

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷C07D 413/12
C07D 265/32(11) 공개번호 10-2005-0118708
(43) 공개일자 2005년12월19일

(21) 출원번호 10-2005-7018638

(22) 출원일자 2005년09월30일

번역문 제출일자 2005년09월30일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/002350

(87) 국제공개번호 WO 2004/087646

국제출원일자 2004년03월08일

국제공개일자 2004년10월14일

(30) 우선권주장	103 15 377.2	2003년04월03일	독일(DE)
	103 29 295.0	2003년06월03일	독일(DE)
	60/483,897	2003년07월02일	미국(US)

(71) 출원인
 메르크 패텐트 게엠베하
 독일 64293 다툐스타트 프랑크푸르터 스트라세 250

(72) 발명자
 차클라키디스, 크리스토스
 독일 69469 바인하임 임 랑게반 54
 도르쉬, 디에터
 독일 64372 오베르-람슈타트, 케니히스베르거 스트라세 17아
 메데르스키, 베르너
 독일 64673 츠빈겐베르크 카첸넬른보겐베크 1
 세잔네, 베르트람
 독일 64546 뢰르펠덴-발도르프 반스트라세 74
 글라이츠, 요한네스
 독일 64293 다툐슈타트 리비히스트라세 26

(74) 대리인
 김양오
 송재련

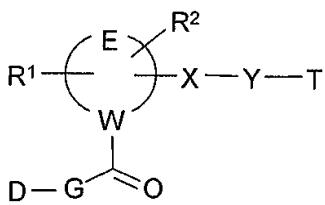
심사청구 : 없음

(54) 혈전-색전 질환의 치료에서 응고 인자 X A의 저해제로서 사용하기 위한 피롤리디노-1,2-디카르복시-1-(페닐아미드)-2-(4-(3-옥소-모르폴리노-4-일)-페닐아미드) 유도체 및 관련화합물

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



(단, 상기 식에서,

W는 N, CR³ 또는 sp² 혼성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 고리가 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

D는, Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ 또는 CON(R³)₂로 일치환 또는 다치환되거나, N 원자, O 원자 및/또는 S 원자 수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 비치환 방향족성 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고,

G는 -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-, -[C(R⁴)₂]_nS- 또는 -[C(R⁴)=C(R⁴)]_n-이 고,

X는 -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³CO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n- 또는 -[C(R⁴)₂]_nCOO[C(R⁴)₂]_n-이 고,

Y는 알킬렌, 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일이고,

T는, =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³, =NOCOR³로 일치환 또는 다치환되고,

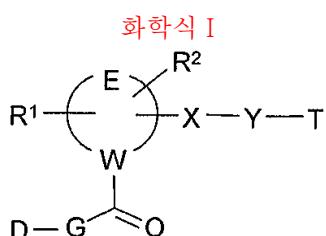
또한 R³, Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het, -[C(R⁴)₂]_n-사이클로알킬, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ 및/또는 S(O)_nA로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인, 단핵 또는 이핵, 포화 또는 불포화 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고,

R¹ 및 R²는 특허청구범위 제 1항에서 정의된 바와 같다)에 관한 것이다. 본 발명의 화합물을 응고 인자 Xa를 저해하며, 혈전-색전 질환의 예방 및/또는 치료 및 종양 치료에 사용가능하다.

명세서

기술분야

본 발명은 화학식 I의 화합물:



(단, 상기 식에서,

R^1, R^2 는 각각 상호 독립적으로, $H, =O, Hal, A$, 에티닐, $OR^3, N(R^3)_2, NO_2, CN, N_3, COOR^3, CON(R^3)_2, -[C(R^4)_2]_n-$ $Ar, -[C(R^4)_2]_n-Het, -[C(R^4)_2]_n-$ 사이클로알킬, $-OCOR^3, NR^3COA$ 또는 NR^3SO_2A 이고,

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 3인, 바이사이클릭 또는 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 7-원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

R^3 은 $H, A, H-C\equiv C-CH_2-, CH_3-C\equiv C-CH_2-, -CH_2-CH(OH)-CH_2OH, -CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2, -CH_2-CH(OH)-CH_2Het', -[C(R^4)_2]_n-Ar', -[C(R^4)_2]_n-Het', -[C(R^4)_2]_n-$ 사이클로알킬, $-[C(R^4)_2]_n-COOA$ 또는 $-[C(R^4)_2]_nN(R^4)_2$ 이고,

R^4 는 H 또는 A 이고,

W 는 N, CR^3 또는 sp^2 -혼성화된 탄소 원자이고,

E 는 W 와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

D 는, 치환되지 않거나, $Hal, A, OR^3, N(R^3)_2, NO_2, CN, COOR^3$ 또는 $CON(R^3)_2$ 로 일치환 또는 다치환된, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G 는 $-[C(R^4)_2]_n-, -[C(R^4)_2]_nNR^3-, -[C(R^4)_2]_nO-, -[C(R^4)_2]_nS-$ 또는 $-[C(R^4)=C(R^4)]_n-$ 이고,

X 는 $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-, -[C(R^4)_2]_nNR^3CO[C(R^4)_2]_n-, -[C(R^4)_2]_nNR^3[C(R^4)_2]_n-, -[C(R^4)_2]_nO[C(R^4)_2]_n-, -[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$ 또는 $-[C(R^4)_2]_nCOO[C(R^4)_2]_n-$ 이고,

Y 는 알킬렌, 사이클로알킬렌, Het -디일 또는 Ar -디일이고,

T 는, $=O, =S, =NR^3, =N-CN, =N-NO_2, =NOR^3, =NCOR^3, =NCOOR^3$ 또는 $=NOCOR^3$ 로 일치환 또는 이치환되고, 또한 $R^3, Hal, A, -[C(R^4)_2]_n-Ar, -[C(R^4)_2]_n-Het, -[C(R^4)_2]_n-$ 사이클로알킬, $OR^3, N(R^3)_2, NO_2, CN, COOR^3, CON(R^3)_2, NR^3COA, NR^3CON(R^3)_2, NR^3SO_2A, COR^3, SO_2NR^3$ 및/또는 $S(O)_nA$ 로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 불포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

A 는, 하나 또는 두 CH_2 기가 O 또는 S 원자 및/또는 $-CH=CH-$ 기로 대체될 수 있으며, 및/또는 또한 1 내지 7 H 원자가 F 로 대체될 수 있는, 탄소수 1 내지 10인 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Ar' 는, 각각 비치환되거나, $Hal, A, OR^3, N(R^3)_2, NO_2, CN, COOR^3, CON(R^3)_2, NR^3COA, NR^3CON(R^3)_2, NR^3SO_2A, COR^3, SO_2N(R^3)_2, S(O)_nA, -[C(R^4)_2]_n-COOR^3$ 또는 $-[C(R^4)_2]_n-COOR^3$ 로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이고,

Ar' 는, 각각 비치환되거나, $Hal, A, OR^4, N(R^4)_2, NO_2, CN, COOR^4, CON(R^4)_2, NR^4COA, NR^4CON(R^4)_2, NR^4SO_2A, COR^4, SO_2N(R^4)_2, S(O)_nA, -[C(R^4)_2]_n-COOR^4$ 또는 $-O[C(R^4)_2]_n-COOR^4$ 로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이고,

Het는, 비치환되거나, Hal, A, $-(C(R^4)_2)_n-Ar$, $-(C(R^4)_2)_n-Het'$, $-(C(R^4)_2)_n$ -사이클로알킬, OR³, N(R³)₂, NR³CON(R³)₂, NO₂, CN, $-(C(R^4)_2)_n-COOR^3$, $-(C(R^4)_2)_n-CON(R^3)_2$, NR³COA, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³, S(O)_mA 및/또는 카르보닐 산소로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 1 내지 4인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 불포화 또는 방향족성 헤테로사이클릭 고리이고,

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, =S, =N(R⁴)₂, Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ 및/또는 S(O)_nA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 1 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 불포화 또는 방향족성 헤�테로사이클릭 고리이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고,

o는 1, 2 또는 3이다)

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물에 관한 것이다.

본 발명은 유용한 특성을 갖는 신규한 화합물, 특히 약제의 제조에 사용될 수 있는 화합물을 발견하고자 하는 목적을 가졌다.

화학식 I의 화합물 및 이의 염은 매우 유용한 약리학적 특성을 가지며 내성이 우수한 것으로 밝혀졌다. 특히, 이들은 인자 Xa-저해 특성을 나타내므로 혈전증, 심근 경색, 동맥경화, 염증, 출증, 협심증, 혈관 성형술 후의 재발협착증 및 간헐성 과행과 같은 혈전색전 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있다.

또한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 혈액 응고 캐스케이드에서 응고 인자인 인자 VIIa, 인자 IXa 및 트롬빈의 저해제이다.

배경기술

항혈전 작용을 갖는 방향족성 아미딘 유도체가 예를 들어 EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 및 WO 00/71516에 기재되어 있다. 혈전색전 질환 치료용 사이클릭 구아니딘은 예를 들어, WO 97/08165에 기재되어 있다. 인자 Xa 저해 활성을 갖는 방향족성 헤테로사이클릭 화합물은 예를 들어, WO 96/10022에 개시되어 있다. 인자 Xa 저해제로서의 치환된 N-[(아미노이미노메틸)페닐알킬]아자헤테로사이클일아미드는 WO 96/40679에 기재되어 있다.

다른 카르복사미드 유도체가 WO 02/48099 및 WO 02/57236에 기재되어 있고, 다른 피롤리딘 유도체가 WO 02/100830에 기재되어 있다.

다른 헤테로사이클릭 유도체가 WO 03/045912에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 화합물의 항혈전 및 항응고 효과는, 인자 Xa라는 이름으로 알려진, 활성화된 응고 프로테아제에 대한 저해 작용 또는 인자 VIIa, 인자 IXa 또는 트롬빈과 같은 다른 활성화된 세린 프로테아제의 저해에 기인한다.

인자 Xa는 혈액 응고의 복잡한 과정에 관여하는 프로테아제 중 하나이다. 인자 Xa는 프로트롬빈의 트롬빈으로의 전환을 촉매작용한다. 트롬빈은 피브리노겐을 가교 결합 후 혈전 형성에 기본적 기여를 하는 피브린 모노머로 분해한다. 트롬빈의 활성화는 혈전색전 질환을 유발할 수 있다. 그러나, 트롬빈의 저해는 혈전 형성에 관여하는 피브린 형성을 저해할 수 있다.

트롬빈의 저해는 예를 들어, 문헌(G.F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712)의 방법으로 측정될 수 있다.

따라서, 인자 Xa의 저해는 트롬빈의 형성을 예방할 수 있다. 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 인자 Xa를 저해함으로써 혈액 응고 과정에 관여하므로 혈전의 형성을 저해한다.

본 발명에 따른 화합물에 의한 인자 Xa의 저해 및 항응고 및 항혈전 활성의 측정은 통상의 시험관내 또는 생체내 방법에 의해 확인될 수 있다. 적합한 방법이 예를 들어, 문헌(J.Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223)에 기재되어 있다.

인자 Xa의 저해는 예를 들어, 문헌(T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319)의 방법으로 측정될 수 있다.

응고 인자 VIIa는 조직 인자에 결합한 후 응고 캐스케이드의 외인성 부분을 개시하고 인자 X의 활성화에 기여하여 인자 Xa를 만든다. 따라서, 인자 VIIa의 저해는 인자 Xa의 형성을 예방하므로 이어서 트롬빈의 형성을 예방한다.

본 발명에 따른 화합물에 의한 인자 VIIa의 저해 및 항응고 및 항혈전 활성의 측정은 통상의 시험관내 또는 생체내 방법으로 확인될 수 있다. 인자 VIIa 저해의 측정을 위한 통상의 방법은 예를 들어, 문헌(H.F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81)에 기재되어 있다.

응고 인자 IXa는 내인성 응고 캐스케이드에서 생성되며 또한 인자 X의 활성화에 관여하여 인자 Xa를 형성한다. 따라서, 인자 IXa의 저해는 서로 다른 방식으로 인자 Xa의 형성을 예방한다.

본 발명에 따른 화합물에 의한 인자 IXa의 저해 및 항응고 및 항혈전 활성의 측정은 통상의 시험관내 또는 생체내 방법으로 확인될 수 있다. 적합한 방법이 예를 들어, 문헌(J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094)에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 종양, 종양 질환 및/또는 종양 전이의 치료에 사용할 수 있다. 조직 인자 TF/인자 VIIa와 다양한 형태의 암의 발생 간의 상호관련성은 문헌{T.Taniguchi and N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59}에 제시되어 있다.

하기의 문헌들은 다양한 형태의 종양에 대한 TF-VII 및 인자 Xa 저해제의 항종양 작용을 기재한다:

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104; 1213-1221(1999)

B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101; 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82; 88-92.

발명의 상세한 설명

화학식 I의 화합물은, 인간과 동물의 의학에서 특히 혈전증, 심근 경색, 동맥경화, 염증, 콜중, 협심증, 혈관 성형술 후의 재발협착증, 간혈성 과행, 정맥혈전증, 폐색전증, 동맥혈전증, 심근 허혈, 혈전증에 기초한 불안정 협심증 및 발작과 같은 혈전색전 질환의 치료 및 예방을 위한 약제 활성 성분으로 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 관상 동맥 질환, 대뇌 동맥 질환 또는 말초 동맥 질환과 같은 아테로스 동맥경화 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 상기 화합물은 또한 심근 경색의 경우에 다른 혈전용해제와 함께 사용될 수 있고, 또한 혈전용해, 경피경관혈관성형술(PTCA) 및 관상동맥 바이패스(coronary bypass) 수술 이후의 재폐색의 예방에 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 정밀 수술에서 재혈전형성의 예방을 위해, 또한 인공 장기와 관련하여 또는 혈액 투석에서 항응고제로 사용된다.

상기 화합물은 또한 카테터 및 환자의 생체 내에 사용되는 의료 보조기구의 세정에 사용되거나, 생체 외에서 혈액, 플라즈마 및 다른 혈액 제품의 보존을 위한 항응고제로 사용된다. 본 발명에 따른 화합물은 또한 혈액 응고가 질병의 과정에 중요한 기여를 하거나 예를 들어, 전이를 포함하는 암, 관절염을 포함하는 염증성 질환 및 당뇨병과 같은 2차적 병변의 원인을 나타내는 질환에 사용된다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 편두통의 치료에 사용된다(F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

상기한 질병의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 또한 예를 들어, "조직 플라스미노겐 활성인자"인 t-PA, 변형된 t-PA, 스트렙토카니제 또는 유로카니제 등과 같은 다른 혈전용해 활성 화합물과 조합하여 사용된다. 본 발명에 따른 화합물은 상기한 다른 물질과 동시에 또는 전후에 투여된다.

혈전 형성의 재발을 예방하기 위해 아스피린과 동시에 투여하는 것이 특히 바람직하다.

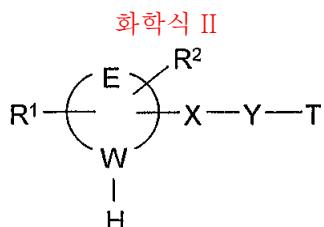
본 발명에 따른 화합물은 또한 혈소판 응집을 저해하는 혈소판 당단백질 수용체(IIb/IIIa) 길항물질과 조합하여 사용된다.

본 발명은, 화학식 I의 화합물 및 이의 염과,

a) W가 N이고,

G가 NH인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여,

화학식 II의 화합물:



(단, 상기 식에서,

R^1, R^2, E, X, Y 및 T 는 특허청구범위 제 1항에 정의된 바와 같고,

W는 N이다)을 화학식 III의 화합물:

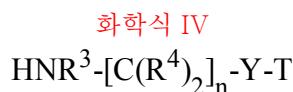


(단, 상기 식에서,

D는 특허청구범위 제 1항에 정의된 바와 같다)과 반응시키거나, 또는

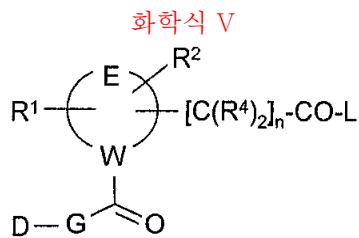
b) X가 $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ 인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여,

화학식 IV의 화합물:



(단, 상기 식에서,

R^3 , n , Y 및 T 는 특허청구범위 제 1항에서 정의된 바와 같다)을 화학식 V의 화합물:



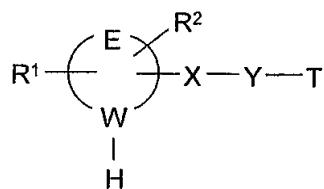
(단, 상기 식에서,

L 은 Cl , Br , I 또는 유리 또는 반응성있게 작용기적으로 변형된 OH 기이고, R^1 , R^2 , R^4 , D , E , G , W 및 n 은 특허청구범위 제 1항에 정의된 바와 같다)과 반응시키거나, 또는

c) W 가 N인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여,

화학식 II의 화합물:

[화학식 II]



(단, 상기 식에서,

R^1 , R^2 , E , X , Y 및 T 는 특허청구범위 제 1항에 정의된 바와 같고,

W 는 N이다)을 화학식 VI의 화합물:



(단, 상기 식에서,

D 및 G 는 특허청구범위 제 1항에서 정의된 바와 같고,

L 은 Cl , Br , I 또는 유리되거나 반응성있게 작용기적으로 변형된 OH 기이다)과 반응시키거나,

및/또는

화학식 I의 염기 또는 산을 이의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 특허청구범위 제 1항 내지 제 16항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 이러한 화합물의 광학적 활성 형태(입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 및 수화물 및 용매화합물에 관한 것이다. "상기 화합물의 용매화합물"이라는 용어는 이의 상호 인력으로 인해 형성되는 화합물에 대한 불활성 용매 분자의 부가물을 의미하는 것으로 생각된다. 용매화합물은 예를 들어, 모노- 또는 디하이드레이트 또는 알콜레이트이다.

"약제학적으로 사용가능한 유도체"라는 용어는 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물의 염 및 소위 프로드러그 화합물을 의미하는 것으로 생각된다.

