>1-2</sub>)알킬렌은 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-) 및 에틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)을 포함한다. 당업자는 알킬렌이 불포화된 지방족 이가 라디칼을 나타내는 경우, 이와 같은 라디칼은 불포화된 지방족 이가 라디칼의 탄소-탄소 다중 결합을 통하여 산소, 질소 또는 황 원자에 직접 결합되지 않을 수도 있다는 것을 인지할 것이다.

"알킬렌디옥시"는 -O-알킬렌-O-기를 말하는 것으로, 알킬렌은 상기에서 정의한 바와 같다. 예시적인 알킬렌디옥시 기에는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시가 포함된다.

"알킬설피닐"이란 알킬-SO-기를 말하는데, 여기서 알킬기는 전술한 것과 같다. 바람직한 알킬설피닐기는 알킬기가 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

"알킬설포닐"이란 알킬-SO<sub>2</sub>-기로써, 여기서 알킬기는 상기에서 정의된 바와 같다. 바람직한 알킬설포닐기는 알킬기가 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

"알킬티오"란 알킬-S-기를 말하는데, 여기서 알킬기는 상기에서 설명된 것과 같다. 예시적인 알킬티오기에는 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오 및 헵틸티오가 포함된다.

"방향족"은 구성 원자들이 불포화 고리 계를 만드는 잔기를 말하는 것으로 고리의 모든 원자들은 sp<sup>2</sup> 하이브리드되어 있으며, pi 전자의 총수는 4n+2이다.

"아로일"은 아릴-CO-기를 말하는데, 여기서 아릴기는 본원에서 설명된 것과 같다. 예시적 아로일 기에는 벤조일 및 1- 및 2-나프토일기가 포함된다.

"아로일아미노"는 아로일-NH-기를 말하는 것으로, 여기서 아로일은 상기에서 정의된 바와 같다

기 또는 기의 일부분으로 "아릴"은 다음과 같다: (i) 폐닐 또는 나프틸과 같이 약 6개 또는 약 12개 탄소 원자의 모노사이클 또는 멀티사이클 방향족 탄화고리 잔기 또는 (ii) 임의 치환된 부분적으로 포화된 멀티사이클 방향족 탄화고리 잔기가 융합된 아릴 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 기와 함께 테트라하이드로나프틸, 인데닐 또는 인다닐 고리와 같은 고리 구조를 형성한다. 다른 언급이 없는 한, 아릴기는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 아릴 치환체에 의해 치환될 수 있는데, 여기서 "아릴기 치환체"는 예를 들어 아실, 아실아미노, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬렌디옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 아로일, 아로일아미노, 아릴, 아릴알킬옥시, 아릴알킬옥시카보닐, 아릴알킬티오, 아릴옥시, 아릴옥시카보닐, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 카복시(또는 바이오이소스테레 산), 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬옥시, 헤�테로아로일아미노, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로시클로알킬, 하이드록시, 니트로, 트리플로오로메틸, -NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -CONY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -NY<sup>3</sup>-C(=O)알킬, -NY<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>알킬 또는 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시로 임의 치환된 알킬, 또는 -NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>(여기서 Y<sup>3</sup> 및 Y<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴

알킬이며; 또는  $-NY^3Y^4$  가 고리 아민을 형성한다)을 포함한다. 예시적으로 임의 치환된 ( $C_{6-12}$ )아릴에는 바이페닐, 브로모페닐, 클로로페닐, 디클로로페닐, 디플로오르메톡시페닐, 디메틸페닐, 에톡시카보닐페닐, 플로오르페닐, 이소프로필페닐, 메톡시페닐, 메틸페닐, 메틸설포닐페닐, 나프틸, 웬타플로오르페닐, 페닐, 트리플로오르메톡시페닐, 트리플로오르메틸페닐 등이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 본원에서  $R^6$ 에 부착되는 라디칼 치환체를 정의하기 위해 사용된 임의 치환된 ( $C_{6-12}$ )아릴에는 트리플로오르메톡시페닐, 디플로오르메톡시페닐, 4-플로오르페닐 등이 포함된다.

"아릴알킬옥시"는 아릴알킬-O-기를 말하는 것으로 아릴알킬기는 상기에서 설명한 것과 같다. 예시적인 아릴알킬옥시기에는 벤질옥시 및 1- 또는 2-나프탈렌메톡시가 포함된다.

"아릴알킬옥시카보닐"은 아릴알킬-O-CO-기로써, 여기서 아릴알킬기는 상기에서 설명한 것과 같다. 예시적인 아릴알킬옥시카보닐기는 벤질옥시카보닐이다.

"아릴알킬티오"는 아릴알킬-S-기를 말하는 것으로, 여기서 아릴알킬기는 상기에서 설명한 것과 같다. 예시적인 아릴알킬티오기는 벤질티오이다.

"아릴옥시"는 아릴-O-기를 말하는데, 여기서 아릴기는 상기에서 설명한 것과 같다. 예시적인 아릴옥시기에는 각각 임의 치환된 페녹시 및 나프록시가 포함된다.

"아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(=O)-기를 말하는 것으로, 여기서 아릴기는 상기에서 설명한 것과 같다. 예시적인 아릴옥시카보닐기에는 페녹시카보닐 및 나프록시카보닐이 포함된다.

"아릴설포닐"은 아릴-SO-기를 말하는 것으로 여기서, 아릴기는 전술한 것과 같다.

"아릴설포닐"은 아릴-SO<sub>2</sub>-기를 말하는 것으로, 여기서, 아릴기는 전술한 것과 같다.

"아릴티오"는 아릴-S-기로써, 여기서 아릴기는 전술한 것과 같다. 예시적인 아릴티오기에는 페닐티오 및 나프틸티오가 포함된다.

"시클로알킬"은 지정된 수의 고리 탄소 원자를 포함하는 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클, 융합된 바이사이클 또는 연결된 폴리사이클 고리 집합, 및 임의 카보사이클 케톤, 티오케톤 또는 이미노케톤 유도체(예를 들면, ( $C_{3-12}$ )시클로알킬에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 2,5-시클로헥사디에닐, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만탄-1-일, 테카하이드로나프틸, 옥소시클로헥실, 디옥소시클로헥실, 티오시클로헥실, 2-옥소비시클로[2.2.1]헵트-1-일 등이 포함된다)를 의미한다. 당업자는 시클로알킬이 불포화된 사이클 고리 집합인 경우, 이와 같은 고리들은 탄소 탄소 다중 결합을 통하여 산소, 질소 또는 황 원자에 직접 결합되지 않을 수 있다는 것을 인지할 것이다.

"시클로알킬렌"은 지정된 수의 고리 탄소 원자를 포함하는 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클, 또는 연결된 폴리사이클 고리 집합 및 임의 카보사이클 케톤, 티오케톤 또는 이미노케톤 유도체를 말한다.

"헤테로아로일"이란 헤테로아릴-C(=O)-기를 말하는데, 여기서 헤테로아릴기는 본원에서 설명하는 것과 같다. 예시적인 헤�테로아릴기에는 피리딜카보닐이 포함된다.

"헤테로아로일아미노"란 헤�테로아로일-NH-기를 말하는 것으로, 여기서 헤테로아릴 잔기는 상기 정의된 바와 같다.

기 또는 기의 일부로써 "헤테로아릴"은 i)약 5개 내지 약 13개 고리 수의 임의 치환된 방향족 모노사이클 또는 멀티사이클 유기 잔기를 나타내고, 여기서 하나 이상의 고리 멤버가 탄소 이외의 원소로, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황이고(당해 예로는 다른 언급이 없는 한 상기에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 아릴기에 의해 임의 치환된 벤즈이미다졸일, 벤조옥사졸일, 벤조티아졸일, 푸르일, 이미다졸일, 인돌일, 인돌리지닐, 이소자졸일, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 옥사졸일, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸일, 피리딜, 피리미디닐, 피롤일, 퀴나졸리닐, 퀴노리닐, 1,3,4-티아디아졸일, 티아졸일, 티에닐 및 트리아졸일 기); ii) 임의 치환된 부분적으로 포화된 멀티사이클 헤테로 카보사이클 잔기, 여기서 헤테로아릴 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 서로 용합하여 고리 구조(예: 다른 언급이 없는 한, 상기에서 정의한 바와 같은 한 개 이상의 "아릴 기 치환체"에 의해 임의 치환된 피린다닐기가 포함된다)이다. 임의 치환체에는 다른 언급이 없는 한, 상기에서 정의하는 바의 한 개 이상의 "아릴 기 치환체"를 포함한다. R<sup>6</sup>을 한정하기 위해 본 출원에서 사용된 임의 치환된 헤

테로( $C_{5-13}$ )아릴에는 벤즈옥사졸-2-일, 5-3급-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-(4-(플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-이소프로필-이속사졸-3-일, 5-(5-(메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일, 옥사졸-2-일, 3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 3-(테트라하이드로-파란-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일, 5-(4-(트리플로오로메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일 등이 포함된다.

"헤테로아릴알킬옥시"란 헤테로아릴알킬-O-기를 말하는 것으로, 여기서 헤테로아릴알킬 기는 전술한 것과 같다. 예시적인 헤테로아릴옥시기에는 임의 치환된 피리딜메톡시가 포함된다.

"헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-O-기를 말하는데, 여기서 헤테로아릴기는 상기에서 설명한 것과 같다. 예시적인 헤테로아릴옥시기에는 임의 치환된 피리딜옥시가 포함된다.

"헤테로시클로알킬"이란 본 출원에서 정의한 바와 같은 시클로알킬을 말하는 것으로써, 지정된 고리 탄소 원자의 한 개 이상이 N=, -NR-, -O-, -S-에서 선택된 이형 원자 잔기로 치환되거나, 여기서 R은 수소, ( $C_{1-6}$ )알킬, 보호기 또는 고리 질소에 부착점으로 작용하는 자유원자가(free valence)가 될 수 있고, 임의 카보사이클 케톤, 티오케톤 또는 이미노케톤 유도체(예를 들면, 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬에는 이미다졸리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐 등이 포함된다)로 치환될 수 있다. 바람직한 보호기에는 3급-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질 등이 포함된다. 비 보호된 유도체 및 보호된 유도체 모두 본 발명의 범위에 속한다.

"헤테로시클로알킬렌"이란 본 출원에서 정의된 바와 같이 시클로알킬렌을 말하는 것으로, 지정된 고리부 탄소원소의 한 개 이상이 N=, -NR-, -O-, -S- 또는 S(O)<sub>2</sub>-에서 선택된 이형 원자 잔기로 치환되며, 여기서 R은 수소, ( $C_{1-6}$ )알킬 또는 보호기이다.

본 명세서에서 사용된 "이성체"는 동일한 문자 화학식을 가지나 이의 원자들의 결합 특징 또는 순서가 상이하거나 또는 공간상의 원자들의 배열이 상이한 화합물을 일컫는다. 공간적으로 원자들의 배열이 상이한 이성체를 "입체이성체"라 명명한다. 거울상이 아닌 입체 이성질체를 "부분입체이성체"라고 명명하고, 겹쳐지지 않는 거울상 이미지들인 입체이성질체는 "에난티오머" 또는 종종 "광학 이성체"로 명명한다. 4개의 상이한 구성요소에 결합된 탄소 원자를 "키랄 중심"이라 한다. 한 개의 키랄 중심을 가지는 화합물은 상반되는 키랄성을 가지는 두 개의 에난티오머를 가진다. "라세미 혼합물"은 1:1 비율의 두 가지 에난티오머를 포함한다. 그러나, 본 출원에서는 라세미 혼합물은 이의 비율에 관계없이 사용된다. 한 개 이상의 키랄 중심을 가지는 화합물은  $2^{n-1}$  에난티오머 쌍을 가지며, 여기서  $n$ 은 키랄 중심의 수가 된다. 한 개 이상의 키랄 중심을 가지는 화합물은 개별적인 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 한 개 키랄 중심이 있는 경우에, 입체이성질체는 키랄 중심에서 절대 배열(Absolute configuration)을 가지게 된다. 절대 배열은 키랄 중심에 부착된 치환체의 공간적 배열을 말한다. 에난티오머는 이의 키랄 중심의 절대 배열을 특징으로 하며, Cahn, Ingold, Prelog의 R- 및 S- 순위 규칙에 의해 설명된다. 입체 화학 명명에 대한 협약, 입체화학 결정법 및 입체이성체의 분리에 대해서는 당해 분야에 잘 공지되어 있다[참조: "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992]. 본 발명의 화합물을 설명하기 위해 본 명세서에 이용된 명칭 및 설명에는 모든 가능한 입체이성체가 포함되는 것으로 이해해야한다. 따라서, 예를 들면 [모폴린-4-카복실산{1-[1-(3-시클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드에는 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드 및 모폴린-4-카복실산{(R)-1-[(R)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드 및 임의 혼합물, 이의 라세미체 등이 포함된다.]

"N-산화물 유도체"는 질소가 산화된 상태(즉, N-O)이고, 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명 화합물의 유도체를 말한다.

"약제학적으로 허용되는"이란 일반적으로 안전하고, 독성이 없으며, 생물학적으로 또는 기타 부작용이 없어, 약학 조성물을 만드는데 유용하다는 것을 의미하는 것이며, 그리고 수의학적 용도뿐 아니라 인체를 대상으로 하는 의학 용도에도 이용할 수 있는 것을 포함한다.

"약제학적으로 허용되는 염"이란 상기에서 정의한 바의 약제학적으로 허용되는 본 발명의 화합물의 염을 말하는 것으로, 목적하는 약리학적 활성을 보유한다. 이와 같은 염에는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부

가 염 또는 아세트산, 프로피온산, 헥사논산, 펩타논산, 시클로펜탄 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, *o*-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신나민산, 만델산, 메틸설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 켐페설폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵تون산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피논산, 트리메틸아세트산, 3차부틸아세트산, 라우릴황산, 글루코닌산, 글루타민산, 하이드록시나프토닉산, 살리실산, 스테아르산, 뮤코닌산 등과 같은 유기산으로 형성된 염이 포함된다.

약제학적으로 허용되는 염에는 산성 프로톤이 무기 또는 유기 염기와 반응하여 형성될 수 있는 염기 부가염도 포함된다. 허용되는 무기 염기에는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄, 수산화칼슘 등이 포함된다. 수용 가능한 유기 염기에는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 등이 포함된다.

"프로드럭(Prodrug)"이란 대사에 의해 생체 내에서 본원 발명의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 말한다. 예를 들면, 하이드록시기를 포함하는 본 발명의 에스테르 화합물은 생체 내에서 가수분해에 의해 모 분자로 전환될 수 있다. 또는, 카복시기를 포함하는 본 발명의 화합물은 가수분해에 의해 생체 내에서 모분자로 전환될 수 있다. 하이드록시기를 포함하는 본 발명의 바람직한 에스테르 화합물에는 예를 들면, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레이트, 메틸렌-비스-*b*-하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 이소티오네이트, 디-*p*-톨루오일타르트레이트, 메틸설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 시클로헥실설파메이트 및 퀴네이트 등이 있다. 카복시기를 포함하는 본 발명의 바람직한 에스테르 화합물의 예들이 문헌[참조: F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, page 379]에 설명되어 있다. 하이드록시기를 포함하는 본 발명의 에스테르 화합물의 특히 유용한 부류들은 문헌[참조: Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507]에서 설명하는 것 중에서 선택된 산 잔기로부터 만들 수 있으며, 치환된 (아미노메틸)-벤조에이트, 예를 들면, 디알킬아미노-메틸벤조에이트(여기서 두 개 알킬기가 서로 연결되고/연결되거나 산소 원자 또는 임의 치환된 질소 원자(예: 알킬화된 질소원자)에 의해 개입될 수 있다), 좀더 구체적으로는 (모폴린메틸)벤조에이트(예, 3- 또는 4-(모폴린메틸)-벤조에이트), (4-알킬피페라진-1-일)벤조에이트(예, 3- 또는 4-(4-알킬피페라진-1-일)벤조에이트)를 포함한다.

"보호된 유도체"는 반응 부위 또는 위치가 보호기에 의해 차단되어 있는 본 발명의 화합물 유도체를 의미한다. 본 발명의 보호된 유도체 화합물은 본 발명의 화합물의 조제에 유용하거나 자체로 활성 카텝신 S 저해물질이 될 수 있다. 바람직한 보호기에 대한 목록은 문헌[참조: T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999]에서 찾아볼 수 있을 것이다.

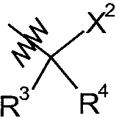
"치료 유효량"이란 질병을 치료하기 위해 동물에 투여하였을 때 질병 치료에 효과를 얻을 수 있는 충분한 양을 말한다.

"치료" 또는 "치료하는"이란 본 발명의 화합물의 임의 투여를 의미하는 것으로 다음을 포함한다:

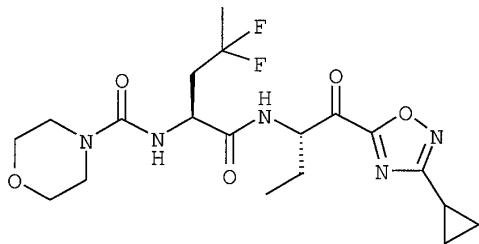
- (1) 질병에 걸리기 쉬우나 아직까지 해당 질병의 병리 또는 증상이 나타나지는 않은 동물에 질병이 발병하는 것을 예방하고,
- (2) 질병의 병리 또는 증상이 나타나는 동물에서 질병을 억제하거나(예: 병리 또는 증상의 추가 진행을 막는),
- (3) 질병의 병리 또는 증상이 나타나는 동물에서 질병을 완화(예: 병리 및/또는 증상을 역전시킴)시킨다.

명명법:

본 발명의 화합물, 이를 제조하는데 이용된 출발물질들, 중간생성물질은 모두 IUPAC 규정에 준하여 명명된 것이며, 특징적인 그룹 군은 산, 에스테르, 아미드 등과 같은 주요 그룹 군에 대해 명명에서 하위 순위를 가진다. 또는, 화합물을 명명법 AutoNom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.)에 따라 명명한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물에서, R<sup>1</sup>은 모폴린-



4-카보닐이고, X<sup>1</sup>은 메틸렌이며, R<sup>5</sup>는 메틸이고, R<sup>2</sup>는 H이고, A는 R<sup>3</sup> R<sup>4</sup>이며, 여기서 R<sup>3</sup>은 에틸이고, R<sup>4</sup>는 H이고, X<sup>2</sup>는 C(O)R<sup>6</sup>이고, 여기서 R<sup>6</sup>는 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일인 화합물은 다음과 같은 화학식을 가지고:



모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로부틸}-아미드로 명명한다.

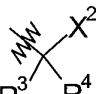
그러나, 화학식 및 명명법에 의한 언급된 특정 화합물의 경우에, 화학식과 명명법에 의한 이름이 일치하지 않는 경우에는 명명법보다는 화학식이 우선한다는 것을 인지할 것이다.

