(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07K 5/083

(11) 공개번호 특2002-0058077
(43) 공개일자 2002년07월12일

(21) 출원번호 10-2002-7007106
(22) 출원일자 2002년06월03일
번역문 제출일자 2002년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2000/08516
(86) 국제출원출원일자 2000년12월01일
(87) 국제공개번호 WO 2001/40263
(87) 국제공개일자 2001년06월07일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 JP-P-1999-00344450 1999년12월03일 일본(JP)

(71) 출원인 오노 야꾸힝 고교 가부시키가이샤
우에노 도시오
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쪼메1반5고

(72) 발명자 오모토가즈유키
일본오사카후미시마군시마모토쵸사쿠라이3-1-1오노야꾸힝고교가부시키가이샤미나세소고겐큐쇼나이
오쿠마모토히로
일본오사카후미시마군시마모토쵸사쿠라이3-1-1오노야꾸힝고교가부시키가이샤미나세소고겐큐쇼나이
세키오카도모히코
일본오사카후미시마군시마모토쵸사쿠라이3-1-1오노야꾸힝고교가부시키가이샤미나세소고겐큐쇼나이

(74) 대리인 김성기

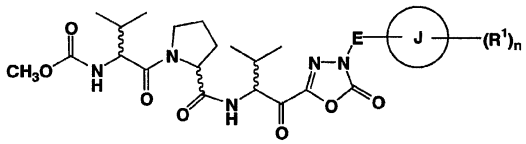
심사청구 : 없음

# (54) 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체 및 그 유도체를 유효성분으로 하는 약제

## 요약

화학식 I로 표시되는 화합물은 엘라스타제 억제 작용을 지니고, 엘라스타제에 의한 엘라스틴 분해, 콜라겐 섬유의 분해 및/또는 프로테오글리칸 분해의 이상 항진에 기인하는 질환, 예컨대 폐기종, 만성 관절 류머티스, 아테롬성 동맥경화, 성인성 호흡 곤란증(ARDS), 심근경색, 궤양성 대장염, 치근막병 등의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

화학식 I



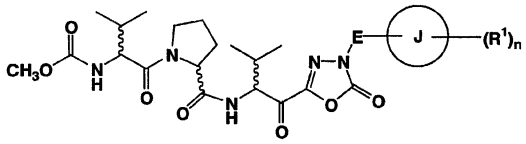
상기 화학식에서, 모든 기호는 발명의 상세한 설명에서 정의된 바와 같다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체에 관한 것이다. 더욱 자세히 말하면, 본 발명은 (1) 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체, 이들의 비독성염, (2) 이들의 제조 방법 및 (3) 이들을 유효 성분으로서 함유하는 약제에 관한 것이다.

### 화학식 I



상기 화학식에서, 모든 기호는 하기와 동일한 의미를 나타낸다.

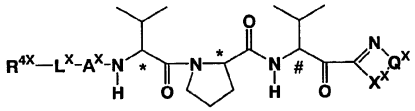
## 배경기술

최근 엘라스타제 억제 활성을 갖는 화합물의 연구 개발이 활발히 이루어지고 있다.

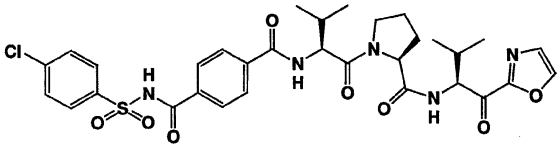
예컨대,

(1) 화학식 X로 표시되는 화합물, 또는 이들의 비독성염 또는 산 부가염이 엘라스타제 억제 활성을 갖는 것이 개시되어 있다(일본국 특허 공개 소64-45395호 참조). 또한, 대표적인 실시예로서 화학식 X-1로 표시되는 화합물이 개시되어 있다.

화학식 X

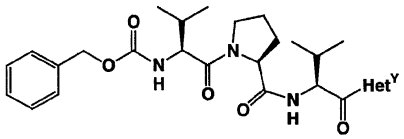


화학식 X-1

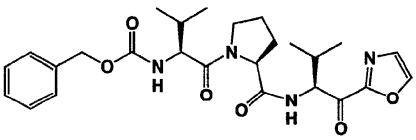


(2) 화학식 Y로 표시되는 화합물이 엘라스타제 억제 활성을 갖는 것이 개시되어 있다 [J. Med. Chem.,38, 76(1995) 참조]. 또한, 대표적인 실시예로서 화학식 Y-1로 표시되는 화합물이 개시되어 있다.

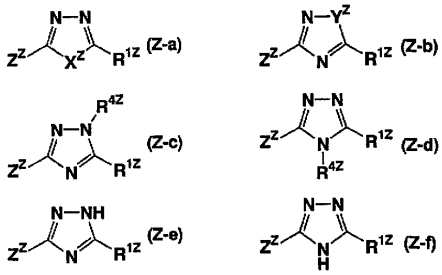
화학식 Y



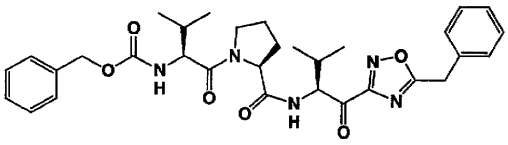
화학식 Y-1



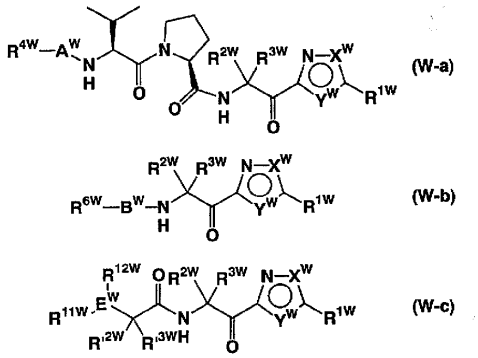
(3) 화학식 Z-a 화학식 Z-f로 표시되는 화합물이 세린프로테아제, 특히 엘라스타제 억제 활성을 갖는 것이 개시되어 있다(WO96/16080호 참조). 또한, 대표적인 실시예로서 하기 화학식 Z-1로 표시되는 화합물이 개시되어 있다.

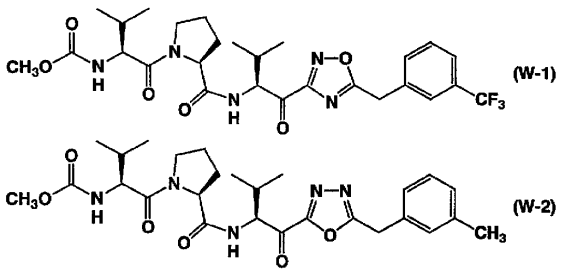


화학식 Z-1



(4) 화학식 W로 표시되는 화합물이 세린프로테아제, 특히 엘라스타제 억제 활성을 갖는 것이 개시되어 있다(WO98/24806호 참조). 또한, 대표적인 실시예로서 화학식 W-1 또는 화학식 W-2로 표시되는 화합물이 개시되어 있다.





종래의 엘라스타제 억제 작용을 갖는다고 하는 화합물 중, 경구 투여로 그 활성이 확인되었다고 보고된 화합물은 적고, 경구 투여로서는 그 효과를 기대할 수 없는 것이 대부분이다. 경구 투여로 약물의 효과를 발휘하기 위해서는 소화관으로부터의 흡수성이 양호할 것 및 작용 부위에 이를 때까지 그 활성을 유지할 수 있을 것이 필수 조건이다. 따라서, 소화관에서의 안정성, 흡수성 및 흡수 부위에서의 용해성이 우수한 화합물은 경구 투여로 그 효과가 충분히 얻어진다고 생각된다.

## 발명의 개시

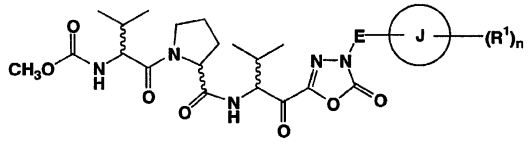
본 발명자들은 엘라스타제에 대하여 우수한 억제 작용을 가지고, 또한 안전성이 높은 화합물을 발견하기 위해 연구를 행하여 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체가 목적을 달성하는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

또한, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체 또는 이들의 비독성염은 지금까지 전혀 알려져 있지 않는 신규한 화합물이다.

또한 본 발명 화합물 중에 안정성, 흡수성, 용해성이 좋고, 경구 투여에 의해서 엘라스타제에 대하여 억제 작용을 나타내는 화합물도 발견되었다.

본 발명은 (1) 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체, 이들의 비독성염, (2) 이들의 제조 방법 및 (3) 이들을 유효 성분으로서 함유하는 약제에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식에서, E는 단일 결합 또는 $C_1$-$C_8$ 알킬렌기를 나타내고,

J 고리는 $C_5$-$C_{15}$ 단일환, 이중환, 삼중환식 탄소환 또는 1 4개의 질소 원자, 1 2개의 산소 원자 및/또는 1 2개의 황 원자를 함유하는 5 18원의 단일환, 이중환 또는 삼중환식 복소환을 나타내고,

$R^1$ 은

(1) $C_1$-$C_8$ 알킬기,

(2) 할로겐 원자,

(3) 니트로기,

(4) 트리플루오로메틸기,

(5) 트리플루오로메톡시기,

(6) 시아노기,

(7) 페닐기,

(8) 테트라졸릴기,

(9) -$NR^2R^3$ 기,

(10) -$OR^4$ 기,

(11) -$SR^5$ 기,

(12) -$COR^6$ 기, 또는

(13) 할로겐 원자, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 시아노기, 페닐기, 테트라졸릴기, -$NR^2R^3$ 기, -$OR^4$ 기, -$SR^5$ 기, 또는 -$COR^6$ 기에 의해 치환된 $C_1$-$C_8$ 알킬기 (여기서, $R^2$, $R^3$, $R^4$ 및 $R^5$ 는 각각 독립하여 수소 원자, $C_1$-$C_4$ 알킬기, 페닐기 또는 페닐기에 의해 치환된 $C_1$-$C_4$ 알킬기를 나타내고, $R^6$ 은 $C_1$-$C_4$ 알킬기, 페닐기, 페닐기에 의해 치환된 $C_1$-$C_4$ 알킬기, -$NR^2R^3$ 기 또는 -$OR^4$ 기를 나타냄)를 나타내고,

n은 0 또는 1 5의 정수를 나타낸다.

## 발명의 상세한 설명

화학식 I에서, E에 의해서 나타낸 $C_1$-$C_8$ 알킬렌기란 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 헵타메틸렌, 옥타메틸렌기 및 이들의 이성체기이다.

화학식 I에서, $R^1$로 나타낸 $C_1$-$C_8$ 알킬기란 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸기 및 이들의 이성체기이다.

화학식 I에서, $R^1$로 나타낸 할로겐 원자란 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자이다.

화학식 I에서, $R^1$로 나타낸 할로겐 원자, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 시아노기, 페닐기, 테트라졸릴기, -$NR^2R^3$ 기, -$OR^4$ 기, -$SR^5$ 기, 또는 -$COR^6$ 기에 의해 치환된 $C_1$-$C_8$ 알킬기란 1개의 할로겐 원자, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 시아노기, 페닐기, 테트라졸릴기, -$NR^2R^3$ 기, -$OR^4$ 기, -$SR^5$ 기 또는 -$COR^6$ 기에 의해 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸기 및 이들의 이성체기이다.

화학식 I에서, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$로 나타낸 $C_1$-$C_4$ 알킬기란 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체기이다.

화학식 I에서, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$로 나타낸 페닐기에 의해 치환된 $C_1$-$C_4$ 알킬기란 1개의 페닐기에 의해 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체기이다.

화학식 I 중의 J 고리로 나타낸 $C_5$-$C_{15}$ 단일환, 이중환, 삼중환식 탄소환기란 $C_5$-$C_{15}$ 단일환, 이중환, 삼중환식 탄소환 아릴 또는 이들이 일부 포화된 것을 나타낸다.

예컨대, 시클로펜타디엔, 벤젠, 인덴, 펜탈렌, 나프탈렌, 플루오렌, 안트라센, 디히드로인덴, 디히드로나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌, 디히드로플루오렌, 테트라히드로플루오렌, 디히드로안트라센, 테트라히드로안트라센환 등을 들 수 있다.

화학식 I에서, 1 4개의 질소 원자, 1 2개의 산소 원자 및/또는 1 2개의 황 원자를 함유하는 5 18원의 단일환, 이중환 또는 삼중환식 복소환란 1 4개의 질소 원자, 1 2개의 산소 원자 및/또는 1 2개의 황 원자를 함유하는 5 18원의 단일환, 이중환 또는 삼중환식 복소환 아릴 또는 이들이 일부 포화된 것을 나타낸다.