"프로드러그 유도체"라는 용어는 예를 들어, 알킬 또는 아실기, 당류 또는 올리고펩티드로 변형되고 유기체 내에서 신속히 분해되어 본 발명에 따른 활성 화합물을 생성하는 화학식 I의 화합물을 의미하는 것으로 생각된다. 이는 또한 예를 들어, 문헌{Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)}에 기재된 바와 같은, 본 발명에 따른 화합물의 생분해성 폴리머 유도체를 포함한다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 혼합물, 예를 들어, 두 가지 부분입체이성질체의 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000의 비의 혼합물에 관한 것이다. 이는 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.

본 발명은 또한

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(1'-메틸-[1,4']바이페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']바이페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']바이페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-에톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-(4-페리딘-4-일페라진-1-카르보닐)페롤리딘-1-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(2-메톡시페닐)-페라진-1-카르보닐)페롤리딘-1-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4-플루오로페닐)페라진-1-카르보닐)-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(4-메톡시페닐)-페리딘-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4-에틸페라진-1-일)페리딘-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-디메틸페리미딘-2-일)페라진-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(1-메틸페리딘-4-일)페라진-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-(2-디메틸아미노에톡시)-4-모르폴린-4-일페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(2-에톡시)-4-모르폴린-4-일페닐)]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(4-모르폴린-4-일)-2-프로록시페닐)]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드

로 구성되는 그룹에서 선택된 페롤리딘카르복실산 유도체 및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물에 관한 것이다.

본 발명은 또한,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(rac)-2-[3-(4-클로로페닐)-우레이도]사이클로펜탄카르복사미드,

N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(rac)-2-[3-(4-클로로페닐)우레이도]사이클로펜탄카르복사미드로 구성되는 그룹으로부터 선택된 사이클로펜탄카르복실산 유도체,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물에 관한 것이다.

예를 들어 A와 같은 1회 이상 나오는 모든 라디칼에 대하여, 이들의 의미는 서로 독립적이다.

상기 및 하기에서, 라디칼 또는 파라미터 D, E, G, W, X, Y, T, R¹ 및 R²는, 달리 언급되지 않는 한, 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

A는 알킬이고, 비분지(선형) 또는 분지되고, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. A는 바람직하게 메틸, 또한 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸 또는 3차-부틸, 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 또한 바람직하게 예를 들어, 트리플루오로메틸이다.

A는 매우 특히 바람직하게 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로에틸이다.

사이클로알킬은 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다.

알킬렌은 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 또는 헥실렌, 또한 분지된 알킬렌이다.

R¹ 및 R²는 각각 상호 독립적으로, 바람직하게는 예를 들어 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA 또는 OCH₂COOH이다.

R¹은 바람직하게는, H, =O, COOR³(예를 들어 COOA 등), OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³(예를 들어 메틸카르보닐옥시 등), NHCOA(예를 들어 아세트아미노 등), 또는 NHSO₂A(예를 들어 메틸су포닐아미노); OCH₂COOA(예를 들어 OCH₂COOCH₃); 또는 OCH₂COOH이다.

R²는 바람직하게는, H, =O, OH, OA(예를 들어 메톡시) 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이다.

다른 바람직한 실시형태에서,

R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het', -OCH₂COOCH₃ 또는 OCH₂COOH이고;

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고;

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA 또는 CONH₂로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이다.

또 다른 바람직한 실시형태에서,

R^1 은 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $CH_3-C\equiv C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$, $-OCH_2COOCH_3$ 또는 OCH_2COOH 이고;

R^2 는 H, A 또는 OH이고;

Het' 는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA 또는 $CONH_2$ 로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이다.

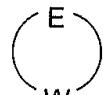
또 다른 바람직한 실시형태에서,

R^1 은 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $CH_3-C\equiv C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$, OCH_2COOCH_3 또는 OCH_2COOH 이고;

R^2 는 H, A 또는 OH이고;

Het' 는, 비치환되거나, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이다.

이와 관련하여, Het' 는 매우 특히 바람직하게는, 각각 비치환되거나 카르보닐 산소로 일치환된, 피롤리딘, 피페리딘 또는 옥사졸리딘이다.



R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로, 고리 시스템에 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 결합된(융합된), N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 3인 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이다. 이 때 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리는 예를 들어, 폐닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피리딜, 이미다졸일, 피페리딘일 또는 1,3-디옥솔란일이다.



R^1 및 R^2 는 함께, 고리 시스템에 스피로사이클릭 결합된, 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이다. 이 때 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리는 바람직하게는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

R^3 은 바람직하게는 H 또는 A, 또한 폐닐, 벤질 또는 $[C(R^4)_2]_nCOOA$ (예를 들어 CH_2COOCH_3 등)이다.

R^4 는 바람직하게는 H 또는 A, 매우 특히 바람직하게는 H이다.

COR^2 , COR^3 및 COR^4 는 예를 들어 CHO 또는 -COA이다.

-COA(아실)은 바람직하게는 아세틸, 프로피오닐, 또한 부티릴, 펜타노일, 헥사노일 또는 예를 들어 벤조일이다.

Hal 은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br, 선택적으로 I이다.

Ar 은 예를 들어, 폐닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-3차-부틸페닐, o-, m- 또는 p-하이드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸아미노)페닐,

o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술포닐)페닐, o-, m- 또는 p-페녹시페닐, 또한 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐이다.

Ar은 바람직하게는, 예를 들어 비치환되거나 Hal, A, OR², OR³, SO₂A, COOR² 또는 CN으로 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐이다.

Ar은 특히 바람직하게는 예를 들어 비치환되거나 Hal, A, OA, 페녹시, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² 또는 CN으로 일치환 또는 이치환된 페닐이며, 예를 들어 페닐, 2-메틸술포닐페닐, 2-아미노술포닐페닐, 페녹시페닐, 2-, 3- 또는 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-브로모페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3-시아노페닐, 4-에톡시카르보닐페닐, 메톡시카르보닐페닐, 카르복시페닐 또는 아미노카르보닐페닐이다.

Ar은 매우 특히 바람직하게는 비치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 2-메틸술포닐페닐이다.

G는 특히 바람직하게는 (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH-이다.

X는 특히 바람직하게는 -CONH- 또는 CON(CH₂COOA)-이다.

Y는 바람직하게는, 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일, 특히 바람직하게는, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, 페녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된 1,4-페닐렌, 또한 피리딘디일, 바람직하게는 피리딘-2,5-디일, 피페리딘디일 또는 사이클로헥실렌이다.

Y는 특히, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, 페녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된, 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌, 또는 페닐렌이다.

Het는 예를 들어, 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티엔일, 1-, 2- 또는 3-피롤일, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸일, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸일, 2-, 4- 또는 5-옥사졸일, 3-, 4- 또는 5-이속사졸일, 2-, 4- 또는 5-티아졸일, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸일, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미딘일, 또한 바람직하게 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라아졸일, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다진일, 피라진일, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌일, 4- 또는 5-이소인돌일, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸일, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸일, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀일, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-시놀린일, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸린일, 5- 또는 6-퀴녹살린일, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사진일, 또한 바람직하게 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤족사디아졸-5-일이다.

헵테로사이클릭 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수도 있다. 따라서, Het는 예를 들어, 또한 2,3-디하이드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 2,5-디하이드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 테트라하이드로-2- 또는 -3-퓨릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라하이드로-2- 또는 -3-티엔일, 2,3-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤일, 2,5-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸일, 1-, 2- 또는 3-피롤리딘일, 테트라하이드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸일, 2,3-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, 또는 -5-피라졸일, 테트라하이드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸일, 1,4-디하이드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-

피페리딘일, 2-, 3- 또는 4-모르폴린일, 테트라하이드로-2-, -3-, 또는 -4-피란일, 1,4-디옥산일, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사하이드로-1-, -3- 또는 -4-피리다진일, 헥사하이드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미딘일, 1-, 2- 또는 3-피페라진일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀일, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디하이드로-2H-벤조-1,4-옥사진일, 또한 바람직하게 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디하이드로벤조퓨란-5- 또는 -6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 선택적으로 3,4-디하이드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 또한 바람직하게 2,3-디하이드로벤조퓨란일 또는 2,3-디하이드로-2-옥소퓨란일이 될 수 있다.

Het'는 예를 들어, 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티엔일, 1-, 2- 또는 3-피롤일, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸일, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸일, 2-, 4- 또는 5-옥사졸일, 3-, 4- 또는 5-이속사졸일, 2-, 4- 또는 5-티아졸일, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸일, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미딘일, 또한 바람직하게 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라졸일, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다진일, 피라진일, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌일, 4- 또는 5-이소인돌일, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸일, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸일, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀일, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-시놀린일, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸린일, 5- 또는 6-퀴녹살린일, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사진일, 또한 더 바람직하게 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤족사디아졸-5-일이다.

헤테로사이클릭 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수도 있다. 따라서, Het'는 예를 들어, 또한 2,3-디하이드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 2,5-디하이드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 테트라하이드로-2- 또는 -3-퓨릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라하이드로-2- 또는 -3-티엔일, 2,3-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤일, 2,5-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤일, 1-, 2- 또는 3-피롤리딘일, 테트라하이드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸일, 2,3-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, 또는 -5-피라졸일, 테트라하이드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸일, 1,4-디하이드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딘일, 2-, 3- 또는 4-모르폴린일, 테트라하이드로-2-, -3-, 또는 -4-피란일, 1,4-디옥산일, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사하이드로-1-, -3- 또는 -4-피리다진일, 헥사하이드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미딘일, 1-, 2- 또는 3-피페라진일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀일, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디하이드로-2H-벤조-1,4-옥사진일, 또한 바람직하게 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디하이드로벤조퓨란-5- 또는 -6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 선택적으로 3,4-디하이드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 또한 바람직하게 2,3-디하이드로벤조퓨란일 또는 2,3-디하이드로-2-옥소퓨란일이 될 수 있다.

T는 바람직하게는, =O, =S, =NR², =N-CN, =N-NO₂, =NOR², =NCOR², =NCOOR² 또는 =NOCOR²로 일치환 또는 이치환되고, 또한 Hal, A 또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 2인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이다.

또 다른 실시형태에서, T는 바람직하게는 예를 들어, 2-이미노피페리딘-1-일, 2-이미노피롤리딘-1-일, 2-이미노-1H-피리딘-1-일, 3-이미노포르폴린-4-일, 4-이미노-1H-피리딘-1-일, 2,6-디이미노피페리딘-1-일, 2-이미노피페라진-1-일, 2,6-디이미노피페라진-1-일, 2,5-디이미노피롤리딘-1-일, 2-이미노-1,3-옥사졸리딘-3-일, 3-이미노-2H-피리다진-2-일, 2-이미노아제판-1-일, 2-하이드록시-6-이미노피페라진-1-일 또는 2-메톡시-6-이미노피페라진-1-일이다.

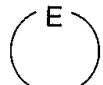
T는 특히, =O, =S 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, 또한 Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 2인 모노사이클릭, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이다.

T는 특히 바람직하게는, 각각 =O 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, 라디칼이 Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일, 이미다졸리딘일, 티아졸일 또는 1,4-옥사제판일이고;

3-옥소모르폴린-4-일이 매우 특히 바람직하다..

T는 또한 바람직하게는 2-옥소-3-메톡시-1H-피리딘-1-일이다.

D는 바람직하게는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 티에닐, 피리딜, 퓨릴, 티아졸일, 피롤일 또는 이미다졸일, 특히 바람직하게는 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된 페닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이다.



라디칼 W^{E} 은 바람직하게는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,3-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이다.

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 따라서 다양한 입체이성질체 형태가 될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 이들 형태를 모두 포함한다.

따라서, 본 발명은 특히 상기 라디칼 중 하나 이상이 상기 지시된 바람직한 의미 중 하나를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 일부 바람직한 화합물 그룹은, 하기 하위-화학식 Ia 내지 Iw으로 나타낼 수 있으며, 이는 화학식 I과 일치하고 보다 상세히 제시되지 않은 라디칼은 화학식 I에서 지시된 의미를 갖지만,

화학식 Ia에서,

D는, 비치환되거나 Hal로 일치환 또는 이치환된 N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭이고;

Ib에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된 페닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고;

Ic에서,

R^1, R^2 는 각각 서로 독립적으로, H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고;

Id에서,

G는 $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고;

Ie에서,

X는 $-\text{[C}(\text{R}^4)_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C}(\text{R}^4)_2\text{]}_n-\text{o}$ 고;

If에서,

X는 $-\text{CONH-}$ 또는 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOA})-\text{o}$ 고;

Ig에서,

Y는 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일이고;

Ih에서,

Y는, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, 페녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된, 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌 또는 1,4-페닐렌이고;

Ii에서,

T는, =O, =S 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 2인 모노사이클릭, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이고;

Ij에서,

T는, 각각 =O 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, 라디칼이 또한 Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일, 이미다졸리딘일, 티아졸일 또는 1,4-옥사제판일이고;

Ik에서,

Ar은, 비치환되거나, Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH 또는 페녹시로 일치환 또는 이치환된 페닐이고;

Il에서,

D는, 비치환되거나, Hal로 일치환 또는 이치환된, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭이고,

R¹, R²는 각각 서로 독립적으로, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA 또는 OCH₂COOH이고,

R¹, R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H, A, 페닐, 벤질 또는 [C(R⁴)₂]_nCOOA이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

W는 N, CR³ 또는 sp²-흔성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2, 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G는 (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH-이고,

X는 [C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-이고,

Y는 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일이고,

Ar은, 비치환되거나 Hal, A, OA, SO_2A , COOR^2 , SO_2NH_2 , CN, COOA, COOH 또는 폐녹시로 일치환 또는 이치환된 폐닐이고,

T는, =O 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 2인 모노사이클릭, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Im에서,

D는, Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고,

R^1 , R^2 는 각각 서로 독립적으로, H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, NHSO_2A , OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H, A 또는 CH_2COOA 이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

W는 N, CR³ 또는 sp^2 -흔성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2, 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고,

X는 $-\text{CONH}-$ 또는 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOA})-$ 이고,

Y는, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH_3 , COOH, 폐녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌 또는 폐닐렌이고,

T는, 각각 =O 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, 라디칼이 또한 Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일, 이미다졸리딘일, 티아졸일 또는 1,4-옥사제판일이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

In에서,

D는, Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³, NHCOA 또는 NHSO₂A이고,

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R¹, R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H 또는 A이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

(E)
W

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 (CH₂)_n 또는 (CH₂)_nNH-이고,

X는 CONH이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Io에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

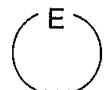
R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³, NHCOA 또는 NHSO₂A이고,

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R¹, R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,



W는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(CH_2)_n$ 또는 $(CH_2)_nNH-$ 이고,

X는 CONH이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Ip에서,

X는 $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ 또는 $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$ 이고;

Iq에서,

X는 CONH 또는 $COCH_2$ 이고;

Ir에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R^1 은 H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $-OCOR^3$, NHCOA 또는 $NHSO_2A$ 이고,

R^2 는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스파로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

(E)

W는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ 이고,

X는 CONH 또는 COCH_2 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분지 또는 분지된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Is에서,

D는, 비치환되거나, Hal로 일치환 또는 이치환된, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

R^1 , R^2 는 각각 서로 독립적으로, H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $-\text{OCOR}^3$, NHCOA 또는 NHSO_2A 이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스파로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

W는 N, CR^3 또는 sp^2 -혼성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2, 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ 이고,

X는 $-[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n-$ 또는 $-[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{CO}[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n-$ 이고;

Y는 Ar-디일이고,

Ar은, 비치환되거나, Hal, A, OA, SO_2A , COOR^2 , SO_2NH_2 또는 CN으로 일치환 또는 이치환된 페닐이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

It에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ 또는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂He^t이고,

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R¹, R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H 또는 A이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

(E)
W

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 (CH₂)_n 또는 (CH₂)_nNH-이고,

X는 CONH 또는 COCH₂이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

He^t는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA 또는 CONH₂로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Iu에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R^1 은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ 또는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het'이고,

R^2 는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스파로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,



W는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨린-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 (CH₂)_n 또는 (CH₂)_nNH-이고,

X는 CONH 또는 COCH₂, CO 또는 COO이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA 또는 CONH₂로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분지 또는 분지된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Iv에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

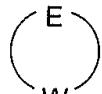
R^1 은 에티닐, 비닐, 알릴옥시, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ 또는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het'이고,

R^2 는 H 또는 OH이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스파로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,



W는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(CH_2)_n$ 또는 $(CH_2)_nNH-$ 이고,

X는 CONH, CO, COO 또는 $COCH_2$ 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소 또는 OA로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA 또는 $CONH_2$ 로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분지 또는 분지된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

Iw에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고,

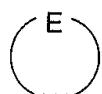
R^1 은, H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, $NHSO_2A$, OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^2 는 H, =O, OH, OA, NH_2 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스파로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,



W는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고,

X는 CONH , COCH_2 또는 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOA})-$ 이고,

Y는, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH_3 , COOH , 페녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌 또는 페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 모르폴린-4-일이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분지 또는 분지된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물로 표현할 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 이의 제조를 위한 출발물질은, 또한, 문헌(예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[유기화학의 방법], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart와 같은 표준작업서)에 기재된 바와 같은 그 자체로 공지된 방법에 의해 상기 반응에 공지되고 적합한 반응 조건하에서 정확하게 제조된다. 그 자체로 공지되었지만 본 명세서에 상세히 언급하지 않은 변형법도 사용될 수 있다.

필요시, 상기 출발물질은 또한 그것이 반응 혼합물로부터 분리되지 않고 대신 화학식 I의 화합물로 즉시 전환되도록 그 자리에서 형성될 수 있다.

화학식 II, III, IV, V 및 VI의 출발 화합물은 일반적으로 공지되어 있다. 그러나, 이들이 신규한 경우, 그 자체로 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 바람직하게는 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 얻을 수 있다.

이 반응은 일반적으로, 산-결합체, 바람직하게는 알칼리 또는 알칼리토금속 하이드록사이드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트 또는 알칼리 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘의 약산의 다른 염의 존재 하에, 불활성 용매 중에서 수행된다. 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린과 같은 유기 염기를 첨가하는 것이 유리할 수도 있다. 반응 시간은 사용된 조건에 따라 수분 내지 14일이 걸리고, 반응 온도는 약 0° 내지 150° , 일반적으로는 20° 내지 130° 이다.