본 발명에서 특징으로 하는 신규한 다양한 특징은 명세서 부분 및 첨부된 청구범위에 명시되어 있다. 본 발명 효과의 장점, 이를 이용할 경우에 획득되는 특정 목표를 더욱 잘 이해할 수 있도록 하기 위해, 본 발명의 바람직한 구체 예로 예시되고 설명된 다음 설명을 참조할 수 있다.

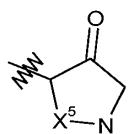
#### 바람직한 구체 예의 상세한 설명

상기 화학식 I에서, 다음은 특정 군을 나타낸다:

X<sup>1</sup> 는 특히 메틸렌이다.



A는 특히 R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> 일 수 있고, 여기서 R<sup>3</sup> 는 H이거나 -X<sup>6</sup>OR<sup>9</sup> 에 의해 임의 치환된 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>2-6</sub>)알킬 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이며[여기서 X<sup>6</sup> 는 단일 결합, R<sup>9</sup> 는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이며]; R<sup>4</sup> 는 H이거나 (C<sub>1-6</sub>)알킬이며; X<sup>2</sup> 는 CHO, CN 또는 C(O)R<sup>6</sup> 이다[여기서, R<sup>6</sup> 은 (C<sub>1-9</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, (C<sub>5-13</sub>)아릴 또는 헤테로(C<sub>5-13</sub>)아릴로 임의 치환된 헤�테로(C<sub>5-13</sub>)아릴이다].



A는 또한 특히 R<sup>11</sup> 일 수 있고, 여기서 X<sup>5</sup> 는 프로필렌이며, R<sup>11</sup> 는 -C(O)OR<sup>13</sup> 또는 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>이며, 여기서 R<sup>13</sup> 는 알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴이다.

R<sup>1</sup> 는 특히 R<sup>13</sup>C(O)-이며, 여기서 R<sup>13</sup> 는 헤테로(C<sub>5-12</sub>)시클로알킬이다.

R<sup>1</sup> 는 또한 특히 R<sup>13</sup>OC(O)-이며, 여기서 R<sup>13</sup> 는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬이다.

R<sup>1</sup> 은 또한 특히 (C<sub>1-9</sub>)알킬일 수 있다.

R<sup>1</sup> 는 또한 특히 헤�테로(C<sub>5-12</sub>)시클로알킬일 수 있다.

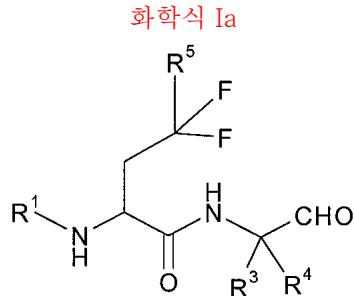
R<sup>2</sup> 는 특히 H일 수 있다.

$R^5$  는 특히  $(C_{1-9})$ 알킬일 수 있다.

$R^5$  는 또한 특히  $(C_{6-12})$ 아릴( $C_{1-6}$ )알킬일 수 있다.

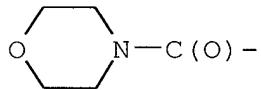
특정 그룹:

본 발명의 특정 그룹의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 및 이에 상응하는  $N$ -산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물 및 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의  $N$ -산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물이다:



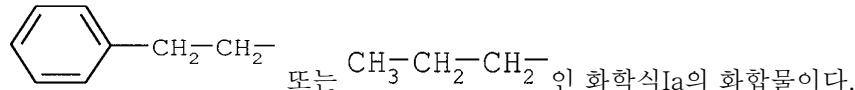
상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 상기에서 설명한 것과 같다.

화학식 Ia에서  $R^1$ 은  $R^{13}C(O)-$ 이고,  $R^{13}$ 은 헤테로( $C_{5-12}$ )시클로알킬인 화합물이 예가 될 수 있다. 특정 예는  $R^1$  가



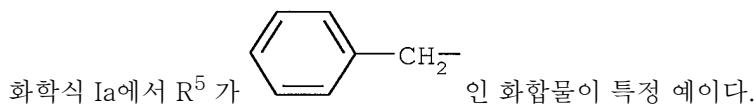
인 화학식 Ia의 화합물이다.

특정 예는,  $R^3$ 은 H, ( $C_{6-12}$ )아릴( $C_{1-6}$ )알킬 또는 ( $C_{1-6}$ )알킬인 화학식 Ia의 화합물이다. 특정 예는  $R^3$ 은 H,

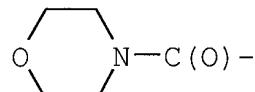


예는, 화학식 Ia에서  $R^4$ 가 H 또는 메틸인 화합물이다.

예는, 화학식 Ia에서  $R^5$ 가 ( $C_{6-12}$ )아릴( $C_{1-6}$ )알킬인 화합물이다.

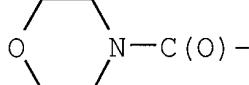


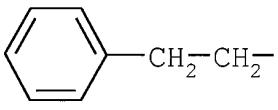
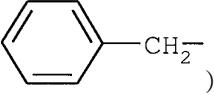
본 발명의 특정 그룹의 화합물은 화학식 Ia의 화합물로, 당해 식에서  $R^1$ 가  $R^{13}C(O)-$  (특히



는 H, ( $C_{6-12}$ )아릴( $C_{1-6}$ )알킬(특히 ) 또는 ( $C_{1-6}$ )알킬 (특히  $CH_3-CH_2-CH_2-$  )이고;  $R^4$ 는

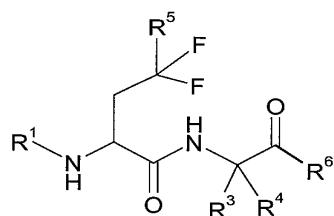
H 또는 메틸이고,  $R^5$ 는 ( $C_{6-12}$ )아릴( $C_{1-6}$ )알킬(특히 )인 화합물이다.

본 발명의 특정 그룹의 화합물은 화학식 Ib의 화합물로, 당해 식에서 R<sup>1</sup> 가 R<sup>13</sup>C(O)- (특히  )이고;

R<sup>3</sup>는 H, (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬 (특히  ) 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬 (특히 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-)이고; R<sup>4</sup>는 H 또는 메틸이고 R<sup>5</sup>는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬 (특히  )인 화합물이다.

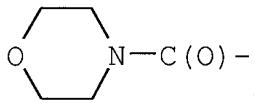
추가의 본 발명의 특정 그룹의 화합물은 화학식 Ic의 화합물이다:

### 화학식 Ic



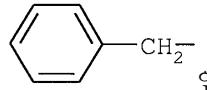
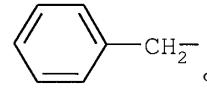
상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 상기에서 정의한 것과 같은 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드릭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물 및 화학식 Ic의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매 화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드릭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물이다.

특정 예는 화학식 Ic에서 R<sup>1</sup>은 R<sup>13</sup>C(O)-이고, R<sup>13</sup>는 헤테로(C<sub>5-12</sub>)시클로알킬인 화합물이다.

화학식 Ic에서 R<sup>1</sup>은  인 화합물이 특정 예이다.

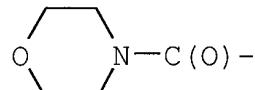
예로 화학식 Ic에서 R<sup>3</sup>은 -X<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>에 의해 임의 치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬[여기서, X<sup>6</sup>는 단일 결합이고, R<sup>9</sup>는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다]인 화합물이다. 화학식 Ic에서 R<sup>3</sup>이 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- , CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>- 인 화합물이 특정 예이다.

화학식 Ic에서 R<sup>4</sup>이 H 또는 메틸인 화합물이 예가 된다. 화학식 Ic에서 R<sup>4</sup>가 H인 화합물이 예가 된다.

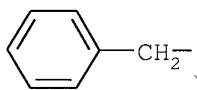
화학식 Ic에서 R<sup>5</sup>가 (C<sub>1-9</sub>)알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬인 화합물이 예가 된다. 화학식 Ic에서 R<sup>5</sup>가 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 또는  인 화합물이 특정 예가 된다. 화학식 Ic에서 R<sup>5</sup>가  인 화합물이 특정 예가 된다.

화학식 Ic에서 R<sup>6</sup>는 (C<sub>1-9</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, (C<sub>6-12</sub>)아릴에 의해 임의 치환된 헤테로(C<sub>5-13</sub>)아릴인 화합물이 예가 된다. 예시적인 임의 치환된 헤테로(C<sub>5-13</sub>)아릴기에는 임의 치환된 벤조옥사졸일, 옥사디아졸일, 이속사졸일 또는 옥사졸일 포함된다. 화학식 Ic에서 R<sup>6</sup>는 벤조옥사졸-2-일, 5-3급-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-2-일, 5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-이소프로필-이속사졸-3-일, 5-(5-메틸-이속사

졸-3-일)-옥사졸-2-일, 5-(5-메틸-티엔-2-일)-옥사졸-2-일, 옥사졸-2-일, 3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일, 5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일 등의 화합물이 예이다. 화학식 Ic에서 R<sup>6</sup>는 벤조옥사졸-2-일, 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 옥사졸-2-일인 화합물이 특정 예가 된다.



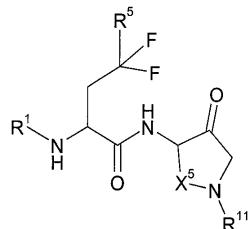
본 발명의 특정 그룹의 화합물은 화학식 Ic의 화합물로, 당해 식에서 R<sup>1</sup>은 R<sup>13</sup>C(O)- (특히 )이고; R<sup>3</sup>는 -X<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>로 임의 치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬(특히 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- , CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)이며; R<sup>4</sup>는 H이고, R<sup>5</sup>는



(C<sub>1-9</sub>)알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬(특히 )이며; R<sup>6</sup>는 (C<sub>1-9</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, 헤테로(C<sub>5-12</sub>) 시클로알킬, (C<sub>6-12</sub>)아릴에 의해 임의 치환된 헤테로(C<sub>5-13</sub>)아릴 또는 헤�테로(C<sub>5-13</sub>)아릴(특히 벤조옥사졸-2-일, 3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 옥사졸-2-일 및 5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일)이다.

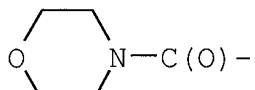
본 발명의 추가 특정 그룹의 화합물은 화학식 Id의 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드릭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물 및 화학식 Id의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드릭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물이다:

화학식 Id

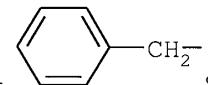


상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup> 및 X<sup>5</sup>는 상기에서 정의한 것과 같다.

화학식 Id에서 R<sup>1</sup>은 R<sup>13</sup>C(O)-이고, R<sup>13</sup>는 헤테로(C<sub>5-12</sub>)시클로알킬인 화합물이 예가 된다. 화학식 Id에서 R<sup>1</sup>은



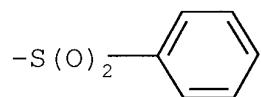
인 화합물이 특정 예가 된다.



화학식 Id에서 R<sup>5</sup>는 (C<sub>6-12</sub>)아릴(C<sub>1-6</sub>)알킬인 화합물이 예가 된다. 화학식 Id에서 R<sup>5</sup>가 정 예가 된다.

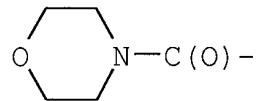
화학식 Id에서 R<sup>11</sup>이 -C(O)OR<sup>13</sup> 또는 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>인 화합물, 여기서 R<sup>13</sup>은 알킬 또는 (C<sub>6-12</sub>)아릴인 화합물이 예가 된다.

화학식 Id에서 R<sup>11</sup>은 -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 또는



인 화합물이 특정 예가 된다.

화학식 Id에서 X<sup>1</sup>이 프로필렌인 화합물이 예가 된다.



본 발명의 특정 그룹의 화합물은 화학식 Id에서 R<sup>1</sup>은 R<sup>13</sup>C(O)-이고 (특히)

알킬(특히 )이고; R<sup>11</sup>은 -(C(O)OR<sup>13</sup> 이거나[특히 -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> (특히 )이고, X<sup>1</sup> 가 프로필렌인 화합물이다.

본 발명의 특정 화합물에는 다음 화합물 및 이에 상응하는 N-산화물, 이의 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물 및 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화합물(예: 수화물) 및 이의 N-산화물, 프로드럭, 이의 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물이 포함된다:

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐]-프로필카바모일]-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{1-[1-(3-시클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-5-메틸-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{1-[1-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{3,3-디플로오로-1-[1-(5-이소프로필-이속사졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-{1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-4-페닐-1-[(S)-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산[1-(2-벤조옥사졸-2-일-1-메톡시메틸-2-옥소-에틸카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-1-메틸-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-시아노-3-페닐-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-포르밀-1-메틸-부틸카바모일)-4-페닐-부틸]-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[1-(5-에틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[1-(5-3급-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드;

[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-카르바민산벤질에스테르;

(S)-4,4-디플로오로-5-페닐-2-(테트라하이드로-피란-4-일-아미노)-펜타논산시아노메틸-아미드;

(S)-4,4-디플로오로-2-이소부틸아미노-5-페닐-펜타논산시아노메틸-아미드;

모폴린-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-벤젠설포닐-3-옥소-아제판-4-일카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드;

(S)-4-{(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타노닐아미노}-3-옥소-아제판-1-카복실산3급-부틸 에스테르;

모폴린-4-카복실산((S)-1-((S)-1-[(5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(S)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(R)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드;

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드;

모폴린-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(R)-1-[5-(5-메틸-티오펜-2-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드;

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{(S)-1-[5-(5-메틸-티오펜-2-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드.

#### 약리 및 유용성:

본 발명의 화합물은 카텝신 S의 저해물질로써, 카텝신 S 활성이 질환의 병리 및 증상에 기여하는 질환을 치료하는데 유용하다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 소아 발병 당뇨병, 다발성 경색, 심상성 천포창, 그레비스 질환, 중증근무력증, 전신성 흉반성 낭창, 민감성 장 질환, 류마티스 관절염, 하시모토씨 갑상선염을 포함하는 자가면역 질환, 그리고 천식을 포함하나 이에 국한되지 않은 알레르기성 질환, 그리고 기관 이식 또는 조직 이식을 포함하나 이에 국한되지 않은 동종이식에 질환 치료에 유용할 수 있다.

카텝신 S는 또한 만성 폐색성 폐 질환(예: 기종), 세기관지염, 천식에서 기도의 과도한 탄성섬유증, 기관지염과 같은 과도한 탄성섬유증 관련된 질환, 그리고 폐렴, 죽반상파열 및 죽종과 같은 심장맥관 질환에 연관되어 있다. 카텝신 S는 섬유형성에 연관되어 있기 때문에 카텝신 S의 저해물질을 전신 유전분증(systemic amyloidosis) 치료에 이용할 수도 있다.

본 발명 화합물의 시스테인 프로테아제 저해 활성을 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 프로테아제 활성 측정 및 테스트 화합물에 의한 이의 저해활성을 측정하는 바람직한 시험관 내(*in vitro*) 검사법도 공지되어 있다. 일반적으로, 당해 검사법은 웨티드계 기질의 프로테아제-유도된 가수분해를 측정한다. 프로테아제 저해 활성을 측정하는 검사에 대한 상세한 내용은 하기 실시예 31, 32, 33, 34에 나타내었다.

본 발명의 화합물은 카텝신 K와 B의 저해물질이며, 당해 물질은 카텝신 K 및 B의 활성이 질병의 병리 및 증상에 관여하는 질환을 치료하는데 유용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 통증, 골관절염, 골다공증, 또는 폐암, 백혈병(B-, T-세포 급성), 난소암, 육종, 카포시 육종, 대장암, 임파구암, 뇌종양, 유방암, 췌장암, 전립선암 또는 피부암과 같은 암 치료에 유용할 수 있다.

#### 투여 및 약제학적 조성물:

일반적으로, 본 발명의 화합물은 당해 분야에 공지된 임의 통상적으로 허용되는 방법을 통하여 단일 또는 기타 한가지 이상의 치료제와 복합하여 투여될 수 있다. 치료의 유효량은 질병의 심각도, 개체의 나이, 건강상태, 이용되는 화합물의 효능 및 다른 인자들에 따라 매우 다양하다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 치료 유효량의 범위는 하루에 환자 체중 kg 당 약 1  $\mu\text{g}$  내지 60 mg, 일반적으로 약 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$  내지 약 20 mg/kg/일이다. 따라서, 80 kg 사람의 환자 경우에 유효량은 80  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 약 4.8 g/일, 일반적으로 80  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 약 1.6 g/일이다. 일반적으로 본 출원에 공지된 내용과 개인의 지식을 근거하여, 당업자는 주어진 질병 치료를 위해 본 발명의 화합물의 치료의 유효량을 결정할 수 있을 것이다.

본 발명의 화합물은 다음의 경로 중 하나를 통하여 약학 조성물로 투여할 수 있을 것이다; 경구, 전신(예: 경피, 비강, 또는 죄약) 또는 비경구(예: 근육 내, 정맥 내 또는 피하). 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 반고체, 분말, 서방형 제제, 용액, 혼탁액, 엘리시르(elixir), 에어로졸, 또는 임의 다른 바람직한 조성물의 형태가 될 수 있으며, 일반적으로, 본 발명의 화합물과 한가지 이상의 약학적으로 수용가능한 부형제가 복합되어 구성된다. 수용가능한 부형제는 비-독성이며, 활성 성분의 치료요법적 효과에 부작용을 주지 않는 것이다. 이와 같은 부형제는 임의 고체, 액체, 반고체 또는 에어로졸 조성물 형태 또는 당업자에 일반적으로 이용될 수 있는 기체성 부형제일 수 있다.

고형 약제학적 부형제에는 전분, 셀룰로오즈, 글루코즈, 락토즈, 슈크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 염화나트륨, 건탈지 분유 등이 포함된다. 액체 및 반고체 부형제는 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 석유, 동물 및 식물 또는 합성 기원(땅콩 오일, 콩 오일, 미네랄 오일, 참깨오일 등)의 다양한 오일에서 선택할 수 있다. 주사용으로 특히 바람직한 액체 담체에는 물, 염수, 수용성 텍스트로즈 및 글리콜이 포함된다.

조성물에서 본 발명의 화합물의 양은 조제 형태, 단위 용량의 크기, 부형제 종류 및 약제학 분야의 당업자에게 공지된 다른 인자들에 따라 다양하게 조절될 수 있다. 일반적으로 주어진 질환을 치료하기 위한 본 발명의 화합물로 구성된 조성물은 활성 성분이 0.01중량% 내지 10중량%, 적절하게는 0.3중량% 내지 1중량%이고, 나머지는 부형제로 구성된다. 적절하게는 약제학적 조성물은 연속 치료를 위한 단위 용량으로 투여되거나, 증상을 특히 완화시켜야 할 필요가 있을 때, 임의로 단일 단위 용량으로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 대표적인 약제학적 조제물은 실시예 35에 기술되었다.

