(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7] C07D 263/20 A61K 31/42		(45) 공고일자	2001년02월15일
		(11) 등록번호	10-0281775
		(24) 등록일자	2000년11월21일
(21) 출원번호	10-1994-0703964	(65) 공개번호	특1995-0701327
(22) 출원일자	1994년11월07일	(43) 공개일자	1995년03월23일
번역문제출일자	1994년11월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/03570	(87) 국제공개번호	WO 93/23384
(86) 국제출원일자	1993년04월21일	(87) 국제공개일자	1993년11월25일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남		
(30) 우선권주장	7/880432 1992년05월08일 미국(US)		

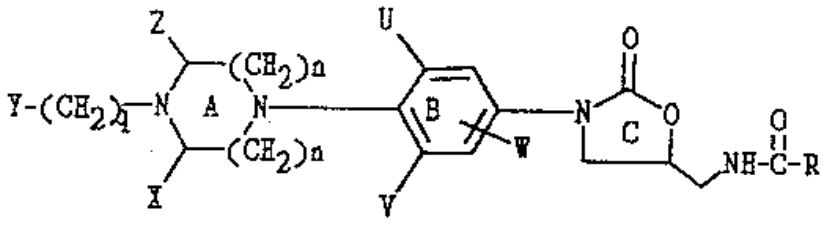
(73) 특허권자	파마시아 앤드 업존 캄파니 로렌스 티. 마이젠헬더 미국 미시간주 칼라마주
(72) 발명자	더글라스케이.허친슨 미합중국 미시간 49001 칼라마쭈 아파트먼트 613 이스트캔들위크 109 스티븐조셉브릭크너 미합중국 미시간 49002 포테이지 도그우드 드라이브 1304 마이클로버트바바카인 미합중국 미시간 49001 칼라마쭈 마일즈 애비뉴 1216 로날드비.갬밀 미합중국 미시간 49002 포테이지 플레즌트 뷰 드라이브 6704 마히스트브이.파텔 미합중국 미시간 49009 칼라마쭈 마플 리프 애비뉴 6367
(74) 대리인	김영, 김창세, 장성구

심사관 : 이태영

(54) 치환된 디아진 잔기를 함유하는 옥사졸리디논 항균제

요약

본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다;



상기식에서,

Y는 a) -수소,

b) $-C_{1-6}$알킬 또는 -아릴,

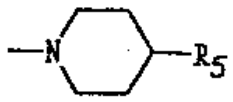
c) -OH, $-O-C_{1-6}$알킬, -O-비닐, -O-페닐, $-O-C(O)-C_{1-6}$알킬, -O-C(O)-페닐(상기페닐은 1 내지 3개의 F, Cl, $-OCH_3$, -OH, NH_2 또는 C_{1-4}알킬로 치환될 수 있다) 또는 $-O-C(O)-O-CH_3$,

d) $-S-C_{1-6}$알킬,

e) $-SO_2-C_{1-6}$알킬, $-SO_2-N(R^3)_2$ (여기서, R^3은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬 또는 페닐(상기 페닐은 1 내지 3개의 F, Cl, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 또는 C_{1-4}알킬로 치환될 수 있다)이다),

f) $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-O-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-N(R^3)_2$, $-C(O)-CH(R^4)N(R^3)_2$, 또는 $-C(O)-CH(R^4)NH-C(NH)-NH_2$(여기서, R^4는 아미노산 측쇄이다),

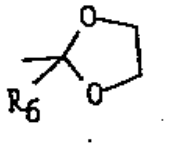
g) $-N(R^3)_2$, $-N(CH_2)_m$(여기서, m은 2 내지 6이고, 질소 원자와 함께 사이클릭 구조를 형성하고, 하나 이상의 탄소 원자가 S, O 또는 NR^3로 치환될 수 있다), 또는



(여기서, R^5는 OH, OCH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CO_2CH_3 또는 $CO_2C_2H_5$이다),

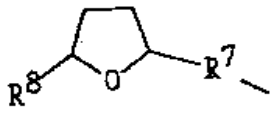
h) $-C(CH_3)=N-OR$,

i)



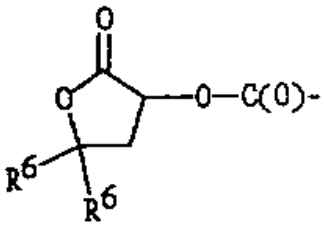
(여기서, R^6는 CH_3 또는 수소이다),

j)

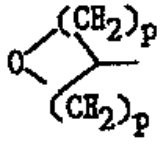


(여기서, R^7은 CH_2 또는 C(O)이고, R^8은 -H 또는 =O이다),

k)

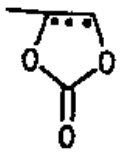


l)



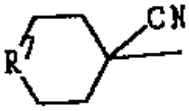
(여기서, p는 1 또는 2이다)

m)



,

n)



(여기서, R^7은 O, S, S(O), SO_2, CH_2, NH, NCH_3, NC_2H_5, NCHO, $NCOCH_3$ 또는 NCO_2CH_3이다);

상기 C_{1-6}알킬은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, OR^1, CO_2R^1, CN, SR^1, 또는 R^1(이때, R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)으로 치환될 수 있으며;

X 및 Z는 독립적으로 C_{1-6}알킬, C_{3-12}사이클로알킬 또는 수소이거나, 또는 함께 C_{0-3} 가교 그룹을 형성하고, 바람직하게는 X 및 Z은 수소이고;

U, V 및 W는 독립적으로 C_{1-6}알킬, F, Cl, Br, 수소 또는 하나 이상의 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 C_{1-6}알킬이며, 바람직하게는 U 및 V는 F이고, W는 수소이며,

R은 수소, C_{1-12}알킬, C_{3-12}사이클로알킬, C_{1-6}알콕시 또는 하나이상의 F, Cl, Br, I 또는 OH로 치환된 C_{1-6}알킬이고,

q는 0 내지 4이다.

N-아릴 고리에 결합된 치환된 디아진 잔기를 갖는 옥사졸리디논 유도체는 많은 인간 및 동물의 병원체, 예를 들면 내번식성 포도상구균 및 연쇄상구균 뿐만 아니라 박테로이드즈 및 클로스트리듐 종과 같은 혐기성 미생물 및 결핵균 및 조형 결핵균과 같은 내산성 미생물에 대해 효과적이고 유용한 항균제이다.

명세서

[발명의 명칭]

치환된 디아진 잔기를 함유하는 옥사졸리디논 항균제

[발명의 배경]

본 발명은 N-아릴 고리에 결합된 치환된 디아진 잔기를 갖는 옥사졸리디논 유도체를 개시하고 있다. 상기 화합물은 많은 인간 및 동물의 병원체, 예를 들면 복합내성 포도상구균 및 연쇄상구균 뿐만 아니라 박테로이데스 및 클로스트리디아 종과 같은 혐기성 미생물 및 결핵균 및 조형 결핵균과 같은 내산성 미생물에 대해 효과적이고 유용한 항균제이다. 상기 화합물은 AIDS 감염의 원인균으로 공지된 혐기성 미생물에 대해 효과적이기 때문에 특히 유용하다.

[정보 개시 내용]

PCT/US89/03548 출원에는 항균제로 유용한 5'-인돌리닐-5β-아미도메틸옥사졸리디논, 3-(융합된 고리 치환된)페닐-5β-아미도메틸옥사졸리디논, 및 3-(질소 치환된)-페닐-5β-아미도메틸옥사졸리디논이 개시되어 있다.

각종 옥사졸리디논을 개시하고 있는 기타 참고 문헌에는 미합중국 특허 제 4,801,600호, 제 4,921,869호, 그레고리 더블유. 에이.(Gregory W.A.)등의 문헌[J. Med. Chem., 32, 1673-81(1989)]; 그레고리 더블유. 에이.등의 문헌[J. Med. Chem., 33,2569-78(1990)];왕 씨.(Wang C.)등의 문헌[Tetrahedron, 45, 1323-26(1989)]; 및 브리텔리(Brittelli)등의 문헌[J. Med. Chem., 35, 1156(1992)]을 들 수 있다.

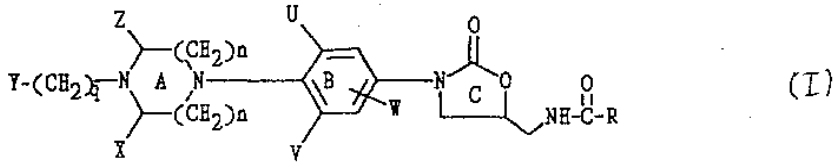
유럽 특허원 제 352,781호에는 페닐 및 피리딜 치환된 페닐옥사졸리디논을 개시하고 있다.

유럽 특허원 제 316,594 호에는 3-치환된 스티릴 옥사졸리디논을 개시하고 있다.

유럽 특허원 제 312,000호에는 페닐메틸 및 피리디닐메틸 치환된 페닐 옥사졸리디논을 개시하고 있다.

[발명의 개요]

한 양태에서, 본 발명은 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다:



(Ⅰ)

상기 식에서,

Y는 a) -수소,

b) -C_{1-6}알킬 또는 -아릴,

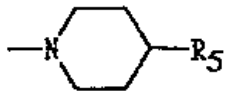
c) -OH, -O-C_{1-6}알킬, -O-비닐, -O-페닐, -O-C(O)-C_{1-6}알킬, -O-C(O)-페닐(상기 페닐은 1 내지 3개의 F, Cl, -OCH_3, -OH, NH_2 또는 C_{1-4}알킬로 치환될 수 있다) 또는 -O-C(O)-O-CH_3,

d) -S-C_{1-6}알킬,

e) -SO_2-C_{1-6}알킬, -SO_2-N(R^3)$_2$(여기서, R^3은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬 또는 페닐(상기 페닐은 1 내지 3개의 F, Cl, -OCH_3, -OH, NH_2 또는 C_{1-4}알킬로 치환될 수 있다)이다),

f) -C(O)-C_{1-6} 알킬, -C(O)-O-C_{1-6} 알킬, -C(O)-N(R^3)$_2$, -C(O)-CH(R^4)N(R^3)$_2$, 또는 -C(O)-CH(R^4)NH-C(NH)-NH_2(여기서, R^4는 아미노산 측쇄이다),

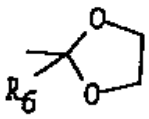
g) -N(R^3)$_2$, -N(CH_2)$_m$(여기서, m은 2 내지 6이고, 질소 원자와 함께 사이클릭 구조를 형성하고, 하나 이상의 탄소 원자가 S, O 또는 NR^3로 치환될 수 있다), 또는



(여기서, R^5는 OH, OCH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CO_2CH_3 또는 $CO_2C_2H_5$이다),

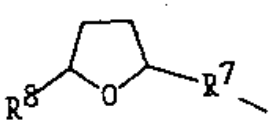
h) -C(CH_3)=N-OR,

i)



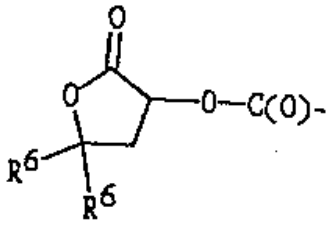
(여기서, R^6는 CH_3 또는 수소이다),

j)

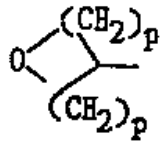


(여기서, R^7은 CH_2 또는 C(O)이고, R^8은 -H 또는 =O 이다),

k)



l)

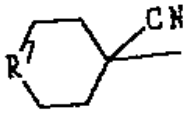


(여기서, p는 1 또는 2이다)

m)



n)



(여기서, R^7은 O, S, S(O), SO_2, CH_2, NH, NCH_3, NC_2H_5, NCHO, $NCOCH_3$ 또는 NCO_2CH_3이다)이고; 상기 C_{1-6}알킬은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, OR^1, CO_2R^1, CN, SR^1, 또는 R^1(이때, R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)으로 치환될 수 있으며;

X 및 Z은 독립적으로 C_{1-6}알킬, C_{3-12}사이클로알킬 또는 수소이거나 또는 함께 C_{0-3}가교 그룹을 형성하고, 바람직하게는 X 및 Z은 수소이고;

U, V 및 W는 독립적으로 C_{1-6}알킬, F, Cl, Br, 수소 또는 하나 이상의 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 C_{1-6}알킬이며, 바람직하게는 U 및 V는 F이고, W는 수소이며,

R은 수소, C_{1-12}알킬, C_{3-12}사이클로알킬, C_{1-6}알콕시 또는 하나 이상의 F, Cl, Br, I 또는 OH로 치환된 C_{1-6}알킬이고,

q는 0 내지 4이다.