예컨대, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 아제핀, 디아제핀, 푸란, 피란, 옥세핀, 옥사제핀, 티오펜, 티아인(티오피란), 티에핀, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 옥사아진, 옥사디아진, 옥사아제핀, 옥사디아제핀, 티아디아졸, 티아아진, 티아디아진, 티아아제핀, 티아디아제핀, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 카르바졸, 아크리딘, 디벤조푸란, 디벤조티오펜, 인돌린, 이소인돌린, 디히드로벤조푸란, 디히드로이소벤조푸란, 디히드로벤조티오펜, 디히드로이소벤조티오펜, 디히드로인다졸, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 디히드로프탈라진, 테트라히드로프탈라진, 디히드로나프티리딘, 테트라히드로나프티리딘, 디히드로퀴녹살린, 테트라히드로퀴녹살린, 디히드로퀴나졸린, 테트라히드로퀴나졸린, 디히드로신놀린, 테트라히드로신놀린, 디히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이미다졸, 벤조옥사제핀, 벤조옥사디아제핀, 벤조티아아제핀, 벤조티아디아제핀, 벤조아제핀, 벤조디아제핀, 인돌로옥소아제핀, 인돌로테트라히드로옥사제핀, 인돌로옥사디아제핀, 인돌로테트라히드로옥사디아제핀, 인돌로티아아제핀, 인돌로테트라히드로티아아제핀, 인돌로티아디아제핀, 인돌로테트라히드로티아디아제핀, 인돌로아제핀, 인돌로테트라히드로아제핀, 인돌로디아제핀, 인돌로테트라히드로디아제핀, 벤조프라잔, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 이미다조티아졸, 디히드로카르바졸, 테트라히드로카르바졸, 디히드로아크리딘, 테트라히드로아크리딘, 디히드로디벤조푸란, 디히드로디벤조티오펜, 테트라히드로디벤조푸란, 테트라히드로디벤조티오펜, 1,3-디옥사인단, 1,4-디옥소테트라히드로나프탈렌환 등을 들 수 있다.

본 발명에 있어서는 특별히 지시하지 않는 한 이성체는 이것을 전부 함유한다. 예컨대, 알킬기, 알콕시기 및 알킬렌기에는 직쇄인 것 및 분지쇄인 것이 포함된다. 또한, 이중 결합, 고리, 축합환에서의 이성체(E, Z, 시스, 트랜스체), 비대칭 탄소의 존재 등에 의한 이성체 (R, S체, α, β체, 거울상 이성체, 부분입체이성체), 선광성을 갖는 광학 활성체 (D, L, d, l체), 크로마토그래피 분리에 의한 극성체(고극성체, 저극성체), 평형 화합물, 이들의 임의의 비율의 혼합물, 라세미 혼합물은 전부 본 발명에 포함된다.

본 발명에 있어서는 특별히 언급하지 않는 한, 당업자에 있어서 분명한 바와 같이 기호  는 지면의 반대쪽(즉 α-배치)에 결합하고 있는 것을 나타내고, 기호  는 지면의 전방(즉 β-배치)에 결합하고 있는 것을 나타내고, 기호  는 α-, β- 또는 이들의 혼합물인 것을 나타낸다.

화학식 I로 표시되는 화합물은 공지의 방법으로 비독성의 염으로 변환된다.

본 명세서 중 비독성의 염으로서는 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염, 아민염, 산 부가염 등을 들 수 있다.

염은 독성이 없는 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 염으로서는 알칼리 금속(칼륨, 나트륨 등)의 염, 알칼리 토금속(칼슘, 마그네슘 등)의 염, 암모늄염, 약학적으로 허용되는 유기 아민(테트라메틸암모늄, 트리에틸아민, 메틸아민, 디메틸아민, 시클로펜틸아민, 벤질아민, 펜에틸아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 리진, 아르기닌, N-메틸-D-글루카민 등)의 염을 들 수 있다.

산 부가염은 비독성 또한 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 산 부가염으로서는 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 인산염, 질산염과 같은 무기산염, 또는 아세트산염, 유산염, 타르타르산염, 안식향산염, 구연산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 이세티온산염, 글루쿠론산염, 글루콘산염과 같은 유기산염을 들 수 있다.

화학식 I로 표시되는 화합물 및 그의 염은 용매화물로 변환할 수도 있다.

용매화물은 비독성 또한 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 용매화물로서는 예컨대 물, 알콜계의 용매(예컨대, 에탄올 등)와 같은 용매화물을 들 수 있다.

화학식 I에서, E는 단일 결합, 또는 $C_1$ - $C_4$ 알킬렌기가 바람직하며, 특히 단일 결합 또는 메틸렌기가 바람직하다.

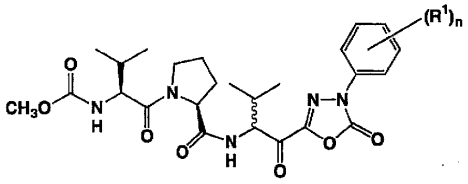
화학식 I에서, J 고리는 $C_5$ - $C_7$ 단일환 탄소환 또는 1 4개의 질소 원자, 1개의 산소 원자 및/또는 1개의 황 원자를 함유하는 5 7원의 단일환 복소환이 바람직하며, 특히 벤젠환 또는 티오펜환이 바람직하다.

화학식 I에서, $R^1$ 기는 $C_1$ - $C_8$ 알킬기, - $NR^2R^3$ 기, 할로겐 원자 또는 - $OR^4$ 기가 바람직하며, 특히 메틸기, 디메틸아미노기, 불소 원자 또는 메톡시기가 바람직하다.

화학식 I에서, n은 0, 1 또는 2가 바람직하다.

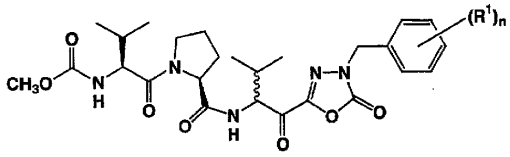
화학식 I로 표시되는 본 발명 화합물 중, 바람직한 화합물로서는, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 I-3 또는 화학식 I-4로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체, 이들의 비독성염을 들 수 있다.

화학식 I-1



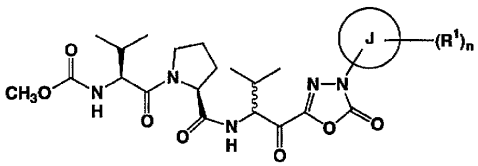
상기 화학식에서, $R^1$ 및 n은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 I-2



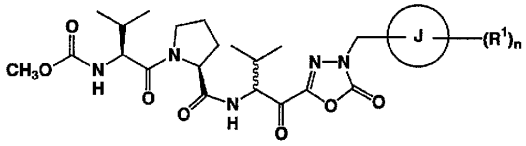
상기 화학식에서, $R^1$ 및 n은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 I-3



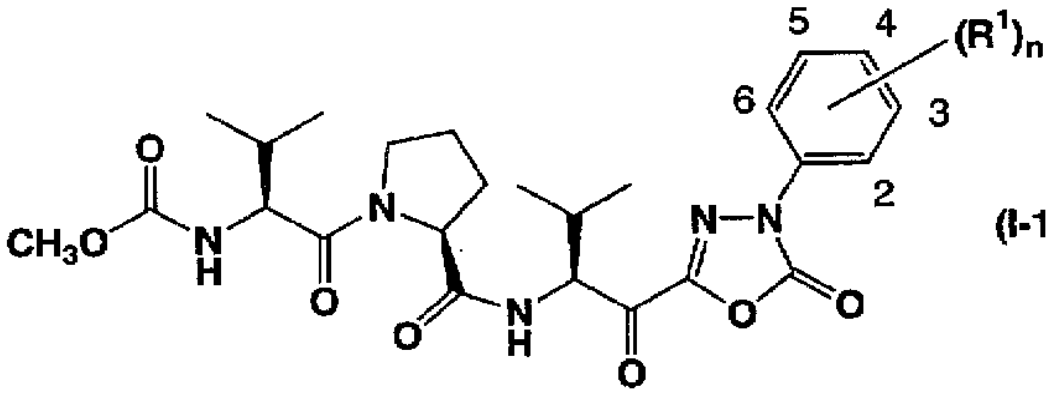
상기 화학식에서, J 고리, $R^1$ 및 n은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 I-4



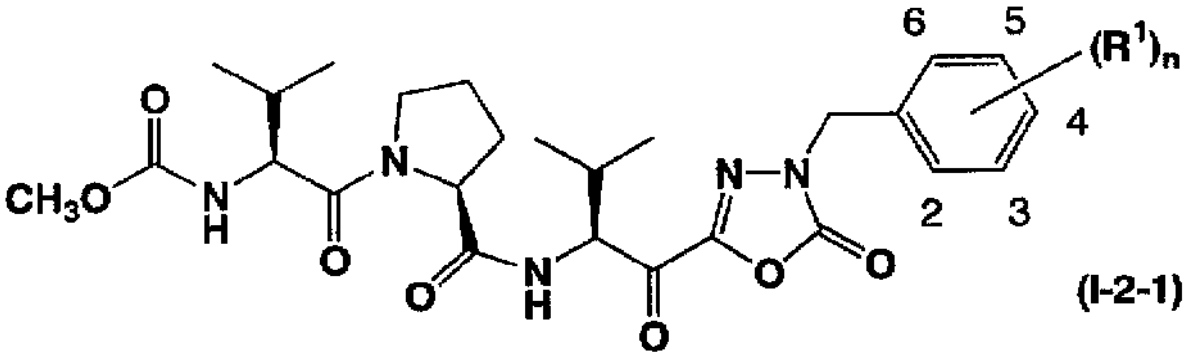
상기 화학식에서, J 고리, $R^1$ 및 n은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

본 발명의 구체적인 화합물로서는 표 1 표 4로 표시되는 화합물, 실시예의 화합물, 이들의 비독성염, 산 부가염 및 이들의 용매화물을 들 수 있다.



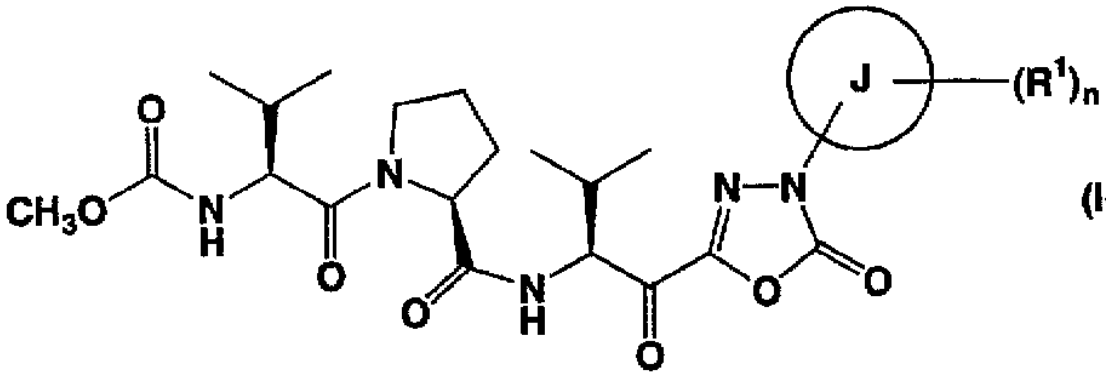
(I-1-1)

| 번호 | n | $R^1$ | 번호 | n | $R^1$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 4-$CF_3$ | 14 | 2 | 2,6-디-F |
| 2 | 1 | 4-$NO_2$ | 15 | 2 | 3,5-디-F |
| 3 | 1 | 4-CN | 16 | 2 | 2-Cl, 4-$OCH_3$ |
| 4 | 1 | 4-$OCH_3$ | 17 | 2 | 2,6-디-$OCH_3$ |
| 5 | 1 | 4-$CH_3$ | 18 | 2 | 2,6-디-$CH_3$ |
| 6 | 1 | 4-$NH_2$ | 19 | 2 | 3,5-디-$OCH_3$ |
| 7 | 1 | 4-$N(CH_3)_2$ | 20 | 2 | 2,3-디-$CH_3$ |
| 8 | 1 | 4-$COOCH_3$ | 21 | 3 | 2,4,6-트리-Cl |
| 9 | 1 | 3-Cl | 22 | 3 | 2,4,6-트리-$OCH_3$ |
| 10 | 1 | 4-$SCH_3$ | 23 | 3 | 2,4,6-트리-$CH_3$ |
| 11 | 1 | 4-F | 24 | 1 | 3-$CH_3$ |
| 12 | 1 | 2-F | 25 | 1 | 4-$OCF_3$ |
| 13 | 1 | 2-$CH_3$ | 26 | 2 | 2,4-di-F |

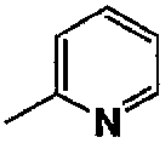
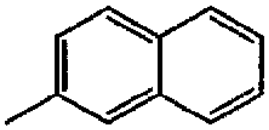
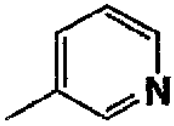
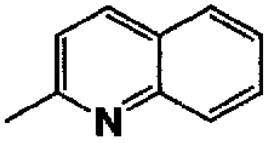
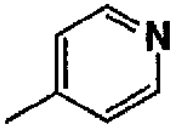
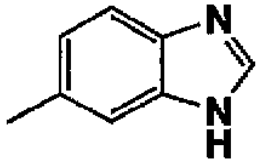
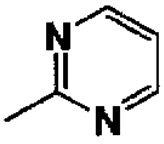
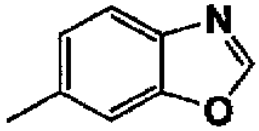
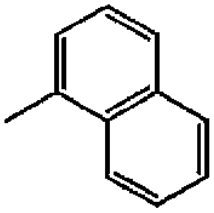
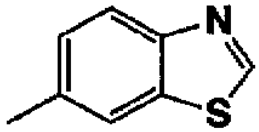