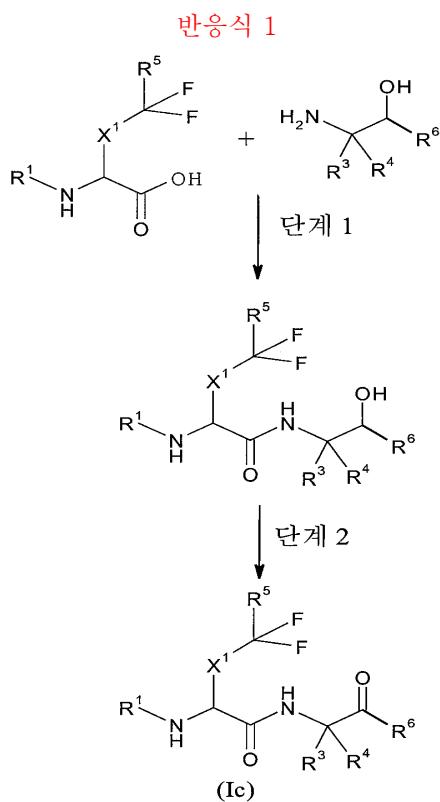
## 화학:

### 본 발명의 화합물의 제조 방법:

본 발명의 화합물은 출원서의 또는 공지의 방법을 사용, 즉 본원에서 사용된 방법 또는 문헌[참조예: R.C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989]에 기술된 방법으로 제조될 수 있다.

하기에서 설명되는 반응에서, 반응성 기능기 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기가 최종 산물에서 필요한 경우에 반응 중 불필요하게 반응에 참여하는 것을 피하기 위해 보호기로 차단시켜야 한다. 표준 과정에 따른 통상의 보호기를 이용할 수 있는데, 문헌[참조: T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991]을 참조한다.

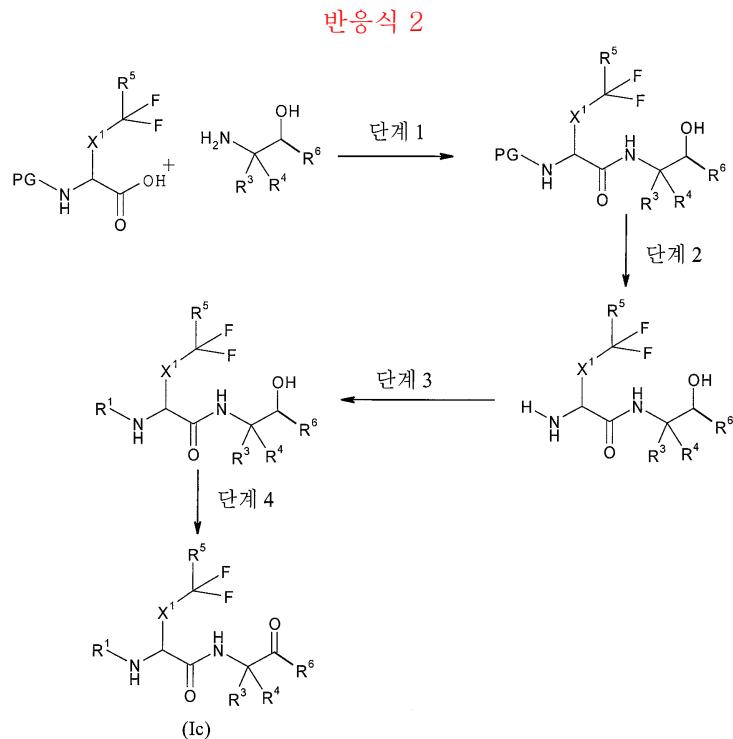
반응식 1에 따라 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다:



상기 반응식에서, 각  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 발명의 요약부분에서 정의된 것과 같다. 따라서, 단계 1에서 산을 화학식의 아미노 화합물로 축합시켜,  $b$ -하이드록시 아미드를 수득하였다. 축합반응은 바람직한 결합제(예: 벤조트리아졸-1-일옥시트리스페롤디노포스포늄 헥사플로오르인산염(PyBOP<sup>®</sup>), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소(EDCI),  $O$ -벤조트리아졸-1-일- $N,N,N',N'$ -테트라메틸우라늄 헥사플로오르인산염(HBTU), 1,3-디시클로헥실카보디이미드(DCC) 등) 및 임의 바람직한 촉매(예: 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt),  $O$ -(7-아자벤조트리졸-1-일)-1,1,3,3, 테트라-메틸우라늄헥사플로오르인산염(HATU) 등) 및 비-친핵성 염기(예: 트리에틸아민,  $N$ -메틸모폴린 등 또는 임의 바람직한 복합물)과 함께 주위 온도에서 실행하는데, 2 내지 10시간이 소

요된다. 다음으로  $\beta$ -하이드록시 아미드를 단계 2에서 산화시켜, 화학식 Ic의 화합물을 수득하였다. 산화반응은 통상적으로 비활성 용매, 예를 들면, 디클로로메탄 중의 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난을 사용하여, 약 0°C 내지 약 실온의 온도 범위에서 실행한다.

또는 본 발명의 화합물을 반응식 2에 따라 제조할 수 있다:



상기 반응식에서, 각  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$  는 본 발명의 요약에서 정의된 바와 같고, PG는 적합한 보호기이다. 따라서, 단계 1에서 산은 화학식의 아미노 화합물과 축합되어,  $\beta$ -하이드록시 아미드를 수득하였다. 보호기를 제거하고(단계 2),  $R^1$  기(단계 3)을 도입하고, 산화시키면(단계 4), 화학식 Ic의 화합물을 수득하였다.

실시예:

본 발명은 다음의 실시예를 통하여 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물(실시예) 및 중간생성물(참조예)을 제조 방법을 설명 하나 본 발명을 이에 한정하고자 함은 아니다.

$^1\text{H}$  핵 자기 공명 스펙트럼(NMR)을 Varian Mercury-300 또는 Unity-400 또는 UnityPlus-500 또는 Inova-500 기계들을 이용하여 기록하였다. 핵 자기 공명 스펙트럼(NMR)에서, 화학적 변이 (d)는 테트라메틸실란에 대해 ppm으로 나타낸다. 약어는 다음 의미를 나타낸다. s = 단일체; d = 이중체; t = 삼중체; m = 다중체; q = 사중체; dd = 이중 이중체; ddd = 이중 이중체의 이중.

고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 Kromasil 10 micron, 100A Silica, 4.6mmID x 250 mm 컬럼에서 햅탄/THF/1,2-디클로로에탄을 이동상으로 사용하여 실시하였다.

질량스펙트럼은 Agilent 1100 시리즈 또는 MICROMASS LCT-TOF MS에서 실시하였다.

박층 크로마토그래피 (TLC)  $R_F$  값은 Merck 실리카 플레이트를 이용하여 측정하였다.

약어

CBZ- 벤질옥시 카보닐

DAST- (디에틸아미노) 설퍼 트리플루오라이드

DCM- 디클로로메탄

DMF- 디메틸포름아미드

DMSO - 디메틸설폭시드

DTT - 디티오티톨

EDCI - N-(3-디메틸아미노프로필)-N $\text{C}_6\text{H}_5$ -에틸카보디이미드 염화수소

EDTA - 에틸렌디아민테트라아세트산

EtOAc - 에틸 아세테이트

HOBT - 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물

MeOH - 메탄올

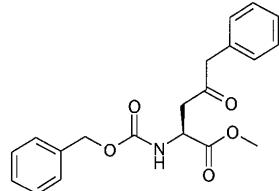
MES - 2-모폴린에탄설�ό산

PyBOP - (벤조트리아졸-1-일-옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플로오르인산염

THF - 테트라하이드로푸란

#### 참조예 1

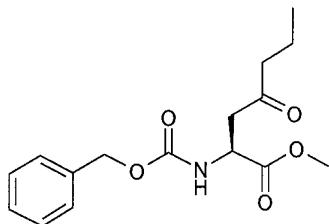
(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-5-페닐-펜타논산메틸 에스테르:



3 mL 무수 THF에 녹인 브롬화구리(I) (4.26 mmol, 611.1 mg) 혼탁액에 N<sub>2</sub> 하에서 5 mL 무수 THF에 녹인 브롬화리튬 (8.52 mmol, 740 mg) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분간 교반시키고, 다시 -78°C로 냉각시켰다. 벤질염화마그네슘 용액(THF 중 20 중량%, 4.26 mmol, 3.25 mL)에 이어서, 7 mL 무수 THF에 녹인 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-염화카보닐-프로피논산 메틸 에스테르[참조: Synth. Comm 1993, 23(18), 2511-2526] (3.59 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분간 -78 °C에서 교반시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)를 이용하여 반응을 종료시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)를 사용하여 2회 추출하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 35 g 실리카겔 상에서, EtOAc:헵탄(1:1)을 이용하여 용출시켜 정제하여, (S)-2-벤질옥시카보닐-아미노-4-옥소-5-페닐-펜타논산메틸 에스테르 (1.07 g, 84%)를 수득하였다.

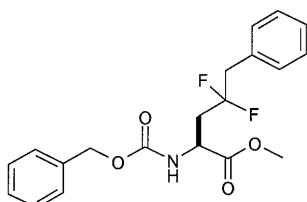
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4–7.17 (m, 10H), 5.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.7 (2xs, 5H), 3.24 (dd, J = 18.5, 4.4 Hz, 1H), 3.0 (dd, J = 18.2, 4.1 Hz, 1H); LC/MS: 100% 378 (M+ Na).

#### 참조예 2

(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-헵타논산 메틸 에스테르

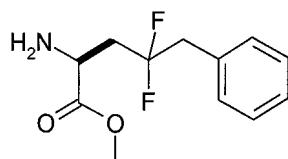
상기 참조예 1과 유사한 과정을 이용하나, 벤질염화마그네슘 대신에 프로필 염화마그네슘을 이용하여, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-헵타논산 메틸 에스테르를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.35 (m, 5H), 5.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.2 (dd, J = 18.3, 4.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 18.3, 4.1 Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC/MS: 330 (M+ Na).

참조예 3(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르:

2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-5-페닐-펜타논산메틸 에스테르 (3.310g, 9.31 mmol) 및 DAST (7 mL) 혼합물을 3일간 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석시키고, 0.5N NaOH 용액(150 mL)에 조심하여 첨가하였다. 수용성 층은 디클로로메탄 (50 mL)을 사용하여 추출하였다. 유기층은 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 110 g 실리카겔 상에서 EtOAc:헵탄(1:4, 그 다음 1:3)을 이용하여 용출시켜 정제하면, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르 (1.797g, 51.1%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 87.3 (m, 10H), 5.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 97% 400 (M+ Na).

참조예 4(S)-2-아미노-4,4-디플로오로-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르 염화수소:

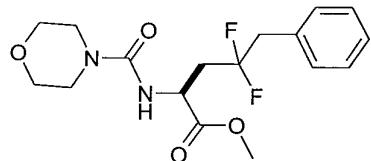
120 mL 메탄올에 녹인 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르 (7.806g, 20.68 mmol)와 디옥산에 녹인 4 M HCl(41.4 mmol, 10.3 mL) 용액을 10% Pd/C (1.0g), 50 psi에서 수소화시켰다. 8시간 후에, 10% Pd/C (1.0g)을 첨가하였다. 24 시간 후에, 셀라이트 패드 상에서 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과물을 진공에서 농축

시켰다. 생성된 연노란색 고체를 소량의 메탄올에 용해시키고, 이를 에테르 (150 mL)에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 30분간 숙성시키고, 여과시켰다. 흰색 고체를 석션하여 건조시키면, (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르 염화수소 (4.950g, 85.5%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 8.6 (b, 3H), 7.3 (m, 5H), 4.26 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.3 (t, J = 17.5 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H); LC/MS: 100% 244 (M+ 1).

#### 참조예 5

(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르:



(S)-2-아미노-4,4-디플로오로-5-페닐-펜타논산 메틸 에스테르 염화수소 (2.50g, 8.94 mmol) 및 건조디클로로메탄 (40 mL)에 녹인 디이소프로필 아민(22.3 mmol, 2.89 g)의 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에서, 모폴린 염화카보닐(13.4 mmol, 2.0 g)을 점적하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반시키고, 그 다음 물 (50 mL)로 희석시켰다. 수용성 층은 디클로로메탄 (30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 110 g 실리카겔상에서 EtOAc:헵탄(1:1, 그 다음 2:1)으로 용출시켜 정제하면 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산메틸 에스테르 (2.82g, 88.5%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3 (m, 5H), 5.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 13, 6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H). LC/MS: 100% 357 (M+ 1).

#### 참조예 6

(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산:

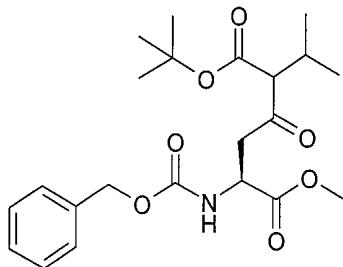


MeOH:H<sub>2</sub>O(2:1 용적, 40 mL)에 녹인 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산메틸 에스테르 (2.81 g, 7.88 mmol) 용액에 LiOH 모노수화물 (662 mg, 15.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시키고, 물(30 mL)로 희석시켰다. 진공에서 메탄올을 제거하였다. 6N HCl을 이용하여 pH를 1로 조정하였고, 수용성 층을 디클로로메탄 (2x30 mL)을 이용하여 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산(2.509g, 93%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.2 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 94% 343 (MH<sup>+</sup>)

#### 참조예 7

(S)-5-벤질옥시카보닐아미노-2-이소프로필-3-옥소-헥산디온산 1-3급-부틸 에스테르 6-메틸 에스테르:



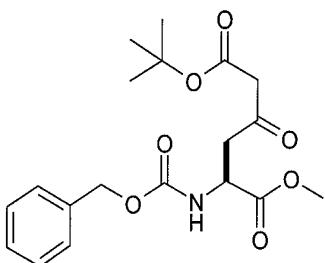
-78 °C로 냉각시킨 무수 THF (20 mL)에 녹인 디이소프로필 아민(3.53g, 34.88 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에서, n-부틸리튬 (2.5 M 헥산, 34.88 mmol, 13.95 mL)을 점액하였다. 혼합물을 30분간 -78 °C에서 교반시키고, 그 다음 THF (40 mL)에 녹인 3-메틸-부틸산 3급-부틸 에스테르 (34.88 mmol, 5.52 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 30분간 교반시키고, 그 다음 30 mL 무수 THF에 녹인 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-염화카보닐-프로피논산 메틸[참조: Synth. Comm 1993, 23(18), 2511-2526] (16.6 mmol) 용액을 점액하였다. 추가 2 시간 동안 -78 °C에서 교반시킨 후, 반응을 50 mL 1N HCl 을 이용하여 종료시키고, 실온으로 가온시켰다. 1N NaOH를 이용하여 pH를 3으로 조절하였고, THF는 진공하에서 제거하였다. 유기층을 EtOAc (2x60 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 90 g 실리카겔 상에서 EtOAc:헵탄 (1:3, 그 다음 1:2)으로 용출시켜, (S)-5-벤질옥시카보닐아미노-2-이소프로필-3-옥소-헥산디온산 1-3급-부틸 에스테르 6-메틸 에스테르 (2.417 g, 34.5%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4 (m, 5H), 5.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.06 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.45 (2s, 9H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H);

LC/MS: 100% 422 (M+ 1).

#### 참조예 8

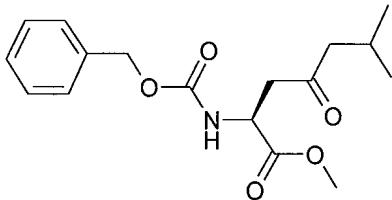
(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-헥산디온산6-3급-부틸 에스테르 1-메틸 에스테르:



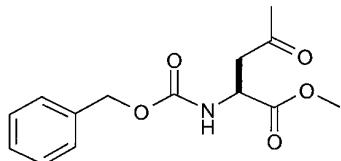
무수 테트라하이드로푸란 (17 mL)에 녹인 N-CBZ L-아스파르트산 1-메틸 에스테르 (1.00 g, 3.55 mmol) 용액에 카보닐 디이미다졸 (634.1 mg, 3.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시키고, 그 다음 모노-3급 부틸 말로네이트 마그네슘염 (1.339 g, 3.91 mmol) (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18(1), 72-74에 따라 제조됨)을 첨가하였다. 혼합물을 추가 20시간 동안 실온에서 교반시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에테르 (60 mL) 및 0.5 N HCl (60 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (50 mL)으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 35 g 실리카겔 상에서 EtOAc:헵탄 (1:1)으로 용출 정제시키면 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-헥산디온산6-3급-부틸 에스테르 1-메틸 에스테르 (1.17 g, 87%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4 (m, 5H), 5.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.32 (dd, J = 18.7, 4.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 18.5, 4.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H);

LC/MS: 93% 402 (M+ Na).

참조예 9(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-6-메틸-4-옥소-헵타논산 메틸 에스테르:

톨루엔 (20 mL)에 녹인 5-벤질옥시카보닐아미노-2-이소프로필-3-옥소-헥산디온산1-3급-부틸 에스테르 6-메틸 에스테르 (1.06 g, 2.51 mmol) 및 p-톨루렌셀론산모노수화물 (35.8 mg, 0.19 mmol) 용액을 N<sub>2</sub> 하에서 6.5시간 동안 환류 하가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 35 g 실리카겔상에서 EtOAc:헵탄(1:4)으로 용출시켜 정제하면 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-6-메틸-4-옥소-헵타논산 메틸 에스테르 (727 mg, 90%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4 (m, 5H), 5.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (dd, J = 18.3, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 18.2, 4.0 Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS: 77% 322 (MH<sup>+</sup>).

참조예 10(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-펜타논산 메틸 에스테르:

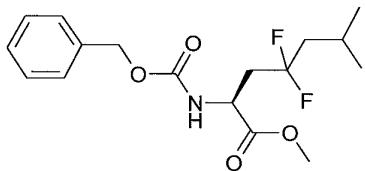
상기 참조예 9와 유사한 방법으로 실행하나, 단, 2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-헥산디온산 6-3급-부틸 에스테르 1-메틸 에스테르를 사용하여, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-펜타논산메틸 에스테르를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4 (m, 5H), 5.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 18.4, 4.3 Hz, 1H), 3.0 (dd, J = 18.4, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); LC/MS: >85% 280 (MH<sup>+</sup>).