적합한 불활성 용매의 예로는, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화된 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 3차-부탄올과 같은 알콜; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리)와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부탄온과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 솔폭사이드(DMSO)와 같은 솔폭사이드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다.

화학식 I의 화합물은 또한 바람직하게는 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 얻을 수도 있다. 이 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서 상기 지시된 바와 같은 조건 하에 실시한다.

화학식 V의 화합물에서, L은 바람직하게 Cl, Br, I 또는 예를 들어, 활성화된 에스테르, 이미다졸라이드 또는 탄소수 1 내지 6인 알킬솔포닐옥시(바람직하게는 메틸솔포닐옥시 또는 트리플루오로메틸솔포닐옥시) 또는 탄소수 6 내지 10의 아릴솔포닐옥시(바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴솔포닐옥시)와 같은, 유리되거나 반응성있게 변형된 OH기이다.

일반적인 아실화 반응에서 카르복실기의 활성화를 위한 이러한 형태의 라디칼은 문현(예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[유기화학의 방법], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart와 같은 표준작업서)에 기재되어 있다.

활성화된 에스테르는 유리하게는 예를 들어, HOEt 또는 N-하이드록시숙신이미드를 첨가하여 그 자리에서 형성된다.

이 반응은 일반적으로 산결합체, 바람직하게는 DIPEA, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린, 또는 과량의 화학식 V의 카르복실 성분과 같은 유기 염기의 존재 하에, 불활성 용매 중에서 실시한다.

알칼리 또는 알칼리토금속 하이드록사이드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트 또는 알칼리 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘의 약산의 다른 염을 첨가하는 것이 또한 유리할 수도 있다.

반응 시간은 사용된 조건에 따라, 수분 내지 14일이 걸리고, 반응 온도는 약 -30° 내지 140° , 일반적으로는 -10° 내지 90° , 특히 약 0° 내지 약 70° 이다.

적합한 불활성 용매는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 또한 바람직하게는, 화학식 II의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 얻을 수 있다.

반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서 상기 지시된 바와 같은 조건 하에 수행된다.

화학식 VI의 화합물에서, L은 바람직하게는 Cl, Br, I 또는 유리되거나 반응성있게 변형된 OH기, 예를 들어 활성화된 에스테르, 이미다졸라이드 또는 탄소수 1 내지 6인 알킬슬포닐옥시(바람직하게는 메틸슬포닐옥시 또는 트리플루오로메틸슬포닐옥시) 또는 탄소수 6 내지 10인 아릴슬포닐옥시(바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴슬포닐옥시) 등이다.

화학식 I의 화합물은 또한 바람직하게는, 화학식 D-NH₂(단, D는 특허청구범위 제 1항에 정의된 바와 같다)의 화합물을, 클로로포르메이트 유도체, 예를 들어 4-니트로페닐 클로로포르메이트와 반응시켜 카르바메이트 중간체를 얻은 후, 이를 화학식 II의 화합물과 반응시켜 얻을 수 있다. 이는 상기된 바와 같은 조건 하에 수행된다.

화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 I의 화합물을 가용매분해제 또는 가수소분해제로 처리하여 이의 기능성 유도체 중 하나로부터 유리해냄으로써 얻어질 수 있다.

가용매분해 또는 가수소분해에 바람직한 출발 물질은, 화학식 I과 일치하지만 하나 이상의 유리 아미노 및/또는 하이드록실기 대신 대응하는 보호된 아미노 및/또는 하이드록실기를 포함하는 물질, 바람직하게는 N 원자에 결합된 H 원자 대신 아미노-보호기를 가진 물질, 특히 HN기 대신 R'이 아미노-보호기인 R'-N 기를 가진 물질, 및/또는 하이드록실기의 H 원자 대신 하이드록실-보호기를 가진 물질, 예를 들어, 화학식 I과 일치하지만 R"이 -COOH기 대신 하이드록실-보호기인 -COOR"기를 가진 물질이다.

또한, 다수의-동일하거나 서로 다른-보호된 아미노 및/또는 하이드록실기가 출발 물질의 분자에 존재할 수 있다. 존재하는 보호기가 서로 다를 경우, 그들은 많은 경우 선택적으로 분해될 수 있다.

"아미노-보호기"라는 용어는 일반적인 용어로 공지되어 있으며, 화학 반응에 대해 아미노기를 보호(차단)하는 데 적합하지만, 분자내 다른 곳에서 원하는 화학 반응이 수행된 후 제거하기 쉬운 기에 관한 것이다. 그러한 기로서 전형적인 것은, 특히, 치환되지 않거나 치환된 아실, 아릴, 아르알콕시메틸 또는 아르알킬기이다. 아미노-보호기는 원하는 반응(또는 일련 반응) 후에 제거되기 때문에, 이의 형태 및 크기는 중요하지 않다; 그러나, 탄소수 1 내지 20, 특히 1 내지 8을 갖는 것이 바람직하다. "아실기"라는 용어는 본 방법과 관련하여 최광의의 의미로 이해되어야 한다. 이는, 지방족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로사이클리 카르복실산 또는 술폰산, 및 특히, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 특히 아르알콕시카르보닐기로부터 유래된 아실기를 포함한다. 그러한 아실기의 예로는 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴과 같은 알카노일; 페닐아세틸과 같은 아르알카노일; 벤조일 및 톨일과 같은 아로일; POA와 같은 아릴옥시알카노일; 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, BOC(3차-부톡시-카르보닐) 및 2-요오도에톡시카르보닐과 같은 알콕시카르보닐; CBZ("카르보벤즈옥시"), 4-메톡시벤질옥시카르보닐 및 FMOG와 같은 아르알콕시카르보닐; 및 Mtr과 같은 아릴슬포닐이다. 바람직한 아미노-보호기는 BOC 및 Mtr, 또한 CBZ, Fmoc, 벤질 및 아세틸이다.

"히드록실 보호기"라는 용어는 또한 일반적인 용어로 알려져 있고, 히드록실기를 화학 반응으로부터 보호하기에 적당하고, 문자내 다른 곳에서 원하는 화학반응이 일어난 후 쉽게 제거되는 기를 의미한다. 이러한 전형적인 기로는, 상기된 비치환 또는 치환된 아릴, 아르알킬 또는 아실기, 또한 알킬기를 들 수 있다. 히드록실 보호기는 원하는 화학 반응 또는 일련 반응 후 다시 제거되므로, 그 성질과 크기는 중요하지 않다; 탄소수 1 내지 20, 특히 탄소수 1 내지 10인 기가 바람직하다. 히드록실 보호기의 예로는, 특히 벤질, 4-메톡시벤질, p-니트로벤조일, p-톨루엔솔포닐, 3차-부틸 및 아세틸을 들 수 있으며, 벤질 및 3차-부틸이 특히 바람직하다.

사용된 보호기에 따라-예를 들어, 강산을 사용하여, 유리하게는 TFA 또는 과염소산을 사용하여, 또한 염산 또는 황산과 같은 다른 강한 무기산, 트리클로로아세트산과 같은 강한 유기 카르복실산, 또는 벤젠- 또는 p-톨루엔솔폰산과 같은 술폰산을 사용하여 화학식 I의 화합물을 이의 작용성 유도체로부터 유리해낸다. 추가적인 불활성 용매가 존재할 수도 있지만, 항상 필요한 것은 아니다. 적합한 불활성 용매는 바람직하게, 유기산, 예를 들어 아세트산과 같은 카르복실산, 테트라하이드로퓨란 또는 디옥산과 같은 에테르, DMF와 같은 아미드, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소, 또한 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알콜, 및 물이다. 또한 상기한 용매의 혼합물도 적합하다. TFA는 바람직하게는 추가 용매를 첨가하지 않고 과량으로 사용하고, 과염소산은 바람직하게 아세트산과 70% 과염소산의 9:1의 비의 혼합물의 형태로 사용한다. 분해를 위한 반응 온도는 유리하게 약 0 내지 약 50°, 바람직하게는 15 내지 30°(실온)이다.

BOC, OBut 및 Mtr기는 바람직하게 예를 들어, 15 내지 30°에서 디클로로메탄 중의 TFA를 사용하여 또는 디옥산 중의 약 3 내지 5N HCl을 사용하여 분해될 수 있고, FMOC기는 15 내지 30°에서 DMF 중의 디메틸아민, 디에틸아민 또는 피페리딘 약 5 내지 50% 용액을 사용하여 분해될 수 있다.

가수소분해적으로 제거될 수 있는 보호기(예를 들어, CBZ, 벤질 또는 이의 옥사디아졸 유도체로부터의 아미디노기의 유리)는 예를 들어, 촉매(예를 들어, 유리하게는 탄소 등의 지지체 상의 팔라듐과 같은 귀금속 촉매)의 존재 하에 수소로 처리하여 분해할 수 있다. 이 분해에 적합한 용매는 상기한 용매, 특히, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜, 또는 DMF와 같은 아미드이다. 가수소분해는 일반적으로 약 0 내지 100°의 온도 및 약 1 내지 200 bar의 압력에서, 바람직하게는 20 내지 30° 및 약 1 내지 10 bar에서 수행된다. CBZ기의 가수소분해는 예를 들어, 20 내지 30°에서 메탄올 중의 5 내지 10% Pd/C 상에서 또는 메탄올/DMF 중의 Pd/C 상에서 암모늄 포르메이트(수소 대신)을 사용하면 성공적으로 이루어진다.

적합한 불활성 용매의 예로는, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 트리플루오로메틸벤젠, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화된 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 3차-부탄올과 같은 알콜; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리)와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부탄온과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈(NMP) 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 술폴사이드(DMSO)와 같은 술폴사이드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다.

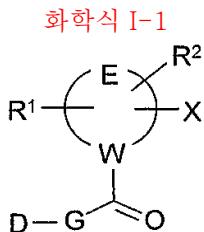
에스테르는 예를 들어, 0 내지 100°의 온도에서 아세트산을 사용하거나 NaOH 또는 KOH 수용액, 물/THF 또는 물/디옥산을 사용하여 비누화할 수 있다.

또한, 유리 아미노기는, 유리하게 디클로로메탄 또는 THF와 같은 불활성 용매 중에서 및/또는 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재 하에서, -60 내지 +30°의 온도에서, 산 염화물 또는 무수물을 사용하여 통상의 방법으로 아실화하거나 알킬화할 수 있다.

화학식 I의 염기는, 예를 들어, 에탄올과 같은 불활성 용매 중에서 등량의 염기와 산을 반응시킨 후 증발시킴으로써, 산을 사용하여 관련 산-부가염으로 전환시킬 수 있다. 이 반응에 적합한 산은, 특히, 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 산이다. 그러므로, 예를 들어 황산, 질산, 염산 또는 브롬산과 같은 할로겐화수소산, 오르소인산과 같은 인산, 술팜산과 같은 무기산, 또한 유기산, 특히, 지방족, 지환족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로사이클릭 일염기성 또는 다염기성 카르복실산, 술폴산 또는 황산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 니코틴산, 이소니코틴산, 메탄- 또는 에탄술폴산, 에탄디술폴산, 2-하이드록시에탄술폴산, 벤젠술폴산, p-톨루엔술폴산, 나프탈렌모노- 및 -디술폴산, 및 라우릴황산을 사용할 수 있다. 예를 들면, 피크레이트와 같이 생리학적으로 허용가능하지 않은 산과의 염이 화학식 I의 화합물의 분리 및/또는 정제에 사용될 수 있다.

반면에, 화학식 I의 화합물은 염기(예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)를 사용하여 대응하는 금속염, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염, 또는 대응하는 암모늄염으로 전환할 수 있다. 예를 들어, 에탄올아민과 같이 생리학적으로 허용가능한 유기 염기를 사용할 수도 있다

본 발명은 또한 화학식 I-1의 중간체 화합물:

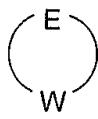


(단, 상기 식에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고,

R^1 은 H, OH, OA, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬 또는 에티닐이고,

R^2 는 H, OH, OA, 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 3,5-디일이고,

G는 $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이고;

X는 $COOH$ 이고,

A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이다)

및 이의 이성질체 및 염에 관한 것이다.

3-(4-클로로페닐카르바모일)옥사졸리딘-4-카르복실산,

3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복실산 및 이의 이성질체 및 염으로 구성되는 그룹에서 선택된 화합물이 특히 바람직하다.

화합물들은 실시예 2에 기재되어 있다.

본 발명은 또한,

(2R,4S)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실산,

(2R,4R)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실산,

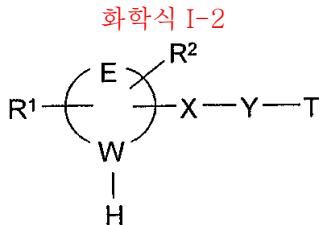
알킬(2R,4S)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트,

알킬(2R,4R)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트,

의 화합물(단, 알킬은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다) 및 이의 이성질체 및 염에 관한 것이다.

제법은 실시예 8a에 기재되어 있다.

본 발명은 또한 화학식 I-2의 중간체 화합물:

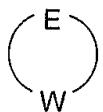


R^1 은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA 또는 OCH₂COOH이고,

R^2 는 H, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^1 , R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,



는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일이고,

X는 CONH이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

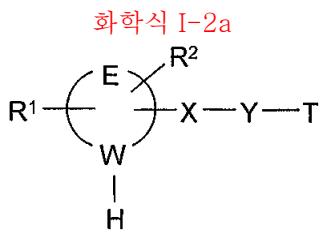
A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이다)

및 이의 이성질체 및 염에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I-2a의 중간체 화합물:

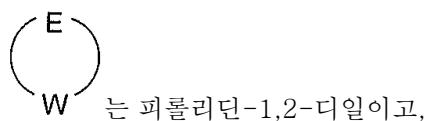


(단, 상기 식에서,

R^1 은 H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^2 는 H, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^3 는 H 또는 A이고,



는 피롤리딘-1,2-디일이고,

X는 CONH 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이다)

및 이의 이성질체 및 염에 관한 것이다.

$\text{N}-[4-(3-\text{옥소모르폴린}-4-\text{일})\text{페닐}]-(\text{S})-\text{피롤리딘}-2-\text{카르복사미드}$,

$\text{N}-[4-(3-\text{옥소모르폴린}-4-\text{일})\text{페닐}]-(\text{R})-\text{피롤리딘}-2-\text{카르복사미드}$,

$\text{N}-[4-(3-\text{옥소모르폴린}-4-\text{일})\text{페닐}]-(\text{2R,4R})-4-\text{하이드록시피롤리딘}-2-\text{카르복사미드}$,

$\text{N}-[4-(3-\text{옥소모르폴린}-4-\text{일})\text{페닐}]-4-\text{하이드록시피롤리딘}-2-\text{카르복사미드}$,

$\text{N}-[4-(3-\text{옥소모르폴린}-4-\text{일})\text{페닐}]-(\text{R})-4,4-\text{디메톡시피롤리딘}-2-\text{카르복사미드}$,

$\text{N}-[4-(3-\text{옥소모르폴린}-4-\text{일})\text{페닐}]-(\text{2R,4R})-4-\text{메톡시피롤리딘}-2-\text{카르복사미드}$ 로 구성되는 그룹에서 선택된 화합물,

및 이의 이성질체 및 염이 특히 바람직하다.

제법은 예를 들어 실시예 1 및 7에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 특허청구범위 제 24항 및 제 25항의 화합물은, 그 분자 구조로 인해 키랄성을 가질 수 있으므로 다양한 거울상이성질체 형태가 될 수 있다. 그러므로 이는 라세미 또는 광학적 활성 형태로 존재할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물의 라세미체 또는 입체이성질체의 약제학적 활성은 서로 다를 수 있기 때문에, 거울상이성질체를 사용하는 것이 바람직할 것이다. 이 경우, 당업자에게 공지되거나 합성에서 그와 같이 사용된 화학적 또는 물리적 방법으로, 최종생성물 또는 심지어 중간생성물을 거울상이성질체 화합물로 분리해낼 수 있다.

라세미 아민의 경우, 광학적 활성 분해제와 반응시켜 혼합물로부터 부분입체이성질체를 형성한다. 적합한 분해제의 예로는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 적합하게 N-보호된 아미노산(예를 들어, N-벤조일프롤린 또는 N-벤젠술포닐프롤린)의 R 및 S형태와 같은 광학 활성산, 또는 다양한 광학 활성 캄포르술폰산이 있다. 광학 활성 분해제(예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신, 셀룰로오스 트리아세테이트 또는 탄수화물의 다른 유도체 또는 실리카 젤 상에 고정된 키랄적으로 유도체화된 메타크릴레이트 폴리머)의 도움으로 크로마토그래피 거울상이성질체 분해(chromatographic enantiomer resolution)하는 것도 유리하다. 이 목적에 적합한 용리액은, 예를 들어 82:15:3의 비의 헥산/이소프로판올/아세토니트릴과 같은 수성 또는 알콜성 용매 혼합물이 있다.

본 발명은 또한 특히, 비화학적 방법에 의한 약제(약제학적 제제)의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물, 및 특허청구범위 제 24항 및 제 24항의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 이들은 하나 이상의 고체, 액체 및/또는 반액체 부형제 또는 보조제와 함께 및, 필요시, 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여 적합한 투여 형태로 전환될 수 있다.

본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 특허청구범위 제 24항 또는 제 25항의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물, 및 필요시, 부형제 및/또는 보조제를 포함하여 이루어지는 약제에 관한 것이다.

이러한 제제는 인간 또는 동물의 의학에서 약제로 사용될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식물성 오일, 벤질 알콜, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 락토오스 또는 녹말과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 바셀린과 같이, 장내(예를 들어, 경구적), 비경구적 또는 국소적 투여에 적합하고 신규 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질이다. 특히, 정제, 환제, 제피정, 캡슐제, 산제, 과립제, 시럽제, 주스제 또는 드롭제가 경구 투여에 적합하고, 좌제가 직장 투여에 적합하며, 용액제, 바람직하게 오일계 용액 또는 수용액, 또한 혼탁액, 에멀젼 또는 임플란트가 비경구 투여에 적합하며, 연고제, 크림제 또는 산제가 국소 투여 또는 비강 스프레이로서도 적합하다. 신규 화합물은 동결건조될 수 있고, 예를 들어 생성된 동결건조물은 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 상기 조성물은 멸균처리되거나 및/또는 유통제, 방부제, 안정화제 및/또는 습윤제, 유화제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 착색제 및 향미제 및/또는 예를 들어 하나 이상의 비타민과 같은 다수의 다른 활성 물질과 같은 보조제를 포함하여 이루어질 수 있다.

