



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0095648
 (43) 공개일자 2009년09월09일

(51) Int. Cl.

C07D 271/06 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A01N 43/82 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7014830

(22) 출원일자 2007년12월14일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년07월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/025602

(87) 국제공개번호 WO 2008/076356
 국제공개일자 2008년06월26일

(30) 우선권주장
 60/875,251 2006년12월15일 미국(US)

(71) 출원인

아보트 러보러터리즈

미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트
 파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6
 에이-1

(72) 발명자

홉슨 아드리안 디.

미국 메사추세츠주 01545 슈르즈버리 홀먼 스트리트 25

팩스-스텐젤 샤논

미국 메사추세츠주 01545 슈르즈버리 그래프턴 스트리트 7에이
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

장춘

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 신규한 옥사디아졸 화합물

(57) 요 약

본 발명에는 신규한 옥사디아졸 화합물; 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물; 및 특히, 유익한 면역억제 효과를 제공함으로써, S1P 패밀리 수용체 활성의 조절과 관련한 질환을 치료하기 위한 G 단백질-결합된 수용체의 S1P 패밀리의 작용제 또는 길항제로서의 상기 화합물 또는 조성물의 용도가 기재되어 있다.

(72) 발명자

큐잭 케빈 피.

미국 메사추세츠주 01520 홀덴 제니퍼 드라이브
115

브레인링거 에릭 씨.

미국 메사추세츠주 01507 찰턴 한슨 로드 54
안셀 그라함 케이.

미국 메사추세츠주 01527 밀버리 아마릴리스 드라이브 7

스토웰 로버트 에이치.

미국 메사추세츠주 01451 하버드 웨스트콧 로드 70
울러 케빈 알.

미국 일리노이주 60002 아니토크 조이 코트 1072

그롱사르드 핀티파

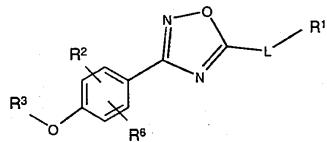
미국 메사추세츠주 01545 슈루즈버리 요크셔 테라스 40 아파트먼트 #2

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사물, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

L은 결합 또는 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고,

R^1 은 $-C(O)-NH$ -페닐, $-NH-C(O)-푸라닐$, $-NH-S(O)_2$ -임의로 치환된 페닐, $-O$ -임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, $-S$ -임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알킬, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, $-(CH_2)(C_3)$ 알킬, 테트라하이드로벤조푸라닐, 푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 임의로 치환된 2,3-디하이드로이소인돌릴, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 모르폴리닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 페닐, $-O-CH_2$ -페닐, $-O$ -페닐, $-O$ -임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 티아졸릴 또는 임의로 치환된 티에닐이고,

R^2 는 Br, Cl, CF₃, CN 또는 $-O-(C_1-C_2)$ 알킬이고,

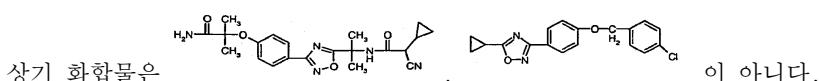
R^3 은 임의로 치환된 $-(C_3-C_8)$ 알킬, (C_4-C_5) 알케닐, (C_4-C_5) 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $-(C_2-C_3)$ 알킬- O -임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, $-(C_1-C_3)$ 알킬-이미다졸릴, $-(C_1-C_3)$ 알킬-모르폴리닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-임의로 치환된 페닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-임의로 치환된 피페라지닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-피롤리디닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-피페리디닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-티에닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 티아졸릴이고,

R^6 은 H이되, 단,

R^1 은 임의로 치환된 사이클로헥실, $-C(O)-사이클로헥실$ 또는 $-NH-사이클로헥실$ 에 의해 치환되지 않고,

L이 (C_1-C_3)알킬인 경우, R^1 은 임의로 치환된 이속사졸릴이 아니고,

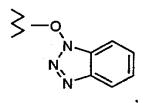
R^3 이 임의로 치환된 (C_1)알킬인 경우, L- R^1 은 사이클로헥실 또는 $-CH_2$ -사이클로헥실이 아니고,



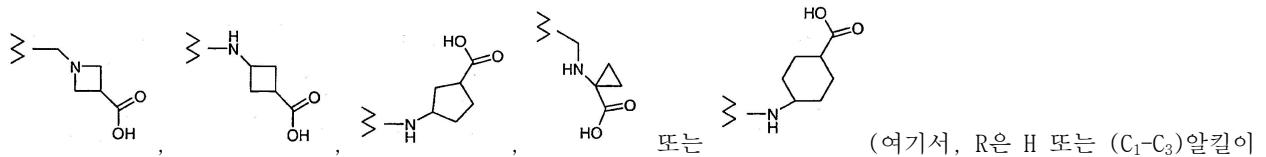
청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 Br, Cl, F, CF₃, CN, 옥소, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, $-CH_2$ -임의로 치환된 피페리디닐, $-C(O)-$ 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, $-C(O)-NR-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)-O-$ 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, $-O$ -임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, $-NH-$

(C₃-C₆)사이클로알킬, -NH-C(O)-O-(C₁-C₃)알킬, -S(O)₂-N(R⁹)₂, -S(O)₂-NH-임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬, -NH-임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, -NH-C(O)-푸라닐, -NH-S(O)₂-임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피리디닐,



치환된 (C₁-C₆)알킬, -NH-C(O)-푸라닐, -NH-S(O)₂-임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피리디닐,

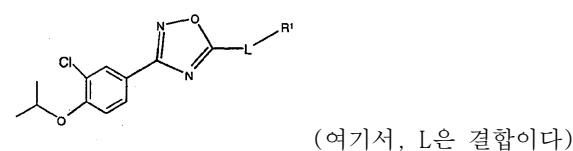


고, R⁹는 H 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ia의 화합물인, 화합물.

화학식 Ia

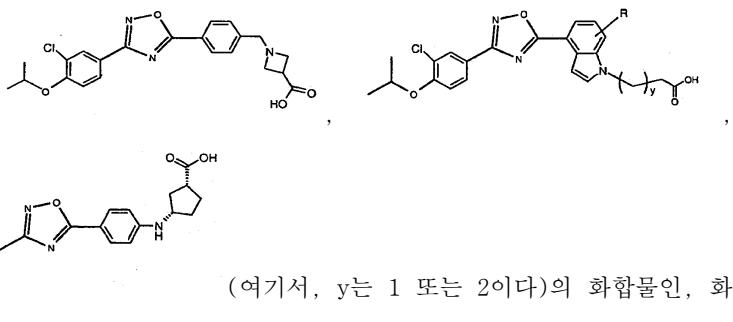


청구항 4

제3항에 있어서, R¹이 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 인돌릴인, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화합물이 화학식



청구항 6

제1항에 있어서,

L⁰이 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬이고,

R¹이 -C(O)-NH-페닐, -NH-C(O)-푸라닐, -NH-S(O)₂-임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 -O-(C₁-C₃)알킬, -S-(C₁-C₃)알킬, 벤질옥시, 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬, 임의로 치환된 이미다졸릴, 모르폴리닐, 임의로 치환된 나프ти릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페녹시, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 임의로 치환된 티에닐이고,

R²가 C1이고,

R³이 이소프로필이고,

R^6 이 H인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, L 이 CH_2 이고, R^1 이 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬인, 화합물.

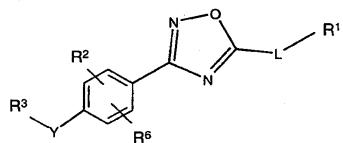
청구항 8

제7항에 있어서, R^1 이 F, 디메틸아미노 및 페녹시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된, 화합물.

청구항 9

화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사물, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

Y는 결합이고,

L은 결합 또는 CH_2 이고,

R^1 은 임의로 치환된 (C_1-C_4)알킬, 임의로 치환된 인돌릴 또는 임의로 치환된 페닐이고,

R^2 은 CF_3 이고,

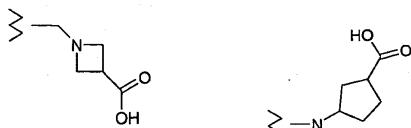
R^3 은 H, 모르폴리닐 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고,

R^6 은 H이다.

청구항 10

제9항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 페닐이고 R^3 이 모르풀리닐인, 화합물.

청구항 11



제10항에 있어서, R^1 이 Cl, 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬,

또는

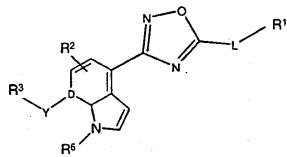
로부터 독립적으로

선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된, 화합물.

청구항 12

화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사물, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

D는 CH 또는 N이고,

Y는 결합이고,

L은 결합이고,

R¹은 임의로 치환된 페닐이고,

R²는 H이고,

R³은 H이고,

R⁶은 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬이다.

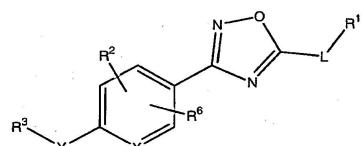
청구항 13

제12항에 있어서, R¹이 Cl 및 이소프로록시로 치환된, 화합물.

청구항 14

화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭, 예난티오미 또는 입체이성체.

화학식 IV



위의 화학식 IV에서,

X는 N 또는 CR⁴이고,

L은 결합, -CH₂CH₂-, (C₃-C₆)사이클로알킬 또는 -CHR⁵이고,

Y는 -O-, -NR⁷- 또는 -C(R⁷)(R^{7'})-o이고,

R¹은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-0-(C₁-C₃)알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-0-(C₁-C₆)알킬-0-(C₁-C₃)알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-0-아릴, 알킬설파닐알킬, 비치환 (C₂-C₅)알킬, 치환된 (C₁-C₆)알킬, -COR⁹, 임의로 치환된 -O-(C₁-C₃)알킬, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)SO₂-R⁹ 또는 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬이고, R¹은 치환된 사이클로펜타티오펜, 할로티오펜, 치환된 인단 또는 치환된 크로메논이 아니고,

R² 및 R⁶은 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 H, -(C₁-C₄)알킬, -O-(C₁-C₃)알킬, -CF₃, -CN, 할로 또는

$-COO-(C_1-C_4)$ 알킬이고,

R^3 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, $-(CH_2)_n-R^9$, $-CO-OR^9$, $-CO-R^9$, $-CON(R^7)(R^9)$, $-N(R^7)(R^9)$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, 및 선형 또는 분지형의 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬 쇄(이것은 알킬 쇄 내에 존재하는 $-CO-$, $-COO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-N-$ 또는 $-O-$ 그룹을 임의로 포함한다)이고; Y가 0인 경우 R^3 은 알킬디아제판, $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 가 아니고, Y가 $-CH_2-$ 인 경우 R^3 은 $-CH_2COOH$ 가 아니거나,

Y는 결합이고 R^3 은 임의로 치환된 모르폴리노이고,

R^4 는 H, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-O-(C_1-C_3)$ 알킬, $-CF_3$, $-CN$ 또는 할로이고,

R^5 는 H, $O-(C_1-C_3)$ 알킬 또는 (C_1-C_3) 알킬이고,

R^7 또는 $R^{7'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고,

R^8 은 H, 임의로 치환된 CH_3 또는 $-COR^9$ 이고,

R^9 는 수소, 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이되, 단

R^1 은 임의로 치환된 푸라닐 또는 $-C(O)-$ 임의로 치환된 푸라닐이 아니고,

R^3 은 임의로 치환된 퀴놀리닐이 아니고,

R^9 는 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리다지닐 또는 임의로 치환된 퀴놀리닐이 아니고,

R^1 은 $-C(O)-$ 사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, $-C(O)-$ 사이클로부틸, 사이클로부틸, $-C(O)-$ 사이클로헥실 또는 임의로 치환된 사이클로헥실에 의해 치환되지 않고,

R^3 은 $-C(O)-$ 사이클로프로필에 의해 치환되지 않고,

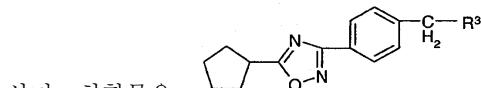
R^3 이 CH_3 또는 4-클로로페닐메틸인 경우, L- R^1 은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, $-CH_2-$ 사이클로헥실, $-NH-$ 사이클로헥실, $-CH_2CH_2-$ 사이클로헥실 또는 임의로 치환된 피라졸릴이 아니고,

Y가 0인 경우, R^3 은 $-(C_0-C_4)$ 알킬-임의로 치환된 이속사졸릴 또는 임의로 치환된 피라졸릴이 아니고,

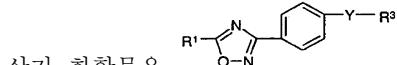
L이 (C_1-C_3)알킬인 경우, R^1 은 임의로 치환된 이속사졸릴이 아니고,

L이 결합인 경우, R^1 은 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 나프틸, $-CH_2-$ 임의로 치환된 나프틸, $-CH_2-O-$ 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피라졸릴 또는 테트라하이드로벤조푸라닐이 아니고,

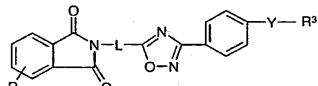
상기 화합물은  ,  이 아니고,



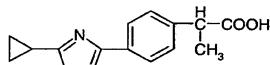
상기 화합물은 (여기서, R^3 은 임의로 치환된 피페라지닐 또는 임의로 치환된 페닐이다)이 아니고,



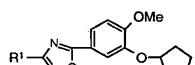
상기 화합물은 {여기서, R^1 은 임의로 치환된 피리딘 또는 3-클로로페닐이고, $-Y-R^3$ 은 $-NH-C(O)-$ 임의로 치환된 페닐, $-O-$ 임의로 치환된 피리디닐, $-NH-C(O)-OCH_3$, $-CH_2-$ 임의로 치환된 피페라지닐, $-O-$ 임의로 치환된 (C_1-C_9)알킬, $-CH_2-$ 모르폴리닐, 또는 $-O-C(O)-$ 임의로 치환된 피리디닐이다}이 아니고,



상기 화합물은 (여기서, L 은 CH_2 , $CH(CH_3)$ 또는 CH_2CH_2 이고, Y 는 O 또는 CH_2 이고, R^2 는 H 또는 OCH_3 이고, R^3 은 CH_3 또는 OCF_3 이고, R 은 H 또는 NO_2 이다)이 아니고,



상기 화합물은 이 아니고,



상기 화합물은 (여기서, R^1 은 페닐, 4-클로로페닐, 피페리디닐 또는 티에닐이다)이 아니다.

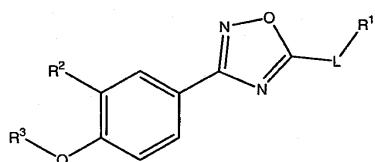
청구항 15

제14항에 있어서, 각각의 치환체 또는 임의의 치환체는 독립적으로 하나 이상의 R^{10} 그룹이고, 여기서, R^{10} 은 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 알콕시 그룹, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐헤테로사이클로알콕시, 알킬, 알킬아미노, 알킬카보닐, 알킬에스테르, 알킬- $O-C(O)-$, 알킬-헤테로사이클릴, 알킬-사이클로알킬, 알킬-니트릴, 알킬설포닐, 알키닐, 아미도 그룹, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 아미노카보닐, 카보니트릴, 카보닐알콕시, 카복스아미도, CF_3 , CN , $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-OH$, $-C(O)O-$ 알킬, $-C(O)O-$ 사이클로알킬, $-C(O)O-$ 헤테로사이클릴, $-C(O)-$ 알킬, $-C(O)-$ 사이클로알킬, $-C(O)-$ 헤테로사이클릴, CN , 사이클로알킬, 디알킬아미노, 디알킬아미노알콕시, 디알킬아미노카보닐알콕시, 디알킬아미노카보닐, 디알킬아미노설포닐, $-C(O)-OR^a$, 할로겐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 옥소, 페닐, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, 설포닐, 테트라졸릴, 티에닐알콕시, 트리플루오로메틸카보닐아미노, 트리플루오로메틸설휐아미도, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로사이클릴-S(0)_p, 사이클로알킬-S(0)_p, 알킬-S-, 헤테로사이클릴-S, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로티오, 사이클로알킬티오, N-알킬아미노 및 N,N-디알킬아미노(여기서, R^3 은 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, p 는 1 또는 2이다)인, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성체.

화학식 IVa



위의 화학식 IVa에서,

L은 결합, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_6)$ 사이클로알킬이고,

R^1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{--}\text{C}_3)$ 알킬이고,

R^2 는 할로겐 또는 CF_3o 이고,

R^3 은 선형 또는 분지형의 임의로 치환된 $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ 알킬, 또는 임의로 치환된 $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_6)$ 사이클로알킬이다.

청구항 17

제16항에 있어서, R^2 가 Cl 또는 CF_3 인, 화합물.

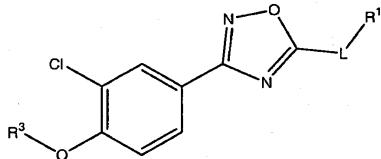
청구항 18

제17항에 있어서, R^2 가 Cl 인, 화합물.

청구항 19

제14항에 있어서, 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체.

화학식 IVb



위의 화학식 IVb에서,

L은 결합, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_6)$ 사이클로알킬이고,

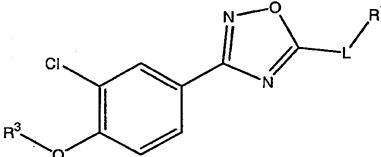
R^1 은 톨릴, 피리디닐, 이속사졸릴, 피라지닐, 메틸피라지닐, 에타노닐페닐, 페닐 카밤산 3급-부틸 에스테르, 벤조니트릴, 디에틸아미노페닐, 티오페닐, N-메틸피롤릴, 할로피리디닐, 또는 메틸피리디닐이고,

R^3 은 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 3-메톡시프로필, 1-에틸프로필, 2급-부틸, 이소프로필, 3급 부틸 또는 트리플루오로에틸이다.

청구항 20

제14항에 있어서, 화학식 IVc의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성체.

화학식 IVc



위의 화학식 IVc에서,

L은 결합 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고,

R¹은 툴릴, 피리디닐, 메틸파라지닐, 페닐 카bam산 3급-부틸 에스테르, 벤조니트릴, 티오페닐, N-메틸피롤릴 또는 할로파리디닐이고,

R³은 이소부틸, 이소프로필, 사이클로프로필메틸, 3-메톡시프로필, 1-에틸프로필, 2급-부틸, 또는 이소프로필이다.

청구항 21

제20항에 있어서, R³이 이소프로필인, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R¹이 툴릴 또는 할로파리디닐인, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R¹이 클로로파리디닐 또는 플루오로파리디닐인, 화합물.

청구항 24

제1항, 제9항, 제12항 또는 제14항에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체 및 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 25

면역 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항, 제9항, 제12항 또는 제14항에 따르는 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체를 치료적 유효량으로 투여하여 면역 장애의 치료용 약물을 제조하기 위한, 제1항, 제9항, 제12항 또는 제14항에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체의 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 면역 장애가 자가면역 장애인, 용도.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 자가면역 장애가 류머티스성 관절염, 만성 활동성 간염, 애디슨병, 항-인지질 증후군, 아토피성 알레르기, 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 위산결핍증, 셀리악병, 크론병, 쿠싱 증후군, 피부근염, 굿페스쳐 증후군, 그레이브병, 하시모토 갑상선염, 특발성 부신 위축, 특발성 혈소판 감소증, 램버트-이튼 증후군, 루프스 간염, 혼합 결합 조직병, 유사친포창, 심상성 친포창, 악성 빈혈, 수정체 포도막염, 결절성 다발동맥염, 원발성 탐즙성 간경변증, 원발성 경화성 탐관염, 건선, 레이노드, 레이터 증후군, 재발성 다발연골염, 슈미트 증후군, 쇼그렌 증후군, 교감성 안염, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염, 갑상선 중독증, 루프스, 류머티스성 관절염, B형 인슐린 저항성, 궤양성 대장염 또는 베그너 육아종증인, 용도.

청구항 28

중추 신경계 장애의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항, 제9항, 제12항 또는 제14항에 따르는 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체의 용도.

청구항 29

다발성 경화증의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항, 제9항, 제12항 또는 제14항에 따르는 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체의 용도.

명세서

<1> 관련 특허에 대한 상호 참조

<2> 본 출원은 2006년 12월 15일자로 출원된 미국 가출원 제60/875,251호에 대한 우선권을 청구한다.

배경 기술

<3> 스팽고신-1-포스페이트(S1P)는 스팽고미엘린 생합성 경로의 일부로, 여러 생물학적 과정에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. S1P는 스팽고신 키나제(SK1 및 SK2)에 의한 스팽고신의 인산화를 통해 형성되고, 스팽고신 리아제에 의한 분리를 통해 분해되어 팔미트알데하이드와 포스포에탄올아민을 형성하거나, 인지질 포스파타제에 의한 탈인산화를 통해 분해된다. S1P는 혈청 중에 고농도(약 500nM)로 존재하고 대부분의 조직에서 발견된다. S1P는 사이토킨, 성장 인자 및 G 단백질-결합된 수용체(GPCR: G protein-coupled receptor) 리간드를 포함하는 각종 자극에 반응하여 다양한 세포에서 합성될 수 있다. S1P에 결합하는 GPCR(현재 S1P 수용체 S1P1-5로 알려져 있다)은 백일해 독소 민감성(Gi) 경로 및 백일해 독소 비민감성 경로를 통해서 결합하여 여러 가지 과정을 촉진시킨다. S1P 패밀리의 개별 수용체들은 조직과 반응에 모두 특이적이기 때문에 치료 표적으로서 유용하다.

<4> S1P는 세포와 조직으로부터 다수의 반응을 일으킨다. 특히, S1P는 5개의 모든 GPCR인 S1P1(Edg-1), S1P2(Edg-5), S1P3(Edg-3), S1P4(Edg-6) 및 S1P5(Edg-8)의 작용제인 것으로 보여 왔다. S1P 수용체에 대한 S1P의 작용은 아폽토시스에 대한 저항성, 세포 형태의 변화, 세포 이동, 성장, 분화, 세포 분열, 혈관신생 및 림프구 수송의 변화를 통한 면역계의 조절에 관련된다. 따라서, S1P 수용체는 예를 들면, 신생물 질환, 자가면역성 장애 및 조직의 이식 거부의 치료를 위한 표적이다. 이를 수용체는 또한 구조적으로 관련된 리소포스파티드산(LPA)의 3개의 다른 리소인지질 수용체인 LPA1, LPA2 및 LPA3과 50 내지 55%의 아미노산 일치성을 갖는다.

<5> GPCR는 여러 질병 영역에 걸친 시판 약물의 예를 다수 갖는 우수한 약물 표적이다. GPCR은 세포의 세포외 표면에서 호르몬에 결합하여 세포막을 통해 세포 안으로 신호를 전달하는 세포 표면 수용체이다. 내부 신호는 G 단백질과의 상호작용을 통해 증폭되고, 이어서 이것은 다수의 2차 메신저 경로와 상호작용한다. 이러한 전달 경로는 세포골격 변화, 세포 이동, 증식, 아폽토시스, 분비, 단백질 발현의 조절 등을 포함하는 하류 세포 반응에서 나타난다. S1P 수용체들은, 개별 수용체들이 상이한 조직들에서 발현되고, 상이한 경로를 통한 신호로 인해 개별 수용체들이 조직과 반응 모두에 특이성을 갖기 때문에, 좋은 약물 표적이 된다. 한 수용체에 선택적인 작용제 또는 길항제의 개발은 해당 수용체를 함유한 조직에 세포 반응을 국한시켜 원치 않는 부작용을 제한하기 때문에, S1P 수용체의 조직 특이성은 바람직하다. 또한, S1P 수용체의 반응 특이성은, 다른 반응에 영향을 미치지 않고서 특정한 세포 반응을 개시하거나 억제하는 작용제 또는 길항제의 개발을 가능케 하기 때문에 중요하다. 예를 들면, S1P 수용체의 반응 특이성은, 세포 형태에 영향을 주지 않고서 혈소판 응집을 일으키는 S1P 모사물을 제공할 수 있다.

<6> 촉진성 개별 S1P 수용체들의 생리학적 관련성은 부분적으로는 수용체 타입 선택적 리간드의 결핍으로 인해 대체로 알려져 있지 않다. S1P 수용체에 대한 강력한 작용제 또는 길항제 활성을 갖는 S1P 동족체의 단리화 및 특성화는 제한되어 있다.

<7> 예를 들면, S1P1은 광범위하게 발현되며, 그의 녹아웃은 대혈관 파열로 인한 배아 치사를 일으킨다. S1P1 녹아웃 마우스로부터 수득된 림프구를 사용한 입양 세포 전달 실험은 S1P1 결핍 림프구가 2차 림프 기관에 고립됨을 보여준다. 반대로, T 세포 과발현 S1P1은 2차 림프 기관보다는 혈액 구획에 우선적으로 분배된다. 이를 실험은 S1P1이 2차 림프 구획에의 림프구 복귀와 이동에 관련된 주요한 스팽고신 수용체라는 증거를 제공한다.

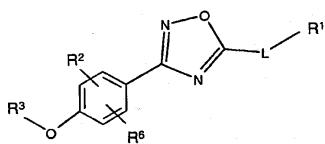
<8> 현재, S1P 수용체 패밀리에 속한 개별 수용체들의 작용 또는 길항 작용과 관련한 의학적 필요를 충족시키기 위하여 S1P 수용체 패밀리에 속한 개별 수용체들의 작용제 또는 길항제인 신규하고 강력하며 선택적인 약제가 요구되고 있다.

<9> [발명의 개요]

<10> 본 발명은 G 단백질-결합된 수용체 S1P1의 작용제인 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 및 IVb의 신규한 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 순환 및 침윤 T- 및 B-림프구의 수를 감소시켜 유익한 면역억제 효과를 제공한다. 또한 이들 화합물은 S1P 수용체 패밀리 내에서 활성을 나타낸다.

<11> 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사물, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체를 제공한다.

화학식 I



<12>

<13>

위의 화학식 I에서,

<14>

L 은 결합 또는 임의로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이고,

<15>

R^1 은 $-C(O)-NH-$ 페닐, $-NH-C(O)-$ 푸라닐, $-NH-S(O)_2-$ 임의로 치환된 페닐, $-O-$ 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, $-S-$ 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알킬, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, $-(CH_2)(C_3)$ 알킬, 테트라하이드로벤조푸라닐, 푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 임의로 치환된 2,3-디하이드로이소인돌릴, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 모르폴리닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 페닐, $-O-CH_2-$ 페닐, $-O-$ 페닐, $-O-$ 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 티아졸릴 또는 임의로 치환된 티에닐이고,

<16>

R^2 는 Br , Cl , CF_3 , CN 또는 $-O-(C_1-C_2)$ 알킬이고,

<17>

R^3 은 임의로 치환된 $-(C_3-C_8)$ 알킬, (C_4-C_5) 알케닐, (C_4-C_5) 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $-(C_2-C_3)$ 알킬-0-임의로 치환된 (C_1-C_3) 알킬, $-(C_1-C_3)$ 알킬-이미다졸릴, $-(C_1-C_3)$ 알킬-모르폴리닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-임의로 치환된 페닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-임의로 치환된 피페라지닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-피롤리디닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-피페리디닐, $-(C_1-C_3)$ 알킬-티에닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 티아졸릴이고,

<18>

R^6 은 H이되, 단,

19

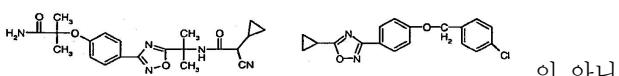
R^1 은 임의로 치환된 사이클로헥실, $-C(0)-$ 사이클로헥실 또는 $-NH-$ 사이클로헥실에 의해 치환되지 않고,

20

$L \circ (C_1 - C_3)$ 을 알킬인 경우, R^1 은 임의로 치환된 이속사졸릴이 아니고,

213

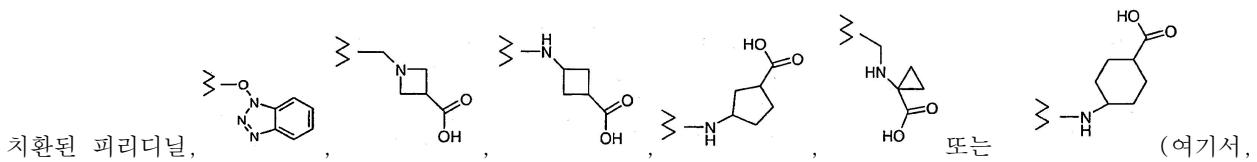
R^3 이 임의로 치환된 (C_1) 알킬인 경우, $L-R^1$ 은 사이클로헥실 또는 $-CH_2-$ 사이클로헥실이 아니고,



6기 폐苜蓿는 ,

<23>

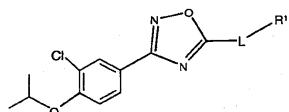
제2 양태에서, 본 발명은 제1 양태의 화합물에서 R¹이 Br, Cl, F, CF₃, CN, 옥소, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬, -CH₂-임의로 치환된 피페리디닐, -C(O)-임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, -C(O)-NR-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-O-임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, -O-임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, -NH-(C₃-C₆)사이클로알킬, -NH-C(O)-O-(C₁-C₃)알킬, -S(O)₂-N(R⁹)₂, -S(O)₂-NH-임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬, -NH-임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, -NH-C(O)-푸라닐, -NH-S(O)₂-임의로 치환된 페닐, 임의로



R은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이고, R^9 는 H 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 화합물을 제공한다.

<24> 제3 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물에서 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

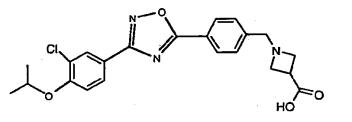
<25> 화학식 Ia



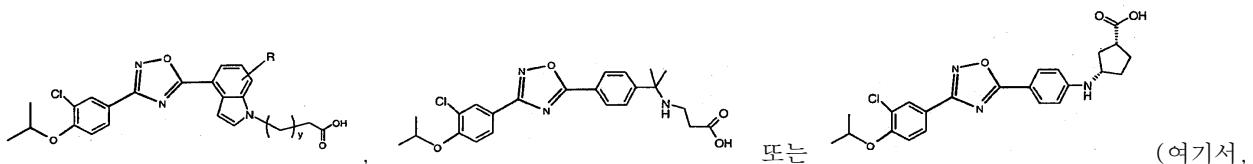
<27> 위의 화학식 Ia에서,

<28> L은 결합이다.

<29> 제4 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물에서 R^1 이 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 인돌릴인 화합물을 제공한다.



<30> 제5 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물에서 화학식



y는 1 또는 2이다)의 화합물을 제공한다.

<31> 제6 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물에서,

<32> L은 임의로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이고,

<33> R^1 은 $-C(O)-NH-$ 페닐, $-NH-C(O)-$ 푸라닐, $-NH-S(O)_2-$ 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_3)$ 알킬, $-S-(C_1-C_3)$ 알킬, 벤질옥시, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 임의로 치환된 이미다졸릴, 모르폴리닐, 임의로 치환된 나프ти릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페녹시, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 임의로 치환된 티에닐이고,

<34> R^2 는 Cl이고,

<35> R^3 은 이소프로필이고,

<36> R^6 은 H인 화합물을 제공한다.

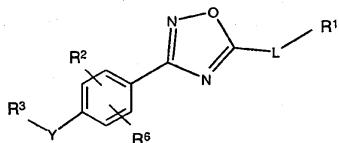
<37> 제7 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물에서, L은 CH_2 이고, R^1 은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬인 화합물을 제공한다.

<38> 제8 양태에서, 본 발명은 제7 양태의 화합물에서 R^1 이 F, 디메틸아미노 및 페녹시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물을 제공한다.

<39> 제9 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사물, 용

매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 임체이성체를 제공한다.

화학식 II



<40>

<41> 위의 화학식 II에서,

<42> Y는 결합이고,

<43>

L은 결합 또는 CH₂이고,

<44>

R¹은 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬, 임의로 치환된 인돌릴 또는 임의로 치환된 페닐이고,

<45>

R²은 CF₃이고,

<46>

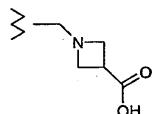
R³은 H, 모르폴리닐 또는 (C₃-C₅)사이클로알킬이고,

<47>

R⁶은 H이다.

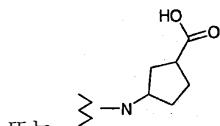
<48>

제10 양태에서, 본 발명은 제9 양태의 화합물에서 R¹은 임의로 치환된 페닐이고 R³은 모르풀리닐인 화합물을 제공한다.



<49>

제11 양태에서, 본 발명은 제9 및 제10 양태의 화합물에서 R¹이 Cl, 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬,



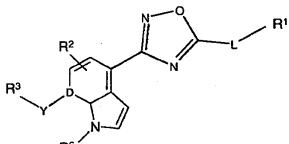
또는

로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 화합물을 제공한다.

<50>

제12 양태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사물, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 에난티오머 또는 임체이성체를 제공한다.

화학식 III



<51>

<52> 위의 화학식 III에서,

<53> D는 CH 또는 N이고,

<54>

Y는 결합이고,

<55>

L은 결합이고,

<56>

R¹은 임의로 치환된 페닐이고,

<57>

R²은 H이고,

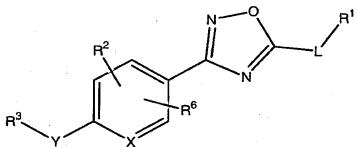
<58> R^3 은 H이고,

<59> R^6 은 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

<60> 제13 양태에서, 본 발명은 제12 양태의 화합물에서 R^1 이 Cl 및 이소프로록시로 치환된 화합물을 제공한다.

<61> 제14 양태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체를 제공한다.

화학식 IV



<62>

<63> 위의 화학식 IV에서,

<64> X는 N 또는 CR⁴이고,

<65> L은 결합, -CH₂CH₂- , (C_3-C_6)사이클로알킬 또는 -CHR⁵이고,

<66> Y는 -O-, -NR⁷- 또는 -C(R⁷)(R^{7'})-o]고,

<67> R^1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C_1-C_6)알킬-0-(C_1-C_3)알킬, 임의로 치환된 -(C_1-C_6)알킬-0-(C_1-C_6)알킬-0-(C_1-C_3)알킬, 임의로 치환된 -(C_1-C_6)알킬-0-아릴, 알킬설파닐알킬, 비치환 (C_2-C_5)알킬, 치환된 (C_1-C_6)알킬, -COR⁹, 임의로 치환된 -0-(C_1-C_3)알킬, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)SO₂-R⁹ 또는 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬이고, R^1 은 치환된 사이클로펜타티오펜, 할로티오펜, 치환된 인단 또는 치환된 크로메논이 아니고,

<68> R^2 및 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 H, -(C_1-C_4)알킬, -0-(C_1-C_3)알킬, -CF₃, -CN, 할로 또는 -COO-(C_1-C_4)알킬이고,

<69> R^3 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, -(CH₂)_n-R⁹, -CO-OR⁹, -CO-R⁹, -CON(R⁷)(R⁹), -N(R⁷)(R⁹), -SOR⁹, -SO₂R⁹, 및 선형 또는 분지형의 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬 쇄(이것은 알킬 쇄 내에 존재하는 -CO-, -COO-, -SO-, -SO₂-, -CONH-, -NHCO-, -N- 또는 -O- 그룹을 임의로 포함한다)이고; Y가 O인 경우 R^3 은 알킬디아제판, -C(CH₃)₂COOCH₂CH₃ 또는 -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂가 아니고, Y가 -CH₂-인 경우 R^3 은 -CH₂COOH가 아니거나,

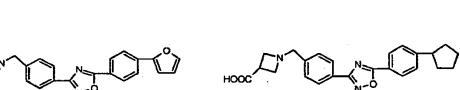
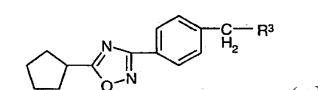
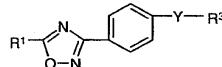
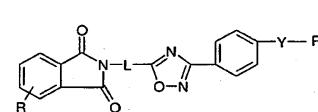
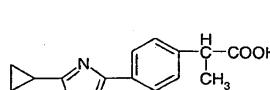
<70> Y는 결합이고 R^3 은 임의로 치환된 모르폴리노이고,

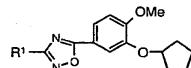
<71> R^4 는 H, -(C_1-C_4)알킬, -0-(C_1-C_3)알킬, -CF₃, -CN 또는 할로이고,

<72> R^5 는 H, 0-(C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알킬이고,

<73> R^7 또는 $R^{7'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고,

<74> R^8 은 H, 임의로 치환된 CH₃, 또는 -COR⁹이고,

- <75> R^9 는 수소, 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬이고,
- <76> n은 1, 2, 3 또는 4이되, 단
- <77> R^1 은 임의로 치환된 푸라닐 또는 -C(0)-임의로 치환된 푸라닐이 아니고,
- <78> R^3 은 임의로 치환된 퀴놀리닐이 아니고,
- <79> R^9 는 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 이마다졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리다지닐 또는 임의로 치환된 퀴놀리닐이 아니고,
- <80> R^1 은 -C(0)-사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, -C(0)-사이클로부틸, 사이클로부틸, -C(0)-사이클로헥실 또는 임의로 치환된 사이클로헥실에 의해 치환되지 않고,
- <81> R^3 은 -C(0)-사이클로프로필에 의해 치환되지 않고,
- <82> R^3 이 CH_3 또는 4-클로로페닐메틸인 경우, $L-R^1$ 은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, - CH_2 -사이클로헥실, -NH-사이클로헥실, - CH_2CH_2 -사이클로헥실 또는 임의로 치환된 피라졸릴이 아니고,
- <83> Y가 0인 경우, R^3 은 -(C_0-C_4)알킬-임의로 치환된 이속사졸릴 또는 임의로 치환된 피라졸릴이 아니고,
- <84> L이 (C_1-C_3)알킬인 경우, R^1 은 임의로 치환된 이속사졸릴이 아니고,
- <85> L이 결합인 경우, R^1 은 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 나프틸, - CH_2 -임의로 치환된 나프틸, - CH_2-O- 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피라졸릴 또는 테트라하이드로벤조푸라닐이 아니고,
- <86> 상기 화합물은  , 이 아니고, 화합물은  (여기서, R^3 은 임의로 치환된 피페라지닐 또는 임의로 치환된 폐닐이다)이 아니고,
- <87> 상기 화합물은  (여기서, R^1 은 임의로 치환된 피리딘 또는 3-클로로페닐이고, -Y-R³은 -NH-C(0)-임의로 치환된 폐닐, -O-임의로 치환된 피리디닐, -NH-C(0)-OCH₃, -CH₂-임의로 치환된 피페라지닐, -O-임의로 치환된 (C_1-C_9)알킬, -CH₂-모르폴리닐, 또는 -O-C(0)-임의로 치환된 피리디닐이다)이 아니고,
- <88> 상기 화합물은  (여기서, L은 CH₂, CH(CH₃) 또는 CH₂CH₂이고, Y는 O 또는 CH₂이고, R²는 H 또는 OCH₃이고, R³은 CH₃ 또는 OCF₃이고, R은 H 또는 NO₂이다)이 아니고,
- <89> 상기 화합물은  이 아니고,

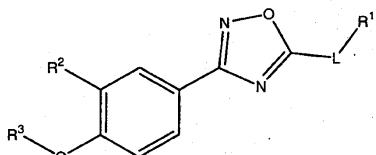


<90> 상기 화합물은

<91> 제15 양태에서, 본 발명은 제14 양태의 화합물에서 각각의 치환체 또는 임의의 치환체가 독립적으로 하나 이상의 R^{10} 그룹이고, 여기서, R^{10} 은 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 알콕시 그룹, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐혜테로사이클로알콕시, 알킬, 알킬아미노, 알킬카보닐, 알킬에스테르, 알킬-O-C(0)-, 알킬-혜테로사이클릴, 알킬-사이클로알킬, 알킬-니트릴, 알킬설포닐, 알키닐, 아미도 그룹, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 아미노카보닐, 카보니트릴, 카보닐알콕시, 카복스아미도, CF_3 , CN , $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-OH$, $-C(O)O-$ 알킬, $-C(O)O-$ 사이클로알킬, $-C(O)O-$ 혜테로사이클릴, $-C(O)-$ 알킬, $-C(O)-$ 사이클로알킬, $-C(O)-$ 혜테로사이클릴, CN , 사이클로알킬, 디알킬아미노, 디알킬아미노알콕시, 디알킬아미노카보닐알콕시, 디알킬아미노카보닐, 디알킬아미노설포닐, $-C(O)-OR^a$, 할로겐, 혜테로사이클릴, 혜테로사이클릴알킬, 혜테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 옥소, 폐닐, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, 설포닐, 테트라졸릴, 티에닐알콕시, 트리플루오로메틸카보닐아미노, 트리플루오로메틸설포아미도, 혜테로사이클릴알콕시, 혜테로사이클릴-S(0)_p, 사이클로알킬-S(0)_p, 알킬-S-, 혜테로사이클릴-S, 혜테로사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 혜테로사이클로티오, 사이클로알킬티오, N-알킬아미노 및 N,N-디알킬아미노(여기서, R^a 는 알킬, 혜테로사이클로알킬 또는 혜테로사이클릴이고, p는 1 또는 2이다)인 화합물을 제공한다.