대체 방법

0°C로 냉각된 에테르(20 mL)에 녹인 요오드화구리(I)의 혼탁액에 N<sub>2</sub> 하에서 리튬메틸 (1.6 M 용액/에테르, 21.3 mmol, 13.3 mL)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 10분간 0°C에서 교반시키고, 그 다음 -78°C로 냉각시켰다. 12 mL 무수 THF에 녹인 3.55 mmol (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-염화카보닐-프로피논산 메틸 에스테르[참조: Synth. Comm 1993, 23 (18), 2511-2526] 용액을 점적하였다. 혼합물을 30분간 -78 °C에서 교반시키고, 메탄올(2 mL)을 첨가하여 반응을 종료 시켰다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (80 mL)에 붓고, 에테르 (2x40 mL)를 이용하여 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 35 g 실리카겔상에서 EtOAc:헵탄(1:1)으로 용출시켜 정제하면, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-펜타논산 메틸 에스테르 (261 mg, 26%)을 수득하였다.

참조예 11(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-6-메틸-헵타논산 메틸 에스테르:

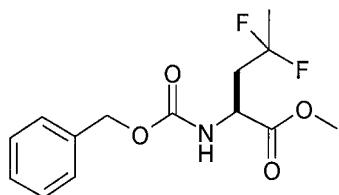


(S)-2-벤질옥시카보닐아미노-6-메틸-4-옥소-헵타논산 메틸 에스테르 (915 mg, 2.85 mmol) 및 DAST (3 mL, XS) 혼합물을 35°C에서 47시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 조심스레 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (150 mL)에 첨가하였다. 수용성 층을 디클로로메탄 (30 mL)으로 추출하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 35 g 실리카겔상에서 EtOAc:헵탄(1:4)으로 용출시켜 정제하면 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-6-메틸-헵타논산 메틸 에스테르 (156 mg, 16%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4 (m, 5H), 5.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LC/MS: 98% 366 (M+ Na).

### 참조예 12

#### (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-펜타논산 메틸 에스테르

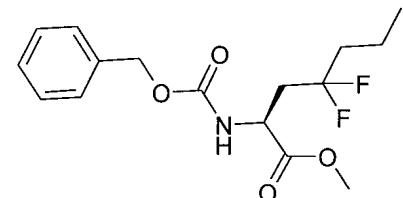


참조예 11과 유사한 과정을 이용하나, 단, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-펜타논산메틸 에스테르를 사용하여, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-펜타논산메틸 에스테르를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.4 (m, 5H), 5.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.67 (t, J = 18.8 Hz, 3H); LC/MS: 94% 324 (M+ Na).

### 참조예 13

#### (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-헵타논산 메틸 에스테르

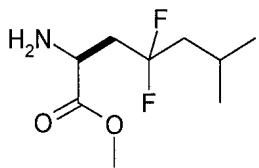


참조예 11과 유사한 과정을 이용하나 단, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4-옥소-헵타논산 메틸 에스테르를 이용하여, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-헵타논산 메틸 에스테르를 수득하였다.

LC/MS: 96% 330 (MH<sup>+</sup>), 352 (M+ Na).

### 참조예 14

#### (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-6-메틸-헵타논산 메틸 에스테르 염화수소:

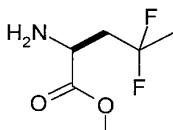


메탄올 (10 mL)에 녹인 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-6-메틸-헵타논산 메틸 에스테르(333 mg, 0.97 mmol) 및 디옥산에 녹인 4 M HCl(4 mmol, 1 mL) 용액을 10% Pd/C (150 mg), 55 psi에서 수소화시켰다. 7시간 후에, 10% Pd/C (200 mg)의 다른 일부를 첨가하고, 재수소화시켰다. 5.5 시간 후, 반응이 진행되지 않았고, 촉매를 여과시키고, 여과물을 진공하에서 농축시켜, 수소첨가반응 조건에 놓는다. 6.5시간 후에 촉매는 셀라이트 패트(Celite) 상에서 여과시켜 제거하고, 여과물을 진공에서 농축시키면, 황색의 끈적한 고체인 (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-6-메틸-헵타논산 메틸 에스테르 염화수소를 얻었다(240 mg, quant.).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.8 (b, 3H), 4.35 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LC/MS: 90% 210 (M+ 1).

#### 참조예 15

(S)-2-아미노-4,4-디플로오로-펜타논산 메틸 에스테르 염화수소:



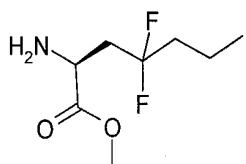
참조예 14와 유사한 과정을 이용하나, 단 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-펜타논산메틸 에스테르를 이용하여 (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-펜타논산메틸 에스테르 염화수소를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.8 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.4–2.8 (m, 2H), 1.73 (t, J = 18.9 Hz, 3H);

LC/MS: 100% 168 (M+ 1).

#### 참조예 16

(S)-2-아미노-4,4-디플로오로-헵타논산 메틸 에스테르 염화수소

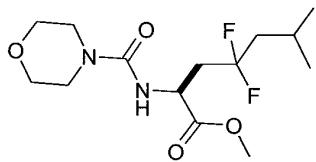


참조예 14와 유사한 과정을 이용하나 단, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-4,4-디플로오로-헵타논산 메틸 에스테르를 이용하여 (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-헵타논산 메틸 에스테르 염화수소를 수득하였다.

LC/MS: 100% 196 (MH<sup>+</sup>).

#### 참조예 17

(S)-4,4-디플로오로-6-메틸-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르:

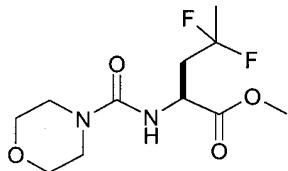


무수 디클로로메탄 (5 mL)에 녹인 (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-6-메틸-헵타논산 메틸 에스테르 염화수소 (238 mg, 0.97 mmol) 및 디이소프로필아민 (2.42 mmol, 313 mg) 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에서 염화보풀린카보닐(1.45 mmol, 218 mg)을 점액하였다. 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반시키고, 그 다음 디클로로메탄(25 mL)으로 희석시키고, 묽은 HCl (30 mL)으로 세척하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)으로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 12 g 실리카겔 상에서 EtOAc:헵탄(1:1, 그 다음 2:1)으로 용출시켜 정제시키면, (S)-4,4-디플로오로-6-메틸-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르 (206 mg, 66%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 85.2 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 13, 6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LC/MS: 90% 345 (M+ Na).

#### 참조예 18

##### (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르:

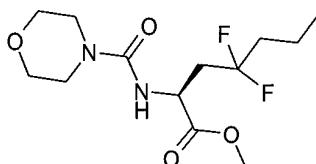


참조예 17과 유사한 과정을 이용하나 단, (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-헵타논산메틸 에스테르 염화수소를 이용하여 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산메틸 에스테르를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 85.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.37-2.55 (m, 2H), 1.67 (t, J = 18.7 Hz, 3H); LC/MS: 100% 303 (M+ Na).

#### 참조예 19

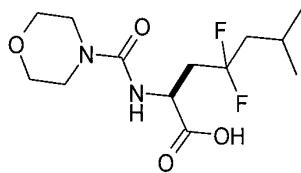
##### (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르



참조예 17과 유사한 과정을 이용하나 단, (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-헵타논산메틸 에스테르 염화수소를 이용하여 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산메틸 에스테르를 수득하였다. LC/MS: 100% 309 (MH<sup>+</sup>)

#### 참조예 20

##### (S)-4,4-디플로오로-6-메틸-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산:

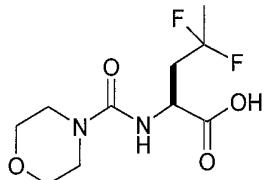


MeOH: H<sub>2</sub>O (2:1 vol, 4 mL)에 녹인 메틸 에스테르 (205mg, 0.63 mmol)의 용액에 LiOH-모노 수화물 (80 mg, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 21시간 동안 실온에서 교반시키고, 물(15 mL)로 희석시키고, 에테르(20 mL)로 추출하였다. 수용성 층의 pH를 1N HCl을 이용하여 pH를 1로 조절하고, 디클로로메탄 (2x20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키면, (S)-4,4-디플로오로-6-메틸-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타노산 (168 mg, 86%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 86.4 (b, 1H), 5.3 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.0 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LC/MS: 90% 309 (M+ 1).

### 참조예 21

(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타노산:

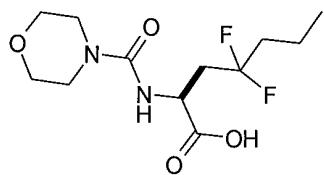


참조예 20과 유사한 과정을 이용하나 단, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타노산메틸 에스테르를 이용하여, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타노산을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 85.9 (b, 1H), 5.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.38–2.65 (m, 2H), 1.70 (t, J = 18.9 Hz, 3H); LC/MS: 100% 267 (M+ 1).

### 참조예 22

(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타노산

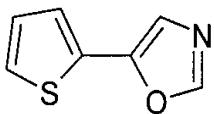


참조예 20과 유사한 과정을 이용하나 단, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타노산메틸 에스테르를 이용하면 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타노산을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 85.3 (b, 1H), 5.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.6–2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.0 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LC/MS: 83% 295 (M+ 1).

### 참조예 23

5-티오펜-2-일-옥사졸

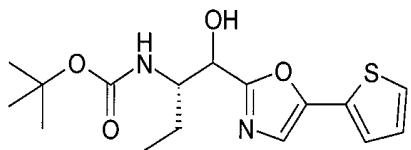


메탄올 (45 mL)에 녹인 p-톨루엔설포닐메틸 이소시아나이드 (3.0 g, 15.36 mmol) 및 티오펜-2- 카르복사알데히드(1.72 g, 15.36 mmol)의 용액에 질소(  $N_2$  )하에서 탄산 칼슘 (2.12 g, 15.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 재환류 하에 가열시키고, 그 다음 냉각시켜, 진공에서 농축시켰다(냉수조). 잔류물을 에테르 (100 mL) 와 물 (100 mL)사이에 분 배시켰다. 유기층을 물(100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 35 g 실리 카겔상에서 에틸 아세테이트: 헵탄 (1:5)으로 용출시켜 정제하면 5-티오펜-2-일-옥사졸(0.852 g, 37%)을 수득하였다.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 87.9 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (dd,  $J = 5, 3.8$  Hz, 1H); LC/MS: 100% 152 (M+ 1).

#### 참조예 24

##### {(S)-1-[하이드록시-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르

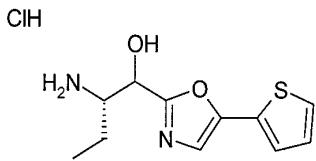


무수 THF (4 mL)에 녹인 5-티오펜-2-일-옥사졸 (0.85 g, 5.62 mmol)의 용액에 트리에틸보란 (THF 중 1.0 M, 5.62 mmol, 5.62 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45분간 교반시키고, -78°C로 냉각시키고 n-부틸리튬(1.6 M /헥산, 5.62 mmol, 3.51 mL)을 점滴하였다. 혼합물을 -78°C에서 45분간 교반시키고, 그 다음 무수 THF (3 mL)에 녹인 (1-포르 밀-프로필)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (2.81 mmol, 0.526 g) 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 4시간 동안 교반시키고, 0°C로 가온시킨 다음 30 mL 10% (vol) HOAc의 에탄올을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 90 g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트: 헵탄(1:2 그 다음 1:1)으로 용출시켜 정제시키면, 황색 오일의 {(S)-1-[하이드록시-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (363 mg, 38%)을 수득하였다.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): δ(이성체 혼합물) 7.35 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 4.0 (b, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.8-1.55 (m, 2H), 1.4 및 1.3 (2s, 9H), 1.0 및 0.9 (2t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); LC/MS: 100 339 (M+ 1).

#### 참조예 25

##### (S)-2-아미노-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일)-부탄-1-올 염화수소



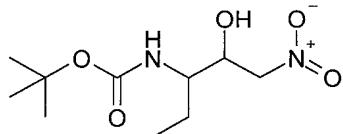
무수 디클로로메탄 (3 mL)에 녹인 {(S)-1-[하이드록시-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (361 mg, 1.07 mmol) 용액에 디옥산에 녹인 4N HCl(3.0 mL, XS)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반시키고, 진공에서 농축시키면, 그을린 색을 띤 고체로 된 (S)-2-아미노-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일)-부탄-1-올 염화수소를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.5 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.4 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (dd, J = 5, 3.6 Hz, 1H), 4.8 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (b, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.0 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

LC/MS: 100% 239 (M+ 1).

### 참조예 26

#### (1-에틸-2-하이드록시-3-니트로-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르

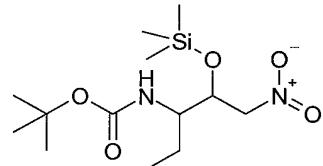


무수 THF (10 mL)에 녹인 (1-포르밀-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르 (1.0 g, 5.34 mmol) 및 에탄올의 용액에 니트로메탄 (3.91 g, 64.09 mmol)을 첨가하고, 트리에틸아민(2.70 g, 26.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 22시간 동안 실온에서 교반시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에테르 (50 mL)로 희석시키고, 농축 NH<sub>4</sub>Cl (60 mL)으로 세척하였다. 에테르층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 35 g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트: 헵탄 (1:3)으로 용출시키면 밝은 황색의 오일성 고체인 목적하는 알코올 (1.09 g, 82%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 84.2–4.8 (m, 4H), 3.15–3.8 (m, 2H), 1.69–1.6 (m, 2H), 1.47 (2xs, 9H), 1.02 및 1.0 (2xt, J = 7.1 Hz, 3H) LC/MS: 2 이성체, 총 100% 149 (M-BOC+ 1).

### 참조예 27

#### (1-에틸-3-니트로-2-트리메틸실라닐옥시-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르

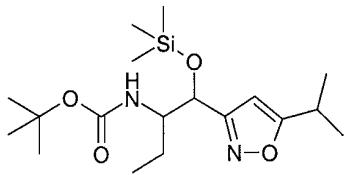


무수 디클로로메탄 (25 mL)에 녹인 (1-에틸-2-하이드록시-3-니트로-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르 (1.83 g, 7.37 mmol) 및 트리에틸아민(1.49 g, 14.75 mmol)의 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에서 염화트리메틸실릴(1.20 g, 11.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반시켜, 40 mL 디클로로메탄으로 희석시키고, 물(40 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다 잔류물을 110 g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트: 헵탄 (1:4)으로 용출시켜 정제시키면, 무색 오일인 (1-에틸-3-니트로-2-트리메틸실라닐옥시-프로필)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (1.505 g, 86%) 을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 84.4–4.65 (m, 4H); 3.55 (m, 1H), 1.2–1.7 (m, 11H), 0.98 (2xt, J = 7.4 Hz, 3H), 0.13 (2s, 9H); LC/MS: 2 이성체, 전체 100% 221 (M-BOC+ 1).

### 참조예 28

#### {1-[(5-օ]소프로필-이속사졸-3-일)-트리메틸실라닐옥시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르



무수 톨루엔(15 mL)에 녹인 (1-에틸-3-니트로-2-트리메틸실라닐옥시-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르 (918 mg, 2.86 mmol), 1,4-페닐렌 디이소시아네이트(1.38 g, 8.5 mmol) 및 3-메틸-1-부탄(586 mg, 8.5 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub>

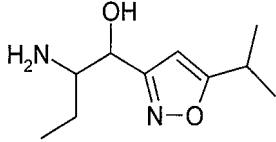
하에서 트리에틸아민(10 방울)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 바이알 내에서 28시간 동안 50°C가 되도록 가열한 후에, 실온으로 냉각시켰다. 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 추가 2시간 동안 교반시키고, 여과시켰다. 여과물을 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 35g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트: 햅탄(1:5)으로 용출시켜 정제하면, 무색의 오일인 {1-[(5-이소프로필-이속사졸-3-일)-트리메틸실라닐옥시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (764 mg, 72%) 을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 86.0 (2s 1H), 4.4–4.9 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2–1.6 (m, 17H), 1.0 (m, 3H), 0.11 및 0.1 (2xs, 9H); LC/MS: 2 이성체, 전체 67% 271 (M-BOC+ 1).

### 참조예 29

#### 2-아미노-1-(5-이소프로필-이속사졸-3-일)-부탄-1-올 염화수소

CH<sub>3</sub>

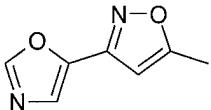


무수 디클로로메탄 (5 mL)에 녹인 {1-[(5-이소프로필-이속사졸-3-일)-트리메틸실라닐옥시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르의 용액에 N<sub>2</sub> 하에서 디옥산에 녹인 4M HCl(5.0 mL, XS) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반시키고, 그 다음 진공에서 농축시켜, 그을린 색을 띤 고체인 아민염 (475 mg, 99%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 86.25 (2xs, 1H), 5.0 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.8 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 1.5–1.7 (m, 2H), 1.3 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 1.0 (t, J = 6.7 Hz, 3H); LC/MS: 100% 199 (M+ 1).

### 참조예 30

#### 5-메틸-3-옥사졸-5-일-이속사졸



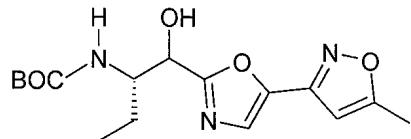
디이소부틸알루미늄 수화물(1.0M in DCM, 25.5ml, 25.5 mmol)을 20분에 걸쳐 35 ml 무수 염화 메틸렌에 녹인 메틸-5-메틸이속사졸-3-카복실레이트 (3.0 gm, 21.3 mmol) 용액에 -78°C에서 교반시키면서 한방울씩 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 5.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 -40°C가 되게 한 후, 얼음(60 gm)으로 반응을 종료시켰다. 이중 상 혼합물을 실온으로 따뜻하게 만든 후, 타르트레이트 칼륨 나트륨 테트라 수화물 (100 ml 포화 수용액)을 첨가하였다. 이중 층을 분리하여, 수용성 층은 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키면, 흰색 고체인 5-메틸-이속사졸-3-카르바알데히드(1.3 gm)을 수득하였다.

P--톨루엔설포닐 메틸 이소시아나이드 (1.75 gm, 8.97 mmol) 및 탄산칼륨 (1.24 gm, 8.97 mmol)을 35 ml 무수 메탄올에 녹인 5-메틸-이속사졸-3-카바알데히드(1.0 gm, 8.97 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 재환류시켰다 ( $90^{\circ}\text{C}$ ). 반응을 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (100 ml) 및 물(200 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하였고, 수용성 층은 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 소금물 및 물로 세척하였고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키면 황색을 띤 고체로 된 상기 표제 화합물 5-메틸-3-옥사졸-5-일-이속사졸 (1.25gm)을 수득하였다.