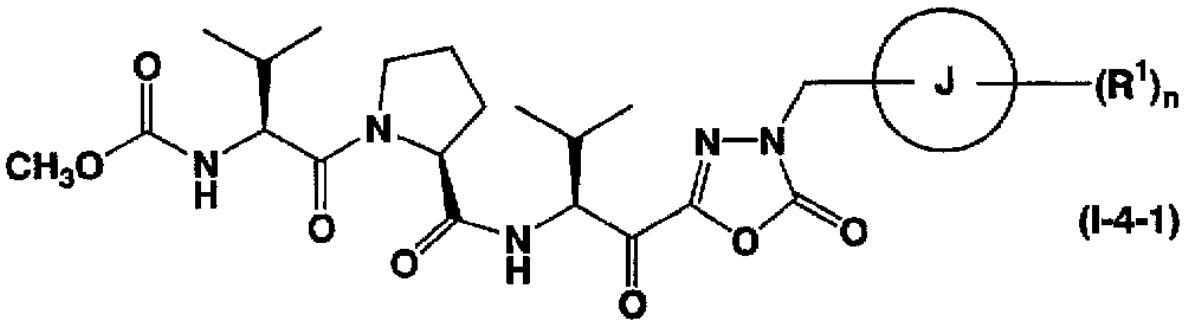

(I-2-1)

| 번호 | n | $R^1$ | 번호 | n | $R^1$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 4-$CF_3$ | 14 | 2 | 2,6-디-F |
| 2 | 1 | 4-$NO_2$ | 15 | 2 | 3,5-디-F |
| 3 | 1 | 4-CN | 16 | 2 | 2-Cl, 4-$OCH_3$ |
| 4 | 1 | 4-$OCH_3$ | 17 | 2 | 2,6-디-$OCH_3$ |
| 5 | 1 | 4-$CH_3$ | 18 | 2 | 2,6-디-$CH_3$ |
| 6 | 1 | 4-$NH_2$ | 19 | 2 | 3,5-디-$OCH_3$ |
| 7 | 1 | 4-$N(CH_3)_2$ | 20 | 2 | 2,3-디-$CH_3$ |
| 8 | 1 | 4-$COOCH_3$ | 21 | 3 | 2,4,6-트리-Cl |
| 9 | 1 | 3-Cl | 22 | 3 | 2,4,6-트리-$OCH_3$ |
| 10 | 1 | 4-$SCH_3$ | 23 | 3 | 2,4,6-트리-$CH_3$ |
| 11 | 1 | 4-F | 24 | 1 | 3-$CH_3$ |
| 12 | 1 | 2-F | 25 | 1 | 4-$OCF_3$ |
| 13 | 1 | 2-$CH_3$ | 26 | 2 | 2,4-di-F |

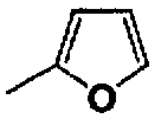
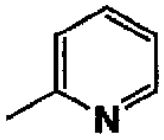
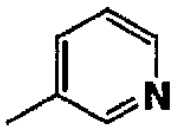
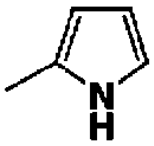
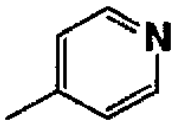
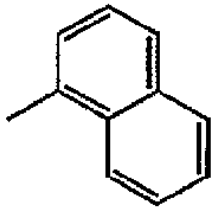
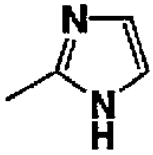
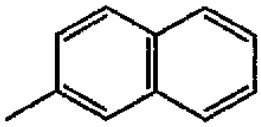
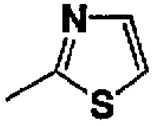
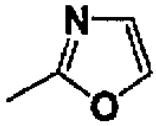


(I-3-1)

| 번호 | J — $(R^1)_n$ | 번호 | J — $(R^1)_n$ |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 6 |  |
| 2 |  | 7 |  |
| 3 |  | 8 |  |
| 4 |  | 9 |  |
| 5 |  | 10 |  |



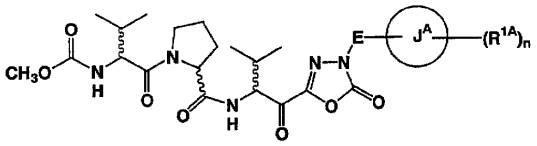
(I-4-1)

| 번호 | J-(R¹)n | 번호 | J-(R¹)n |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 7 |  |
| 2 |  | 8 |  |
| 3 |  | 9 |  |
| 4 |  | 10 |  |
| 5 |  | 11 |  |
| 6 |  | 12 |  |

제조 방법제조 방법

화학식 I로 표시되는 본 발명 화합물 중, J 고리 또는 $R^1$ 기의 어느 것도 카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기를 함유하는 기를 나타내지 않는 화합물 즉, 화학식 IA로 표시되는 화합물은 이하의 (a) 또는 (b)의 방법에 의해서 제조할 수 있다.

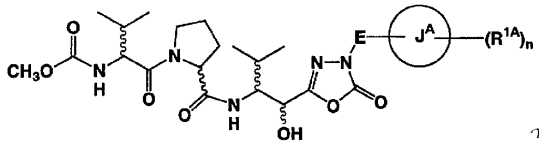
화학식 IA



상기 화학식에서, $J^A$ 고리 및 $R^{1A}$ 기는 J 고리 및 $R^1$ 기와 동일한 의미를 나타낸다. 단, 모두 카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기를 함유하는 기를 나타내지 않는 것으로 하고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

(a) 화학식 IA로 표시되는 화합물은 화학식 II로 표시되는 화합물을 산화 반응으로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 II



상기 화학식에서, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

이 산화 반응은 공지이며, 예컨대

(1) 스원 산화(Swern oxidation)를 사용하는 방법,

(2) 데스마틴 시약(Dess-Martin Reagent)을 사용하는 방법,

(3) 템포 시약(TEMPO Reagent)을 사용하는 방법 등을 들 수 있다.

이들의 방법을 구체적으로 설명하면,

(1) 스원 산화를 사용하는 방법은 예컨대, 불활성 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌 등) 중, 염화옥살릴와 디메틸설폭시드를 -78℃에서 반응시켜, 얻은 용액에 알콜 화합물을 반응시키고, 또한 삼차 아민(트리에틸아민 등)과 -78℃ 20℃에서 반응시킴으로써 수행한다.

(2) 데스마틴 시약을 사용하는 방법은 예컨대, 불활성 유기 용매(클로로포름, 디클로로메탄 등) 중, 데스마틴 시약(1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤조요오독솔-3-(1H)-온)의 존재하에서 0℃ 40℃에서 반응시킴으로써 수행한다.

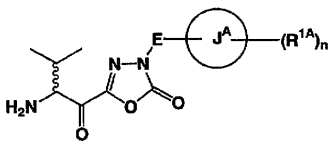
(3) 템포 시약을 사용하는 방법은 예컨대, 불활성 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌 등) 중, 템포 시약 (2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 자유 라디칼)의 존재하, 20℃ 60℃에서 반응시킴으로써 수행한다.

이들 (1), (2) 및 (3)의 반응은 모두 불활성 가스(아르곤, 질소 등) 분위기하, 무수 조건으로 행하는 것이 바람직하다.

이 산화 반응으로서는 상기한 이외에도 용이하게 또한 선택적으로 알콜을 케톤으로 산화할 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예컨대, 존스 산화, 클로로크롬산피리디늄(PCC)에 의한 산화, 삼산화황·피리딘 착체를 사용하는 산화 또는 문헌[Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, 브아씨에이치 퍼블리셔즈, 인코포레이티드, (1989) pp. 604-614]에 기재된 것이 사용된다.

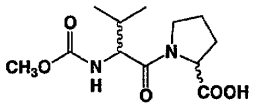
(b) 화학식 IA로 표시되는 화합물은 화학식 III로 표시되는 화합물과 화학식 IV로 표시되는 (메톡시카르보닐)-L-발릴-L-프롤린을 아미드화 반응으로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 III



상기 화학식에서, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 IV



아미드화 반응은 공지이며, 예컨대

(1) 산 할로겐화물을 사용하는 방법,

(2) 혼합 산 무수물을 사용하는 방법,

(3) 축합제를 사용하는 방법 등을 들 수 있다.

이들의 방법을 구체적으로 설명하면,

(1) 산 할로겐화물을 사용하는 방법은 예컨대, 카르복실산을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중 또는 무용매로, 산 할로겐화제(염화옥살릴, 염화티오닐 등)와 -20℃ 환류 온도에서 반응시켜 얻은 산 할로겐화물을 삼차 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재하에 아민과 불활성 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 0℃ 40℃에서 반응시킴으로써 수행한다. 또한, 유기 용매(디옥산, 테트라히드로푸란 등) 중, 알칼리 수용액(중조수 또는 수산화나트륨 용액 등)을 사용하고, 산 할로겐화물과 0℃ 40℃의 온도에서 반응시킴으로써 행할 수도 있다.

(2) 혼합 산 무수물을 사용하는 방법은 예컨대, 카르복실산을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중 또는 무용매로, 삼차 아민 (피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재하, 산 할로겐화물(염화피발로일, 염화토실, 염화메실 등), 또는 산 유도체(클로로포름산에틸, 클로로포름산이소부틸 등)와 0℃ 40℃에서 반응시켜 얻은 혼합 산무수물을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 아민과 0℃ 40℃에서 반응시킴으로써 수행한다.

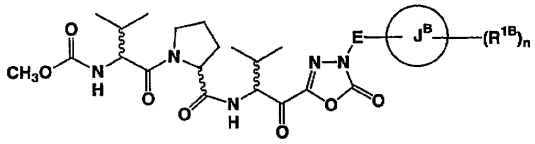
(3) 축합제를 사용하는 방법은 예컨대, 카르복실산과 아민을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디메틸포름아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 또는 무용매로, 삼차 아민 (피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노

피리딘 등)의 존재하 또는 비존재하, 축합제 (1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드(EDC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 2-클로로-1-메틸피리디늄요오드 등)을 사용하고, 1-히드록시벤즈트리아졸(HOBt)을 사용하거나 사용하지 않고 0℃ 40℃에서 반응시킴으로써 수행한다.

이들 (1), (2) 및 (3)의 반응은 모두 불활성 가스(아르곤, 질소 등) 분위기하에서 무수 조건으로 행하는 것이 바람직하다.

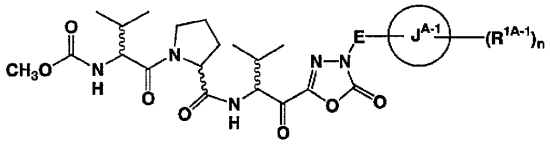
화학식 I로 표시되는 본 발명 화합물 중, J 고리 또는 $R^1$ 기의 적어도 하나의 기가 카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기를 함유하는 기를 나타내는 화합물 즉, 화학식 IB로 표시되는 화합물은 상기한 방법에 의해서 제조한 화학식 IA 중, J 고리 또는 $R^1$ 기가 보호기에 의해 보호된 카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기를 함유하는 기를 나타내는 화합물 즉, 화학식 IA-1로 표시되는 화합물을 보호기의 탈보호 반응으로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 IB



상기 화학식에서, $J^B$ 고리 및 $R^{1B}$ 기는 J 고리 및 $R^1$ 기와 동일한 의미를 나타낸다. 단, 적어도 하나의 기가 카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기를 함유하는 기를 나타내는 것으로 하고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 IA-1



상기 화학식에서, $J^{A-1}$ 고리 및 $R^{1A-1}$ 기는 J 고리 및 $R^1$ 기와 동일한 의미를 나타낸다. 단, 적어도 하나의 기가 보호기에 의해 보호된 카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기를 함유하는 기를 나타내는 것으로 하고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

카르복실기의 보호기로서는 예컨대 메틸기, 에틸기, t-부틸기, 벤질기를 들 수 있다.

히드록실기의 보호기로서는 예컨대 메톡시메틸기, 2-테트라히드로피라닐기, t-부틸디메틸실릴기, t-부틸디페닐실릴기, 아세틸기, 벤질기를 들 수 있다.

아미노기의 보호기로서는 예컨대 벤질옥시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기, 트리플루오로아세틸기, 9-플루오레닐메톡시카르보닐기를 들 수 있다.

티올기의 보호기로서는 예컨대 벤질기, 메톡시벤질기, 메톡시메틸기, 2-테트라히드로피라닐기, 디페닐메틸기, 아세틸기를 들 수 있다.

카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기의 보호기로서는 상기한 이외에도 용이하게 또한 선택적으로 이탈될 수 있는 기이면 특별히 한정되지 않는다. 예컨대 문헌[T.W. Greene,Protective Groups in Organic Synthesis, 윌리, 뉴욕, 1991]에 기재된 것을 사용한다.