<92> 제16 양태에서, 본 발명은 제14 및 제15 양태의 화합물에서 화학식 IVa의 화합물, 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성체를 제공한다.

<93> 화학식 IVa



<94>

<95> 위의 화학식 IVa에서,

<96>

L 은 결합, $-CH_2CH_2-$ 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이고,

<97>

R^1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 혜테로아릴 또는 임의로 치환된 $-O-(C_1-C_3)$ 알킬이고,

<98>

R^2 는 할로겐 또는 CF_3 이고,

<99>

R^3 은 선형 또는 분지형의 임의로 치환된 (C_2-C_8) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬이다.

<100>

제17 양태에서, 본 발명은 제14 내지 제16 양태의 화합물에서 R^2 가 Cl 또는 CF_3 인 화합물을 제공한다.

<101>

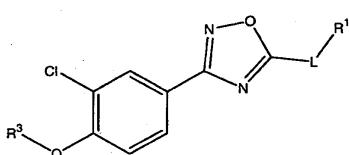
제18 양태에서, 본 발명은 제14 내지 제17 양태의 화합물에서 R^2 가 Cl인 화합물을 제공한다.

<102>

제19 양태에서, 본 발명은 제14 내지 제18 양태의 화합물에서 화학식 IVb의 화합물, 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 프로드릭, 에난티오며 또는 입체이성체를 제공한다.

<103>

화학식 IVb



<104>

<105> 위의 화학식 IVb에서,

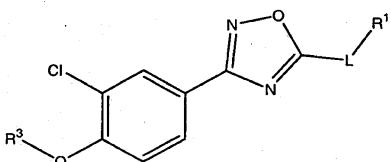
<106> L은 결합, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 사이클로알킬이고,

<107> R^1 은 톨릴, 피리디닐, 이속사졸릴, 피라지닐, 메틸피라지닐, 에타노닐페닐, 페닐 카bam산 3급-부틸 에스테르, 벤조니트릴, 디에틸아미노페닐, 티오페닐, N-메틸파롤릴, 할로피리디닐, 또는 메틸피리디닐이고,

<108> R^3 은 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 3-메톡시프로필, 1-에틸프로필, 2급-부틸, 이소프로필, 3급 부틸 또는 트리플루오로에틸이다.

<109> 제20 양태에서, 본 발명은 제14 양태의 화합물에서 화학식 IVc의 화합물, 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성체를 제공한다.

<110> 화학식 IVc



<111>

위의 화학식 IVc에서,

<113> L은 결합 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고,

<114> R^1 은 톨릴, 피리디닐, 메틸피라지닐, 페닐 카bam산 3급-부틸 에스테르, 벤조니트릴, 티오페닐, N-메틸파롤릴 또는 할로피리디닐이고,

<115> R^3 은 이소부틸, 이소프로필, 사이클로프로필메틸, 3-메톡시프로필, 1-에틸프로필, 2급-부틸, 또는 이소프로필이다.

<116> 제21 양태에서, 본 발명은 제20 양태의 화합물에서 R^3 이 이소프로필인 화합물을 제공한다.

<117> 제22 양태에서, 본 발명은 제20 및 제21 양태의 화합물에서 R^1 이 톨릴 또는 할로피리디닐인 화합물을 제공한다.

<118> 제23 양태에서, 본 발명은 제20 내지 제22 양태의 화합물에서 R^1 이 클로로피리디닐 또는 플루오로피리디닐인 화합물을 제공한다.

<119> 제24 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체 및 약제학적으로 허용되는 회석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

<120> 제25 양태에서, 본 발명은 면역 장애 치료용 약물을 제조하기 위한 상기 임의의 양태에 따른 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체의 용도를 제공한다.

<121> 제26 양태에서, 본 발명은 제25 양태에서 면역 장애가 자가면역 장애인 용도를 제공한다.

<122> 제27 양태에서, 본 발명은 제26 양태에서 자가면역 장애가 만성 활동성 간염, 애디슨병, 항-인지질 증후군, 아토피성 알레르기, 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 위산결핍증, 셀리악병, 크론병, 쿠싱 증후군, 피부근염, 굿페스쳐 증후군, 그레이브병, 하시모토 갑상선염, 특발성 부신 위축, 특발성 혈소판 감소증, 램버트-이튼 증후군, 루프스 간염, 혼합 결합 조직병, 유사천포창, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 수정체 포도막염, 결절성 다발동맥염, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 견선, 레이노드, 레이터 증후군, 재발성 다발연골염, 슈미트 증후군, 쇼그伦 증후군, 교감성 안염, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염, 갑상선 중독증, 루프스, 류마티스성 관절염, B형 인슐린 저항성, 케양성 대장염 또는 베그너 육아종증인 용도를 제공한다.

<123> 제28 양태에서, 본 발명은 중추 신경계 질환 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 제1 내지 제23 양태에 따른 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입

체이성체의 용도를 제공한다.

<124> 제29 양태에서, 본 발명은 다발성 경화증 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 제1 내지 제23 양태에 따른 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭, 에난티오머 또는 임체이성체의 용도를 제공한다.

<125> 특정한 양태에서, 본 발명은,

<126> 3-(3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<127> 3-(4-부톡시-3-클로로-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<128> 3-[3-클로로-4-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<129> 3-[3-클로로-4-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<130> 3-(3-클로로-4-펜틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<131> 3-[3-클로로-4-(3,3-디메틸-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<132> 3-(3-클로로-4-사이클로펜틸메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<133> 3-[3-클로로-4-(2-에틸-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<134> 3-(3-클로로-4-옥틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<135> 3-[3-클로로-4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<136> 3-[3-클로로-4-(3-에톡시-프로폭시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<137> 1-{2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-에틸}-피페리딘,

<138> 4-{2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-에틸}-모르폴린,

<139> 3-(3-클로로-4-사이클로펜틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<140> 3-[3-클로로-4-(1-에틸-프로폭시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<141> 3-(3-클로로-4-사이클로헥실옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<142> 3-(3-클로로-4-펜에틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<143> 3-[3-클로로-4-(3-메틸-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<144> 3-(3-클로로-4-사이클로헥실메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<145> 3-[3-클로로-4-(2-이소프로폭시-에톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<146> 3-(3-클로로-4-펜트-3-인일옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<147> 3-[3-클로로-4-(2-티오펜-2-일-에톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<148> 3-(4-2급-부톡시-3-클로로-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<149> {2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-프로필}-디메틸-아민;

<150> {2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-에틸}-디메틸-아민;

<151> 3-(3-클로로-4-사이클로부틸메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<152> 3-{4-[(E)-부트-2-엔일)옥시]-3-클로로-페닐}-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<153> 3-[3-클로로-4-(4,4,4-트리플루오로-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<154> 3-[3-클로로-4-(4-메틸-사이클로헥실메톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,

<155> 2-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피라진,

<156> 3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-이속사졸-3-일-[1,2,4]옥사디아졸,

- <157> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2-메톡시-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <158> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
 <159> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로프로필메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <160> 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
 <161> 2-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
 <162> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
 <163> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-피리딘,
 <164> 3,5-비스-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <165> [3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-디메틸-아민;
 <166> 5-벤질-3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <167> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸,
 <168> 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피리딘,
 <169> 4-{2-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-에틸}-피리딘,
 <170> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <171> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3-메틸-부틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <172> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2,2-디메틸-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <173> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-헥실-[1,2,4]옥사디아졸,
 <174> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <175> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-메톡시메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <176> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-메틸설파닐메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <177> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-에톡시메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <178> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2-메톡시-에톡시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <179> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(테트라하이드로푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <180> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(테트라하이드로푸란-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <181> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸,
 <182> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로부틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <183> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로펜틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <184> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로펜틸메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <185> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로헥실-[1,2,4]옥사디아졸,
 <186> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-사이클로헥실메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
 <187> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(1-메틸-사이클로프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <188> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2-메틸-사이클로프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <189> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2-에톡시-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
 <190> (S)-5-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피롤리딘-2-온,
 <191> (R)-5-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피롤리딘-2-온,
 <192> 5-벤질옥시메틸-3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,

- <193> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(1-페닐-사이클로프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <194> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-((S)-1-페닐-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <195> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3-페닐-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <196> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-((R)-메톡시-페닐-메틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <197> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-((S)-메톡시-페닐-메틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <198> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2-페녹시-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <199> 푸란-2-카복실산 [3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-아미드,
- <200> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3-티오펜-2-일-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <201> 1-{4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-에타논,
- <202> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3,5-디플루오로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <203> 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-1-페닐-프로판-1-온,
- <204> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3-페녹시-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <205> 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-1-티오펜-2-일-프로판-1-온,
- <206> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-N-페닐-부티르아미드,
- <207> N-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-4-메틸-벤젠설폰아미드,
- <208> 1-{4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-에타논,
- <209> {4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-디에틸-아민, 트리플루오로-아세트산과의 화합물,
- <210> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸,
- <211> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-프로필-[1,2,4]옥사디아졸,
- <212> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸,
- <213> 5-부틸-3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <214> 5-2급-부틸-3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <215> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-이소부틸-[1,2,4]옥사디아졸,
- <216> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-펜틸-[1,2,4]옥사디아졸,
- <217> {4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-카밤산 3급-부틸 에스테르,
- <218> 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-벤조니트릴,
- <219> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-벤조니트릴,
- <220> {3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-디메틸-아민;
- <221> 5-비페닐-4-일메틸-3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <222> {4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-페닐}-디메틸-아민;
- <223> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(4-페녹시-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <224> 5-(4-벤질oxy-벤질)-3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <225> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-나프탈렌-1-일메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
- <226> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-나프탈렌-2-일메틸-[1,2,4]옥사디아졸,
- <227> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸,

- <228> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-푸란-3-일-[1,2,4]옥사디아졸,
- <229> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸,
- <230> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸,
- <231> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <232> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸,
- <233> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <234> 2-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-5-메틸-피라진,
- <235> 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-6,7-디hydro-5H-벤조푸란-4-온,
- <236> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-모르폴린,
- <237> 3-클로로-4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
- <238> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸,
- <239> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-플루오로-피리딘,
- <240> 2-클로로-4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
- <241> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-2-플루오로-피리딘,
- <242> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-퀴놀린,
- <243> 2,6-디클로로-4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
- <244> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-5-메톡시-페닐)-5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸,
- <245> 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-5-메톡시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
- <246> 2-메톡시-5-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘,
- <247> 5-(5-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피리딘,
- <248> 5-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피리딘,
- <249> 5-(3-클로로피리딘-4-일)-3-(6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸,
- <250> 5-(3-메틸피리딘-4-일)-3-(6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸,
- <251> 3-(4-3급-부틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <252> 3-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <253> 3-(4-에틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <254> 3-(4-부틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <255> 3-(4-이소프로필-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <256> 4-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피리딘,
- <257> 4-[3-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘,
- <258> 4-(5-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페놀,
- <259> 3-벤조푸란-5-일-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <260> 3-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸,
- <261> 3-비페닐-4-일-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸 및
- <262> 3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-5-(2,4-디클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭, 에난티오머 또는 입체이성체를 제공한다.

<263> 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 및 IVb에 따른 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체 및 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 측면에서, 본 발명은 화합물(들)이 치료적 유효량으로 존재하는 약제학적 조성물을 제공한다. 관련된 측면에서, 본 발명은 화합물(들)이 예방적 유효량으로 존재하는 약제학적 조성물을 제공한다.

<264> 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 및 IVb에 따른 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 대사물, 프로드럭 또는 입체이성체 및 사용 설명서를 포함하는 약제 패키지를 제공한다. 한 양태에서, 본 발명은 화합물(들)이 치료적 유효량으로 존재하는 약제 패키지를 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(들)이 예방적 유효량으로 존재하는 약제 패키지를 제공한다.

발명의 상세한 설명

정의

<265> 본 발명에서는 다음과 같은 정의가 적용될 수 있다.

<267> "치료적 유효량"은 질환의 진행을 완전히 또는 부분적으로 억제하거나 하나 이상의 질환의 증상을 적어도 부분적으로 완화시키는 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물 또는 이러한 화합물 2종 이상의 병용물의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 예방에 유효한 양일 수도 있다. 치료적 유효량은 환자의 체중과 성별, 치료하고자 하는 질환, 질환의 정도 및 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 주어진 환자에 대한 치료적 유효량은 당업자들에게 공지된 방법으로 결정될 수 있다.

<268> "생리학적으로 허용되는 염"은 유리 염기의 생물학적 효과와 특성을 유지하고 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산과 같은 무기산 또는 설피산, 카복실산, 유기 인산, 메탄설피산, 에탄설피산, p-톨루엔설피산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 벤조산, 살리실산, 락트산, 타르타르산(예: (+) 또는 (-)-타르타르산 또는 이들의 혼합물), 아미노산(예: (+) 또는 (-)-아미노산 또는 이들의 혼합물) 등과 같은 유기산과의 반응에 의해 수득되는 염을 의미한다. 이를 염은 당업자들에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<269> 산성 치환체를 갖는 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물은 약제학적으로 허용되는 염기와의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 리신 염 및 아르기닌 염이 포함된다. 이를 염은 당업자들에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<270> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물 및 이들의 염은 둘 이상의 결정 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 각각의 결정 형태와 이들의 혼합물을 포함한다.

<271> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물 및 이들의 염은 용매화물, 예를 들면, 수화물의 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 각각의 용매화물과 이들의 혼합물을 포함한다.

<272> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 상이한 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물이 하나의 키랄 중심을 함유하는 경우 화합물은 2개의 에난티오머 형태로 존재하고, 본 발명은 이들 두 에난티오머와 에난티오머들의 혼합물(예: 라세미 혼합물)을 포함한다. 에난티오머는 당업자들에게 공지된 방법, 예를 들면, 결정화에 의해 분리될 수 있는 디아스테로오머 염을 형성하는 방법, 예를 들면, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 디아스테로오머 유도체 또는 착물을 형성하는 방법, 에난티오머를 에난티오머-특이적 시약과 선택적으로 반응시키는 방법(예: 효소적 에스테르화), 또는 키랄 리간드가 결합된 실리카와 같은 키랄 지지체 위 또는 키랄 용매의 존재하에서와 같은 키랄 환경 중에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피 처리하는 방법에 의해 분리될 수 있다. 목적하는 에난티오머가 상술된 분리 방법들 중 어느 하나에 의해서 다른 화학물질로 전환되는 경우에는 목적하는 에난티오머 형태를 유리시키기 위하여 추가의 단계가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 또는, 특정한 에난티오머들은 광학 활성의 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 하나의 에난티오머를 비대칭 변환에 의해 다른 에난티오머로 전환시키는 방법에 의해 합성될 수도 있다.

<273> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물이 둘 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우 화합물은 디아스테로오머 형태로 존재할 수 있다. 디아스테로오머 화합물은 당업자들에게 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리될 수 있고 개별 에난티오머는 상술된 바와 같이 분리될 수 있다. 본 발명은 화학

식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물의 각각의 디아스테로이머와 이들의 혼합물을 포함한다.

<274> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물은 상이한 토오토머 형태 또는 상이한 기하 이성체로 존재할 수 있고, 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 각각의 토오토머 및/또는 기하 이성체와 이들의 혼합물을 포함한다.

<275> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물은 분리될 수 있는 상이한 안정한 구조 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면, 입체 장애 또는 환 변형 때문에 비대칭 단일 결합 주위의 제한된 회전으로 인한 비틀림 비대칭이 상이한 형태체들의 분리를 가능케 할 수 있다. 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물의 각각의 구조 이성체와 이들의 혼합물을 포함한다.

<276> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 특정한 화합물은 쪼비터이온 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 각각의 쪼비터이온 형태와 이들의 혼합물을 포함한다.

<277> "프로드럭"은 생체내에서 일부의 생리학적 화학 과정에 의해 모 약물로 전환되는 성분을 의미한다(예를 들면, 어느 한 프로드럭은 생리학적 pH에서 목적하는 약물 형태로 전환된다). 프로드럭은 일부의 경우 모 약물보다 투여하기가 더 쉬울 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있는 반면 모 약물은 그렇지 않을 수 있다. 프로드럭은 또한 약물학적 조성물에서 모 약물에 비해 개선된 용해성을 가질 수 있다. 프로드럭의 비제한적인 한 예는 에스테르("프로드럭")로서 투여되어 수용해성이 유리하지 않은 세포막을 통한 전달을 촉진시킨 후, 수용해성이 유리한 세포 내에서 대사적으로 가수분해되어 카복실산으로 전환되는 본 발명의 화합물일 것이다.

<278> 프로드럭은 다수의 유용한 특성을 갖는다. 예를 들면, 프로드럭은 최종 약물보다 더 수용성이 높아서 약물의 정맥내 투여를 촉진시킬 수 있다. 또한 프로드럭은 최종 약물보다 더 높은 수준의 경구 생체이용률을 가질 수 있다. 투여 후 프로드럭은 효소적 또는 화학적으로 분해되어 최종 약물을 혈액 또는 조직 내로 전달한다.

<279> 대표적인 프로드럭은 분해시 상응하는 유리 산을 방출하며, 본 발명의 화합물의 이러한 가수분해성 에스테르-형성 잔기로는 제한 없이 카복실산 치환체(예: -(CH₂)C(O)OH 또는 카복실산 함유 잔기)가 포함되고, 여기서, 유리 수소는 (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₁₂)알카노일옥시메틸, (C₄-C₉)1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토놀락토닐, 감마-부티롤락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(예: β-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)-알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬에 의해 치환된다.

<280> 다른 대표적인 프로드럭은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 알코올을 방출하고, 여기서, 하이드록실 치환체(예를 들면, R¹은 하이드록실을 함유한다)의 유리 수소는 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카보닐아미노-메틸, 석시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아세틸 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실에 의해 치환되고, 여기서, 상기 α-아미노아실 잔기는 독립적으로 단백질에서 발견되는 천연 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(카보하이드레이트)의 헤미아세틸의 하이드록실이 분리되어 생긴 라디칼)이다.

<281> "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릴"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함(불포화도는 방향족 환 시스템을 생성하지 않는다)할 수 있고 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로 원자를 1개 이상 포함하는 3 내지 12개의 원자를 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 환을 포함하는 비방향족 환 시스템을 의미한다. 헤테로사이클릭 환의 예로는 아제핀, 아제티디닐, 모르폴리닐, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐 및 테트라하이드로푸라닐이 있으며, 이는 예시를 목적으로 할뿐 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

<282> "헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로 원자를 1개 이상 포함하는 3 내지 12개의 원자를 갖는 모노 사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 환을 포함하는 방향족 환 시스템을 의미한다. 그의 예로는 아자인돌릴,

벤조(b)티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤족사디아졸릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조페리디닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 이소인돌리닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 퀴놀리닐, 쿠나졸리닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 티오모르폴리닐, 트리아졸릴 또는 트로파닐이 있으며, 이는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

<283>

"치환된 혜테로사이클릭" (또는 혜테로사이클릴) 또는 "치환된 혜테로아릴" 또는 "치환된 아릴"은 당업계의 통상적인 기술 중 하나로 제조될 수 있는 하나 이상의 치환체로 치환되고 스핑고신 수용체 패밀리의 작용제 또는 길항제인 분자를 생성하는 혜테로사이클릭, 혜테로아릴 또는 아릴 그룹을 의미한다. 본 발명의 혜테로사이클, 혜테로아릴 또는 아릴 그룹을 위한 바람직한 치환체는 예를 들면, 알케닐, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐혜테로사이클로알콕시, 알킬, 알킬아미노, 알킬카보닐, 알킬에스테르, 알킬-NH-알킬, -알킬-NH-사이클로알킬, 알킬-0-C(0)-, -알킬-혜테로사이클릴, -알킬-사이클로알킬, 알킬-니트릴, 알키닐, 아미도 그룹, 아미노, 아미노알킬, 아미노카보닐, 카보니트릴, 카보닐알콕시, 카복스아미도, CF_3 , CN, -C(O)OH, -C(O)H, -C(O)-C(CH₃)₃, -OH, -C(O)O-알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-혜테로사이클릴, -C(O)O-알킬-아릴, -C(O)-알킬, -C(O)-사이클로알킬, 사이클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 디알킬아미노카보닐알콕시, 디알킬아미노카보닐, 할로겐, 혜테로사이클릴, 혜테로사이클로알킬 그룹, 혜테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, OCF₃, 옥소, -0-알킬, -0-혜테로아릴, -0-혜테로사이클릴, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH-알킬, -SO₂N(알킬)₂, 테트라졸릴, 티에닐알콕시, 트리플루오로메틸카보닐아미노, 트리플루오로메틸설폰아미도, 혜테로사이클릴알콕시, 혜테로사이클릴-S(O)_p, 사이클로알킬-S(O)_p, 알킬-S-, 혜테로사이클릴-S, 혜테로사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 혜테로사이클로티오, 사이클로알킬티오, -Z¹⁰⁵-C(O)N(R)₂, -Z¹⁰⁵-N(R)-C(O)-Z²⁰⁰, -Z¹⁰⁵-N(R)-S(O)₂-Z²⁰⁰, -Z¹⁰⁵-N(R)-C(O)-N(R)-Z²⁰⁰, -N(R), -N(H)-알킬, -N(H)-사이클로알킬, -C(O)R, -N(R)-C(O)OR, OR-C(O)-혜테로사이클릴-OR, R_c 및 -CH₂OR_c로 이루어진 임의로 치환된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다[여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R_c는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, -(C₁-C₆)-NR_dR_e, -E-(CH₂)_t-NR_dR_e, -E-(CH₂)_t-0-알킬, -E-(CH₂)_t-S-알킬 또는 -E-(CH₂)_t-OH이고, t는 약 1 내지 약 6의 정수이고, Z¹⁰⁵는 각각 독립적으로 공유 결합, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, Z²⁰⁰는 알킬, 알케닐, 알키닐, 폐닐, 알킬-폐닐, 알케닐-폐닐 또는 알키닐-폐닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 임의로 치환된 그룹이고, E는 직접 결합, 0, S, S(O), S(O)₂, 또는 NR_f(여기서, R_f는 H 또는 알킬이다)이고, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알카노일 또는 SO₂-알킬이거나, R_d, R_e 및 이들이 결합된 질소 원자가 함께 5 또는 6원의 혜테로사이클릭 환을 형성한다].

<284>

"혜테로사이클로알킬" 그룹은 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 지방족 그룹에 의해 화합물에 연결된 혜테로사이클릭 그룹이다. 예를 들면, 바람직한 혜테로사이클로알킬 그룹은 모르폴리노메틸 그룹이다.

<285>

"지방족" 또는 "지방족 그룹" 또는 "(C₀-C₈)"와 같은 표시는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 또는 분지형의 탄화수소를 포함하고, 따라서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 단일, 이중 및 삼중 결합의 혼합을 포함하는 탄화수소를 포함한다. C₀는 그 잔기가 존재하지 않거나 결합임을 의미한다. "알킬"은 완전히 포화된 C₁-C₈ 직쇄 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 바람직한 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 웬틸, 헥실 및 그의 이성체이다. "알케닐" 및 "알키닐"은 하나 이상의 불포화 단위를 함유하고 알케닐의 경우 하나 이상의 이중 결합을, 알키닐의 경우 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 C₂-C₈ 직쇄 또는 분지형 탄화수소를 의미한다.

<286>

방향족 그룹(또는 아릴 그룹)은 방향족 카보사이클릭 환 시스템(예: 폐닐 및 사이클로펜틸디에닐) 및 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템(예: 나프틸, 비페닐레닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸)를 포함한다.

<287>

사이클로알킬은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C₃-C₁₂ 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예: 비사이클릭, 트리사이클릭 등) 탄화수소를 의미한다(방향족 그룹은 제외). 사이클로알킬 그룹의 바람직한 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로웬틸, 사이클로웬데닐, 사이클로헥실 및 사이클로헥세닐이다.

<288> 다수의 잔기 또는 치환체들에 "치환" 또는 "임의 치환"의 용어가 사용된다. 어느 잔기에 이들 용어 중 하나가 사용된 경우, 달리 언급이 없다면 이것은 그 잔기에서 당업자가 치환이 가능하다고 알고 있는 임의의 위치에서 치환이 일어날 수 있음을 의미하고, 치환체는 하나 이상이 포함되며 둘 이상의 치환체가 존재하는 경우 각각의 치환체는 독립적으로 선택된다. 이러한 치환의 의미는 당업계에 잘 알려져 있고/거나 본 명세서에 의해 교시된다. 치환체 그룹의 일부의 예로는 알케닐 그룹, 알콕시 그룹(-O-C₁-C₆-알킬-OR, -O-C₁-C₆-알킬-N(R)₂, 및 OCF₃와 같이 자체 치환될 수 있다), 알콕시알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐피페리디닐-알콕시, 알킬 그룹(-C₁-C₆-알킬-OR, -C₁-C₆-알킬-N(R)₂, COOH, 및 -CF₃와 같이 자체 치환될 수도 있다), 알킬아미노, 알킬카보닐, 알킬에스테르, 알킬니트릴, 알킬설포닐, 아미노, 아미노알콕시, CF₃, COH, COOH, CN, 사이클로알킬, 디알킬아미노, 디알킬아미노알콕시, 디알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐알콕시, 디알킬아미노설포닐, 에스테르(-C(O)-OR, 여기서, R은 알킬, (치환가능한) 헤테로사이클로알킬, (치환가능한) 헤테로사이클릴 등이다), 할로겐 또는 할로 그룹(F, Cl, Br, I), 하이드록시, 모르폴리노알콕시, 모르폴리노알킬, -NH-C₁-C₆-알킬-COOH, 니트로, 옥소, OCF₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂CF₃, 및 설포닐, N-알킬아미노 또는 N,N-디알킬아미노(알킬 그룹은 치환될 수도 있다)이 있으며, 이는 예시를 목적으로 할뿐 본 발명을 제한하지 않는다.

<289> 사용 방법

<290> 본 발명은 G 단백질-결합 S1P 수용체 패밀리의 길항제 또는 작용제로서 효과적인 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 순환 및 침윤 T- 및 B-림프구의 수를 감소시켜서 유익한 면역억제 효과를 제공한다.

<291> 본 발명은 S1P 수용체 패밀리 내에서 활성을 나타내는 화합물도 제공한다.

<292> 관련된 측면에서, 본 발명은 S1P 활성의 조절이 효과를 나타내는 질환에 걸린 사람에게 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물을 투여하여 S1P 활성의 조절을 일으킴으로써 치료를 달성하는 단계를 포함하는 S1P 패밀리 수용체의 조절 방법을 제공한다.

<293> 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 세포를 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 중 1종 이상과 접촉시키는 단계를 포함하는, 스팽고신 1-포스페이트 수용체 1 활성의 조절 방법을 제공한다.

<294> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 염 또는 이들 치료적 유효량을 함유하는 약제학적 조성물은 CNS계 질환, 관절염, 류머티스성 관절염, 골관절염, 소아 만성 관절염, 라임 관절염, 건선 관절염, 반응성 관절염, 및 패혈성 관절염, 척추관절증, 전신 홍반성 루푸스, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 인슐린 의존성 당뇨병, 갑상선염, 천식, 알레르기성 질환, 건선, 피부 경화증, 이식편대 숙주 질환, 장기 이식 거부(제한 없이 골수 및 고체 장기 거부 포함), 장기 이식과 관련한 급성 또는 만성 면역 장애, 사르코이드증, 죽상 동맥 경화증, 산재성 혈관내 응고, 가와사키병, 그레이브병, 신증후군, 만성 피로 증후군, 베그너 육아종증, 헤노호-쉔라인 자반병, 신장의 미세 혈관염, 만성 활동성 간염, 포도막염, 패혈성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 패혈증 증후군, 악액질, 감염성 질환, 기생충성 질환, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 횡단성 척수염, 헌팅턴 무도병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중, 원발성 담즙성 간경변증, 용혈성 빈혈, 악성 종양, 심부전, 심근 경색증, 애디슨병, 산발성 다선성 결핍 제I형 및 다선성 결핍 제II형, 슈미트 증후군, 성인(급성) 호흡 곤란 증후군, 탈모증, 원형 탈모증, 혈청검사 음성인 관절병증, 관절병증, 레이터병, 건선성 관절병증, 궤양성 대장염 관절병증, 장병증성 활막염, 클라미디아, 예르시니아 및 살모넬라 관련 관절병증, 동맥 경화성 질환/동맥 경화증, 아토피성 알레르기, 자가면역성 수포성 질환, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 유사천포창, 선상 IgA 질환, 자가면역성 용혈성 빈혈, 쿰스 양성 용혈성 빈혈, 후천성 악성 빈혈, 소아 악성 빈혈, 근육통성 뇌염/로열 프리(Royal Free)병, 만성 점막피부 캔디다증, 거대 세포 동맥염, 원발성 경화증성 간염, 잠재성 자가면역성 간염, 후천성 면역결핍 증후군, 후천성 면역결핍 관련 질환, B형 간염, C형 간염, 공통 가변성 면역결핍증(공통 가변성 저감마글로불린혈증), 확장성 심근병증, 여성 불임증, 난소 부전증, 조기 난소 부전증, 섬유성 폐 질환, 만성 상처 치유, 잠재 섬유성 폐포염, 염증후 간질성 폐 질환, 간질성 폐렴, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환, 혼합성 결합 조직 질환 관련 폐 질환, 전신성 경화증 관련 간질성 폐 질환, 류머티스성 관절염 관련 간질성 폐 질환, 전신 홍반성 루푸스 관련 폐 질환, 피부근염/다발성근염 관련 폐 질환, 쇼그렌병 관련 폐 질환, 강직성 척추염 관련 폐 질환, 혈관염 확산 폐 질환, 헤모시데린증 관련 폐 질환, 약물 유발성 간질성 폐 질환, 방사선 섬유증, 기관지 폐색증, 만성 호산구성 폐렴, 림프구 침윤성 폐 질환, 감염후 간질성 폐 질환, 통풍성 관절염, 자가면역성 간염, 제1형 자가면역성 간염(전형적 자가면역 또는 루프스 간염), 제2형 자가면역성 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역 매개성 저혈당증, 흑색 극세포증을 갖는 B형 인슐린 저항성, 부갑상선 기능저하증,

장기 이식 관련 급성 면역 장애, 장기 이식 관련 만성 면역 장애, 골관절증, 원발성 경화성 담관염, 제1형 건선, 제2형 건선, 특발성 백혈구 감소증, 자가면역성 호중구 감소증, 신장 질환 NOS, 사구체신염, 신장의 미세 혈관염, 라임병, 원관형 홍반성 루푸스, 특발성 또는 NOS 남성 불임증, 정액 자가면역, 다발성 경화증(모든 아형), 교감성 안염, 결합 조직 질환에 속발된 폐고혈압, 굿페스쳐 증후군, 결절성 다발동맥염의 폐 증상, 급성 류머티스열, 류머티스성 척추염, 스틸병, 전신성 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스병/동맥염, 자가면역성 혈소판 감소증, 특발성 혈소판 감소증, 자가면역성 갑상선 질환, 갑상선 기능 항진증, 갑상선종성 자가면역 갑상선 기능저하증(하시모토병), 위축성 자가면역 갑상선 기능저하증, 원발성 점액수증, 수정체 포도막염, 원발성 혈관염, 백반증, 급성 간 질환, 만성 간 질환, 알코올성 간경변증, 알코올 유발성 간 손상, 담즙 정체증, 특이체질성 간 질환, 약물 유발성 간염, 비-알코올성 지방간염, 알레르기 및 천식, B군 연쇄상 구균(GBS) 감염, 정신 장애(예: 우울증 및 정신분열증), Th2형 및 Th1형 매개성 질환, 급성 및 만성 통증(여러 형태의 통증), 및 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 결장암, 췌장암, 난소암, 전립선암 및 직장암과 같은 암, 및 조혈성 악성종양(백혈병 및 림프종), 리보단백질 결손증, 말단 청색증, 급성 및 만성 기생충 또는 감염 질환, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 또는 만성 세균 감염, 급성 췌장염, 급성 신부전, 선암, 공기 이소성 박동, AIDS 치매 복합체, 알코올 유발성 간염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 접촉성 피부염, 알레르기 비염, 동종이식 거부, 알파-1-항트립신 결핍증, 근위축성 측색 경화증, 빈혈증, 협심증, 전각 세포 변성, 항cd3 치료, 항인지질 증후군, 항-수용체 과민 반응, 대동맥류 및 말초동맥류, 대동맥 박리, 동맥성 고혈압, 동맥 경화증, 동정맥류, 운동 실조, 심방 세동(지연성 또는 일파성), 심방 조동, 방실 차단, B 세포 림프종, 골 이식 편 거부, 골수 이식(BMT) 거부, 각자단, 버킷 림프종, 화상, 심장성 부정맥, 심장 기절 증후군, 심장 종양, 심근병증, 심폐 바이패스 염증 반응, 연골 이식 거부, 소뇌 피질 변성, 소뇌 장애, 이소성 또는 다소성 심방 빙맥, 학학요법 관련 장애, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 알코올 중독, 만성 염증 질환, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 살리실레이트 중독, 대장 선암, 울혈성 심부전, 결막염, 접촉성 피부염, 폐성심, 관상 동맥 질환, 크로이츠펠트-야콥병, 배양 음성 패혈증, 낭성 섬유증, 사이토킨 요법 관련 장애, 권투선수 치매, 탈수초성 질환, 냉기 출혈열, 피부염, 피부 질환, 당뇨병, 당뇨병성 동맥 경화 질환, 화산성 루이체병, 확장성 울혈성 심근병증, 기저핵의 장애, 중년의 다운 증후군, CNS 도파민 수용체를 차단하는 약물에 의해 유발되는 약물 유발성 운동 장애, 약제 감수성, 습진, 뇌척수염, 심내막염, 내분비병증, 후두개염, 엔슈타인-바(epstein-barr) 바이러스 감염, 피부홍통증 및 소뇌 질환, 가족성 혈구탐식성 림프조직구증, 태아 흉선 이식 거부, 프리드라이히 운동 실조, 기능성 말초 동맥 질환, 진균 패혈증, 가스 피저, 위궤양, 사구체 신염, 장기 또는 조직의 이식편 거부, 그램 음성 패혈증, 그램 양성 패혈증, 세포내 유기체에 의한 육아종, 모발성 세포 백혈병, 할레로덴-스파츠(Hallerrorden-Spatz)병, 하시모토 갑상선염, 건초열, 심장 이식 거부, 혈색소증, 혈액 투석, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판 감소 자반증, 뇌일혈, A형 간염, 방실 다발 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 호지킨병, 과행동성 운동 장애, 과민 반응, 과민성 폐렴, 고혈압, 저행동성 운동 장애, 시상하부-뇌하수체-부신 축 평가, 특발성 애디슨병, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개성 세포독성, 무력증, 유아성 척수성 근육위축, 대동맥의 염증, 인플루엔자 a, 전리 방사선 노출, 홍채섬모체염/포도막염/시신경염, 허혈성 재판류 손상, 허혈성 뇌졸중, 소아 류머티스성 관절염, 소아 척수성 근위축증, 카포시 육종, 신장 이식 거부, 레지오넬라, 리슈마니아증, 나병, 피질 척수계의 병변, 지방부종, 간 이식 거부, 림프부종, 말라리아, 악성 림프종, 악성 조직구증, 악성 흑색종, 뇌막염, 대사성/특발성 수막구균혈증, 편두통, 미토콘드리아 다발계통 장애, 혼합 결합 조직병, 단클론성 감마병증, 다발성 골수증, 다발계통 변성[멘셀(Mence1), 데린-토마스(Dejerine-Thomas), 샤이-드래거(Shi-Drager) 및 마카도-요셉(Machado-Joseph)], 중증 근무력증, 마이코박테리움 아비움 인트라셀룰라레(mycobacterium avium intracellulare), 마이코박테리움 투베르클로시스(tuberculosis), 골수 이형성 증후군, 심근 경색증, 심근 허혈 장애, 비인강 악성 종양, 신생아 만성 폐 질환, 신염, 신장증, 신경퇴행성 질환, 신경성 I 근육 위축, 호중구감소 열, 비-호지킨 림프종, 복부 대동맥 및 그의 분지의 폐색, 폐색성 동맥 질환, okt3 요법, 고환염/부고환염, 고환염/정관 복원 수술, 장기비대, 골관절염, 췌장 이식 거부, 췌장 암증, 종양부수 증후군/악성종양에 의한 고칼슘 혈증, 부갑상선 이식 거부, 골반내 염증 질환, 다년성 비염, 심낭 질환, 말초 동맥경화 질환, 말초 혈관 장애, 복막염, 악성 빈혈, 폐포자총 폐렴, 폐렴, POEMS 증후군(다발 신경병증, 장기비대, 내분비병증, 단클론성 감마병증, 및 피부 변화 증후군), 관류 후 증후군, 펌프 후 증후군, MI 심장절개 후 증후군, 자간전증, 전진적 상해 마비, 원발성 폐 고혈압, 방사선 요법, 레이노드 현상 및 질환, 레이노드병, 레프섬병, 규칙적이고 좁은 QRS 심박 급속증, 신혈관성 고혈압, 재판류 손상, 제한성 심근병증, 육종, 경피증, 노인 무도병, 루이체형 노인성 치매, 혈청검사 음성인 관절병증, 쇼크, 겸상 세포 빈혈, 피부 동종이식 거부, 피부 변화 증후군, 소장 이식 거부, 고형 종양, 특이적 부정맥, 척수 실조증, 척수소뇌 변성증, 연쇄상구균 균염, 소뇌의 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계 매독, 전신성 아나필락시스, 전신성 염증 반응 증후군, 전신형 소아 류머티스성 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 모세혈관 확장증, 폐쇄성 혈전혈

관염, 혈소판 감소증, 독성, 이식, 외상/출혈, 제III형 과민 반응, 제I형 과민 반응, 불안정 협심증, 요독증, 요폐혈증, 담마진, 심장 판막증, 정맥류성 정맥, 혈관염, 정맥 질환, 정맥 혈전증, 심실 세동, 바이러스 및 진균 감염, 바이러스 뇌염/무균성 뇌막염, 바이러스 관련 혈구탐식 증후군, 베르니케-코르샤코프 증후군, 월슨병, 장기 또는 조직의 이종이식 거부, 및 부적절한 혈관화를 포함하는 질환, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노인성 황반 변성으로 인한 맥락막 신생혈관, 및 사람의 유아 혈관증을 포함하는 그룹으로부터 선택된 질환의 치료에 유용하다. 추가로, 이들 화합물은 부종, 복수, 일출, 및 삼출, 예를 들면, 황반 부종, 뇌 부종, 급성 폐 손상, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 재협착증과 같은 중식성 질환, 간경변증 및 죽상 동맥 경화증과 같은 섬유성 질환, 사구체 신염과 같은 사구체간질 세포 증식 질환, 당뇨병성 신증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병 증후군, 및 사구체병증, 심근 혈관신생, 관동맥 및 대뇌 측부혈관, 허혈성 사지 혈관신생, 허혈/재판류 손상, 소화성 궤양 헬리코박터 관련 질환, 바이러스 유발성 혈관신생 질환, 크로우-후카세(Crow-Fukase) 증후군(POEMS), 자간전증, 불규칙 과다월경, 고양이 찰상열, 피부조홍, 신생혈관 녹내장 및 망막변성(예: 당뇨병성 망막증과 관련한 망막변성), 미숙아 망막증, 노인성 황반 변성 또는 중추신경계 장애와 같은 질환의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 이들 화합물은 성장 및/또는 전이를 위해 혈관 세포의 증식을 필요로 하는 질환인 고형 종양, 악성 복수, 폰 히펠 린다우병, 조혈모암 및 갑상선 증식과 같은 과다증식성 질환(특히 그레이브병), 및 낭종(예: 다낭성 난소 증후군이 특정인 난소 기질의 혈관파다)(스타인-레벤탈(Stein-Leventhal) 증후군) 및 다낭성 신장병의 치료를 위한 활성제로서 사용될 수 있다.