LC/MS: 87%, 238 (M+ 1)

### 참조예 31

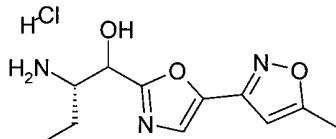
((S)-1-{하이드록시-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일]-메틸}-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르



트리에틸보란(1M / THF, 12 ml, 12 mmol)을 40 ml 무수 테트라하이드로푸란에 녹인 5-메틸-3-옥사졸-5-일-이속사졸 (1.8 gm, 12 mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분간 교반시켰다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, nBuLi (2.5M 헥산 중, 4.8 ml, 12 mmol) 을 한방울씩 첨가하여, 혼합물을 15분간  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시켰다. 15 ml 무수 테트라하이드로푸란에 녹인 (S)-1-포르밀-프로필)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (898.7 mg, 4.8 mmol) 용액을 한 방울씩 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시키고, 그 다음  $-30^{\circ}\text{C}$ 로 따뜻하게 한 다음 아세트산 에탄올(4%, 250 ml)로 2시간 동안 교반시키면 반응이 종료되면서 반응물의 온도가 실온이 되었다. 반응물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (250 ml)에 용해시키고, 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과시키고, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 실리카겔에서 염화메틸렌 및 에틸 아세테이트로 용출시키면, 옅은 황색 고체인 상기 표제의 화합물 ((S)-1-{하이드록시-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일]-메틸}-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르(830 mg)을 수득하였다. LC/MS 100%, 338 (M+ 1)

### 참조예 32

(S)-2-아미노-1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일]-부탄-1-올; 염화수소

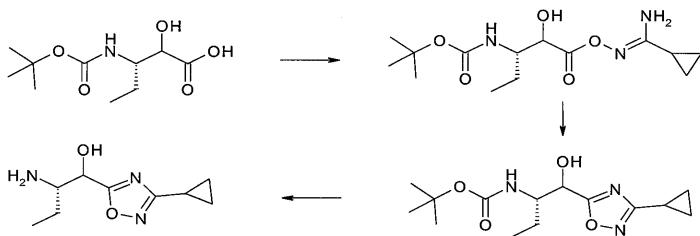


염화수소 (4M/ 1,4-디옥산, 3.3 ml)을 10 ml 염화메틸렌에 녹인 ((S)-1-{하이드록시-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일]-메틸}-프로필)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (0.75 gm, 2.22 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응물을 디에틸 에테르 (50 ml)로 희석시키고, 실온에서 추가 한 시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시켜, 황색을 띤 고체로 된 상기 표제 화합물인 (S)-2-아미노-1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일]-부탄-1-올; 염화수소 (0.75 gm)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR [(CD)<sub>3</sub>SO]: δ 8.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H), LC/MS 100%, 238 (M+ 1)

### 참조예 33

(S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올

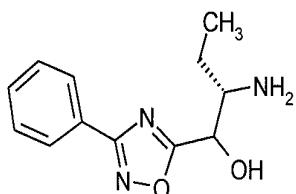


디클로로메탄 (20mL)에 녹인 (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-2-하이드록시-펜타논산(2.00g, 8.57mmol) 및 N-하이드록시-시클로프로판카르복스아미딘(1.03g, 10.29mmol)의 용액을 0°C에서 교반시키고, 1.25 당량의 N-시클로헥실카보디이미드-N'-메틸 폴리스티렌(1.70mmol/g, 6.30g, 10.72mmol)을 분량으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 온도는 15°C로 유지시키면서 질소 하에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 수지는 디클로로메탄으로 세척시키고, 여과물은 진공하에서 건조시켰다 [LC/MS m/z=338 (M+ H+ Na)]. 잔류물을 테트라하이드로푸란 (20mL)에 용해시키고, 마이크로웨이브 반응기(Smith Creator) 160°C에서 3분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 기화시켜 건조시켰다 [LC/MS m/z=320 (M+ H+ Na)]. 잔류물을 디클로로메탄 (50mL)에 용해시키고, 실온에서 교반시키면서 디클로로메탄에 녹인 50% 트리플로오르아세트산 50mL 용액을 한방울씩 첨가하였다. 3시간 후 반응물을 진공하에서 기화시켜 건조시키고, 다시 50mL 디클로로메탄에 용해시켰다. 실리사이클 트리아민-3을 3당량 첨가하고, 하룻밤 동안 실온에서 혼합물을 교반시켰다. 혼합물을 여과시키고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 진공하에서 기화시켜 1.04g (전체 61%)을 수득하였다. [LC/MS m/z=198 (M+ H)]

또는, BOC 보호기는 HCl 디옥산으로 보호기를 제거하여 (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올 염화수소를 수득하였다.

#### 참조예 34

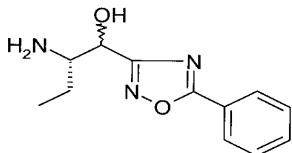
##### (S)-2-아미노-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올



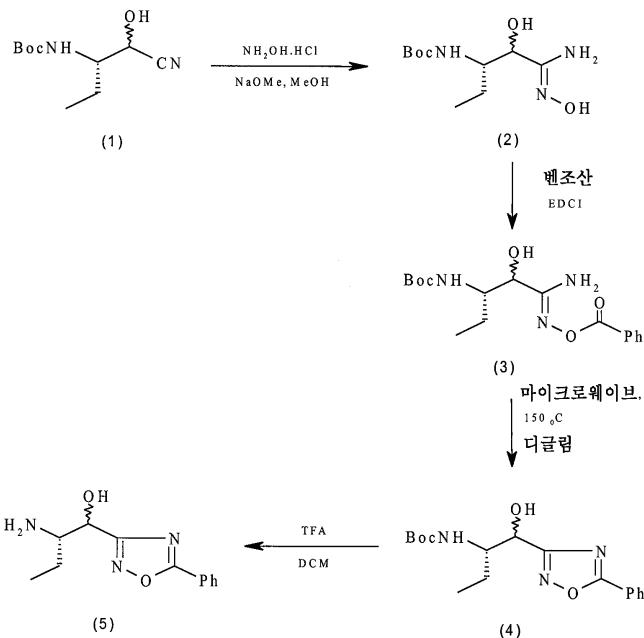
디클로로메탄 (40mL)에 녹인 (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-2-하이드록시-펜타논산(2.00g, 8.57mmol) 및 N-하이드록시-벤자아미딘 (1.3g, 9.5mmol)의 용액을 0°C에서 교반시켰다. N-시클로헥실카보디이미드-N'-메틸 폴리스티렌(1.90mmol/g, 6g, 11.4mmol)을 분량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 한 시간 동안 질소하에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 수지는 디클로로메탄으로 세척하고, 여과물을 진공하에서 기화시켜 건조시켰다. [LC/MS m/z=352 (M+ H<sup>+</sup>), 296 (M+ H<sup>+</sup>-이소부텐)]. 잔류물을 테트라하이드로푸란 (20mL)에 용해시키고, 마이크로웨이브 반응기 (Smith Creator)를 이용하여 180°C에서 3분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 기화시켜 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬크로마토그래피(5% 내지 65%의 구배 에틸 아세테이트 헵坦으로 용출)를 통하여 정제하면, 흰색 고체인 생성물 [LC/MS m/z=356 (M+ Na<sup>+</sup>), 234 (M+ H<sup>+</sup>-Boc)]을 수득하였다.

생성물을 디클로로메탄 (45mL)에 용해시키고, 트리플로오르아세트산 (5mL)을 첨가하였다. 2시간 후에 반응물을 진공에서 기화시켜 건조시켰다. 잔류물을 50mL 디클로로메탄에 다시 용해시켰다. 실리사이클 트리아민-3 (9.9g, 39mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 여과시키고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 진공에서 농축시키면, 흰색 고체로 된 (S)-2-아미노-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올 (775mg, 38%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12–8.06 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 3H), 4.93 & 4.75 (2xd, J= 5Hz & 3.5Hz, 1H), 3.25 & 3.11 (2xm, 1H), 1.78–1.42 (2xm, 2H), 1.04 & 1.01 (2x t, J= 7.5Hz, 3H). [LC/MS m/z=234 (M+ H)].

참조예 35(S)-2-아미노-1-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올

다음의 반응 단계에 따라 합성하였다:

{(S)-1-[하이드록시-(N-하이드록시카르밤이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (2)

메탄올 (80ml)에 녹인 (2-시아노-1-에틸-2-하이드록시-에틸)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (9.53g, 44mmol) 용액을 0°C로 냉각시키고, 메탄올 (80ml)에 녹인 하이드록실아민염화수소 (3.05g, 44mmol) 용액 및 25% 메톡시드 나트륨 메탄올 (10.2ml) 용액으로 연속적으로 처리하였다. 0°C에서 5 분간 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반시키고, 그 다음 기화시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하여, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 감압하에서 기화시켰다. 잔류 황색 오일을 mplc시키는데, 에틸 아세테이트 및 햅탄 혼합물로 용출시키면, 흰색 고체인 {(S)-1-[하이드록시-(N-하이드록시카르밤이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (3.5g)을 수득하였다. MS: MH<sup>+</sup> 248.

{1-[하이드록시-(N-벤조일옥시카르밤이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (3)

디클로로메탄 (125ml)에 녹인 {1-[하이드록시-(N-하이드록시카르밤이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (2) (2.5g, 10mmol) 용액을 벤조산(1.36g, 11mmol), EDCI (2.14 g, 11mmol), HOBT (1.37g, 10mmol) 및 트리에틸아민(1.35mL, 11mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 그 다음 물로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에서 기화시켰다. 잔류물을 mplc시키는데, 1% 트리에틸아민 2:3 v/v 에틸 아세테이트 및 햅탄 혼합물로 용출시켜 황색 고체인 {1-[하이드록시-(N-벤조일옥시카르밤이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (850mg)을 수득하였다. MS: MH<sup>+</sup> 352.

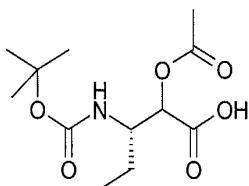
2-아미노-1-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올 (5)

디글립에 녹인 화합물(3) (1.5g, 4.3mmol) 용액을 150°C에서 마이크로웨이브 반응기(Smith Creator, S00219)를 이용하여 40분간 가열하였다. Genevac 기화기, 80°C에서 진공하에서 용매를 3시간 동안 기화시키면 갈색 고체를 수득하였다. 이를 디클로로메탄 (40ml)에서 취하고, 실온에서 2시간 동안 트리플로오르아세트산으로 처리하였다. 감압하에서 용매를 기화시켜 건조시키고, 물에서 정제안된 생성물을 취하여 DCM으로 세척하고, 수용층은 1M NaOH 용액으로 염기화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 감압하에서 기화시켜 얇은 갈색 고체인 2-아미노-1-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올 (300mg)을 수득하였다.

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.14–8.10 (m, 2H), 7.59–7.47 (m, 3H), 4.83 & 4.65 (d,  $J= 5\text{Hz}$ , 1H), 3.18–3.05 (2m, 1H), 1.71–1.20(m, 2H), 1.05–0.97 (2xt,  $J= 7.2\text{Hz}$ , 3H).

### 참조예 36

#### (S)-2-아세톡시-3-3급-부톡시카보닐아미노-펜타논산

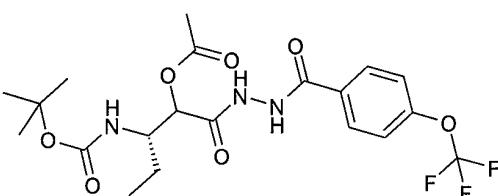


페리딘 (5 ml), 4-(디메틸아미노)페리딘 (0.01 g) 및 아세트산 무수물(11 mmol, 1.12 g)을 디클로로메탄 (150 ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 0°C로 냉각시켰다. (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-2-하이드록시-펜타논산(10 mmol, 2.33 g, A)을 한번 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시켰다. 1M 염산(250 ml)을 첨가하고, 혼합물을 분별 깔대기로 옮겼다. 상을 분리시키고, 수용상을 에틸 아세테이트 (200 ml)를 이용하여 3회 추출시켰다. 복합된 유기 상을 물(200 ml)과 소금물(100 ml)을 이용하여 2회 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 용매를 기화시켜 (S)-2-아세톡시-3-3급-부톡시카보닐아미노-펜타논산 (2.535 g, 92 %)을 수득하였다.

MS: m/z=298 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 276 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

### 참조예 37

#### 아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[N'-(4-트리플로오르메톡시-벤조일)하이드라지노카보닐]-부틸 에스테르

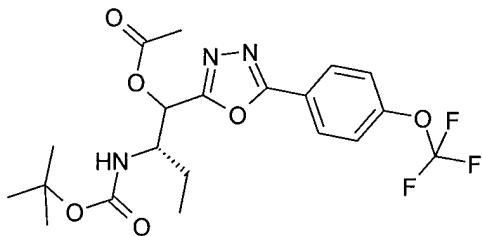


(S)-2-아세톡시-3-3급-부톡시카보닐아미노-펜타논산(1.82 mmol, 0.5 g, A)을 30 ml 디클로로메탄에 용해시켰다. N-시클로헥실카보디이미드-N'-메틸폴리스티렌 (3.64 mmol, 1.92 g, B)에 첨가시키고, 생성된 반응 혼합물을 2분간 교반시켰고, 4-(트리플로오르메톡시)벤조산 하이드라지드(1.65 mmol, 0.363 g, C)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 16 시간 후에, LC/MS 분석에서 하이드라지드가 여전히 나타났다. 폴리스티렌 메틸이소시아네이트(1.65 mmol, 1.15 g)를 첨가하여 8시간 동안 연속 교반시켰다. 반응 혼합물을 석션하에서 여과시키고, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 황색 포말형태의 아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[N'-(4-트리플로오르메톡시-벤조일)하이드라지노카보닐]-부틸 에스테르를 얻었다(0.5 g, 64 %). LC/MS 분석에서 여전히 하이드라지드가 나타났다.

MS: m/z= 500 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 478 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

참조예 38

아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-부틸 에스테르



상기에서 수득된 아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[N'-(4-트리플로오르메톡시-벤조일)-하이드라지노카보닐]-부틸 에스테르를 5부분으로 분할하여 각각을 별도로 다음과 같이 처리하였다:

아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[N'-(4-트리플로오르메톡시-벤조일)-하이드라지노카보닐]-부틸 에스테르 (0.21 mmol, 0.1 g)을 THF (5 ml)에 용해시키고, 용액은 Smith 마이크로웨이브 합성기 반응 용기 내로 여과시켰다. 폴리스티렌 상에서 2-3급-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸페하이드로-1,2,3-디아자포스포린(1.05 mmol, 0.456 g, 2.3 mmol/g 로딩) 및 염화 p-톨루엔설폰 (0.25 mmol, 0.048 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 합성기를 이용하여 10분간 150°C에서 가열시켰다(고정된 유지 시간).

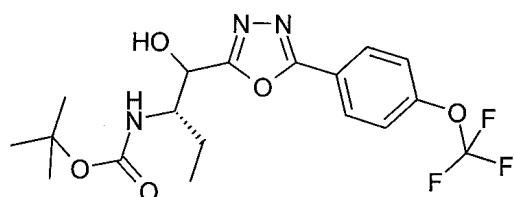
결합된 반응 혼합물을 석션 하에서 여과시키고, 수지를 300 ml 에틸 아세테이트로 세척하였다. 복합된 여과물을 감압하에 서 농축시켰다.

조 생성물은 플래쉬 크로마토그래피 (Biotage Horizon, 25M 컬럼, 캐플렛 상에 적하된 조 생성물, 유속 분당 17 ml, 12 ml/분획, 헵탄에 녹인 0% 에틸 아세테이트 내지 헵탄에 녹인 30 % 에틸 아세테이트 용액 120 ml, 헵탄에 녹인 30 % 에틸 아세테이트 헵탄 240 ml, 헵탄에 녹인 30-50 % 구배의 에틸 아세테이트 60 ml, 헵탄에 녹인 50 % 에틸 아세테이트 300 ml) 를 이용하여 정제시키면 아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-부틸 에스테르 (0.28 g, 58 %)를 수득하였다.

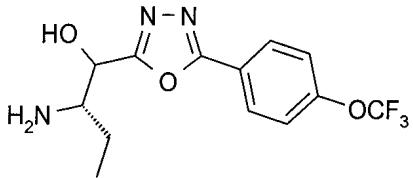
MS: m/z= 460 (M+ H<sup>+</sup>)

참조예 39

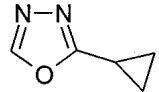
((S)-1-{하이드록시-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-메틸}-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르



아세트산 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-부틸 에스테르 (0.61 mmol, 0.28 g)을 THF (10 ml)과 물(10 ml)로 된 혼합물에 용해시켰다. 수산화리튬 수화물 (1.22 mmol, 0.051 g)을 첨가시키고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 기화시키고, 잔류물을 300 ml 에틸 아세테이트와 50 ml 물과 함께 분별 깔대기로 옮겼다. 상들을 분리시키고, 유기상을 소금물(100 ml)로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘 상에 건조시켰다. 용매를 감압하에서 기화시키고, 진공하에서 건조시켜 황색 오일인 ((S)-1-{하이드록시-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-메틸}-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르를 얻었다(0.225 g , 89 %) MS: m/z= 440 (M+ Na<sup>+</sup>), 418 (M+ H<sup>+</sup>)

참조예 40(S)-2-아미노-1-(5-p-톨일-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄-1-올

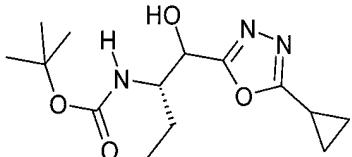
((S)-1-{하이드록시-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-메틸}-프로필)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (0.54 mmol, 0.225 g) 을 디클로로메탄 (9 ml)에 용해시키고, 트리플로오르아세트산 (1 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 기화시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml)에 다시 용해시키고, 실리사이클 트리아민(5.4 mmol, 1.47 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60시간(1주일 이상) 교반시켰다. 반응 혼합물을 석션하에서 여과시키고, 용매를 기화시키면 (S)-2-아미노-1-(5-p-톨일-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄-1-올 (0.164 g, 96 %)을 수득하였다. MS: m/z= 318 (M+ H<sup>+</sup>)

참조예 412-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸

시클로프로판카복실산메틸 에스테르 (10g, 0.1 mol) 및 하이드라진 수화물 (7.3 mL, 0.15 mol) 혼합물을 28시간 동안 재환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에서 기화시키고, 그 다음 용매는 톤투엔과 함께 공비제거(azeotropic removal)를 통하여 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 NaCl로 세척하였다. 유기상은 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에서 기화시키면 시클로프로판카복실산하이드라지드(4.36g, 44%)를 수득하였다.