카르복실기, 히드록실기, 아미노기 또는 티올기의 보호기의 탈보호 반응은 주지되어 있으며, 예컨대

(1) 알칼리 조건하에서의 탈보호 반응,

(2) 산성 조건하에서의 탈보호 반응,

(3) 가수소 분해에 의한 탈보호 반응,

(4) 실릴기의 탈보호 반응 등을 들 수 있다.

이들의 방법을 구체적으로 설명하면,

(1) 알칼리 조건하에서의 탈보호 반응은 예컨대, 유기 용매 (메탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드 등) 중, 알칼리 금속의 수산화물 (수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토금속의 수산화물 (수산화바륨, 수산화칼슘 등) 또는 탄산염(탄산나트륨, 탄산칼륨 등), 유기 아민 (트리에틸아민, 디이소필에틸아민, 피페라진 등) 또는 4차 암모늄염 (블소화테트라부틸암모늄 등) 또는 그 수용액 또는 이들의 혼합물을 사용하고, 0℃ 40℃의 온도에서 수행한다.

(2) 산 조건하에서의 탈보호 반응은 예컨대, 유기 용매(염화메틸렌, 클로로포름, 디옥산, 아세트산에틸, 아니솔 등) 중, 유기 산(아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산 등), 또는 무기산(염산, 황산 등) 또는 이들의 혼합물(브롬화수소/아세트산 등) 중, 0℃ 100℃의 온도에서 수행한다.

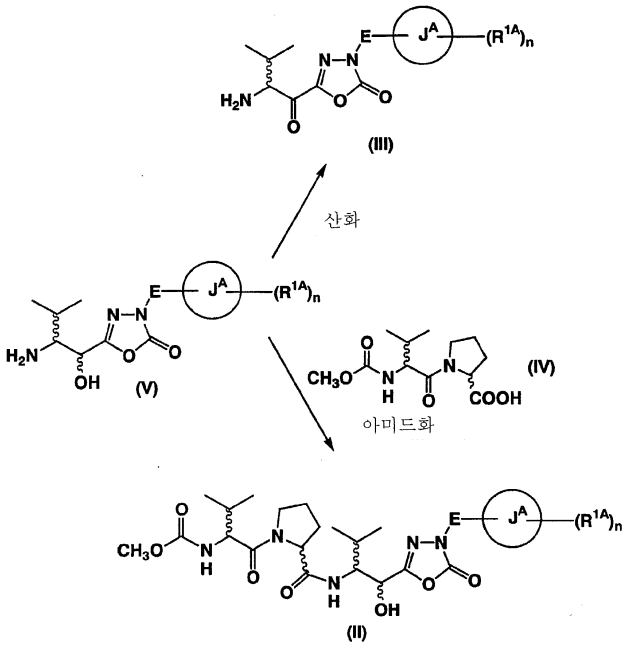
(3) 가수소 분해에 의한 탈보호 반응은 예컨대, 용매[에테르계(테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸에테르 등), 알콜계(메탄올, 에탄올 등), 벤젠계(벤젠, 톨루엔 등), 케톤계(아세톤, 메틸에틸케톤 등), 니트릴계(아세토니트릴 등), 아미드계(디메틸포름아미드 등), 물, 아세트산에틸, 아세트산 또는 이들의 2 이상의 혼합 용매 등) 중, 촉매(팔라듐-탄소, 팔라듐 블랙, 수산화팔라듐, 산화백금, 라니-니켈 등)의 존재하, 상압 또는 가압하의 수소 분위기하 또는 포름산 암모늄 존재하, 0℃ 200℃의 온도에서 수행한다.

(4) 실릴기의 탈보호 반응은 예컨대, 물과 혼화할 수 있는 유기 용매(테트라히드로푸란, 아세토니트릴 등) 중, 불소화테트라부틸암모늄을 사용하고, 0 40℃의 온도에서 수행한다.

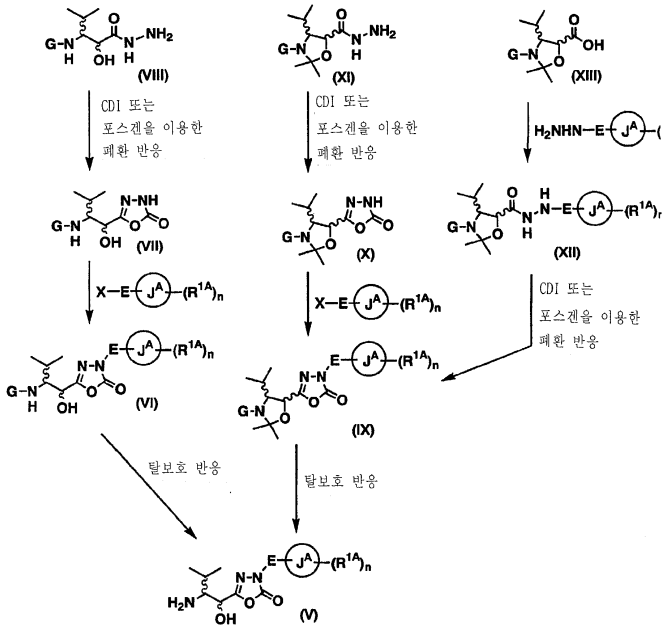
당업자에게는 용이하게 이해할 수 있는 것이기는 하지만, 이들의 탈보호 반응을 구별하여 사용함으로써 목적으로 하는 본 발명 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.

출발 원료로서 사용한 화학식 II 및 화학식 III으로 표시되는 화합물은 반응식 1 및 반응식 2에 나타낸 방법, 또는 공지의 방법에 의해 제조할 수 있거나, 또는 시판 중인 화합물이다. 예컨대, 본 명세서 기재의 방법에 의해 제조할 수 있다.

반응식 1


(III)
산화
(V)
(IV)
아미드화
(II)

반응식 2


(VIII)
(XI)
(XIII)
CDI 또는
포스겐을 이용한
폐환 반응
(VII)
(X)
(XII)
(VI)
(IX)
탈보호 반응
(V)

상기 반응식에서, G는 벤질옥시카르보닐기 또는 t-부톡시카르보닐기를 나타내고, CDI는 1,1'-카르보닐디이미다졸을 나타내고, X는 할로겐 원자를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

상기 반응식에서, 각 반응은 각각 공지의 방법에 의해서 수행한다. 또한, 상기 반응식에 있어서, 출발 물질로서 사용된 화학식 VIII, 화학식 XI 또는 화학식 XIII로 표시되는 화합물은 그 자체 공지이거나 또는 공지의 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다. 예컨대, 본 명세서 기재의 방법에 의해 제조할 수 있다.

본 명세서 중의 각 반응에 있어서, 반응 생성물은 통상의 정제 수단 예컨대, 상압하 또는 감압하에서의 증류, 실리카 겔 또는 규산마그네슘을 사용한 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 또는 컬럼 크로마토그래피 또는 세정, 재결정 등의 방법에 의해 정제할 수 있다. 정제는 각 반응마다 행하여도 좋고, 몇 개의 반응 종료 후에 행하여도 좋다.

효과효과

본 발명 화합물은 엘라스타제에 대하여 억제 작용을 갖는다. 엘라스타제에 대한 억제 작용은 예컨대 실험실에서 이하에 진술하는 스크리닝계에 의해 확인되었다.

(1) 사람 호중구 엘라스타제에 대한 억제 작용

HEPS 완충액 (0.2 M, pH 8.0, 0.5 ㎖), 염화나트륨 수용액(2.5 M, 0.2 ㎖), 폴리에틸렌글리콜 6000(1%, 0.1 ㎖), 증류수(0.04 ㎖), 시험 화합물의 디메틸설폭시드(DMSO) 용액(0.05 ㎖), 및 MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA (10, 20 및 40 mM, 각 0.01 ㎖)의 혼합 용액을 37℃에서 5분간, 예비항온 처리하였다. 사람 호중구 엘라스타제(HNE)(2 U/㎖, 0.1 ㎖)를 상기 혼합 용액에 가하여 반응을 개시하고, 37℃에서 405 ㎚에서의 흡광도를 30 초 간격으로 10 분간 측정하였다. 엘라스타제 활성은 유리 p-니트로아닐린(pNA)의 생성 속도(V)로 하고, 1 분간의 흡광도의 변화율(ΔmO.D./분)을 산출하였다. 억제 정수(Ki값)는 얻은 변화율의 딕손(Dixon) 플롯으로부터 산출하였다.

그 결과 실시예 1의 화합물은 Ki값이 4.27 nM, 실시예 2의 화합물은 3.41 nM이었다.

(2) 사람 호중구 엘라스타제 야기 햄스터 폐출혈 모델에서의 엘라스타제 억제 작용

시리안(Syrian) 햄스터 수컷에게 폴리에틸렌글리콜 400:에탄올:증류수 = 51:16:33으로 현탁한 시험 화합물을 경구 투여하였다. 투여 60 분 후, 펜토바르비탈나트륨(60 ㎎/㎏, i.p.) 마취하 박리한 기관 내에 HNE (10 U/100 ㎕/폐)를 투여하고, 폐출혈을 야기하였다. 야기 60 분 후, 방혈 치사시키고, 생리식염수(2.5 ㎖)로 기관지 폐포를 세정하고, 세정액(BALF)을 회수하였다. 회수한 BALF(0.2 ㎖)를 증류수(1.8 ㎖)로 10 배 희석하여 용혈시킨 액을 3,000 rpm, 4℃의 조건에서 10 분간 원심 분리하고, 얻은 상청을 412 ㎚의 흡광도로 측정하여 검량선에 의해 BALF 중의 혈액량을 산출하였다.

그 결과, 실시예 2의 화합물은 $ED_{50}$ 값이 18.6 ㎎/㎏이었다.

(3) 옵소닌화 자이모산 자극에 의한 햄스터 전혈중 엘라스타제 활성 상승에 대한 억제 작용

시리안 햄스터 수컷에게 폴리에틸렌글리콜 400:에탄올:증류수 = 51:16:33 또는 그 밖의 적당한 용매에 현탁 또는 용해한 시험 화합물을 경구 투여하였다. 투여 60 분 후, 에테르 마취하에서 동물의 복부 대동맥에서 채혈하였다. 채혈시에 3.8% 구연산나트륨 용액(0.1 ㎖)을 사용하여 0.9 ㎖의 혈액을 채혈하였다.

얻은 혈액 540 ㎕을 분취하고, 37℃에서 항온 처리하였다. 항온처리 개시 5 분 후에 자극제로서 옵소닌화 자이모산을 60 ㎕ 첨가하고, 그 후 30 분간 37℃에서 인큐베이션을 계속하였다. 반응을 빙냉함으로써 정지시켰다. 반응 정지 후, 3,000 rpm, 4℃의 조건에서 10 분간 원심 분리하여 얻은 상청을 분취하고, 엘라스타제 활성의 측정에 이바지하게 하였다.

엘라스타제 활성의 측정은 Tris-HCl 완충 용액(pH 8.0, 0.2 M, 100 ㎕), 염화나트륨 수용액 (2.5 M, 40 ㎕), 증류수 (36 ㎕) 및 MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA (50 mM, 4 ㎕)을 혼합한 용액에 상기에서 얻은 상청(20 ㎕)을 첨가하고, 37℃에서 24 시간 인큐베이션하였다. 유리한 p-니트로아닐린(pNA)을 405 ㎚의 흡광도로 측정하고, 하기 수학식에 의해서 억제율을 구하였다.

억제율(%) = [1-[(시험화합물값-공시험값)/(대조값-공시험값)]]×100

상기한 실험에 의해서 본 발명 화합물은 엘라스타제 억제 작용, 특히 경구 투여에 의한 엘라스타제 억제 작용을 갖는 화합물인 것이 확인되었다.

독성독성

본 발명 화합물의 독성은 충분히 낮으며, 의약품으로서 충분히 안전하게 사용할 수 있는 것이 확인되었다.

## 산업상 이용 가능성

의약품으로의 적용의약품으로의 적용

화학식 I로 표시되는 본 발명 화합물, 이들의 비독성염 및 산 부가염은 엘라스타제 억제 작용을 갖는 화합물이며, 포유동물, 특히 사람에서의 엘라스타제에 의한 엘라스틴 분해, 콜라겐 섬유의 분해 및/또는 프로테오글리칸 분해의 이상 항진에 기인하는 질환, 예컨대, 폐기종 등의 만성 폐색성 폐질환, 만성 관절 류머티스, 아테롬성 동맥 경화, 성인 호흡 곤란증(ARDS), 사구체 신염, 심근경색, 궤양성 대장염, 치근막병 등의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

본 발명에서 사용되는 화학식 I로 표시되는 화합물, 그 비독성의 염 또는 그 수화물을 상기한 목적으로 사용하기 위해서는 통상, 전신적 또는 국소적으로 경구 또는 비경구의 형태로 투여한다.

투여량은 연령, 체중, 증상, 치료 효과, 투여 방법, 처리 시간 등에 의해 다르지만, 통상, 성인 1인당, 1 회에 대하여 1 ㎎에서 1,000 ㎎의 범위에서, 하루 한 번으로부터 수회 경구 투여되거나, 또는 성인 1인당, 1회에 대하여 1 ㎎에서 100 ㎎의 범위에서, 하루 한 번으로부터 수회 비경구 투여 (바람직하게는 정맥내 투여)되거나, 또는 하루 1 시간에서 24 시간의 범위에서 정맥내에 지속 투여한다.