화학식 I의 화합물과 특허청구범위 제 24항 또는 제 25항의 화합물, 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염은 혈전증, 심근 경색, 동맥경화, 염증, 출중, 협심증, 혈관성형술 후의 재발협착증, 간헐성 과행과 같은 혈전색전 질환, 종양, 종양 질환 및/또는 종양 전이의 치료 및 예방에 사용될 수 있다.

일반적으로, 본 발명에 따른 물질은, 바람직하게 투여용량 단위 당 약 1 내지 500 mg, 특히 5 내지 100 mg의 투여량으로 투여된다. 1일 투여량은 바람직하게 체중 1 kg 당 약 0.02 내지 10 mg이다. 그러나, 각 환자에 대한 특정 투여량은, 예를 들어, 사용된 특정 화합물의 효능, 나이, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간 및 방법, 배설 속도, 약제 조합 및 상기 치료법이 적용되는 특정 질환의 경증과 같은 다양한 요인에 따라 결정된다. 경구 투여가 바람직하다.

본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 특허청구범위 제 24항 및 제 25항의 화합물, 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물 및 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하여 이루어지는 약제에 관한 것이다.

본 발명은 또한

(a) 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 특허청구범위 제 24항 및 제 25항의 화합물, 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물,

및

(b) 유효량의 추가 약제 활성 성분의 개별 포장으로 구성된 세트(키트)에 관한 것이다.

이 세트는, 박스, 개별 병, 봉지 또는 앰플과 같은 적합한 용기를 포함하여 이루어진다. 이 세트는 예를 들어, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 특허청구범위 제 24항 및 제 25항의 화합물 중 하나, 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물,

및 유효량의 추가 약제 활성 성분을 용해되거나 동결건조된 형태로 각각 함유하는 개별 앰플을 포함하여 이루어질 수 있다.

본 발명은 또한 혈전증, 심근경색, 동맥경화, 염증, 출중, 협심증, 혈관성형술 후의 재발협착증, 간헐성 과행, 편두통, 종양, 종양 질환 및/또는 종양 전이의 치료용 약제의 제조를 위한,

하나 이상의 추가 약제 활성 성분과 조합된,

화학식 I의 화합물 및 특허청구범위 제 24항 및 제 25항의 화합물, 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시-파롤리딘-1,2-디카르복사미드 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물, 및 아스피린을 포함하는 약제에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 아스피린과 조합한, 혈전증, 심근경색, 동맥경화, 염증, 출중, 협심증, 혈관성형술 후의 재발협착증, 간헐성 과행, 편두통, 종양, 종양 질환 및/또는 종양 전이의 치료용 약제의 제조를 위한, 1-N-[(4-클로로페닐)]-2N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

실시예

상기 및 하기에서, 모든 온도는 °C로 주어진다. 하기의 실시예에서, "통상의 반응 마무리"는, 필요시 물을 첨가하고, 필요시 최종생성물의 조성에 따라 pH를 2 내지 10으로 조절하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 혼합물을 추출하고, 상을 분리하고, 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조하여 증발시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 및/또는 결정화로 생성물을 정제하는 것을 의미한다. 실리카 겔 상의 Rf 값; 용리액: 에틸 아세테이트/메탄올 9:1

질량 분광 분석(MS): EI(전자 충격 이온화) M⁺

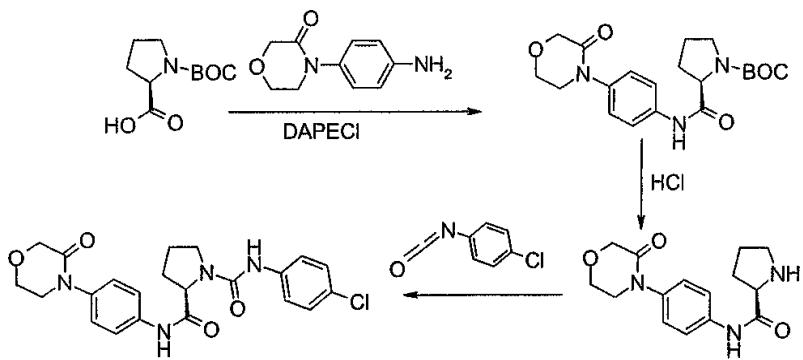
FAB(고속 원자 충격) (M+ H)⁺

ESI(전자분무 이온화) (M+ H)⁺

(달리 언급이 없는 경우)

실시예 1

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-파롤리딘-1,2-디카르복사미드("A1")을 하기 식과 유사하게 제조한다.



1.1 0.8g(5.2mmol)의 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 1.12g(5.2mmol)의 D-Boc-프롤린, 2g(10.4mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(DAPECI) 및 1.26ml의 N-메틸모르폴린을, 25ml의 디메틸-포름아미드 중에 용해시킨 1.0g(5.2mmol)의 4-(4-아미노페닐)모르폴린-3-온 용액에 연속적으로 첨가하고, 얻어진 용액을 실온에서 12시간동안 교반한다. 이어서, 반응 용액을 감압 하에 건조상태까지 증발시키고, 잔류물을 10ml의 5% 탄산수소나트륨 용액에 용해시키고, 탄산수소나트륨 용액을 매번 10ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 제거하고, 고체 잔류물을 20ml의 디에틸 에테르로 연화하여 (triturate), 백색 분말로서 1.4g의 3차-부틸 2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 얻는다; ESI 390.

1.2 40ml의 디옥산 중의 4N 염산을, 20ml의 디옥산 중에 용해시킨 1.4g(3.60mmol)의 3차-부틸 2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐-카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반한다. 이어서, 침전을 흡인여과해내고, 10ml의 디옥산 및 10ml의 디에틸 에테르로 연속적으로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 백색 고체로서 1.1g의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]페롤리딘-2-카르복사미드 하이드로클로라이드를 얻는다; ESI 290.

1.3 95mg(0.61mmol)의 4-클로로페닐 이소시아네이트를, 5ml의 염화메틸렌 중에 용해시킨 200mg(0.61mmol)의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]페롤리딘-2-카르복사미드 하이드로클로라이드 및 1ml의 트리에틸아민 용액에 첨가하고, 반응용액을 2시간동안 실온에서 교반한다. 반응 용액을 이어서 5ml의 1N 염산 및 5ml의 물로 세척하고, 염화메틸렌 용액을 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 조생성물을 에탄올/디에틸에테르로 재결정하여, 백색 분말로서 120mg의 표제 화합물("A1")을 얻는다; ESI 443; m.p. 227.6°.

유사하게, 하기 화합물을 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 457, m.p. 147°(분해);

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 461, m.p. 155°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 461;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-트리플루오로메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 511, m.p. 147°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-페페리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 471, m.p. 140°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, m.p. 221°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-2H-파라진-1-일)페닐]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 438, m.p. 227°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(S)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 457, m.p. 174°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-4,4-디플루오로-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[2-플루오로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 455;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소-3-메톡시-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 467.

실시예 1a

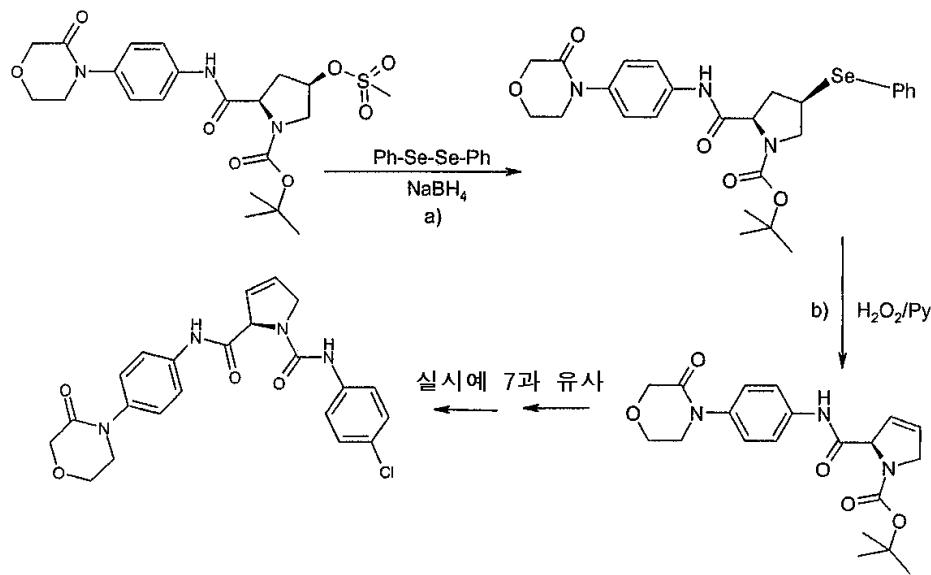
N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(R)-1-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)-피롤리딘-2-카르복사미드("AB1")

0.71g(4.66mmol)의 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 0.76g(4.66mmol)의 5-클로로티오펜카르복실산, 1.79g(9.33mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(DAPECI) 및 1.13ml의 N-메틸모르폴린을, 30ml의 디메틸포름아미드 중에 용해시킨 1.35g(4.66mmol)의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]피롤리딘-2-카르복사미드 용액에 연속적으로 첨가하고, 얻어진 용액을 실온에서 12시간동안 교반한다. 반응 용액을 이어서 감압 하에 건조상태까지 증발시키고, 잔류물을 10ml의 5% 탄산수소나트륨 용액 중에 용해시키고, 탄산수소나트륨 용액을 매번 10ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 제거하고, 고체 잔류물을 20ml의 디에틸 에테르로 연화하여, 1.2g(59.4%)의 "AB1"을 얻는다; ESI 434; m.p. 195°.

화합물 N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(R)-1-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)-피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 448; m.p. 113°(분해)를 유사하게 얻는다.

실시예 1b

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로피롤-1,2-디카르복사미드를 다음과 같이 제조한다:



a) 0.19g(5.1mmol)의 수소화붕소나트륨(NaBH₄)을, 12ml의 3차-부탄올 중의 0.82g(2.63mmol)의 디페닐 디셀레나이드 혼탁액에 질소 하에 첨가하고, 황색 반응 용액이 무색이 될 때까지 반응 혼합물을 약 1시간동안 환류한다. 12ml의 3차-부탄올 중에 용해시킨 1.99 g(4.11mmol)의 3차-부틸(2R,4R)-4-메탄술포닐옥시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]카르

바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트(실시예 9.1 참조) 용액을 이어서 이 온도에서 적가한 후, 반응 혼합물을 12시간동안 교반하면서 환류한다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 20ml의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 얻어진 용액을 20ml의 물로 세척한다. 황산나트륨 상에서 에틸 아세테이트상률 전조시키고 용매를 제거하여, 1.82g(81.3%)의 3차-부틸(1R,4R)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]-4-페닐셀라닐페롤리딘-1-카르복실레이트, ESI 545를 얻는다.

b) 1ml의 30% 과산화수소(H_2O_2)를 0°C에서, 25ml의 염화메틸렌 중에 용해시킨, 1.72g(3.16mmol)의 a)에서 제조된 셀레늄 화합물 및 0.4ml의 페리딘의 용액에 적가한다. 이어서 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온이 되도록 하고, 이어서 10ml의 5% 황산수소칼륨 용액을 첨가하고, 상을 분리하고, 유기상을 10ml의 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척한다. 유기상을 황산나트륨 상에서 전조시키고 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 0.73g(59.7%)의 3차-부틸(R)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]-2,5-디하이드로페롤-1-카르복실레이트, ESI 388을 얻는다.

실시예 7과 유사하게 추가 반응을 실시하여, 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드, ESI 441, m.p.245°를 얻는다.

유사하게 하기 화합물을 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-1H-피라진-1-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드,

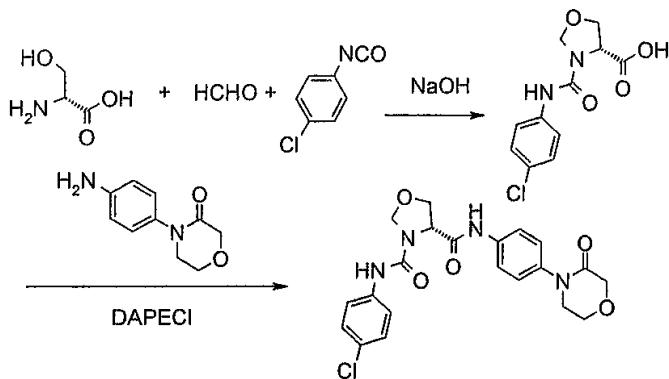
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-1H-페리딘-1-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드.

실시예 2

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드("A2")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



2.1 1.49ml(20.0mmol)의 37% 포름알데하이드 수용액을 10ml의 1N 수산화나트륨 수용액 중에 용해시킨 2.10g(20.0mmol)의 D-세린 용액에 첨가한다. 얻어진 용액을 5°C에서 18시간동안 방치한다. 용액을 80°C로 가열하고, 6.14g(40mmol)의 4-클로로페닐 이소시아네이트를 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 1시간동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, 형성된 침전을 여과한다. 여과액을 1N HCl을 사용하여 산성화하고, 형성된 침전을 여과하고 건조시켜, 무색 고체로서 (R)-3-(4-클로로페닐카르바모일)옥사졸리딘-4-카르복실산을 얻는다; ESI 271.

2.2 498mg(2.60mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(DAPECI)를, 4ml의 디메틸포름아미드(DMF) 중에 용해시킨 541mg(2.00mmol)의 (R)-3-(4-클로로페닐카르바모일)옥사졸리딘-4-카르복실

산 및 384mg(2.00mmol)의 4-(4-아미노페닐)모르폴린-3-온의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액에 첨가하고, 형성된 침전을 여과하여, 3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드("A2")를 무색 고체로 얻는다; ESI 461.

하기 화합물을 유사하게 얻는다:

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 459;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 459;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 473;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 439;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 453;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 477;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-클로로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 477;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 473;

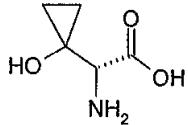
3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(2-옥소-2H-페라진-1-일)페닐}}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 454;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(2-옥소-2H-페라진-1-일)페닐}}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 440;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-클로로-4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 473.

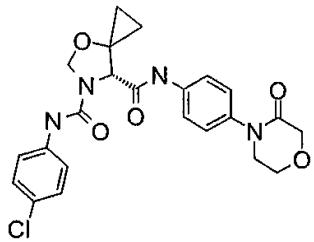
실시예 2a

(R)-클레오닌((R)-cleonine):



에서 출발하여, 실시예 2와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻는다:

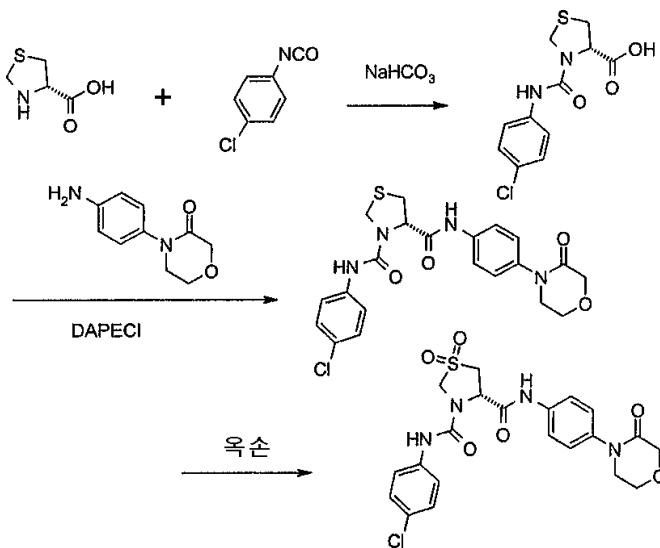
6-N-[(4-클로로페닐)]-7-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-4-옥사-6-아자스페로[2.4]헵탄-6,7-디카르복사미드.



실시예 3

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{\[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐\]}-(S)-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드("A3"), 및

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-1,1-디옥소-1 λ ⁶-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드("A4")를 하기 식과 유사하게 제조한다.



3.1 50ml의 물 중에 용해시킨 4.54g(54.0mmol)의 탄산수소나트륨 및 3.60g(27.0mmol)의 2-(S)-티아졸리딘-4-카르복실산의 용액을 80°C로 가열하고, 8.46g(54.0mmol)의 4-클로로페닐 이소시아네이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, 형성된 침전을 여과해낸다. 여과액을 1N HCl을 사용하여 산성화하고, 형성된 침전을 여과해내고 건조시켜, (S)-3-(4-클로로페닐카르바모일)티아졸리딘-4-카르복실산을 무색 고체로서 얻는다; ESI 287.

3.2 498mg(2.60mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(DAPECI)를, 4ml의 디메틸포름아미드(DMF) 중에 용해시킨 573mg(2.00mmol)의 (S)-3-(4-클로로페닐카르바모일)티아졸리딘-4-카르복실산 및 384mg(2.00mmol)의 4-(4-아미노페닐)모르폴린-3-온의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액에 첨가하고, 형성된 침전을 여과하여, 3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(S)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드("A3")}를 무색 고체로 얻는다; ESI 461.

3.3 30ml의 물 중에 용해시킨 1.9g의 옥손 용액을, 50ml의 메탄올 중의 450mg(0.976mmol)의 "A3" 혼탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 형성된 침전을 여과해내고 건조시켜, 3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(3-옥소모르풀린-4-일)페닐}}-(S)-1,1-디옥소-1 λ ⁶-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드 ("A4")를 무색 고체로서 얻는다; ESI 493.