<295> 병용 요법

<296> 본 발명의 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 단독으로 사용되거나 상기 질환의 치료를 위한 다른 치료제와 함께 병용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나, 당업자가 의도된 목적을 위해 선택한 추가 성분(예: 치료제)과 함께 병용될 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들면, 추가 성분은 본 발명의 화합물로 치료하고자 하는 질환 또는 질병을 치료하기에 유용하다고 인식되는 치료제일 수 있다. 또한 추가 성분은 치료학적 조성물에 유익한 특성을 부여하는 성분, 예를 들면, 조성물의 점도에 영향을 주는 성분일 수도 있다.

<297> 의도된 목적에 유용한 병용물은 본 발명에 속하는 것으로 이해해야 한다. 후술되는 성분들은 예에 지나지 않으며 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명의 일부인 병용물은 본 발명의 화합물과 하기 목록으로부터 선택된 1종 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다. 또한, 병용물은 의도된 기능을 수행할 수 있는 조성물이 형성될 수만 있다면 2종 이상의 추가 성분, 예를 들면, 2 또는 3종의 추가 성분을 포함할 수도 있다.

<298> 바람직한 병용물은 이부프로펜과 같은 약물을 포함하는 NSAIDS로도 불리우는 비스테로이드계 항염증 약물(들)과의 병용물이다. 다른 바람직한 병용물은 프레드니솔론을 포함하는 코르티코스테로이드와의 병용물로, 이들을 본 발명의 S1P 수용체 작용제 또는 길항제와 병용하여 환자를 치료할 때 필요한 스테로이드 용량이 감소됨으로써 스테로이드 사용에 따른 잘 알려진 부작용들이 줄어들거나 심지어 제거될 수 있다. 본 발명의 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 류머티스성 관절염 치료제의 비제한적인 예로는 사이토킨 억제성 항염증 약물(들)(CSAID); 다른 사람 사이토kin 또는 성장 인자의 길항제 또는 항체, 예를 들면, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, 및 PDGF가 포함된다. 본 발명의 S/T 키나제 억제제는 CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80(B7.1), CD86(B7.2), CD90, CTLA 또는 CD154(gp39 또는 CD40L)를 포함한 이들의 리간드와 같은 세포 표면 분자의 항체와 함께 병용될 수 있다.

<299> 치료제의 바람직한 병용물은 자가면역 및 후속의 염증 연쇄 반응에서 다양한 시점에 간섭할 수 있으며, 바람직한 예로는 인간화 또는 인간의 키메릭(chimeric) TNF 항체와 같은 TNF 길항제, D2E7(HUMIRA™)(PCT 공개 번호 WO 제97/29131호), CA2(REMICADE™), CDP 571, 및 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 이들의 유도체, p75TNFR1gG(ENBREL™) 또는 p55TNFR1gG(Lenercept), 및 TNF α 전환 효소(TACE) 억제제가 있다. 이와 유사하게 IL-1 억제제(인터류킨-1-전환 효소 억제제, IL-1RA 등)도 같은 이유로 효과적일 수 있다. 다른 바람직한 병용물은 인터류킨 11을 포함한다. 또 다른 바람직한 병용물은 IL-18 기능과 대등하게 또는 의존적으로 또는 협력 하에 작용할 수 있는 자가면역 반응의 다른 핵심 성분들로, IL-12 항체 또는 용해성 IL-12 수용체를 포함하는 IL-12 길항제, 또는 IL-12 결합 단백질이 특히 바람직하다. IL-12와 IL-18은 부분적으로는 중복되지만 구별되는 기능을 갖기 때문에 이들 둘에 대한 길항제의 병용이 가장 효과적인 것으로 나타난다. 다른 바람직한 병용물은 비-소모형 항-CD4 억제제를 포함한다. 또 다른 바람직한 병용물은 항체, 용해성 수용체 또는 길항제 리간드를 포함하는 공동 자극 경로 CD80(B7.1) 또는 CD86(B7.2)의 길항제를 포함한다.

<300>

본 발명의 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 메토트렉세이트, 6-MP, 아자티오프린 설파살라진, 메살라진, 올사라진 클로로퀴닌/하이드록시클로로퀸, 펜실라민, 오로티오말레이트(근육내 및 경구), 아자티오프린, 콜키신, 코르티코스테로이드(경구, 흡입 및 국소 주사), 베타-2 아드레노수용체 작용제(살부타몰, 테르부탈린, 살메테랄), 크산틴(테오필린, 아미노필린), 크로모글리케이트, 네도크로밀, 케토티펜, 이프라트로퓸 및 옥시트로퓸, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAIDs, 예를 들면, 이부프로펜, 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린성 약물, TNF α 또는 IL-1와 같은 전염증성 사이토킨에 의한 신호전달을 방해하는 약물(예: IRAK, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환 효소 억제제, T-세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 6-머캅토푸린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 용해성 사이토킨 수용체 및 그의 유도체(예: 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체 및 유도체 p75TNFR IgG(Enbrel™ 및 p55TNFR IgG(Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), 항염증성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β), 셀레콕시브, 폴산, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페록시브, 에타너셉트, 인플럭시맙, 나프록센, 발데록시브, 설파살라진, 메틸프레드니솔론, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 금나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세토나이드, 프로포시펜 납실레이트/apap, 폴레이트, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시캄, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 HC1, 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 트라마돌 HC1, 살살레이트, 설린닥, 시아노 코발라민/파/파리독신, 아세트아미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 프레드니솔론, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민, 스프/콘드로이틴, 아미트립틸린 HC1, 설파디아진, 옥시코돈 HC1/아세트아미노펜, 올로파타딘 HC1 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스파미드, 리툭시맙, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-12, 항-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, 및 메소프람과 같은 성분들과 병용될 수도 있다. 바람직한 병용물은 메토트렉세이트 또는 레플루노마이드를 포함하고, 중등증 또는 중증의 류마티스성 관절염의 경우에는 상술된 바와 같은 사이클로스포린 및 항-TNF 항체를 포함한다.

<301>

본 발명의 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 염증성 장 질환 치료제의 비제한적인 예로는 부데노사이드; 상피세포 성장 인자; 코르티코스테로이드; 사이클로스포린; 설파살라진; 아미노살리실레이트; 6-머캅토푸린; 아자티오프린; 메트로니다졸; 리폭시게나제 억제제; 메살라민; 올살라진; 발살라지드; 산화방지제; 트롬복산 억제제; IL-1 수용체 길항제; 항-IL-1 β 단클론 항체; 항-IL-6 단클론 항체; 성장 인자; 엘라스타제 억제제; 파리디닐-이미다졸 화합물; 기타의 사람 사이토킨 또는 성장 인자, 예를 들면, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, 및 PDGF의 항체 또는 길항제; CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 이들의 리간드와 같은 세포 표면 분자; 메토트렉세이트; 사이클로스포린; FK506; 라파마이신; 마이코페놀레이트 모페틸; 레플루노마이드; NSAIDs, 예를 들면, 이부프로펜; 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드; 포스포디에스테라제 억제제; 아데노신 작용제; 항혈전제; 보체 억제제; 아드레날린성 약물; TNF α 또는 IL-1와 같은 전염증성 사이토킨에 의한 신호전달을 방해하는 약물(예: IRAK, NIK, IKK, 또는 MAP 키나제 억제제); IL-1 β 전환 효소 억제제; TNF α 전환 효소 억제제; 키나제 억제제와 같은 T-세포 신호전달 억제제; 메탈로프로테이나제 억제제; 설파살라진; 아자티오프린; 6-머캅토푸린; 안지오텐신 전환 효소 억제제; 용해성 사이토킨 수용체 및 그의 유도체(예: 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 항염증성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β)이 포함된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 크론병 치료제의 바람직한 예로는 TNF 길항제, 예를 들면, 항-TNF 항체, D2E7(PCT 공개 번호 WO 제97/29131호; HUMIRA™), CA2(REMICADE™), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFR IgG(ENBREL™ 및 p55TNFR IgG(Lenercept™)) 억제제 및 PDE4 억제제가 포함된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 코르티코스테로이드, 예를 들면, 부데노사이드 및 텍사메타손; 설파살라진, 5-아미노살리실산; 올살라진; 및 IL-1과 같은 전염증성 사이토킨의 합성 또는 작용을 방해하는 성분, 예를 들면, IL-1 β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra; T 세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 티로신 키나제 억제제 6-머캅토푸린; IL-11; 메살라민; 프레드니손; 아자티오프린; 머캅토푸린; 인플럭시맙; 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트; 디페녹실레이트/아트롭 설페이트; 로페라미드 하이드로클로라이드; 메토트렉세이트; 오메프라졸; 폴레이트; 시프로폴록사신/헥스트로오스-물; 하이드로코돈 비타르트레이트/apap; 테트라사이클린 하이드로클로라이드; 플루오시노나이드; 메트로니다졸; 티메로살/붕산; 콜레스티라민/수크로오스; 시프로폴록사신 하이드로클로라이드; 히오시아민 설페이트; 메페리딘 하이드로클로라이드; 미다졸람 하이드로클로라이드; 옥시코돈 HC1/아세트아미노펜; 프로메타진 하이드로클로라이드; 인산나트륨; 설파메톡사졸/트리메토프림; 셀레콕시브; 폴리카보필; 프로포시펜 나프실레이트; 하이드로코르티손; 종합비타민; 발살라지드

이나트륨; 코데인 포스페이트/apap; 콜레세벨람 HCl; 시아노 코발라민; 폴산; 레보플록사신; 메틸프레드니솔론; 나탈리주맙 및 인터페론-감마와 함께 병용될 수 있다.

<302> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 다발 경색증 치료제의 비제한적 예로는 코르티코스테로이드; 프레드니솔론; 메틸프레드니솔론; 아자티오프린; 사이클로포스파미드; 사이클로스포린; 메토트렉세이트; 4-아미노피리딘; 티자니딘; 인터페론- β 1a(Avonex®); Biogen); 인터페론- β 1b(Betaseron®; Chiron/Berlex); 인터페론 α -n3(인터페론 Sciences/Fujimoto), 인터페론- α (Alfa Wassermann/J&J), 인터페론 β 1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics), 페그인터페론 α 2b(Enzon/Schering-Plough), 공중합체 1(Cop-1; Copaxone®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 고암 산소; 정맥내 면역글로불린; 클라브리빈; 기타의 사람 사이토kin 또는 성장 인자 및 이들의 수용체, 예를 들면, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, 및 PDGF에 대한 항체 또는 길항제가 포함된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 또는 이들의 리간드와 같은 세포 표면 분자에 대한 항체와 병용될 수 있다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 병용물은 메토트렉세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAID, 예를 들면, 이부프로펜, 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린성 약물, TNF α 또는 IL-1와 같은 전염증성 사이토kin에 의한 신호전달을 방해하는 약물(예: IRAK, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환 효소 억제제, TACE 억제제, T-세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토푸린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 용해성 사이토kin 수용체 및 그의 유도체(예: 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 항염증성 사이토kin(예: IL-4, IL-10, IL-13 및 TGF β)과 같은 성분과 함께 병용될 수도 있다.

<303> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 다발 경색증 치료제의 바람직한 예로는 인터페론- β , 예를 들면, IFN β 1a 및 IFN β 1b; 코파손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 예를 들면, 카스파제-1의 억제제, IL-1 억제제, TNF 억제제, 및 CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체가 포함된다.

<304> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 알레투부맙, 드로나비놀, 다클리주맙, 미톡산트론, 잘리프로텐 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라며 아세테이트, 나탈리주맙, 신나비돌, α -이뮤노킨 NNS03, ABR-215062, AnergiX.MS, 케모킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, LEM(리포솜 캡슐화 미톡산트론), THC.CBD(칸나비노이드 작용제), MBP-8298, 메소프람(PDE4 억제제), MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258(RDP-1258), sTNF-R1, 탈람파넬, 테리플루노마이드, TGF-베타2, 티플리모타이드, VLA-4 길항제(예를 들면, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), 인터페론 감마 길항제 및 IL-4 작용제와 같은 성분과 함께 병용될 수 있다.

<305> 본 발명의 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 협심증 치료제의 비제한적인 예로는 아스피린, 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 메토프롤ول 석시네이트, 아데놀올, 메토프롤ول 타르트레이트, 암롤디핀 베실레이트, 딜티아젬 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 클로피도그렐 비설페이트, 니페디핀, 아토르바스타틴 칼슘, 칼륨 클로라이드, 푸로세마이드, 심바스타틴, 베라파밀 HCl, 디곡신, 프로프라놀ول 하이드로클로라이드, 카르베딜올, 리시노프릴, 스피로놀락톤, 하이드로클로로티아지드, 에날라프릴 말레이이트, 나돌을, 라미프릴, 에녹사파린 나트륨, 헤파린 나트륨, 벌사르탄, 소탈올 하이드로클로라이드, 폐노피브레이트, 에제티닙, 부메타나이드, 로사르탄 칼륨, 리시노프릴/하이드로클로로티아지드, 펠로디핀, 캡토프릴 및 비소프롤을 푸마레이트가 포함된다.

<306> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 강직성 척추염 치료제의 비제한적인 예로는 이부프로펜, 디클로페낙, 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시캄, 인도메타신, 디클로페낙, 셀레콕시브, 로페콕시브, 설파살라진, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 미노사이클린, 프레드니손, 에타너셉트, 및 인플릭시맙이 포함된다.

<307> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 천식 치료제의 비제한적인 예로는 알부테롤, 살메테롤/플루티카손, 몬테루카스트 나트륨, 플루티카손 프로피오네이트, 부데소나이드, 프레드니손, 살메테롤 시나포에이트, 레발부테롤 HCl, 알부테롤 설페이트/이프라트로퓸, 프레드니솔론 인산나트륨, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 이프라트로퓸 브로마이드, 아지트로마이신, 피르부테롤 아세테이트, 프레드니솔론, 테오필린 안하이드라이드, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 클라리트로마이신, 자피르루카스트, 포르모테롤 푸마레이트, 인플루엔자 바이러스 백신, 아목시실린 트리하이드레이트, 플루니솔리

드, 알레르기 주사, 크로몰린 나트륨, 페소페나딘 하이드로클로라이드, 플루니솔리드/멘톨, 아목시실린/클라불라네이트, 레보플록사신, 흡입 보조 장치, 구아이페네신, 벡사메타손 인산나트륨, 목시플록사신 HC1, 독시사이클린 하이클레이트, 구아이페네신/d-메토르판, p-에페드린/코드/클로르페니르, 가티플록사신, 세티리진 하이드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트, 살메테롤 시나포에이트, 벤조나테이트, 세팔렉신, 페/하이드로코돈/클로르페니르, 세티리진 HC1/슈도에페드, 페닐에프린/코드/프로메타진, 코데인/프로메타진, 세프프로질, 벡사메타손, 구아이페네신/슈도에페드린, 클로르페니라민/하이드로코돈, 네도크로밀 나트륨, 테르부탈린 설페이트, 에피네프린, 메틸프레드니솔론 및 메타프로테레놀 설페이트가 포함된다.

<308> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 COPD 치료제의 비제한적인 예로는 알부테롤 설페이트/이프라트로퓸, 이프라트로퓸 브로마이드, 살메테롤/플루티카손, 알부테롤, 살메테롤 시나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 프레드니손, 테오필린 안하이드라이드, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 몬테루카스트 나트륨, 부데소나이드, 포르모테롤 푸마레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 레보플록사신, 구아이페네신, 아지트로마이신, 베클로메타손 디프로피오네이트, 레발부테롤 HC1, 플루니솔리드, 세프트리악손 나트륨, 아목시실린 트리하이드레이트, 가티플록사신, 자피르루카스트, 아목시실린/클라불라네이트, 플루니솔리드/멘톨, 클로르페니라민/하이드로코돈, 메타프로테레놀 설페이트, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, p-에페드린/코드/클로르페니르, 피르부테롤 아세테이트, p-에페드린/로라타딘, 테르부탈린 설페이트, 티오토로퓸 브로마이드, (R,R)-포르모테롤, TgAAT, 실로밀라스트 및 로플루밀라스트가 포함된다.

<309> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 HCV 치료제의 비제한적인 예로는 인터페론-알파-2a, 인터페론-알파-2b, 인터페론-알파 con1, 인터페론-알파-n1, 폐길화 인터페론-알파-2a, 폐길화 인터페론-알파-2b, 리바비린, 페그인터페론 알파-2b + 리바비린, 우루소데옥시콜릭산, 글리시리진산, 타말파신, 맥사민(Max아민), VX-497, 및 다음과 같은 표적, 즉 HCV 폴리머라제, HCV 프로테아제, HCV 헬리카제, 및 HCV IRES(내부 리보솜 침입좌)의 중재를 통해 HCV를 치료하는 테 사용되는 임의의 화합물이 포함된다.

<310> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 특발성 폐 섬유증 치료제의 비제한적인 예로는 프레드니손, 아자티오프린, 알부테롤, 콜키신, 알부테롤 설페이트, 디곡신, 감마 인터페론, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 로라제팜, 푸로세마이드, 리시노프릴, 니트로글리세린, 스피로놀락톤, 사이클로포스파미드, 이프라트로퓸 브로마이드, 악티노마이신 d, 알테플라제, 플루티카손 프로피오네이트, 레보플록사신, 메타프로테레놀 설페이트, 모르핀 설페이트, 옥시코돈 HC1, 칼륨 클로라이드, 트리암시놀론 아세토나이드, 타크롤리무스 안하이드라이드, 칼슘, 인터페론-알파, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 모페틸 및 인터페론-감마-1 β 가 포함된다.

<311> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 심근 경색증 치료제의 비제한적인 예로는 아스피린, 니트로글리세린, 메토프롤을 타르트레이트, 에녹사파린 나트륨, 헤파린 나트륨, 클로피도그렐 비설페이트, 카르베딜올, 아테놀올, 모르핀 설페이트, 메토프롤을 석시네이트, 와파린 나트륨, 리시노프릴, 이소소르비드 모노니트레이트, 디곡신, 푸로세마이드, 심바스타틴, 라미프릴, 테넥테플라제, 에날라프릴 말레이트, 토르세마이드, 레타바제(retavase), 로잘탄 칼륨, 퀴나프릴 HC1/mag carb, 부메타나이드, 알테플라제, 에날라프릴라트, 아미오다론 하이드로클로라이드, 티로피반 HC1 m-하이드레이트, 딜티아젬 하이드로클로라이드, 카프토프릴, 이르베사르탄, 발사르탄, 프로프라놀올 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리도카인 하이드로클로라이드, 엡티피바타이드, 세파졸린 나트륨, 아트로핀 설페이트, 아미노카프로산, 스피로놀락تون, 인터페론, 소탈올 하이드로클로라이드, 칼륨 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨, 도부타민 HC1, 알프라졸람, 프라바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴 칼슘, 미다졸람 하이드로클로라이드, 메페리딘 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 에피네프린, 도파민 하이드로클로라이드, 비발리루딘, 로수바스타틴, 에제티닙/심바스타틴, 아바시닙, 및 카리포라이드가 포함된다.

<312> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 건선 치료제의 비제한적인 예로는 칼시포트리엔, 클로베타솔 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 타자로텐, 메토트렉세이트, 플루오시노나이드, 베타메타손 디프로프 오그멘테드, 플루오시놀론 아세토나이드, 아시트레틴, 타르 삼푸, 베타메타손 발레레이트, 모메타손 푸로에이트, 케토코나졸, 프라목신/플루오시놀론, 하이드로코르티손 발레레이트, 플루란드레놀리드, 우레아, 베타메타손, 클로베타솔 프로피오네이트/emo11, 플루티카손 프로피오네이트, 아지트로마이신, 하이드로코르티손, 모이스쳐라이징 포뮬러, 폴산, 테소나이드, 피메크롤리무스, 콜타르, 디플로라손 디아세테이트, 에타녀셉트 폴레이트, 락트산, 메톡살렌, hc/비스무트 subgal/znox/resor, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 썬스크린, 할시노나이드, 살리실산, 안트랄린, 클로코르톨론 피발레이트, 석탄 추출물, 콜타르/살리실산, 콜타르/살리실산/황, 데속시메타손, 디아제팜, 에몰리언트, 플루오시노나이

드/에몰리언트, 광물유/피마자유/na lact, 광물유/땅콩유, 석유/이소프로필 미리스테이트, 프소랄렌, 살리실산, 비누/트리브롬살란, 티메소살/붕산, 셀레콕시브, 인플릭시맙, 사이클로스포린, 알레파셉트, 에팔리주맙, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, PUVA, UVB, 및 설파살라진이 포함된다.

<313> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 건선 관절염 치료제의 비제한적인 예로는 메토트렉세이트, 에타너셉트, 로페콕시브, 셀레콕시브, 폴산, 설파살라진, 나프록센, 레플루노마이드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸, 셀페이트, 프레드니손, 설린닥, 베타메타손 디프로프 오그멘테드, 인플릭시맙, 메토트렉세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 디클로페낙, 디메틸설폭시드, 피록시캄, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 툴메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 폴루오시노나이드, 글루코사민 셀페이트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 이부프로펜, 리세드로네이트 나트륨, 설파디아진, 티오페구아닌, 발데콕시브, 알레파셉트 및 에팔리주맙이 포함된다.

<314> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 재협착증 치료제의 비제한적인 예로는 시辱리무스, 파클리탁셀, 에베롤리무스, 타클로리무스, ABT-578, 및 아세트아미노펜이 포함된다.

<315> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 좌골신경통 치료제의 비제한적인 예로는 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 로페콕시브, 사이클로벤자프린 HCl, 메틸프레드니솔론, 나프록센, 이부프로펜, 옥시코돈 HCl/아세트아미노펜, 셀레콕시브, 발데콕시브, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 코데인 포스페이트/apap, 트라마돌 hc1/아세트아미노펜, 메탁살론, 멜록시캄, 메토카바몰, 리도카인 하이드로클로라이드, 디클로페낙 나트륨, 가바펜틴, 텍사메타손, 카리소프로돌, 케토롤락 트로메타민, 인도메타신, 아세트아미노펜, 디아제팜, 나부메톤, 옥시코돈 HCl, 티자니딘 HCl, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 프로폭시펜 납실레이트/apap, asa/oxycodone ter, 이부프로펜/하이드로코돈 bit, 트라마돌 HCl, 에토돌락, 프로폭시펜 HCl, 아미트립틸린 HCl, 카리소프로돌/코데인 phos/asa, 모르핀 셀페이트, 종합비타민, 나프록센 나트륨, 오르페나드린 시트레이트 및 테마제팜이 포함된다.

<316> 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물과 함께 병용될 수 있는 SLE(루프스) 치료제의 바람직한 예로는 NSAIDS, 예를 들면, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시캄, 인도메타신; COX2 억제제, 예를 들면, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브; 항-말라리아제, 예를 들면, 하이드록시클로로퀸; 스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 부데노사이드, 텍사메타손; 세포독, 예를 들면, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토트렉세이트; PDE4 억제제 또는 푸린 합성 억제제, 예를 들면, Cellcept®가 포함된다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 설파살라진, 5-아미노살리실산, 을살라진, Imuran®; 및 IL-1과 같은 전염증 사이토킨의 합성, 생성 또는 작용을 방해하는 성분, 예를 들면, IL-1b 전환효소 억제제와 같은 카스파제 억제제 및 IL-1ra와 같은 성분들과 병용될 수도 있다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 T 세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 티로신 키나제 억제제; 또는 T 세포 활성 분자를 표적화하는 분자, 예를 들면, CTLA-4-IgG 또는 항-B7족 항체, 항-PD-1족 항체와 함께 사용될 수도 있다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 IL-11 또는 항-사이토킨 항체, 예를 들면, 포노톨리주맙(항-IFNg 항체), 또는 항-수용체 수용체 항체, 예를 들면, 항-IL-6 수용체 항체 및 B-세포 표면 분자의 항체와 함께 병용될 수 있다. 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물은 LJP 394(아베티무스), B-세포를 제거 또는 불활성화시키는 성분, 예를 들면, 리툭시맙(항-CD20 항체), 럼포스타트-B(항-BlyS 항체), TNF 길항제, 예를 들면, 항-TNF 항체, D2E7(PCT 공개 번호 WO 제97/29131호; HUMIRA™), CA2(REMICADE™), CDP 571, TNFR-Ig 구조체(p75TNFR IgG(ENBREL™) 및 p55TNFR IgG(Lenercept™))와 함께 사용될 수도 있다.

<317> 본 발명의 조성물에서는 필요한 경우 활성 화합물을 다른 상용가능한 약물학적 활성 성분들과 함께 병용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 본 명세서에 설명된 질환 또는 질병을 치료하는 것으로 알려진 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, VEGF 또는 안지오포이에틴(angiopoietin)의 생성을 억제 또는 방해하거나, VEGF 또는 안지오포이에틴에 대한 세포내 반응을 감소시키거나, 세포내 신호 전달을 차단하거나, 혈관과 투과를 억제하거나, 염증을 감소시키거나, 부종의 형성 또는 신혈관 형성을 억제 또는 방해하는 1종 이상의 추가의 약제학적 성분과 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 추가의 약제학적 성분을 투여하기 전 또는 후에 투여되거나 동시에 투여될 수 있으며 어느 쪽의 투여 과정도 적합하다. 추가의 약제학적 성분으로는 항-부종 스테로이드, NSAIDS, ras 억제제, 항-TNF 약물, 항-IL1 약물, 항히스타민, PAF-길항제, COX-1 억제제, COX-2 억제제, NO 신타제 억제제, Akt/PTB 억제제, IGF-1R 억제제, PKC 억제제, PI3 키나제 억제제, 칼시뉴린 억제제 및 면역억제제가 제한 없이 포함된다. 본 발명의 화합물과 추가의 약제학적 성분은 부가적으로 또는 상승적으로 작용한다. 따라서, 혈관신생, 혈관과 투과를 억제하고/거나 부종의 형성을 억제하는 이러한 약제 병용물

의 투여는 약제를 단독으로 투여하는 경우에 비해서 과다증식성 질환, 혈관신생, 혈관 과투파 또는 부종의 유해한 영향을 더 많이 경감시킬 수 있다. 악성 질환의 치료에서 항증식성 또는 세포독성 화학요법 또는 방사선 요법과의 병용은 본 발명의 범위에 포함된다.

<318> 1종 이상의 본 발명의 화합물은 본 명세서에 설명된 바와 같은 질병 또는 질환을 치료 또는 완화시키기 위한 용량으로 사람 환자에게 단독으로 또는 생물학적으로 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합된 약제학적 조성물을 투여될 수 있다. 이를 화합물의 혼합물을 단순 혼합물 또는 적합하게 병용된 약제학적 조성물 형태로 환자에게 투여할 수도 있다. 치료적 유효량은 본 명세서에 설명된 바와 같은 질환 또는 질병의 예방 또는 완화를 제공하기에 충분한 화합물(들)의 양을 의미한다. 본 출원의 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술은 당업자에게 잘 알려진 참조 문헌에서 찾을 수 있다(예: "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition).

약제학적 조성물 및 투여 방식

<320> 적합한 투여 경로로는 경구, 점안, 직장, 경점막, 국소 또는 장관 투여; 근육내, 피하, 골수내 주입, 및 척수강내, 직접 뇌실내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안내 주입을 포함하는 비경구 전달을 예로 들 수 있다.

<321> 또는, 화합물을 예를 들면, 데포(depot) 또는 서방형 제제 형태로 부종 부위에 직접 주입하는 방식과 같이 전신 투여가 아닌 국소 투여로 전달할 수도 있다.

<322> 또한, 약물을 내피 세포-특이적 항체로 피복된 리포솜과 같은 표적화된 약물 전달계 형태로 투여할 수도 있다.

<323> 본 발명의 약제학적 조성물은 자체 공지된 방식, 예를 들면, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결 건조 방법에 의해서 제조될 수 있다.

<324> 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 둘는 부형제 및 보조제를 포함하는 생리학적으로 허용되는 1종 이상의 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형화는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.

<325> 주사를 위해서는 본 발명의 약제를 수용액, 바람직하게는 핸크(Hank) 용액, 링거액, 또는 생리학적 염수 완충액과 같은 생리학적으로 상용가능한 완충액 중에 제형화할 수 있다. 경점막 투여를 위해서는 투과될 장벽에 적합한 침투제를 제형에 사용한다. 이러한 침투제는 당업계에 일반적으로 알려져 있다.

<326> 경구 투여를 위해서는 활성 화합물을 당업계에 잘 알려진 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 배합함으로써 화합물을 쉽게 제형화할 수 있다. 이러한 담체를 사용하여 본 발명의 화합물을 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 환제, 드라제, 캡슐제, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로 제형화할 수 있다. 경구용 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 병용하고 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 드라제 코어를 수득함으로써 얻을 수 있다. 적합한 부형제는 특히 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제, 및 셀룰로오스 성분, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 필요에 따라서, 가교결합 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염(예: 알긴산나트륨)과 같은 봉해제를 첨가할 수 있다.

<327> 드라제 코어에는 적합한 피복물이 제공된다. 이 목적을 위해서는 아라비검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 다이옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있는 농축된 당 용액을 사용할 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 배합을 특징짓거나 식별하기 위하여 정제 또는 드라제 피복물에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.

<328> 경구로 사용될 수 있는 약제학적 조성물은 젤라틴으로 만들어진 푸시-피트(push-fit) 방식의 캡슐제, 및 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질 밀봉 캡슐제를 포함한다. 푸시-피트 캡슐제는 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 함께 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐제에서 활성 화합물은 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해 또는 혼탁될 수 있다. 추가로 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 용량을 가져야 한다.

<329> 구강 투여를 위한 조성물은 통상의 방식으로 제형화되는 정제 또는 로젠지 형태를 가질 수 있다.

<330> 흡입 투여를 위한 본 발명에 따른 화합물은 압축 팩 또는 분무기로부터 적합한 추진제(예: 디클로로디플루오로

메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)를 사용하여 에어로졸 분무 제제 형태로 편리하게 전달된다. 압축 에어로졸의 경우 벨브를 제공하여 투여량 단위를 측정함으로써 정량을 전달할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴 등의 캡슐제 및 카트리지는 화합물과 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

<331> 화합물을 주사(예: 볼루스 주사) 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 주사를 위한 제형은 단위 투여 형태, 예를 들면, 보존제가 첨가된 앰풀 또는 다회 용량 용기로 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 부형제 중의 혼탁액, 용액 또는 유화액의 형태를 가질 수 있으며 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제조 성분을 함유할 수 있다.

<332> 비경구 투여를 위한 약제학적 제형으로는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액이 포함된다. 또한, 적합한 유성 주사 혼탁액 형태의 활성 화합물의 혼탁액을 제조할 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 담체로는 참깨유와 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜이 포함된다. 수성 주사 혼탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 혼탁액은 고농축 용액의 제조를 위하여 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해성을 증가시키는 성분을 함유할 수도 있다.

<333> 또는, 활성 성분은 사용 전에 적합한 부형제, 예를 들면, 멸균 발열성 물질 제거수로 재구성하기 위한 분말 형태일 수도 있다.

<334> 상기 화합물은, 예를 들면, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상의 쪽제 베이스를 함유하는 쪽제 또는 정체 관장과 같은 직장용 조성물로 제형화될 수도 있다.

<335> 상술된 제형 이외에도, 화합물은 데포 제제로 제형화될 수도 있다. 이러한 지속형 제형은 이식(예: 피하 또는 근육내 또는 근육내 주사)에 의해서 투여될 수 있다. 따라서, 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 재료(예를 들면, 허용 가능한 오일 중의 유화액) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체, 예를 들면, 난용성 염과 함께 제형화될 수 있다.

<336> 본 발명의 소수성 화합물을 위한 약제학적 담체의 한 예는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수흔화성 유기 중합체 및 수성상을 포함하는 공용매계이다. 공용매계는 VPD 공용매계일 수 있다. VPD는 무수 에탄올로 부피를 조정한 3%(w/v)의 벤질 알코올, 8%(w/v)의 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80, 및 65%(w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 400의 용액이다. VPD 공용매계(VPD:5W)는 5% 텍스트로오스 수용액으로 1:1로 희석된 VPD로 이루어진다. 이 공용매계는 소수성 화합물을 잘 용해시키며 그 자체는 전신 투여시 낮은 독성을 발생시킨다. 당연히, 공용매계의 비율은 그의 용해성과 독성 특성을 과파시키지 않으면서 크게 달라질 수 있다. 또한, 공용매의 성분들도 달라질 수 있는데, 예를 들면, 폴리소르베이트 80 대신에 다른 비독성의 비극성 계면활성제를 사용할 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분율 크기가 달라질 수 있으며, 폴리에틸렌 글리콜 대신에 다른 생체적합성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐 피롤리돈을 사용할 수 있고, 텍스트로오스 대신에 다른 당 또는 폴리사카라이드를 사용할 수 있다.