물론 상기한 바와 같이, 투여량은 여러 가지의 조건에 의해서 변동되기 때문에 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또한 범위를 넘어서 필요한 경우도 있다.

화학식 I로 표시되는 화합물을 투여할 때에는 경구 투여를 위한 고체 조성물, 액체 조성물 및 그 밖의 조성물 및 비경구 투여를 위한 주사제, 외용제, 좌제 등으로서 사용된다.

경구 투여를 위한 고체 조성물에는 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 과립제 등이 포함된다.

캡슐제로는 하드 캡슐 및 소프트 캡슐이 포함된다.

이러한 고체 조성물에 있어서는 하나 또는 그 이상의 활성 물질이 적어도 하나의 불활성인 희석제, 예컨대 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 메타규산알루민산마그네슘

과 혼합된다. 조성물은 통상법에 따라서 불활성인 희석제 이외의 첨가제, 예컨대 스테아린산마그네슘과 같은 윤활제, 섬유소 글리콜산 칼슘과 같은 붕괴제, 락토오스와 같은 안정화제, 글루타민산 또는 아스파라긴산과 같은 용해 보조제를 함유하고 있어도 좋다. 정제 또는 환제는, 필요에 따라, 백당, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 등의 위용성 또는 장용성 물질의 필름으로 피복하고 있어도 좋고, 또한 2 이상의 층으로 피복하고 있어도 좋다. 또한 젤라틴과 같은 흡수될 수 있는 물질의 캡슐도 포함된다.

경구 투여를 위한 액체 조성물은 약제적으로 허용되는 유탁제, 용액제, 시럽제, 엘릭시르제 등을 포함한다. 이러한 액체 조성물에 있어서는 하나 또는 그 이상의 활성 물질이 일반적으로 사용되는 불활성인 희석제(예컨대, 정제수, 에탄올)에 함유된다. 이 조성물은 불활성인 희석제 이외에 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 좋다.

경구 투여를 위한 그 밖의 조성물로서는 하나 또는 그 이상의 활성 물질을 포함하고, 그 자체 공지의 방법에 의해 처방되는 스프레이제가 포함된다. 이 조성물은 불활성인 희석제 이외에 아황산수소나트륨과 같은 안정제와 등장성을 부여하는 완충제, 예컨대 염화나트륨, 구연산나트륨 또는 구연산과 같은 등장제를 함유하고 있어도 좋다. 스프레이제의 제조 방법은 예컨대 미국 특허 제2,868,691호 및 동제3,095,355호에 자세히 기재되어 있다.

본 발명에 의한 비경구 투여를 위한 주사제로서는 무균의 수성 및/또는 비수성의 용액제, 현탁제, 유탁제를 포함한다. 수성의 용액제, 현탁제로서는 예컨대 주사용 증류수 및 생리식염수가 포함된다. 비수용성의 용액제, 현탁제로서는 예컨대 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 에탄올과 같은 알콜류, 폴리솔베이트 80(등록상표) 등이 있다. 또한, 무균의 수성과 비수성의 용액제, 현탁제 및 유탁제를 혼합하여 사용해도 좋다. 이러한 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제(예컨대, 락토오스), 용해 보조제(예컨대, 글루타민산, 아스파라긴산)와 같은 보조제를 포함하고 있어도 좋다. 이들은 박테리아 보유 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해서 무균화된다. 이들은 또 무균의 고체 조성물을 제조하고, 예컨대 동결 건조품의 사용전에 무균화 또는 무균의 주사용 증류수 또는 다른 용매에 용해시켜 사용할 수도 있다.

비경구 투여를 위한 그 밖의 조성물로서는 하나 또는 그 이상의 활성 물질을 포함하며, 통상법에 의해 처방되는 외용액제, 연고, 도포제, 직장내 투여를 위한 좌제 및 질내 투여를 위한 페서리 등이 포함된다.

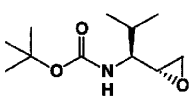
## 실시예

이하 참고예 및 실시예에 의해 본 발명을 상술하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것이 아니다.

크로마토그래피에 의한 분리의 개소, TLC에 표시되고 있는 괄호 내의 용매는 사용한 용출 용매 또는 전개 용매를 나타내고, 비율은 체적비를 나타낸다. NMR의 개소에 표시되고 있는 괄호 내의 용매는 측정에 사용한 용매를 나타내고 있다.

참고예 1

N-[1-((2R)-옥시란-2-일)-(1S)-2-메틸프로필](t-부톡시)카르복스아미드



60% 수소화나트륨(8.9 g)의 디메틸포름아미드(250 ㎖) 용액에, 아르곤 분위기하, 실온에서 요오드화트리메틸설포늄

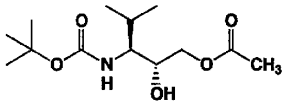
(52.4 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 교반하고, N-(t-부톡시카르보닐)발리날(34 g)의 테트라히드로푸란(75 ㎖) 용액을 실온에서 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=19:1→9:1→5:1)에 의해 정제하고, 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(18.4 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.55(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ4.54-4.40(m, 1H), 3.78-3.68(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.69(t, J=4.5 Hz, 1H), 2.53(m, 1H), 1.98-1.85(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.02 및 0.99(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 2

N-(t-부톡시카르보닐)-(1S)-(2-프로필)-(2R)히드록시-3-아세틸옥시프로필아



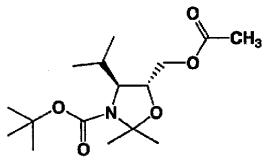
참고예 1에서 제조한 화합물(15.7 g)의 디메틸포름아미드(320 ㎖) 용액에, 아세트산(6.26 ㎖)과 탄산리튬(27 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 구연산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 10% 구연산, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1→2:1→1:1)에 의해 정제하고, 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(9.66 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.32(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ4.82(d, J=9.3 Hz, 1H), 4.19-3.96(m, 3H), 3.31-3.20(m, 1H), 2.76(d, J=4.2 Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 2.02-1.80(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.98 및 0.96(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 3

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-아세틸옥시메틸옥사졸리딘



참고예 2에서 제조한 화합물(9.66 g)의 디메틸포름아미드(40 ㎖) 용액에 이소프로페닐메틸에테르(10.1 ㎖)와 캄파설폰산(405 ㎎)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에

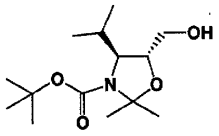
붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=40:1→19:1→10:1→2:1)에 의해 정제하고, 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(10 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.50(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR($CDCl_3$): δ4.20-4.02(m, 3H), 3.80-3.40(m, 1H), 2.34-2.12(m, 1H), 2.10(s, 3H), 1.59 및 1.54(각각 s, 각각 3H), 1.48(s, 9H), 0.92 및 0.91(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 4

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-히드록시메틸옥사졸리딘



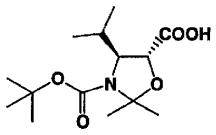

참고예 3에서 제조한 화합물(10 g)의 메탄올(50 ㎖) 용액에 탄산칼륨(4.83 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고, 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(8.74 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.21(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR($CDCl_3$): δ4.07-4.00(m, 1H), 3.66-3.56(m, 3H), 2.38-2.20(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.61 및 1.54(각각 s, 각각 3H), 1.47(s, 9H), 0.91 및 0.90(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 5

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-카르복시옥사졸리딘



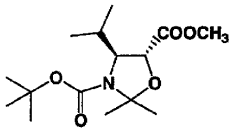

참고예 4에서 제조한 화합물(8.68 g)의 사염화탄소(85 ㎖), 아세토니트릴(85 ㎖)과 물(128 ㎖)의 혼합 용액에 메타과요오드산나트륨(20.4 g)과 염화루테늄 수화물(87 ㎎, 1%)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 디클로로메탄으로 세정하였다. 이 여과액을 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1→10:1)에 의해 정제하고, 또한, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)에 의해 정제하고, 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(5.23 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.33(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR($CDCl_3$): δ4.38(d, J=2.7H, 1H,), 4.27-4.17(m, 1H,), 2.36-2.17(m, 1H), 1.63 및 1.61(각각 s, 각각 3H), 1.47(s, 9H), 0.97 및 0.95(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 6

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-메톡시카르보닐옥사졸리딘



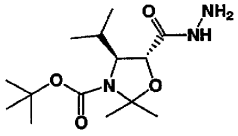
참고예 5에서 제조한 화합물(16 g)의 아세트산에틸(100 ㎖) 용액에 0℃에서 디아조메탄의 디에틸에테르 용액(90 ㎖)을 가하였다. 반응 혼합물을 농축하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(17.5 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.32(헥산:아세트산에틸=9:1);

NMR($CDCl_3$): δ4.36(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.28-4.05(m, 1H), 3.78(s, 3H), 2.38-2.10(m, 1H), 1.58(s, 6H), 1.47(s, 9H), 0.95 및 0.93(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 7

[N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)옥사졸리딘-(5R)일]카르보히드라지드



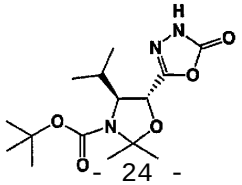
히드라진·1수화물(55.7 g)에 실온에서, 참고예 6에서 제조한 화합물(17.1 g)의 메탄올(30 ㎖) 용액을 가하였다. 메탄올(10 ㎖)을 가하여 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 물과 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(17.1 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.51(아세트산에틸);

NMR($CDCl_3$): δ7.63(br, 1H), 4.30(d, J=3.0 Hz, 1H), 4.28-4.22(m, 1H), 2.37-2.17(m, 1H), 1.59 및 1.58(각각 s, 각각 3H), 1.46(s, 9H), 0.98 및 0.94(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 8

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-(1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일)옥사졸리딘



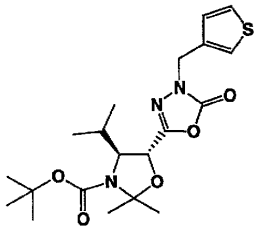
참고예 7에서 제조한 화합물(16.76 g)의 테트라히드로푸란(500 ㎖) 용액에 아르곤 분위기하, 실온에서 트리에틸아민(10.07 ㎖)으로 1,1'-카르보닐디이미다졸(10.76 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 10% 구연산 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(16.76 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.19(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR($CDCl_3$): δ9.28(br, 1H), 4.75(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.50-4.15(m, 1H), 2.46-2.15(m, 1H), 1.59 및 1.53(각각 s, 각각 3H), 1.49(s, 9H), 0.96 및 0.92(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

참고예 9

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[3-(티오펜-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]옥사졸리딘



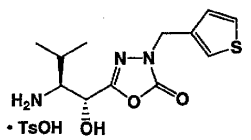
참고예 8에서 제조한 화합물(0.507 g)의 디메틸포름아미드(1.5 ㎖) 용액에 탄산칼륨(235 ㎎)과 3-브로모메틸디오펜(303 ㎎)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 구연산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=25:1→15:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(640 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.23(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.30-7.25(m, 2H), 7.09-7.08(m, 1H), 4.87(s, 2H), 4.72(d, J=3.0 Hz, 1H), 4.25(brs, 1H), 2.28(brs, 1H), 1.56(s, 9H), 1.47(s, 6H), 0.93 및 0.90(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

참고예 10

(1S)-[(3-(티오펜-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일)-(1R)-히드록시메틸]-2-메틸프로필아민·p-톨루엔설폰산염



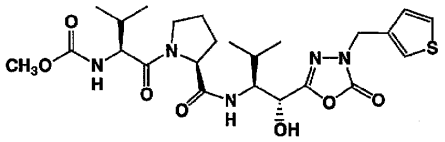
참고예 9에서 제조한 화합물(430 ㎎)의 에탄올(15 ㎖) 용액에 p-톨루엔설폰산(270 ㎎)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 얻은 고체를 디에틸에테르로 재고화하고, 건조하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(419 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.28(클로로포름:메탄올=10:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ7.93(brs, 3H), 7.50-7.46(m, 4H), 7.13-7.08(m, 3H), 6.96(d, J=6.0 Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 4.80-4.76(m, 1H), 3.21(brs, 1H), 2.29(s, 3H), 1.98-1.88(m, 1H), 0.98 및 0.92(각각 d, J=6.8 Hz, 각각 3H).

참고예 11

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(티오펜-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-(1R)-히드록시메틸)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



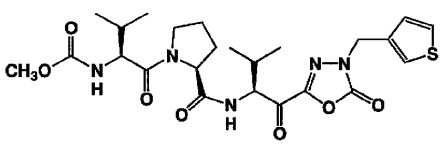
참고예 10에서 제조한 화합물(0.22 g), (메톡시카르보닐)-L-발릴-L-프롤린 (0.131 g)의 디메틸포름아미드(2 ㎖) 용액에, 아르곤 분위기하, 0℃에서 1-히드록시벤조트리아졸·수화물(87 ㎎), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드·염산염(101 ㎎)과 4-메틸모르폴린(90 ㎕)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 구연산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(219 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.40(클로로포름:메탄올=10:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ7.76(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.53(dd, J=4.4,3.0 Hz, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 7.22(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.06-7.02(m, 1H), 5.99(d, J=5.6 Hz, 1H), 4.86(s, 2H), 4.68-4.64(m, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 3.97(t, J=8.4 Hz, 1H), 3.74-3.60(m, 2H), 3.55-3.47(m, 4H), 1.93-1.61(m, 6H), 0.97-0.84(m, 12H).