하기 화합물을 유사하게 얻는다:

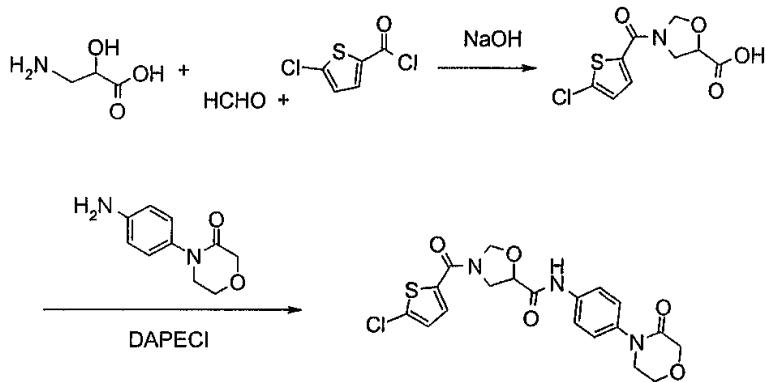
3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(S)-5-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 475;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-1,1-디옥소-1 λ ⁶-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 507;

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(R)-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드, ESI 455.

실시예 4

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)-옥사졸리딘-5-카르복사미드("A5")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



4.1 1.48ml(19.9mmol)의 37% 포름알데하이드 수용액을, 10ml의 1N 수산화나트륨 수용액 중에 용해시킨 2.00g(19.0mmol)의 DL-이소세린 용액에 첨가한다. 얻어진 용액을 5°C에서 18시간동안 방치한다. 10ml의 아세톤 중에 용해시킨 3.46g(19.1mmol)의 5-클로로티오펜카르보닐 클로라이드 용액을 이 용액에 0-5°C의 내부 온도에서 적가한다. 적가하는 동안 pH는, 고체 탄산수소나트륨을 첨가함으로써 7보다 높은 값으로 유지한다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 실온으로 가온하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 3차-부틸 메틸 에테르로 추출한다. 수성상을 1N HCl을 사용하여 산성화하고, 3차-부틸 메틸 에테르로 추출한다. 유기상은 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜, 무색 고체로서 3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복실산을 얻는다; ESI 262.

4.2 479mg(2.50mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(DAPECI)를, 5ml의 디메틸포름아미드(DMF) 중에 용해시킨 500mg(1.91mmol)의 3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복실산 및 367mg(1.91mmol)의 4-(4-아미노페닐)모르폴린-3-온의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액에 첨가하고, 형성된 침전을 여과하여, N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복사미드("A5")를 무색 고체로 얻는다; ESI 436.

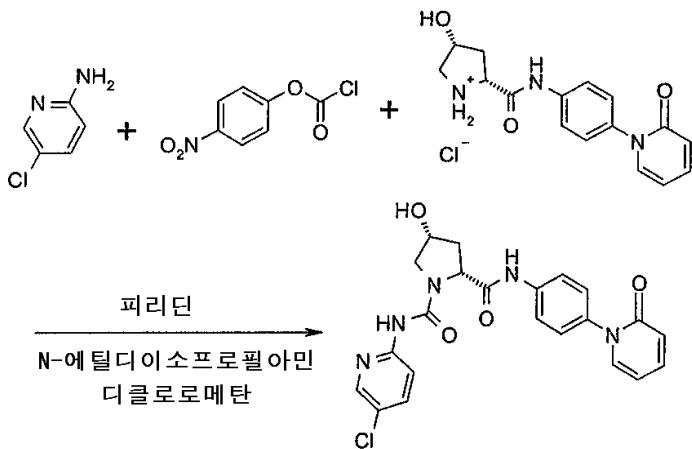
하기 화합물을 유사하게 얻는다:

N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복사미드, ESI 450;

N-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복사미드, ESI 430.

실시예 5

1-N-[(5-클로로피리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드("A6")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



894mg(4.43mmol)의 4-니트로페닐 클로로포르메이트를, 50ml의 디클로로메탄 중에 용해시킨 570mg(4.43mmol)의 2-아미노-5-클로로페리딘 및 0.73ml(9.0mmol)의 피리딘 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 1.49g(4.43mmol)의 (2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐카르바보일]페롤리디늄 클로라이드 및 1.5ml(9.0mmol)의 N-에틸디이소프로필아민을 얻어진 혼탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 실리카-겔 칼럼 상에서 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올 95:5를 사용하여 크로마토그래피하여, 1-N-[(5-클로로페리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드("A6")를 무색 고체로서 얻는다, ESI 454.

하기 화합물을 유사하게 얻는다:

1-N-[(5-클로로페리딘-2-일)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 460;

1-N-[(5-클로로페리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-페라진-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 455;

1-N-[(5-클로로페리딘-2-일)]-2-N-{{3-플루오로-4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 472;

1-N-[(5-클로로페리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(R)-4,4-디메톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 498;

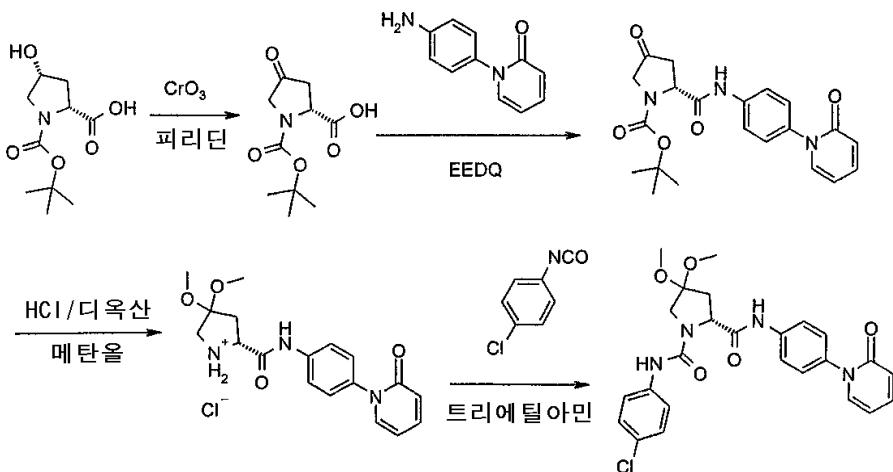
1-N-[(5-클로로페리딘-2-일)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-4,4-디메톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 504;

1-N-[(6-클로로페리딘-3-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 454;

1-N-[(6-클로로페리딘-3-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-페라진-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 455.

실시예 6

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐}}-(R)-4,4-디메톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드("A7")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



6.1 12.2g(122mmol)의 산화크롬(VI)을 0°C로 유지된, 22ml의 피리딘 및 50ml의 디클로로메탄의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분동안 교반한다. 용액을 실온으로 가온하고, 80ml의 디클로로메탄 중에 용해시킨 5.00g의 시스-Boc-4-하이드록시-D-프롤린 용액을 5분에 걸쳐 적가한다. 1시간동안 실온에서 교반한 후, 용액을 여과하고, 여과액을 증발시킨다. 잔류물을 1N HCl 및 3차-부틸 메틸 에테르 사이에 분배한다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 디에틸 에테르/석유 에테르로 재결정하여, Boc-4-케토-D-프롤린을 무색 고체로서 얻는다; ESI 130.

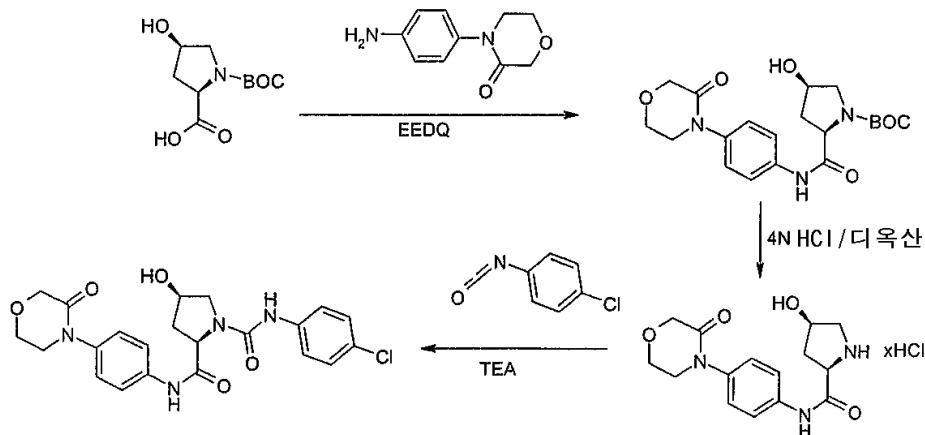
6.2 742mg(3.00mmol)의 에틸-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린-1-카르복실레이트(EEDQ)를, 25ml의 톨루엔 중의 459mg(2.00mmol)의 Boc-4-케토-D-프롤린 및 372mg(2.00mmol)의 1-(4-아미노페닐)-1H-피리딘-2-온의 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 200ml의 3차-부틸 메틸 에테르를 첨가하고, 형성된 침전을 여과해낸다. 200ml의 석유 에테르를 여과액에 첨가하고, 얻어진 침전을 여과하여, 3차-부틸(R)-4-옥소-2-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트를 갈색 고체로서 얻는다; ESI 398.

6.3 10ml의 메탄올을, 5ml의 디옥산 중의 4N HCl에 400mg(1.01mmol)의 3차-부틸(R)-4-옥소-2-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트의 혼탁액에 넣는다. 반응 혼합물을 증발시켜, (R)-4,4-디메톡시-2-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐카르바모일]파롤리디늄 클로라이드를 갈색 고체로서 얻는다; ESI 344.

6.4 0.12ml의 트리에틸아민 및 127mg(0.830mmol)의 4-클로로페닐 이소시아네이트를, 10ml의 디클로로메탄 중에 용해시킨 250mg(0.658mmol)의 (R)-4,4-디메톡시-2-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐카르바모일]파롤리디늄 클로라이드 용액에 첨가한다. 실온에서 1시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 실리카-겔 칼럼 상에서 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올 95:5를 사용하여 크로마토그래피하여, 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-4,4-디메톡시파롤리딘-1,2-디카르복사미드("A7")를 무색 고체로서 얻는다; ESI 497.

실시예 7

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드("A8")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



7.1 16g(12.86mmol)의 에틸-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린-1-카르복실레이트(EEDQ)를, 250ml의 톨루엔 중의 15g(64.86mmol)의 시스-N'-BOC-4-하이드록시-D-프롤린 및 12.47g(64.86mmol)의 1-(4-아미노페닐)-1H-페리딘-2-온의 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 침전된 생성물을 이어서 여과해내고, 50ml의 톨루엔 및 50ml의 디에틸 에테르로 연속적으로 세척하고, 데시케이터에서 건조시켜, 24.5g(93.2%)의 3차-부틸(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 회백색 분말로서 얻는다; ESI 406.

7.2 300ml의 디옥산 중의 4N 염산을, 200ml의 디옥산 중에 용해시킨 15g(37mmol)의 3차-부틸(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반한다. 침전을 이어서 여과해내고, 50ml의 디옥산 및 50ml의 디에틸 에테르로 세척하고, 데시케이터중에 건조시켜, 12.64g(100%)의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드 하이드로클로라이드를 백색 분말로서 얻는다. ESI 306.

7.3. 12.64g(36.98mmol)의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드 하이드로클로라이드를, 1200ml의 디클로로메탄 중에 혼탁시키고, 5.4ml의 트리에틸아민을 얼음 조내에 냉각시키면서 첨가한다. 100ml의 디클로로메탄 중에 용해시킨 5.96g(38.83mmol)의 4-클로로-페닐 이소시아네이트 용액을 이어서 혼합물에 2°C에서 1.5 시간에 걸쳐 적가한 후, 반응 용액을 얼음 냉각시키면서 추가 30분동안 교반시킨다. 이어서 디클로로메탄 용액을 100ml의 1N 염산 및 100ml의 물로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 건조 약제를 여과해내고, 염화메틸렌 용액을 회전 증발기 내에서 처음 부피의 1/3 까지 증발시킨 후, 침전된 생성물을 여과해내고, 50ml의 석유 에테르로 세척하고, 데시케이터 내에서 건조시켜, 14.6g(86%)의 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드("A8") 백색 분말로서 얻는다. ESI 459; m.p. 216°.

하기 화합물을 유사하게 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473; m.p. 250°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 453; m.p. 160°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 477; m.p. 235°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소피라진-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 454;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[2-플루오로-4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 471;

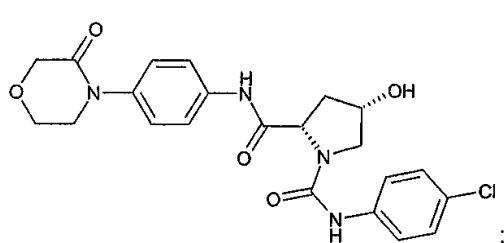
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,3R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,3S)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 483.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-3-메톡시-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 459;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 459



1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-메톡시카르보닐-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 517, m.p. 119; 및 이로부터의 가수분해물;

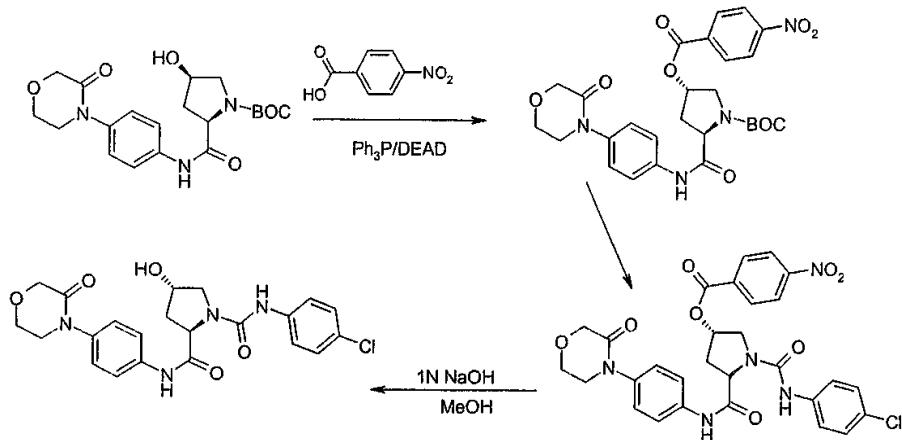
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-카르복시-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 503, m.p. 145°C;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-메톡시카르보닐-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, 및 이로부터의 가수분해물;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-카르복시-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드.

실시예 8

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다:



8.1 5.51ml(35mmol)의 디에틸 아조디카르복실레이트(DEAD)를 질소 하에 0°C에서, 350ml의 테트라하이드로퓨란 중에 용해시킨 7.0g(7.26mmol)의 3차-부틸(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트, 5.77g(34.5mmol)의 p-니트로벤조산 및 9.18g(35mmol)의 트리페닐포스핀 용액에 적가한다. 반응 혼합물을 이어서 실온에서 12시간동안 교반하고, 감압 하에 건조상태로 증발시키고, 20ml의 염화메틸렌을 잔류물에 첨가하고, 염화메틸렌 용액을 10ml의 포화 염화나트륨 용액 및 10ml의 물로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 건조 약제를 여과해내고, 용매를 회전 증발기 내에서 제거한 후, 잔류물을 30ml의 디에틸 에테르로 연화하여, 8.5g(88.8%)의 3차-부틸(2R,4S)-4-(4-니트로벤조일옥시)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 연황색 결정으로 얻는다; ESI 555.

8.2 실시예 7과 유사하게, 3차-부틸(2R,4S)-4-(4-니트로벤조일옥시)-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 반응시켜, 화합물 (3S,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-3-일 4-니트로벤조에이트를 황색 결정으로 얻는다, ESI 608.

8.3 0.075ml의 1N 수산화나트륨 용액을 열음 냉각하면서, 2ml의 메탄올 중에 용해시킨 50mg(0.082mmol)의 (3S,5R)-1-(4-클로로페닐-카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]페롤리딘-3-일-4-니트로벤조에이트의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 15분동안 교반한다. 침전을 여과해내고, 2ml의 메탄올로 세척하고, 건조하여, 35mg(93%)의 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드를 무색 결정으로 얻는다. ESI 459, m.p. 243°(분해).

유사한 방법으로 하기 화합물을 얻는다.

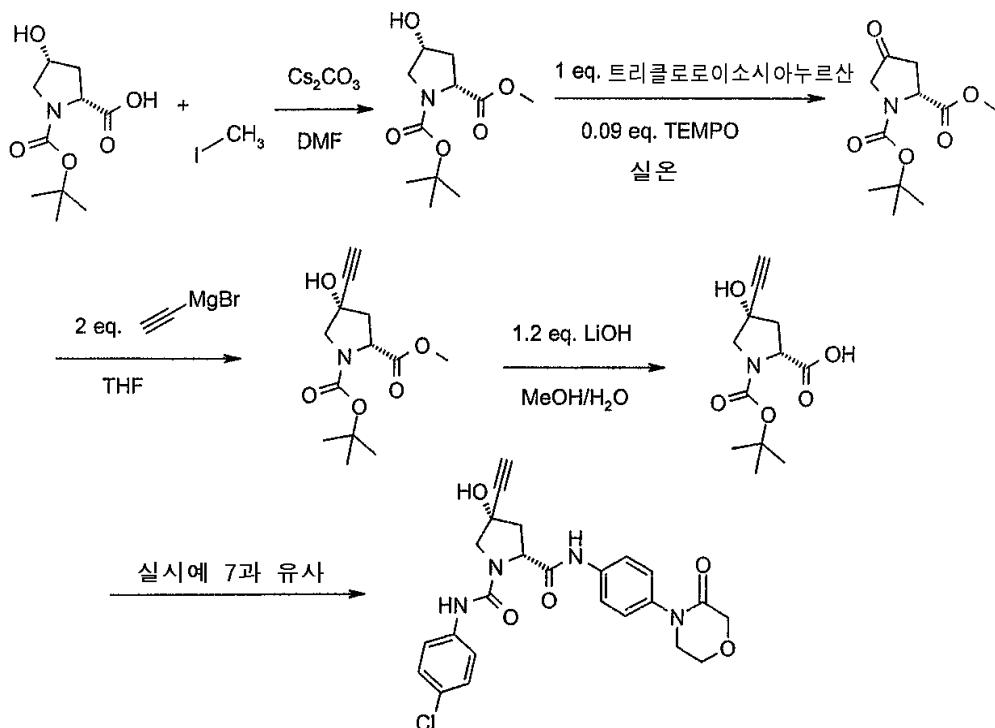
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,3S,4R)-3,4-디하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 475, m.p. 247°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2S,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 459, m.p. 253°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-3,4-디하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드.