상기 일반식(Ⅰ)에서, U 및 V는 F이고 W는 수소이거나 또는 U는 F이이고 V 및 W는 수소인 화합물이 바람직하다. Y의 바람직한 형태는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 벤질, 페닐, 피리딜, 아세틸, 디플루오로아세틸, 하이드록시아세틸, 벤조일, 메톡시 카보닐, 에톡시 카보닐, 2-클로로에톡시 카보닐, 2-하이드록시에톡시 카보닐, 2-벤졸록시에톡시 카보닐, 2-메톡시에톡시 카보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시 카보닐, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 카보메톡시메틸, 2-카보메톡시에틸, 2-플루오로에톡시카보닐, 벤질옥시 카보닐, 3급-부톡시 카보닐, 메틸 설포닐, 페닐 설포닐 또는 파라톨루엔설포닐이고, 보다 바람직한 형태는 메톡시 카보닐 또는 시아노메틸이다. 또한, R이 메틸, H, 메톡시 또는 $CHCl_2$ 이고 n이 1인 경우도 바람직하다. 일반식(Ⅰ)의 화합물은 옥사졸리디논 고리의 C5에서 S-배위를 갖는 광학적으로 순수한 거울상 이성질체인 것이 또한 바람직하다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기와 같다;

(a) 4-(4-(5-아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1 -피페라진카복실 산, 메틸 에스테르;

(b) 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 에틸 에스테르;

(c) 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르;

(d) N-((2-옥소-3-(4-(4-(페닐카보닐)-1-피페라지닐)페닐)-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(e) N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-시아노에틸)-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소 -5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(f) N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-하이드록시에틸)카보닐-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(g) N-((3-(4-(3-플루오로-4-((페닐카보닐)-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(h) 4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-메톡시에틸 에스테르;

(i) 4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진아세토니트릴;

(j) (+/-)-N-[[3-[4-[4-(1,4-디옥소펜틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2 -옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]-아세트아미드;

(k) (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소 -5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드; 또는

(l) (S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

보다 바람직한 화합물은

(a) 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르; 및

(i) 4-[4-[5-(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐
]-1-피페라진아세토니트릴이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 일반식(Ⅰ)의 화합물의 효과량을 세균 감염을 치료하고자 하는 온혈 동물에게 투여함으로써 온형 동물의 세균 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화합물의 일일 투여량은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100㎎/체중㎏, 보다 바람직하게는 약 3.0 내지 약 50㎎/체중㎏이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 상기 정의된 바와 같은 일반식(Ⅰ)의 화합물의 디아지닐 옥사졸리디논을 개시하고 있다. 상기 화합물은 많은 인간 및 동물의 병원체, 예를 들면 복합내성 포도상구균 및 연쇄상구균 뿐만 아니라 박테로이데스 및 클로스트리디아 종과 같은 혐기성 미생물 및 결핵균 및 조형 결핵균과 같은 내산성 미생물에 대해 효과적이고 유용한 항균제이다.

상기 정의에 대하여, C_{1-6} 또는 C_{1-12}알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실등 및 그의 이성질체이다.

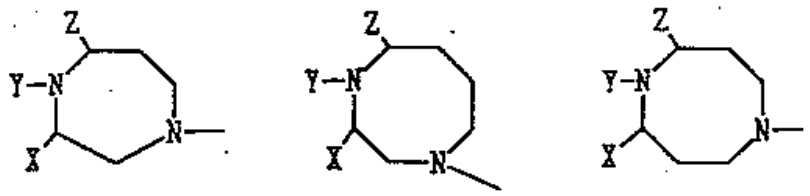
사이클로알킬은 3 내지 12개의 탄소원자로 이루어진 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등 및 그의 이성질체이다.

알콕시는 산소 원자에 결합된 1 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 메톡시, 에틸옥시, 부틸옥시 등 및 그의 이성질체이다. 또한, 어떤 경우에는, 화합물의 명명법에 따라 알킬 에스테르로 명명된 알콕시카보닐로 기재되어 있다(예를 들면, 메톡시 카보닐 및 메틸 에스테르).

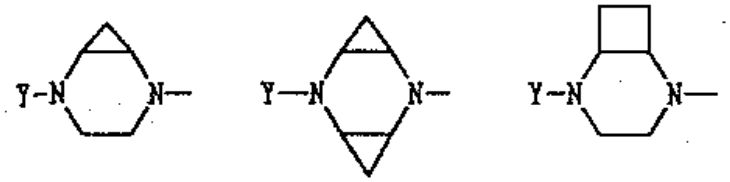
아릴은 하나 이상의 F, Cl, Br, I, OR^1, CO_2R^1, CN, SR^1, 또는 R^1(이때, R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)으로 임의로 치환될 수 있는 페닐, 피리딜 또는 나프틸 잔기로서 정의된다.

약학적으로 허용되는 염이란 용어는 본 발명의 화합물을 투여하는데 유용한 염을 뜻하며, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 락테이트, 메실레이트, 말리에이트, 말레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 시트르 산, 2-하이드록시에틸 설포네이트, 푸마레이트 등을 포함한다. 이러한 염은 수화된 형태일 수 있다.

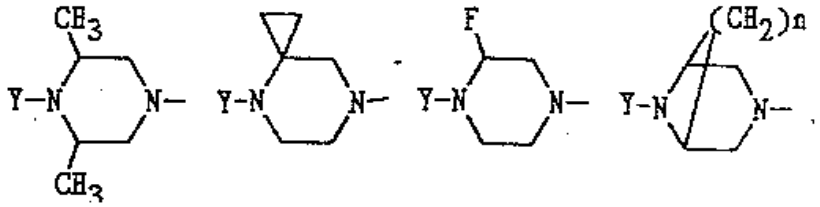
고리 A는 6 내지 8개의 원자를 가질 수 있으며, 보다 큰 고리는 각 질소 원자 사이에 2 또는 3개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들면:



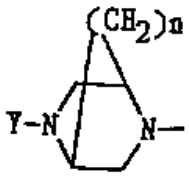
보다 큰 고리의 경우, 고리는 결합되어 하기 실례에 나타난 바와 같이 비사이클릭 시스템을 형성할 수 있다:



고리 A가 6개의 원자를 갖는 경우, 고리는 하기 실례에 나타난 바와 같이 X 및 Z 위치에서 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 플루오로 그룹, 또는 결합 알킬 그룹으로 임의로 치환될 수 있다:



상기 실례외에도, 다른 비사이클릭 시스템은 또한 다른 실례로서 나타난다:



고리 B는 비치환되거나 또는 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소 또는 브롬으로 치환될 수 있다. 따라서, 고리 B상의 그룹 U,V, 및 W는 독립적으로 다양한 치환 패턴에서 수소 원자 또는 할로겐 원자일 수 있다.

고리 A의 질소 원자 상의 그룹 Y는 시판되고 있는 시약으로부터 표준 방법(하기에 기재되어 있음)에 의해 도입될 수 있다. 바람직하게, Y는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 벤질, 페닐, 피리딜, 아세틸, 디플루오로아세틸, 하이드록시아세틸, 벤조일, 메톡시 카보닐, 에톡시 카보닐, 2-클로로에톡시 카보닐, 2-하이드록시에톡시 카보닐, 2-벤졸록시에톡시 카보닐, 2-메톡시에톡시 카보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시 카보닐, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 카보메톡시메틸, 2-카보메톡시에틸, 2-플루오로에톡시카보닐, 벤질옥시 카보닐, 3급-부톡시 카보닐, 메틸 설포닐, 페닐 설포닐 또는 파라-톨루엔설포닐이고, 보다 바람직하게는 메톡시 카보닐 또는 시아노메틸이다.

R 치환제는 메틸이 바람직하지만, H, 메톡시 또는 $CHCl_2$일 수 있다.

상기 부류중 가장 바람직한 화합물은 옥사졸리디논 고리의 C5위치에서 (S)-배위를 갖는 광학적으로 순수한 거울상 이성질체로 제조될 것이다.

여러 비대칭 방법들중 하나에 의해, 또는 다른 방법으로 디벤조일 타르트레이트 또는 10-캄포르설폰산과 같은 적당한 광학적 활성이 있는 산과 함께 중간체 아민(12)(실시예 1에 기재되고 도식 1에 나타난 바와 같다)으로 부터의 염의 선택적 결정화한 후 광학적으로 순수한 아민을 얻기 위해 염기로 처리하여 라세미 혼합물중 분리함으로써 광학적으로 순수한 물질을 얻을 수 있다.

광학적으로 순수한 물질의 제조 방법에 대한 또다른 경로는 도식에 기재된 경로와 상이한 경로를 따른다. 헤르베(Herweh) 및 코프만(Kauffmann)(Tetrahedron Letters 1971, 809)의 조건하에서, 시판되고 있는 3-플루오로페닐이소시아네이트를 시판되고 있는 (R)-글리시딜부티레이트로 처리하여 옥사졸리디논 고리의 5-위치에서 필수적인 (S)-형태를 갖는 광학적으로 순수한 형태의 상응하는 옥사졸리디논을 수득한다. 메탄올중 탄산 칼륨 또는 메탄올중 메톡시화 나트륨으로 처리하여 부티레이트 그룹을 제거하여 상응하는 알콜을 수득하고 이를 메실레이트와 같이 표준 방법에 이어 나트륨 아지드로 치환시킴으로써 유도하여 아지도메틸 옥사졸리디논을 수득한다. 수소화에 의해 아지드를 환원시킨 후 생성 아민을 아세트산 무수물 및 피리딘으로 처리함으로써 아실화하여 중요한 광학적 활성이 있는 아세틸아미노메틸 옥사졸리디논을 수득한다. 피페라진 잔기를 제조하는데 아세틸아미노메틸 옥사졸리디논이 필요하다. 플루오로옥사졸리디논 유

도체를 질화시켜 옥사졸리디논 고리의 질소 원자에 대해 파라 위치에서 및 고리의 불소 원자에 대해 오르토위치에서의 니트로 그룹이 주로 얻어질 것이다. 수소화에 의해 니트로 그룹을 환원시켜 상응하는 아닐린 유도체를 수득하고 디글림을 환류시키면서 탄산 칼륨의 존재하에 비스(2-클로로에틸)아민 하이드로클로라이드로 처리하여 광학적 활성이 있는 피페라진 유도체 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐))페닐-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)-아세트아미드(22)(이는 본 개시 내용중 몇몇 실시예의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다)를 수득한다.

이러한 화합물은 경구 투여 및 비경구 투여에 의해 인간 및 기타 온혈 동물의 세균 감염을 치료하는데 유용하다. 일반식(Ⅰ)의 화합물중, 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23) 및 4-[4-[5-(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진아세토니트릴이 가장 활성이 있으므로 바람직하다. 이들은 고리 A가 피페라진 잔기인 일반식(Ⅰ)의 실례이다.

본 발명의 약학적 조성물은 표준 방법 및 통상적인 방법을 이용하여 본 발명의 일반식(Ⅰ)의 화합물을 고체 또는 액체인 약학적으로 허용되는 담체 및 임의로 약학적으로 허용되는 면역 보강제 및 부형제를 혼합하여 제조할 수 있다. 고체 형태의 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세제 및 좌약을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 방향제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 정제 붕해제 및 캡슐화제로서 작용할 수 있는 적어도 하나의 물질일 수 있다. 불활성 고체 담체는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 당, 락토즈, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈 물질, 저용점 왁스, 코코아 버터등을 포함한다. 액체 형태의 조성물은 용액, 현탁액 및 유화액을 포함한다. 예를 들면, 물 및 물-프로필렌 글리콜과 물-폴리에틸렌 글리콜 시스템중에 용해된, 임의로 적합한 통상적인 착색제, 방향제, 안정화제 및 증점제를 함유하는 본 발명의 화합물 용액을 제공할 수 있다.

바람직하게는, 통상적인 방법을 이용하여 약학적 조성물을 효과량 또는 적당량의 활성 성분, 즉 본 발명에 따른 일반식(Ⅰ)의 화합물을 함유하는 단위 투여 형태로 제공한다.

약학 조성물 및 그의 단위 투여 형태중 활성 성분, 즉 본 발명에 따른 일반식(Ⅰ)의 화합물의 양은 특정 용도, 특정 화합물의 효능, 목적하는 농도에 따라 변할 수 있거나 또는 광범위하게 조절할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분의 양은 조성물중 0.5중량% 내지 90중량%범위일 수 있다.