<337> 또는, 소수성의 약제학적 화합물을 위한 다른 전달제도 사용될 수 있다. 소수성 약물을 위한 잘 알려진 전달 부형제 또는 담체의 예는 리포솜 및 유화액이다. 디메틸설폐사이드와 같은 특정한 유기 용매도 사용할 수는 있으나 일반적으로 독성이 높다. 추가로, 화합물은 치료제를 함유한 소수성 고체 중합체의 반투성 매트릭스와 같은 서방형 장치를 사용하여 전달될 수도 있다. 각종 서방형 재료들이 확립되어 있으며 당업자들에게 잘 알려져 있다. 서방형 캡슐제는 그들의 화학적 성질에 따라 화합물을 수 주일 내지 100일 이상 동안 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라 단백질 안정화의 추가 전략을 사용할 수 있다.

<338> 약제학적 조성물은 적합한 고체 또는 젤상 담체 또는 부형제를 포함할 수도 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 각종 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체가 제한 없이 포함된다.

<339> 본 발명의 다수의 화합물은 약제학적으로 상용가능한 카운터이온과의 염으로서 제공될 수 있다. 약제학적으로 사용가능한 염은 염화수소산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 제한 없이 포함하는 다수의 산에 의해 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태보다 수성 또는 다른 양성자성 용매 중에서 더 잘 용해되는 경향이 있다.

<340> 본 발명에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분을 그의 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유하는 조성물을 포함한다. 더욱 상세하게, 치료적 유효량은 치료하고자 하는 대상이 갖고 있는 증상을 완화

시키거나 진행을 방지하기에 효과적인 양을 의미한다. 유효량의 측정은 당업자들에 의해 용이하게 수행될 수 있다.

<341> 용량

본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대하여 치료적 유효량은 먼저 세포 분석으로부터 추정할 수 있다. 예를 들면, 세포 분석에서 측정된 바와 같은 EC₅₀(즉, 주어진 수용체 활성의 최대 억제의 절반을 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 순환 농도 범위를 달성하도록 세포 및 동물 모델에서 용량을 결정할 수 있다. 일부의 경우 EC₅₀는 3 내지 5% 혈청 알부민의 존재하에 측정하는 것이 적합한데, 이러한 측정은 화합물에 대한 혈장 단백질의 결합 효과를 모방하기 때문이다. 이러한 정보는 사람에 유용한 용량을 보다 정확하게 측정하는 데 사용될 수 있다. 추가로, 전신 투여에 유리한 화합물은 혈장 중에서 안전하게 달성될 수 있는 수준으로 완전 세포 내에서 S1P 패밀리 수용체를 효과적으로 조절한다.

치료적 유효량은 환자의 증상을 개선시키는 화합물의 양을 의미한다. 이러한 화합물의 독성과 치료 효과는 세포 배양 또는 동물 실험에서 예를 들면, 최대 내약 용량(MTD: maximum tolerated dose) 및 ED₅₀(50% 최대 반응을 위한 유효 용량)의 측정을 위한 표준 약제학적 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며 MTD와 ED₅₀ 사이의 비율로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 사람에 사용하기 위한 용량 범위를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성을 거의 또는 전혀 갖지 않으면서 ED₅₀를 포함하는 순환 농도 범위 내에 존재한다. 용량은 사용되는 제형 및 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라질 수 있다. 정확한 제형화, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태에 따라 해당 의사가 선택할 수 있다(참조: Fingl et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p1). 위기의 처치에서는 급성 볼루스의 투여 또는 MTD에 근접한 주입이 신속한 반응을 수득하는 데에 유리할 수 있다.

<344> 투여 용량 및 간격은 S1P 패밀리의 수용체를 조절하기에 충분한 활성 성분의 혈장 농도, 또는 최소 유효 농도(MEC)를 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. MEC는 각각의 화합물에 대해 달라질 것이며 시험관내 데이터, 예를 들면, 본 명세서에 설명된 분석을 사용하여 천연 리간드 결합의 50 내지 90%의 억제율을 달성하는 데 필요한 농도로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는 데 필요한 용량은 개별적 특성 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 그러나, HPLC 분석 또는 생물 분석을 사용하여 혈장 농도를 측정할 수 있다.

<345> 투여 간격은 MEC 값을 사용하여 결정할 수도 있다. 화합물은 목적하는 증상의 개선이 달성될 때까지 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 더욱 바람직하게는 50 내지 90%의 시간 동안 혈장 농도를 MEC 이상으로 유지하는 요법을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도에 관련되지 않을 수 있다.

<346> 투여되는 조성물의 양은 치료 환자, 환자의 체중, 질병의 정도, 투여 방식 및 주치의의 판단에 따라 당연히 달라질 것이다.

<347> 조성물은 필요한 경우 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유할 수 있는 팩 또는 분산 장치 내에 존재할 수 있다. 팩은 예를 들면, 블리스터 팩과 같이 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 분산 장치는 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물을 상용가능한 약제학적 담체와 함께 포함하는 조성물을 제조하고 적합한 용기에 넣고 지시된 질환의 치료에 대한 라벨을 붙일 수도 있다.

<348> 예시적인 제형화

<349> 일부의 제형에서는 본 발명의 화합물을, 예를 들면, 유체 에너지 밀링에 의해 수득된 매우 작은 크기의 입자 형태로 사용하는 것이 유리할 수 있다.

<350> 약제학적 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 사용을 하기 설명으로 예시한다. 이 설명에서 "활성 화합물"의 용어는 본 발명의 임의의 화합물, 특히 상기 실시예 중 하나의 최종 생성물인 임의의 화합물을 의미한다.

<351> a) 캡슐제

<352> 캡슐제의 제조시 활성 화합물 10중량부와 락토오스 240중량부를 분해시키고 배합한다. 상기 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 채운다. 각각의 캡슐은 단위 용량 또는 단위 용량 중 일부의 활성 화합물을 함유한다.

<353> b) 정제

<354> 정제는 예를 들면, 하기 성분들로부터 제조할 수 있다.

<355> 중량부

<356> 활성 화합물 10

<357> 락토오스 190

<358> 옥수수 전분 22

<359> 폴리비닐피롤리돈 10

<360> 스테아르산마그네슘 3

<361> 활성 화합물, 락토오스 및 전분 중 일부를 분해시키고 배합하고 수득된 혼합물을 에탄올 중의 폴리비닐피롤리돈의 용액과 함께 과립화할 수 있다. 건조 과립을 스테아르산마그네슘 및 나머지의 전분과 함께 배합할 수 있다. 이어서 혼합물을 정제 제조 장치에서 압축시켜서 각각 단위 용량 또는 단위 용량 중 일부의 활성 화합물을 함유하는 정제를 수득한다.

<362> c) 장용 피복 정제

<363> 정제를 상기 (b)에 설명된 방법으로 제조할 수 있다. 정제를 에탄올:디클로로메탄(1:1) 중의 20% 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 및 3% 디에틸 프탈레이트의 용액을 사용하여 통상의 방법으로 장용 피복할 수 있다.

<364> d) 좌제

<365> 좌제의 제조시, 예를 들면, 활성 화합물 100중량부를 트리글리세라이드 좌제 베이스 1300중량부에 혼입시키고 혼합물을 각각 치료적 유효량의 활성 성분을 함유하는 좌제 형태로 만들 수 있다.

<366> 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물의 약제로서의 용도도 포함한다.

<367> 본 발명의 추가의 측면은 포유동물, 특히 사람의 혈관 과투과, 혈관신생-의존성 장애, 과증식성 질환 및/또는 면역계 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다.

<368> 본 발명은 또한 혈관 과투과, 부적절한 신혈관 형성, 과증식성 질환 및/또는 면역계 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물, 특히 사람에게 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 상기 질환의 치료 방법도 제공한다.

<369> 간행물 기사, 특히 및 공개 특허 출원을 포함하는 모든 문헌의 교시는 그들의 전물을 참조로서 본 명세서에 인용한다.

<370> S1P 수용체 GTP_yS 분석<371> [³⁵S]GTP_yS 결합 분석은 섬광 근접 분석법(SPA) 및 여과 방법을 모두 사용하여 수행할 수 있다. 두 방법 모두 96웰 플레이트에서 수행되며 S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ 또는 S1P₅를 과발현하는 안정한 또는 일시적 CHO 사람 세포 주로부터 유래된 막을 사용한다. 화합물 저장 용액은 DMSO를 사용하여 10mM로 구성하고 100% DMSO를 사용하여 일련의 희석을 수행한다. 화합물들을 96웰 플레이트로 옮겨서 모든 분석에 대해 1%의 최종 DMSO 농도를 수득한다(100μl의 분석 부피에 대해 1μl). 냉동된 막을 해동시키고 20mM HEPES(pH 7.4), 0.1% 지방산-무함유 BSA, 100mM NaCl, 5mM MgCl₂ 및 10mM GDP를 함유하는 분석 완충액 중에 희석한다. SPA 분석을 위해 막을 WGA-SPA 비드와 함께 예비 혼합하여 웰당 5μg 막 및 500μg 비드의 최종 농도를 수득한다. 여과 분석을 위해 막을 배양 플레이트에 웰당 5μg로 직접 첨가한다. 막 또는 막/비드 혼합물 50μl를 분석 플레이트의 각각의 웰에 첨가함으로써 분석을 시작한다. 이어서 0.4nM [³⁵S]GTP_yS 50μl를 각각의 웰에 첨가하고 30분간 배양한다. 표지되지 않은 10 μM GTP_yS를 사용하여 비특이적 결합을 측정한다. SPA 분석을 위해 플레이트를 회전시킨 후 탑카운트(Topcount)로 판독한다. 여과 분석을 위해 플레이트를 패커드(Packard) 96웰 수확기를 사용하여 GF-C 여과 플레이트 위에서 수확한다.

<372> S1P 수용체에 대한 [³³P]S1P 결합의 억제

S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ 또는 S1P₅를 과발현하는 일시적으로 형질 변환된 HEK 세포로부터 유래된 막을 사용하여 방사성 리간드 결합을 수행한다. 모든 화합물을 DMSO에 용해시키고, DMSO로 일련의 희석을 수행한 후 분석 완충액에 첨가한다. 최종 분석 DMSO 농도는 1%(v/v)이다. [³³P]S1P는 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)사로부터 구입하고 모든 분석에서 50pM으로 사용한다. 냉동된 막을 해동시키고 50mM HEPES(pH 7.4), 100mM NaCl, 10mM MgCl₂ 및 0.1% 지방산 무함유 BSA를 함유하는 분석 완충액에 재현탁시킨다. 막을 첨가하여 웰당 5 내지 10µg의 막을 수득한다. 차가운 1 µM S1P의 존재하에 비특이적 결합을 측정한다. 실온에서 45 내지 60분간 배양을 수행한 후 패커드 96웰 수화기를 사용하여 GF/C 여과 플레이트 위에서 여과한다. 플레이트를 건조시킨 후 각각의 웰에 마이크로신트(Microscint)를 첨가하고 밀봉시키고 탑카운트로 계수한다.

<374> 약어

<375> ACN 아세토니트릴

<376> CHCl₃ 클로로포름

<377> CO₂ 이산화탄소

<378> DBAD 디-3급-부틸 아조디카복실레이트

<379> DBU 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)윤데크-7-엔

<380> DCC N,N'-디사이클로헥실카보디이미드

<381> DIAD 디이소프로필 아조디카복실레이트

<382> Dibal-H 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

<383> DIC N,N'-디이소프로필카보디이미드

<384> DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

<385> DMA N,N-디메틸아세트아미드

<386> DMF N,N-디메틸포름아미드

<387> DMSO 디메틸 셀록사이드

<388> EDCI 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드

<389> EtOAc 에틸 아세테이트

<390> Et₃N 트리에틸아민

<391> HBTU 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄

<392> 핵사플루오로 포스페이트

<393> HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄

<394> 핵사플루오로 포스페이트

<395> HCl 염화수소산

<396> HOBT 1-하이드록시벤조트리아졸

<397> HOAT 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸

<398> HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

<399> MeOH 메탄올

<400> NaOH 수산화나트륨

<401> PS-DCC 중합체-지지된 카보디이미드

<402> PS- PPh_3 중합체-지지된 트리페닐포스핀

<403> RBF 환저 플라스크

<404> RP 역상

<405> R_t 체류 시간

<406> THF 테트라하이드로푸란

<407> i-PrOH 2-프로판올

<408> PPh_3 트리페닐포스핀

<409> SFC 초임계 유체 크로마토그래피

<410> SOCl_2 티오닐 클로라이드

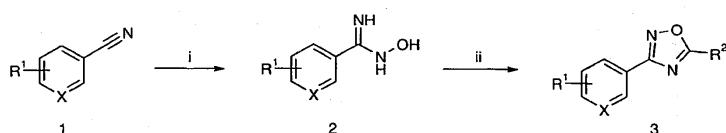
<411> 분석 방법

<412> 분석 데이터는 일반적인 방법 또는 실시예의 표에서 정의된다. 달리 언급이 없는 한, 모든 ^1H 또는 ^{13}C NMR 데이터는 Varian Mercury Plus 400MHz 또는 Bruker DRX 400MHz 장치를 사용하여 수집되며, 화학적 이동은 ppm으로 표시된다. 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석 데이터는 실험에서 열거되거나 HPLC 조건의 표 1에 소문자로 표시된 방법을 참조로 한다.

표 1. HPLC 방법의 목록

<413>

방법	HPLC 조건
	달리 지시가 없는 한 이동상 A는 10mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급의 아세토니트릴이다.
a	3.7분간 5 내지 95% B, 1분간 95% B로 유지(유속 1.3ml/min). 4.6×50mm Zorbax XDB C18 컬럼(5mm 입자). 검출 방법은 다이오드 배열(DAD) 및 증기화 광산란(ELSD) 검출 및 양성/음성 전기분무 이온화이다.
b	1.5분간 5 내지 60% B, 이어서 2.5분간 60 내지 95% B, 1.2분간 95% B로 유지(유속 1.3ml/min). 4.6×30mm Vydac Genesis C8 컬럼(4mm 입자). 검출 방법은 다이오드 배열(DAD) 및 증기화 광산란(ELSD) 검출 및 양성/음성 전기분무 이온화이다.
c	2.0분간 30 내지 95% B, 1.7분간 95% B로 유지(유속 1.0ml/min). 4.6×30mm Vydac Genesis C8 컬럼(4mm 입자). 검출 방법은 다이오드 배열(DAD) 및 증기화 광산란(ELSD) 검출 및 양성/음성 전기분무 이온화이다.
d	2.0분간 30 내지 95% B, 1.5분간 95% B로 유지(유속 1.0ml/min). UV $\lambda = 210$ 내지 360nm; Genesis C8, 4 μm , 30×4.6mm 컬럼; ESI +ve/-ve
e	10 내지 100% 아세토니트릴(B) 및 0.1% 트리플루오로아세트산/물(A)의 구배 사용, 유속 1.5 ml/min (0-0.1분 10% A, 0.1-3.1분 10-100% B, 3.1-3.9분 100-10% B, 3.9 내지 4.0분 100 내지 10% B). 2.1mm×30mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8 (5 μm 입자). 검출 방법은 다이오드 배열(DAD) 및 증기화 광산란(ELSD) 검출 및 APCI 이온화이다.
f	4분간 5 내지 35% B, 이어서 6분간 35-95% B, 1.7분간 95% B로 유지(유속 1.3ml/min). 이동상 A는 물 및 0.1% 포름산이고, 이동상 B는 HPLC 등급의 아세토니트릴이다. 크로마토그래피에 사용되는 컬럼은 4.6×30mm Vydac Genesis C8 컬럼(4 μm 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 배열(DAD) 및 증기화 광산란(ELSD) 검출 및 양성/음성 전기분무 이온화이다.



<415>

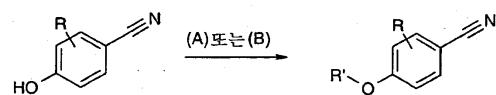
<416> 본 발명의 이치환 옥사다이아졸 화합물의 제조 방법을 반응식 1($X = \text{CR}^3$ 또는 N)에 예시한다. 반응식 1, 단계 i에서, 적합하게 치환된 니트릴 화합물 1(시판 중이거나 일반적인 방법 A 또는 B를 통해 제조)을 하이드록실아민과 반응시켜서 화합물 2를 수득한다. 이러한 형태의 반응은 문헌에 잘 확립되어 있다(참조: Yan et al.,

Bioorg & Med Chem Lett 2006, 16(14), 3679-3683). 이 반응은 전형적으로 실온에서 또는 환류하에(예: 60°C) 양성자성 용매(예: MeOH 또는 EtOH) 중에서 수행한다. 상기 혼합물을 농축하여 반응 혼합물로부터 생성물 2를 전형적으로 고체로서 단리한다. 단계 ii에서와 같이 화합물 2를 적합한 산 또는 산 클로라이드와 결합시킨 후 환을 폐쇄시켜서 화합물 3을 생성한다. 결합 반응은 전형적으로 DMF 또는 DMA와 같은 용매 중에서 실온 또는 승온(예: 20 내지 180°C)에서 결합제(예: HOBT, DCC)의 존재하에 카복실산을 사용하거나 유기 염기(예: DIET, Et₃N)의 존재하에 산 클로라이드를 사용하여 수행한다. 후속의 폐환 반응은 승온(예: 160°C)에서 동일 반응계 중에 완결한다(참조: Wang et al., Org Lett 2005 7(5), 925 내지 928). 이어서 화합물 3을 표준 기술(예: 역상 액체 크로마토그래피 또는 SFC)을 사용하여 단리하고 정제할 수 있다.

<417> 일반적 합성 반응식

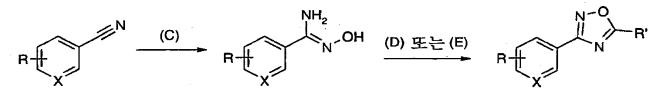
<418> 본 출원에 개시된 대부분의 화합물을 제조하는 데 사용되는 일반적 합성 반응식을 아래에 설명한다(반응식 1 내지 3).

<419> 반응식 1. 4-알콕시-벤조니트릴의 일반적 합성 경로(일반적인 방법 A, B)



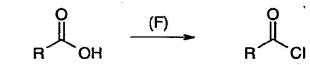
<420>

<421> 반응식 2. 3,5-이치환 옥사디아졸의 일반적 합성 경로(일반적인 방법 C, D, 및 E)



<422>

<423> 반응식 3. 산 클로라이드의 일반적 합성 경로(일반적인 방법 F)



<425> 일반적인 방법의 목록

<426> 일반적인 방법 A: 트리페닐포스핀을 사용한 4-알콕시-벤조니트릴의 제조

<427> 일반적인 방법 B: 중합체-결합 트리페닐포스핀을 사용한 4-알콕시-벤조니트릴의 제조

<428> 일반적인 방법 C: 하이드록시아미딘의 제조

<429> 일반적인 방법 D: 산으로부터 옥사디아졸의 형성

<430> 일반적인 방법 E: 산 클로라이드로부터 옥사디아졸의 형성

<431> 일반적인 방법 F: 산으로부터 산 클로라이드의 형성

<432> 일반적인 방법 G: 니트릴로부터 알데하이드의 형성

<433> 일반적인 방법 H: 알데하이드의 아민화

<434> 일반적인 방법 I: 아크릴레이트를 사용한 인돌의 알킬화

<435> 일반적인 방법 J: 브로마이드를 사용한 인돌의 알킬화

<436> 일반적인 방법 K: 3급-부틸 에스테르의 탈보호화

<437> 일반적인 방법 L: 아릴 할라이드의 아민화

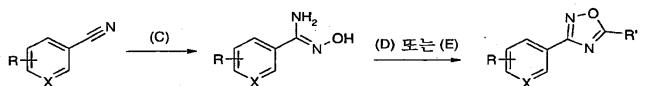
<438> 일반적인 방법 M: 알킬 브로마이드와 폐놀의 미츠노부(Mitsunobu) 반응

<439> 일반적인 방법 N: 탈벤질화

<440> 일반적인 방법 O: 보호된 1,2-디올의 탈보호화

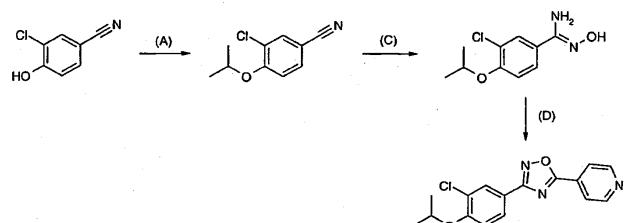
<441> 일반적인 방법들의 사용예

<442> 일반적인 방법의 문자 코드들은 최종 생성물을 위한 합성 경로를 구성한다. 경로를 어떻게 결정하는지의 실전 예를 비제한적인 예로서 실시예 A.33을 사용하여 아래에 제시한다. 실시예 A.33인 4-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘은 하기 합성 반응식에 나타난 바와 같이 3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로록시-벤즈아미딘으로부터 일반적인 방법 D를 사용하여 제조한다:



<443>

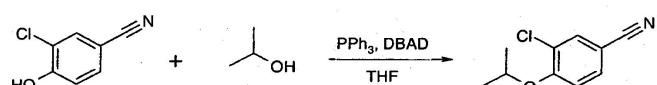
<444> 실시예 A.33의 전구체인 3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로록시-벤즈아미딘은 경로 (A, C)를 사용하여 제조된다. 이것은 하기 반응 순서로 표시되며, 일반적인 방법 D에 사용된 하이드록시아미딘 출발 재료는 주어진 순서에서 하기 방법 A 및 C에 의한 생성물이다.



<445> 일반적인 방법 A: 트리페닐포스핀을 사용한 4-알콕시-벤조니트릴의 제조

<446> 트리페닐포스핀(1 내지 3당량, 바람직하게는 1.6당량) 및 4-하이드록시-벤조니트릴(바람직하게는 1당량)을 질소 분위기하에 디클로로메탄, 톨루엔 또는 테트라하이드로푸란(바람직하게는 테트라하이드로푸란)과 같은 무수 유기 용매에 용해시킨다. 잠시 교반한 후, 디에틸 아조디카복실레이트, 디이소프로필 아조디카복실레이트, 또는 디-3급-부틸 아조디카복실레이트(바람직하게는 디-3급-부틸 아조디카복실레이트)와 같은 아조디카복실레이트(1 내지 3당량, 바람직하게는 1.6당량)를 용액에 첨가하고 혼합물을 수 분간 교반한 후 무수 알코올(1 내지 3당량, 바람직하게는 1.25당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에 약 2 내지 24시간(바람직하게는 16시간) 동안 0 내지 100°C(바람직하게는 약 23°C)에서 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 조생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 더 정제할 수 있다.

<447> 일반적인 방법 A의 예시: 3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴의 제조



<448>

<449>

<450> 트리페닐포스핀(27.3g, 104mmol) 및 3-클로로-4-하이드록시-벤조니트릴(10g, 65mmol)이 담긴 환저 플라스크에 무수 테트라하이드로푸란(600mL)을 첨가한다. 상기 혼합물을 질소하에 잠시 교반한 후 디-3급-부틸 아조디카복실레이트(24g, 104mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 수 분간 교반한 후 무수 이소프로판올(6.23mL, 81.4mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 밤새 교반한다. 조생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/헵탄 1:4(v/v)를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제한다. 분획물을 건조시켜서 3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(12.2g, 91%)을 붉은 주황색의 반고체로서 수득한다.

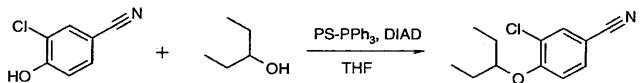
<451> LCMS (표 1, 방법 d) $R_t = 2.36$ 분, $m/z 152.1 (M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.75 (sept., 1H), 1.34 (d, 6H)

<452> 일반적인 방법 B: 중합체-결합된 트리페닐포스핀을 사용한 4-알콕시-벤조니트릴의 제조

<453> 알코올(바람직하게는 1당량) 및 4-하이드록시-벤조니트릴(바람직하게는 1당량)을 디클로로메탄, 디클로로에탄, 테트라하이드로푸란, 또는 1,4-디옥산(바람직하게는 테트라하이드로푸란)과 같은 적합한 용매에 용해시키고, 중합체-결합된 트리페닐포스핀(1 내지 3당량, 바람직하게는 2당량) 및 디에틸 아조디카복실레이트, 디이소프로필 아조디카복실레이트, 또는 디-3급-부틸 아조디카복실레이트(바람직하게는 디이소프로필 아조디카복실레이트)와 같은 아조디카복실레이트(1 내지 2당량, 바람직하게는 1.5당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 0 내지 100°C

(바람직하게는 약 23°C)에서 4 내지 24시간(바람직하게는 16시간) 동안 진탕한다. 조악한 혼합물을 여과하고 수지를 디클로로메탄, 디클로로에탄, 테트라하이드로푸란, 또는 1,4-디옥산(바람직하게는 테트라하이드로푸란)과 같은 적합한 용매로 세척한다. 여과액을 감압하에 농축 건조시키고 잔류물을 일반적인 방법 C로 처리한다.

<454> 일반적인 방법 B의 예시: 3-클로로-4-(1-에틸-프로포시)-벤조니트릴의 제조



<455>

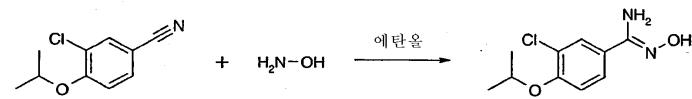
THF(2mℓ)에 용해된 펜탄-3-올(22mg, 0.25mmol)의 용액이 담긴 신틸레이션 바이알에 3-클로로-4-하이드록시-벤조니트릴(38mg, 0.25mmol)의 THF(2mℓ) 용액을 첨가한 후 PS-PPh₃ 수지(357mg, 0.5mmol, 부하량 1.4mmol/g) 및 DIAD(76mg, 0.375mmol)의 THF(2mℓ) 용액을 첨가한다. 바이알을 마개로 막고 실온에서 밤새 진탕한다. 반응 혼합물을 여과하고 수지를 THF(4mℓ)로 세척한다. 여과액을 농축 건조시켜서 3-클로로-4-(1-에틸-프로포시)-벤조니트릴을 수득한다.

<457>

<458> 일반적인 방법 C: 하이드록시아미딘의 제조

메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 물(바람직하게는 에탄올)과 같은 적합한 용매 중의 벤조니트릴(1당량)의 용액에 (1 내지 50당량, 바람직하게는 1.1당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 2 내지 24시간(바람직하게는 16시간) 동안 약 25 내지 100°C(바람직하게는 60°C)로 가열한다. 용매를 감압하에 제거한다. 조생성물을 진공하에 건조시킨 후 일반적인 방법 D 또는 E로 처리한다.

<460> 일반적인 방법 C의 예시: 3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로포시-벤즈아미딘의 제조



<461>

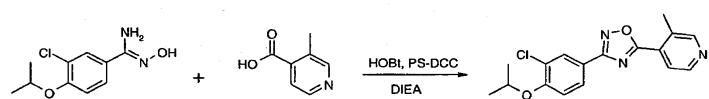
<462> 환저 플라스크에 3-클로로-4-이소프로포시-벤조니트릴(5.00g, 25.6mmol), 하이드록실아민(50중량% 수용액, 1.86mℓ, 28.1mmol) 및 에탄올(150mℓ)을 첨가한다. 상기 혼합물을 밤새 약 60°C로 가열한다. 반응이 완결되면 혼합물을 감압하에 농축 건조시켜서 3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로포시-벤즈아미딘(5.76g, 94%)을 담황색 고체로서 수득한다.

<463> LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 2.09분, m/z 229 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.69 (sept., 1H), 1.29 (d, 6H)

<464> 일반적인 방법 D: 산으로부터의 옥사디아졸의 형성

<465> 반응 바이알에 하이드록시아미딘(0.9 내지 1.5당량, 바람직하게는 1.1당량), 산(0.9 내지 1.5당량, 바람직하게는 1당량), HBTU, HATU, HOt, 또는 중합체-결합된 HOt(바람직하게는 HOt)와 같은 결합제(1 내지 2당량, 바람직하게는 1당량), EDCI, DIC, DCC 또는 중합체-결합된 DCC(바람직하게는 중합체-결합된 DCC)와 같은 카보디이미드(1.5 내지 3당량, 바람직하게는 3당량), 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 또는 N-메틸모르폴린(바람직하게는 디이소프로필아민)과 같은 염기(1 내지 3당량, 바람직하게는 3당량) 및 DMF, DMA, 또는 아세토니트릴(바람직하게는 아세토니트릴)과 같은 적합한 용매를 첨가한다. 반응 바이알을 마개로 막고 15 내지 45분(바람직하게는 30분) 동안 100 내지 200°C(바람직하게는 160°C)로 가열한다(통상의 가열 또는 마이크로웨이브 가열, 바람직하게는 마이크로웨이브 가열). 실온으로 냉각한 후 조악한 반응 혼합물을 여과하고 DMF, DMA, 또는 아세토니트릴(바람직하게는 아세토니트릴)과 같은 적합한 용매로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축 건조시킨다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<466> 일반적인 방법 D의 예시: 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-파리딘의 제조



<467>

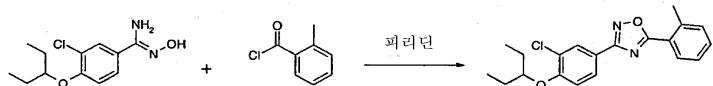
<468> 3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로록시-벤즈아미딘(75mg, 0.328mmol), 3-메틸-이소니코틴산(41mg, 0.298mmol), HOt(46mg, 0.298mmol), PS-카보디이미드(720mg, 0.894mmol, 부하량 1.24mmol/g)가 채워진 마이크로웨이브 바이알에 아세토니트릴(3.5ml) 및 디이소프로필에틸아민(156ml, 0.894mmol)을 첨가한다. 반응 바이알을 마개로 막고 바이오티지(Biotage) 마이크로웨이브에서 약 30분간 약 160°C로 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 수지를 아세토니트릴(4ml)로 세척한다. 여과액을 농축 건조시킨다. 조생성물을 역상 HPLC(30 내지 90% 아세토니트릴, 30분간 상승)로 정제하여 4-[3-(3-클로로-4-이)소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-피리딘 10.2mg(10%)을 수득한다.

<469> LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.70$ 분, $m/z 330$ ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.83 (sept., 1H), 2.70 (s, 3H), 1.35 (d, 6H)

<470> 일반적인 방법 E: 산 클로라이드로부터 옥사디아졸의 형성

<471> 3-클로로-N-하이드록시-4-알록시-벤즈아미딘(바람직하게는 1당량)의 피리딘 용액에 산 클로라이드(1 내지 3당량, 바람직하게는 2당량)의 피리딘 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 8 내지 24시간(바람직하게는 20시간) 동안 60 내지 100°C(바람직하게는 100°C)로 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<472> 일반적인 방법 E의 예시: 3-[3-클로로-4-(1-에틸-프로록시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸의 제조

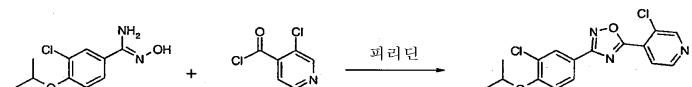


<473>

<474> 3-클로로-4-(1-에틸-프로록시)-N-하이드록시-벤즈아미딘(64mg, 0.25mmol)(일반적인 방법 B로 제조)의 피리딘(1 ml) 용액에 2-메틸벤조일 클로라이드(77mg, 0.5mmol)의 피리딘(1ml) 용액을 첨가한다. 상기 혼합물을 밤새 약 100°C로 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 조생성물을 SFC(CO₂/순수한 MeOH; 구배: 0.5분간 5%로 유지, 6.5 분에 걸쳐 7.3%에서 50%로 상승, 1분간 50%로 유지)로 정제하여 3-[3-클로로-4-(1-에틸-프로록시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸(16.5mg, 18.5%)을 수득한다.

<475> LCMS (표 1, 방법 b) $R_t = 3.18$ 분, $m/z 356.13$ ($M-H$)⁻; 1H NMR (400MHz, CHCl₃) δ 8.19 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.01 (t, 6H)

<476> 3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-5-(3-클로로피리딘-4-일)-[1,2,4]-옥사디아졸의 제조



<477>

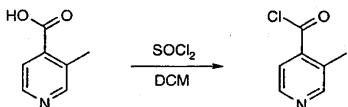
<478> 3-클로로이소니코티노일 클로라이드(약 2.6mmol)(일반적인 방법 F로 제조)의 피리딘(5ml) 용액에 3-클로로-4-이소프로록시-N-하이드록시-벤즈아미딘(300mg, 1.31mmol)(일반적인 방법 B로 제조)을 첨가한다. 상기 혼합물을 밤새 100°C로 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 조생성물을 정상 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헵탄 구배, 30분)로 정제하여 3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-5-(3-클로로피리딘-4-일)-[1,2,4]-옥사디아졸(323mg, 70.3%)을 수득한다.

<479> LCMS (표 1, 방법 b) $R_t = 3.88$ 분, $m/z 349.04$ ($M-H$)⁻; 1H NMR (400MHz, CHCl₃) δ = 8.84 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.02, (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 1.44 (d, 6H)

<480> 일반적인 방법 F: 산 클로라이드로부터의 산 클로라이드의 형성

<481> 디클로로메탄 또는 디클로로에탄(바람직하게는 디클로로메탄)과 같은 적합한 용매 중의 산(바람직하게는 1당량)에 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드(바람직하게는 티오닐 클로라이드)와 같은 염소화제(1 내지 100당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가한다. 반응 혼합물을 1 내지 24시간(바람직하게는 3시간) 동안 20 내지 80°C(바람직하게는 약 23°C)에서 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 조생성물을 진공 건조시키고 일반적인 방법 E로 처리한다.

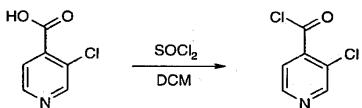
<482> 일반적인 방법 F의 예시: 3-메틸-이소니코티노일 클로라이드의 제조



<483>

<484> $\text{DCM}(2.5\text{mL})$ 에 혼탁된 3-메틸이소니코틴산(100mg, 0.729mmol)에 티오닐 클로라이드(260mg, 2.188mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 높은 진공하에 1시간 동안 건조시켜서 3-메틸-이소니코티노일 클로라이드를 수득한다.

<485> 3-메틸-이소니코티노일 클로라이드의 제조



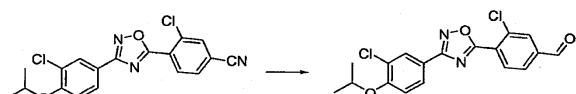
<486>

<487> 3-클로로이소니코틴산(413mg, 2.62mmol)에 티오닐 클로라이드(5mL, 68.5mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 20시간 동안 교반한다. 용액을 감압하에 농축하고 잔류물을 높은 진공하에 1시간 동안 건조시켜서 3-클로로-이소니코티노일 클로라이드를 수득한다.

<488> 일반적인 방법 G: 니트릴로부터의 알데하이드의 형성

<489> 환저 플라스크에 담긴 디클로로메탄 또는 디클로로에탄(바람직하게는 1 디클로로메탄)과 같은 적합한 용매 중의 니트릴(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)의 혼합물을 0 내지 -60°C (바람직하게는 -40°C)로 냉각시킨다. DIBAL(0.9 내지 2.5당량, 바람직하게는 2.0당량)의 용액을 적가한 후 15 내지 45분(바람직하게는 30분)간 교반하고 메탄올로 켄칭한 후 주위 온도로 승온시키고 10% 로셀(Rochelle)염 용액으로 처리한다. DCM 으로 추출한 후 합한 유기층을 묽은 수성산(바람직하게는 1M 수성 HCl)과 함께 교반한다. 층을 분리시키고 수성층을 DCM 으로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 MgSO_4 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 증발 건조시킨다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<490> 일반적인 방법 G의 예시: 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴의 제조



<491>

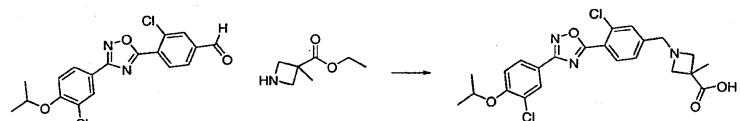
<492> 질소 주입 바늘이 구비된 격벽 마개를 갖는 100mL 환저 플라스크에 $\text{DCM}(65.4\text{mL})$ 중의 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(1.529g, 3.27mmol)을 채워서 주황색 용액을 수득한다. 반응 혼합물을 아세토니트릴-드라이아이스 뺏치를 통해 약 -40°C 로 냉각시킨다. 이어서 DIBAL-H(3.60mL, 3.60mmol)를 약 -40°C 에서 적가한다. 생성된 혼합물을 약 -40°C 에서 약 2시간 동안 교반한다. 그런 다음 메탄올(0.5mL, 12.36mmol)을 약 -40°C 에서 반응 혼합물에 적가한다. 열음조를 제거하고 반응물을 주위 온도로 올라가도록 방치한 후 로셀염 용액(60mL)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 약 3시간 동안 격렬하게 교반한다. 수성층을 분리시킨다. 유기상을 염수로 세척하고 건조시키고(MgSO_4) 농축하여 조약한 황색 오일을 수득한다. 잔류물을 아날로직스(Analogix) FC 장치를 통해서 레디셉(ReDiSep) RS 120g 컬럼을 사용하여 0-15% $\text{EtOAc}/\text{헵탄}$ 의 구배(40mL/min에서 40분간, 이어서 모든 피크가 용리될 때까지 15%로 유지)로 정제한다. 생성물 함유 분획물을 합하고 농축하여 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(0.791g, 2.09mmol)을 수득한다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ ppm 10.09 (s, 1H), 8.35 (d, $J= 8.02\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J= 1.90\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, $J= 8.56$, 1.86Hz , 1H), 7.94 (dd, $J= 8.04$, 0.79Hz , 1H), 7.05 (d, $J= 8.62\text{Hz}$, 1H), 4.69 (td, $J= 12.05$, 6.04Hz , 1H), 1.45 (t, $J= 6.80\text{Hz}$, 6H).