실시예 8a

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-에티닐-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 483을 하기 식과 유사하게 제조한다:



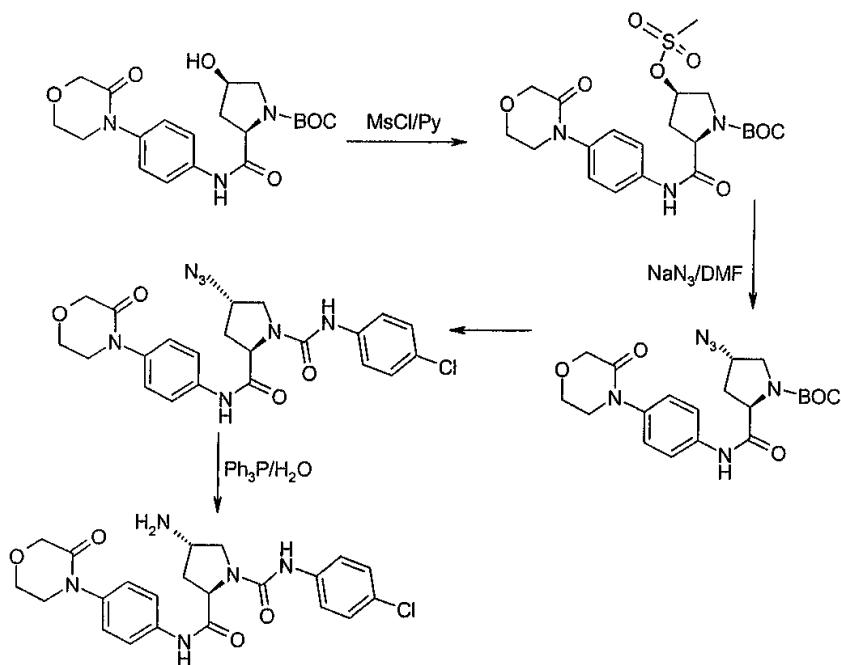
하기 화합물을 유사하게 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-1H-페리딘-1-일)페닐]}-(2R,4S)-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 477;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-2H-페라진-1-일)페닐]}-(2R,4S)-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 478.

실시예 9

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아지도피롤리딘-1,2-디카르복사미드 ("A9") 및 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드("A10")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



9.1 1.3ml(16.65mmol)의 메탄술포닐 클로라이드를 열음 냉각하면서, 20ml의 피리딘 중에 용해시킨 4.5g(11.1mmol)의 3차-부틸(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트 용액에 적가하고, 반응 용액을 실온에서 12시간동안 교반한다. 피리딘을 이어서 감압 하에 제거하고, 10ml의 포화 시트르산 용액을 잔류물에 첨가하고, 산성 용액을 매번 10ml의 염화메틸렌으로 2회 추출한다. 결합된 유기 상을 이어서 10ml의 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 여과하여 건조 약제를 옮기고, 용매를 제거하여, 5.4g(100%)의 3차-부틸(2R,4R)-4-메탄술포닐-옥시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트를 황색 오일로서 얻는다, ESI 484.

9.2 50ml의 디메틸포름아미드(DMF) 중의 5.4g(11.7mmol)의 3차-부틸(2R,4R)-4-메탄술포닐-옥시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트 및 3.69g(56.8mmol)의 나트륨 아지드의 혼합물을 12시간동안 60°C에서 교반한다. 불용성 물질을 이어서 여과해내고, 여과액을 건조상태로 감압 하에 증발시킨다. 이어서 잔류물을 20ml의 물에 용해시키고, 수용액을 매번 10ml의 염화메틸렌으로 2회 추출한다. 결합시킨 염화메틸렌 추출물을 마지막으로 10ml의 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 여과하여 건조 약제를 옮기고, 용매를 제거하여, 4.8g(100%)의 3차-부틸(2R,4S)-4-아지드-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트를 담황색 결정으로 얻는다, ESI 431.

9.3 실시예 7과 유사하게, 3차-부틸(2R,4S)-4-아지드-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트로, 화합물 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아지도파롤리딘-1,2-디카르복사미드("A9")를 백색 분말로 얻는다, ESI 459, m.p.145°.

9.4 0.5ml의 테트라하이드로퓨란 및 0.5ml의 물의 혼합물 중에 용해시킨 25mg(0.052mmol)의 "A9" 및 20.46mg(0.08mmol)의 트리페닐포스핀 용액을, 실온에서 12시간동안 교반한다. 침전된 트리페닐포스핀 옥사이드를 여과한 후, 여과액을 건조상태로 증발시키고, 잔류물을 예비 HPLC(아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)으로 정제하여, 12mg(40%)의 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아미노파롤리딘-1,2-디카르복사미드("10")를 무색 결정으로 얻는다, ESI 458.

유사한 방법으로 하기 화합물을 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-아지도파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 484, m.p.125°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-아미노파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 458, m.p.110°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 472, m.p.218°.

4-아미노 화합물로부터 출발하여,

a) 아세틸 클로라이드와 반응시켜, 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-아세트아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-아세트아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 458;

및 유사하게

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-아세트아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 514, m.p.170°를 얻고;

b) 메칠 클로라이드와 반응시켜, 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-메틸술포닐아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드 및

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-메틸술포닐아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 얻고;

c) 부틸술포닐 클로라이드와 반응시켜, 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-부틸술포닐아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

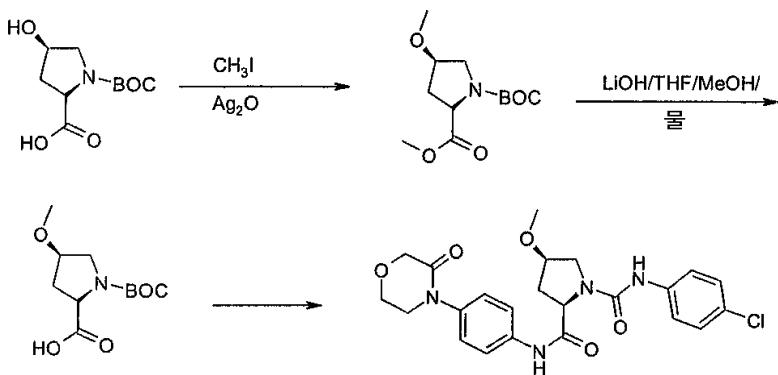
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-부틸술포닐아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 592를 얻고;

d) 이소부티릴 클로라이드와 반응시켜, 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-(2-메틸프로판오일아미노)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 542; m.p.169를 얻는다.

실시예 10

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드 ("A11")을 하기 식과 유사하게 제조한다:



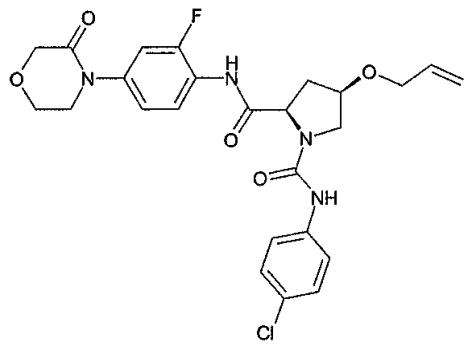
10.1 0.94ml(15.1mmol)의 요오드화메틸을 질소 하에, 15ml 아세톤 중의 1g(4.32mmol)의 시스-N'-BOC-4-하이드록시-D-프롤린 및 3.31g(14.27mmol)의 산화은의 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간동안 교반한다. 침전을 이어서 여과해내고, 여과액을 감압 하에 건조상태로 증발시켜, 1g(89.2%)의 시스-N'-BOC-4-메톡시-D-프롤린 메틸 에스테르를 무색 오일로서 얻고, 추가 정제 없이 더 반응시킨다, ESI 260.

10.2 25ml의 메탄올, 25ml의 물 및 0.28g(11.57mmol)의 수산화리튬을, 75ml의 테트라하이드로퓨란(THF) 중에 용해시킨 1g(3.85mmol)의 시스-N'-BOC-4-메톡시-D-프롤린 메틸 에스테르 용액에 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 5시간동안 교반한다. 메탄올 및 THF를 이어서 회전 증발기 내에서 증발시키고, 수용액을 10ml의 염화메틸렌과 함께 흔들어 1회 추출하고, 포화 시트르산 용액으로 pH2까지 산성화하고, 산성 용액을 매번 10ml의 염화메틸렌을 사용하여 2회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하여, 0.5g(53%)의 시스-N'-BOC-4-메톡시-D-프롤린을 연한색 오일로 얻고, 점차 결정화한다, ESI 246.

10.3 실시예 7과 유사하게, 시스-N'-BOC-4-메톡시-D-프롤린을 반응시켜, 화합물 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드("A11")를 백색 분말로 얻는다, ESI 473, m.p.133°.

하기 화합물을 유사하게 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-알릴옥시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 517, m.p.106°;



1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 487, m.p.136°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-프로포시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 501, m.p.106°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-알릴옥시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 499, m.p.100° 및 부산물;

2-N-{알릴-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-1-N-[(4-클로로페닐)]-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 499;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 487, m.p.140°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 467, m.p.133°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 491, m.p.109°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 468, m.p.127°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 491, m.p.99°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 485;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 482, m.p.132°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 505, m.p.131°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-(프로프-2-이닐옥시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 497, m.p.120°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-(부트-2-이닐옥시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-(프로프-2-이닐옥시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 515, m.p.108°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4S)-4-(프로프-2-이닐옥시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 515, m.p.92°;

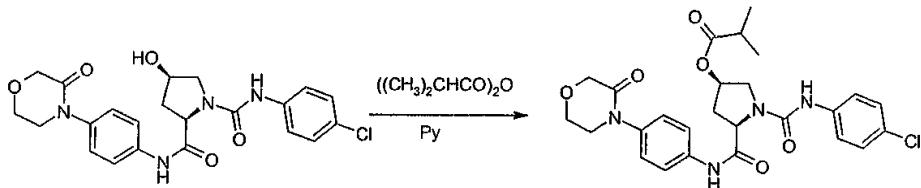
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-(메톡시카르보닐메톡시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 531, m.p.106°; 및 이로부터의 가수분해산물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-(카르복시메톡시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 517, m.p.134°;

1-N-[(4-브로모페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 536, m.p.103°;

실시예 11

(3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]피롤리딘-3-일 이소부티레이트 ("A12")를 하기 식과 유사하게 제조한다:



1ml의 피리딘 중에 용해시킨 0.2g(0.44mmol)의 "A8" 및 0.146ml의 이소부티릭 안하이드라이드 용액을 실온에서 12시간동안 교반한다. 10ml의 에틸 아세테이트를 이어서 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 용액을 5ml의 1N 염산 및 5ml의 포화 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조한다. 여과를 통해 건조 약제를 뺏기고, 용매를 제거하여, 183mg(79.3%)의 (3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-3-일 이소부티레이트("12")를 백색 결정으로서 얻는다, ESI 529, m.p.129°.

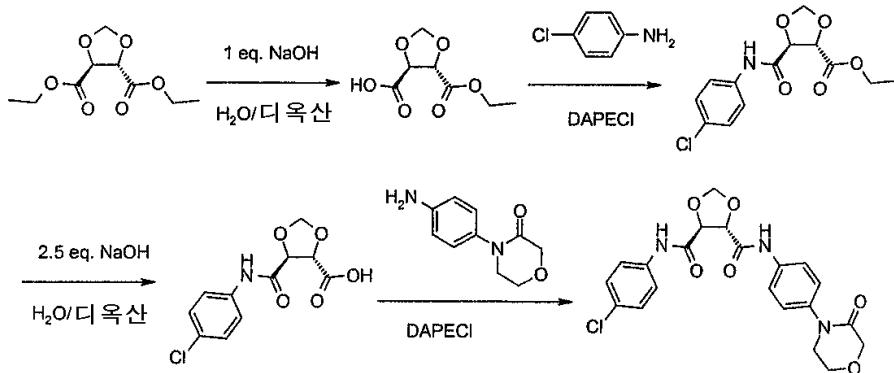
하기 화합물을 유사하게 얻는다.

(3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-3-일 프로파오네이트, ESI 515;

(3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-3-일 아세테이트, ESI 501, m.p.148°.

실시예 12

4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-1,3-디옥솔란-4,5-디카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다.



하기 화합물을 유사하게 얻는다.

4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-1,3-디옥솔란-4,5-디카르복사미드,

4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{{4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일)페닐}}-1,3-디옥솔란-4,5-디카르복사미드, ESI 440;

4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-1,3-디옥솔란-2,2-디메틸-4,5-디카르복사미드, ESI 474;

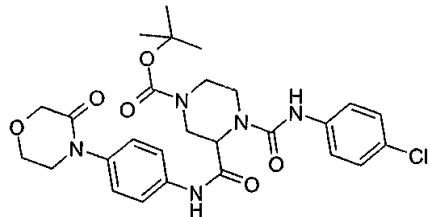
4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-1,3-디옥솔란-2,2-디메틸-4,5-디카르복사미드, ESI 488;

4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{{4-(2-옥소-1H-파리딘-1-일)페닐}}-1,3-디옥솔란-2,2-디메틸-4,5-디카르복사미드, ESI 468.

실시예 13

실시 예 7과 유사하게, N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-1-BOC-피페라진-2-카르복사미드를 4-클로로페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-1-BOC-페라진-1,2-디카르복사미드를 얻는다.



BOC기를 제거하여,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-페페라진-1,2-디카르복사미드를 얻는다.

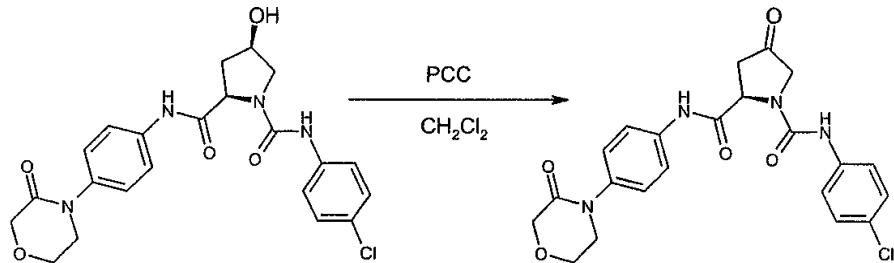
4-클로로페닐 이소시아네이트를,

N-[4-(3-옥소모르풀린-4-일)페닐]-1,3-옥사지난-4-카르복사미드와 유사하게 반응시켜 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{\[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐\]}-1,3-옥사지닌-3,4-디카르복사미드를 얻는다.

실시예 13-1

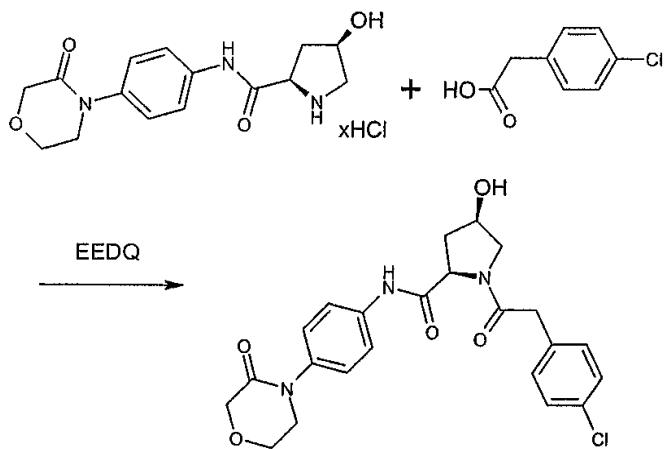
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-4-옥소-페롤리딘-1,2-디카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다:



0.21g(0.98mmol)의 피리디늄 클로로크로메이트(PCC)를, 15ml의 염화메틸렌 중에 용해시킨 0.3g(0.65mmol)의 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(1R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드(실시예 7) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간동안 교반한다. 침전을 이어서 여과해내고, 침전을 매번 20ml의 물로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여, 140mg(47%)의 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-4-옥소피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 백색분말로서 얻는다, ESI 457, m.p.154°.

실시예 13-2

N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-1-[2-(4-클로로페닐)아세틸]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드를 다음 식과 유사하게 제조한다:



0.25g(1.46mmol)의 4-클로로페닐아세트산 및 0.36g(1.46mmol)의 에틸 2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린-1-카르복실레이트(EEDQ)를, 20ml의 툴루엔 중에 용해시킨 0.5g(1.46mmol)의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드(실시예 7.2) 및 0.2ml의 트리에틸아민 용액에 실온에서 연속적으로 첨가한다. 얻어진 혼합물 용액을 이어서 실온에서 12시간동안 교반한 후, 10ml의 1N 염산 및 10ml의 포화 탄산수소나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조한다. 용매를 제거한 후, 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여, 0.31g(46.4%)의 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[2-(4-클로로페닐)아세틸]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드를 백색 분말로서 얻는다, ESI 458, m.p. 141°.

하기 화합물을 유사하게 얻는다.

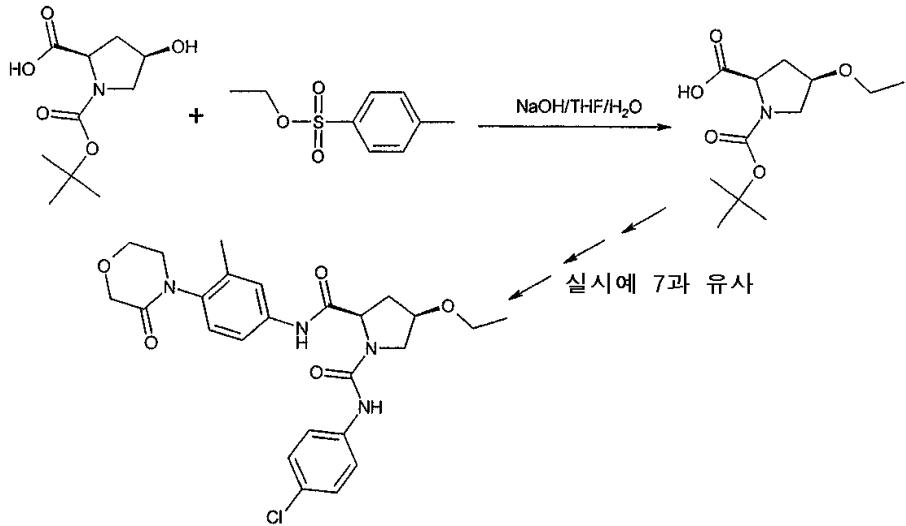
N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-(4-클로로벤조일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 444, m.p. 216°;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-(1-1H-인돌-3-일-메타노일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 449, m.p. 283°;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-(1-1H-인돌-6-일-메타노일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 449, m.p. 148°.