실시예 1

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(티오펜-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



염화옥살릴(48 μℓ)의 디클로로메탄(2.6 ㎖) 용액에 아르곤 분위기하, -78℃에서 1 M 디메틸설폭시드의 디클로로메탄 용액(1.1 ㎖)을 천천히 적하하였다. 혼합물을 -78℃에서 30 분간 교반하였다. 혼합물에 참고예 11에서 제조한 화합물(148 ㎎)의 디클로로메탄(1.5 ㎖) 용액을 -78℃에서 적하하였다. 혼합물을 같은 온도에서 1.5 시간 교반한 후, -78℃에서 4-메틸모르폴린(0.24 ㎖)을 가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 mol/m3 염산 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 본 발명 화합물(120 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.13(헥산:아세트산에틸=1:1);

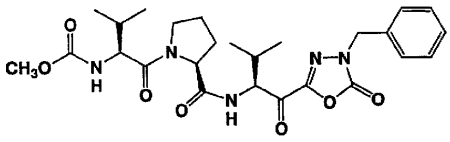
NMR(DMSO-$d_6$): δ8.37(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.57-7.54(m, 2H), 7.26(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12-7.10(m, 1H), 5.01(s, 2H), 4.81(t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43(dd, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.98(t, J=8.4 Hz, 1H), 3.76-3.67 및 3.55-3.45(각각 m, 총 5H), 2.26-2.14 및 2.02-1.66(각각 m, 총 6H), 0.92-0.84(m, 12H).

실시예 1(1) (5)

3-브로모메틸티오펜의 대신, 해당 할로겐화물을 사용하고, 참고예 10→참고예 11→실시예 1과 동일한 조작을 하여 이하에 나타내는 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 1(1)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-벤질-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

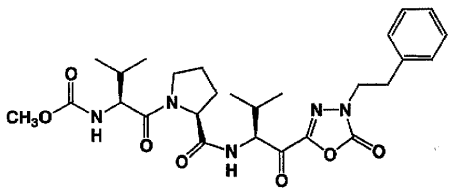


TLC:Rf 0.46(클로로포름:메탄올=19:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.47-7.30(m, 1H), 7.37(m, 5H), 5.39(d, J=9.2 Hz, 1H), 5.10(dd, J=7.2 Hz, 5.4 Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 4.62-4.52(m, 1H), 4.30(dd, J=9.2 Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.83-3.47(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.37-1.75(m, 6H), 1.07-0.84(m, 12H).

실시예 1(2)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-페닐에틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

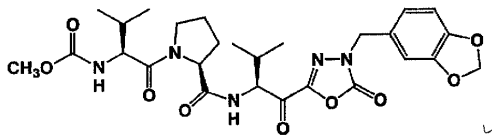


TLC:Rf 0.58(아세트산에틸);

NMR($CDCl_3$): δ7.39(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38-7.09(m, 5H), 5.35(d, J=8.9 Hz, 1H), 5.09(dd, J=7.2 및 5.4 Hz, 1H), 4.60(dd, J=8.1 및 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=8.9 및 7.2 Hz, 1H), 4.23-3.96(m, 2H), 3.86-3.47(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.11(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.41-2.23(m, 1H), 2.23-1.78(m, 5H), 1.12-0.75(m, 12H).

실시예 1(3)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(3,4-메틸렌디옥시페닐메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

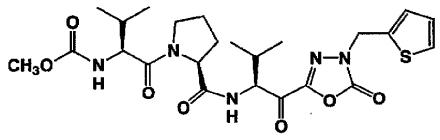


TLC:Rf 0.63(아세트산에틸);

NMR($CDCl_3$): δ7.39(d, J=7.5 Hz, 1H), 6.90-6.83(m, 2H), 6.78(d, J=8.7 Hz, 1H), 5.97(s, 2H), 5.36(d, J=9.2 Hz, 1H), 5.10(dd, J=7.5 및 5.4 Hz, 1H), 4.86(s, 2H), 4.58(dd, J=7.5 및 2.7 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.2 및 6.9 Hz, 1H), 3.84-3.50(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.40-1.80(m, 6H), 1.08-0.80(m, 12H).

실시예 1(4)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(티오펜-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

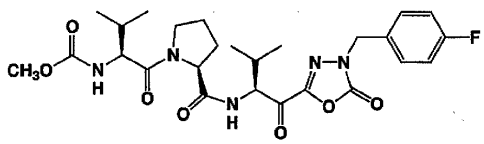


TLC:Rf 0.34(클로로포름:메탄올=20:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ8.39(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.54(dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.02(dd, J=5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.80(t, J= 7.0 Hz, 1H), 4.44(dd, J=7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.97(t, J=8.5 Hz, 1H), 3.75-3.67 및 3.58-3.46(각각 m, 총 5H), 2.25-2.14 및 2.02-1.65(각각 m, 총 6H), 0.92-0.85(m, 12H).

실시예 1(5)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로페닐메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

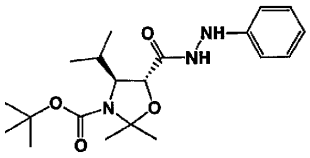


TLC:Rf 0.56(클로로포름:메탄올=19:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.44-7.38(m, 1H), 7.37(dd, J=8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.06(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.37(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.09(dd, J=7.2, 5.7 Hz, 1H), 4.96 및 4.91(각각 d, J=15.9 Hz, 각각 1H), 4.57(dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 4.30(dd, J=9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.73-3.54(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.34-1.81(m, 6H), 1.00, 0.97, 0.96 및 0.89 (각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 12

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[N-(페닐아미노)카르바모일]-1,3-옥사졸리딘



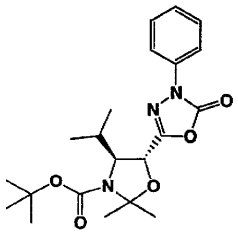
히드라진 1 수화물에 대신, 페닐히드라진을 사용하여 참고예 7과 동일한 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.15(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR($CDCl_3$): δ8.26-8.13(m, 1H), 7.32-7.17 및 6.98-6.80(m, 총 5H), 6.04(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.39(d, J=3.2 Hz, 1H), 4.34-4.22(m, 1H), 2.43-2.17(m, 1H), 1.70 및 1.64(각각 s, 각각 3H), 1.47(s, 9H), 0.96 및 0.94(각각 d, J=6.8 Hz, 각각 3H).

참고예 13

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-(3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일)옥사졸리딘



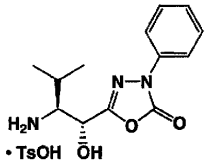
참고예 7에서 제조한 화합물의 대신, 참고예 12에서 제조한 화합물을 사용하여 참고예 8과 동일한 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.64(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.88-7.80, 7.51-7.38 및 7.32-7.22(각각 m, 총 5H), 4.85(d, J=4.5 Hz, 1H), 4.52-4.22(m, 1H), 2.50-2.10(m, 1H), 1.62 및 1.60(각각 s, 각각 3H), 1.50(s, 9H), 1.00 및 0.96(각각 d, J= 6.3 Hz, 각각 3 H).

참고예 14

(1S)-[(3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일)-(1R)-히드록시메틸]-2-메틸프로필아민·p-톨루엔설폰산염



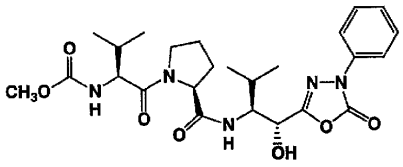
참고예 8에서 제조한 화합물의 대신, 참고예 13에서 제조한 화합물을 사용하여 참고예 9와 같은 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.30(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ8.08-7.88(br, 3H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.48(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.38-7.30(m, 1H), 7.15-7.06(m, 1H), 7.11(d, J=7.8 Hz, 2H), 4.95(m, 1H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.11-1.98(m, 1H), 1.04 및 1.01(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 15

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-(1R)-히드록시메틸)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



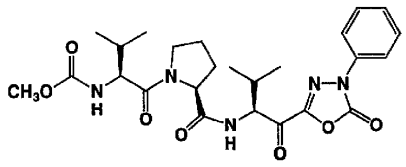
참고예 10에서 제조한 화합물의 대신, 참고예 14에서 제조한 화합물을 사용하여 참고예 11과 동일한 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.29(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ7.85(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.80-7.71, 7.55-7.46 및 7.34-7.25(총 5H), 7.19(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.15(d, J=5.7 Hz, 1H), 4.85-4.77(m, 1H), 4.42-4.32(m, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.77-3.40(m, 3H), 3.50(s, 3H), 2.05-1.58(m, 총 6H), 0.99, 0.92, 0.86 및 0.83(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

실시예 2

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



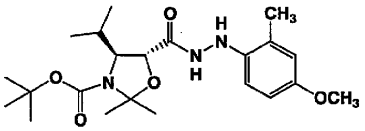
참고예 11에서 제조한 화합물의 대신, 참고예 15에서 제조한 화합물을 사용하여 실시예 1과 동일한 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.40(헥산:아세트산에틸=1:2);

NMR($CDCl_3$): δ7.89(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56-7.44(m, 3H), 7.39-7.31(m, 1H), 5.35(d, J=8.7 Hz, 1H), 5.21(dd, J=7.5, 5.7 Hz, 1H), 4.63(dd, J=7.8, 3.0 Hz, 1H), 4.32(dd, J=8.7, 6.9 Hz, 1H), 3.85-3.53(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.82(m, 총 6H), 1.06 및 1.01(각각 d, J= 6.6 Hz, 각각 3H), 0.97(d, J=6.9 Hz, 6H).

참고예 16

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[N-((4-메톡시-2-메틸페닐)아미노)카르바모일]-1,3-옥사졸리딘



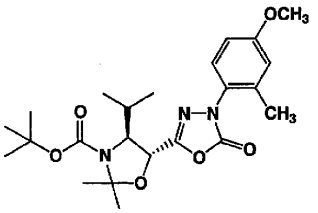
참고예 5에서 제조한 화합물(678 ㎎)의 디메틸포름아미드(5 ㎖) 용액에 아르곤 분위기하, 4-메톡시-2-메틸페닐히드라진(445 ㎎), 1-히드록시벤조트리아졸·1 수화물(433 ㎎), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드·염산염(905 ㎎)을 가하였다. 0℃에서 N-메틸모르폴린(0.29 ㎖)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 1 N 염산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:아세트산에틸=5:1→3:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(813 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.32(헥산:아세트산에틸=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ8.18(d, J=5.4 Hz, 1H), 6.78(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.71-6.63(m, 2H), 5.90(d, J=5.4 Hz, 1H), 4.38(d, J=3.0 Hz, 1H), 4.32-4.20(m, 1H), 3.74(s, 3H), 2.40-2.18(br, 1H), 2.28(s, 3H), 1.68 및 1.64(각각 s, 각각 3H), 1.46(s, 9H), 0.96 및 0.94(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 17

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-1,3-옥사졸리딘



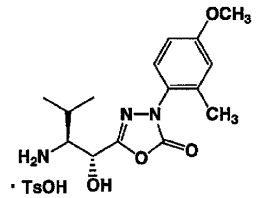
참고예 16에서 제조한 화합물(804 ㎎)의 테트라히드로푸란(19 ㎖) 용액에 아르곤 분위기하, 트리에틸아민(0.80 ㎖)과 1,1'-카르보닐디이미다졸(1.54 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 15 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(501 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.25(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.85-6.76(m, 2H), 4.82(d, J=3.0 Hz, 1H), 4.50-4.27(br, 1H), 3.82(s, 3H), 2.50-2.14(br, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.62 및 1.60(각각 s, 각각 3H), 1.48(s, 9H), 0.98 및 0.95(각각 d, J=6.0 Hz, 각각 3H).

참고예 18

(1S)-[(3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일)-(1R)-히드록시메틸]-2-메틸프로필아민·p-톨루엔설폰산염



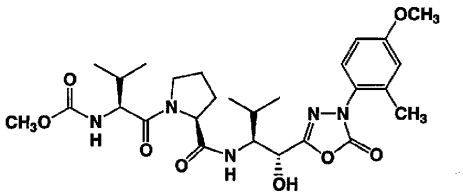
참고예 17에서 제조한 화합물(496 ㎎)의 에탄올(23 ㎖) 용액에 p-톨루엔설폰산·1수화물(294 ㎎)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(662 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.18(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ7.98(br, 3H), 7.49(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46-7.02(m, 4H), 7.00-6.84(m, 2H), 4.89(d, J=4.0 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.45-3.22(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.19-1.88(m, 1H), 1.03 및 0.98(각각 d, J=7.0 Hz, 각각 3H).