온혈 동물에서의 세균 감염을 치료하거나 또는 투병하기 위한 치료 용도에 있어서, 동물 치료시 항균 효과적인 활성 성분의 농도, 즉 양 또는 혈액량을 얻어 유지하기 위한 투여량으로 화합물 또는 그의 약학 조성물을 경구 및/또는 비경구 투여한다. 일반적으로, 활성 성분의 이러한 항균 효과량은 약 0.1 내지 약 100, 보다 바람직하게는 약 3.0 내지 약 50㎎/체중㎏/일 범위일 것이다. 투여량은 환자의 필요 조건, 치료할 세균 감염의 중증도 및 사용한 특정 화합물에 따라 변할 수 있음을 알 것이다. 또한, 투여된 초기 투여량이 상한계 이상으로 증가하여 목적하는 혈액량에 신속히 이르거나 또는 초기 투여량이 최적량보다 적을 수 있고 일일 투여량은 특정 상황에 따라 변하는 치료 과정중에 점차적으로 증가할 수 있음을 알게 된다. 경우에 따라, 일일 투여량은 여러회 투여, 예를 들면 하루에 2 내지 4회로 분할할 수 있다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물은 비경구적으로, 즉 주사(예를 들면; 정맥내 주사) 또는 기타 비경구적 투여 경로로 투여한다. 비경구적 투여용 약학 조성물은 약 3.5-6의 pH를 갖는 적당히 완충된 등장성 용액을 제공하도록 주사용 물 및 완충제와 같은 약학적으로 허용되는 액체 담체중에 용해된 가용성 염(산부가 염 또는 염기 염) 형태로 일반식(I)에 따른 화합물을 약학적으로 허용되는 양으로 함유하는 것이 일반적이다. 적합한 완충제의 실례는 삼나트륨 오르토포스페이트, 중탄산 나트륨, 시트르산 나트륨, N-메틸글루카민, L(+)-리신 및 L(+)-아르기닌을 들 수 있으며 몇몇 대표적인 완충제만 나타낸 것이다. 일반식(I)에 따른 화합물은 약 1㎎/㎖ 내지 약 400㎎/㎖범위의 약학적으로 허용되는 주사가능한 농도를 제공하기에 충분한 양으로 담체중에 용해될 것이다. 생성된 액체 약학 조성물을 투여하여 상기 언급한 항균효과량의 투여량을 얻을 것이다. 본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물은 고체 및 액체 형태로 경구적으로 투여하는 것이 유리하다.

뮤린 평가(Murin Assay) 방법을 이용하여 생체내 항균 활성을 시험하였다. 암컷 마우스 그룹(각각 18 내지 20g의 마우스 6마리)에 사용하기 직전에 4% 브류워 이스트(황색 포도상 구균)가 있는 뇌 심장 침출물 또는 뇌 심장 추출물(연쇄상 구균)에 녹여 현탁시킨 세균을 복강내 주사하였다. 경구 삽관 또는 피하 경로에 의해 감염된 지 1시간 및 5시간 후에 약제당 6회 투여량의 항생 치료제를 투여하였다. 6일 동안 일일 생존 여부를 조사하였다. 사망율을 기초로 한 ED_{50}은 프로빗 분석을 이용하여 계산하였다. 본 발명의 화합물은 잘 알려진 비교용 항균제와 비교하였다. 상기 데이타는 표 1에 나타나 있다.

[표 1]

실시예 1 내지 5의 생체내 활성도

미생물	UC #	ED_{50}, PO(mg/kg)	비교용, ED_{50}, SC(mg/kg)
황색 포도상구균	9213	실시예 1 3.8	반코마이신1.8 (Vancomycin 1.8)
		실시예 3 10.4	반코마이신1.8
		실시예 5 10.0	반코마이신4.2
		실시예 6 12.0	반코마이신2.5
		실시예 7 12.0	반코마이신0.9
		실시예 10 9.4	반코마이신1.9
		실시예 36 7.9	반코마이신1.7
		실시예 37 12.6	반코마이신1.9
황색 포도상구균	9271	실시예 1 4.0	반코마이신5.9
황색 포도상구균	6685	실시예 1 4.0	시프로플록사신6.6 (Ciprofloxacin 6.6)
화농성 포도상구균	152	실시예 1 2.3	클린다마이신2.6 (Clindamycin 2.6)

표 1에서, 나타낸 실시예의 각각의 화합물은 하기와 같다:

실시예 1: 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23);

실시예 3: 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르;

실시예 5: N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-시아노에틸)-1-피레라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

실시예 6: 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 2-하이드록시에틸 에스테르;

실시예 7: N-((3-(4-3-플루오로-4-((페닐카보닐)-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

실시예 10: (+/-)-N-[[3-[4-[4-(1,4-디옥소펜틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]-아세트아미드;

실시예 36: (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드; 또는

실시예 37: (S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23) 및 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 에틸 에스테르(24)의 제조방법에 대한 일반적인 방법은 실시예 1 및 2에 각각 기재되어 있을 뿐만 아니라 하기 도식 1 및 2에 나타나 있다.(사용한 화합물은 간략히하기 위해 도식에서 화학명 뒤의 번호로 확인된다.) 시판되고 있는 디플루오로니트로벤젠(2)은 과량의 피페라진으로 처리하여 치환 생성물(3)을 수득한다. 3급-부톡시 카보닐(BOC) 유도체로 보호하여 화합물(4)를 수득한 후, 암모늄 포르메이트-Pd/C시약 시스템으로 니트로 그룹을 환원시켜 아닐린 유도체(5)를 수득한다. 화합물(5)를 보호하여 방법(7)에 나타난 바와 같이 알릴화한 벤질옥시카보닐(CBZ) 유도체(6)를 수득하였다. 켈리 (Kelly) 및 반리닌(VanRheenen)의 [Tetrahedron Letters, 1973(1976)]의 방법을 이용하여 화합물(7)을 오스밀화하여 디올(8)을 수득하여 아세토니트릴을 환류시키며 탄산 칼륨으로 처리하여 환화시켜 옥사졸리디논(9)을 수득하였다. 통상적인 조건하에 화합물 (9)을 메실화하여 메실레이트(10)를 수득하고 이를 나트륨아지드로 치환하여 아지드(11)를 형성하였다. 아지드(11)를 Pd/C상에서 수소화에 의해 환원시켜 아민(12)을 수득하고 이를 동일 반응계 내에서 아세트산 무수물 및 피리딘으로 아실화하여 BOC-보호된 옥사졸리디논 중간체 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 1,1-디메틸

에틸 에스테르(21)를 수득하였다.

트리플루오로아세트산으로 탈보호하여 유사 방법에 대한 중요 중간체, N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드(22)를 수득하였다. 화합물(22)을 바람직하게는 스코튼-바우만(Schotten-Baumann) 조건($NaHCO_3$/아세톤-물)하에 메틸 클로로포르메이트 또는 에틸 클로로포르메이트로 처리하여 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실산, 메틸 에스테르(23) 및 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실산, 에틸에스테르(2 4)를 각각 수득하였다.

상기 설명되고 실시예 1에 기재된 경로를 이용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있지만, 덜 효율적인 경로를 이용하는 N-((2-옥소-3-(4-(4-((페닐카보닐)-1-피페라지닐)페닐)-5-옥사졸리디닐)메틸 아세트아미드(20) 및 4-(4-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(19)와 같은 기타 본 발명의 화합물을 제조하는 중간체를 제조할 수 있다. 예를 들면, 도식 I의 디올(8)에 대한 제조 방법과 동일한 방법으로 피페라진 및 p-플루오로니트로벤젠으로 제조한 디올(13)을 동일한 출발 물질 및 비스-유도된 물질에 더하여 메실 클로라이드 또는 토실 클로라이드 1 당량으로 처리하여 모노-유도된 물질(14)을 수득하였다. 메실레이트(14a) 또는 토실레이트(14b)를 크로마토그라피 단리한 후, 상기 물질중 하나를 나트륨 아지드로 처리하여 아지도 알콜(15)을 수득하였다. 화합물(15)을 환화작용을 하는 염기로 처리하여 옥사졸리디논(16)을 수득하여 이를 실시예 1에 기재된 1-포트 환원-아실화 방법에 의해 아세트아미드 유도체(17)로 전환시킬 수 있다. 나타난 바와 같이, 화합물(17)의 용매적 탈보호에 의해 N-((2-옥소-3-(4-(1-피페라지닐)페닐)-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드(18)를 수득한 후 이를 아실화하여 2개의 비플루오르화 유사 화합물, 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(19) 및 N-((2-옥소-3-(4-(4-(페닐카보닐)-1-피페라지닐)페닐)-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드(20)를 형성할 수 있다.

4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23) 및 4-(4-(5-(아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실산, 에틸 에스테르(24) 유사 화합물의 제조 방법은 피페라진 대신 기타 사이클릭 야민을, 화합물(2)대신 기타 니트로벤젠 유도체를 사용하거나 또는 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드(22)(또는 그의 유사 화합물)를 기타 아실화제 또는 알킬화제로 처리함으로써 간단히 수행될 수 있다.

[실시예 1]

4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23)

(a) 1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페라진 (3)의 제조 방법:

150㎖의 아세토니트릴중 12.0g(75.42mmol)의 3,4-디플루오로니트로벤젠(2) 용액을 16.24g(188.6mmol)의 피페라진으로 처리한 후 3 시간동안 환류시키며 가온시켰다. 상기 용액을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 200㎖의 물로 희석하고 에틸 아세테이트(3×250㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 (200㎖) 및 포화 NaCl용액(200㎖)으로 추출한 후 건조시켰다(Ns_2SO_4). 상기 용액을 진공에서 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하여 적어도 분획물이 용출될 때까지 초기에 디클로로메탄으로 용출시킨 후, 2%(v/v) 메탄올-클로로포름에 이어 10%(v/v) 메탄올-클로로포름으로 용출시켜 230 내지 400 메쉬 실리카겔 450g상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 13.83g(81%)의 목적하는 피페라진 유도체(3)를 수득하였다(융점=68.5-71℃).

(b) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페라진(4)의 제조 방법:

110㎖의 테트라하이드로푸란중 12.0g(53.29mmol)의 니트로 유도체(3) 용액을 110㎖의 테트라하이드로푸란중 14.53g(66.61mmol)의 디-3급-부틸디카보네이트 용액으로 적가처리하였다. 첨가한 후, 상기 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 진공에서 농축시키고 잔사를 헥산중 20%(v/v) 에틸 아세테이트, 헥산중 30%(v/v) 에틸 아세테이트 및 최종적으로 헥산중 50%(v/v) 에틸 아세테이트로 용출시켜 230 내지 400 메쉬 실리카겔 450g상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 황색 고체 형태로 16.6g(96%)의 BOC 유도체(4)를 수득하였다(융점=151-153.5℃).

(c) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-(2-플루오로-4-아미노페닐)피페라진(5)의 제조 방법:

30㎖의 메탄올 및 20㎖의 테트라하이드로푸란중 1.73g(5.32mmol)의 니트로 화합물(4) 및 10㎖의 에틸 아세테이트 용액을 1.68g(26.59mmol)의 암모늄 포르메이트 및 200㎎의 10%탄소상 팔라듐으로 처리하였다. 즉시 기체 방출이 명백해졌고 약 30분 후에 가라앉았다. 상기 혼합물을 밤새 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하고 필터 케이크를 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 물(2×30㎖) 및 포화 NaCl용액(30㎖)로 추출하였다. 건조(Na_2SO_4)시키고 진공에서 농축시켜 다음 단계에서 그대로 사용하기에 충분히 순수한 1.6g(약 100%)의 아민(5)을 갈색 고체 형태로 수득하였다.

(d) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-(2-플루오로-4-벤질옥시카보닐아미노)피페리진(6)의 제조 방법:

-20℃에서 25㎖의 테트라하이드로푸란중 1.57g(5.32mmol)의 아민(5) 및 806㎎(0.84㎖, 6.65mmol)의 디메틸아닐린 용액을 1.0g(0.84㎖, 5.85mmol)의 벤질 클로로포르메이트로 적가 처리하였다. 상기 용액을 30분 동안 -20℃에서 교반한 후 실온에서 가온시켰다. 상기 혼합물을 125㎖의 에틸 아세테이트로 희석하고 물(2×50㎖) 및 포화 NaCl 용액(50㎖)로 추출하였다. 건조(Na_2SO_4)시키고 진공에서 농축시켜 불균질 물질을 수득하여 이를 실리카겔 상에서 흡착시키고 헥산중 18%(v/v) 에틸 아세테이트, 헥산중 25%(v/v) 에틸 아세테이트에 이어 최종적으로 헥산중 30%(v/v) 에틸 아세테이트로 용출시켜 230 내지 400메쉬 실라카겔 115g 상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 1.15g(50%)의 백색 형태로 CBZ 유도체(6)을 수득하

였다 (융점=150-153℃).

(e) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-(2-플루오로-4-벤질옥시카보닐알릴아미노)피페라진(7)의 제조 방법:

10.2㎖의 디메틸포름아미드중 1.15g(2.68mmol)의 CBZ 유도체(6) 용액을 77㎎ (오일중 60%인 129㎎, 3.21mmol)의 수소화 나트륨으로 처리한 후 20분동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 356㎎(0.26㎖, 2.95mmol)의 알릴 브로마이드로 처리한 후 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 조심스럽게 75㎖의 물로 처리하고, 디에틸 에테르(3×100㎖)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 포화 염화 나트륨 용액(100㎖)으로 추출하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 진공에서 농축시켜 디클로로메탄중에 용해시키고 건조(Na_2SO_4)시켜 불균질 물질을 수득하였다. 진공에서 농축시켜 호박색 오일을 수득하여 헥산중 25%(v/v) 에틸 아세테이트로 용출시켜 230 내지 400메쉬 실리카겔 60g상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 1.12g(90%)의 알릴 유도체(7)을 오일형태로 수득하였다.