실시예 13-3

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 다음 식과 유사하게 제조한다:



5ml의 테트라하이드로퓨란(THF) 중의 5g(21.62mmol)의 시스-*N'*-Boc-4-하이드록시-D-프롤린 및 8.66g(43.24mmol)의 에틸 4-톨루엔솔포네이트의 혼탁액을, 5ml의 물 중에 용해시킨 2.94g(73.5mmol)의 수산화나트륨 용액에 첨가한다. 이어서 반응 혼합물을 40°C에서 12시간동안 교반한 후, 회전 증발기 내에서 증발시키고, 잔류물을 10ml의 물에 용해시킨다. 이어서 수용액을 매번 10ml의 염화메틸렌으로 2회 세척하고, 2N 염산을 사용하여 산성화한다. 얻어진 산성 용액을 매번 20ml의 염화메틸렌으로 3회 추출한다. 결합시킨 염화메틸렌 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하여, 4.87g(86.9%)의 시스-*N'*-Boc-4-에톡시-D-프롤린을 무색 오일로 얻는다. ESI:232.

실시예 7과 유사하게, 시스-*N'*-Boc-4-에톡시-D-프롤린을 반응시켜 화합물

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 얻는다, ESI 501, m.p.117°.

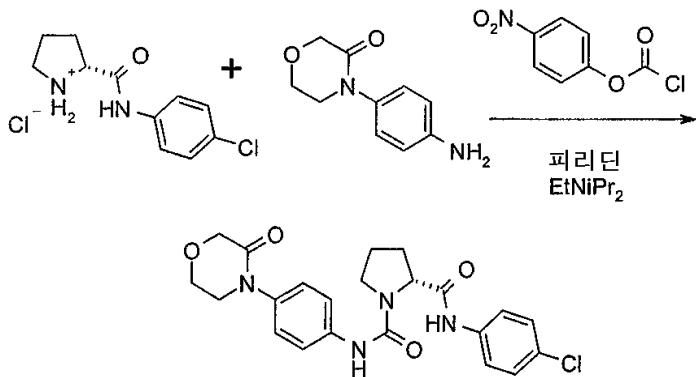
하기 화합물을 유사하게 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-1H-피리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 481, m.p.209°;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 505, m.p.187°.

실시예 13-4

2-N-[(4-클로로페닐)]-1-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 다음 식과 유사하게 제조한다:

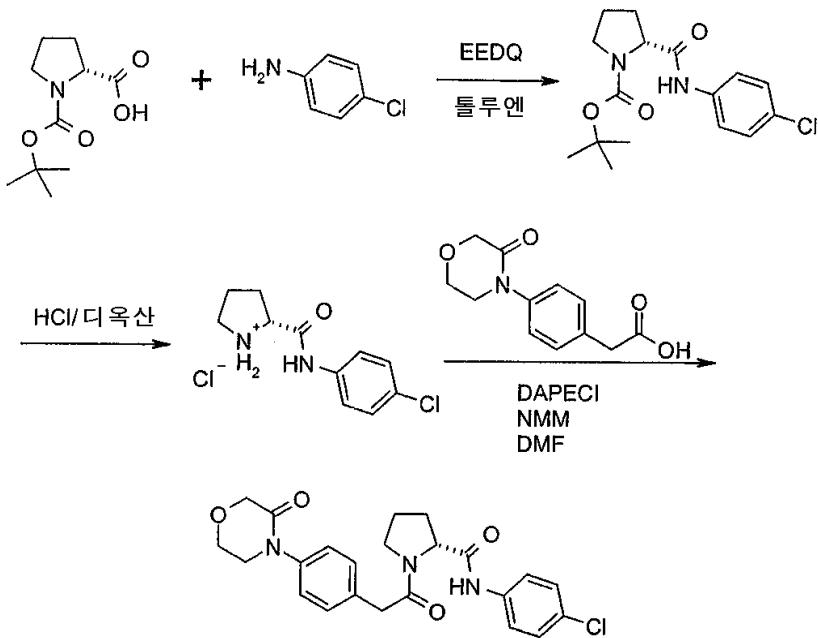


1.01g(5.00mmol)의 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 0.404ml(5.00mmol)의 피리дин을, 10ml의 디클로로메탄 중에 용해시킨 961mg(5.00mmol)의 4-(4-아미노페닐)모르폴린-3-온 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 1.31g(5.00mmol)의 (R)-2-(4-클로로페닐카르바모일)피롤리디늄 클로라이드 및 2.55ml(15.0mmol)의 N-에틸디이소프로필아민을 혼탁액에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반한 후 증발시키고, 잔류물을 실리카-겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여, 2-N-[(4-클로로페닐)]-1-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 황색 고체로서 얻는다, ESI 443.

2-N-[(4-클로로페닐)]-1-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 443을 유사하게 얻는다.

실시예 13-5

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다:



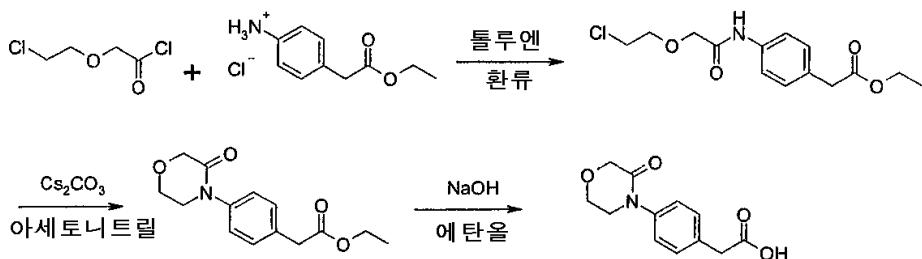
4.82g(19.5mmol)의 에틸 2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린-1-카르복실레이트(EEDQ)를, 50ml의 톨루엔 중의 2.80g(13.0mmol)의 N-Boc-D-프롤린 및 1.66g(13.0mmol)의 4-클로로아닐린 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 석유 에테르를 여과액에 첨가한다. 형성된 침전을 여과해내고, 건조시켜, 3차-부틸(R)-2-(4-클로로페닐-카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 무색 결정으로 얻는다; ESI 325.

4.00g(12.3mmol)의 3차-부틸(R)-2-(4-클로로페닐-카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트를, 20ml의 디옥산 중의 4N HCl 중에 용해시키고, 실온에서 2시간동안 방치한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 건조시켜, (R)-2-(4-클로로페닐카르바모일)피롤리디늄 클로라이드를 연갈색 고체로 얻는다; ESI 225.

0.26ml(2.4mmol)의 4-메틸모르폴린 및 230mg(1.2mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(DAPECI)를, 2ml의 DMF 중에 용해시킨 261mg(1.00mmol)의 (R)-2-(4-클로로페닐카르바모일)피롤리디늄 클로라이드 및 235mg(1.00mmol)의 4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐아세트산 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 도입하고, 형성된 침전을 여과하여, N-(4-클로로페닐)-(R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드를 연갈색 고체로 얻는다; ESI 442.

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 442를 유사하게 얻는다.

카르복실산 단위의 제조



14.6g(92.7mmol)의 (2-클로로에톡시)아세틸 클로라이드를, 25ml의 톨루엔 중의 20.0g(92.7mmol)의 에틸 4-아미노페닐아세테이트 하이드로클로라이드 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 비등점에서 24시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 건조시켜, 에틸 {4-[2-(2-클로로에톡시)아세틸아미노]페닐}아세테이트를 황색 고체로 얻는다; ESI 300.

43.4g(133mmol)의 탄산세슘을, 100ml의 아세토니트릴 중에 용해시킨 26.6g(88.8mmol)의 에틸 {4-[2-(2-클로로에톡시)아세틸아미노]페닐}아세테이트 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 침전을 증발시켜, 에틸 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세테이트를 황색 오일로 얻는다; ESI 264.

20.2g(76.8mmol)의 에틸 [4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세테이트를, 40ml의 에탄올 중의 3.37g의 수산화나트륨 중에 용해시키고, 반응 용액을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시키고, 1N 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜, 4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐아세트산을 황색 고체로 얻는다; ESI 236.

하기 화합물을 실시예 13-5와 유사하게 얻는다:

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4S)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2S,4R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-{2-[4-(2-옥소-1H-페리딘-1-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-{2-[4-(2-옥소페리딘-1-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

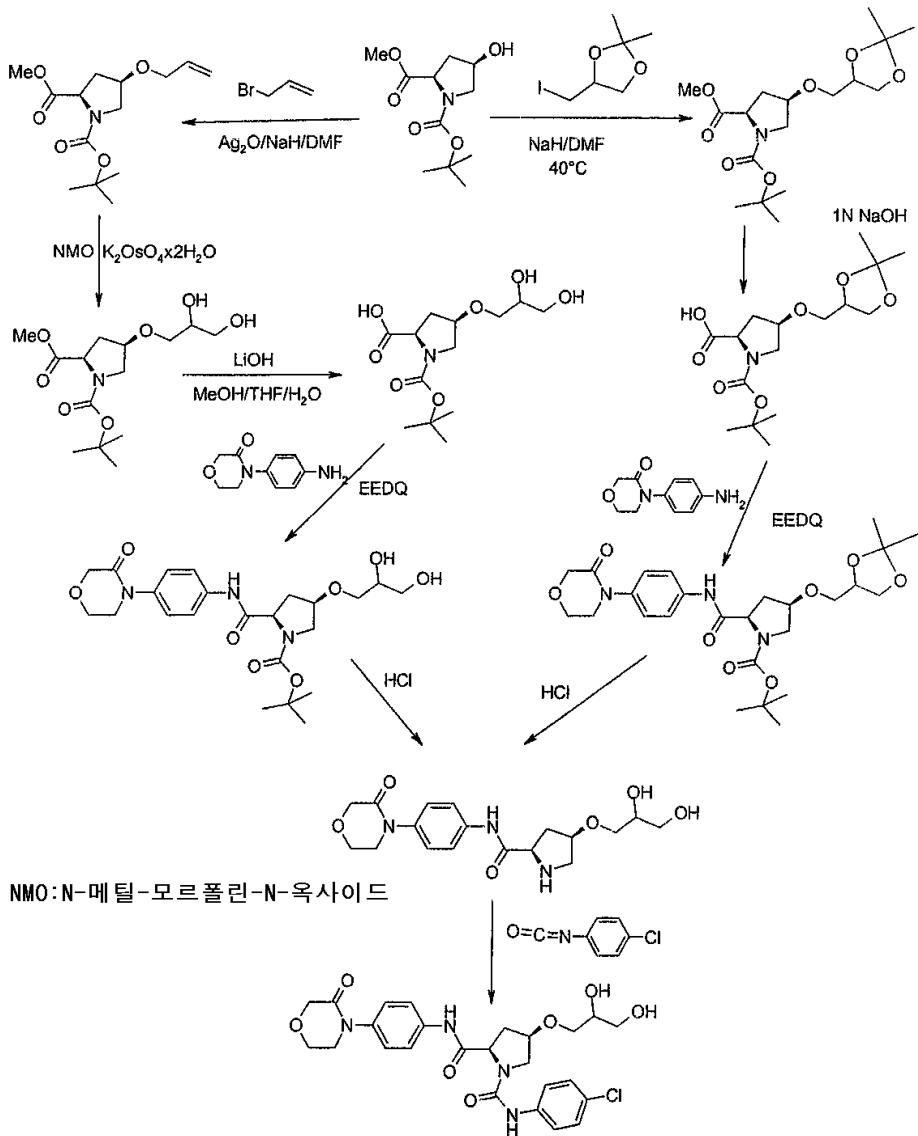
N-(4-클로로페닐)-(R)-1-{2-[4-(2-옥소페리딘-1-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-[4-(2-옥소페리딘-1-일)벤조일]피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-[4-(2-옥소페리딘-1-일)페닐옥시카르보닐]피롤리딘-2-카르복사미드,

실시예 13-6

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다:



1.55g(38.6mmol)의 수소화나트륨을 질소 하에, 100ml의 디메틸포름아미드(DMF) 중에 용해시킨 10.3g(42mmol)의 1-3차-부틸 2-메틸(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 및 36.34ml(420mmol)의 3-브로모-1-프로펜 용액에 일부분씩 첨가하고, 혼합물을 이어서 실온에서 15분동안 교반한다. 그리고나서 9.73g(42mmol)의 산화은을 반응 혼합물에 일부분씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 더 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 건조상태로 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 20ml의 포화 시트르산 용액 중에 용해시킨다. 침전을 여과해낸 후, 여과액을 매번 20ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하여, 11.6g의 1-3차-부틸 2-메틸(2R,4R)-4-알릴옥시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 적갈색 오일로 얻는다; ESI 286.

6.16g(52.6mmol)의 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(NMO) 및 193.7mg의 칼륨 오스메이트 디하이드레이트를, 60ml의 물, 25ml의 아세톤 및 10ml의 3차-부탄올 중에 용해시킨 5g(17.52mmol)의 1-3차-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 용액에 실온에서 연속적으로 첨가하고 혼합물을 48시간동안 교반한다. 6.6g(52.6mmol)의 아황산나트륨을 연속적으로 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 1시간 더 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 50ml의 물에 용해시키고, 수용액을 매번 20ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기상을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하고, 4.7g의 1-3차-부틸-2-메틸 (2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 황색오일로서 얻는다; ESI 320. 1.06g의 수산화리튬을, 40ml의 테트라하이드로퓨란, 10ml의 메탄올 및 10ml의 물 중에 용해시킨 4.6g의 이 메틸 에스테르 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 감압 하에 증발시키고, 10ml의 포화 시트르산 용액을 남아있는 수용액에 첨가하고, 혼합물을 매번 20ml의 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하여, 4.3g의 3차-부틸 (2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 황색 분말로 얻는다; ESI 306.

실시예 7과 유사하게, 이 산으로 화합물 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포록시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드를 얻는다; ESI 533.

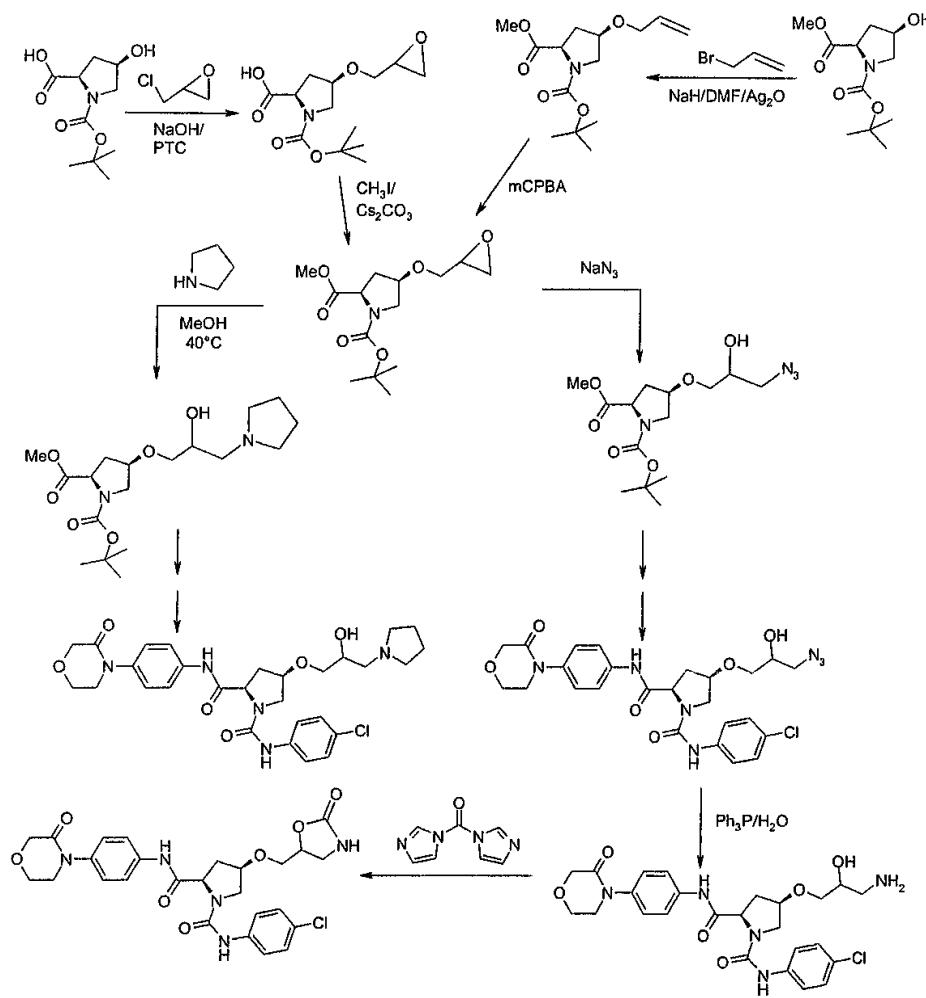
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포록시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드; ESI 551을 유사하게 얻는다.