<493> 일반적인 방법 H: 알데하이드의 아민화

<494> 아민(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.1당량), 알데하이드(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량), 중합체 지지된 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드(바람직하게는 중합체 지지된 나트

룹 시아노보로하이드라이드)와 같은 적합한 환원제(1.5 내지 3.0당량, 바람직하게는 2.0당량), 아세트산(2 내지 24방울, 바람직하게는 6방울) 및 DCM 또는 메탄올(바람직하게는 DCM)과 같은 적합한 용매의 혼합물을 주위 온도에서 4 내지 72시간, 바람직하게는 24시간 동안 교반한다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<495> 일반적인 방법 H의 예시: 1-(3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-카복실산의 제조

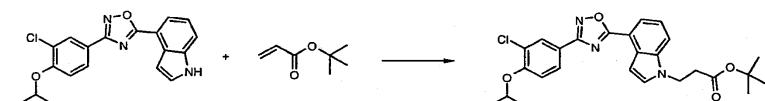


<496> 500mℓ 환저 플라스크에 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(0.745g, 1.975mmol), 에틸 3-메틸아제티딘-3-카복실레이트(0.566g, 3.95mmol)(Tetrahedron Letter 1991, 32, 36, 4795-4798) 및 메탄올(197mℓ)을 채운다. 여기에 아세트산(0.904mℓ, 15.80mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 후 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.095g, 1.512mmol)를 한 번에 첨가한다. 반응물을 주위 온도에서 약 17시간 동안 교반한다. 반응의 과정을 LCMS로 모니터링한다. 반응물을 진공 농축하여 조악한 짙은 황색의 오일을 수득한다. 잔류물을 아날로지스 FCC 장치를 통해 120g 레디셉 컬럼을 사용하여 0-40% EtOAc/헵탄의 구배(50mℓ/min에서 45분간, 이어서 모든 피크가 용리될 때까지 40% EtOAc로 유지)로 정제한다. 생성물 함유 분획물을 합하고 농축하여 무색의 오일 0.820g(1.626mmol)을 수득한다. 이 재료를 THF(80mℓ)에 용해시킨다. 여기에 1N NaOH 용액(9.0mℓ, 9.00mmol)을 첨가한 후 MeOH(약 25mℓ)를 첨가한다. 반응물을 실온에서 약 3시간 동안 교반한 후 LCMS에 의해 가수분해의 완결을 확인한다. 반응 혼합물에 1N HCl 용액(9.0mℓ, 9.00mmol)을 적가하여 pH를 중성화한다. 반응 혼합물을 진공 농축한 후 동결 건조시킨다. 조악한 백색의 고체를 디에틸 에테르와 DCM 중에서 연화시킨 후 여과한다. 생성된 고체를 다량의 물로 세척한 후 밤새 오븐 건조시켜서 1-(3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-카복실산(0.377g, 0.75mmol)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 1.81분; MS m/z: 476.15 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 12.67-12.25 (m, 1H), 8.24-7.93 (m, 3H), 7.73-7.32 (m, 3H), 4.90-4.76 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.43 (d, J= 6.51Hz, 2H), 3.09 (d, J= 6.43Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (d, J= 5.75Hz, 6H).

<498> 일반적인 방법 I: 아크릴레이트를 사용한 인돌의 알킬화

<499> 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중의 인돌(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)의 용액에 60℃에서 아크릴레이트(1.0 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.5당량) 및 DBU와 같은 염기(0.3 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.5당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 50℃에서 밤새 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 조생성물을 DCM에 용해시킨 후 염수로 세척하고 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 용매를 감압하에 제거한다. 조생성물을 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 추가로 정제한다.

<500> 일반적인 방법 I의 예시: 3급-부틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)프로파노에이트의 제조

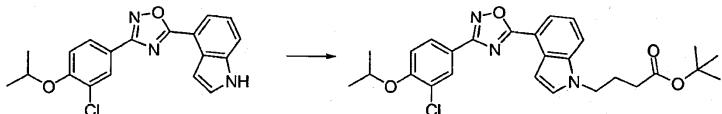


<501> <502> 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1H-인돌-4-일)-1,2,4-옥사디아졸(5.6g, 15.83mmol)의 아세토니트릴(55.9mℓ) 용액에 약 60℃에서 3급-부틸 아크릴레이트(3.45mℓ, 23.74mmol)를 적가한 후 DBU(1.193mℓ, 7.91mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 50℃에서 밤새 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 조생성물을 DCM(150mℓ)에 용해시키고 염수로 세척(3×100mℓ)한 후 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 용매를 제거한다. 30 내지 60℃의 석유 에테르로부터 재결정화하여 3급-부틸 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)프로파노에이트(5.42g, 69.6%)를 수득한다. LCMS (표 1, 방법 b) R_t = 3.03분, m/z 482.26 ($M+H$)⁺.

<503> 일반적인 방법 J: 브로마이드를 사용한 인돌의 알킬화

<504> DMF와 같은 적합한 용매 중의 인돌(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)의 용액에 NaH(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.1당량)를 첨가한다. 약 15분 후 알킬 브로마이드(0.9 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.5당량)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 50°C로 가열한다. 약 24시간 후 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 증발 건조시키고 조생성물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<505> 일반적인 방법 J의 예시: 3급-부틸 4-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)부타노에이트의 제조



<506>

<507> 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1H-인돌-4-일)-1,2,4-옥사디아졸(0.100g, 0.283mmol)의 DMF(0.999ml) 용액에 NaH(0.012g, 0.311mmol)를 첨가한다. 약 15분 후 3급-부틸 4-브로모부타노에이트(0.095g, 0.424mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 50°C로 가열한다. 약 24시간 후 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 진공 농축한 후 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hep으로 용리)로 정제하여 3급-부틸 4-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)부타노에이트(0.135g, 93%)를 방치시 응고되는 무색의 오일로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.50$ 분, $m/z 496$ ($M+H$)⁺.

<508> 일반적인 방법 K: 3급-부틸 에스테르의 탈보호화

<509> DCM과 같은 적합한 용매 중의 3급-부틸 에스테르(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(15 내지 25당량, 바람직하게는 20당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 조생성물을 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 추가로 정제한다.

<510> 일반적인 방법 K의 예시: 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)프로파노산의 제조



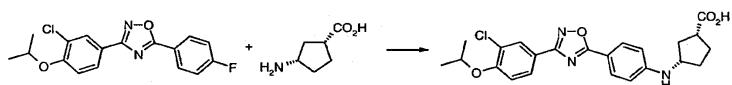
<511>

<512> 3급-부틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)프로파노에이트 옥사디아졸(5.25g, 10.89mmol)의 DCM(136ml) 용액에 트리플루오로아세트산(16.78ml, 218mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 고체 잔류물을 에테르로 연화시켜서 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)프로파노산(4.35g, 93.0%)을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 b) $R_t = 3.03$ 분, $m/z 356.13$ ($M-H$)⁻; 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.53 (td, 2H), 2.82 (td, 2H), 1.36 (d, 6H).

<513> 일반적인 방법 L: 아릴 할라이드의 아민화

<514> 마이크로웨이브 반응 바이알에 아릴 플루오라이드 또는 브로마이드(바람직하게는 플루오라이드)(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량), 아민(0.9 내지 1.5당량, 바람직하게는 1.1당량), 탄산칼륨(1.5 내지 3.0당량, 바람직하게는 2.0당량) 및 DMA(바람직하게는 DMF)와 같은 적합한 용매를 첨가한다. 반응 바이알을 마개로 막고 냉각하면서 15 내지 45분(바람직하게는 30분)간 140 내지 200°C(바람직하게는 160°C)로 가열한다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<515> 일반적인 방법 L의 예시: (1R,3S)-3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노사이클로펜탄카복실산의 제조



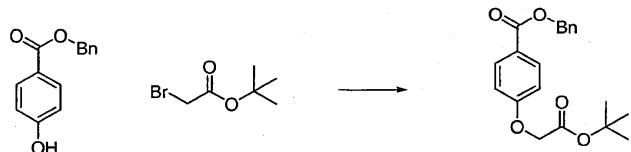
<516>

<517> 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸(360mg, 1.082mmol), (1R,3S)-3-아미노사이클로펜탄카복실산(154mg, 1.190mmol), 탄산칼륨(329mg, 2.380mmol) 및 DMF(2mℓ)를 냉각하면서 바이오티지마이크로웨이브를 사용하여 30분간 160℃로 가열한다. 상기 혼합물을 DMSO(6mℓ) 및 MeCN(8mℓ)로 희석하고 여과한 후 분자 이온 유도 LCMS에 의한 정제를 위해 8개의 분취량으로 나눈다. 분획물을 합하고 증발시켜서 담갈색고체를 수득하고 이것을 약 3시간 동안 약 60℃에서 진공 건조시켜서 (1R,3S)-3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로펜탄카복실산(212mg, 0.480mmol, 수율 44.3%)을 담갈색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) Rt = 3.49분, m/z 440.20 (M-H)-. 1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 4.81 (s, 1H), 3.96-3.76 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.89 (d, J= 7.72Hz, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 7H), 12.22-12.07 (m, 1H), 6.73 (d, J= 8.82Hz, 2H), 6.87-6.79 (m, 1H), 7.36 (d, J= 8.63Hz, 1H), 7.87 (d, J= 8.59Hz, 2H), 7.98 (ddd, J= 9.78, 1.97, 1.06Hz, 2H).

<518> 일반적인 방법 M: 알킬 브로마이드와 폐놀의 미츠노부 반응

<519> THF와 같은 적합한 용매 중의 트리페닐포스핀(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)을 얼음조에 의해 0℃로 냉각한다. 15분간 교반한 후, 디이소프로필 아조디카복실레이트(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)를 5분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한다. 이어서 온도를 0℃ 이하로 유지하면서 THF와 같은 적합한 용매 중의 폐놀(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량) 및 알킬 브로마이드(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 0.9당량)를 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 승온시키고 1주일에 걸쳐 교반한다. 상기 혼합물을 진공 농축하고 조생성물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한다.

<520> 일반적인 방법 M의 예시: 벤질 4-(2-3급-부톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트의 제조



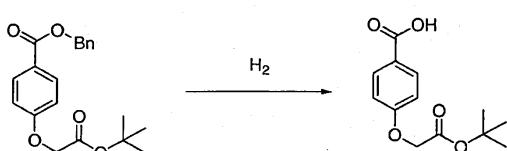
<521>

<522> 100mℓ 환저 플라스크에서 벤질 4-하이드록시벤조에이트(1.445g, 6.33mmol) 및 아세톤(100mℓ) 중의 탄산칼륨(4.17g, 30.1mmol)을 배합한다. 3급-부틸 2-브로모아세테이트(0.908mℓ, 6.03mmol)를 적가한다. 용액을 65℃에서 밤새 교반한다. 용액을 냉각한 후 반응 혼합물을 소결 유리 깔대기를 통해 여과한다. 여과액을 농축하여 담황색 오일을 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(40g, 30% EtOAc: 헵탄)로 정제하여 벤질 4-(2-3급-부톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트(2.06g, 5.90mmol, 수율 98%)를 무색의 오일로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 4.31분.

<523> 일반적인 방법 N: 탈벤질화

<524> 고압 플라스크에 탄소상 팔라듐(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)을 채운 후 MeOH와 같은 적합한 용매(200mℓ)를 첨가하고 이어서 벤조에이트 에스테르(50 내지 70당량, 바람직하게는 60당량)를 첨가한다. 생성된 혼탁액을 주위 온도에서 2시간 동안 수소(35Psi) 분위기하에 진탕한다. 상기 혼합물을 셀라이트(Celite^R)를 통해 여과하고 무색의 여과액을 농축하여 생성물을 수득한다.

<525> 일반적인 방법 N의 예시: 4-(2-3급-부톡시-2-옥소에톡시)벤조산의 제조



<526>

<527> 500ml 고압 플라스크에 메탄올(100ml) 중의 벤질 4-(2-3급-부톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트(2.06g, 6.02mmol)를 채운다. 탄소상 팔라듐(0.320g, 0.301mmol)을 첨가하고, 생성된 혼탁액을 실온에서 6시간 동안 수소(47Psi) 분위기하에 진탕한다. 상기 혼합물을 셀라이트^R를 통해 여과하고 무색의 여과액을 농축하여 4-(2-3급-부톡시-2-옥소에톡시)벤조산(1.5g, 5.95mmol, 수율 99%)을 담황색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.03$ 분; MS m/z: 251.30 ($M-H^-$). 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 7.88 (d, $J= 8.99Hz$, 2H), 6.98 (d, $J= 9.00Hz$, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

<528> 일반적인 방법 0: 보호된 1,2 디올의 탈보호화

<529> THF와 같은 적합한 용매 중의 보호된 디올(0.9 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)의 용액에 1M HCl 용액(1.5 내지 2.5당량, 바람직하게는 2.0당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 70°C로 가열한다. 주위 온도로 냉각한 후 1M NaOH와 같은 염기 수용액을 첨가하고 반응 혼합물을 전공 농축한다. 생성된 고체를 다량의 물로 세척하고 전공 건조시켜서 생성물을 수득한다.

<530>

<531> 일반적인 방법 0의 예시: 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)프로판-1,2-디올의 제조



<532>

<533> 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.1g, 0.225mmol) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(8.55mg, 0.045mmol)를 메탄올(2.4ml)에 첨가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 70°C로 가열한다. 용액을 냉각하고 이 혼합물에 메탄올(1.5ml)을 첨가하고 재결정화한 후 생성된 혼탁액을 여과하고 고체를 다량의 물로 세척하여 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)프로판-1,2-디올(0.08g, 0.198mmol, 수율 88%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (순도 QC) $R_t = 2.97$ 분; MS m/z: 405.18 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 8.16-8.09 (m, 2H), 8.05 (d, $J= 2.13Hz$, 1H), 7.99 (dd, $J= 8.64, 2.15Hz$, 1H), 7.38 (d, $J= 9.05Hz$, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.03 (d, $J= 5.19Hz$, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.72 (t, $J= 5.68Hz$, 1H), 4.15 (dd, $J= 3.97, 10.01Hz$, 1H), 4.01 (dd, $J= 6.20, 10.03Hz$, 1H), 3.84 (dt, $J= 4.04, 5.69, 5.91Hz$, 1H), 3.47 (t, $J= 5.84Hz$, 2H), 1.35 (d, $J= 6.03Hz$, 6H).

<534>

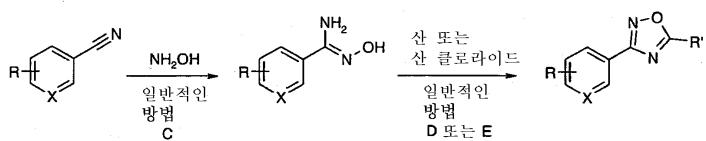
일반적인 방법의 사용예

<535>

표 A. 일반적인 방법 C, D, E를 사용하여 제조하는 실시예(반응식 2)

<536>

니트릴 전구체 아래의 팔호속 문자는 니트릴 전구체의 제조에 사용된 일반적인 방법을 나타낸다.



<537>

<538>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화합물명	Rt/min (방법)	m/z
A.1	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.94 (b)	340 (M-H) ⁻
A.2	4-부톡시-3-클로로-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(4-부톡시-3-클로로-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.10 (b)	342 (M-H) ⁻

A.3	3-클로로-4-[1-소부ток시-벤조니트릴 (B)]	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.11 (b)	342 (M-H) ⁻
A.4	3-클로로-4-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.08 (b)	354 (M-H) ⁻
A.5	3-클로로-4-펜틸옥시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-펜틸옥시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.20 (b)	356 (M-H) ⁻

<539>

실시 예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로 라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.6	3-클로로-4-(3,3-디메틸-부톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(3,3-디메틸-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.27 (b)	370 (M-H) ⁻
A.7	3-클로로-4-사이클로펜틸메톡시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-사이클로펜틸메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.26 (b)	368 (M-H) ⁻
A.8	3-클로로-4-(2-에틸-부톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(2-에틸-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.34 (b)	370 (M-H) ⁻
A.9	3-클로로-4-옥틸옥시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-옥틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.60 (b)	398 (M-H) ⁻
A.10	3-클로로-4-(3-메톡시-프로포시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(3-메톡시-프로포시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.86 (b)	358 (M-H) ⁻
A.11	3-클로로-4-(3-에톡시-프로포시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(3-에톡시-프로포시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.95 (b)	372 (M-H) ⁻
A.12	3-클로로-4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		1-{2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-에틸}-피페리딘	2.32 (b)	397 (M-H) ⁻

<540>

실시 예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.13	3-클로로-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		4-{2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-에틸}-모르폴린	2.59 (b)	399 (M-H) ⁻

A.14	3-클로로-4-사이클로펜틸옥시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-사이클로펜틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.14 (b)	354 (M-H) ⁻
A.15	3-클로로-4-(1-에틸-프로폭시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(1-에틸-프로폭시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.18 (b)	356 (M-H) ⁻
A.16	3-클로로-4-사이클로헥실옥시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-사이클로헥실옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.22 (b)	368 (M-H) ⁻
A.17	3-클로로-4-펜에틸옥시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-펜에틸옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.04 (b)	390 (M-H) ⁻
A.18	3-클로로-4-(3-메틸-부톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(3-메틸-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.19 (b)	356 (M-H) ⁻
A.19	3-클로로-4-사이클로헥실메톡시-벤조니트릴(B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-사이클로헥실메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.39 (b)	382 (M-H) ⁻

<541>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라 이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.20	3-클로로-4-(2-이소프로폭시-에톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(2-이소프로폭시-에톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.91 (b)	372 (M-H) ⁻
A.21	3-클로로-4-펜트-3-인일옥시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-펜트-3-인일옥시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.90 (b)	352 (M-H) ⁻
A.22	3-클로로-4-(2-티오펜-2-일-에톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-[3-클로로-4-(2-티오펜-2-일-에톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.00 (b)	396 (M-H) ⁻
A.23	4-2급-부톡시-3-클로로-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		3-(4-2급-부톡시-3-클로로-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.07 (b)	342 (M-H) ⁻
A.24	3-클로로-4-(2-디메틸아미노-1-메틸-에톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		{2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-프로필}-디메틸-아민	2.21 (b)	371 (M-H) ⁻
A.25	3-클로로-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일 클로라이드		{2-[2-클로로-4-(5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페녹시]-에틸}-디메틸-아민	2.18 (b)	357 (M-H) ⁻

A.26	3-클로로-4-사이클로부틸메톡시-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일클로라이드		3-(3-클로로-4-사이클로부틸메톡시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.15 (b)	354 (M-H) ⁻
------	-----------------------------	---------------	--	--	-------------	---------------------------

<542>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.27	4-[(E)-부트-2-에닐)옥시]-3-클로로-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일클로라이드		3-{4-[(E)-부트-2-에닐)옥시]-3-클로로-페닐}-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.96 (b)	340 (M-H) ⁻
A.28	3-클로로-4-(4,4,4-트리플루오로-부톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일클로라이드		3-[3-클로로-4-(4,4,4-트리플루오로-부톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.97 (b)	396 (M-H) ⁻
A.29	3-클로로-4-(4-메틸-사이클로헥실메톡시)-벤조니트릴 (B)	2-메틸-벤조일클로라이드		3-[3-클로로-4-(4-메틸-사이클로헥실메톡시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	3.50 (b)	396 (M-H) ⁻
A.30	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	페라진-2-카복실산		2-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시)-페닐]-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페라진	3.48 (a)	317 (M+H) ⁺
A.31	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	이속사졸-3-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일	3.57 (a)	306 (M+H) ⁺
A.32	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	3-메톡시-프로파온산		3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-5-(2-메톡시-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸	3.43 (a)	297 (M+H) ⁺
A.33	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	이소니코틴산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘	3.76 (a)	316 (M+H) ⁺

<543>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.34	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	사이클로프로필-아세트산		3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-5-사이클로프로필메틸-[1,2,4]옥사디아졸	3.88 (a)	293 (M+H) ⁺
A.35	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	니코틴산		3-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘	2.37 (f)	316 (M+H) ⁺
A.36	3-클로로-4-이소프로포록시-벤조니트릴 (A)	페리딘-2-카복실산		2-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘	2.10 (f)	316 (M+H) ⁺

A.37	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	2-메틸-벤조산		3-[3-클로로-4-이소프로록시-페닐]-5-0-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸	2.62(f)	329(M+H) ⁺
A.38	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	3-메틸-이소니코틴산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-페리딘	2.70(f)	330(M+H) ⁺
A.39	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	3-클로로-4-이소프로록시-벤조산		3,5-비스-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.81(f)	407(M+H) ⁺
A.40	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	"주 a" 참고		[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-디메틸-아민	2.03(f)	282(M+H) ⁺
A.41	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	페닐-아세트산		5-벤질-3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.37(f)	329(M+H) ⁺

<544>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.42	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	벤조산		3-[3-클로로-4-이소프로록시-페닐]-5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸	2.50(f)	315(M+H) ⁺
A.43	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	페리딘-3-일-아세트산		3-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일페닐]-페리딘	2.03(f)	330(M+H) ⁺
A.44	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	3-페리딘-3-일-프로페온산		4-{2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-에틸}-페리딘	2.15(f)	344(M+H) ⁺
A.45	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	3-트리플루오로메틸-벤조산		3-[3-클로로-4-이소프로록시-페닐]-5-(3-(트리플루오로메틸)-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	4.33(g)	382(M)+
A.46	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	4-메틸-펜타노산		3-[3-클로로-4-이소프로록시-페닐]-5-(3-메틸-부틸)-[1,2,4]옥사디아졸	2.90(b)	309(M+H) ⁺
A.47	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	3,3-디메틸부티르산		3-[3-클로로-4-이소프로록시-페닐]-5-(2,2-디메틸-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.88(b)	309(M+H) ⁺
A.48	3-클로로-4-이소프로록시-벤조니트릴(A)	헵타노산		3-[3-클로로-4-이소프로록시-페닐]-5-헵실-[1,2,4]옥사디아졸	3.01(b)	323.20(M+H) ⁺

<545>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.49	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	4,4,4-트리 플루오로- 부티르산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- (3,3,3-트리플루오로-프로 필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.68 (e)	334 (M-H) ⁻
A.50	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	메톡시-아 세트산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- 메톡시메틸-[1,2,4]옥 사디아졸	2.40 (b)	283 (M+H) ⁺
A.51	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	메틸설파닐 -아세트산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- 메틸설파닐메틸-[1,2,4]옥 사디아졸	2.55 (b)	299 (M+H) ⁺
A.52	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	에톡시-아 세트산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- 에톡시메틸-[1,2,4] 옥사디아졸	2.51 (b)	297 (M+H) ⁺
A.53	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	(2-메톡시- 에톡시)-아 세트산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- (2-메톡시-에톡시메틸)- [1,2,4]옥사디아졸	2.35 (b)	327 (M+H) ⁺
A.54	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴(A)	테트라하이 드로-푸란- 2-카복실산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- (테트라하이드로-푸란-2- 일)-[1,2,4]옥사디아졸	2.37 (e)	308 (M-H) ⁻
A.55	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	테트라하이 드로-푸란- 3-카복실산		3-(3-클로로-4-이소 프로폭시-페닐)-5- (테트라하이드로-푸란-3- 일)-[1,2,4]옥사디아졸	2.43 (b)	309 (M+H) ⁺

<546>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.56	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	사이클로프 로판카복실 산		3-(3-클로로-4-이소프로폭 시-페닐)-5-사이클로프로필 -[1,2,4]옥사디아졸	2.61 (b)	279 (M+H) ⁺
A.57	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	사이클로부 탄카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭 시-페닐)-5-사이클로부틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.75 (b)	293 (M+H) ⁺
A.58	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	사이클로펜 탄카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭 시-페닐)-5-사이클로펜틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.86 (b)	307 (M+H) ⁺
A.59	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	사이클로펜 틸-아세트 산		3-(3-클로로-4-이소프로폭 시-페닐)-5-사이클로펜틸 메틸-[1,2,4]옥사디아졸		2.95 (b)

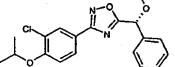
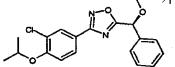
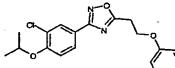
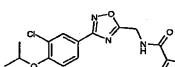
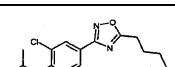
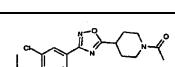
A.60	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	사이클로헥산카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-사이클로헥실-[1,2,4]옥사디아졸	2.96 (b)	321 (M+H) ⁺
A.61	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	사이클로헥실-아세트산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-사이클로헥실메틸-[1,2,4]옥사디아졸	3.04 (b)	335 (M+H) ⁺
A.62	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	1-메틸-사이클로프로판카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(1-메틸-사이클로프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.76 (b)	293 (M+H) ⁺
A.63	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	2-메틸-사이클로프로판카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(2-메틸-사이클로프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.73 (b)	293 (M+H) ⁺

<547>

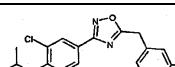
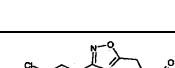
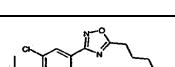
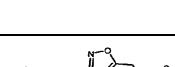
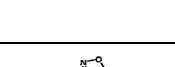
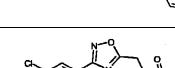
<548>

실시예 번호	나트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.64	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	3-에톡시-프로페온산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(2-에톡시-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸	2.53 (b)	311 (M+H) ⁺
A.65	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(S)-5-옥소-페롤리딘-2-카복실산		(S)-5-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페롤리딘-2-온	1.88 (e)	321 (M-H) ⁻
A.66	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(R)-5-옥소-페롤리딘-2-카복실산		(R)-5-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페롤리딘-2-온	1.90 (e)	321 (M-H) ⁻
A.67	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	벤질옥시-아세트산		5-벤질옥시메틸-3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.70 (b)	359 (M+H) ⁺
A.68	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	1-페닐-사이클로프로판카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(1-페닐-사이클로프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.88 (b)	355 (M+H) ⁺
A.69	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(S)-2-페닐-부티르산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-((S)-1-페닐-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.94 (b)	357 (M+H) ⁺
A.70	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	4-페닐-부티르산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(3-페닐-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.88 (b)	357 (M+H) ⁺

<549>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.71	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(R)-메톡시-페닐-아세트산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(R)-메톡시-페닐-메틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.72 (b)	359 (M+H) ⁺
A.72	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(S)-메톡시-페닐-아세트산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(S)-메톡시-페닐-메틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.72 (b)	359 (M+H) ⁺
A.73	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	3-페녹시-프로피온산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(2-페녹시-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸	2.72 (e)	358 (M-H) ⁻
A.74	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	[(푸란-2-carbonyl)-아미노]-아세트산		푸란-2-카복실산 [3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-아미드	2.20 (b)	362 (M+H) ⁺
A.75	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	4-티오펜-2-일-부티르산acid		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(3-티오펜-2-일-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.84 (b)	363 (M+H) ⁺
A.76	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	1-아세틸-피페리딘-4-카복실산		1-[4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-에탄온	2.26 (b)	364 (M+H) ⁺

<550>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.77	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(3,5-디플루오로-페닐)-아세트산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(3,5-디플루오로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸	2.75 (b)	365 (M+H) ⁺
A.78	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	4-옥소-4-페닐-부티르산		3-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-1-페닐-프로판-1-온	2.64 (b)	371 (M+H) ⁺
A.79	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	4-페녹시-부티르산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-(3-페녹시-프로필)-[1,2,4]옥사디아졸	2.79 (b)	373 (M+H) ⁺
A.80	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	4-옥소-4-티오펜-2-일-부티르산		3-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-1-티오펜-2-일-프로판-1-온	2.57 (b)	377 (M+H) ⁺
A.81	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	4-페닐카바모일-부티르산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-N-페닐-부트라이미드	2.45 (b)	400 (M+H) ⁺
A.82	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	(톨루엔-4-설포닐아미노)-아세트산		N-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-4-메틸-벤젠설플론아미드	2.44 (b)	422 (M+H) ⁺

<551>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로 라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.83	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	4-아세틸- 벤조산		1-[4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐]-에탄온	2.72 (b)	357 (M+H)+
A.84	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	4-디에틸아 미노-벤조산		{4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-디에틸-아민; 트리플루오로-아세트산과의 화합물	3.00 (b)	386 (M+H)+
A.85	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	프로피온산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.55 (b)	267 (M+H)+
A.86	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	부티르산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-프로필-[1,2,4]옥사디아졸	2.69 (b)	281 (M+H)+
A.87	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	이소부티르 산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸	2.70 (b)	281 (M+H)+
A.88	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	펜타노산		5-부틸-3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.81 (b)	295 (M+H)+
A.89	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조니 트릴 (A)	2-메틸-부 티르산		5-2급-부틸-3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.82 (b)	295 (M+H)+

<552>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.90	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	3-메틸-부 티르산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-이소부틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.80 (b)	295 (M+H)+
A.91	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	헥사노산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-펜틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.92 (b)	309 (M+H)+
A.92	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	4-3급-부톡 시카보닐아 미노-벤조 산		{4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-카밤산 3급-부틸 에스테르	2.90 (b)	430 (M+H)+
A.93	3-클로로- 4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	3-시아노- 벤조산		3-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-벤조니트릴	2.71 (b)	"주 b" 참고

A.94	3-클로로-4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	4-시아노- 벤조산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-벤조니트릴	2.71 (b)	"주 c" 참고
A.95	3-클로로-4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	3-디메틸아 미노-벤조 산		{3-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐}-디메틸-아민	2.94 (b)	358 (M+H)+
A.96	3-클로로-4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	비페닐-4- 일-아세트 산		5-비페닐-4-일메틸-3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.93 (b)	405 (M+H)+

<553>

실시예 번호	나트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.97	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	(4-디메틸 아미노-페 닐)-아세트 산		{4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-페닐}-디메틸-아민	2.78 (b)	372 (M+H)+
A.98	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	(4-페녹시- 페닐)-아세 트산		3-(3-클로로-4-이소프로 폭시-페닐)-5-(4-페녹시- 벤질)-[1,2,4]옥사디아졸	2.92 (b)	421 (M+H)+
A.99	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	(4-벤질옥 시-페닐)- 아세트산		5-(4-벤질옥시-벤질)-3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	2.89 (b)	435 (M+H)+
A.100	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	나프탈렌- 1-일-아세 트산		3-(3-클로로-4-이소프로 폭시-페닐)-5-나프탈렌- 1-일메틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.85 (b)	379 (M+H)+
A.101	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	나프탈렌- 2-일-아세 트산		3-(3-클로로-4-이소프로 폭시-페닐)-5-나프탈렌- 2-일메틸-[1,2,4]옥사디아졸	2.87 (b)	379 (M+H)+
A.102	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	푸란-2-카 복실산		3-(3-클로로-4-이소프로 폭시-페닐)-5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸	2.62 (b)	305 (M+H)+
A.103	3-클로로-4-이 소프로 폭시-벤조니트 릴 (A)	푸란-3-카 복실산		3-(3-클로로-4-이소프로 폭시-페닐)-5-푸란-3-일-[1,2,4]옥사디아졸	2.64 (b)	305 (M+H)+

<554>

실시예 번호	나트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.104	3-클로로-4-이소프로 폭시-벤조 니트릴 (A)	티오펜e-2- 카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-5-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸	2.78 (b)	321 (M+H)+

A.105	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	티오펜e-3-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸	2.75 (b)	321 (M+H)+
A.106	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	1-메틸-1H-피롤e-2-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸	2.75 (b)	318 (M+H)+
A.107	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	티아졸e-4-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-5-티아조1-4-일-[1,2,4]옥사디아졸	2.42 (b)	322 (M+H)+
A.108	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	3,5-디메틸-이속사졸-4-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸	2.72 (b)	334 (M+H)+
A.109	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	5-메틸-피라진-2-카복실산		2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-5-메틸-피라진	2.50 (b)	331 (M+H)+
A.110	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조푸란-3-카복실산		3-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-6,7-디하이드로-5H-벤조푸란-4-온	2.48 (b)	373 (M+H)+

실시 예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.111	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	모르폴린-4-일-아세트산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-모르폴린	2.70 (b)	"주 d" 참고
A.112	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	3-클로로-이소니코틴산		3-클로로-4-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘	3.02 (f)	350 (M+H)+
A.113	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	3-클로로-벤조산		3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸	3.22 (f)	349 (M+H)+
A.114	3-클로로-4-이소프로록시-벤조나트릴 (A)	3-플루오로-이소니코틴산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-플루오로-피리딘	2.93 (f)	334 (M+H)+

A.115	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	2-클로로-이소니코틴산		2-클로로-4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘	3.05 (f)	351 (M+H)+
A.116	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	2-플루오로-이소니코틴산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-2-플루오로-페리딘	2.95 (f)	334 (M+H)+
A.117	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	퀴놀린-4-카복실산		4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-퀴놀린	3.27 (f)	366 (M+H)+

<556>

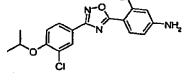
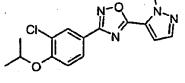
실시 예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.118	3-클로로-4-이소프로폭시-벤조니트릴 (A)	2,6-디클로로-이소니코틴산		2,6-디클로로-4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘	3.18 (f)	"주 e" 참고
A.119	3-클로로-4-이소프로폭시-5-메톡시-벤조니트릴	벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-이소프로폭시-5-메톡시-페닐)-5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸	3.17 (b)	345 (M+H)+
A.120	3-클로로-4-이소프로폭시-5-메톡시-벤조니트릴	이소니코티노일 클로라이드		4-[3-(3-클로로-4-이소프로폭시-5-메톡시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페리딘	3.14 (b)	346 (M+H)+
A.121	6-메톡시-니코티노니트릴	벤조일 클로라이드		2-메톡시-5-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리딘	2.28 (b)	254 (M+H)+
A.122	6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-니코티노니트릴	이소니코티노일 클로라이드		5-(5-페닐-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페리딘	2.81 (b)	323 (M+H)+
A.123	6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-니코티노니트릴	벤조일 클로라이드		5-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페리딘	2.95 (b)	322 (M+H)+
A.124	6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-니코티노니트릴	3-클로로-이소니코티노일 클로라이드 (F)		5-(3-클로로페리딘-4-일)-3-(6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)페리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸	2.46 (b)	357 (M+H)+

<557>

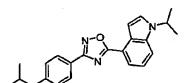
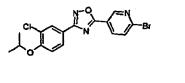
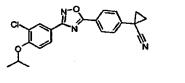
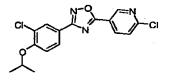
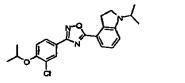
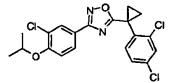
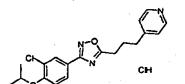
실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.125	6-(2,2,2- 트리플루오 로-에톡시) -니코티노 니트릴	3-메틸- 이소 니코티노일 클로라이드 (F)		5-(3-메틸파리딘-4-일)-3-(6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)파리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸	2.96 (b)	337 (M+H)+
A.126	4-3급-부틸 -벤조니트 릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-(4-3급-부틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.46 (b)	293 (M+H)+
A.127	3-클로로- 4-메틸-벤 조니트릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.40 (b)	285 (M+H)+
A.128	4-에틸-벤 조니트릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-(4-에틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.39 (b)	265 (M+H)+
A.129	4-부틸-벤 조니트릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-(4-부틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.55 (b)	293 (M+H)+
A.130	4-이소프로 필-벤조니 트릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-(4-이소프로필-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.44 (b)	279 (M+H)+
A.131	벤조니트릴	이소 니코티노일 클로라이드		4-(3-페닐-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일)-파리딘	2.48 (f)	223 (M+H)+
A.132	3-클로로- 벤조니트릴	이소 니코티노일 클로라이드		4-[3-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일]-파리딘	2.75 (f)	258 (M+H)+

<558>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.133	4-하이드록 시-벤조니 트릴	이소 니코티노일 클로라이드		4-(5-파리딘-4-일-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-페놀	1.95 (f)	240 (M+H)+
A.134	벤조푸란- 5-카보니트 릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-벤조푸란-5-일-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.83 (a)	277 (M+H)+
A.135	4-메톡시- 3-트리플루 오로메틸- 벤조니트릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-(4-메톡시-3-트리플루오로오메틸-페닐)-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.31 (f)	335 (M+H)+
A.136	바이페닐- 4-카보니트 릴	2-메틸-벤 조일 클로 라이드		3-비페닐-4-일-5-o-톨릴-[1,2,4]-옥사디아졸	3.38 (f)	313 (M+H)+
A.137	3-클로로- 4-이소프로 필-벤조니 트릴 (A) (F)	2,4-디클로 로-벤조일 클로라이드		3-(3-클로로-4-이소프로필-페닐)-5-(2,4-디클로로-페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸	3.48 (f)	385 (M+H)+

A.138	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	4-아미노-2-클로로벤조산		3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린	364.09 (M+H)+	3.08 (c)
A.139	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	1-메틸-1H-피라졸-5-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸	319.25 (M+H)+	3.08 (a)

<559>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.140	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	1-이소프로필인돌린-4-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1-이소프로필-1H-인돌-4-일)-1,2,4-옥사디아졸	396.22 (M+H)+	2.40 (c)
A.141	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	6-브로모니코틴산		5-(6-브로모파리딘-3-일)-3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸	396.03 (M+H)+	3.99 (a)
A.142	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	4-(1-시아노사이클로프로필)벤조산		1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카보니트릴	380.43 (M+H)+	3.19 (c)
A.143	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	6-브로모니코티노일클로라이드		3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(6-클로로파리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸	350.08 (M+H)+	3.92 (a)
A.144	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	1-이소프로필인돌린-4-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1-이소프로필인돌린-4-일)-1,2,4-옥사디아졸	398.20 (M+H)+	3.56 (c)
A.145	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필)-1,2,4-옥사디아졸	425.04 (M+H)+	3.48 (c)
A.146	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	4-(피리딘-4-일)부탄산		3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(3-(피리딘-4-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸 HCl 염	358.27 (M+H)+	3.11 (c)

<560>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클 로라이드	생성물	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
A.147	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	1H-인돌-4-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(1H-인돌-4-일)-1,2,4-옥사디아졸	354.17 (M+H)+	2.69 (h)
A.148	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	4-설파모일 벤조산		4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠설폰아미드	394.18 (M+H)+	2.77 (c)
A.149	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	4-(하이드록시메틸) 벤조산		(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)메탄올	345.16 (M+H)+	2.80 (c)
A.150	3-클로로-4-사이클로프로필메톡시-벤조니트릴 (B)	1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-카복실산		3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1,2,4-옥사디아졸	370.18 (M+H)+	3.22 (c)

<561>

주 a: 산 또는 산 클로라이드는 이용할 수 없다. 생성물은 4-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-파리딘의 제조에서의 부산물이다.