(f) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-[2-플루오로-4-벤질옥시카보닐(2,3-디하이드록시프로프-1-일)아미노페닐)피페라진(8)의 제조 방법:

21㎖의 아세톤 및 6.4㎖의 물중 2.18g(4.64mmol)의 알릴 화합물(7) 및 3.26g(27.86mmol)의 N-메틸모르폴린 N-옥사이드 용액을 3급-부틸 알콜중 오스뮴 테트라옥사이드 2.5%(w/v)용액 5㎖로 처리하였다.

생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 0℃에서 냉각시키고 25㎖의 포화 $NaHSO_3$ 용액을 첨가한 후, 15분 동안 0℃에서 교반한 다음 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 혼합물을 50㎖의 물 및 50㎖의 포화 NaCl용액으로 희석한 후 에틸 아세테이트(5×100㎖로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4) 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 상기 물질을 클로로포름중 10%(v/v) 메탄올로 용출시켜 230 내지 400 메쉬 실라카겔 150g 상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 2.0g(86%)의 디올(8)을 회백색의 습기가 있는 경질 포움 형태로 수득하였다.

(g) 3-[3-플루오로-4-(4-3급-부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐]-5-하이드록시메틸-2 -옥사졸리디논(9)의 제조 방법:

20㎖의 아세토니트릴중 2.0g(4.01mmol)의 디올(8) 용액을 1.1g(8.02mmol)의 탄산 칼륨으로 처리한 후 3시간 동안 환류가열하였다. 상기 잔사를 100㎖의 에틸 아세테이트중에 용해시키고 생성 용액을 물(2×50㎖) 및 포화 NaCl용액(50㎖)으로 추출하였다. 건조(Na_2SO_4)시키고 진공에서 농축시켜 오일을 수득하여 이들 디클로로메탄중 20%(v/v) 아세톤으로 용출시켜 230 내지 400메쉬 실리카겔 80g 상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 1.6g(100%)의 백색 고체형태로 옥사졸리디논 (9)을 수득하였다(융점=144-146.5℃).

(h) 3-[3-플루오로-4-(4-3급-부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐]-5-메탄설포닐옥시메틸-2-옥사졸리디논(10)의 제조 방법:

0℃에서 3.8㎖의 디클로로메탄중 375㎎(0.95mmol)의 옥사졸리디논(9) 및 144㎎(0.20㎖, 1.42mmol) 트리에틸아민 용액을 130㎎(0.09㎖, 1.14mmol)의 메탄설포닐 클로라이드로 적가 처리한 후 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 상기 용액을 30㎖의 디클로로메탄으로 희석하고 물(2×25㎖) 및 포화 $NaHCO_3$(25㎖)로 추출하였다. 건조(Na_2SO_4)시키고 진공에서 농축시켜 다음 단계에서 그대로 사용하기에 충분히 순수한 440㎎(98%)의 메실레이트(10)를 백색 고체 형태로 수득하였다.

(i) 3-[3-플루오로-4-(4-3급-부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐]-5-아지도메틸-2-옥사졸리디논(11)의 제조 방법:

22㎖의 아세톤중 440㎎(0.93mmol)의 메실레이트(10)용액을 6.4㎖의 물중 604㎎(9.29mmol)의 나트륨 아지드 용액으로 처리하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 6㎖의 물중 600㎎의 나트륨 아지드 용액을 첨가한 후 18시간 동안 추가로 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 12㎖의 물중 1.2g의 나트륨 아지드 용액을 첨가한 후 24시간 동안 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 60㎖의 물로 희석하고 에틸 아세테이트(3×75)로 추출하였다. 유기층을 합하여 100㎖의 포화 NaCl용액으로 추출한 후 건조시켰다 (Na_2SO_4). 진공에서 농축시켜 다음 단계에서 그대로 사용하기에 충분히 순수한 358㎎(92%)의 아지드(11)를 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점=130.5-132.5℃.

(j) 3-(3-플루오로-4-(4-3급-부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐)-5-아미노메틸-2-옥사졸리디논(12) 및 3-[3-플루오로-4-3급-부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐]-5-아세틸아미노메틸-2-옥사졸리디논(21)의 제조 방법:

200㎖의 에틸 아세테이트 중 1.42g(3.38mmol)의 아지드(11) 용액을 400㎎의 10% 탄소상 팔라듐으로 처리한 후 48시간 동안 대기압하에서 수소화하였다. 생성된 화합물(12)의 에틸 아세테이트 용액을 1.34g(1.37㎖, 16.9mmol)의 피리딘 및 870㎎ (0.80㎖, 8.5mmol)의 아세트산 무수물로 처리한 후 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 1.37㎖의 피리딘 및 0.80㎖의 아세트산 무수물로 처리한 후 추가로 48 시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물(4×50㎖), 1.0M $CuSO_4$ 용액(50㎖) 및 물(50㎖)로 다시 세척하였다. 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 농축시켜 포움을 수득하여 이를 디클로로메탄으로 희석하고 1시간 동안 포화 $NaHCO_3$ 용액과 함께 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4) 진공에서 농축시켜 호박색 오일을 수득하여 이들 디클로로메탄 중 2%(v/v) 메탄올에 이어 디클로로메탄중 5%(v/v) 메탄올로 용출시켜 230 내지 400메쉬 실리카겔 74g 상에서 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 1.19g(81%)의 3-(3-플루오로-4-3급-부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐-5-아세틸아미노메틸-2-옥사졸리디논(21)을 경질 회백색포움 형태로 수득하였다, 융점=162-164℃.

(k) N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)-아세트아미드(22)의 제조 방법:

40㎖의 디클로로메탄중 1.19g(2.73mmol)의 BOC 유도체 3-(3-플루오로-4-3급 -부톡시카보닐피페라진-1-일)페닐)-5-아세틸아미노메틸-2-옥사졸리디논(21) 용액을 15㎖의 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 상기 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후 실온으로 가온시켰고 이때에 반응이 완결되었다. 상기 용액을 진공에서 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였고 대부분의 생성물이 수성층에 남아있음이 명백해졌다. 수성층에 50%NaOH 용액을 첨가하여 상기 층의 pH를 14로 조절하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후 건조시키고(Na_2SO_4) 진공에서 농축시켜 179㎎의 호박색 오일을 수득하였다. 상기 물질을 클로로포름중 10%(v/v) 메탄올에 이어 클로로포름중 15%(v/v)메탄올로 용출시켜 2㎜ 플레이트상에서 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 125㎎(79%)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸-아세트아미드(22)를 회백색 경질포움으로 수득하였다.

(l) 4-(-4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23)의 제조 방법:

0℃에서 1.5㎖의 아세톤 및 0.7㎖의 물중 120㎎(0.36mmol)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)-아세트아미드 및 60㎎(0.71mmol)의 고체 $NaHCO_3$ 용액을 37㎎(30㎕, 0.39mmol)의 메틸 클로로포르메이트로 처리하였다. 상기 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후 20㎖의 물로 희석하였다. 상기 혼합물을 30㎖의 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 물(2×10㎖) 및 포화 $NaHCO_3$(10㎖)로 추출하였다. 이어서 용액을 건조시키고(Na_2SO_4) 진공에서 농축시켜 95㎎의 불순한 생성물을 수득하였다. 상기 물질을 디클로메탄중 33%(v/v) 아세톤에 이어 디클로로메탄중 50%(v/v) 아세톤으로 용출시켜 2㎜ 플레이트를 사용하여 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 81㎎(57%)의 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르(23)를 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점=177-179℃.

[실시예 2]

4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-

피페라진카복실 산, 에틸 에스테르(24)

실시예 1의 단계 a 내지 k에서 따른 방법과 동일한 방법으로 수행하였다. 이어서, 0℃에서 2㎖의 아세톤 및 1㎖의 물중 100㎎(0.30mmol)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)-아세트아미드(23)(상기 단계 k의 생성물) 및 50㎎(0.59mmol)의 고체 $NaHCO_3$ 용액을 35㎎(31㎕, 0.33mmol)의 에틸 클로로포르메이트로 처리하였다. 상기 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 18시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 용액을 30㎖의 물로 희석하고 40㎖의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 30㎖의 물 및 30㎖의 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 건조시키고(Na_2SO_4) 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 클로로포름중 2%(v/v) 메탄올로 용출시켜 2㎜ 플레이트 상에서 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 70㎎(58%)의 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 에틸 에스테르(23)를 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점=224-226℃.

[실시예 3]

4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르

출발 물질 3,4-디플루오로니트로벤젠(2) 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하여 실시예 1의 방법에 따라서, 본 발명의 화합물을 제조하였다.

[실시예 4]

N-((2-옥소-3-(4-4-(페닐카보닐)-1-피페라지닐)페닐)-5-옥사졸리디닐)메틸)-아세트아미드

출발 물질 3,4-디플루오로니트로벤진(2)대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라서, 본 발명의 화합물을 제조하였다.

[실시예 5]

N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-시아노에틸)-1-피페라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드

5㎖의 메탈올 중 75㎎(0.22mmol)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)-아세트아미드(22)(실시예 1의 k부분)용액을 13㎎(17㎕, 0.25mmol)의 아크릴로니트릴로 처리한 후 3시간 동안 환류시키며 가온시켰다. 상기 용액을 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 클로로포름중 5%(v/v) 메탄올로 용출시켜 4㎜플레이트 상에 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 84㎎(97%)의 목적하는 니트릴, N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-시아노에틸)-1-피페라지닐))페닐-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점=125-130℃.

[실시예 6]

4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 2-하이드록시에틸 에스테르

3㎖의 아세톤 및 2㎖의 물중 208㎎(0.25mmol)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드(22)(실시예 1의 k부분)용액을 21㎎(0.25mmol)의 중탄산 나트륨으로 처리한 후 0℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 2㎖의 아세톤중 54㎎(0.25mmol)의 2-벤질옥시에틸 클로로포르메이트 용액으로 처리하였다. 상기 용액을 22시간에 걸쳐 실온으로 가온시킨 후 30㎖의 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3×30㎖) 및 포화 중탄산 나트륨(20㎖)용액으로 추출하였다. 상기 용액을 건조시키고

(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색고체를 수득하였다. 상기 물질을 디클로로메탄중 20%(v/v) 아세톤으로 용출시켜 4㎜ 플레이트상에서 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 113㎎(약 100%)의 클로로포르메이트, 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 2-하이드록시에틸 에스테르를 백색 고체 형태로 수득하였다. 융점=121-123℃. 5㎖의 메탄올중 상기 물질 용액을 35㎎의 10% 탄소상 팔라듐으로 처리한 후 1시간 동안 1기압에서 수소화분해시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 필터 케이크를 메탄올로 세척하였다. 상기 여액을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 클로로포름중 5%(v/v) 메탄올에 이어 클로로포름중 10%(v/v) 메탄올로 용출시켜 2㎜ 플레이트 상에서 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 76㎎(82%)의 하이드록시에틸 클로로포르메이트 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실산, 2-하이드록시에틸 에스테르를 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점=203-206℃.

[실시예 7]

N-((3-(4-(3-플루오로-4-((페닐카보닐)-1-피페라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드

출발 물질 메틸 클로로포르메이트대신 벤조일 클로라이드를 사용하여 100㎎ (0.297㎜ol)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드(22)(실시예 1의 k부분)로부터 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 본 발명의 화합물을 제조하였다. 이러한 방법으로 73㎎(56%)의 N-((3-(4-(3-플루오로-4-((페닐카보닐)-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드를 백색 미세 분말 형태로 수득하였다, 융점=184-187℃.

[실시예 8]

4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-메톡시에틸 에스테르

4㎖의 아세톤 및 2㎖의 물중 75㎎(0.22㎜ol)의 피페라진 유도체(22)용액을 21㎎(0.25㎜ol)의 중탄산 나트륨으로 처리한 후 0℃로 냉각시키고 0.5㎖의 테트라하이드로푸란중 35㎎(0.25㎜ol)의 2-메톡시에틸클로로포르메이트 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 22 시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 상기 혼합물을 30㎖의 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3×20㎖) 및 포화 중탄산 나트륨 용액(20㎖)으로 추출하였다. 수성층을 합하여 에틸 아세테이트(2×20㎖)로 추출하고 유기층을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 디클로로메탄중 20%(v/v) 아세톤에 이어 디클로로메탄중 30%(v/v) 아세톤으로 용출시켜 4㎜ 플레이트상에서 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 92㎎(96%)의 목적하는 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다.