시클로프로판카복실산하이드라지드 (31.35g, 0.31 mol), 트리메틸 오르토포르메이트(300 mL) 및 p-톨루렌설폰산모노수화물 (200 mg)의 혼합물을 재환류 하에 밤새 가열하였다. 과량의 트리메틸오르소포르메이트 및 메탄올을 증류를 통하여 제거하였다. 잔류물을 진공 증류시키면 2-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸 (22g, 64%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.24(s, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.15 (m, 4H). LCMS: 100%, 111 (MH<sup>+</sup>).

참조예 42{1-[(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르

무수 THF (100 mL)에 녹인 2-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸 (2.16g, 19.6 mmol) 용액을 -78°C로 냉각시켰다. <sup>n</sup>BuLi (1.6M /헥산, 12.3 mL, 19.6 mmol)을 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 40분간 -78°C에서 교반시켰다. MgBr<sub>2</sub>.OEt<sub>2</sub> (5.0692g, 19.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 -45°C로 가온시킨 후, 1.5시간 동안 당해 온도에서 교반시켰다. (1-포르밀-프로필)-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (3.7g, 19.6 mmol)의 THF (40 mL) 용액을 첨가시켰다.

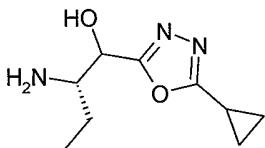
반응 혼합물을  $-20^{\circ}\text{C}$ 로 가온시킨 후, 3.5시간 동안 그 온도에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 복합된 유기 추출물을 포화  $\text{NaCl}$  용액으로 세척시키고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 기화시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 에틸 아세테이트 및 햅탄 혼합물로 용출시키면, {1-[5-시클로프로필-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (2.83g, 49%)을 수득하였다.

LCMS: 298 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 참조예 43

(S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄-1-올; 화합물과 트리플로오로-아세트산

TFA

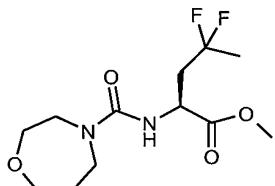


디클로로메탄 (20 mL)에 녹인 {1-[5-시클로프로필-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (2.83g, 9.95 mmol), 트리플로오르 아세트산 (5 mL)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시켜, 감압하에서 농축 건조시키면, (S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄-1-올; 화합물과 플로오로-아세트산을 수득하였다.

LCMS: 100% 198 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 참조예 44

(S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-펜타논산 메틸 에스테르.

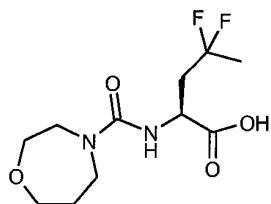


트리포스포젠을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시킨 후, 디클로로메탄(10 mL)에 용해시킨 S-2-아미노-4, 4-디플로오로-펜타논산염화수소 (1.00g, 4.90 mmol) (참조예 실시예 15), 디이소프로필에틸 아민(1.88 mL, 10.80 mmol) 혼합물을 주사기 펌프를 이용하여 1시간에 걸쳐 한방울씩 첨가시켰다. 추가 15분간 교반시킨 후에, 호모모폴린 염화수소 (0.67g, 4.90 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(1.90 mL, 10.90 mmol) 혼합물의 디클로로메탄 (10 mL) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온(RT)에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 기화시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 1M  $\text{KHSO}_3$  (2x 10 mL), 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 소금물로 세척시켰다. 유기물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과시키고, 농축시키면 엘은 황색 오일을 수득하였다. 조악한 물질을 20 g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트:헵탄 구배 50-100%로 용출시켜 정제하였다. 흰색 고체의 (S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-펜타논산메틸 에스테르를 수득하였다(0.40g, 28%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.12 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (dd,  $J = 12.0, 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (m, 7H), 3.55 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.66 (t,  $J = 18.7 \text{ Hz}$ , 3H).

LC/MS: 295, 100%, ( $\text{M}+ \text{H}$ ), 317 ( $\text{M}+ \text{Na}$ )

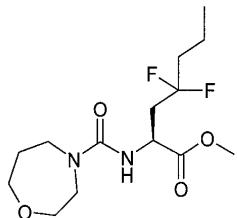
#### 참조예 45

(S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-펜타논산

(S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-펜타논산메틸 에스테르 (0.38g, 1.29mmol)을 테트라하이드로푸란/메탄올 (15mL/10mL)에 용해시키고, 물(5mL)에 용해시킨 수산화리튬(35mg, 1.40mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 교반시키고, 그 다음 진공에서 메탄올/테트라하이드로푸란을 제거하였다. 잔류물을 6M 황산(0.25mL)으로 산성화시키고, 디클로로메탄 (3x 20 mL)으로 추출시키고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시키면, 흰색 고체인 (S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-펜타논산을 얻었다(0.36g, 99%).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d6) δ 12.6 (bs, 1H), 6.60 (d, 8.3 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (t,  $J = 19.2$  Hz, 3H).

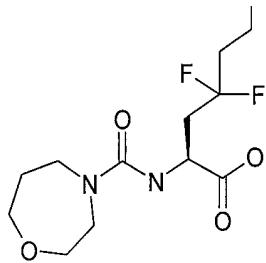
LC/MS: 100% 281 ( $\text{M} + \text{H}$ )

참조예 46(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르

아세토니트릴(130 ml)에 녹인 중탄산나트륨(5.25g), p-니트로 염화포름산염(5.03g, 25 mmol) 혼합물에 질소하에서 (S)-2-아미노-4,4-디플로오로-헵타논산 메틸 에스테르 염화수소 (5.79g, 0.025 mol)을 첨가하고, 5시간 동안 실온에서 교반시켰다. 호모모폴린 염화수소 (3.61g, 26.25 mmol) 및 트리에틸 아민(12.5 ml)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매는 감압하에서 기화시키고, 조악한 물질을 물 (150 ml)과 에틸 아세테이트 (200 ml)사이에 분배하였다. 유기층을 분리시키고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  용액(150 ml), HCl (150 ml), 소금물(150 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 감압하에서 기화시켰다. 조악한 물질은 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 v/v 1:1 내지 8:2 에틸 아세테이트 헵탄에 이어 에틸 아세테이트로 용출시켜, 연황색 오일의 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르 (4.8g)을 수득하였다.

LC/MS: 323 ( $\text{M} + \text{H}$ )

참조예 474,4-디플로오로-2-[[1,4]옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-헵타논산

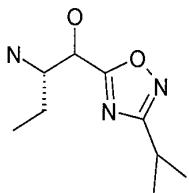


상기 참조예 45와 유사한 방법을 이용하나, 단 4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 메틸 에스테르를 이용하여, 4,4-디플로오로-2-[(1,4]옥사제판-4-카보닐)-아미노]-헵타논산을 수득하였다.

LC/MS: 309 (M+ H)

#### 참조예 48

(S)-2-아미노-1-(3-이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올

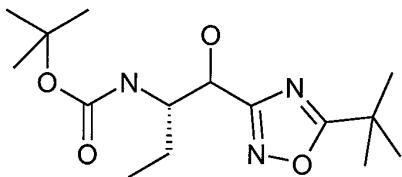


참조예 33과 유사한 방법으로 제조하였다.

LCMS: 200 (M+ H)

#### 참조예 49

{(S)-1-[(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급 부틸 에스테르

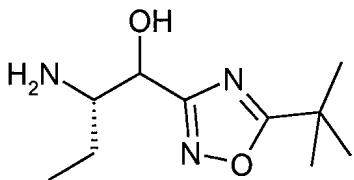


디클리(2 ml)에 녹인 {(S)-1-[하이드록시-(N-하이드록시카르bam이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (235mg, 0.95 mmol)을 트리메틸아세트산 무수물(0.212 ml, 1.04 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 170°C에서 5분간 Emrys Optimizer 마이크로웨이브(Personal Chemistry)에서 가열하였다. 용매를 높은 진공하에서 기화시켰다. 수득된 조약한 물질을 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 에틸 아세테이트 및 헵탄(1:4) 혼합물로 용출시켜 정제하면 갈색 오일의 {(S)-1-[(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급 부틸 에스테르를 수득하였다(100 mg) (부분입체이성질체 혼합물).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.92–4.69 (m, 2H), 4.05–3.85 (m, 1H), 3.57–3.41 & 3.32–3.15 (2xbs, 1H), 1.73–1.48 (m, 2H), 1.45 & 1.44 (2xs, 9H), 1.43 & 1.39 (2xs, 9H), 0.99 & 0.96 (2xt, J=7.5Hz, 3H).

MS : 314 (M+ H).

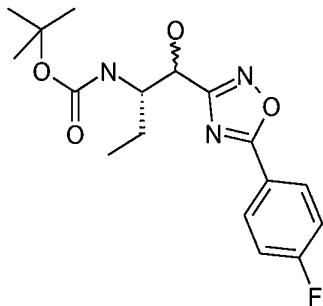
#### 참조예 50

(S)-2-아미노-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올

염화 메틸렌 (20 ml)에 녹인 {(S)-1-[5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-하이드록시-메틸}-카르바민산3급 부틸 에스테르 (2.11 g, 6.72 mmol) 용액을 트리플로오르아세트산(5.18 ml, 67.25 mmol)으로 처리하고, 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압하에서 기화시켰다. 잔류물을 염화 메틸렌 (100 ml)에 용해시키고, PS-트리스아민 (Argonaut Technologies (5.38g, 20.18 mmol, 3.75 mmol/g loading)으로 처리한 후, 반응물을 실온에서 4시간 교반시 키고, 여과시키고, 여과물을 기화시키면, 오렌지 색 오일로 된 (S)-2-아미노-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올 (975 mg) (부분입체이성질체 혼합물)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.73 & 4.58 (2xd, J=5Hz, 1H), 3.12–3.00 (m, 1H), 2.64–2.31 (bs, 3H), 1.69–1.44 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.99 & 0.97 (2xt, J=7.5Hz, 3H).

MS : 214 (M+ H).

참조예 51(S)-1-{[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-하이드록시-메틸}-프로필-카르바민산3급-부틸 에스테르

염화메틸렌(80ml)에 녹인 4-플로오르 벤조산(1.70g, 0.012mol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소 (2.12g, 0.011mol) 혼탁액을 (S)-1-[하이드록시-(N-하이드록시카르bam이미돌일)-메틸]-프로필-카르바민산 3급-부틸 에스테르 (3g, 0.012mol) 및 트리에틸아민(1.54ml, 0.011mol)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 그 다음, 40ml 염화메틸렌으로 희석시키고, 포화 수용성 중탄산염 용액(30ml), 물 (30ml), 소금물 (30ml)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매는 감압하에서 기화시켰다. 잔류물을 플래쉬크로마토그래피를 이용하여, 에틸 아세테이트 및 햅탄(2:1)혼합물로 용출시켜 정제시키면, 회백색 고체(2.20g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.10–7.95 (m, 2H), 7.16–7.00 (m, 2H), 5.43–5.24 (m, 2H), 5.22–5.05 (m, 1H), 5.01–4.85 (m, 1H), 4.50–4.39 (m, 1H), 3.80–3.60 (m, 1H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H).

MS : 370 (M+ H).

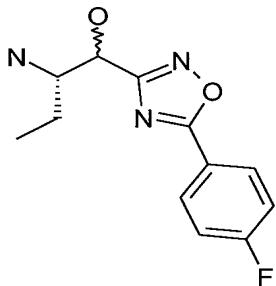
상기에서 수득된 240 mg 고체 화합물(0.65 mmol)을 디글립(5ml)에 넣고, 마이크로웨이브(Smith Creator, S00219)에서 160 °C에서 18분간 가열하였다. 용매는 고 진공에서 기화시켰다. 수득된 조악한 물질을 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 에틸 아세테이트 및 햅탄 (1:4) 혼합물로 용출시키면, 백색 고체인 (S)-1-{[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-하이드록시-메틸}-프로필-카르바민산3급-부틸 에스테르를 얻었다(148mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.16–8.09 (m, 2H), 7.25–7.12 (m, 2H), 4.98–4.73 (m, 2H), 4.13–3.87 (m, 1H), 3.82–3.35 (m, 1H), 1.80–1.52 (m, 2H), 1.46 & 1.34 (2xs, 9H), 1.02 & 0.99 (2xt, J=7.5Hz, 3H).

MS : 352 (M+ H).

### 참조예 52

(S)-2-아미노-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-부탄-1-올



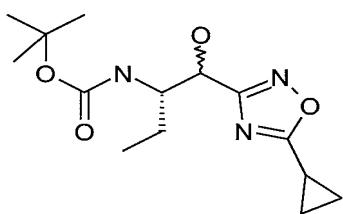
상기 참조예 50 와 유사한 과정을 이용하지만 (S)-1-{[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-하이드록시-메틸}-프로필)-카르바민산3급-부틸 에스테르를 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.18–8.05 (m, 2H), 7.26–7.12 (m, 2H), 4.92 & 4.73 (2xd, J=5Hz, 1H), 3.27–3.05 (m, 1H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.59–1.41 (m, 1H), 1.02 & 1.00 (2xt, J=7.5Hz, 3H).

MS : 252 (M+ H).

### 참조예 53

{(S)-1-[(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르



염화메틸렌(150ml)에 녹인 (S)-1-[하이드록시-(N-하이드록시카르bam이미돌일)-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (6.12g, 24.78mmol)의 혼탁액을 트리에틸아민(3.46ml, 24.82mmol)으로 처리하고, 0°C로 냉각시켰다. 그 다음 염화시클로프로필 카보닐 (2.25ml, 24.79mmol)을 한방울씩 첨가하였다. 반응물을 1시간 45분간 실온에서 교반시켰다. 150ml 염화메틸렌으로 희석시키고, 물(40ml), 포화 수용성 중탄산염(20ml), 물 (20ml)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에서 용매를 기화시키면 백색 고체(7.16g)를 수득하였다.

MS : 338 (M+ Na).

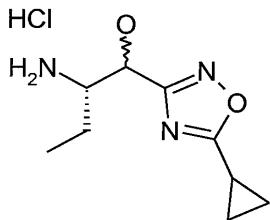
디옥산(150ml)에 녹인 상기 수득된 화합물 (7.45g, 0.024mol) 용액을 15시간 동안 재환류하에서 가열시켰다. 용매를 감압하에서 기화시키고, 잔류물을 플래쉬크로마토그래피를 이용하여 에틸 아세테이트 및 헵탄 혼합물로 용출시켜 정제하면, 엷은 황색 고체인 (S)-1-[(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (5g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.94–4.74 (m, 2H), 3.97 & 3.85 (2xm, 1H), 3.62 & 3.48 (2xbs, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.72–1.42 (m, 2H), 1.44 & 1.39 (2xs, 9H), 1.26–1.18 (m, 4H), 0.98 & 0.95 (2xt, J=7.4Hz, 3H).

MS : 298 (M+ H).

#### 참조예 54

(S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올 HCl 염



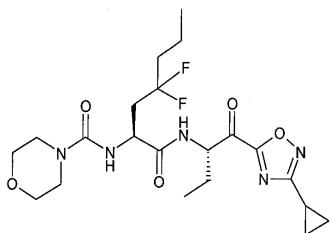
디옥산 중 4N HCl에 녹인(43ml, 0.172mmol) {(S)-1-[(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필}-카르바민산3급-부틸 에스테르 (3.41g, 0.011mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 용매는 감압하에서 기화시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 에테르 혼합물을 이용하여 가루로 만들었다. 그 다음 여과시켜, 갈색 고체인 (S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올 HCl 염 (2.47g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.21 (bs, 2H), 5.37 & 5.14 (2xd, 1H), 3.88 & 3.73 (2xm, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.92–1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.08 & 1.06 (2xt, J=7.4Hz, 3H).

MS : 198 (M+ H).

#### 실시예 1

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드



건조 디클로로메탄 (5 mL)에 녹인 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산(104 mg, 0.35 mmol), (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올 염화수소 (86.7 mg, 0.37 mmol) 및 디이소프로필 아민(219 mg, 0.42 mmol) 혼합물을 용액에 PyBOP (113 mg, 0.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 진공에서 기화시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), 묽은 HCl (30 mL)로 세척한 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 12 g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트: 헵탄 (2:1 그 다음 1:0)으로 용출시켜, 백색 고체인 모폴린-4-카복실산(1-{1-[(3-시클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일}-3,3-디플로오로-헥실)-아미드 (146 mg, 88%)을 수득하였다. LC/MS에서는 2가지 이성체가 나타났다, 총 100% M+ 1 474.

무수 디클로로메탄 (3 mL)에 녹인 모폴린-4-카복실산(1-{1-[(3-시클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일}-3,3-디플로오로-헥실)-아미드 (145 mg, 0.31 mmol) 용액에 N2하에서 데스-마틴 폐리오디난 (15중량% 용액/ 디클로로메탄, 1.73 g, .061 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 포화

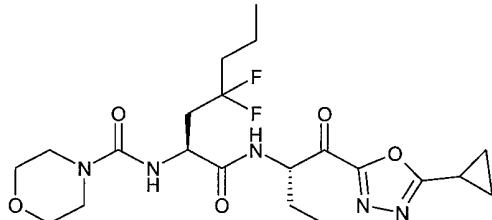
$\text{NaHCO}_3$  (30 mL)에 녹인  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (193 mg, 1.22 mmol)의 용액을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 수용성 층을 디클로로메탄 (2x30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 12 g 실리카겔상에서 에틸 아세테이트: 햅탄 (1:1 그다음 2:1)으로 용출시키면 그을린 색을 띤 고체로 된 원하는 케톤(119 mg, 81%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 87.4 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 13.1, 6.9$  Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H);

LC/MS: 28% 512 ( $\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}$ ) 및 68% 494 ( $\text{M} + \text{Na}$ ).

## 실시예 2

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드



PyBOP (171.73 mg, 0.33 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.0575 ml, 0.33mmol) 및 (S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄-1-올; 화합물과 트리플로오로-아세트산 (0.30 mmol) 를 (S)-4,4-디플로오로-2-[모 폴린-4-카보닐]-아미노]-헵타논산 (88.29 mg, 0.30 mmol)의 무수 염화 메틸렌 (4 ml) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 수용성 중탄산나트륨으로 급냉시키고, 염화메틸렌으로 2회 추출시킨 후, 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에서 기화시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카겔상에서 이용하는데, 염화 메틸렌과 에틸 아세테이트 혼합물로 용출시키면, 흰색 고체인 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일}-3,3-디플로오로-헥실}-아미드 (87 mg)을 수득하였다. LC/MS 97%, 474 ( $\text{M} + 1$ ).