<562>

주 b: 화합물은 LCMS 조건하에서 이온화하지 않는다. ^1H NMR (Varia Inova 500 NMR 분광계 (i499), DMSO-*d*6) δ 8.56-8.71 (m, 1H), 8.44-8.54 (m, 1H), 8.14-8.24 (m, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.84 내지 7.93 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 1H), 4.67-5.00 (m, 1H), 1.36 (d, 6H)

<563>

주 c: 화합물은 LCMS 조건하에서 이온화하지 않는다. ^1H NMR (Varia Inova 500 NMR 분광계 (i499), DMSO-*d*6) δ 8.28-8.44 (m, 2H), 8.10-8.20 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H), 7.30-7.51 (m, 1H), 4.71-4.97 (m, 1H), 1.37 (d, 6H)

<564>

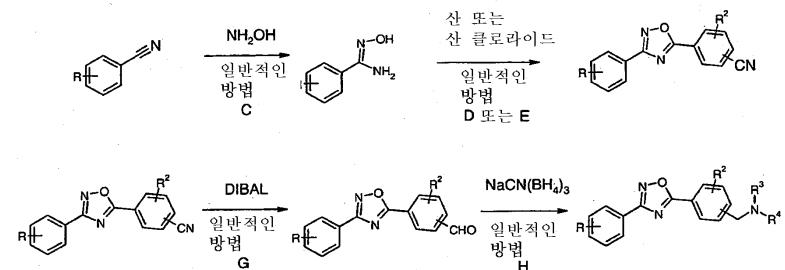
주 d: 화합물은 LCMS 조건하에서 이온화하지 않는다. ^1H NMR (Varia Inova 500 NMR 분광계 (i499), DMSO-*d*6) δ 8.32-8.57 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 1H), 4.67-4.95 (m, 1H), 1.85-2.13 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.25-1.42 (m, 9H)

<565>

주 e: 화합물은 LCMS 조건하에서 이온화하지 않는다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 8.24 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.83 (sept, 1H), 1.35 (d, 6H)

<566>

표 B. 일반적인 방법 C, D 또는 E, G 및 H를 사용하여 제조하는 실시예



<567>

<568>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	아민	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
B.1	3-브로모-4-이소프로록시벤조니트릴	2-클로로-4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(3-브로모-4-이소프로록시페닐)아제티딘-5-일)-3-클로로벤질)아제티딘-3-카복실산	508.05 (M+H)+	3.16 (a)
B.2	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	3-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	428.19 (M+H)+	1.41 (a)
B.3	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	2-클로로-4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	462.16 (M+H)+	2.05 (a)
B.4	4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	462.25 (M+H)+	1.42 (a)
B.5	3-에톡시-4-이소프로록시벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(3-에톡시-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	438.30 (M+H)+	1.19 (a)
B.6	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	4-시아노벤조산	3-아미노프로판산		3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)프로판산	416.50 (M+H)+	1.82 (c)
B.7	4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	489.22 (M+H)+	2.18 (a)

<569>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	아민	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
B.8	4-이소프로록시-3-메톡시벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(4-이소프로록시-3-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	424.37 (M+H)+	1.41 (a)

B.9	3-클로로-4-이소프로폭시벤조니트릴	4-시아노-2-메톡시벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-메톡시벤질)아제티딘-3-카복실산	458.19 (M+H)+	2.05 (a)
B.10	4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	2-클로로-4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(3-클로로-4-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	523.21 (M+H)+	2.23 (a)
B.11	(R)-3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		(R)-1-(4-(3-(3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	454.19 (M-H)-	1.98 (a)
B.12	4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	490.29 (M+H)+	2.67 (a)

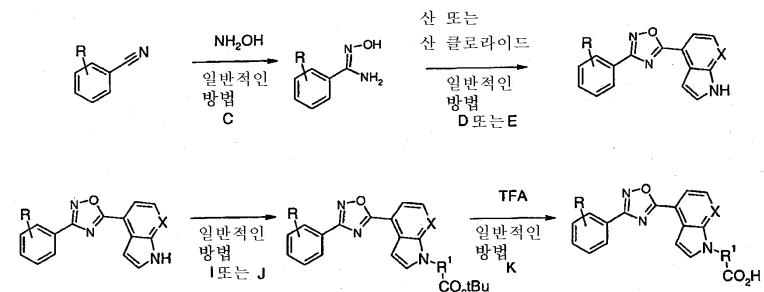
실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	아민	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
B.13	3-클로로-4-이소프로폭시벤조니트릴	4-시아노벤조산	2-아미노아세트산		2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)아세트산 TFA 염	400.14 (M+H)+	1.55 (c)
B.14	3-클로로-4-이소프로폭시벤조니트릴	4-시아노벤조산	피페리딘-4-카복실산		1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)피페리딘-4-카복실산	456.61 (M+H)+	1.95 (c)
B.15	3-클로로-4-이소프로폭시벤조니트릴	4-시아노벤조산	1-아미노사이클로프로판카복실산		1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)사이클로프로판 카복실산	426.37 (M-H)-	1.92 (c)
B.16	3-클로로-4-이소프로폭시벤조니트릴	2-클로로-5-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-클로로-3-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산 아세테이트 염	462.49 (M+H)+	2.29 (b)
B.17	벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	336.23 (M+H)	2.01 (b)

<571>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	아민	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
B.18	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	3-시아노벤조산	2-아미노아세트산		2-(3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)아세트산	402.16 (M+H)+	1.85 (f)
B.19	4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		1-(4-(3-(4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	462.25 (M+H)+	1.42 (f)
B.20	(S)-3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤조니트릴	4-시아노벤조산	아제티딘-3-카복실산		(S)-1-(4-(3-(3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산	456.22 (M+H)+	1.99 (a)
B.21	벤조니트릴	4-시아노벤조산	(1R, 3S)-3-아미노사이클로펜탄카복실산		(1R, 3S)-3-(4-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)사이클로펜탄카복실산	364.72 (M+H)	2.03 (b)
B.22	벤조니트릴	4-시아노벤조산	(1R, 3R)-3-아미노사이클로펜탄카복실산		(1S, 3R)-3-(4-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)사이클로펜탄카복실산	364.22 (M+H)	2.04 (b)

<572>

표 C. 일반적인 방법 C, D 또는 E, I 또는 J 및 K를 사용하여 제조하는 실시예



<573>

<574>

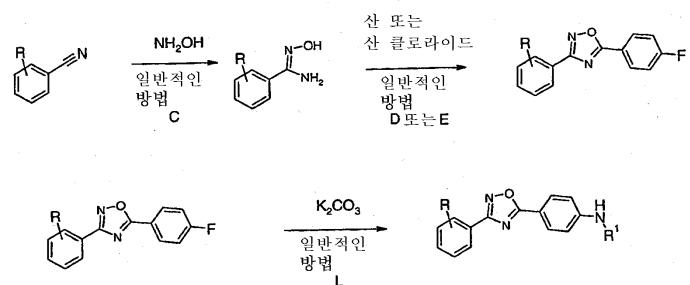
실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	3급-부틸 에스테르	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
C.1	(Z)-N'-하이드록시-1H-인돌-4-카복스아미드아미드	3-클로로-4-이소프로록시벤조산	3급-부틸아크릴레이트		3-(4-(5-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)이미드)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-인돌-1-일)프로판산	424.14 (M-H)-	2.41 (c)

C.2	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	1H-인돌-4-카복실산	3급-부틸 2-플루오로아크릴레이트		3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)-2-플루오로프로판산	444.14 (M+H)+	2.20 (c)
C.3	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	1H-인돌-4-카복실산	3급-부틸 4-브로모부타노에이트		4-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)부탄산	440.21 (M+H)+	2.95 (c)
C.4	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	1H-인돌-4-카복실산	3급-부틸 메타크릴레이트		3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)-2-메틸프로판산	438.17 (M-H)-	2.47 (c)

<575>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 또는 산 클로라이드	3급-부틸 에스테르	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
C.5	4-모르폴리노-3-(트리플루오로오메틸)벤조니트릴	1H-인돌-4-카복실산	3급-부틸 아크릴레이트		3-(4-(3-(4-모르폴린-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)프로판산	487.56 (M+H)+	2.79 (c)
C.6	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	1H-인돌-4-카복실산	3급-부틸 브로모아세테이트		2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)아세트산 TFA 염	412.18 (M+H)+	2.38 (c)
C.7	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	1H-인돌-4-카복실산	에틸 3-클로로-2,2-디메틸프로파노에이트		3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-인돌-1-일)-2,2-디메틸프로판산	454.25 (M+H)+	3.11 (c)
C.8	3-클로로-4-이소프로록시벤조니트릴	1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-카복실산	3급-부틸 아크릴레이트		3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-1-일)프로판산	427.17 (M+H)+	2.84 (c)

표 D. 일반적인 방법 C, D 또는 E 및 L를 사용하여 제조하는 실시예

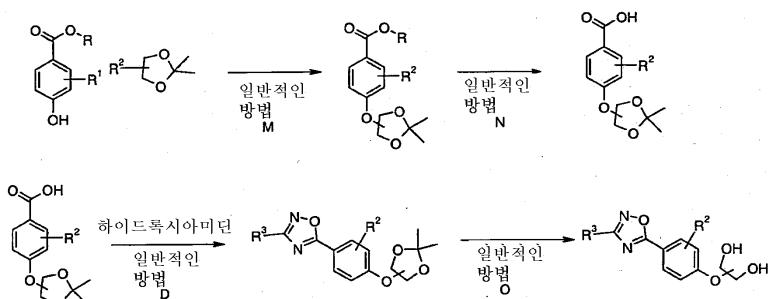


<577>

<578>

실시예 번호	니트릴 전구체	산 클로라이드	아민	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
D.1	4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	4-플루오로벤조일 클로라이드	(1R,3S)-3-아미노사이클로펜탄카복실산		(1R,3S)-3-(4-(3-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로펜탄카복실산	503.21 (M-H)+	3.31 (a)
D.2	3-클로로-4-이소프로포록시벤조니트릴	4-브로모벤조일 클로라이드	(1R,3R)-3-아미노사이클로펜탄카복실산		(1S,3R)-3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로펜탄카복실산	442.05 (M+H)	2.97 (b)
D.3	벤조니트릴	4-플루오로벤조일 클로라이드	(1R,3S)-3-아미노사이클로펜탄카복실산		(1R,3S)-3-(4-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로펜탄카복실산	350.16 (M-H)+	2.99 (a)

<579> 표 E. 일반적인 방법 M, N, D 및 O를 사용하여 제조하는 실시예



<580>

<581>

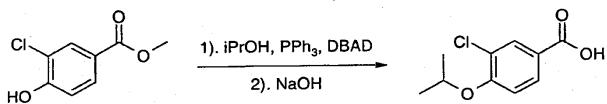
실시예 번호	니트릴 전구체	페놀	알콜	구조	화학물명	Rt/min (방법)	m/z
E.1	3-클로로-4-이소프로포록시벤조니트릴	벤질 4-하이드록시벤조에이트	(S)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올		(R)-3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)프로판-1,2-디올	405.25 (M+H)+	2.72 (b)
E.2	3-클로로-4-이소프로포록시벤조니트릴	벤질 4-하이드록시벤조에이트	(2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일)메탄올		2-((4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)메틸)프로판-1,3-디올	419.23 (M+H)+	3.08 (g)
E.3	3-클로로-4-이소프로포록시벤조니트릴	메틸 2-클로로-4-하이드록시벤조에이트	(S)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올		(R)-3-(3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)프로판-1,2-디올	439.16 (M+H)+	2.83 (a)

<582>

추가의 실시예의 제조

<583>

실시예 1: 3-클로로-4-이소프로록시-벤조산



<584>

<585>

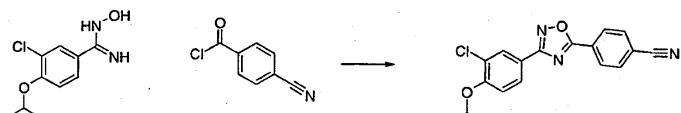
환자 플라스크에 트리페닐포스핀(62g, 0.263mol), 3-클로로-4-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르(10g, 0.0535mol) 및 무수 THF(500mℓ)를 첨가한다. 상기 혼합물을 질소하에 잠시 교반한 후 DBAD(19.75g, 0.0858mol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 수 분간 교반한 후 무수 이소프로판올(5.125mℓ, 0.067mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 약 3시간 동안 교반한 후 DBAD(19.75g, 0.0858mol) 및 무수 이소프로판올(5.125mℓ, 0.067mol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 최소량의 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 헵탄을 첨가하고 침전물을 여과하에 제거한다. 여과액을 메탄올에 넣는다. 탁해질 때까지 물을 첨가한다. 침전물을 여과한다. 메탄올/물 침전 과정을 2회 더 반복한다. 여과액을 THF(200mℓ) 및 5M NaOH(200mℓ)에 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 유기 용매를 감압하에 제거한다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 수성층을 2M HCl을 사용하여 pH 1 내지 2로 산성화 한다. 이어서 탁한 혼탁액을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 유기층을 합하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축 건조시켜서 3-클로로-4-이소프로록시-벤조산(8.4g, 71.4%)을 백색 고체로서 수득한다.

<586>

LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.42$ 분, m/z ($M-H$)⁻ 213; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)

<587>

실시예 2: 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴



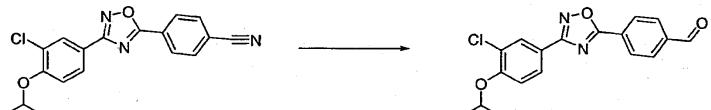
<588>

<589>

3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로록시벤즈이미다미드(10g, 43.7mmol)를 질소하에 DMF(219mℓ)에 용해시킨다. 상기 혼합물을 약 10분간 약 110℃로 가열한다. DMF(30mℓ)에 용해된 4-시아노벤조일 클로라이드(7.24g, 43.7mmol)의 용액을 약 20분에 걸쳐 적가하고 LCMS가 반응의 완결을 나타낼 때까지 반응물을 약 4시간 동안 약 110℃로 가열한다. 반응물을 열음조에서 냉각하고 교반된 물(1000mℓ)에 신속하게 붓는다. 생성된 백색 침전물을 진공 여과하여 수집하고 물로 세척한다. 침전물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 1N HCl로 세척한 후 염수로 세척한다. 메틸렌 클로라이드를 황산나트륨으로 건조시키고 여과한 후 증발시킨다. 헵탄과 DCM을 잔류물에 첨가하고 혼합물을 DCM이 비등하여 제거될 때까지 가열한 후 냉각시킨다. 고체는 고온의 헵탄에 용해되지 않는다. 생성된 고체를 진공 여과하여 수집하고 헵탄으로 세척하여 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(12.568g, 37.0mmol, 수율 85%)을 황갈색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 4.58$ 분; MS m/z : 340.20 ($M+H$)⁺.

<590>

실시예 3: 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드



<591>

<592>

4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴 (10g, 29.4mmol)을 질소하에 디클로로메탄(535mℓ)에 용해시킨다. 내부 온도를 측정하면서 반응물을 드라이아이스/아세토니트릴조에서 약 -40℃로 냉각시킨다. Dibal-H(58.9mℓ, 58.9mmol)의 용액을 적가하고 반응물을 약 30분간 교반한 후 메탄올로 켄칭한다. 상기 혼합물을 거품이 가라앉을 때까지 교반한다. 이어서 혼합물을 실온으로 승온시키고 10% 로셀염 용액과 함께 신속하게 교반한다. 분리된 층을 DCM(3×100mℓ)으로 추출한다. 합한 추출물을 약 100mℓ의 1N HCl과 함께 신속하게 교반한다. 용액은 주황색에서 무색으로 바뀐다. TLC는 혼합물이 일부의 기저선 재료를 갖는 오직 하나의 점으로 정화되었음을 나타낸다. 층을 분리시키고 수성층을 DCM(2×100mℓ)으로 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 증발 건조시켜서 회백색 고체를 수득한다. 고체를

헵탄과 함께 교반하고 용매를 피펫으로 조심스럽게 제거한다. 고체를 진공하에 건조시켜서 4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(9.15g, 26.7mmol, 수율 91%)를 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 4.59분; MS m/z : 343.26, 345.18 ($M+H$)⁺.

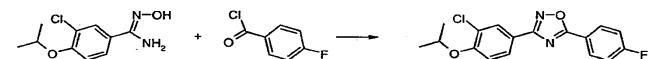
<593> 실시예 4: 1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산



<594>

<595> 아제티딘-3-카복실산(3.72g, 36.8mmol)(Synchem)을 아세트산(16.03ml, 280mmol) 및 메탄올(2ml)에 용해시킨다. 이것을 4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(12g, 35.0mmol)의 MeOH(600ml) 교반 혼탁액에 첨가한다. 반응물을 약 18시간 동안 교반한다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(5.50g, 88mmol)를 첨가하고 반응물을 약 4시간 동안 교반한다. 반응물을 열음조로 냉각시키고 침전물을 진공 여과하여 수집하고 빙냉 메탄올로 세척한 후 에테르로 세척한다. TLC는 불순물이 여전히 존재함을 보여준다. 고체를 EtOAc/(6:3:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) 1:1에 용해시키고 약과량의 NH₄OH를 첨가한다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해서 EtOAc/(6:3:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) 1:1의 혼합물에서 전체 CHCl₃/MeOH/NH₄OH 6:3:1로 증가시키면서 생성물을 용리시킨다. 분획물을 증발 건조시켜서 무색의 막/오일을 수득한다. 메탄올을 첨가하고 혼합물을 선회시킨다. 여과시 낮은 회수율이 수득된다. 혼합물을 메탄올에 용해시키고 여과액을 증발 건조시킨다. 잔류물을 소량의 메탄올에 재현탁시키고 물을 첨가하고 혼합물을 여과한 후 물과 이어서 에테르로 세척한다. 잔류물을 주위 온도에서 진공하에, 이어서 약 60°C에서 진공하에 건조시켜서 미량의 메탄올을 제거하여 1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산(8.3g, 19.40mmol, 수율 55.4%)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 2.94분; MS m/z : 428.31, 430.27 ($M+H$)⁺; mp 194.8-195.9 °C; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.12 (d, J = 8.34Hz, 2H), 8.06 (d, J = 2.13Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.67, 2.15Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.36Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.06Hz, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.02Hz, 6H).

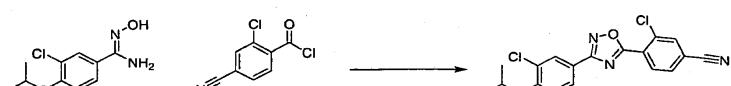
<596> 실시예 5: 3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸의 제조



<597>

<598> (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포록시벤즈이미다미드(2.0g, 8.75mmol), 4-플루오로벤조일 클로라이드(2.1g, 13.12mmol) 및 피리딘(12ml)을 교반 막대가 달린 20ml 마이크로웨이브 바이알에 부하시킨다. 용기를 밀봉하고 반응물을 냉각하면서 25분간 200°C로 가열한다. 상기 혼합물을 정상 크로마토그래피로 정제하여 담갈색 고체를 순그한다. LCMS로 분석한 결과 이것은 3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸, 2-클로로-4-(5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페놀 및 4-플루오로벤조산의 35:30:21 혼합물인 것으로 나타난다. 이 혼합물을 정상 크로마토그래피로 다시 정제하여 5개의 분획물을 수득한다. 분획물 1, 2 및 3을 합하고 증발 건조시켜서 3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸(420mg, 14%) 10023683-145-P1을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 2.85분, m/z 333.10 ($M+H$)⁺

<599> 실시예 6: 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴의 제조



<600>

<601> 교반 막대가 달린 250ml 환저 플라스크에 2-클로로-4-시아노벤조산(3.0g, 16.52mmol), 무수 DCM(80ml), 및 DMF(0.064ml, 0.826mmol)를 채운다. 이어서 옥살릴 클로라이드(8.26ml, 16.52mmol)(2M DCM 용액)를 서서히 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 질소하에 교반한다. 옥살릴 클로라이드의 첨가시 기체 방출이 시작되고, 혼탁된 고체가 용해되기 시작한다. 약 2 내지 3시간 후, 반응물이 투명해진다. 혼합물을 진공 농축한다. 생성된

조약한 재료를 피리딘(50mL)에 용해시킨다. 여기에 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포시벤즈이미다미드(1.258g, 5.50mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 질소 분위기하에 약 16시간 동안 약 100°C로 가열한다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 피리딘을 감압하에 제거하고 생성된 재료를 DCM과 MeOH의 혼합물(약 1:1)로 연화시킨다. 생성된 침전물을 주위 온도에서 수 분간 방치한 후 여과하여 수집하고 DCM/MeOH 1:1 혼합물과 이어서 순수한 MeOH로 세척하고 진공 오븐에서 약 48시간 동안 건조시켜서 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(1.529g, 4.09mmol)을 베이지색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.39 (d, $J= 1.53\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J= 8.15\text{Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J= 8.14, 1.53\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J= 2.11\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J= 8.63, 2.12\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J= 8.82\text{Hz}$, 1H), 4.82 (sept, $J= 6.04\text{Hz}$, 1H), 1.35 (d, $J= 6.01\text{Hz}$, 6H).

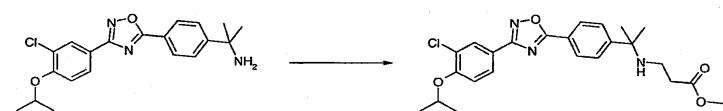
<602> 실시예 7: 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-아민의 제조



<603>

<604> 무수 세륨(III) 클로라이드(5.57g, 22.60mmol) 및 무수 테트라하이드로푸란(20mL)을 질소하에 건조된 2목 환저 플라스크에 첨가한다. 생성된 혼탁액을 수 분간 초음파 처리한 후 실온에서 약 90분간 교반한다. 이어서 혼합물을 약 -50°C로 냉각하고 메틸리튬(14.13mL, 22.60mmol)을 서서히 첨가한다. 약 0°C로 승온시키면서 약 60분 후 반응물을 -50°C로 냉각시키고 무수 THF 8mL 중의 4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(2.4g, 7.06mmol)을 적가하여 반응물의 온도를 약 -50°C로 유지한다. 반응물을 1시간 동안 -50°C로 유지한 후 실온으로 올라가도록 밤새 방치한다. 다음날 반응물을 -50°C로 냉각시키고 35% NH₄OH 21mL를 첨가하여 켄칭한다. 켄칭된 반응물을 실온으로 올라가도록 2시간 동안 방치한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM(4×60mL)으로 세척한다. 여과액을 모은 후 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 조약한 재료를 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= 아세토니트릴; 30분에 걸쳐 30-70% B(유속 21.0mL/min); 21.2×250mm Thermo Hyperprep C18 컬럼, 8mm 입자)로 정제하여 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-아민을 아세트산 염(309mg; 10.1%)으로 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.61\text{분}$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.14-7.94 (m, 4H), 7.80 (d, $J= 8.43\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J= 8.81\text{Hz}$, 1H), 4.80 (sept, $J= 6.04\text{Hz}$, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.36-1.31 (d, $J= 6.04\text{Hz}$, 6H)

<605> 실시예 8: 메틸 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노에이트의 제조



<606>

<607> 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-아민 및 아세트산(132mg, 0.306mmol)을 교반 막대가 달린 5mL 마이크로웨이브 바이알에 첨가한다. 메틸 아크릴레이트(52.6mg, 0.611mmol) 및 MeOH(3.0mL)를 첨가하고 바이알을 마개로 막은 후 반응물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W)하에 약 90분간 약 120°C로 가열한다. 약 90분 후 메틸 아크릴레이트(52.6mg, 0.611mmol)를 더 첨가하고 반응물을 다시 60분간 약 120°C로 가열한다. 반응물을 냉각시키고 용매를 감압하에 제거한다. 조약한 재료를 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= 아세토니트릴; 30.0분에 걸쳐 30-70% B(유속 21.0mL/min); 21.2×250mm Thermo Hyperprep C18 컬럼, 8mm 입자)로 정제하여 메틸 3-(2-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노에이트(83.5mg; 59.7%)를 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.78\text{분}$, $m/z = 458.29$ ($M=\text{H}$)⁺.

<608> 실시예 9: 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노산의 제조

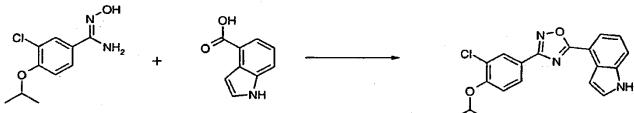


<609>

<610> 메틸 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노에이트(83mg, 0.181mmol)를 에탄올(4ml)에 용해시키고 NaOH(4ml, 8.00mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 질소하에 교반한다. 약 20분 후 아세트산을 적가하여 반응물을 중성화한다. 이어서 수성 혼합물을 동결 건조시킨다. DCM을 고체에 첨가하고 여과하고 DCM으로 세척한다. 여과액을 농축하고 에테르를 첨가하여 약간 탁한 용액을 수득한다. 백색 침전물이 형성될 때까지 1N HCl/에테르를 적가한다. 재료를 여과하여 수집하고 에테르로 세척한 후 진공 오븐에서 건조시켜서 3-(2-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노산을 염화수소산 염(61.5mg; 70.6%)으로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 1.98분, m/z = 444.29 (M+H)⁺; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.32 (d, J= 8.57Hz, 2H), 8.12 (d, J= 2.08Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 8.64, 2.10Hz, 1H), 7.85 (d, J= 8.59Hz, 2H), 7.25 (d, J= 8.78Hz, 1H), 4.79 (sept, J= 6.11Hz, 1H), 2.95 (t, J= 6.20Hz, 2H), 2.44 (t, J= 6.17Hz, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.40 (d, J= 6.04Hz, 6H).

<611>

실시예 10: 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1H-인돌-4-일)-1,2,4-옥사디아졸의 제조

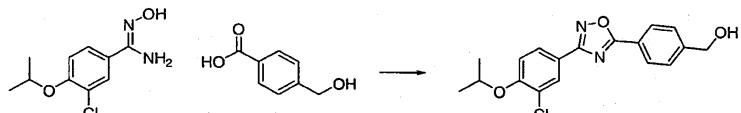


<612>

<613> 질소 분위기하에 1H-인돌-4-카복실산(3.88g, 24.05mmol), (3-디메틸아미노-프로필)-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드(4.61g, 24.05mmol) 및 벤조트리아졸-1-올 하이드레이트(3.68g, 24.05mmol)의 무수 DMF(61.4ml) 중의 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DMF(11.51ml) 중의 3-클로로-N-하이드록시-4-이소프로포시벤즈아미딘(5.0g, 21.87mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 교반하고 약 2시간 동안 약 140°C로 가열한다. 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물(1l)에 붓는다. 생성물을 에틸 아세테이트와 수성상 사이에 분배시킨다. 유기층을 1N HCl(4×150ml), 1N NaOH(2×150ml) 및 물(2×300ml)로 세척하고 MgSO₄로 건조시키고 여과한다. 용매를 감압하에 제거하고 조생성물을 플로리실(Florisil)을 통해 헵탄/에틸 아세테이트(2:1)로 용리함으로써 정제하여 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1H-인돌-4-일)-1,2,4-옥사디아졸(2.76g, 35.7%)을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 b) R_t = 2.69분, m/z 354.17 (M+H)⁺.

<614>

실시예 11: (4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)메탄올의 제조

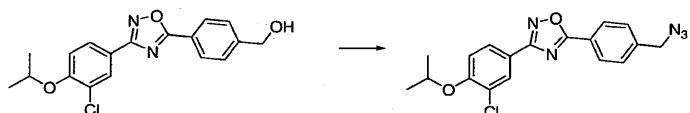


<615>

<616> 4-(하이드록시메틸)벤조산(0.220g, 1.443mmol)의 DMF(1.640ml) 중의 슬러리에 EDC(0.277g, 1.443mmol)를 첨가한 후 HOBT 하이드레이트(0.195g, 1.443mmol)를 첨가한다. 약 45분 후 DMF(1.640ml) 중의 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포시벤즈이미다미드(0.300g, 1.31mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 140°C로 가열한다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 진공 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여 (4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)메탄올(0.336g, 71%)을 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 2.80분, m/z 345 (M+H)⁺.

<617>

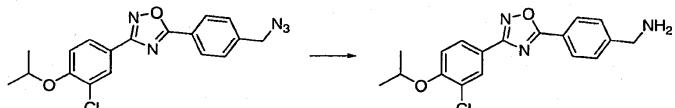
실시예 12: 5-(4-(아지도메틸)페닐)-3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸의 제조



<618>

<619> (4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)메탄올(0.100g, 0.290mmol)의 THF(1.5mℓ) 용액에 DBU(0.048mℓ, 0.319mmol)를 첨가한 후 비페닐 포스포로아지데이트(0.069mℓ, 0.319mmol)를 첨가한다. 약 15시간 후 반응 혼합물을 에테르와 포화 NaHCO₃에 뜯는다. 유기층을 분리하고 염수로 세척한 후 건조시키고 (MgSO₄) 진공 농축한 후 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여 5-(4-(아지도메틸)페닐)-3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.066g, 60%)을 무색의 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 3.22분, m/z 370 (M+H)⁺

<620> 실시예 13: (4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)메탄아민의 제조

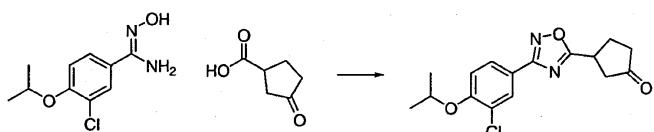


<621>

<622> 5-(4-(아지도메틸)페닐)-3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.066g, 0.178mmol)의 THF(3.40mℓ) 및 물(0.170mℓ) 중의 용액에 중합체-지지된 트리페닐포스핀(0.237g, 0.711mmol)을 첨가한다. 약 2시간 후 반응 혼합물을 약 60℃로 가열한다. 약 1시간 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하고 진공 농축한 후 실리카겔 크로마토그래피(MeOH:DCM로 용리)로 정제하여 (4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)메탄아민(40mg, 64%)을 무색 고체로서 수득한다.

<623> LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 1.97분, m/z 344 (M+H)⁺.

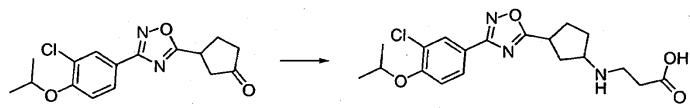
<624> 제조 1: 3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜타논



<625>

<626> DMF(1.0mℓ) 중의 3-옥소사이클로펜탄카복실산(0.123g, 0.962mmol)의 슬러리에 EDC(0.184g, 0.962mmol)를 첨가한 후 HOBT 하이드레이트(0.130g, 0.962mmol)를 첨가한다. 약 1시간 후 DMF(0.5mℓ) 중의 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로록시벤즈이미다미드(0.2g, 0.875mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 약 45분간 약 140℃로 가열한다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 진공 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여 3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜타논(0.156g, 56%)을 황색 오일로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 2.75분, m/z 321 (M+H)⁺.

<627> 제조 2: 3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸아미노프로파노산

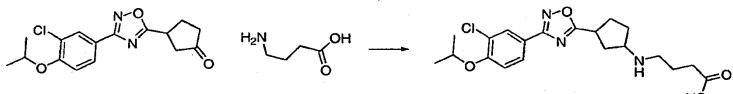


<628>

<629> MeOH(6.94mℓ) 및 DCE(6.94mℓ) 중의 3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜타논(0.178g, 0.555mmol)의 슬러리에 아세트산(0.254mℓ, 4.44mmol)을 첨가한 후 3-아미노프로파노산(0.494g, 5.55mmol)을 첨가한다. 약 1시간 후 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.017g, 0.277mmol)를 반응 혼합물에 첨가한다. 약 15시간 후 반응 혼합물을 여과하고 MeOH로 세척한다. 여과액을 진공 농축하고 RP HPLC로 정제하여 3-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸아미노프로파노산을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 1.64분, m/z 394 (M+H)⁺.

<630>

제조 3: 4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸아미노)부타노산



<631>

<632>

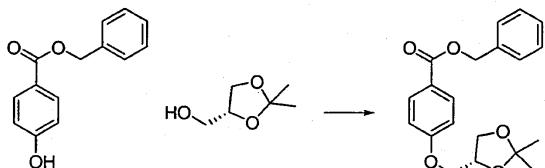
3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜타논(0.078g, 0.243mmol)을 MeOH(3.04 mL)와 DCE(3.04mL)의 혼합물에 혼탁시킨다. 여기에 아세트산(0.111mL, 1.945mmol)을 첨가한 후 4-아미노부타노산(0.251g, 2.432mmol)을 고체로서 첨가한다. 용액을 실온에서 0.5 내지 1시간 동안 교반한다. 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드(7.64mg, 0.122mmol)를 한 번에 첨가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 LCMS에 의해 반응이 완결되었음을 확인한다. 과량의 아미노산을 여과하고 여과액을 진공 농축한다. 조약한 오일을 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배시킨다.

<633>

유기층을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하여 잔류물을 수득하고 이것을 분취용 HPLC 장치로 50mM NH_4OAc 완충액 중의 30-100% ACN를 21mL/min으로 사용하여 정제한다. 분획률 12 내지 14를 합하고 진공 농축한다. 생성된 재료를 MeOH 중에서 초음파 처리한다. 혼탁된 침전물을 여과하고 차가운 MeOH로 세척하고 건조시켜서 4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸아미노)부타노산(11mg, 0.025mmol)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 1.72분, m/z 408.22 ($M-H$)⁺. 1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.06 내지 7.94 (d, 2H), 7.89 내지 7.79 (dd, J = 1.99, 8.66Hz, 1H), 7.14 내지 7.06 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 4.78 내지 4.65 (td, J = 6.08, 12.13Hz, 1H), 4.09 내지 3.96 (dd, J = 5.94, 10.14Hz, 1H), 3.91 내지 3.79 (m, 1H), 3.38 내지 3.24 (t, J = 7.26Hz, 2H), 2.73 내지 2.65 (dd, J = 4.81 11.44Hz, 2H), 2.65 내지 2.56 (m, 1H), 2.53 내지 2.37 (m, 2H), 2.37 내지 2.28 (m, 1H), 2.28 내지 2.22 (m, 1H), 2.22 내지 2.20 (s, 1H), 2.20 내지 2.10 (m, 2H), 2.10 내지 1.96 (m, 1H) 및 1.48 내지 1.38 (d, J = 6.05Hz, 6H)

<634>

제조 4: (R)-벤질 4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조에이트



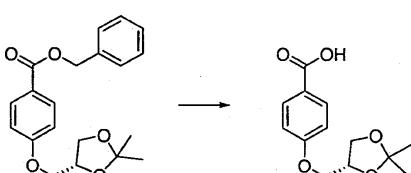
<635>

<636>

50mL 환저 플라스크에 THF(79mL) 중의 트리페닐포스핀(6.54g, 24.92mmol)을 첨가하여 무색의 투명한 용액을 수득한다. 이 용액을 얼음조에 의해 0°C로 냉각한다. 15분간 교반한 후, 디이소프로필 아조니카복실레이트(5.11 mL, 24.96mmol)(주황색 액체)를 5분에 걸쳐 적가한다. 이 과정에서 반응 혼합물은 회백색의 혼탁액으로 변한다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한다. 이어서 온도를 0°C 이하로 유지하면서 THF(39.5mL) 중의 벤질 4-하이드록시벤조에이트(5.69g, 24.92mmol) 및 (R)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(3.00mL, 23.73mmol)의 용액을 혼합물에 첨가한다. 용액은 투명한 담황색으로 변한다. 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 승온시키고 1주일에 걸쳐 교반한다. 상기 혼합물을 진공 농축하여 조약한 황색 오일(~27g)을 수득한다. 조약한 오일을 에테르에 용해시킨 후 헵탄을 첨가한다. 생성된 침전물을 초음파 처리하고 여과한다. 여과액을 농축하고 아날로직스 장치를 통해서 레디셉 RS 120g 컬럼을 사용하여 0-20% EtOAc/헵탄의 구배(50mL/min에서 10분간, 이어서 20분간 20% 에틸 아세테이트로 유지)로 정제한다. 생성물 함유 분획물을 수집하고 농축하여 (R)-벤질 4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조에이트(6.17g, 23.73mmol)를 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 2.89분, m/z 343.20 ($M+H$)⁺

<637>

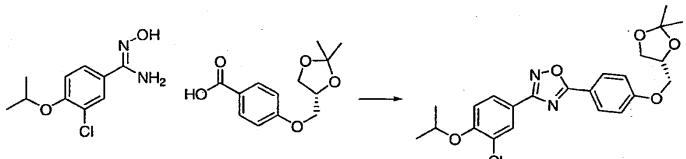
제조 5: (R)-4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산



<638>

<639> 500ml 고압 플라스크에 탄소상 팔라듐(0.300g, 0.282mmol)을 채운 후 MeOH(200ml)을 첨가하고 이어서 (R)-벤질 4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조에이트(6.17g, 18.02mmol)를 첨가한다. 생성된 혼탁액을 주위 온도에서 수소(35Psi) 분위기하에 2시간 동안 진탕한다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 무색의 여과액을 농축하여 (R)-4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산(4.45g, 17.64mmol)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.15$ 분, $m/z 253.14$ ($M+H$)⁺

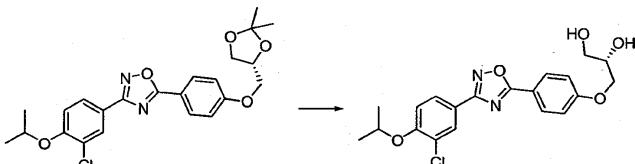
<640> 제조 6: (R)-3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸



<641>

<642> DMF(1.367ml) 중의 (R)-4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산(0.303g, 1.203mmol)의 슬러리에 EDC(0.231g, 1.203mmol)를 첨가한 후 HOBT 하이드레이트(0.163g, 1.203mmol)를 첨가한다. 약 1.5시간 후 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포록시벤즈이미다미드(0.250g, 1.09mmol)의 DMF(1.367ml) 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 140°C로 가열한다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 진공 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여 (R)-3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.339g, 70%)을 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.36$ 분, $m/z 445$ ($M+H$)⁺.