[실시예 9]

4-[4-[5(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진아세토니트릴

4㎖의 아세톤 및 2㎖의 물중 75㎎(0.22㎜ol)의 피페라진 유도체(22)용액을 21㎎(0.25㎜ol)의 중탄산 나트륨으로 처리한 후 0℃로 냉각시켰다. 226㎎(190㎕, 3.0㎜ol)의 새로 증류시킨 클로로아세토니트릴로 처리한 후, 60시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 용액을 35㎖의 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3×20㎖) 및 포화 중탄산 나트륨 용액(20㎖)으로 추출하였다. 수성층을 합하여 에틸 아세테이트 (3×20㎖)로 추출하였다. 수성층을 합하여 에틸 아세테이트(3×20㎖)로 추출하고 유기층을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 클로로포름중 5%(v/v) 메탄올로 용출시켜 4㎜ 플레이트상에서 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 80㎎(96%)의 목적하는 니트릴을 많은 백색 고체 형태로 수득하였다.

[실시예 10]

(+/-)-N-[[3-[4-[4-(1,4-디옥소펜틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸라디닐]메틸]아세트아미드(Y=$MeCO(CH_2)_2CO$-, 모노F, 라세미)

상기 실시예 1(k)의 화합물(0.104g)을 2㎖의 피리딘중 0.041g의 레불린 산, 0.083g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 및 0.005g의 N,N-디메틸아미노피리딘으로 처리하고 상기 혼합물을 20℃에서 2일 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 사용하여 수성 추출작업을 수행하여, 0.139g의 잔사를 수득하였다. 이를 에틸 아세테이트(v/v)중 실리카겔상에서 중간 압력 액체 크로마토그라피로 정제하여 0.118g의 백색 고체를 수득하였다, 융점 148-150℃.

[실시예 11]

N-[[3-[4-[4-(1,4-디옥소펜틸)-1-피페라지닐]-3,5-디플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(S)-(Y=상기와 동일, 디F, 광학적으로 활성)

하기에 기재된 바와 같이 제조한, 피페라진 U-99472의 트리플루오로아세테이트 염을 사용하여 출발하는 것을 제외하곤 실시예 10의 방법과 동일한 방법을 사용하여 0.291g의 염을 수득한 후 중간 압력 액체 크로마토그라피에 이어 예비 TLC (1000㎛, 20% 아세톤/메틸렌 클로라이드, v/v)하여 0.103g의 포움성 백색 고체를 수득하였다, 융점 52-56℃.

[실시예 12]

(+/-)-N-[[3-[4-[4-[(1-옥소-6-옥사-7-페닐)헵틸]-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸)아세트아미드(Y=$PhCH_2O(CH_2)_4CO$-)

레불린 산대신 5-벤질옥시발레르 산(0.074g) 및 0.101g의 상기 실시예 1(k)의 화합물을 사용함을 제외하곤 실시예 10에 대한 일반적인 방법에 따라 수행하여 중간 압력 액체 크로마토그라피(에틸 아세테이트중 10% 메탄올) 한 후 0.130g의 표제 화합물을 수득하였다, TLC R_f=0.24(에틸 아세테이트중 10% 메탄올,

v/v).

[실시예 13]

(+/-)-N-[[3-[4-[4-(1-옥소-5-하이드록시펜틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸)아세트아미드(Y=HO(CH_2)$_4$CO-)

실시예 12의 화합물(66㎎)을 5㎖의 메탄올중에 용해시키고 상기 플라스크를 배기시켜 3배의 질소를 충전시켰다. 상기 혼합물에 0.034g의 팔라듐 블랙을 첨가하고, 상기 플라스크를 배기시켜 3배 용량의 수소를 충전시켰다. 상기 혼합물을 3시간 동안 수소 대기하에 교반한 후 규조토를 통해 여과하고 메탄올로 세척하여 여액을 증발시켰다. 상기 잔사를 클로로포름으로 연마하여 백색 고체가 침전되었고, 이를 수집하여 표제 화합물을 수득하였다, TLC R_f=0.07(에틸 아세테이트중 10% 메탄올, v/v), 융점 171-172℃.

[실시예 14]

N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-[5-R,S-메틸-[(1,3-디옥사-2-옥소)사이클로펜틸]]]-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드, -(5S)(Y=사이클릭 카보네이트, 옥사졸리디논에서 광학적으로 활성이지만, 사이클릭 카보네이트에서 라세미체를 갖는다, 디F)

50분 동안 0℃에서 BOC-피페라진, 디F, 광학적 활성이 있는 화합물(0.094g)을 1.5㎖의 메틸렌 클로라이드중 1.0㎖의 트리플루오로아세트산으로 처리한 후 20℃로 가온시키고, 진공에서 휘발 물질을 제거하여 적색 오일(U-99472)의 트리플루오로아세테이트)을 수득하였다. 상기에 아세토니트릴중 0.036g의 클로로메틸 에틸렌 카보네이트 및 0.069g의 탄산 칼륨을 가하고 상기 혼합물을 1일 동안 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고 진공에서 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 잔사를 실리카겔상에서 크로마토그라피(메틸렌 클로라이드중 5%-10%(v/v)로 구배 용출)에 이어 예비 TLC(메틸렌 클로라이드 중 7% 메탄올)에 의해 정제하여 0.022g의 백색 고체를 수득하였다, 융점 106-111℃.

[실시예 15]

N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(1-옥소-2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드, (S)-(Y=MeOCH_2CO-, 광학적 활성, 디F)

0℃에서 질소 대기하에 3㎖의 메틸렌 클로라이드 및 1.0㎖의 트리에틸아민중 피페라진(0.192g)의 트리플루오로아세테이트 염 용액에 0.071g의 메톡시아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 교반한 후 메틸렌 클로라이드를 사용하여 수성 추출 작업하였다. 유기 층을 건조시키고($MgSO_4$), 5-10㎖로 농축시키고 냉각시켜 고체를 수집하고 에틸 아세테이트로 재결정하여 44㎎의 백색 고체를 수득하였다, 융점 239-241℃.

[실시예 16]

(+/-)-N-[[3-[4-[4-(N-카보벤질옥시)-2-아미노-1-옥소-에틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(Y=PhCH_2O_2C$NHCH_2$CO-, 라세미, 모노F)

실시예 1k의 화합물(0.115g)에 4㎖의 테트라하이드로푸란 및 2㎖의 물중 0.085g의 N-카보벤질옥시글리신을 첨가한 후 그의 pH를 3N염산을 사용하여 약 4로 조절하고 0.203g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 20℃에서 시간 동안 교반한 후 추가로 0.101g의 N-카보벤질옥시글리신 및 0.225g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드를 첨가한 후 2N 수산화 나트륨을 첨가하여 pH를 3 내지 4와 5 범위로 조절한 후 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트로 수성 추출 작업을 한 후, 유기 층을 농축시켜 잔사를 메틸렌 클로라이드 및 메탄올로 농축시켜 정제한 후 메탄올로 연마하여 0.042㎎의 백색 고체를 수득하였다, 융점 189-191℃.

[실시예 17]

(S)-N-[[3-[4-[4-(시아노메틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸-아세트아미드:(U-97665) 하기 단계는 본 발명의 모노-F 치환된 생성물의 제조 방법을 입증해 준다.

(a) (S)-4-[4-[5-(하이드록시메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐

]-1-피페라진카복실 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르(2):

-78℃에서 240㎖의 테트라하이드로푸란중 7.5g(17.5㎜ol)의 CBz 유도체(1) 용액을 헥산중 12.0㎖(1.6M, 19.25㎜ol)의 n-부틸리튬으로 약 3분 동안 적가 처리하였다. 상기 용액을 30분 동안 -78℃에서 교반한 후 2.78g(2.73㎖, 19.25㎜ol)의 순수한 R-(-)-글리시딜 부티레이트를 약 5분 동안 적가한 다음 0℃로 상기 용액을 가온시킨 후 18시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물 및 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 고무상 잔사를 수득하였다. 상기 물질을 첨가한 약간의 헥산과 함께 고온 에틸 아세테이트로 재결정하여 6.4g(93%)의 목적하는 생성물을 수득하였다, 융점 130.5-133℃.

(b) (S)-4-[4-[5-(메탄설포닐옥시메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르(3):

0℃에서 32㎖의 디클로로메탄중 2.88g(7.28㎜ol)의 알콜(2) 용액을 1.29g (1.77㎖, 12.7㎜ol)의 트리에틸아민으로 처리한 후 1.04g(0.70㎖, 9.10㎜ol)의 메탄설포닐클로라이드를 첨가하였다. 상기 용액을 0℃에서 15분동안 교반한 후 디클로로메탄으로 희석하고 물로 추출하였다. 상기 용액을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 다음 단계에서 그대로 사용하기에 충분히 순수한 3.4g(98%)의 메실레이트(3)을 연분홍색 고체 형태로 수득하였다(고 분해 질량 스펙트럼: $C_{20}H_{28}FN_3O_7S$의 계산치:473.1632, 실측치:473.1631).

(c) (S)-4-[4-[5-(아지도메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 1,1-디메

틸에틸 에스테르(4):

400㎖의 디메틸포름아미드중 16.8g(35.5㎜ol)의 메실레이트(3) 용액을 11.5g(177.5㎜ol)의 나트륨 아지드로 처리한 후, 16시간 동안 60℃에서 가온시켰다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 다음 단계에서 그대로 사용하기에 충분히 순수한 14.9g(100%)의 아지드(4)를 연황색 고체 형태로 수득하였다, 융점 101-104℃.

(d) (S)-4-[4-[5-(아세틸아미노메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르(5):

2000㎖의 에틸 아세테이트중 14.92g(35.5㎜ol)의 아지드(4)를 2g의 10% 탄소상 팔라듐으로 처리한 후 24시간 동안 1 기압하에서 수소화하였다. 상기 플라스크를 질소로 수세한 후 14.0g(14.4㎖, 177.5㎜ol)의 피리딘 및 9.1g(8.4㎖, 88.8㎜ol)의 아세트산 무수물을 연속적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여액을 물 및 1N 황산 구리 용액으로 추출하고, 건조시키고 진공에서 농축시켜 황갈색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그라피하여 정제하여 12.7g(82%)의 생성물(5)을 분말상 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 153-159℃.

(e) (S)-N-[[3-[4-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]-아세트아미드:

0℃에서 35㎖의 트리플루오로아세트산을 5.0g(11.46㎜ol)의 Boc유도체로 처리한 후 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 상기 용액을 진공에서 농축시켜 잔사를 수득하여 이를 물중에 용해시키고 2.5시간 동안 125㎖의 AG1-X8(OH^- 형태) 이온 교환 수지와 함께 교반하였다. 상기 수지를 여과에 의해 제거하고 물로 세척하고 여액을 합하여 동결건조시켜 2.7g(69%)의 목적하는 표제 화합물을 백색의 솜털과 같은 고체 형태로 수득하였다, 융점 73-76℃.

(f) (S)-N-[[3-[4-[4-(시아노메틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소 -5-옥사졸리디닐]메틸-아세트아미드:

242㎖의 아세톤 및 74㎖의 물중 2.42g(7.2㎜ol)의 상기 화합물(e) 용액을 0℃로 냉각시키고 1.20g(14.4㎜ol)의 중탄산 나트륨으로 처리한 후 26.2g(22.0㎖, 0.35㎜ol)의 클로로아세토니트릴을 첨가하였다.

그 후, 상기 용액을 36시간 동안 실온으로 가온시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 물 및 포화 염화 나트륨 용액으로 추출하였다. 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 회백색 고체를 수득하여 이를 메탄올-클로로포름 용매 시스템으로 용출시켜 실리카겔 크로마토그라피에 의해 정제하였다. 이러한 방법으로 2.2g(82%)의 표제 화합물을 백색의 솜털과 같은 고체 형태로 수득하였다, 융점 166-167℃.

[실시예 18]

(S)-N-[[3-[4-[4-(시아노메틸)-1-피페라지닐]-3,5-디플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸-아세트아미드:

실시예 17(e)의 모노플루오로 유도체대신 디플루오로 피페라진 유도체((S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-5옥사졸리디닐]메틸아세트아미드)를 사용하여 실시예 17의 제조 방법에 따라 수행하여 표제 화합물을 백색 분말 형태로 수득하였다, 융점 150-154℃.

[실시예 19]

(±)-N-[[3-[4-[4-(2-시아노에틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드:

5㎖의 메탄올중 75㎎(0.22㎜ol)의 실시예 17(e)의 라세미 용액을 13㎎(17㎕, 0.25㎜ol)의 아세토니트릴로 처리한 후 3시간 동안 환류 가온시켰다. 상기 용액을 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 클로로포름중 5%(v/v) 메탄올로 용출시켜 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 84㎎(97%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 125-130℃.

[실시예 20]

(±)-N-[[3-[4-[4-(2-시아노-2-프로필)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸-아세트아미드:

1㎖의 건성 아세토니트릴중 75㎎(0.22㎜ol)의 실시예 17(e)의 라세미 용액을 5㎎(0.03㎜ol)의 무수 염화아연, 26㎎(33㎕, 0.45㎜ol)의 건성 아세톤 및 44㎎(59㎕, 0.45㎜ol)의 트리메틸실릴시아나이드로 연속 처리하였다. 상기 용액을 18시간 동안 환류 가온시킨 후, 에틸아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 황갈색 고체를 수득하여 이를 디클로로메탄중 5%(v/v) 메탄올로 용출시켜 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 36㎎(40%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 139-143℃.