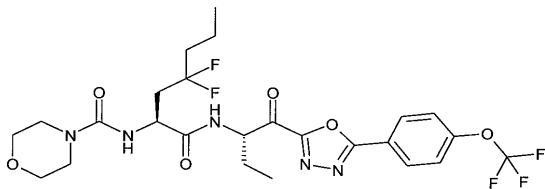
데스-마틴 페리오디난 (15중량% in DCM, 0.79 gm, 0.28 mmol)을 무수 염화메틸렌(10 ml)에 녹인 모폴린-4-카복실산( $\text{S}$ )-1- $\{\text{S}$ -1-[(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일}-3,3-디플로오로-헥실)-아미드 (67 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응물에 수용성  $\text{NaHCO}_3$  중  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (110.68 mg, 0.70 mmol)을 첨가하여 급냉시켰다. 유기층을 분리시켜, 수용성 부분은 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 컬럼크로마토그래피를 실리카상에서 실시하는데, 염화메틸렌 및 에틸 아세테이트 혼합물로 용출시키면, 백색 분말로 된 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드 (48 mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 87.52 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.18 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.50-2.22 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.98 (t+ t, 6H).

LC/MS 95%, 472 ( $\text{M} + 1$ ).

## 실시예 3

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1- $\{\text{S}$ -1-[(5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-헥실)-아미드.



PyBOP(68.69 mg, 0.13 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.023 ml, 0.13mmol 및 (S)-2-아미노-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-부탄-1-올(38.0 mg, 0.12 mmol)를 무수 염화 메틸렌(4 ml)에 녹인(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산(34 mg, 0.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 수용성  $\text{NaHCO}_3$ 으로 급냉시키고, 염화메틸렌으로 2회 추출시킨 후, 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 감압하에서 기화시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카겔상에서 이용하는데, 염화 메틸렌과 에틸 아세테이트 혼합물로 용출시키면, 흰색 고체인 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-{하이드록시-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-메틸}-프로필카바모일)-헥실]-아미드(61 mg)을 수득하였다. LC/MS 71%,  $M+ 1 = 594$

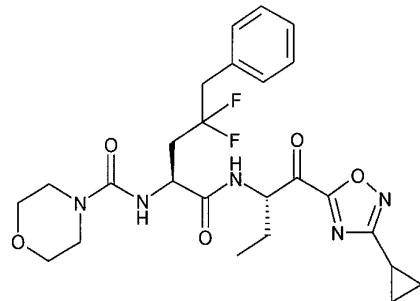
데스-마틴 폐리오디난(15중량% in DCM, 0.58 gm, 0.21 mmol)을 무수 염화메틸렌(8 ml)에 녹인 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-{하이드록시-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-메틸}-프로필카바모일)-헥실]-아미드(61 mg, 0.10 mmol) 용액에 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응물에 수용성  $\text{NaHCO}_3$  중  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (81.43 mg, 0.50 mmol) 용액을 첨가하여 급냉시켰다. 유기층을 분리시켜, 수용성 부분은 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카상에서 실시하는데, 염화메틸렌 및 에틸 아세테이트 혼합물로 용출시키면, 백색 분말로 된 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-[5-(4-트리플로오르메톡시-페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-카보닐]-프로필카바모일)-헥실]-아미드(39 mg)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.25 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 5.36 (m, 1H), 5.16 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.06 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).

LC/MS: 96%, 592 ( $M+ 1$ ).

#### 실시예 4

모폴린-4-카복실산[(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드

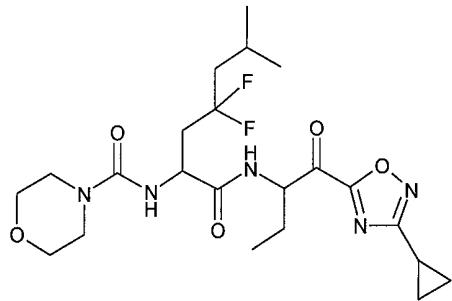


상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산[(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.3 (m, 6H), 5.25 (m, 1H), 5.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.7 (dd, J = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.8 Hz, 2H), 2.4–2.1 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC/MS: 35% 560 (M+ H<sub>2</sub>O+ Na) 및 65% 542 (M+ Na).

### 실시예 5

모폴린-4-카복실산{1-[1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-5-메틸-헥실}-아미드



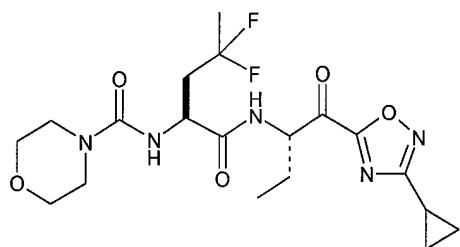
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-6-메틸-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 및 (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올을 이용하여 모폴린-4-카복실산{1-[1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-5-메틸-헥실}-아미드를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.6 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 13, 7.2 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.1 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

LC/MS: 26%, 526 (M+ H<sub>2</sub>O+ Na) 및 74%, 508 (M+ Na).

### 실시예 6

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드



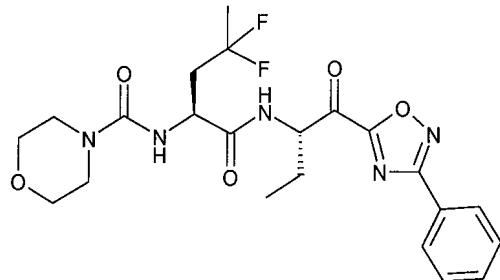
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 13, 7.4 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.67 (t, 18.7 Hz, 3H), 1.1 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

LC/MS: 37% 484 ( $M + H_2O + Na$ ) 및 63% 484 ( $M + CH_3CN$ ).

### 실시예 7

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[ $(S)$ -1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드



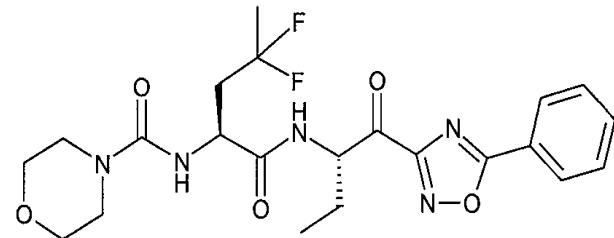
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, ( $S$ )-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타논산 및 ( $S$ )-2-아미노-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올을 이용하여, 열은 갈색 고체인 모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[ $(S)$ -1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드를 수득하였다.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 8.15 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.5 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 5.2 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 13.2, 7.8$  Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.66 (t, 18.7 Hz, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);

LC/MS: 37% 520 ( $M + H_2O + Na$ ) 및 63% 502 ( $M + Na$ ).

### 실시예 8

모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[ $(S)$ -1-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드



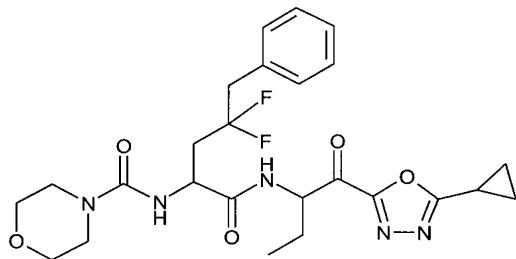
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, ( $S$ )-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타논산 및 ( $S$ )-2-아미노-1-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로-1-[ $(S)$ -1-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드를 수득하였다.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 8.2 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 5.4 (dd,  $J = 12.2, 7$  Hz, 1H), 5.3 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.7 (dd,  $J = 13, 7.3$  Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.67 (t, 18.7 Hz, 3H), 1.0 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

LC/MS: 6% 520 ( $M + H_2O + Na$ ) 및 94% 502 ( $M + Na$ ).

### 실시예 9

모폴린-4-카복실산{1-[1-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드:



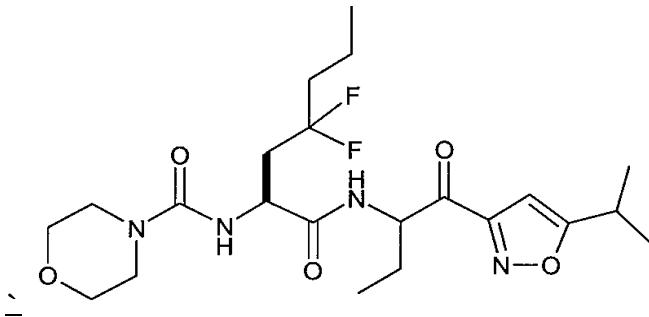
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄-1-올 트리플로오르 아세트산염을 이용하여, 모폴린-4-카복실산{1-[1-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.3 (m, 6H), 5.27 (m, 1H), 5.0 (d, J = 7.0 Hz, 1H major), 4.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H minor), 4.7 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.3 Hz, 2H), 2.4-2.2 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

LC/MS: 12% 560 (M+ H<sub>2</sub>O+ Na) 및 83% 542 (M+ Na).

실시예 10

모폴린-4-카복실산{3,3-디플로오로-1-[1-(5-이소프로필-이속사졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-헥실}-아미드:



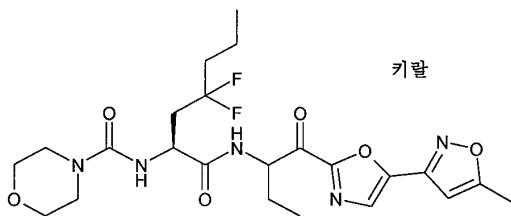
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올 염화수소 대신에, 2-아미노-1-(5-이소프로필-이속사졸-3-일)-부탄-1-올 염화수소를 이용하여, 백색 고체인 모폴린-4-카복실산{3,3-디플로오로-1-[1-(5-이소프로필-이속사졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-헥실}-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8ca 2:1 이성체 혼합물 7.4 (b, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H major), 5.2 (d, J = 7.2 Hz, 1H minor), 4.7 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.95 (m, 6H);

LC/MS: 100% 473 (M+ 1).

실시예 11

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-{1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일}-헥실)-아미드



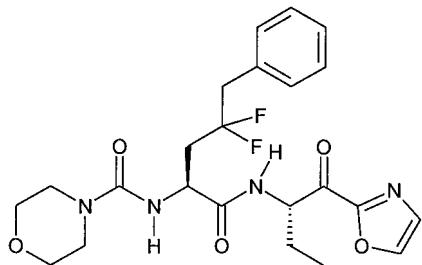
상기 실시예 3과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 및 (S)-2-아미노-1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-일]-부탄-1-올; 염화수소를 이용하여, 백색 고체인 모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-[1-[5-(5-메틸-이속사졸-3-일)-옥사졸-2-카보닐]-프로필카바모일]-헥실)-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.78 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.08-0.94 (2xt, 6H).

LC/MS: 99%, 512 (M+ 1).

### 실시예 12

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-4-페닐-부틸)-아미드



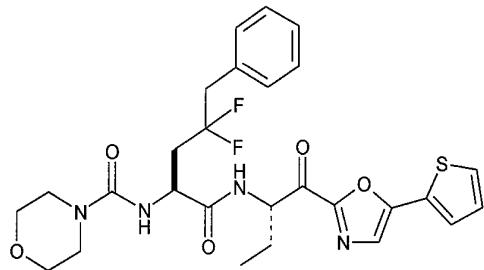
상기 실시예 2와 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-옥사졸-2-일-부탄-1-올 염화수소를 이용하여, 모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-[(S)-1-(옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-4-페닐-부틸)-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.86 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.08 (d, J = 9Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.22 (t, J= 17Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.95 (t, J= 9Hz, 3H);

LC/MS: 97%, 479 (M+ 1).

### 실시예 13

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-4-페닐-1-[(S)-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-부틸)-아미드



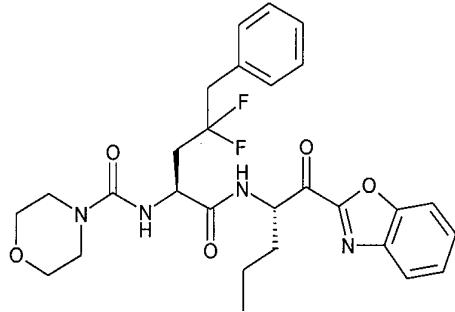
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-일)-부탄-1-올 염화수소를 이용하여, 모폴린-4-카복실산{(S)-3,3-디플로오로오로-4-페닐-1-[(S)-1-(5-티오펜-2-일-옥사졸-2-카보닐)-프로필카바모일]-부틸}-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.53 (dd, J = 3.6, 1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 5, 3.6 Hz, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.7 (dd, J = 13, 7.4 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

LC/MS: 100% 561 (M+ 1).

#### 실시예 14

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드



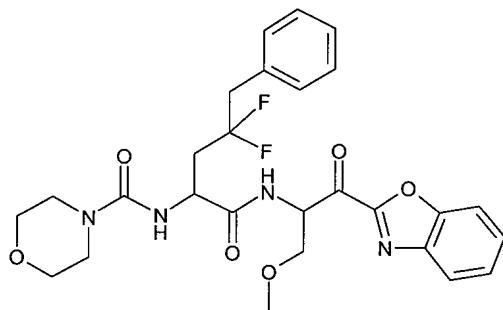
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-벤조옥사졸-2-일-펜坦-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.9 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.6 (m, 1H), 5.05 (d, J = 7Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (t, J= 16.8 Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 0.94 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

LC/MS: 100% 543 (M+ 1).

#### 실시예 15

모폴린-4-카복실산[1-(2-벤조옥사졸-2-일-1-메톡시메틸-2-옥소-에틸카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드



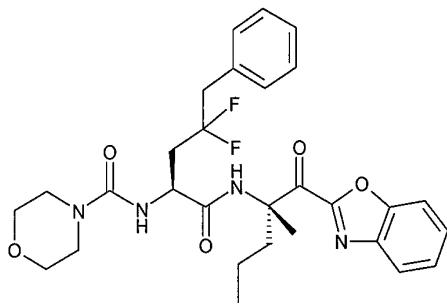
상기 실시예 1과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[모폴린-4-카보닐]-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-벤조옥사졸-2-일-3-메톡시-프로판-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산[1-(2-벤조옥사졸-2-일-1-메톡시메틸-2-옥소-에틸카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 87.9 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.7 (m, 1H), 5.1 (d,  $J = 7$  Hz, 1H major), 5.05 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H minor), 4.8 (m, 1H), 4.26 (dd,  $J = 9.7$ , 3.5 Hz, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 16.2$  Hz, 2H), 2.4 (m, 2H);

LC/MS: 94% 545 ( $M + 1$ ).

## 실시예 16

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[  
(S)-1-(베조옥사졸-2-카보닐)-1-메틸-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드



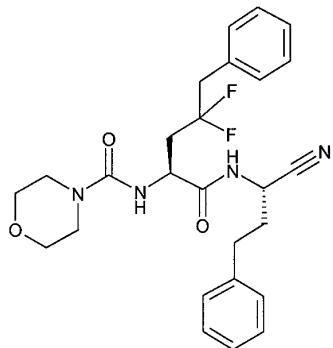
DMF에 녹인 (S)-2-아미노-1-벤조옥사졸-2-일-2-메틸-펜탄-1-온 염화수소 (80.6 mg, 0.3 mmol), (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산(0.102 mg, 0.3 mmol), EDCI (69 mg, 0.36 mmol), HOBT (48.6 mg, 0.36 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민(0.2 mL) 혼합물의 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 차가운 1N HCl, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척한 후, 다시 포화  $\text{NaCl}$  용액으로 세척하였다. 유기상은 황산마그네슘상에서 건조시키고, 용매는 감압하에서 기화시켜, 정제안된 산물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여, 에틸 아세테이트 및 헵탄 혼합물로 용출시켜, 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(벤조옥사졸-2-카보닐)-1-메틸-부틸카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드 (82%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 87.8 (d,  $J = 7.8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 (dt,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.43 (dt,  $J = 8, 1.2$  Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 4.9 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.1 (t,  $J = 16.8$  Hz, 2H), 2.2 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.9 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);

LC/MS: 100% 557 ( $M + 1$ ).

## 실시예 17

**모풀린-4-카복실산 [((S)-1-((S)-1-시아노-3-페닐-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드**



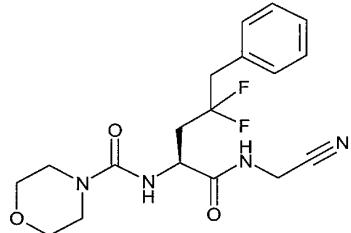
실시예 1에서 제공하는 PyBOP 결합 방법을 실시하나, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-4-페닐-부티로니트릴 염화수소를 이용하여 모폴린-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-시아노-3-페닐-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.2 (m, 10H), 5.1 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 2H);

LC/MS: 100 % 485 (M+ 1).

#### 실시예 18

##### 모폴린-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드

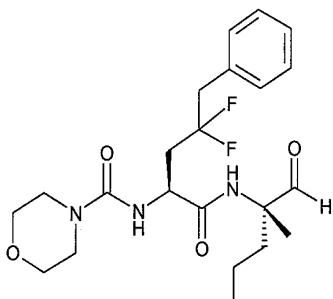


실시예 1에서 제공하는 PyBOP 결합 방법을 실시하나, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 아미노-아세토니트릴 염화수소를 이용하여, 모폴린-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸]-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 87.95 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 5.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.7 (dd, J = 12.7, 7.2 Hz, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.3 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 83 % 403 (M+ Na).

#### 실시예 19

##### 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-포르밀-1-메틸-부틸카바모일)-4-페닐-부틸]-아미드



DMF (2mL)에 녹인 (S)-2-아미노-2-메틸-펜탄-1-올 염화수소 (104.4 mg, 0.67 mmol), (S)-4,4-디플로오로-2-[((모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산(231 mg, 0.67 mmol), EDCI (154 mg, 0.8 mmol), HOBT (108 mg, 0.8 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민(0.23 mL) 혼합물 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 차가운 1N HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척한 후, 다시 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기상은 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 용매는 감압하에서 기화시켜, 조악한 산물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여, 에틸 아세테이트 및 헵탄 혼합물로 용출시켜, 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-하이드록시메틸-1-메틸-부틸카바모일)-4-페닐-부틸]-아미드 (223 mg, 75%)을 수득하였다.

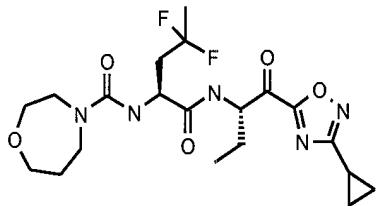
DCM (5 mL)에 녹인 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-하이드록시메틸-1-메틸-부틸카바모일)-4-페닐-부틸]-아미드 (217 mg) 및 데스-마틴 폐리오디난(15% DCM, 2 eq.) 혼합물의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 반응물에 티오황산나트륨 포화 NaHCO<sub>3</sub>용액을 첨가하여 급냉시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하여, 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 용매는 감압하에서 기화시켰다. 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여, 에틸 아세테이트-헵탄 혼합물로 용출시키면, 모폴린-4-카복실산[(S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-포르밀-1-메틸-부틸카바모일)-4-페닐-부틸]-아미드 (83 mg, 38%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 89.3 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.0 (s, 1H), 5.0 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13, 7.3 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.2 (m, 2H), 0.9 (t, J = 7.3 Hz, 3H);

LC/MS: 100% 440. (M+ 1)

#### 실시예 20

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸]-아미드



무수 디클로로메탄 (12 mL)에 녹인 (S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-펜타논산 (97 mg, 0.35 mmol), (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올 염화수소 (83 mg, 0.36 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(121 mL, 0.70 mmol) 혼합물의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디아미드 염화수소 (66 mg, 0.35 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 (47 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석시키고, 묽은 HCl (30 mL)로 세척한 후, 다시 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 12 g 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트: 헵탄 (구배 50 - 100 %)로 용출시키면, 무색의 유리질 고체인 페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-하이드록시-메틸)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸]-아미드 (120 mg, 75 %)을 수득하였다. LC/MS 100% 460 (M+ H).