<643> 실시예 14: (S)-3-(4-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)프로판-1,2-디올의 제조

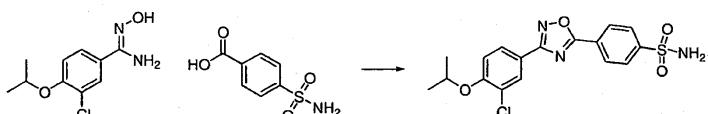


<644>

<645> (R)-3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.339g, 0.762mmol)의 THF(15.24ml) 용액에 1N HCl 용액(1.524ml, 1.524mmol)을 첨가한다. 48시간 후 추가의 1N HCl(2.286ml, 2.286mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 약 2시간 동안 70°C로 가열한다. 주위 온도로 냉각한 후 1N NaOH 용액(3.81ml, 3.81mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 진공 농축한다. 생성된 고체를 다량의 물로 세척하고 진공 건조시켜 (S)-3-(4-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)프로판-1,2-디올(0.294g, 94%)을 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.73$ 분, $m/z 405$ ($M+H$)⁺.

<646>

실시예 15: 4-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠설폰아미드의 제조



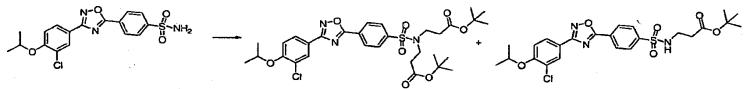
<647>

<648> DMF(8.20ml) 중의 4-설파모일벤조산(1.452g, 7.22mmol)의 슬러리에 EDC(1.383g, 7.22mmol)를 첨가한 후 HOBT 하이드레이트(0.975g, 7.22mmol)를 첨가한다. 약 30분 후 DMF(8.20ml) 중의 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포록시벤즈이미다미드의 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 140°C로 가열한다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 진공 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여 4-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠설폰아미드(1.28g, 50%)를 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.74$ 분, $m/z 392$ ($M-H$)⁻.

<649>

실시예 16: 3급-부틸 3,3'-(4-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설포닐아잔디일)디

프로파노에이트 및 3급-부틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폰아미도)프로파노에이트의 제조

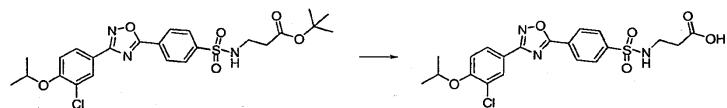


<650>

<651> 4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠설폰아미드(0.500g, 1.270mmol)의 DMF(3.17ml) 용액에 NaH(0.056g, 1.396mmol)를 첨가한다. 약 10분 후 3급-부틸 3-브로모프로파노에이트(0.233ml, 1.396mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 60°C로 가열한다. 약 48시간 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여 3급-부틸 3,3'-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설포닐아잔디일)디프로파노에이트(0.24g, 29%)를 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 3.43분, m/z 667 (M+NH₄)⁺. 추가로 3급-부틸 3-(4-(3-3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폰아미도)프로파노에이트(0.28g, 42%)를 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 3.13분, m/z 521 (M-H)⁻.

<652>

실시예 17: 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폰아미도)프로파노산의 제조

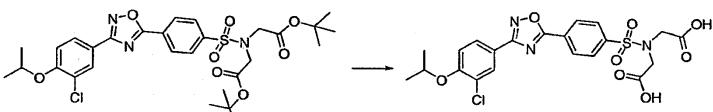


<653>

<654> 3급-부틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폰아미도)프로파노에이트(0.28g, 0.536mmol)의 디클로로메탄(6.0ml) 용액에 TFA(2.0ml, 26.0mmol)를 첨가한다. 약 3시간 후 반응 혼합물을 진공 농축하고 생성된 고체를 에테르로 연화시키고 여과하고 건조시켜서 3-(4-(3-3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폰아미도)프로파노산(0.176g, 70%)을 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 2.54분, m/z 466 (M+H)⁺.

<655>

실시예 18: 2,2'-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설포닐아잔디일)디아세트산의 제조

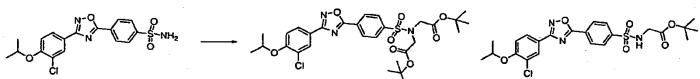


<656>

<657> TFA(1.0ml, 12.98mmol)를 3급-부틸 2,2'-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설포닐아잔디일)디아세테이트(0.106g, 0.170mmol), 디클로로메탄 및 TFA(3.10ml)의 교반 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후 진공 농축한다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화시키고 여과하고 건조시켜서 2,2'-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설포닐아잔디일)디아세트산(63mg, 0.122mmol)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 1.84분, m/z 508.38 (M-H)⁻.

<658>

실시예 19: 3급-부틸 2,2'-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설포닐아잔디일)디아세테이트 및 3급-부틸 2-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폰아미도)아세테이트의 제조

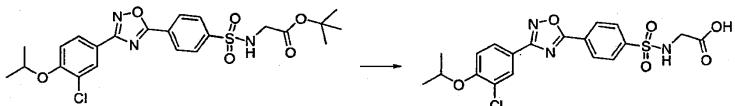


<659>

<660> 분말화된 K₂CO₃(0.190g, 1.374mmol)를 N₂하에 무수 아세토니트릴(6.25ml) 중의 4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠설폰아미드(0.492g, 1.249mmol)의 교반 혼합물에 적가한다. 이어서 3급-부틸

2-브로모아세테이트(0.203mℓ, 1.374mmol)를 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 80°C로 가열한다. 반응 혼합물(현탁액)을 진공 농축하고 생성된 재료를 DCM으로 연화시키고 여과한다. 여과액을 농축하고 아날로직스 장치를 통해서 레디셉 RS 40g 컬럼을 사용하여 0~40% EtOAc/헵탄의 구배(30mℓ/min에서 40분간)로 정제한다. 생성물 함유 분획물을 수집하고 농축하여 3급-부틸 2,2'-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폐닐아미도)아세테이트(249mg, 0.400mmol)를 점성의 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.17$ 분, $m/z 639$ ($M+NH_4$)⁺. 추가로 3급-부틸 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폐닐아미도)아세테이트(121mg, 0.238mmol)를 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.81$ 분, $m/z 508$ ($M+H$)⁺.

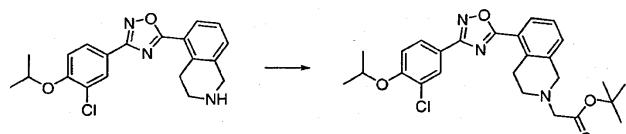
<661> 실시예 20: 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폐닐아미도)아세트산의 제조



<662>

<663> TFA(2.0mℓ, 26.0mmol)를 N_2 하에 3급-부틸 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폐닐아미도)아세테이트(0.121g, 0.238mmol)와 DCM(5.0mℓ)의 교반 혼합물에 적가한다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후 진공 농축한다. 생성된 고체를 에테르로 연화시키고 여과하고 건조시켜서 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐설폐닐아미도)아세트산(46mg, 0.102mmol)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.14$ 분, $m/z 450.34$ ($M-H$)⁻

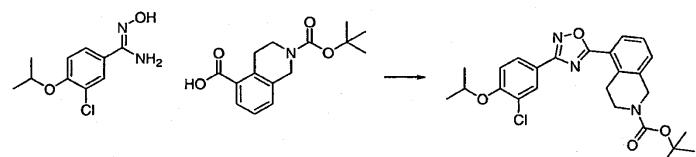
<664> 실시예 21: 3급-부틸 2-(5-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트의 제조



<665>

<666> DMF(1.963mℓ) 중의 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸(0.0726g, 0.196mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.054g, 0.393mmol)를 첨가한 후 3급-부틸 브로모아세테이트(0.030mℓ, 0.206mmol)를 첨가한다. 약 48시간 후 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하고 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-(5-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트를 방치시 응고되는 무색 오일로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.41$ 분, $m/z 486$ ($M+H$)⁺.

<667> 실시예 22: 3급-부틸 5-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 제조

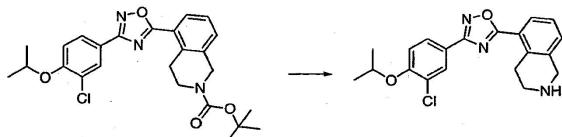


<668>

<669> DMF(1.662mℓ) 중의 2-(3급-부록시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-카복실산(0.380g, 1.371mmol)의 슬리리에 EDC(0.263g, 1.371mmol)를 첨가한 후 HOBT 하이드레이트를 첨가한다. 약 1시간 후 DMF(0.831mℓ) 중의 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포시벤즈이미다미드(0.285g, 1.246mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 1시간 동안 140°C로 가열한다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 5-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(0.

403g, 69%)를 무색 오일로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.43$ 분, $m/z 471 (\text{M}+\text{H})^+$.

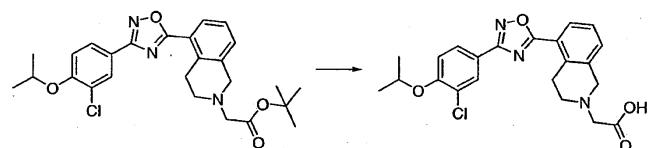
<670> 실시예 23: 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸의 제조



<671>

<672> 3급-부틸 5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(0.403g, 0.858mmol)의 디옥산(17.15mL) 용액에 4N HCl 디옥산 용액(3.86mL, 15.44mmol)을 첨가한다. 약 15시간 후 반응 혼합물을 여과한다. 생성된 고체를 EtOAc와 NaHCO₃ 포화용액 사이에 분배시킨다. 유기층을 분리하고 건조시키고(MgSO₄) 여과한 후 진공 농축하여 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸(0.230g, 73%)을 무색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.00$ 분, $m/z 372 (\text{M}+\text{H})^+$.

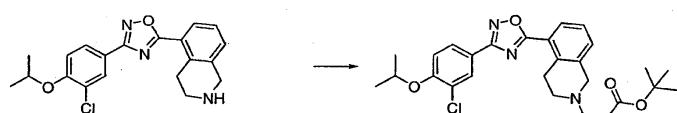
<673> 실시예 24: 2-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트산의 제조



<674>

<675> 3급-부틸 2-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트(0.1319g, 0.273mmol)의 디클로로메탄(10mL) 용액에 트리이소프로필실란(0.056mL, 0.273mmol)을 첨가한 후 TFA(2mL)를 첨가한다. 약 15시간 후 반응 혼합물을 진공 농축한다. 생성된 고체를 에테르로 연화시키고 여과한 후 건조시켜서 2-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트산(0.138g, 93%)을 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.00$ 분, $m/z 428 (\text{M}+\text{H})^+$.

<676> 실시예 25: 3급-부틸 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트의 제조

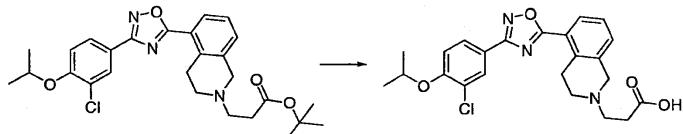


<677>

<678> 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸(0.1088g, 0.294mmol)을 DMF(2.94mL)에 용해시킨다(완전한 용해를 위해 40°C로 잠시 가열한다). K₂CO₃(0.081g, 0.588mmol) 및 3급-부틸 3-브로모프로파노에이트(0.046mL, 0.276mmol)를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한다. 3급-부틸 3-브로모프로파노에이트(0.053mL, 0.315mmol)를 더 첨가하고 반응물을 60°C에서 1주일에 걸쳐 교반한다. 3급-부틸 3-브로모프로파노에이트(0.053mL, 0.315mmol)를 더 첨가하고 반응물을 밤새 60°C로 계속 가열한다. K₂CO₃(0.041g, 0.294mmol)를 더 첨가한 후 3급-부틸 3-브로모프로파노에이트(0.053mL, 0.315mmol)를 첨가한다. 반응물을 밤새 60°C로 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공 농축하여 조악한 황색 오일 약 179mg을 수득한다. 조악한 잔류물을 아날로직스 장치를 통해서 레디셉 RS 12g 컬럼을 사용하여 0-45% EtOAc/헵탄의 구배(15mL/min에서 35분간)로 정제한다. 분획물 23 내지 28을 수집하고 농축하여 3급-부틸 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트(91mg, 0.183mmol)를 담황색 오일로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.39$ 분, $m/z 500.72$

$(M+H)^+$.

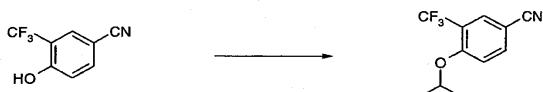
<679> 실시예 26: 3-(5-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노산 TFA 염의 제조



<680>

<681> 디클로로메탄(6.0ml) 중의 3급-부틸 3-(5-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트(0.091g, 0.183mmol)에 TFA(1.5ml)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 전공 농축하고 생성된 조생성물을 소량의 DCM에 용해시킨다. 고체가 침전될 때까지 에테르를 첨가한다. 상기 혼합물을 여과하고 에테르로 세척하고 건조시켜서 3-(5-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노산 TFA 염(74.7mg, 0.134mmol)을 담황색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.04$ 분, $m/z 442.25 (M+H)^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.18 내지 8.11 (dd, $J= 2.07, 6.76$ Hz, 1H), 8.11 내지 8.06 (d, $J= 2.01$ Hz, 1H), 8.06 내지 7.99 ($J= 2.02, 8.64$ Hz, 1H), 7.61 내지 7.53 ($J= 6.58, 6.58$ Hz, 1H), 7.45 내지 7.37 ($J= 8.8$ Hz, 1H), 4.90 내지 4.78 (m, 1H), 4.65 내지 4.46 (s, 2H), 3.71 내지 3.51 (s, 3H), 3.51 내지 3.38 ($J= 6.87, 6.87$ Hz, 3H), 2.91 내지 2.81 ($J= 7.32, 7.32$ Hz, 2H) 및 1.39 내지 1.33 (d, 6H)

<682> 제조 7: 4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴

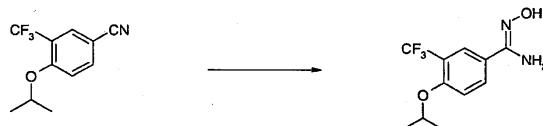


<683>

<684> 질소 분위기하에 무수 THF(200ml) 중의 4-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(5.89g, 31.5mmol)과 트리페닐포스핀(13.21g, 50.4mmol)의 혼합물을 주위 온도에 5분간 교반한다. 이 용액에 DBAD(11.60g, 50.4mmol)를 첨가하고 5분간 교반한 후 2-프로판올(3.03ml, 39.3mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 72시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 생성된 오일을 30 내지 60°C의 석유 에테르(200ml)로 연화시키고 여과하여 포스핀 옥사이드를 제거하고 조생성물을 실리카를 통해 헵坦/에틸 아세테이트(4:1)로 용리시켜서 더 정제한다. 단리된 오일을 디클로로메탄(200ml)에 용해시키고 주위 온도에서 90분간 TFA(4.85ml, 63.0mmol)와 함께 교반한다. 용액을 2.5N NaOH(30ml)로 염기성화하고 생성물을 DCM과 염기성 수성상 사이에 분배시켜서 조악한 4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(6.56, 91%)을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.32$ 분, 1H NMR (400MHz, CDCl3) 7.85(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 1.41 (dd, 6H).

<685>

제조 8: (Z)-N'-하이드록시-4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤즈이미다미드



<686>

<687> 질소 분위기하에 EtOH(20.0ml) 중의 4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(6.5g, 28.4mmol) 및 50% 수성 하이드록실아민(5.21ml, 85mmol)을 18시간 동안 60°C로 가열한다. 용매를 전공 중에서 제거하고 잔류물을 MeOH와 함께 공비 혼합한다. 잔류 고체를 에틸 아세테이트/30 내지 60°C 석유 에테르 혼합물(1:2)로부터 침전시켜서 정제하여 (Z)-N'-하이드록시-4-이소프로록시-3-(트리플루오로메틸)벤즈이미다미드(2.51g, 33.8%)를 수득한다. LCMS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.89$ 분, $m/z 263.13 (M+H)^+$.

<688> 제조 9: (S)-3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤조니트릴

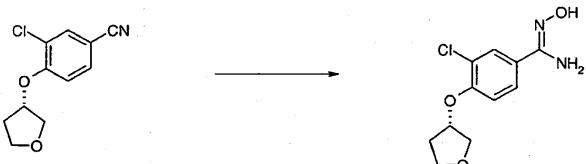


<689>

<690> 질소 분위기하에 무수 THF(218mℓ) 중의 3-클로로-4-하이드록시벤조니트릴(8.70g, 56.7mmol) 및 트리페닐포스핀(23.77g, 91mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 5분간 교반한다. 이 용액에 DBAD(20.87g, 91mmol)를 첨가하고 5분간 교반한 후 THF(10mℓ) 중의 (S)-(+)-3-하이드록시테트라하이드로푸란(3.87mℓ, 56.7mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 디클로로메탄(200mℓ)에 용해시키고 주위 온도에서 90분간 TFA(21.82mℓ, 283mmol)와 함께 교반한다. 용액을 수산화나트륨 수용액으로 염기성화하고 생성물을 DCM과 염기성 수성상 사이에 분배시킨다. DCM을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과하고 용매를 감압하에 제거하여 오일을 수득한다. 오일을 고온의 30 내지 60°C 석유 에테르(200mℓ)와 함께 교반하고 냉각시키고 여과한다. 용매를 감압하에 제거하여 조약한 (S)-3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤조니트릴(11.2g)을 수득한다. R_t 2.06분, m/z 378.2 ($M+H$)⁺.

<691>

제조 10: (S,Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤즈이미다미드



<692>

<693> 질소 분위기하에, EtOH(150.0mℓ) 중의 (S)-3-클로로-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤조니트릴(11.2g, 50.1mmol) 및 50% 하이드록실아민 수용액(3.31g, 50.1mmol)을 18시간 동안 60°C로 가열한다. 용매를 진공 제거하고 잔류물을 MeOH와 함께 공비 혼합한다. 잔류 고체를 에틸 아세테이트/30-60°C 석유 에테르 혼합물(1:2)로부터 침전시켜서 정제하여 (S,Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)벤즈이미다미드(5.3g)를 수득한다. LCMS (표 1, 방법 b) R_t = 1.52분, m/z 257.09 ($M+H$)⁺.

<694>

제조 11: 4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴

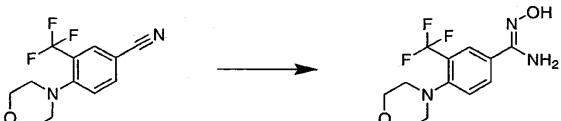


<695>

<696> 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(15g, 79mmol)의 디메틸설폐사이드(160mℓ) 용액에 모르폴린(13.8mℓ, 159mmol) 및 탄산칼륨(16.4g, 119mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 18시간 동안 약 90°C로 가열한다. 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 고체를 여과하여 제거한다. 여과액을 에틸 아세테이트(1.8ℓ)와 물(1.5ℓ) 사이에 분배시킨다. 유기층을 물(1.0ℓ)과 염수(1.0ℓ)로 세척하고 무수 마그네슘 설페이트로 건조시킨다. 용매를 진공 제거하여 4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(17.25g, 85%)을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 8.18 (d, J= 2.05Hz, 1H), 8.09 (dd, J= 8.51, 2.06Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.52Hz, 1H), 3.69-3.75 (m, 4H), 2.97-3.04 (m, 4H).

<697>

제조 12: N'-하이드록시-4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤즈이미다미드

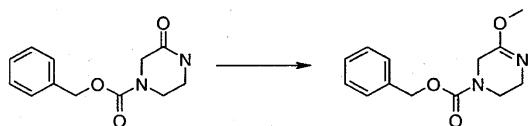


<698>

<699> 4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(17.3g, 67.3mmol)의 에탄올(400mℓ) 용액에 50% 하이드록실 아민

수용액(4.9ml, 74.1mmol)을 적가한다. 상기 혼합물을 24시간 동안 약 65°C로 가열한다. 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 고체를 여과하여 제거한다. 여과액을 에틸 아세테이트(1.8l)와 물(1.5l) 사이에 분배시킨다. 유기층을 물(1.0l)과 염수(1.0l)로 세척하고 무수 마그네슘 설페이트로 건조시킨다. 용매를 진공 제거하여 N'-하이드록시-4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)벤즈이미다미드(18.6g, 91%)를 신/안티(syn/anti) 이성체의 혼합물로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.85$ 분, $m/z 290.15 (M+H)^+$; ^1H NMR (DMSO-d6, 400MHz) 9.75 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 4H).

<700> 제조 13: 5-메톡시-3,6-디하이드로-2H-페라진-1-카복실산 벤질 에스테르



<701>

<702> 벤질 3-옥소페라진-1-카복실레이트(2.50g, 10.67mmol)의 CH_2Cl_2 (100ml) 용액을 0°C로 냉각시키고 10분간 Na_2CO_3 (23.0g, 217mmol)로 처리한다. 순수한 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(5.50g, 37.2mmol)를 한번에 첨가한 후 반응물을 6시간 동안 실온으로 승온시킨다. 반응물을 물(100ml)에 붓고 층을 분리한다. 수성 층을 CH_2Cl_2 50ml로 재추출하고 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 5-메톡시-3,6-디하이드로-2H-페라진-1-카복실산 벤질 에스테르(2.51g, 95%)를 오일로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.00$ 분, $m/z 249.24 (M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.36 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.47 (m, 2H)

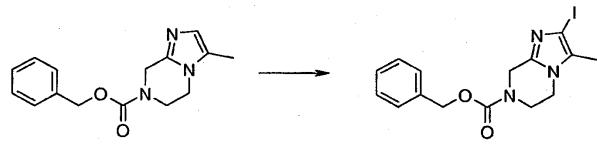
<703> 제조 14: 3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]페라진-7-카복실산 벤질 에스테르



<704>

<705> 3-메톡시-5,6-디하이드로페라진-1(2H)-카복실레이트(4.48g, 18.03mmol)의 MeOH (200ml) 용액에 실온에서 프로파르길아민(6.18ml, 90mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 5시간 동안 가열 환류시킨 후 실온으로 냉각하고 농축한다. 잔류물을 1N HCl (100ml)에 용해시키고 에틸 아세테이트(3×75 ml)로 세척한다. 수용액을 고체 Na_2CO_3 로 중성화하고 에틸 아세테이트(2×100 ml)로 추출한다. 합한 추출물을 NaCl 포화용액 100ml로 세척하고 여과하고 농축한다. 잔류물을 에테르로 연화시키고 여과하고 김압하여 건조시켜서 3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]페라진-7-카복실산 벤질 에스테르(2.91g, 60%)를 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.07$ 분, $m/z 272.11 (M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (m, 5H), 6.58 (q, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (s, broad, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.10 (s, 3H).

<706> 제조 15: 2-요오도-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]페라진-7-카복실산 벤질 에스테르

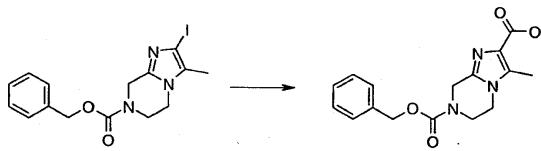


<707>

<708> 벤질 3-메틸-5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-7(8H)-카복실레이트(1.085g, 4.00mmol)의 1,2-디클로로에탄(60ml) 용액에 NIS(4.50g, 20.00mmol)를 첨가하고 반응물을 1시간 동안 가열 환류시킨다. 반응물을 실온으로 냉각하고 5% 티오황산나트륨 포화용액 100ml에 붓는다. 유기층을 분리하고 수성층을 1,2-디클로로에탄(40ml)으로 재추출한다. 합한 유기층을 물(100ml)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축한다. 에테르(3×50 ml)로 연화시켜서 잔류물로부터 생성물을 추출한다. 추출물을 여과하고 농축시켜서 2-요오도-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]페라진-7-카복실산 벤질 에스테르(1.42g, 89%)를 담황색 오일로서 수득한다.

LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.32$ 분, $m/z 398.59 (M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, CHCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (s, broad, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.82 (s, broad, 2H), 2.09 (s, 3H)

<709> 제조 16: 3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]파라진-2,7-디카복실산 7-벤질 에스테르

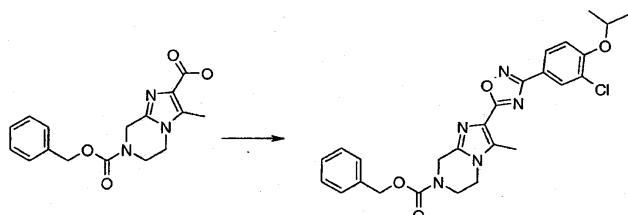


<710>

<711> 벤질 2-요오도-3-메틸-5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-7(8H)-카복실레이트(900mg, 2.266mmol)의 건조 THF(25ml) 용액을 0°C로 냉각하고 반응 온도가 2.5°C 이하로 유지되도록 하는 속도로 에틸 마그네슘브로마이드 (1.888ml, 5.66mmol)를 첨가한다. 반응물을 질소하에 0°C에서 15분간 교반한 후 반응물을 이산화탄소 스트림으로 켄칭한다. 반응물을 농축하여 고체를 수득하고 아세트산(0.60ml, 10.48mmol)과 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하고 혼탁액을 실온에서 15분간 격렬하게 교반한다. 생성된 고체를 여과하고 추가로 에틸 아세테이트 15ml로 세척한다. 잔류물을 물 10ml에 용해시키고 2N HCl으로 pH 4로 만든 후 에테르 10ml로 2회 세척하고 CH_2Cl_2 (4×20ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압하에 건조시켜서 3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]파라진-2,7-디카복실산 7-벤질 에스테르(374mg, 52%)를 발포체로서 수득한다.

LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.28$ 분, $m/z 316.10 (M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (s, broad, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, broad, 2H), 2.36 (s, 3H).

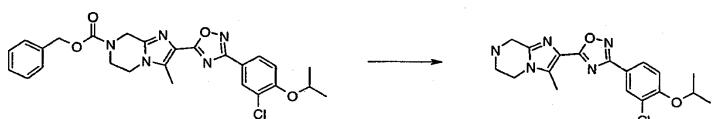
<712> 실시예 27: 2-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]파라진-7-카복실산 벤질 에스테르의 제조



<713>

<714> 7-(벤질옥시카보닐)-3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]파라진-2-카복실산(370mg, 1.173mmol)의 DCM(10ml) 용액에 옥살릴 클로라이드(2.054ml, 23.47mmol) 및 DMF(5μl)를 첨가한다. 반응물을 1시간 동안 교반하고 농축한다. (E)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포록시벤즈이미다미드(268mg, 1.173mmol)의 피리딘(10.00 ml) 용액을 첨가하고 반응물을 실온에서 30분간 교반한다. 반응물을 아세틸 클로라이드(0.092ml, 1.291mmol)로 처리한 후 질소하에 4시간 동안 115°C로 가열한다. 반응물을 냉각하고 여과하고 Na_2CO_3 포화용액과 메틸렌 클로라이드 사이에 분배시킨다. 유기층을 물로 세척하고 건조시키고(황산나트륨) 여과한 후 감압하에 농축한다. 잔류물을 용리액으로서 메틸렌 클로라이드:에틸 아세테이트(80:20)를 사용하여 실리카겔로 정제하여 2-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]파라진-7-카복실산 벤질 에스테르(173mg, 29%)를 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 4.34$ 분, $m/z 508.24 (M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, 1H), 7.93 (d, d, 1H), 7.35 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.66 (s, broad, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.88 (s, broad, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.31 (d, 6H).

<715> 실시예 28: 2-[3-(3-클로로-4-이소프로포록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]파라진의 제조



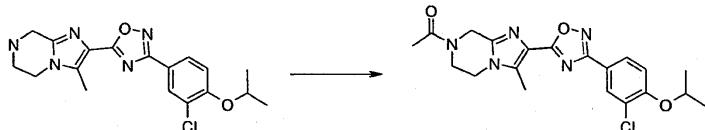
<716>

<717> 트리이소프로필실란(0.065ml, 0.315mmol)을 함유하는 33% HBr/아세트산 용액(2.00ml) 중의 벤질 2-(3-클로

로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-메틸-5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카복실레이트(160mg, 0.315mmol)의 용액을 실온에서 질소하에 10분간 교반한다. 에테르(20mL)를 첨가하여 생성물을 침전시킨다. 생성된 고체를 여과하고 비카보네이트 포화용액(10mL)으로 처리하고 메틸렌 클로라이드($2 \times 10\text{mL}$)로 추출한다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 고체를 수득하고 이것을 감압하에 건조시켜서 2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진(113mg, 96%)을 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.14\text{분}$, $m/z 374.24$ ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (d, 1H), 7.97 (d,d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.34 (d, 6H).

<718>

실시예 29: 1-{2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일}-에탄온의 제조



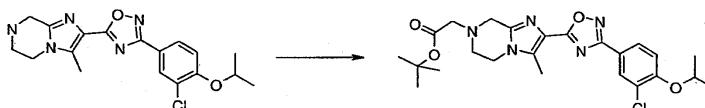
<719>

<720>

2-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진(32mg, 0.105mmol)의 메틸렌 클로라이드(2.0mL) 용액에 실온에서 아세틸 클로라이드($7.50\mu\text{L}$, 0.105mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 농축한다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 1-{2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일}-에탄온(31mg, 86%)을 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.46\text{분}$, $m/z 416.20$ ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (d, 1H), 8.97 (d,d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.07 (t, 0m, 1H), 3.95 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.34 (d, 6H).

<721>

실시예 30: {2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일}-아세트산 3급-부틸 에스테르의 제조



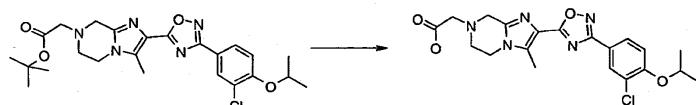
<722>

<723>

3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-5-(3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-1,2,4-옥사디아졸(50.0mg, 0.134mmol)의 DMF(1.0mL) 용액에 실온에서 탄산나트륨(28.4mg, 0.267mmol) 및 3급-부틸 브로모아세테이트(0.021mL , 0.140mmol)를 첨가한다. 반응물을 밤새 계속 교반한다. 반응물을 여과하고 농축하여 {2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일}-아세트산 3급-부틸 에스테르(35mg, 54%)를 회백색 발포체로서 수득하고 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 4.32\text{분}$, $m/z 488.29$ ($M+H$) $^+$

<724>

실시예 31: {2-[3-(3-클로로-4-이소프로록시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일}-아세트산 트리플루오로아세트산 염의 제조



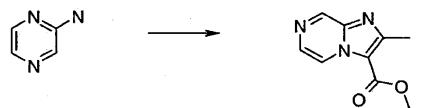
<725>

<726>

3급-부틸 2-(2-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-메틸-5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)아세테이트(32mg, 0.066mmol) 및 트리이소프로필실란(0.013mL , 0.066mmol)의 메틸렌 클로라이드(2.0mL) 용액에 실온에서 3시간 동안 TFA(2.0mL)를 첨가한다. 반응물을 에테르(20mL)로 희석하고 생성물을 여과하고 감압하에 건조시킨다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.99\text{분}$, $m/z 432.23$ ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 8.0 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

제조 17: 2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-카복실산 에틸 에스테르



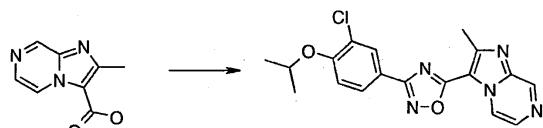
피라진-2-아민(3.6g, 37.9mmol) 및 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(5.24mL, 37.9mmol)의 에탄올(30mL) 용액을 9시간 동안 가열 환류시킨다. 1N HCl/에테르 용액을 첨가하고 혼합물을 감압하에 농축한다. 잔류물을 아세토니트릴(3×50mL)로 연화시키고 여과하여 조약한 2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-카복실산 에틸 에스테르(4.5g, 58%)를 비결정성 고체로서 수득하고 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.

제조 18: 2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-카복실산



수산화나트륨A(1.754g, 43.9mmol)의 물(25mL) 용액을 조약한 에틸 2-메틸-이미다조[1,2-a]페라진-3-카복실레이트(4.5g, 21.93mmol)에 첨가한다. 반응은 발열 반응이며 더 가열하지 않고서도 수 분 내에 완결된다. 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 5로 산성화한다. 용액을 분취용 C18 컬럼 위에 주입하고 물로 세척한 후 20% CH₃CN/물로 용리시킨다. 생성물 분획을 합하고 농축하여 2-메틸-이미다조[1,2-a]페라진-3-카복실산(250mg, 6%)을 황갈색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 0.84분, m/z 176.18 (M-H)⁻; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 2.66 (s, 3H).

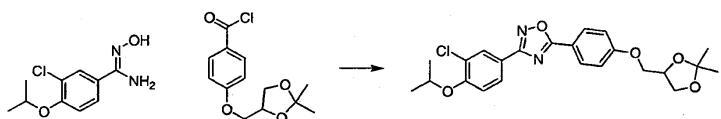
실시예 32: 3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-2-메틸-이미다조[1,2-a]페라진의 제조



2-메틸이미다조[1,2-a]파라진-3-카복실산(250mg, 1.411mmol)의 DCE(5mL) 용액을 실온에서 15분간 및 40°C에서 30분간 후닉(Hunig) 염기(0.542mL, 3.10mmol)와 HATU(590mg, 1.552mmol)로 처리한다. 반응물을 농축하고 잔류물을 아세트산(10mL)에 용해시키고 45분간 100°C로 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각하고 감압하에 농축한다. 잔류물을 탄산나트륨 포화용액(10mL)과 메틸렌 클로라이드 사이에 분배시킨다($2 \times 10\text{mL}$). 유기층을 황산나트륨으로 거조시키고 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물을 실리카겔 위에서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}(9:1)$ 을 사용하여 정제한다.

3-[3-(3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-2-페틸-이미다조[1,2-a]페라진(133mg, 25%)을 황갈색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) $R_t = 4.31$ 분, $m/z 370.25$ ($M+H$) $^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.43 (d,d, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10 (d,d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.36 (d, 6H)

실시예 33: 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸의 제조



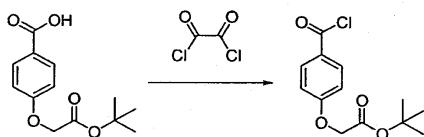
<737>

<738>

25mL 마이크로웨이브 관에서 피리딘(15mL) 중에 4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조일 클로라이드(0.483g, 1.784mmol) 및 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로폭시벤즈이미다미드(0.272g, 1.189mmol)를 배합하여 주황색 용액을 수득한다. 용기를 마개로 막고 반응물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W) 하에 20분간 200°C로 가열한다. 상기 혼합물을 냉각하고 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하고 이것을 물(100mL)과 EtOAc(50mL) 사이에 분배시키고 EtOAc(2×30mL)로 추출한 후 합한 EtOAc 층을 물(2×30mL)로 세척하고 농축하여 황색 고체를 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(40g, 30% EtOAc: 헵탄)로 정제하여 3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-5-(4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.3g, 0.674mmol, 수율 56.7%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (30_95 NH4OAc 4m GC8.olp) R_t = 3.22분; MS m/z : 445.31 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO δ ppm 8.17-8.09 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.13Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.64, 2.15Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.01Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.23-4.07 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 8.42, 6.29Hz, 1H), 1.35 (m, 12H).