[실시예 21]

(S)-N-[[3-[4-[4-[4-(시아노테트라하이드로피란-4-일)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸-아세트아미드:

2㎖의 건성 아세토니트릴중 50㎎(0.15㎜ol)의 실시예 17(e) 용액을 3㎎ (0.02㎜ol)의 무수 염화 아연, 30㎎(28㎕, 0.30㎜ol)의 테트라하이드로피란-4-온 및 29㎎(40㎕, 0.30㎜ol)의 트리메틸실릴시아나이드로 연속 처리하였다. 상기 용액을 30시간 동안 환류 가온시킨 후, 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였

다.건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 연황색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 메탄올-디클로로메탄 용매 시스템으로 용출시켜 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 24㎎(36%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 134-137℃.

[실시예 22]

(±)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-포르밀-1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]-아세트아미드:

4㎖의 THF 및 2㎖의 물중 0.250g(0.267㎜ol)의 실시예 17(e) 라세미 용액을 11㎎(9㎕, 0.243㎜ol)의 포름산으로 처리하고 0.1N의 수성 염산을 사용하여 pH를 4.5로 조절하였다. 실온에서 교반하면서 상기 혼합물을 1㎖의 물중 153㎎(0.80㎜ol)의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노 프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드에 한번에 가하고 상기 혼합물 2N의 수산화 나트륨 및 0.1N 염산을 사용하여 pH를 4.5로 조절하였다. 약 1시간 동안 교반한 후, 카보디이미드(100㎎, 0.53㎜ol) 및 포름산(30㎎, 0.80㎜ol)을 16시간 동안 실온에서 교반하면서 추가로 첨가하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 연속해서 포화 중탄산 나트륨 및 포화 염화 나트륨으로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 메탄올-메틸렌 클로라이드 시스템으로 용출시켜 실라카겔 크로마토그라피하여 0.094g(97%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 190-193.5℃.

[실시예 23]

(S)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산 메틸 에스테르:

22㎖의 아세톤 및 11㎖의 물중 실시예 17(e) 용액을 150㎎(1.80㎜ol)의 중탄산 나트륨 용액으로 처리하고 0℃ 냉각시키고 0.170g(0.14㎖, 1.80㎜ol)의 메틸 클로로포르메이트를 첨가하였다. 2시간 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 포화 염화나트륨으로 추출하였다. 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하여 이들 아세톤-메틸렌 클로라이드 시스템으로 용출시켜 실리카겔 크로마토그라피에 의해 정제하였다. 이러한 방법으로 0.494g(77%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 179.5-182℃.

[실시예 24]

(S)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2,6-디플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산 메틸 에스테르:

실시예 17(e) 대신 디플루오로피페라진(7)을 사용하여 실시예 23의 제조 방법에 따라 수행하여 표제 화합물을 백색 분말 형태로 수득하였다, 융점 175-178℃.

[실시예 25]

(±)-N-[[3-[4-[3-플루오로-4-[(페닐카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]-아세트아미드:

실시예 17(e) 라세미를 사용하고, 메틸 클로로포르메이트 대신 벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 23의 제조 방법에 따라 수행하여 표제 화합물을 백색 분말 형태로 수득하였다, 융점 184-187℃.

[실시예 26]

(±)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘)]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-메톡시에틸 에스테르:

4㎖의 아세톤 및 2㎖의 물중 75㎎(0.22㎜ol)의 모노플루오로 피페라진 유도체 실시예 25 용액을 21㎎(0.25㎜ol)의 중탄산 나트륨으로 처리한 후 0℃로 냉각시켰다. 상기 용액을 0.5㎖의 테트라하이드로푸란중 35㎎(0.25㎜ol)의 2-메톡시에틸 클로로포르메이트용액으로 처리하였다. 그후, 상기 용액을 22시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 포화 중탄산 나트륨 용액 및 포화 염화 나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 30%(v/v) 아세톤-디클로로메탄으로 용출시켜 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 92㎎(96%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 166-167℃.

[실시예 27]

(S)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2,6-디플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-메톡시에틸 에스테르:

실시예 17(e) 대신 디플루오로피페라진(7)을 사용하여 실시예 26의 제조 방법에 따라 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 154.5-156℃.

[실시예 28]

(±)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리닐-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-(페닐메톡시)에틸 에스테르:

3㎖의 아세톤 및 2㎖의 물중 208㎎(0.25㎜ol)의 실시예 25 용액을 21㎎ 0.25㎜ol)의 중탄산 나트륨으로 처리한 후 0℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 2㎖의 아세톤중 54㎎(0.25㎜ol)의 2-(페닐메톡시)에틸 클로로포르메이트용액으로 처리하였다. 상기 용액을 22시간 동안 실온으로 가온시킨 후 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 포화 중탄산 나트륨 용액으로 추출하였다. 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하여 이를 디클로로메탄중 20%(v/v) 아세톤으로 용출시켜 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 113㎎(100%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 121-123℃.

[실시예 29]

(S)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리닐-2,6-디플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-(페닐메톡시)에틸 에스테르:

실시예 17(e) 대신 디플루오로피페라진(7)을 사용하여 실시예 28의 제조 방법에 따라 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 108-110℃.

[실시예 30]

(±)-4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리닐-2,6-디플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-하이드록시 에틸 에스테르:

5㎖의 메탄올중 113㎎의 실시예 28 용액을 35㎎의 10% 탄소상 팔라듐으로 처리한 후 1시간 동안 대기압하에서 수소화하였다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올로 세척하였다. 상기 여액을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 메탄올-클로로포름 용매 시스템으로 용출시켜 라디알 크로마토그라피에 의해 정제하였다. 이러한 방법으로 76㎎(82%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 203-206℃.

[실시예 31]

[S-(R)]-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(테트라하이드로-2-푸라닐)카보닐]-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-5옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드:

4㎖의 테트라하이드로푸란 및 2㎖의 물중 100㎎(0.28mmol)의 디플루오로피페라진 유도체((S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-(1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-5옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드) 및 144㎎(1.25mmol)의 (R)-2-테트라하이드로푸라노산 용액을 2N NaOH 용액을 첨가하여 pH를 4.5로 조절하였다. 상기 용액을 2㎖의 물중 324㎎(1.69mmol)의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로 클로라이드 용액으로 처리하였다. 상기 용액을 1.5 시간동안 실온에서 교반하면서 2N NaOH용액을 첨가하여 pH를 4.6으로 조절하였다. 상기 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 황갈색 고체를 수득하여 이를 메탄올-디클로로메탄 용매 시스템으로 용출시켜 라디알 크로마토그라피하였다. 이러한 방법으로 100㎎(83%)의 표제 화합물 아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 198-200℃.

[실시예 32]

(S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드:

하기는 본 발명의 디플루오로중간체에 대한 제조 단계를 입증하고 있다.

(a) 2,6-디플루오로-4-니트로벤진(트리플루오로메탄)설포네이트.

2,6-디플루오로-4-니트로페놀(31.55g, 180.19mmol)을 CH_2Cl_2(300㎖) 및 피리딘(29.15㎖, 360.38mmol)과 혼합하였다. 생성 슬러리를 빙욕에서 0℃로 냉각시킨후 45분동안 트리플산 무수물(31.8㎖, 189.2mmol)로 적가 처리하였다. 2시간 동안 0℃에서 교반시킨 후 밤새도록 냉장 장치(5℃)에서 저장하였다. 반응이 완결됨을 TLC (15% EtOAc/헥산, UV 단파)에 의해 알 수 있다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 후, H_2O(50㎖) 및 EtOAc(50㎖) 둘다로 처리하였다. 상기 혼합물을 보다 많은 EtOAc(100㎖)와 함께 분별깔때기로 옮겨 세척물이 산성으로 될 때까지 1N HCl (2×100㎖)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(2×200㎖)를 사용하여 재추출하였다. EtOAc 추출물을 합한 후 1N HCl(400㎖) 및 염수(400㎖)로 다시 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켜 54.092g의 붉은 금색 오일을 수득하였다. 오일은 NMR에 의해 순수하였지만, 다른 2개의 실험으로 부터의 불순한 생성물과 합하여 5% EtOAc를 충전시킨 실리카겔(550g)상에서 크로마토그라피하였다. 각각 2ℓ의 5% EtOAc 및 10% EtOAc로 용출시켜 표제 화합물을 연황색 오일 형태로 수득하였다(총괄 수율=95%, $C_7H_2F_5NO_5S$에 대한 HRMS(M^+)의 계산치:306.9574, 실측치:306.9590.

(b) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)피페라진.

건성 DMF(275㎖)중 2,6-디플루오로-4-니트로벤젠(트리플루오로메탄)설포네이트(55g,179mmol) 용액을 1-(3급-부톡시카보닐)피페라진(45.71g,250mmol)로 처리하였다. 생성된 등황색 용액은 N,N-디이소프로필에틸아민(47㎖, 269mmol)을 첨가시 오렌지색으로 변하였다. 상기 반응은 N_2대기하에 15시간 동안 환류 가열하였다. 상기 반응이 완결됨을 TLC(30%EtOAc/헥산, UV단파)에 의해 알 수 있다. 상기 반응 혼합물은 건조상태로 농축시키고 정제하기 위해 다른 반응의 불순 생성물과 혼합하였다. 불순 물질을 고온 CH_2Cl_2(420㎖;생성물에 관련되지 않은 고체 일부는 용해되지 않음)중에 용해시킨 후 별도의 3개의 컬럼(상기 컬럼중 2개의 컬럼은 750g의 실리카겔이 있으며, CH_2Cl_2가 충전되어 있고, 180㎖이 물질이 부하되어 있고, 각각 1ℓ의 1-5% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시킴, 나머지 1개의 컬럼은 250g의 실리카겔이 있으며, CH_2Cl_2가 충전되어 있고, 60㎖의 화합물이 부하되어 있고, 2.5 및 5% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시킴)상에서 크로마토그라피하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 형태로 수득하였다(수율=87%), $C_{15}H_{19}F_2N_3O_4$에 대한 HRMS(M^+)의 계산치=343.1343, 측정치= 343.1358.

(c) 1-(3급-부톡시카보닐)-4-[2,6-디플루오로-4-(벤질옥시카보닐)아미노페닐]피페라진.

2ℓ의 플라스크내에서 1-(3급-부톡시카보닐)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)피페라진(44.7g, 130mmol)을 20%THF/MeOH(600㎖)에 용해시켰다. 빙욕중에서 냉각시키면서 암모늄 포르메이트(41g, 651mmol)를 적가한 후 10%Pd-C(1.12g, 2.5중량 %)를 가하였다. 이를 모두 첨가한 후 빙욕을 제거하였다. 상기 플라스크가

다소 가온되었고, 황색은 없어졌다. 상기 반응의 완결은 1.5시간내에 TLC(30%EtOAc/헥산, UV단파)로 알 수 있다. 반응 혼합물은 셀라이트를 통해 여과하였다(필터 케이크는 500㎖의 MeOH로 세척하였다). 상기 여액을 감압하에 농축시켜 고체를 수득하여 이를 1ℓ의 EtOAc 및 500㎖의 H_2O로 처리하였다. 상기 층은 분리한 후 유기 층을 H_2O (500㎖)로 다시 세척하고, 염수(500㎖)로 한번 세척하였다. 수성 부분을 보다 많은 EtOAc(2×300㎖)로 재추출하였다. 유기 추출물을 합하여 무수 $NaSO_4$상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 황색 고체(40.8g)를 수득하여 이를 즉시 건성 DMF(500㎖)중에 용해시키고 N_2하에서 -20℃(빙/MeOH욕)로 냉각시켰다. 상기 용액을 N,N-디메틸아닐린(20.6㎖, 163mmol)으로 처리한 후, 벤질 클로로포르메이트(21.5㎖, 143mmol)를 적가하였다. 상기 빙욕을 밤새 일소시켰다. 상기 반응의 완결은 TLC(30%EtOAc/헥산, UV단파)로 알 수 있다. 상기 혼합물을 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 1ℓ의 EtOAc중에 용해시키고, H_2O(500㎖) 및 염수(500㎖)로 세척하였다. 수성 부분을 보다 많은 EtOAc(2×300㎖)로 재추출하였다. 유기 추출물을 합하여 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 불순한 물질은 고온 EtOAc/헥산으로 재결정화시켜 39.11g(67%)의 표제 화합물을 연황색 결정성 고체 형태로 수득하였다, 융점 171-172℃.

(d) [3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메탄올.