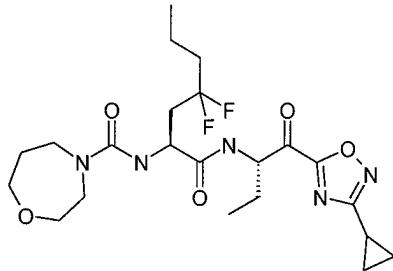
무수 디클로로메탄 (20 mL)에 녹인 페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-부틸]-아미드 (110 mg, 0.24 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에서 데스-마틴 폐리오디난(143 mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 그 다음 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 반응물을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.26M, 2 mL) 용액으로 급냉시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)으로 세척하였다. 수용성 층을 디클로로메탄 (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축

시켰다. 잔류물을 12 g 실리카겔상에서 에틸 아세테이트: 헵탄 (구배 50-100%)로 용출시켜, 백색 고체인 페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-부틸}-아미드(82 mg, 75%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 67.52 (d, 6.2H), 5.28 (m, 1H), 5.05 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (t, J = 18.8 Hz, 3H), 1.15 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.5Hz, 3H); LC/MS: 97% 458 (M+ H).

실시예 21

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{((S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드



상기 실시에 20과 유사한 방법을 이용하나, (S)-4,4-디플로오로-2-{([1,4]옥사제판-4-카보닐)-아미노}-헵타논산 및 (S)-2-아미노-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올 염화수소를 이용하여, 백색 고체인 퍼하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드(98mg, 65%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.6 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.10 (d, J=7.5 Hz, 1H),

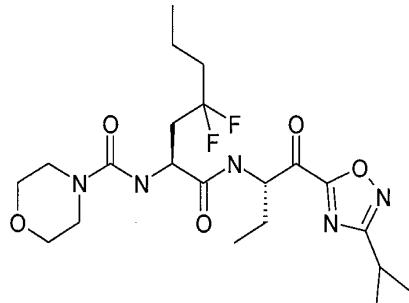
4.65 (dd, J=14, J=7.5 Hz, 1H), 3.75 ( m, 6H), 3.55 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 6H);

LC/MS: 70% 486 ( $M + 1$ ) 및 30% 504 ( $M + 1 + H_2O$ ).

## 실시예 22

모폴린-4-카복실산{(S)-1-[(S)-1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-

프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드



상기 실시예 20과 유사한 방법을 이용하나, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 및 (S)-2-아미노-1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-부탄-1-올을 이용하여, 백색 고체인 모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실)-아미드(122mg, 71%)을 수득하였다.

1H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 87.5 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.25 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H),

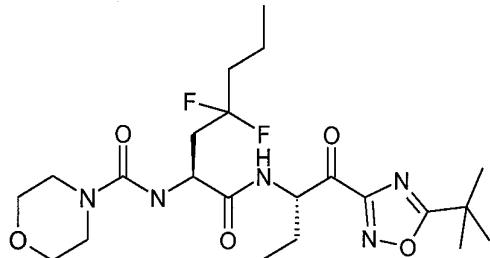
4.65 (dd,  $J=13, 7.0$  Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.35 (m, 2H),

2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (d,  $J=7$  Hz, 6H), 0.9 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H);

LC/MS: 72% 474 ( $M+1$ ) and 28% 492 ( $M+1+\text{H}_2\text{O}$ ).

### 실시예 23

모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실)-아미드



디메틸포름아미드 (6 ml)에 녹인 (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산(175 mg, 0.60 mmol)의 용액을 (S)-2-아미노-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올 (240 mg, 1.13 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우라늄 헥사플로오르인산염 (226 mg, 0.59 mmol) 및 디이소프로필틸아민(0.104 ml, 0.60 mmol)로 연속적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 고진공하에서 기화시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 넣고, 1N 염산, 포화 수용성 중탄산염 용액, 물로 세척시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 용매를 감압하에서 기화시켰다. 섬광 실리카 (10g 컬럼)에서 에틸 아세테이트 및 햅탄 (2:1) 혼합물로 용출시켜 정제시키면, 갈색 오일의 모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실)-아미드 (60 mg)을 수득하였다.

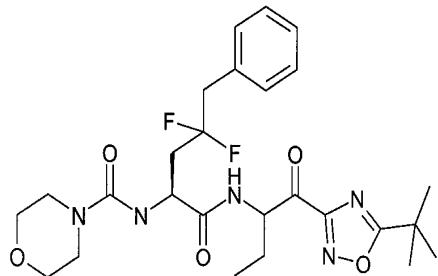
MS : 490 ( $M+H$ ).

염화메틸렌(3 ml)에 녹인 모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-하이드록시-메틸]-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실)-아미드 (57 mg, 0.117 mmol)의 용액을 데스-마틴 페리오디난(59 mg, 0.139 mmol)으로 처리하고, 실온에서 90분간 처리하였다. 반응 혼합물을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액(0.26M)으로 세척시키고, 포화 중탄산염 수용액 및 물로 세척시킨 후,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 후에 용매를 감압하에서 기화시켰다. 잔류물을 플래시크로마토그래피를 이용하여 에틸 아세테이트 및 햅탄 (1:1) 혼합물로 용출시키면, 회백색 고체인 모폴린-4-카복실산((S)-1-[(S)-1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실)-아미드(41 mg)을 수득하였다.

MS : 488 ( $M+H$ ).

### 실시예 24

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸)-아미드



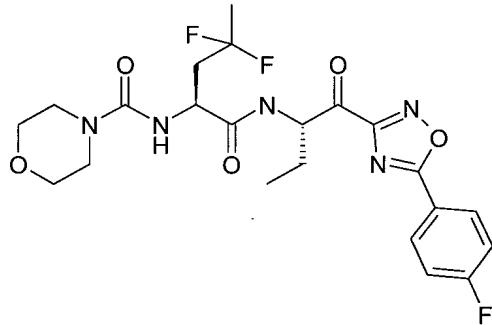
상기 실시예 23과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-[5-(3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-3급-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드를 수득하였다 (7:3 부분입체이성질체 혼합물).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36–7.19 (m, 5H), 7.15 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.03 & 4.96 (2xd, J=7Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.76–3.59 (m, 4H), 3.45–3.26 (m, 4H), 3.18 (t, J=16.8Hz, 2H), 2.52–2.18 (m, 2H), 2.17–1.94 (m, 1H), 1.88–1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.93 (t, J=7.4Hz, 3H).

MS : 536 (M+ H).

### 실시예 25

모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드



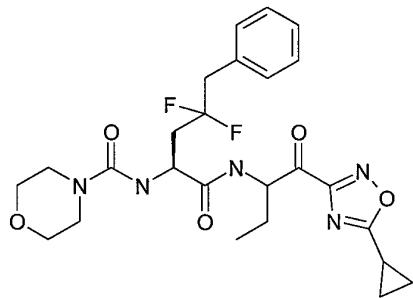
상기 실시예 23과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-부탄-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산((S)-3,3-디플로오로-1-((S)-1-[5-(4-플로오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐]-프로필카바모일}-부틸)-아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.21 (m, 2H), 7.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.07 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.75–3.64 (m, 4H), 3.44–3.33 (m, 4H), 2.58–2.28 (m, 2H), 2.22–2.04 (m, 1H), 1.96–1.79 (m, 1H), 1.66 (t, J=18.8Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.4Hz, 3H).

MS : 498 (M+ H).

### 실시예 26

모폴린-4-카복실산((S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸)-아미드



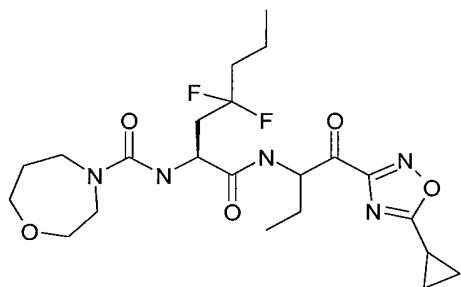
상기 실시예 23과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-5-페닐-펜타논산 및 (S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올을 이용하여, 모폴린-4-카복실산{(S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-4-페닐-부틸}-아미드를 수득하였다(3:1 부분임체이성질체 혼합물).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36–7.20 (m, 5H), 7.14 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.02 & 4.96 (2xd, J=7Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.73–3.61 (m, 4H), 3.43–3.28 (m, 4H), 3.18 (t, J=16.5Hz, 2H), 2.48–2.21 (m, 3H), 2.14–1.98 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 1H), 1.38–1.21 (m, 4H), 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H).

MS : 520 (M+ H).

#### 실시예 27

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드



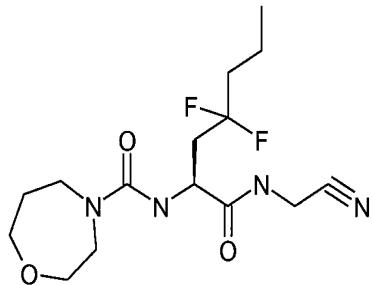
상기 실시예 23과 유사한 과정을 이용하지만, (S)-4,4-디플로오로-2-[(페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카보닐)-아미노]-헵타논산 및 (S)-2-아미노-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-부탄-1-올을 이용하여, 페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산{(S)-1-[1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카보닐)-프로필카바모일]-3,3-디플로오로-헥실}-아미드를 수득하였다(5:1 부분임체이성질체 혼합물).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.44 & 7.39 (2xd, J=7.3Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.05 & 4.98 (2xd, J=6.5Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.79–3.73 (m, 4H), 3.59–3.53 (m, 4H), 2.47–2.23 (m, 3H), 2.15–1.76 (m, 6H), 1.57–1.43 (m, 2H), 1.38–1.26 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H).

MS : 486 (M+ H).

#### 실시예 28

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드

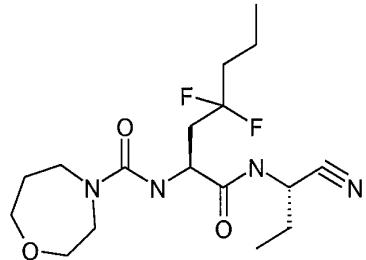


DCM (10 ml)에 녹인 폴리스티렌 결합된 카보디이미드 (570mg, 0.73 mmol) 및 4,4-디플로오로-2-[[[1,4]옥사제판-4-카보닐]-아미노]-헵타논산(135 mg)의 혼탁액을 10분간 교반시켰다. HOBT (60mg)을 첨가하고, 10분간 교반시켰다. 아미노 아세토니트릴 염화수소 (34 mg) 및 트리에틸 아민(52 uL)의 DCM (5ml) 혼탁액을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반시켰다. PS-트리스아민(493 mg)을 첨가시키고, 2시간 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 여과후에, 여과물을 DCM으로 회석시키고, 물로 세척한 후 감압하에서 기화시킨 후, 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 에틸 아세테이트 헵탄 혼합물로 용출시키면, 백색 고체인 페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-(시아노메틸-카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드를 수득하였다.

LCMS : 100% 347 (M+ H)

#### 실시예 29

페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-시아노-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드

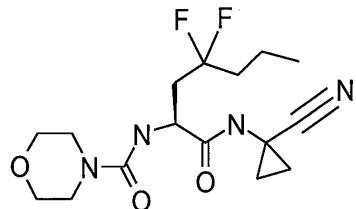


상기 실시예 28과 유사한 과정을 이용하지만, 4,4-디플로오로-2-[[[1,4]옥사제판-4-카보닐]-아미노]-헵타논산 및 (S)-2-아미노-부티로니트릴 염화수소를 이용하여, 페하이드로-1,4-옥사제핀-4-카복실산[(S)-1-((S)-1-시아노-프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드를 제조하였다.

LCMS : 100% 375 (M+ H).

#### 실시예 30

모폴린-4-카복실산[(S)-1-(1-시아노-시클로프로필카바모일)-3,3-디플로오로-헥실]-아미드



(S)-4,4-디플로오로-2-[(모폴린-4-카보닐)-아미노]-헵타논산과 1-아미노-시클로프로판카보니트릴 염화수소를 결합제로 TOTU 를 이용하고, 염기로 디이소프로필 에틸아민을 이용하여 반응시켜 제조하였다.

LCMS : 359 (M+ H)

실시예 31카텝신 S 검사

다양한 농도의 테스트 화합물의 용액을  $10 \mu\text{l}$  디메틸설폐시드(DMSO)에서 제조하여, 검사 완충액( $40 \mu\text{l}$ ; MES, 50 mM (pH 6.5); EDTA, 2.5 mM; NaCl, 100 mM, 0.5 mM DTT, 0.01% 트리톤 X-100을 포함)으로 희석시켰다.

사람 카텝신 S (웰에서의 최종 농도는 1.74 nM)를 희석액에 첨가하였다. 검사 용액을 쉐이크 플레이트상에서 5-10초간 혼합하고, 덮개를 덮은 후, 실온에서 30분간 배양하였다. Z-Val-Val-Arg-AMC (웰에서의 최종 농도는 0.08 mM)를 검사 용액에 첨가하고, ( $\lambda$ 460 nm)에서 5분간 분광광도를 이용하여 가수분해하였다. 표준 수학 모델을 이용한 효소 진행 곡선으로부터 겉보기 저해 상수( $K_i$ )를 계산하였다.

실시예 32카텝신 B 검사

다양한 농도의 테스트 화합물의 용액을  $10 \mu\text{l}$  디메틸설폐시드(DMSO)에서 제조하여, 검사 완충액(MES 50 mM (pH 6); 2.5 mM EDTA, 2% DMSO, 디티오트레톨 (DTT), 2.5 mM))으로 희석시켰다.

사람 카텝신 B (웰에서의 최종 농도는 0.3 ng/ $\mu\text{l}$ )를 희석액에 첨가하였다. 검사 용액을 쉐이크 플레이트상에서 5-10초간 혼합하고, 덮개를 덮은 후, 실온에서 30분간 배양하였다. Z-FR-pNa (웰에서의 최종 농도는  $100 \mu\text{m}$ )를 검사 용액에 첨가하고, ( $\lambda$ 405 nm)에서 60분간 분광광도를 이용하여 가수분해하였다. 표준 수학 모델을 이용한 효소 진행 곡선으로부터 겉보기 저해 상수( $K_i$ )를 계산하였다.

실시예 33카텝신 K 검사

다양한 농도의 테스트 화합물의 용액을  $10 \mu\text{l}$  디메틸설폐시드(DMSO)에서 제조하여, 검사 완충액( $40 \mu\text{l}$ , : MES, 50 mM (pH 5.5); EDTA, 2.5 mM; DTT, 2.5 mM). 으로 희석시켰다. 사람 카텝신 K (검사 완충액  $25 \mu\text{l}$  에서 0.0906 pMoles)를 희석액에 첨가하였다. 검사 용액을 쉐이크 플레이트상에서 5-10초간 혼합하고, 덮개를 덮은 후, 실온에서 30분간 배양하였다. Z-Phe-Arg-AMC (검사 완충액  $25 \mu\text{l}$ 에서 4nMoles)를 검사 용액에 첨가하고, ( $\lambda$ 460 nm)에서 5분간 분광광도를 이용하여 가수분해하였다. 표준 수학 모델을 이용한 효소 진행 곡선으로부터 겉보기 저해 상수( $K_i$ )를 계산하였다.

실시예 34카텝신 L 검사

다양한 농도의 테스트 화합물의 용액을  $10 \mu\text{l}$  디메틸설폐시드(DMSO)에서 제조하여, 검사 완충액( $40 \mu\text{l}$ , comprising: MES, 50 mM (pH 6); EDTA, 2.5 mM; DTT, 2.5 mM)으로 희석시켰다. 사람 카텝신 L( $10 \mu\text{l}$  0.2 ng/ $\mu\text{l}$ , 최종농도 0.02 ng/ml) 를 희석액에 첨가하였다. 검사 용액을 쉐이크 플레이트상에서 5-10초간 혼합하고, 덮개를 덮은 후, 실온에서 30분간 배양하였다. Z-Phe-Arg-AMC ( $10 \mu\text{l}$  0.1 mM, 최종농도 10 mM) 를 검사 용액에 첨가하고, ( $\lambda$ 460 nm)에서 30분간 분광광도를 이용하여 가수분해하였다. 표준 수학 모델을 이용한 효소 진행 곡선으로부터 겉보기 저해 상수( $K_i$ )를 계산하였다.

프로테아제 저해를 위한 상기 검사에 따라 본 발명의 화합물을 테스트하였으며, 선택적 카텝신 S 저해 활성을 나타내는지를 관찰하였다. 카텝신 S에 대한 본 발명의 화합물의 겉보기 저해 상수 ( $K_i$ )는 약  $10^{-10}$  M 내지  $10^{-7}$  M 범위에 있었다.

실시예 35

화학식 I의 화합물을 포함하는 대표적인 약제학적 제형:

경구용 제형

화학식 I의 화합물 10-100 mg

구연산 모노수화물 105 mg

수산화나트륨 18 mg

향료

물 100 mL가 되는 충분량

정맥 내 투여용 제형

화학식 I의 화합물 0.1-10 mg

테스트로즈 모노수화물 등장액으로 만드는 충분량

구연산 모노수화물 1.05 mg

수산화나트륨 0.18 mg

주사용 물 1.0 mL가 되는 충분량

정제용 제형

화학식 I의 화합물 1%

미소결정 셀룰로오즈 73%

스테아르산 25%

콜로이드성 실리카 1%.

본 발명의 기본적인 신규한 특징들을 바람직한 구체예로 적용시켜 설명하였지만, 설명된 방법 및 조성물에서 다양한 삭제, 변환, 대체가 본 발명의 범위를 벗어나지 않고도 가능하다는 것을 당업자는 인지할 것이다. 실시예의 경우에 본 발명의 범위내에서 동일한 결과를 얻기 위해 실질적으로 방법으로 동일한 기능을 수행할 수 있는 화학 라디칼 치환체 또는 방법 단계를 설명하려고 하였다.

본 발명은 실시예에서 제시된 구체예에 한정시키지 않으며 첨부된 청구범위에 의해 한정된 범위내에서 다양하게 변형될 수 있다.