<739>

제조 19: 3급-부틸 2-(4-(클로로카보닐)페녹시)아세테이트



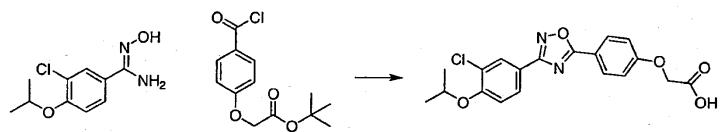
<740>

<741>

100mL 환저 플라스크에 디클로로메탄(30.1mL) 중의 4-(2-3급-부톡시-2-옥소에톡시)벤조산(0.76g, 3.01mmol)을 첨가하여 무색 혼탁액을 수득한다. DMF 5방울을 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 얼음조에 의해 냉각한다. 옥살릴 클로라이드(0.396mL, 4.52mmol)를 적가한다. 얼음조를 제거하고 용액을 실온에서 40분간 교반한다. 반응 혼합물을 농축하여 3급-부틸 2-(4-(클로로카보닐)페녹시)아세테이트(0.86g, 3.18mmol, 수율 105%)를 무색 오일로서 수득한다. 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.10 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 1.49 (s, 9H)

<742>

실시예 34: 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)아세트산의 제조

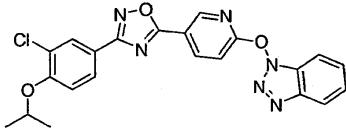


<743>

25mL 마이크로웨이브 반응 바이알에 3급-부틸 2-(4-(클로로카보닐)페녹시)아세테이트(0.815g, 3.01mmol) 및 피리딘(15mL)을 채우고 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로폭시벤즈이미다미드(0.459g, 2.007mmol)를 첨가한다. 용기를 마개로 막고 반응물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W) 하에 20분간 200°C로 가열한다. 상기 혼합물을 냉각하고 반응 혼합물을 교반 중인 HCl(10%, 100mL)에 붓고, 생성된 혼탁액을 여과하고 고체를 HCl(5%, 2×10mL)로 세척하고 건조시켜서 회색 고체를 수득하고 이것을 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= 아세토니트릴; 25.0분에 걸쳐 30-95% B(유속 21.0mL/min); 21.2×250mm Thermo Hyperprep C18 컬럼, 8mm 입자)로 정제하여 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페녹시)아세트산(0.246g, 0.633mmol, 수율 31.5%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 f) R_t = 2.08분; MS m/z : 389.14 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO δ ppm 13.28-13.07 (m, 1H), 8.13 (d, J = 9.03Hz, 2H), 8.05 (d, J = 2.13Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.64, 2.15Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.04Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.06Hz, 2H), 4.85 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.03Hz, 6H).

<745>

실시예 35: 5-(6-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일옥시)페리딘-3-일)-3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸의 제조

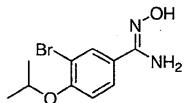


<746>

25mℓ 마이크로웨이브 반응 바이알에 아세토니트릴(2.403mℓ) 중의 (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로폭시벤즈이미다미드(0.1g, 0.437mmol), 6-브로모니코틴산(0.097g, 0.481mmol), 및 DCC(0.099g, 0.481mmol)를 채운다. HOBT(0.074g, 0.481mmol)를 한 번에 첨가한다. 생성된 혼탁액을 실온에서 10분간 교반하고 DIEA(0.168mℓ, 0.962mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W)하에 30분간 120℃로 가열한다. 용액을 냉각하고 반응 혼합물을 EtOAc(50mℓ)와 물(50mℓ) 사이에 분배시키고 유기층을 물(2×50mℓ)로 세척하고 농축하여 황색 고체를 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(12g, 20% EtOAc: 헵탄)로 정제하여 5-(6-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일옥시)페리딘-3-일)-3-(3-클로로-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.128g, 0.285mmol, 수율 65.2%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.74분; MS m/z : 449.18 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 8.88 (dd, J = 2.25, 0.65Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.68, 2.27Hz, 1H), 8.15 (t, J = 5.28Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 8.62, 2.14Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.96Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.68, 0.70Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.87Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 6H).

<748>

제조 20: (Z)-3-브로모-N'-하이드록시-4-이소프로폭시벤즈이미다미드

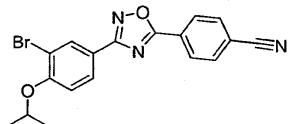


<749>

3-브로모-4-이소프로폭시벤조니트릴(0.68g, 2.83mmol) 및 하이드록실아민(0.208mℓ, 3.12mmol)을 EtOH(20mℓ) 중에서 배합한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 65℃로 가열한다. 반응 혼합물을 농축하여 (Z)-3-브로모-N'-하이드록시-4-이소프로폭시벤즈이미다미드(0.76g, 2.78mmol, 수율 98%)를 담황색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.89분; MS m/z : 275.00 ($M+H$)⁺.

<751>

실시예 36: 4-(3-(3-브로모-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴의 제조

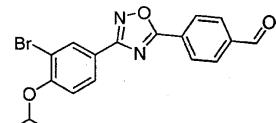


<752>

교반 막대가 달린 25mℓ 마이크로웨이브 바이알에 4-시아노벤조일 클로라이드(0.4g, 2.416mmol), (Z)-3-브로모-N'-하이드록시-4-이소프로폭시벤즈이미다미드(0.5g, 1.831mmol) 및 페리딘(15mℓ)을 채워서 주황색 용액을 수득한다. 용기를 마개로 막고 반응물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W)하에 20분간 200℃로 가열한다. 용액을 냉각하고 반응 혼합물을 HCl 수용액(10%, 150mℓ)과 DCM(40mℓ) 혼합물 사이에 분배시키고 DCM 층을 배출시키고 수성층을 DCM(2×20mℓ)으로 추출한다. 합한 DCM 층을 물(2×20mℓ)로 세척하고 농축하여 백색 고체를 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(40g, 40% EtOAc: 헵탄)로 정제하여 4-(3-(3-브로모-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(0.638g, 1.660mmol, 수율 91%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (방법 c) R_t = 3.17분; MS m/z : 386.19 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 8.40-8.32 (m, 2H), 8.23 (d, J = 2.13Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.14, 0.61Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.65, 2.15Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.12Hz, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.03Hz, 6H).

<754>

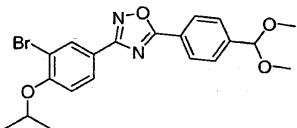
실시예 37: 4-(3-(3-브로모-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드의 제조



<755>

<756> 질소 주입 바늘이 구비된 격벽 마개를 갖는 100mℓ 환저 플라스크에 DCM(33.3mℓ) 중의 4-(3-(3-브로모-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(0.64g, 1.666mmol)을 채워서 무색의 용액을 수득한다. 반응 혼합물을 아세토니트릴-드라이아이스 뱃치에 의해 -40℃로 냉각시킨다. 반응 혼합물이 백색 혼탁액으로 변한다. Dibal-H(3.33mℓ, 3.33mmol)를 10분에 걸쳐 적가한다. 이것을 -40℃에서 60분간 더 교반한다. 메탄올(0.135mℓ, 3.33mmol)을 적가하여 반응을 켄칭한다. 이어서 모든 혼합물을 교반 중인 로셀염(200mℓ)에 붓는다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후 분배시키고 수성층을 DCM(2×50mℓ)으로 추출하고, 합한 DCM 층을 물(60mℓ)로 세척하고 MgSO₄로 건조시킨다. 여과하고 농축하여 주황색 오일 1.04g을 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(40g, 40% EtOAc:헵탄)로 정제하여 4-(3-(3-브로모-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(0.551g, 1.423mmol, 수율 85%)를 담황색 고체로서 수득한다. LC/MS (방법 c) R_t = 3.17분; MS m/z: 388.94 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 10.15 (s, 1H), 8.41 (d, J= 8.20Hz, 2H), 8.24 (d, J= 2.13Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 2H), 8.06 (dd, J= 8.64, 2.15Hz, 1H), 7.37 (d, J= 9.11Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 1.36 (d, J= 6.03Hz, 6H).

<757> 실시예 38: 3-(3-브로모-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-(디메톡시메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸의 제조

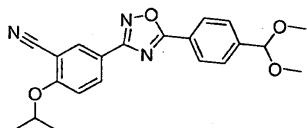


<758>

<759> 4-(3-(3-브로모-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(0.551g, 1.423mmol), 분자체(4A, 8-12 메쉬, 130mg) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(0.037g, 0.195mmol)를 트리메틸 오르토포르메이트(4mℓ, 36.2mmol) 및 메탄올(6mℓ)에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 80℃로 가열한다. 용액을 냉각하고 반응 혼합물을 농축하여 회색 고체를 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(12g, 20% EtOAc:헵탄)로 정제하여 3-(3-브로모-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-(디메톡시메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.61g, 1.366mmol, 수율 96%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.31분; MS m/z: 435.03 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 8.25-8.19 (m, 3H), 8.05 (dd, J= 8.63, 2.14Hz, 1H), 7.67 (d, J= 8.18Hz, 2H), 7.35 (d, J= 9.02Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 1.35 (d, J= 6.02Hz, 7H).

<760>

실시예 39: 5-(5-(4-(디메톡시메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포록시벤조니트릴의 제조

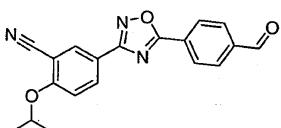


<761>

<762> 교반 막대가 달린 25mℓ 마이크로웨이브 바이알에 3-(3-브로모-4-이소프로포록시페닐)-5-(4-(디메톡시메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸(0.25g, 0.577mmol), 구리(I) 시아나이드(0.133g, 1.485mmol) 및 피리딘(15mℓ)을 채운다. 이 용기를 마개로 막고 반응물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W) 하에 30분간 230℃로 가열한다. 용액을 냉각하고 반응 혼합물을 농축한 후 잔류물에 수화 페릭 클로라이드(0.8g), 진한 염화수소산(2mℓ) 및 물(12mℓ)을 첨가한다. 용액을 20분간 65℃로 가열하고 수성 혼합물을 DCM(3×30mℓ)으로 추출하고, 합한 DCM 층을 FeCl₃ 용액(2×20mℓ)으로 세척한 후 물(2×20mℓ)로 세척하고 건조시키고(염수, MgSO₄) 농축하여 황색 고체를 수득하고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(40g, 20% EtOAc:헵탄)로 정제하여 5-(5-(4-(디메톡시메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포록시벤조니트릴(0.086g, 0.227mmol, 수율 39.3%)을 담황색 고체로서 수득한다.

<763>

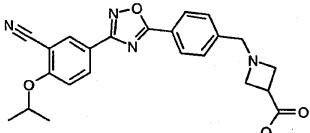
실시예 40: 5-(5-(4-포르밀페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포록시벤조니트릴의 제조



<764>

<765> 5-(5-(4-(디메톡시메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포시벤조니트릴(0.086g, 0.227mmol) 및 p-톨루엔설휴산 모노하이드레이트(0.043g, 0.227mmol)를 아세톤(10mL)에 첨가하여 무색의 용액을 수득한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60°C로 가열한다. 용액을 냉각하고 반응 혼합물을 농축한 후 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(12g, 50% EtOAc:헵탄)로 정제하여 5-(5-(4-포르밀페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포시벤조니트릴(0.077g, 0.231mmol, 수율 102%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 f) $R_t = 2.88$ 분; MS m/z : 334.08 ($M+H$)⁺.

<766> 실시예 41: 1-(4-(3-시아노-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산의 제조

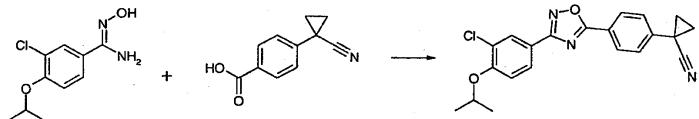


<767>

<768> 5-(5-(4-포르밀페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포시벤조니트릴(0.077g, 0.231mmol) 및 아제티딘-3-카복실산(0.028g, 0.277mmol)을 밀봉 바이알에서 메탄올(11.55mL)과 DCE(11.55mL) 중에 배합한다. 아세트산(0.066mL, 1.155mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한다. MP-시아노보로하이드라이드(0.265g, 0.570mmol)를 첨가하고 반응물을 약 24시간 동안 교반한다. 용액을 여과하고 고체를 메틸렌 클로라이드와 메탄올로 세척한 후 여과액을 농축하여 백색 고체를 수득하고 이것을 메탄올(5mL)로 재결정화하여 1-(4-(3-시아노-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)아제티딘-3-카복실산(0.025g, 0.060mmol, 수율 25.9%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.10$ 분; MS m/z : 420.26 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, 용매 d-DMSO) ppm 8.35–8.28 (m, 2H), 8.17–8.11 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 7.56–7.50 (m, 8.69Hz, 3H), 4.98–4.89 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.25–3.23 (m, 3H), 1.38 (d, $J = 6.03$ Hz, 6H).

<769>

실시예 42: 1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카보니트릴의 제조



<770>

<771> 20mL 마이크로웨이브 바이알에 4-(1-시아노사이클로프로필)벤조산(720mg, 3.85mmol), (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포시벤즈이미다미드(880mg, 3.85mmol), DCC(873mg, 4.23mmol), HOBT(648mg, 4.23mmol), ACN(10mL), 및 DIEA(1.478mL, 8.46mmol)를 채운다. 바이알을 마개로 막고 마이크로파 조사(최대 300W)에 의해 25분간 160°C로 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 조약한 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(아날로직스 장치, 헵탄/에틸 아세테이트, 30분에 걸쳐 0~45%에틸 아세테이트; 80g 컬럼, 유속 60mL/min)로 정제한다. 생성물 함유 분획들을 수집하고 회전시키고 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 1-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카보니트릴(347mg, 23.8%)을 황색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.19$ 분, m/z 380.43 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.22–8.12 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 2.14Hz, 1H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.82 (td, 1H), 1.90 (q, 2H), 1.67 (q, 2H), 1.38–1.33 (m, 6H).

<772>

실시예 43: 1-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카보네이트의 제조

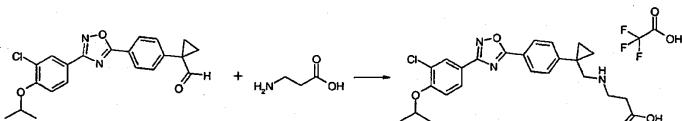


<773>

<774> 100mL 환저 플라스크에 1-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카보니트릴(300mg, 0.790mmol) 및 디클로로메탄(8mL)을 채운 후 -40°C로 냉각한다. DIBAL-H(0.869mL,

0.869mmol)를 주사기를 통해 서서히 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 올라가도록 밤새 방치시킨다. MeOH(4mL) 및 수성 로셀염(4mL)을 첨가하여 반응을 켄칭한다. 층을 분리시키고 수성층을 DCM($3 \times 25\text{mL}$)으로 추출한다. 유기물을 중탄산나트륨 포화용액으로 세척한 후 MgSO_4 로 건조시키고 농축한다. THF 3mL 중의 조약한 재료의 용액에 1N HCl 3mL를 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 회전시켜서 THF를 제거한다. 이어서 재료를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(아날로직스, 40g 컬럼, 30분에 걸쳐 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헵탄, 유속 30mL/min)로 정제한다. 생성물 함유 분획들을 수집하고 농축하여 1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카브알데하이드(144mg, 48%)를 점착성의 황색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.11$ 분, $m/z 383.50 (\text{M}+\text{H})^+$.

<775> 실시예 44: 3-((1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로필)메틸아미노)프로파노산 트리플루오로아세트산의 제조

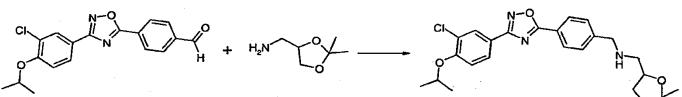


<776>

<777> 20mL 바이알에 1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카브알데하이드(46mg, 0.120mmol), 메탄올(2.5mL), 3-아미노프로파노산(10.70mg, 0.120mmol) 및 아세트산(0.034mL, 0.601mmol)을 채운다. 바이알을 마개로 막고 혼합물을 실온에서 약 30분간 교반한다. 이어서, 나트륨 시아노보로하이드라이드(7.55mg, 0.120mmol)를 한 번에 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 조약한 재료를 RP-HPLC(A= 0.1% TFA, B= ACN; 30분에 걸쳐 30% 내지 95% B, 21.0mL/min; UV $\lambda = 254$ nm; Thermo Hyperprep HS C18, 8 μm , 250 \times 21.2mm 컬럼)로 정제한다. 생성물 함유 분획물을 회전시키고 동결 건조시켜서 3-((1-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로필)메틸아미노)프로파노산(27mg, 40%)을 TFA 염으로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.07$ 분, $m/z 456.25 (\text{M}+\text{H})^+$;

^1H NMR (400MHz, 메탄올) δ ppm 8.22 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.69 (d, $J = 8.19\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.17 (d, 4H).

<778> 실시예 45: N-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)-1-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민의 제조

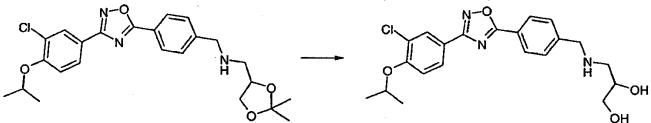


<779>

<780> 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(150mg, 0.438mmol), (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민(0.057mL, 0.438mmol), 메탄올(4mL), 및 아세트산(0.125mL, 2.188mmol)을 교반 막대가 달린 25mL 플라스크에 부하한다. 상기 혼합물을 질소하에 실온에서 약 10분간 교반한다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(27.5mg, 0.438mmol)를 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 조약한 재료를 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= ACN; 30분에 걸쳐 40% 내지 80% B, 21.0mL/min; UV $\lambda = 254$ nm; Thermo Hyperprep HS C18, 8 μm , 250 \times 21.2mm 컬럼)로 정제한다. 생성물 함유 분획들을 수집하고 회전시키고 동결 건조시켜서 N-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)-1-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민(130.9mg, 64.7%)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.59$ 분, $m/z 458.62 (\text{M}+\text{H})^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.13 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.82 (sept, 1H), 4.15 (p, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.63 (dd, 1H), 2.61 (ddd, 2H), 1.86 (s, 4H), 1.35 (d, 6H) 1.26 (s, 3H).

<781>

실시예 46: 3-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)프로판-1,2-디올의 제조



<782>

<783>

N-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질)-1-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민(108mg, 0.236mmol)의 THF(4ml) 용액에 1N 수성 HCl(0.778ml, 0.778mmol)을 첨가한다. 반응물을 질소하에 90분간 65°C로 가열한다. 가열을 멈추고 반응물을 1N 수성 NaOH(0.778ml, 0.778mmol)의 첨가에 의해 중성화한다. THF를 감압하에 제거하고 나머지 수용액을 0.1N NaOH의 첨가에 의해 염기성화한다(pH 약 9). 이 시점에서 백색 침전물이 형성된다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 0.1N NaOH(3×10ml)로 세척한다. 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 3-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질아미노)프로판-1,2-디올(31.7mg, 32%)을 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.90$ 분, $m/z 418.47 (M+H)^+$; 1H NMR (400MHz, 메탄올) δ ppm 7.22 (d, $J= 8.68$ Hz, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 4.78 (sept, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.78 (m, 1H), 1.40 (d, 6H).

<784>

실시예 47: (Z)-메틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴레이트의 제조



<785>

<786>

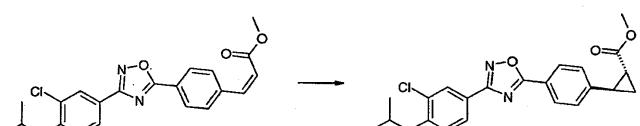
2목 환저 플라스크에 메틸 2-(비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)포스포릴)아세테이트(0.235ml, 1.109mmol), 18-크라운-6(1465mg, 5.54mmol) 및 THF(15ml)를 채운다. 이어서 혼합물을 질소 분위기하에 -78°C로 냉각한다. 칼륨비스(트리메틸실릴)아미드(221mg, 1.109mmol)를 첨가하고 혼합물을 수 분간 교반한다. 4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(380mg, 1.109mmol)를 첨가하고 혼합물을 90분간 -78°C에서 교반한 후 실온으로 올라가도록 밤새 방치한다. NH₄Cl 포화용액(수성)을 첨가하여 반응을 켄칭한다. 상기 혼합물을 분리하고 수성층을 에테르(3×10ml)로 추출한다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 회백색 고체를 수득한다. 고체를 MeOH로 연화시키고 진공 여과하여 수집하고 MeOH(3×10ml)로 세척한다. 모은 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 (Z)-메틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴레이트(325mg, 73.5%)를 수득한다.

<787>

LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.22$ 분, $m/z 399.16 (M+H)^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.18 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.83 (sept, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (d, 6H).

<788>

실시예 48: 트랜스-메틸 2-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<789>

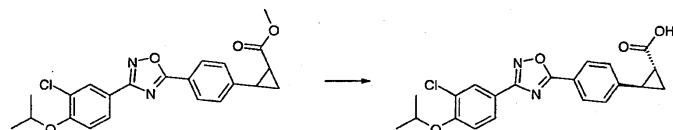
<790>

트리메틸실록소늄 요오다이드(234mg, 1.065mmol)의 DMSO(5.0ml) 교반 혼탁액에 NaH(42.6mg, 1.065mmol)를 질소하에 소량씩 첨가한다(반응을 25 내지 30°C로 유지하기 위하여 수조를 사용한다). 수소 방출이 멈춘 후 반응온도를 35°C 이하로 유지하면서 (Z)-메틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴레이트(386mg, 0.968mmol)의 DMSO(5.00ml) 용액을 적가한다. 첨가를 마친 후 반응물을 실온에서 1시간 반 동안 교반한 후 2시간 동안 50°C로 승온시킨다. 이어서 물 50ml를 반응물에 첨가하고 실온에서 밤새 교

반한다. 반응 혼합물을 염화나트륨 포화 수용액으로 희석하고 수성층을 EtOAc($3\times75\text{m}\ell$)로 추출한다. 유기층을 합하고 MgSO₄로 건조시키고 농축한다. 조약한 재료를 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= ACN; 30분에 걸쳐 30% 내지 100% B, 21.0mL/min; UV λ = 254nm; Thermo Hyperprep HS C18, 8μm, 250×21.2mm 컬럼)로 정제한다. 생성물 함유 분획들을 수집하고 농축하고 동결 건조시켜서 트랜스-메틸 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카복실레이트(155mg, 39%)를 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 3.27분, m/z 413.17 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.08 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.82 (sept, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.59 (ddd, 1H), 2.12 (ddd, 1H), 1.58 (ddd, 1H), 1.53 (ddd, 1H), 1.35 (d, 6H).

<791>

실시예 49: 트랜스-2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

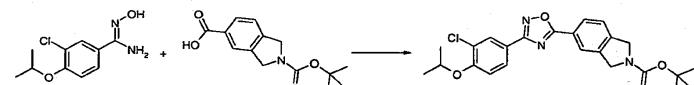


<792>

(1S,2S)-메틸 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카복실레이트 (111mg, 0.269mmol)의 에탄올(5mL) 혼탁액에 2N NaOH(5mL, 10.00mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 질소하에 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 아세트산의 첨가에 의해 중성화한 후 1N 수성 HCl 수 방울로 산성화한다(pH 약 2). 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고 0.1N HCl(3×5mL)로 세척하고 진공하에 건조시켜서 트랜스-2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)사이클로프로판카복실산(64mg, 59%)을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 f) R_t = 2.99분, m/z 399.16 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.07 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.82 (sept., 1H), 2.54 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.53 (td, 1H), 1.46 (ddd, 1H), 1.35 (d, 6H).

<794>

실시예 50: 3급-부틸 5-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-카복실레이트의 제조

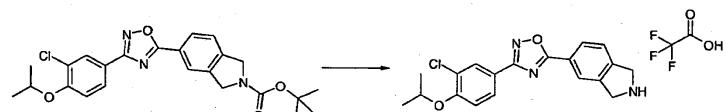


<795>

5mL 마이크로웨이브 바이알에서 2-(3급-부톡시카보닐)이소인돌린-5-카복실산(190mg, 0.722mmol)의 아세토니트릴(3mL) 용액에 HOBT(330mg, 2.16mmol), DCC(298mg, 2.16mmol), 및 DIEA(0.115mL, 0.656mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반한다. 이어서, (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포록시벤즈이미다미드(150mg, 0.656mmol)(일반적인 방법 B에 의해 제조)를 첨가하고 반응물을 마이크로파 조사(최대 300W)하에 20분간 150°C로 가열한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축한 후 아날로직스 장치를 통해서 레디셉 40g 컬럼을 사용하여 0-40% EtOAc/헵탄의 구배(30mL/min의 유속으로 30분간)로 정제한다. 생성물 함유 분획들을 수집하고 회전시키고 진공 오븐에서 건조시켜서 3급-부틸 5-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-카복실레이트(46.2mg, 15.5%)를 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 3.40분, m/z 456.22 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.16 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.82 (sept, 1H), 4.70 (d, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (d, 6H).

<797>

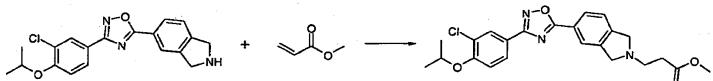
실시예 51: 3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-5-(이소인돌린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸 트리플루오로아세트산의 제조



<798>

<799> 3-급-부틸 5-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-카복실레이트(41mg, 0.090mmol)의 DCM(2mℓ) 용액에 TFA(0.5mℓ, 6.49mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 질소하에 실온에서 약 30분간 교반한다. 30분 후 탁한 백색 침전물이 형성될 때까지 혼합물에 에테르를 서서히 첨가한다. 고체를 여과하여 수집하고 에테르(3×10mℓ)로 세척한다. 이어서 모아진 고체를 진공 오븐에서 건조시켜서 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(이소인돌린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸 TFA 염(26.7mg, 62.6%)을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.29$ 분, $m/z 356.17$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 9.46 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.83 (sept, 1H), 4.64 (d, 4H), 1.35 (d, 6H).

<800> 실시예 52: 메틸 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트의 제조

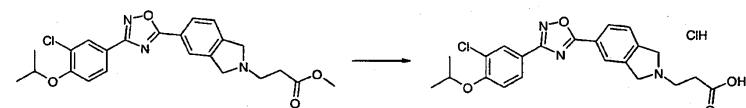


<801>

교반 막대가 달린 2mℓ 마이크로웨이브 바이알에 3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-5-(이소인돌린-5-일)-1,2,4-옥사디아졸(16.7mg, 0.047mmol)을 첨가한다. 메틸 아크릴레이트(8.45μℓ, 0.094mmol), 및 메탄올(1.0mℓ)을 첨가하고 바이알을 마개로 막고 반응물을 마이크로파 조사(300W)하에 20분간 90°C로 가열한다. 20분 후 메틸 아크릴레이트(8.45μℓ, 0.094mmol)를 다시 첨가하고 바이알을 다시 밀봉한 후 마이크로파 조사(300W)하에 40분간 110°C로 가열한다. 이어서 반응물을 농축하고 진공하에 밤새 건조시켜서 조약한 메틸 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트(21.6mg, 104%)를 황색 오일로서 수득한다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.85$ 분, $m/z 442.45$ ($M+H$)⁺

<803>

실시예 53: 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로파노산 염화수소산의 제조

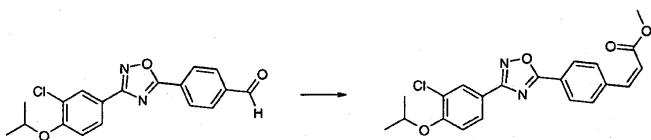


<804>

메틸 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트(21mg, 0.048mmol)의 에탄올(1mℓ) 용액에 2M 수성 NaOH(1mℓ, 2.000mmol)를 첨가한다. 반응물을 질소 분위기하에 실온에서 약 4시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 2N HCl의 첨가에 의해 pH 1로 산성화한다. 이 때 침전물이 형성된다. 고체를 여과하여 수집하고 물(3×5mℓ)로 세척한다. 이어서 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 3-(5-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로파노산을 하이드로클라이드 염(10.2mg, 46.2%)으로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.86$ 분, $m/z 428.20$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 12.12 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.83 (sept, 1H), 4.72 (s, 4H), 3.58 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.36 (d, 6H)

<806>

실시예 54: (Z)-메틸 3-(4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아크릴레이트의 제조



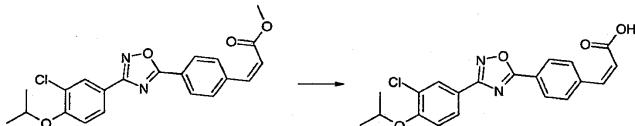
<807>

2목 환저 플라스크에 메틸 2-(비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)포스포릴)아세테이트(0.235mℓ, 1.109mmol), 18-크라운-6(1465mg, 5.54mmol) 및 THF(15mℓ)를 채운다. 이어서 혼합물을 질소 분위기하에 -78°C로 냉각한다. 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(221mg, 1.109mmol)를 첨가하고 혼합물을 수 분간 교반한다. 4-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈알데하이드(380mg, 1.109mmol)를 첨가하고 혼합물을 90분간 -78°C에서 교반한 후 실온으로 올라가도록 밤새 방지한다. NH₄Cl 포화 (수)용액을 첨가하여 반응을 켄칭한다. 상기 혼합물을 분리하고 수성층을 에테르(3×10mℓ)로 추출한다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 회백색

고체를 수득한다. 고체를 MeOH로 연화시키고 진공 여과하여 수집하고 MeOH($3 \times 10\text{mL}$)로 세척한다. 모아진 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 (Z)-메틸 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴레이트(325mg, 73.5%)를 수득한다.

<809> LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 3.22$ 분, $m/z 399.16 (\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.18 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.83 (sept, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (d, 6H).

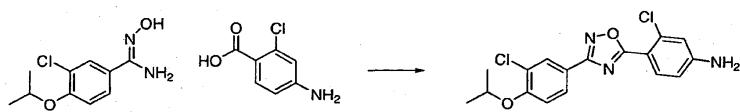
<810> 실시예 55: (Z)-3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴산의 제조



<811>

<812> EtOH(2mL) 중의 (Z)-메틸 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴레이트(30mg, 0.075mmol)의 용액에 2N 수성 NaOH(2mL)를 첨가한다. 반응물을 질소하에 실온에서 2시간 동안 교반한다. 침전물이 형성될 때까지 1N HCl를 첨가하여 반응물을 산성화한다. 고체를 여과하여 수집하고 0.2N HCl로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜서 (Z)-3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아크릴산(8.2mg, 28.3%)을 수득한다. LCMS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.64$ 분, $m/z 385.12 (\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 13.11-12.20 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.81 (sept, 1H), 1.33 (d, 6H)

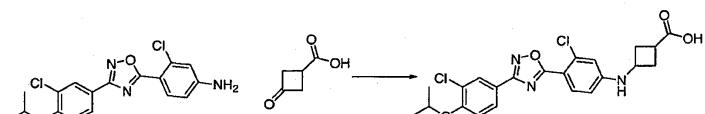
<813> 실시예 56: 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린의 제조



<814>

<815> (Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로포록시벤즈이미다미드(0.5g, 2.187mmol), 4-아미노-2-클로로벤조산(0.413g, 2.405mmol), DCC(0.496g, 2.405mmol), HOBT(0.368g, 2.405mmol)를 80mL 마이크로웨이브 바이알에 채우고 아세토니트릴(12.01mL)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반한 후 DIEA(0.840mL, 4.81mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 30분간 120°C로 가열한다. TLC(50% EA/헵탄)는 R_f 0.8, 0.6, 0.5 및 0.3의 4개의 점을 나타낸다. LCMS(2007_9349)는 ($\text{M}+\text{H}$) 364.31에 UV 16%(2.61분)를 나타낸다. 용매를 제거하고 조악한 재료를 FCC(50% EA/헵탄)로 정제하여 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린(534mg, 1.466mmol, 수율 67.1%)을 수득한다. LCMS (표 A, 방법 b)는 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 364.12에 UV 99%(3.10분) 및 ELSD 92%(3.06분)를 나타낸다.

<816> 실시예 57: 3-(3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로부탄카복실산의 제조

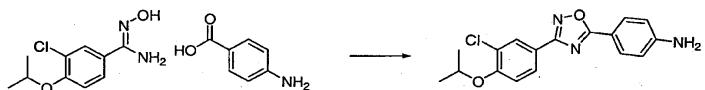


<817>

<818> 메탄올 (1280 μl) 중의 3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린(200mg, 0.549mmol)과 3-옥소사이클로부탄카복실산(62.7mg, 0.549mmol)에 실온에서 아세트산(842 μl , 14.72mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 후 나트륨 시아노보로하이드라이드(17.25mg, 0.275mmol)를 한 번에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. LCMS(2007_9476)는 ($\text{M}+\text{H}$) 462.16에 ELSD 43%(2.90분) 전환율을 나타낸다. 용매를 제거하고 조악한 재료를 FCC(50% EA/헵탄)로 정제하여 3-(3-클로로-4-(3-(3-클로로-4-이소프로포록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로부탄카복실산(135mg, 0.292mmol, 수율 53.2%)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS(표 A, 방법 b)는 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 364.12에 UV 100%(3.06분)를 나타낸다.

<819>

제조 21: 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린

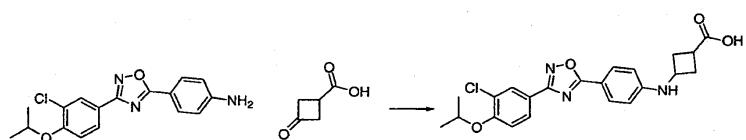


<820>

(Z)-3-클로로-N'-하이드록시-4-이소프로록시벤즈이미다미드(1g, 4.37mmol), 4-아미노벤조산(0.660g, 4.81mmol), HOBT(0.737g, 4.81mmol), DCC(0.992g, 4.81mmol) 및 DIEA(1.680ml, 9.62mmol)를 마이크로웨이브 바이알에서 배합한다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 150°C로 가열한다. 반응 혼합물을 여과하여 반응 중에 형성된 우레아를 제거하고 용매를 진공 제거한다. 조악한 재료를 FCC(50% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하여 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린(729mg, 2.211mmol, 수율 50.6%)을 회백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 A, 방법 b) 3.00분, ($M+H$)⁺ 330.13.

<822>

제조 22: 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로부탄카복실산



<823>

메탄올(1478μl) 중의 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아닐린(250mg, 0.531mmol)에 3-옥소사이클로부탄카복실산(60.5mg, 0.531mmol)을 첨가한 후 아세트산(814μl, 14.22mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반한 후 나트륨 시아노보로하이드라이드(16.67mg, 0.265mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 조악한 재료를 FCC(50% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하여 3-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐아미노)사이클로부탄카복실산(139mg, 0.302mmol, 수율 56.9%)을 백색 고체로서 수득한다. LCMS (표 A, 방법 b) 2.89분, ($M+H$)⁺ 428.20.

<825>

실시예 58: 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-아민의 제조



<826>

무수 세륨(III) 클로라이드(5.57g, 22.60mmol) 및 무수 테트라하이드로푸란(20ml)을 질소하에 건조된 2목 환저 플라스크에 첨가한다. 생성된 혼탁액을 수 분간 초음파 처리한 후 실온에서 90분간 교반한다. 이어서 혼합물을 -50°C로 냉각하고 메틸리튬(14.13ml, 22.60mmol)을 서서히 첨가한다. 0°C로 승온시키면서 60분 후 반응물을 -50°C로 냉각시키고 무수 THF 8ml 중의 4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조니트릴(2.4g, 7.06mmol)(일반적인 방법 X로 제조)을 적가하여 반응 온도를 -50°C로 유지한다. 반응물을 1시간 동안 -50°C로 유지한 후 실온으로 올라가도록 밤새 방치한다. 다음날 반응물을 -50°C로 냉각시키고 35% NH₄OH 21ml를 첨가하여 켄칭한다. 켄칭된 반응물을 실온으로 올라가도록 2시간 동안 방치한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM(4×60ml)으로 세척한다. 여과액을 모은 후 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 조악한 재료를 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= 아세토나트릴; 30.0분에 걸쳐 30-70% B(유속 21.0ml/min); 21.2×250mm Thermo Hyperprep C18 컬럼, 8mm 입자)로 정제하여 2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-아민(309mg; 10.1%)을 아세트산 염으로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 2.61분; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.14-7.94 (m, 4H), 7.80 (d, J= 8.43Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.81Hz, 1H), 4.80 (sept, J= 6.04Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.36-1.31 (d, J= 6.04Hz, 6H)

<828>

제조 23: 메틸 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로록시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노에이트



<829>

<830>

2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-아민 및 아세트산(132mg, 0.306mmol)을 교반 막대가 달린 5ml 마이크로웨이브 바이알에 첨가한다. 메틸 아크릴레이트(52.6mg, 0.611mmol) 및 MeOH(3.0ml)을 첨가하고 바이알을 마개로 막고 반응물을 마이크로파 조사(Biotage Optimizer, 300W)하에 90분간 120°C로 가열한다. 90분 후 메틸 아크릴레이트(52.6mg, 0.611mmol)를 더 첨가하고 반응물을 다시 60분간 약 120°C로 가열한다. 반응물을 냉각시키고 용매를 감압하여 제거한다. 조약한 재료를 RP-HPLC(A= 50mM 암모늄 아세테이트, B= 아세토니트릴; 30.0분에 걸쳐 30-70% B(유속 21.0ml/min); 21.2×250mm Thermo Hyperprep C18 컬럼, 8mm 입자)로 정제하여 메틸 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노에이트(83.5mg; 59.7%)를 수득한다. LCMS (표 1, 방법 f) $R_t = 2.78$ 분, $m/z = 458.29$ ($M+H$)⁺;

<831>

실시예 59: 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노산의 제조



<832>

<833>

메틸 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노에이트(83mg, 0.181mmol)를 에탄올(4ml)에 용해시키고 NaOH(4ml, 8.00mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 질소하에 실온에서 교반한다. 20분 후 아세트산을 적가하여 반응물을 중성화한다. 이어서 수성 혼합물을 동결 건조시킨다. 동결 건조 후 수득된 고체에 DCM을 첨가하고 여과하고 DCM으로 세척한다. 여과액을 농축하고 에테르를 첨가하여 약간 탁한 용액을 수득한다. 백색 침전물이 형성될 때까지 1N HCl/에테르를 적가한다. 재료를 여과하여 수집하고 에테르로 세척한 후 진공 오븐에서 건조시켜서 3-(2-(4-(3-(3-클로로-4-이소프로포시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)프로판-2-일아미노)프로파노산을 염화수소산 염(61.5mg; 70.6%)으로서 수득한다. LCMS (표 1, 방법 f) $R_t = 1.98$ 분, $m/z = 444.29$ ($M+H$)⁺; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.32 (d, $J= 8.57\text{Hz}$, 2H), 8.12 (d, $J= 2.08\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J= 8.64$, 2.10Hz , 1H), 7.85 (d, $J= 8.59\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J= 8.78\text{Hz}$, 1H), 4.79 (sept, $J= 6.11\text{Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J= 6.20\text{Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J= 6.17\text{Hz}$, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.40 (d, $J= 6.04\text{Hz}$, 6H)