1-(3급-부톡시카보닐)-4-[2,6-디플루오로-4-(벤질옥시카보닐)아미노페닐]피페라진(14.05g, 31mmol)을 건성 THF(150㎖)중에 용해시킨 후 -78℃(드라이아이스/아세톤)로 냉각시켰다. 다음에 반응 혼합물을 2.5분 동안 적가하면서 n-BuLi(21.6㎖, 35mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반시킨 후 (R)-(-)-글리시딜부티레이트(4.89㎖, 35mmol)을 7분동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 -78℃에서 유지시킨 후 상기 욕을 제거하고, 상기 반응을 실온에서 밤새 서서히 가온시켰다. 상기 반응의 완결은 TLC(5%MeOH/$CHCl_3$, UV단파)로 알 수 있다. 상기 반응 혼합물을 500㎖의 CH_2Cl_2로 희석한 후 H_2O(3×300㎖) 및 염수(300㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 합하여 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 크림성 황색 고체를 수득하였다. 불순한 고체는 고온EtOAc/헥산으로 재결정에 의해 정제하여 11.063g(85%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 164-166℃.

(e) [[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸-p-톨루엔설포네이트.

[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메탄올(24.2g, 59mmol)을 피리딘(110㎖)중에 용해시킨 후 0℃(빙욕)으로 냉각시켰다. 새로 재결정한 p-톨루엔설포닐 클로라이드(13.4g, 70mmol)를 가하고 상기 반응 혼합물을 N_2하에서 2.5시간 동안 0℃에서 교반하였다. 이어서, 상기 플라스크를 막아 밤새 냉장 장치(5℃)에서 저장하였다. 상기 반응 혼합물은 연분홍색 슬러리가 되었다. 알콜의 일부가 남아 있음이 TLC에 의해 밝혀졌다. 상기 반응 혼합물을 교반을 촉진시키기 위해 추가의 p-톨루엔설포닐 클로라이드(1.12gh, 5.85mmol), 촉매 4-(디메틸아미노)피리딘, 및 20㎖의 건성 CH_2Cl_2로 처리하였다. 0℃에서 4 시간후, 상기 반응이 완결됨을 TLC(5%MeOH/CH_2Cl_2, UV단파)로 알 수 있다. 상기 반응 혼합물에 750㎖의 빙수를 가하고 침전된 생성물을 흡입 여과에 의해 단리한후, 물(1ℓ) 및 에테르(500㎖)로 세척하였다. 진공에서 건조시킨 후, 29.921g (90%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 150.5-151.5℃.

(f) [[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]메탄설포네이트.

[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메탄올(3.831g, 9.27mmol)을 CH_2Cl_2 (40㎖)중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고 N_2 하에 트리에틸아민(1.74g, 2.4㎖, 17.22mmol)로 처리하였다. 메탄 설포닐 클로라이드(1.48g, 1㎖, 12.92mmol)를 1분에 걸쳐 서서히 가하였다. 0.5시간 후에 반응이 완결됨이 TLC 분석(20% 아세톤/CH_2Cl_2)으로 밝혀졌다. 상기 반응 혼합물은 CH_2Cl_2(200㎖)로 희석하고, 물(3×50㎖) 및 염수(50㎖)로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다. $C_{20}H_{27}F_2N_3O_7S$에 대한 HRMS(M^+)의 계산치=491.1538, 측정치=491.1543.

(g) [[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아지드.

[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸-p-톨루엔설포네이트(29.661g, 52mmol)를 건성 DMF(125㎖)중에 용해시킨 후 고체 NaN_3(10.19g, 156mmol)로 실온에서 처리하였다. 상기 반응 혼합물은 3시간 동안 60℃로 가열한 후 N_2하에 실온으로 밤새 냉각시켰다. 반응이 완결됨을 TLC(30% EtOAc/헥산, 2회 실행, UV단파)로 알 수 있다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축시켜 크림성 무색 고체를 수득하였다. 불순 생성물을 600㎖의 EtOAc에 용해시킨 후 H_2O(2×500㎖) 및 염수(500㎖)로 세척하였다. 수성 부분을 보다 많은 EtOAc(2×400㎖)로 재추출하였다. 유기 추출물을 합하여 Na_2SO_4상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 22.41g(91%)의 표제 화합물을 연황색 고체 형태로 수득하였다, 융점 115-117℃.

거의 동일한 조건을 사용하여, 상응하는 메실레이트를 동일한 아지드로 전환시켰다.

(h) N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아지드(22.4g, 51mmol)를 1ℓ의 EtOAc중에 용해시킨 후 N_2를 사용하여 3회 가스를 제거하였다. 다음에, 10%Pd-

C(4.48g,20중량%)를 가하고 상기 용액을 H_2(기구)로 치환하기 전에 3회(N_2) 가스를 제거하였다. 3시간 후, 상기 반응의 완결은 TLC(20%MeOH/$CHCl_3$, UV단파)로 알 수 있다. 이때에, 피리딘(8.26㎖, 102㎜ol)을 가한 후 아세트산 무수물(9.64㎖, 102㎜ol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 함께 교반하였다. 반응의 완결은 TLC(20%MeOH/$CHCl_3$, UV단파)로 알 수 있다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고(필터 케이크는 500㎖의 EtOAc로 세척) 여액은 약 600㎖로 농축시켰고 H_2 O(2×500㎖) 및 염수(500㎖)로 세척하였다. 수성 부분을 EtOAc(2×500㎖)로 재추출하였다. 유기 추출물을 합하여 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 불순 생성물을 고온 $CHCl_3$ 및 헥산으로 재결정하여 19.169g(83%)의 표제화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 177-179℃.

(i) N-[[3-[3,5-디플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(1.00g, 2.20㎜ol)를 CH_2Cl_2(6㎖)중에 용해시키고 빙욕으로 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트 산(20㎖)을 가하고, 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔사를 H_2O(15㎖)중에 용해시켰다. 생성된 용액을 Bio Rad AG-1-X8이온 교환 수지(12㎖; OH^-형태, 중성이 될 때까지 H_2O로 세척)에 첨가하고 추가로 H_2O (5㎖)를 가하였고 상기 혼합물을 10분동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 여과하고 수지를 추가로 H_2O(3×5㎖)로 세척하였다. 수성 여액을 동결 건조시켜 0.559g (72%)의 표제 화합물을 백색 고체형태로 수득하였다, 융점 108-112℃(분해).

(i) N-[[3-[3,5-디플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(1.00g, 2.20㎜ol)를 CH_2Cl_2(6㎖)중에 용해시키고 빙욕으로 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트 산(20㎖)을 가하고, 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔사를 H_2O(15㎖)중에 용해시켰다. 생성된 용액을 Bio Rad AG-1-X8이온교환 수지(12㎖; OH^-형태, 중성이 될 때까지 H_2O로 세척)에 첨가하고 추가로 H_2O (5㎖)를 가하였고 상기 혼합물을 10분동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 여과하고 수지를 추가로 H_2O(3×5㎖)로 세척하였다. 수성 여액을 동결 건조시켜 0.559g (72%)의 표제화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 108-112℃(분해).

(j)
(S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

아세토니트릴(10㎖)중 (S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.200g, 0.565㎜ol), 1-(2-클로로에틸)피페리딘 모노하이드로클로라이드(0.125g, 0.678㎜ol) 및 탄산 칼륨(0.478g, 3.39㎜ol)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 디클로로메탄으로 연마하고 고체를 여과하여 제거하고 진공에서 농축시켜 회백색 고체(0.248g)을 수득하였다. 상기 불순 물질을 5% 및 10%메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(5g) 상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.137g(52%)의 표제 화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 198-200℃.

[실시예 33]

(S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

아세토니트릴(12㎖)중 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥 소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.200g, 0.595㎜ol), 1-(2-클로로에틸)피페리딘 모노하이드로클로라이드(0.131g, 0.714㎜ol) 및 탄산 칼륨(0.493g, 3.57㎜ol)의 혼합물을 1.0시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 디클로로메탄으로 연마하고 고체를 여과하여 제거하고 진공에서 농축시켜 불순한 생성물(0.308g)을 수득하였다. 상기 불순 물질을 5% 및 10%메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(5g) 상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.192g(72%)의 표제 화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 169-170℃.

[실시예 34]

(S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

아세토니트릴(12㎖)중 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥 소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.200g, 0.595㎜ol), 4-(2-클로로에틸)모르폴린 하이드로클로라이드(0.133g, 0.714㎜ol) 및 탄산 칼륨(0.493g, 3.57㎜ol)의 혼합물을 1.0시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 디클로로메탄으로 연마하고 고체를 여과하여 제거하고 진공에서 농축시켜 호박색 고무(0.201g)를 수득하였다. 상기 불순 물질을 5% 및 10%메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(5g) 상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.129g(48%)의 표제화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 150-151.5℃.

[실시예 35]

(S)-N-[[3-[4-[4-[2-(디에틸아미노)에틸]-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

아세토니트릴(12㎖)중 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥 소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세

트아미드(0.200g, 0.595㎜ol), 2-디에틸아미노에틸 클로라이드 하이드로클로라이드(0.123g, 0.714㎜ol) 및 탄산 칼륨(0.493g, 3.57㎜ol)의 혼합물을 1.0시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 디클로로메탄으로 연마하고 고체를 여과하여 제거하고 진공에서 농축시켜 회백색 고무상 고체(0.241g)를 수득하였다. 상기 불순 물질을 5% 및 10%메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(5g) 상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.159g(61%)의 표제화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 131-133℃.

[실시예 36]

(S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

아세토니트릴(12㎖)중 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥 소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.450g, 1.34㎜ol), 2-클로로에틸 메틸 에테르(1.220㎖, 13.40㎜ol) 및 탄산 칼륨(1.110g, 8.04㎜ol)의 혼합물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 디클로로메탄으로 연마하고 고체를 여과하여 제거하고 진공에서 농축시켜 황색 포움성 고체(0.326g)를 수득하였다. 상기 불순 물질을 1%, 3% 및 5% 메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(5g) 상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.296g(56%)의 표제화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 144.5-146℃.

[실시예 37]

(S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

디클로로메탄(1㎖)중 (S)-N-[[3-[3,5-플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.200g, 0.441㎜ol), 용액을 1시간 동안 실온에서 트리플루오로아세트산(4㎖)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성된 잔사를 2-클로로에틸 메틸 에테르(403㎕, 4.41㎜ol), 탄산 칼륨(0.730g, 5.28㎜ol) 및 아세토니트릴(9㎖)과 혼합하여 상기 혼합물을 15시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 디클로로메탄으로 연마하고 고체를 여과하여 제거하고 진공에서 농축시켜 불순 생성물을 수득하였다. 상기 불순 물질을 1%, 3% 및 5%메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(10g) 상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.097g(53%)의 표제화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 162-164℃.

[실시예 38]

(S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(3-하이드록시프로필)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

아세토니트릴(12㎖)중 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥 소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.200g, 0.595㎜ol), 3-클로로-1-프로판올 (299㎕, 3.57㎜ol) 및 탄산 칼륨(0.493g, 3.57㎜ol)의 혼합물을 7시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 불순 물질은 10%메탄올/클로로포름중에 용해되어 실리카겔(2g) 상에 흡수되었다. 1%, 3% 및 6% 메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(10g) 상에서 상기 물질을 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.096g(41%)의 표제 화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 154-155.5℃.