참고예 19

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-(1R)-히드록시메틸)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



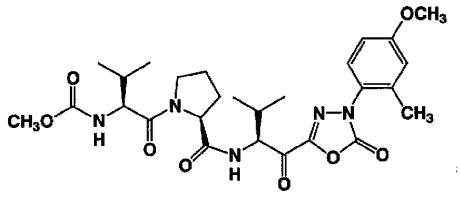
참고예 18에서 제조한 화합물(296 ㎎), (메톡시카르보닐)-L-발릴-L-프롤린(136 ㎎)의 디메틸포름아미드(5 ㎖) 용액에 아르곤 분위기하, 0℃에서 1-히드록시벤조트리아졸·1수화물(92 ㎎), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드·염산염(115 ㎎)과 4-메틸모르폴린(0.11 ㎖)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=1:0→99:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(272 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.40(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ 7.81(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.25(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.94(d, J=3.0 Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.6 및 3.0 Hz, 1H), 6.08(d, J=5.4 Hz, 1H), 4.74(dd, J=5.4 및 3.0 Hz, 1H), 4.39(dd, J=8.4 및 4.2 Hz, 1H), 4.07-3.90, 3.77-3.62 및 3.62-3.40(각각 m, 총 4H), 3.79(s, 3H), 3.51(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.08-1.66(m, 6H), 0.97, 0.91, 0.90 및 0.86(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 3

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



염화옥살릴(84 ㎕)의 디클로로메탄(3 ㎖) 용액에 아르곤 분위기하, -78℃에서 1 M 디메틸설폭시드의 디클로로메탄 용액(1.92 ㎖)을 천천히 적하하였다. 혼합물을 -78℃에서 30 분간 교반하였다. 혼합물에 참고예 19에서 제조한 화합물(268 ㎎)의 디클로로메탄(3 ㎖) 용액을 -78℃에서 적하하였다. 혼합물을 같은 온도에서 2.5시간 교반한 후, -78℃에서 4-메틸모르폴린(0.42 ㎖)을 가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 N 염산 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로

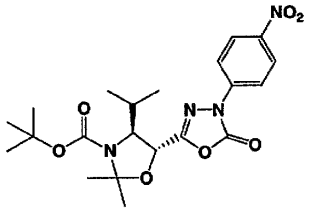
건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=1:0→99:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 본 발명 화합물(241 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.25(헥산:아세트산에틸=1:3);

NMR($CDCl_3$): δ7.46(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 6.88-6.79(m, 2H), 5.36(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.14(dd, J=7.1 및 5.7 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.4 및 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.5 및 6.9 Hz, 1H), 3.85-3.53(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.44-1.82(m, 6H), 2.28(s, 3H), 1.03, 0.99, 0.95 및 0.94(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

참고예 20

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[3-(4-니트로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-1,3-옥사졸리딘



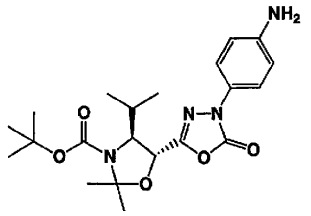
4-메톡시-2-메틸페닐히드라진의 대신, 4-니트로페닐히드라진을 사용하여 참고예 16→참고예 17과 동일한 조작을 하여 이하에 나타낸 표제 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.68(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ8.34 및 8.09(각각 d, J=9.6 Hz, 각각 2H), 4.87(d, J=3.0 Hz, 1H), 4.57-4.19(br, 1H), 2.54-2.14(br, 1H), 1.63 및 1.61(각각 s, 각각 3H), 1.50(s, 9H), 1.00 및 0.98(각각 d, J=6.8 Hz, 각각 3H).

참고예 21

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[3-(4-아미노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-1,3-옥사졸리딘



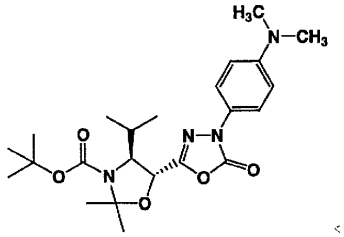
참고예 20에서 제조한 화합물(350 ㎎)의 메탄올(2.3 ㎖)과 디옥산(4.6 ㎖) 혼합 용액에 20% 수산화팔라듐(70 ㎎)을 가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하, 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(353 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.13(헥산:아세트산에틸=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.56 및 6.73(각각 d, J=8.7 Hz, 각각 2H), 4.82(d, J=3.0 Hz, 1H), 4.60-4.15(br, 1H), 2.52-2.16(br, 1H), 1.61 및 1.59(각각 s, 각각 3H), 1.49(s, 9H), 0.98 및 0.96(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

참고예 22

N-(t-부톡시카르보닐)-2,2-디메틸-(4S)-(2-프로필)-(5R)-[3-(4-디메틸아미노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-1,3-옥사졸리딘



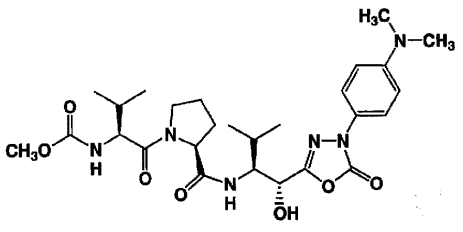
참고예 21에서 제조한 화합물(340 ㎎)의 아세토니트릴(15 ㎖) 용액에 35% 포름알데히드 수용액(0.4 ㎖)과 시아노수소화붕소나트륨(78 ㎎)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산을 pH 4로부터 pH 5가 될 때까지 가하고, 또한 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1)에 의해 정제하여 하기의 물성치를 갖는 표제 화합물(219 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.47(헥산:아세트산에틸=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.60 및 6.75(각각 d, J=9.0 Hz, 각각 2H), 4.83(d, J=2.7 Hz, 1H), 4.57-4.16(br, 1H), 2.97(s, 6H), 2.57-2.10(br, 1H), 1.61 및 1.59(각각 s, 각각 3H), 1.49(s, 9H), 0.98 및 0.96(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

참고예 23

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-디메틸아미노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]-(1R)-히드록시메틸)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



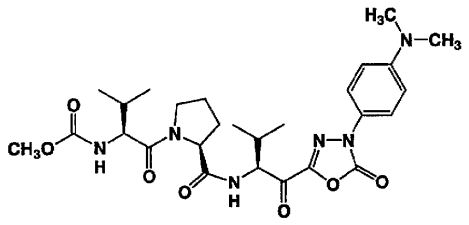
참고예 17에서 제조한 화합물의 대신, 참고예 22에서 제조한 화합물을 사용하여 참고예 18→참고예 19와 같은 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.34(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ7.83(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.47(d, J=9.6 Hz, 2H), 7.21(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80(d, J=9.6 Hz, 2H), 6.10(d, J=5.4 Hz, 1H), 4.77(dd, J=5.4 및 2.4 Hz, 1H), 4.37(dd, J=8.4 및 3.9 Hz, 1H), 4.05-3.88 및 3.82-3.36(각각 m, 총 4H), 3.50(s, 3H), 2.92(s, 6H), 2.02-1.62(m, 6H), 0.98, 0.91, 0.87 및 0.84(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

실시예 4

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-디메틸아미노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



참고예 19에서 제조한 화합물의 대신, 참고예 23에서 제조한 화합물을 사용하여 실시예 3과 동일한 조작을 하여 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.29(헥산:아세트산에틸=1:3);

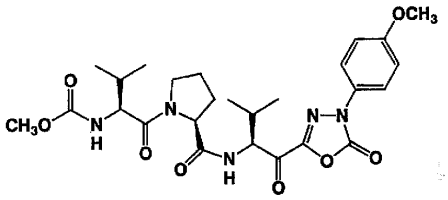
NMR($CDCl_3$): δ7.64(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.45(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.75(d, J=9.2 Hz, 2H), 5.39(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.23(dd, J=7.4 및 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.0 및 2.8 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.0 및 6.6 Hz, 1H), 3.84-3.52(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.45-1.79(m, 6H), 1.04, 1.01, 0.97 및 0.95(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

실시예 5(1)  5(18)

4-메톡시-2-메틸페닐히드라진의 대신, 해당 히드라진을 사용하여 참고예 16→참고예 17→참고예 18→참고예 19→실시예 3과 동일한 조작을 하여 이하에 나타내는 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 5(1)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

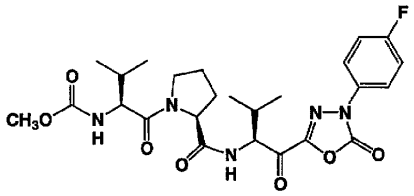


TLC:Rf 0.34(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.76(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.50(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99(d, J=9.3 Hz, 2H), 5.37(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.21(dd, J=7.2 및 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.1 및 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.3 및 6.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.83-3.57(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.83(m, 6H), 1.05, 1.01, 0.97 및 0.96(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(2)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

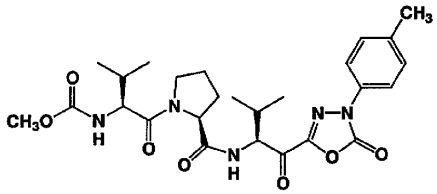


TLC:Rf 0.39(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.87(dd, J=9.3, 4.5 Hz, 2H), 7.56(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.18(dd, J=9.3, 8.4 Hz, 2H), 5.35(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.18(dd, J=6.9, 5.7 Hz, 1H), 4.63(dd, J=7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.82-3.56(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.83(m, 6H), 1.05, 1.01 및 0.97(각각 d, J=6.9 Hz, 총 12H).

실시예 5(3)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

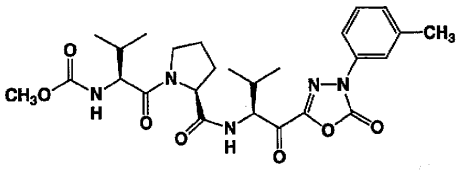


TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.74(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.37(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.22(dd, J=7.2, 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.82-3.55(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.38-1.83(m, 6H), 1.05, 1.01, 0.97 및 0.96(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(4)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(3-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

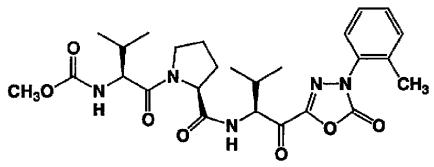


TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.69(s, 1H), 7.68(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.51(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.36(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.16(d, J=7.5 Hz, 1H), 5.37(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.23(dd, J=7.2, 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.0, 7.2 Hz, 1H), 3.85-3.55(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.40-1.83(m, 6H), 1.06, 1.01, 0.97 및 0.96(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(5)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

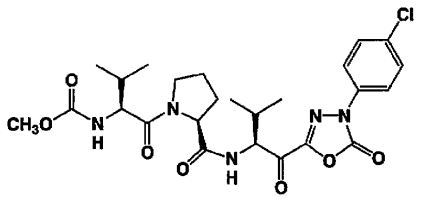


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.48(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.43-7.31(m, 4H), 5.36(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.15(dd, J=7.2, 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.82-3.55(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.41-1.82(m, 6H), 2.33(s, 3H), 1.03, 0.99 및 0.95(각각 d, J=6.9 Hz, 총 12H).

실시예 5(6)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

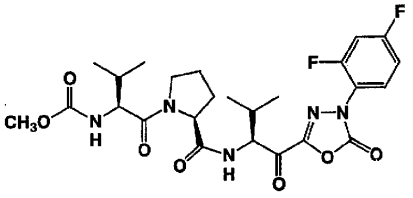


TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.86(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.57(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.46(d, J=9.3 Hz, 2H), 5.36(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.17(dd, J=7.2, 6.0 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.83-3.57(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.82(m, 6H), 1.05, 1.01 및 0.97(각각 d, J=6.9 Hz, 총 12H).

실시예 5(7)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2,4-디플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

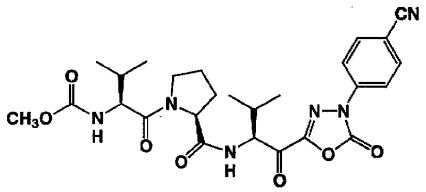


TLC: Rf 0.55(클로로포름:메탄올=10:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ8.47(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.84-7.77(m, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.37-7.29(m, 1H), 7.25(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.80(t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43(dd, J=8.1, 4.5 Hz, 1H), 3.98(t, J=8.4 Hz, 1H), 3.77-3.68 및 3.58-3.50(각각 m, 총 5H), 2.34-2.24 및 2.08-1.71(각각 m, 총 6H), 0.96-0.83(m, 12H).

실시예 5(8)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-시아노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

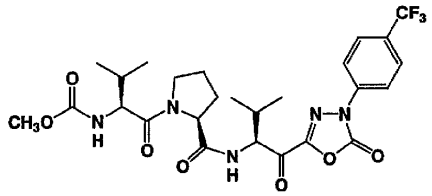


TLC:Rf 0.60(클로로포름:메탄올=10:1);

NMR(DMSO-$d_6$): δ8.49(d, J=6.9 Hz, 1H), 8.10-7.98(m, 4H), 7.21(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.92(t, J=6.9 Hz, 1H), 4.47(dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.98(t, J=8.4 Hz, 1H), 3.78-3.68 및 3.58-3.50(각각 m, 총 5H), 2.40-2.28 및 2.08-1.70(각각 m, 총 6H), 1.00-0.83(m, 12H).

실시예 5(9)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

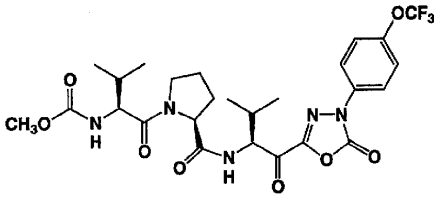


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ8.08(d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.76(d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.63(d, J=6.6 Hz, 1H), 5.35(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.16(dd, J=6.6, 5.7 Hz, 1H), 4.64(dd, J=8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.84-3.56(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.41-1.83(m, 6H), 1.06, 1.01, 0.98 및 0.97(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(10)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-트리플루오로메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

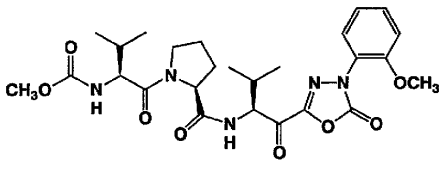


TLC:Rf 0.45(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.96(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.59(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.34(d, J=9.0 Hz, 2H), 5.35(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.16(dd, J=6.9, 5.7 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.83-3.56(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.41-1.82(m, 6H), 1.05, 1.01 및 0.97(각각 d, J=6.9 Hz, 총 12H).

실시예 5(11)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

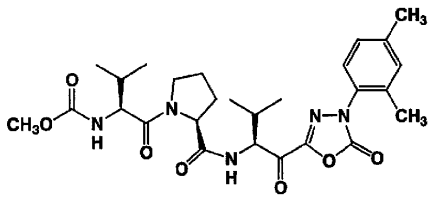


TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.52-7.35(m, 3H), 7.11-7.01(m, 2H), 5.37(d, J=9.2 Hz, 1H), 5.18(dd, J=7.2 및 5.4 Hz, 1H), 4.62(dd, J=8.4 및 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.2 및 7.2 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.84-3.54(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.81(m, 6H), 1.03, 0.99, 0.95 및 0.94(각각 d, J= 6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(12)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2,4-디메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

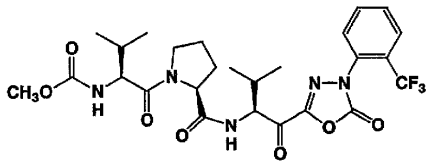


TLC:Rf 0.34(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.47(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.25(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.12(d, J=8.7 Hz, 1H), 5.37(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.15(dd, J=7.2, 5.4 Hz, 1H), 4.62(dd, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.82-3.55(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.45-1.84(m, 6H), 2.38 및 2.28(각각 s, 각각 3H), 1.03, 0.99, 0.95 및 0.94(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(13)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

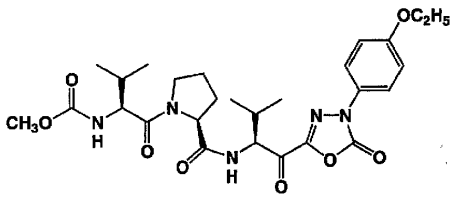


TLC:Rf 0.25(아세트산에틸:헥산=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.86(dd, J=7.2 및 1.2 Hz, 1H), 7.80-7.58(m, 3H), 7.51(d, J=6.8 Hz, 1H), 5.35(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.06(dd, J=6.8 및 5.7 Hz, 1H), 4.63(dd, J=7.8 및 2.7 Hz, 1H), 4.30(dd, J=9.3 및 6.9 Hz, 1H), 3.83-3.51(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.42-1.80(m, 6H), 1.09-0.87(m, 12H).

실시예 5(14)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-에톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

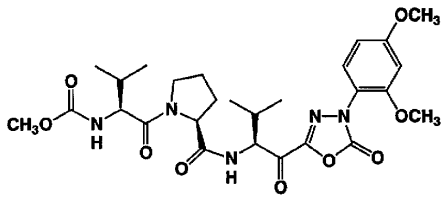


TLC:Rf 0.32(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.74(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.50(d, J=6.9 Hz, 1H), 6.97(d, J=9.3 Hz, 2H), 5.37(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.21(dd, J=6.9, 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 4.07(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.82-3.57(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.82(m, 6H), 1.44(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.05, 1.01, 0.97 및 0.96(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 5(15)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2,4-디메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

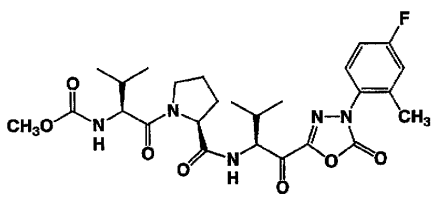


TLC:Rf 0.22(아세트산에틸:헥산=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.40(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.31(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.61-6.51(m, 2H), 5.37(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.18(dd, J=7.3 및 5.4 Hz, 1H), 4.62(dd, J=8.2 및 3.4 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.0 및 7.0 Hz, 1H), 3.91-3.48(m, 2H), 3.86 및 3.83(각각 s, 각각 3H), 3.68(s, 3H), 2.46-1.77(m, 6H), 1.02, 0.99, 0.95 및 0.93(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

실시예 5(16)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

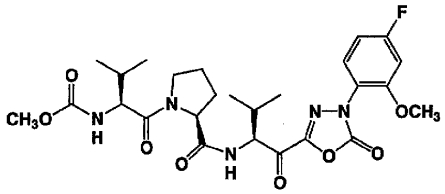


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.51(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.09-6.98(m, 2H), 5.35(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.12(dd, J=6.9, 5.4 Hz, 1H), 4.63(dd, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.82-3.55(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.41-1.83(m, 6H), 2.32(s, 3H), 1.03, 0.99 및 0.95(각각 d, J=6.9 Hz, 총 12H).

실시예 5(17)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

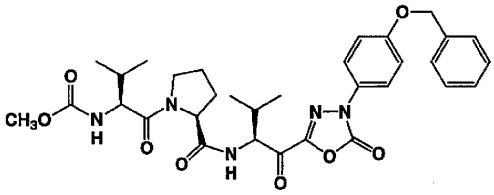


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=3:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.44(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.38(dd, J=9.2 및 5.9 Hz, 1H), 6.82- 6.71(m, 2H), 5.36 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.15(dd, J=7.5 및 5.4 Hz, 1H), 4.62(dd, J=8.1 및 2.7 Hz, 1H), 4.31(dd, J=9.0 및 6.6 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.85-3.54(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.83(m, 6H), 1.03, 0.99, 0.95 및 0.94(각각 d, J=6.6 Hz, 각각 3H).

실시예 5(18)

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-벤질옥시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드

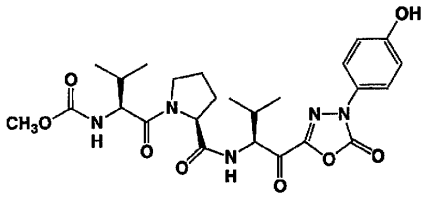


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ7.76(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.50(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.47-7.30(m, 5H), 7.05(d, J=9.3 Hz, 2H), 5.36(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.19(dd, J=6.9, 5.7 Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.63(dd, J=8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.32(dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.82-3.56(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-1.83(m, 6H), 1.05, 1.01, 0.97 및 0.96(각각 d, J=6.9 Hz, 각각 3H).

실시예 6

(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-히드록시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드



실시예 5(18)에서 제조한 화합물(338 ㎎)을 메탄올(5.5 ㎖)에 용해하고, 아르곤 분위기하 탈기하였다. 반응 용액에 10% 탄소상 팔라듐(34 ㎎)를 가하여 수소 분위기하, 실온에서 1 시간 교반하였다. 아르곤 분위기하, 10% 탄소상 팔라듐(37 ㎎)를 추가하여 수소 분위기하, 실온에서 6 시간 교반하였다. 아르곤 치환 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름→클로로포름:메탄올=100:1)에 의해 정제하여 하기 물성치를 갖는 본 발명 화합물(283 ㎎)을 얻었다.

TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR($CDCl_3$): δ 7.61(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.50(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.89(d, J=9.3 Hz, 2H), 6.41(s, 1H), 5.36(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.20(dd, J=7.2, 5.4 Hz, 1H), 4.67-4.60(m, 1H), 4.32(dd, J=9.3, 7.2 Hz, 1H), 3.85-3.57(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.39-1.86(m, 6H), 1.05, 1.02 및 0.97(각각 d, J=6.9 Hz, 총 12H).

## 제제예

### 제제예 1

이하의 각 성분을 통상법에 의해 혼합한 후 타정하고, 1 정 중에 50 ㎎의 활성 성분을 함유하는 정제 100 정을 얻었다.

[표 1]

| | |
|---|---|
| (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드 | 5.0 g |
| 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(붕괴제) | 0.2 g |
| 스테아린산마그네슘(윤활제) | 0.1 g |
| 미결정 셀룰로오스 | 4.7 g |

### 제제예 2

이하의 각 성분을 통상법에 의해 혼합한 후, 용액을 통상법에 의해 멸균하고, 5 ㎖씩 앰플에 충전하고, 통상법에 의해 동결 건조하고, 앰플 1개 중 20 ㎎의 활성 성분을 함유하는 앰플 100 개를 얻었다.

[표 2]

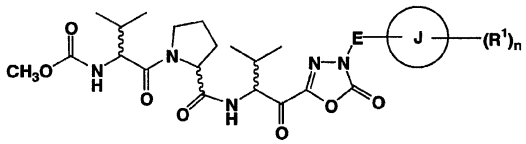
| | |
|---|---|
| (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드 | 2.0 g |
| 만니톨 | 20 g |
| 증류수 | 1,000 ㎖ |

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체 또는 이의 비독성염.

화학식 I



상기 화학식에서, E는 단일 결합 또는 $C_1$-$C_8$ 알킬렌기를 나타내고,

J 고리는 $C_5$-$C_{15}$ 단일환, 이중환, 삼중환식 탄소환, 또는 1 4개의 질소 원자, 1 2개의 산소 원자 및/또는 1 2개의 황 원자를 함유하는 5 18원의 단일환, 이중환 또는 삼중환식 복소환을 나타내고,

$R^1$ 은

(1) $C_1$-$C_8$ 알킬기,

(2) 할로겐 원자,

(3) 니트로기,

(4) 트리플루오로메틸기,

(5) 트리플루오로메톡시기,

(6) 시아노기,

(7) 페닐기,

(8) 테트라졸릴기,

(9) -$NR^2R^3$ 기,

(10) -$OR^4$ 기,

(11) -$SR^5$ 기,

(12) -$COR^6$기, 또는

(13) 할로겐 원자, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 시아노기, 페닐기, 테트라졸릴기, -$NR^2R^3$기, -$OR^4$기, -$SR^5$기, 또는 -$COR^6$기에 의해 치환된 $C_1$-$C_8$알킬기(여기서, $R^2$, $R^3$, $R^4$ 및 $R^5$는 각각 독립하여 수소 원자, $C_1$-$C_4$알킬기, 페닐기 또는 페닐기에 의해 치환된 $C_1$-$C_4$알킬기를 나타내고, $R^6$은 $C_1$-$C_4$알킬기, 페닐기, 페닐기에 의해 치환된 $C_1$-$C_4$알킬기, -$NR^2R^3$기 또는 -$OR^4$기를 나타냄)를 나타내고,

n은 0 또는 1 5의 정수를 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화합물이

(1) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(티오펜-3-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(2) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-벤질-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(3) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-페닐에틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(4) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(3,4-메틸렌디옥시페닐메틸-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(5) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(티오펜-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(6) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로페닐메틸)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(7) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-페닐-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(8) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(9) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-디메틸아미노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(10) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(11) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(12) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(13) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(3-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(14) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(15) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(16) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2,4-디플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(17) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-시아노페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(18) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(19) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-트리플루오로메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(20) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(21) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2,4-디메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(22) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(23) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-에톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(24) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(2,4-디메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(25) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(26) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드,

(27) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-벤질옥시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드, 또는

(28) (메톡시카르보닐)-L-발릴-N-[(1S)-([3-(4-히드록시페닐)-1,3,4-옥사디아졸린-2-온-5-일]카르보닐)-2-메틸프로필]-L-프롤린아미드인 것인 화합물.

청구항 3.

제1항의 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체 또는 이들의 비독성염을 유효 성분으로서 함유하는 엘라스타제 억제제.

청구항 4.

제1항의 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사디아졸린-2-온 유도체 또는 이들의 비독성염을 유효 성분으로서 함유하는 엘라스타제에 의한 엘라스틴 분해, 콜라겐 섬유의 분해 및/또는 프로테오글리칸 분해의 이상 항진에 기인하는 질환의 치료 및/또는 예방제.

청구항 5.

제4항에 있어서, 질환이 폐기종, 만성 폐색성 폐질환, 만성 관절 류머티스, 아테롬성 동맥 경화, 성인 호흡 곤란증(ARDS), 사구체 신염, 심근경색, 궤양성 대장염 또는 치근막병인 것인 질환의 치료 및/또는 예방제.