[실시예 39]

(S)-N-[[3-(3,5-디플루오로-4-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

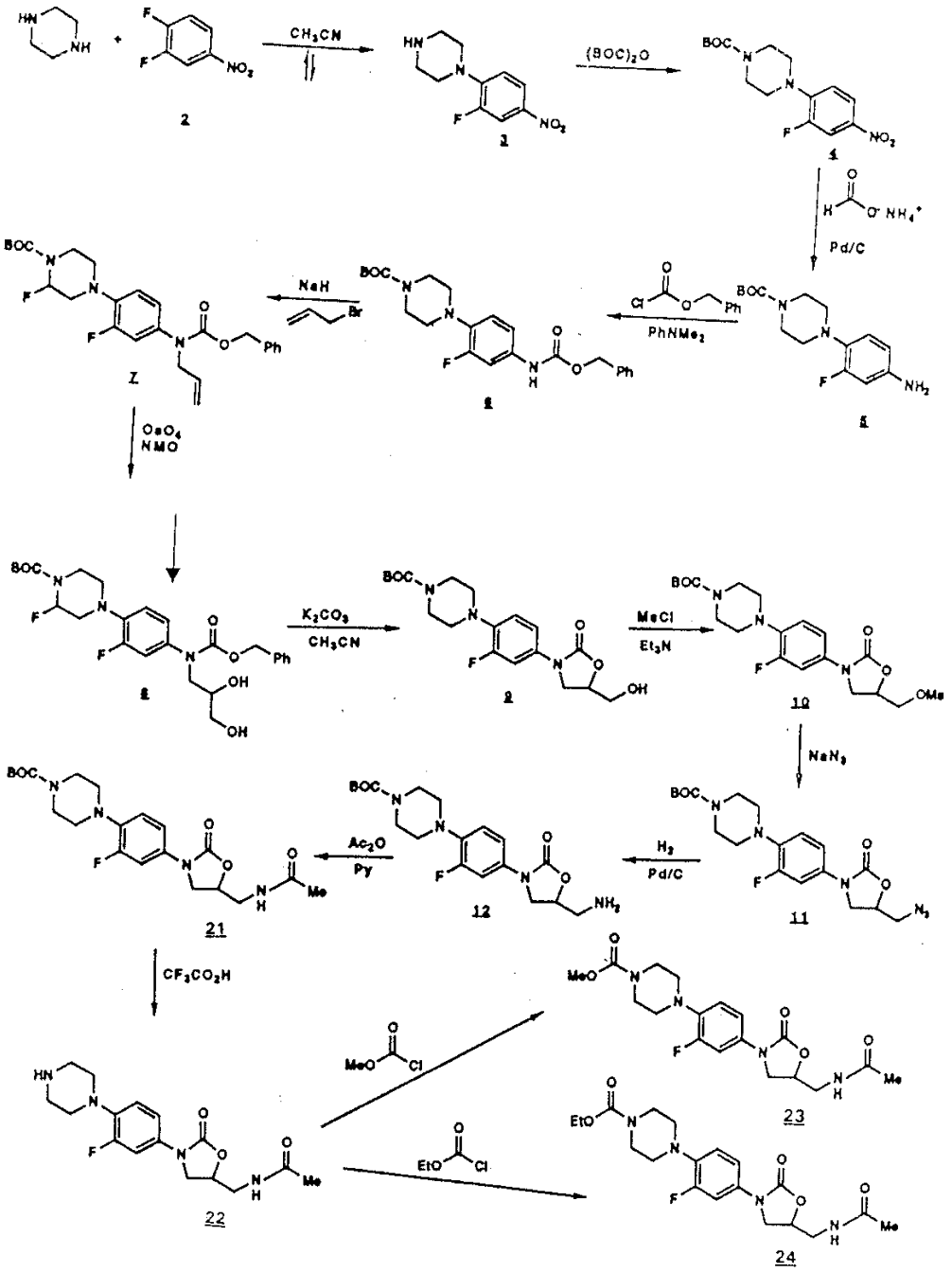
디클로로메탄(3㎖)중 (S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.400g, 0.881㎜ol) 용액을 1시간 동안 실온에서 트리플루오로아세트산(7㎖)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성된 호박색 시럽을 2-클로로에탄올(354㎕, 5.27㎜ol), 탄산 칼륨(0.730g, 5.27㎜ol) 및 아세토니트릴(20㎖)과 혼합하여 상기혼합물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 불순 생성물을 1%, 3% 및 6% 메탄올/클로로포름으로 용출시켜 실리카겔(10g)상에서 크로마토그라피하여 적당한 분획물을 농축시킨 후 0.067g (19%)의 표제화합물을 회백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 172-174℃.

[실시예 40]

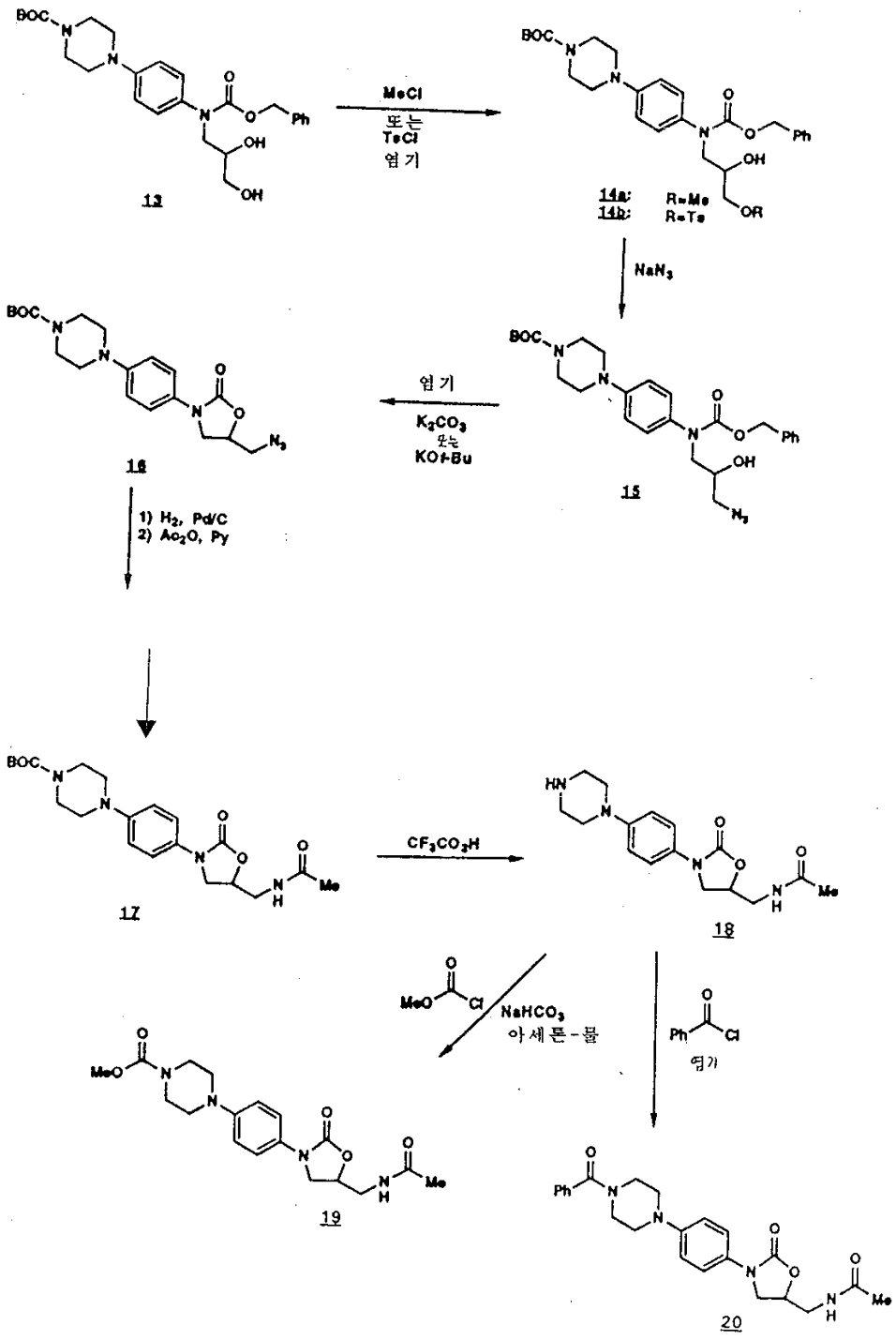
(S)-N-[[3-(3,5-플루오로-4-[4-[3-(4-모르폴리닐)-1-옥소프로필]-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드.

에탄올을 환류시키며 모르폴린을 에틸 아크릴레이트(3당량)과 축합, 증류, 검화(1N 수성 수산화 나트륨, 테트라하이드로푸란, 환류물), 중화(1N HCl) 및 동결건조하여 제조한 3-(4-모르폴리닐)프로피온산(0.600g, 2.11㎜ol)을 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(0.434g, 2.11㎜ol), 4-(디메틸아미노)피리딘(13㎎, 0.11㎜ol), (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(1-피페라지닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드(0.354g, 1.05㎜ol), 및 1:1의 테트라하이드로푸란/디클로로메탄(50㎖)와 실온에서 혼합하였다. 3일 후, 반응 혼합물을 여과하여 침전된 1,3-디사이클로헥실우레아를 제거하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 상기 불순 생성물을 1-6% 메탄올/클로로포름으로 구배 용출시켜 실리카겔(20g) 상에서 크로마토그라피하여 0.446g (95%)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다, 융점 209-210℃.

[도식 1]



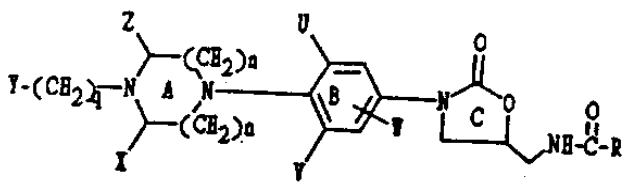
[도식 2]



(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



상기 식에서, n은 A고리가 6 내지 8개 원자를 가지도록 각각 1 내지 3이고; Y는 a) -수소,

b) -C_{1-6}알킬; 벤질; 또는 F, Cl, Br, I, OR^1, CO_2R^1, CN, SR^1 또는 R^1(여기서, R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬임)중에서 선택된 하나 이상으로 선택적으로 치환된 페닐, 피리딘 또는 나프틸 잔기;

c) -OH, -O-C_{1-6}알킬, -O-비닐, -O-페닐, -O-C(O)-C_{1-6}알킬, -O-C(O)-페닐(여기서, 페닐은 1 내지 3개의 F, Cl, $-OCH_3$, -OH, NH_2 또는 C_{1-4}알킬로 치환될 수 있다) 또는 -O-C(O)-O-CH_3,

d) -S-C_{1-6}알킬,

e) $-SO_2$-C_{1-6}알킬, 페닐설포닐, p-톨루엔설포닐, $-SO_2-N(R^3)_2$(여기서, R^3은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬 또는 페닐(이 페닐은 1 내지 3개의 F, Cl, $-OCH_3$, -OH, NH_2 또는 C_{1-4}알킬로 치환될 수 있다)이다), 또는

f) -C(O)-C_{1-6} 알킬, 벤조일, 2-벤질옥시에톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, -C(O)-O-C_{1-6} 알킬, $-C(O)-N(R^3)_2$, $-C(O)-CH(R^4)N(R^3)_2$, 또는 $-C(O)-CH(R^4)NH-C(NH)-NH_2$(여기서, R^4는 아미노 산 측쇄이다)이고,

[상기 Y중의 C_{1-6}알킬은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, OR^1, CO_2R^1, CN, SR^1, 또는 R^1(이때, R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)으로 치환될 수 있음];

X 및 Z는 독립적으로 C_{1-6}알킬, C_{3-12}사이클로알킬 또는 수소이거나, 또는 함께 C_{0-3} 가교 그룹을 형성하고,

U, V 및 W는 독립적으로 C_{1-6}알킬, F, Cl, Br, 수소 또는 하나이상의 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 C_{1-6}알킬이며,

R은 수소, C_{1-12}알킬, C_{3-12}사이클로알킬, C_{1-6}알콕시, 또는 하나 이상의 F, Cl, Br, I 또는 OH로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, q는 0 내지 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 X 및 Z가 수소인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 U 및 V가 F이고, 상기 W가 수소인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 U가 F이고, 상기 V 및 W가 수소인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 Y가 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 벤질, 페닐, 아세틸, 디플루오로아세틸, 하이드록시아세틸, 벤조일, 메톡시카보닐, 에톡시 카보닐, 2-클로로에톡시 카보닐, 2-하이드록시에톡시 카보닐, 2-벤질옥시에톡시 카보닐, 2-메톡시에톡시 카보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시 카보닐, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 카보메톡시메틸, 2-카보메톡시에틸, 2-플루오로에톡시 카보닐, 벤질옥시 카보닐, 3급-부톡시 카보닐, 메틸 설포닐, 페닐 설포닐 또는 파라-톨루엔설포닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 Y가 메톡시카보닐 또는 시아노메틸인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 R이 메틸, H, 메톡시 또는 $CHCl_2$인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 옥사졸리디논 고리의 C5에서 S-배위를 갖는 광학적으로 순수한 거울상 이성질체인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 n이 1인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

(a) 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르;

(b) 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)-2-플루오로페닐)-1-피페라진카복실 산, 에틸 에스테르;

(c) 4-(4-(5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)페닐)-1-피페라진카복실 산, 메틸 에스테르;

(d) N-((2-옥소-3-(4-(4-(페닐카보닐)-1-피페라지닐)페닐)-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(e) N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-시아노에틸)-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소 -5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(f) N-((3-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-하이드록시에틸)카보닐-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소 -5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(g) N-((3-(4-(3-플루오로-4-((페닐카보닐)-1-피페라지닐))페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드;

(h) 4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진카복실 산, 2-메톡시에틸 에스테르;

(i) 4-[4-[5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2-플루오로페닐]-1-피페라진아세토니트릴;

(j) (+/-)-N-[[3-[4-[4-(1,4-디옥소펜틸)-1-피페라지닐]-3-플루오로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]-아세트아미드;

(k) (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소 -5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드; 또는

(l) (S)-N-[[3-[3,5-디플루오로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드인 화합물.

청구항 11

효과량의 제1항에 청구된 바와 같은 일반식(I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 온혈 동물의 세균 감염을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 화합물의 1일 투여량이 약 0.1 내지 약 100㎎/체중㎏ 인 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화합물의 1일 투여량이 약 3.0 내지 약 50㎎/체중㎏ 인 약학 조성물.