실시예 13-7

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(2-하이드록시-3-페롤리딘-1-일프로포록시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

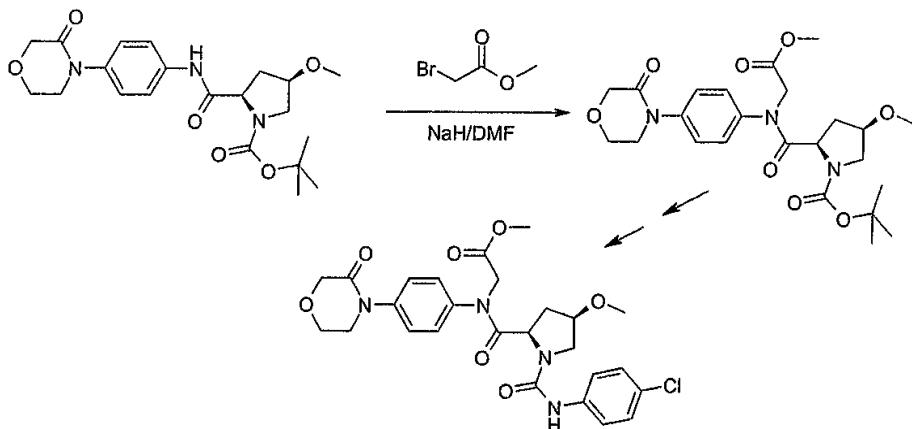
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(2-옥소옥사졸리딘-5-일메톡시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드, 및

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(3-아미노-2-하이드록시프로포록시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 532, m.p. 115를 하기식과 유사하게 제조한다:



실시예 13-8

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{N-메톡시카르보닐메틸-N'-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-메톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다:



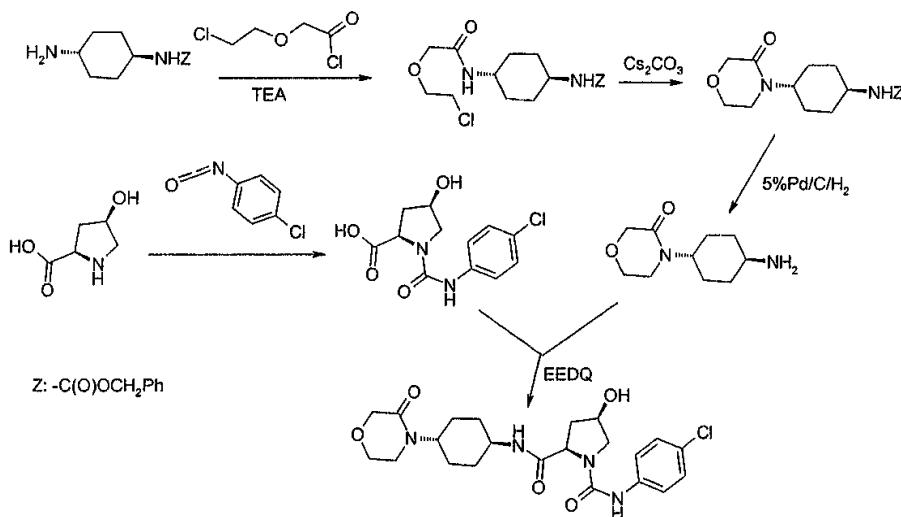
61mg(2.54mmol)의 수소화나트륨을, 20ml의 디메틸포름아미드 중에 용해시킨 1g(2.31mmol)의 3차-부틸(2R,4R)-4-메톡시-2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]피롤리딘-1-카르복실레이트(실시 예 7.1과 유사하게 제조) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한다. 0.22mg(2.31mmol)의 메틸 브로모아세테이트를 이어서 반응 혼합물에 첨가한 후, 실온에서 12시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 20ml의 물에 용해시키고, 수용액을 매번 20ml의 염화메틸렌으로 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하여, 1.1g의 3차-부틸 (2R,4R)-4-메톡시-2-[메톡시카르보닐메틸-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-카르바모일]피롤리딘-1-카르복실레이트를 황색 오일로 얻는다; ESI(M-BOC) 392.

BOC기를 제거하여, 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{N-메톡시카르보닐메틸-N'-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 545, m.p.106°을 얻는다.

화합물 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{N-메톡시카르보닐메틸-N'-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 563, m.p.100°을 유사하게 얻는다.

실시예 13-9

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)사이클로헥산-1-일]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다.



13-9.1 6.32g(40.3mmol)의 (2-클로로에톡시)아세틸 클로라이드를, 300ml의 테트라하이드로프란 중에 용해시킨 10g(40.3mmol)의 벤질 (4-아미노사이클로헥실)카르바메이트 및 6.2ml의 트리에틸아민(TEA)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 이어서 실온에서 20시간동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 20ml의 물에 용해시키고, 수용액을 매번 20ml의 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하고, 잔류물을 20ml의 아세토니트릴에 용해시키고, 2.3g의 탄산세슘을 얹어진 용액에 첨가한다. 이어서 반응 혼합물

을 실온에서 48시간동안 교반한 후, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 20ml의 물에 용해시키고, 수용액을 매번 20ml의 에틸 아세테이트로 4회 추출한다. 결합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 제거한 후, 잔류물을 50ml의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 0.3g의 5% 팔라듐/탄소를 얹어진 용액에 첨가하고, 수소가 취해지지 않을 때까지 혼합물을 수소화한다. 촉매를 이어서 여과해내고, 여과액을 건조상태로 감압하에 증발시켜, 1.5g의 4-(4-아미노사이클로헥실)모르폴린-3-온을 무색 오일로서 얻는다; ESI 199.

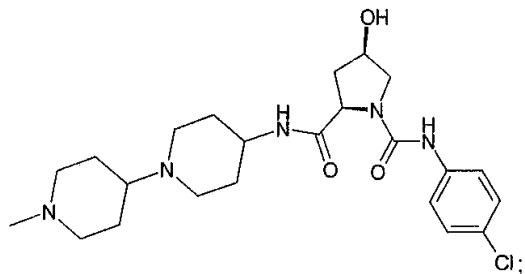
13-9.2 실시예 7.3과 유사하게, 시스- N' -BOC-4-하이드록시-D-프롤린 및 4-클로로페닐 이소시아네이트를 반응시켜, 화합물 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실산을 얻는다; ESI 285; m.p.132°.

13-9.3 실시 예 7.1과 유사하게, 아민 13-9.1 및 산 13-9.2을 반응시켜, 화합물 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)사이클로헥산-1-일]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 465; m.p.245°를 얻는다.

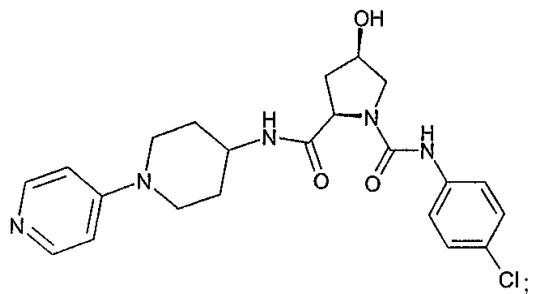
실시예 13-10

하기 화합물을 실시예 7과 유사하게 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(1'-메틸-[1,4']바이페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 464; m.p. 78°

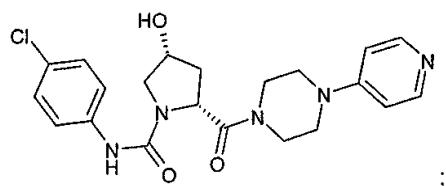


1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-1,4'-바이페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 444

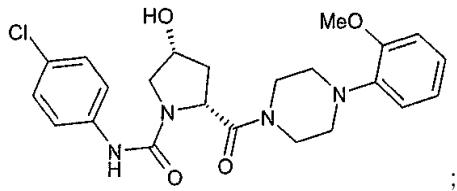


1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-1,4'-바이페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-에톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 472;

N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-(4-페리딘-4-일페페라진-1-카르보닐)페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 430



N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(2-메톡시페닐)-페페라진-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 459



N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4-플루오로페닐)페페라진-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 447;

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-하이드록시-4-(4-메톡시페닐)페페라진-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 456;

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-페리딘-2-일페페라진-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 430;

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4-에틸페페라진-1-일)페페리딘-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 465;

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-디메틸페리미딘-2-일)페페라진-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 459;

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(1-메틸페페리딘-4-일)페페라진-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드, ESI 450;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-(2-디메틸아미노에톡시)-4-모르폴린-4-일페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 532;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(2-에톡시-4-모르폴린-4-일페닐]]-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 489;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{[(4-모르폴린-4-일)-2-프로포시페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 504;

실시예 13-11

하기 화합물을 실시예 7과 유사하게 얻는다.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-이미노페롤리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 442;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-메틸-4-(2-이미노페롤리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 456;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-{2-[(E)-시아노이미노]이미다졸리딘-1-일}페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 468;

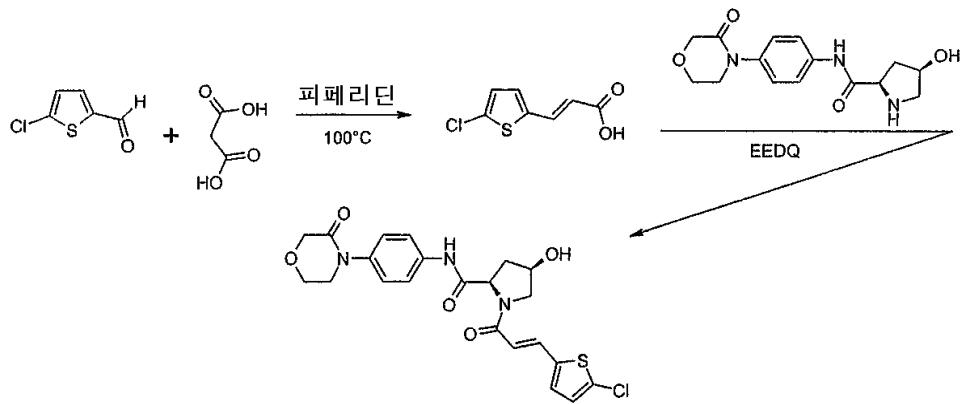
1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-이미노-5-메틸티아졸-3-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-아미노카르보닐-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 502;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시-2-메틸페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 457.

실시예 13-12

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드를 하기 식과 유사하게 제조한다:



0.07ml의 피페리딘 및 5ml의 피리딘 중에 용해시킨 1g(6.62mmol)의 5-클로로-2-티오펜카르복스알데하이드 및 1.38g(13.23mmol)의 말론산 용액을 2시간동안 환류한다. 반응 용액을 이어서 냉각시킨 후, 20ml의 물에 붓고, 2N 염산을 사용하여 pH1로 산성화한다. 공정에서 침전된 생성물을 흡인 여과해내고, 건조 캐비넷에서 80°C로 건조시켜, 1.02g의 (E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴산을 갈색 결정으로 얻는다, ESI 189.

실시예 7.1과 유사하게, 실시예 7.2의 화합물 및 (E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴산 간에 반응시켜, 화합물 N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드를 무색 결정으로 얻는다, ESI 476, m.p.151°.

하기 화합물을 유사하게 얻는다.

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-티오펜-3-일아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 442, m.p.137°;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-페닐펜타-2,4-디에닐로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 462, m.p.127°;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-메틸퓨란-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 440, m.p.133°;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-티오펜-2-일아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 442;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-메톡시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 508;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 494, m.p.111°C;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 470;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 504;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 484;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 518;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 426;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 490;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 460;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 474;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 498;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 532;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 488;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 504;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 488;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 522;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 478;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 492;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 502;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 536;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 516;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 550;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-디클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 506;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 522;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 454;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 444;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 458;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 472;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 455;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 465;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 469;

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 483;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 437;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 451;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 437;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-페리딘-3-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 465;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 440;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-브로모티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드, ESI 521;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-브로모티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 549;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-브로모티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 521;

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-브로모티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 549.

실시예 13-13

하기 화합물을 실시예 7과 유사하게 얻는다.

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-[4-(2-옥소페리딘-1-일)벤조일]페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 426;

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-[4-(2-옥소페리딘-1-일)벤조일]페롤리딘-2-카르복사미드, ESI 426;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)페닐}]}-(R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 457;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-((S)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-((S)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 457;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-((R)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-((R)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 457;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)-2-페녹시페닐}]}-(2R)-페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 535;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{2-플루오로-4-((R)-2-메틸-3-옥소-모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 491;

1-N-[(4-클로로페닐)-3-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-페페리딘-1,3-디카르복사미드, ESI 457;

1-N-[(4-클로로페닐)-3-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-페페리딘-1,3-디카르복사미드, ESI 471;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-(3-옥소-1,4-옥사제판-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{2-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

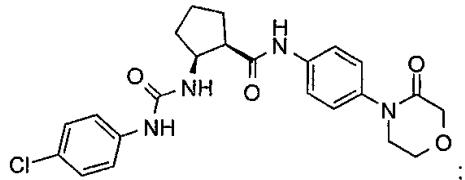
1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 459;

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{2-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 459.

실시예 13-14

하기 화합물을 실시예 7과 유사하게 얻는다.

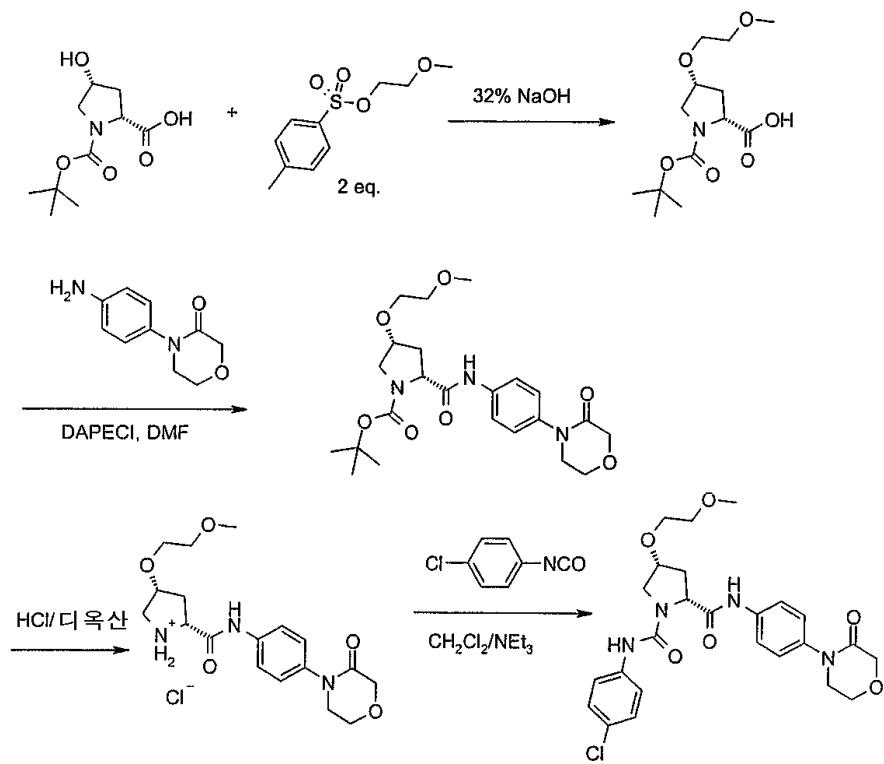
N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(rac)-2-[3-(4-클로로페닐)우레이도]사이클로펜탄카르복사미드, ESI 457



N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(rac)-2-[3-(4-클로로페닐)우레이도]사이클로펜탄카르복사미드, ESI 471.

실시예 13-15

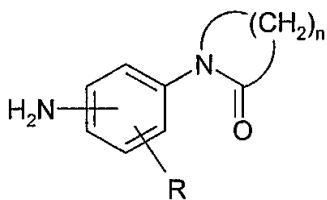
1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(2-메톡시에톡시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 517을 하기 기재된 바와 같이 제조한다.



14. 중간체 화합물의 제조예

14.1 화학식 VI의 모든 화합물:

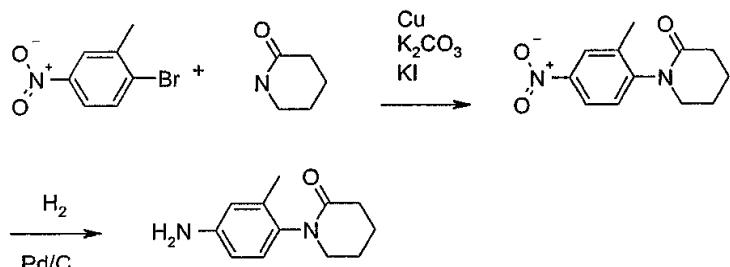
[화학식 VI]



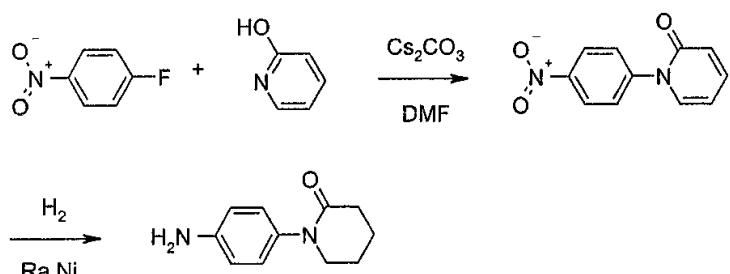
(단, R=H 또는 메틸; n=3, 4 또는 5)

을 하기 식에 따라 합성할 수 있다.

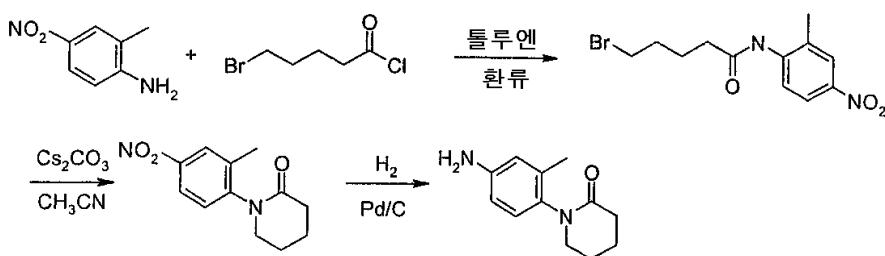
예를 들어, 1-(4-아미노-2-메틸페닐)피페리딘-2-온의 합성:



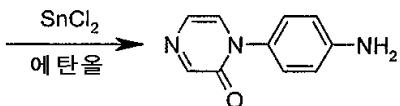
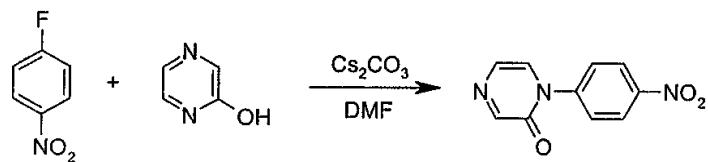
14.2 메틸기 없는 페닐피페리돈 단위의 합성:



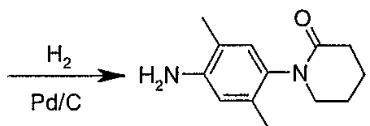
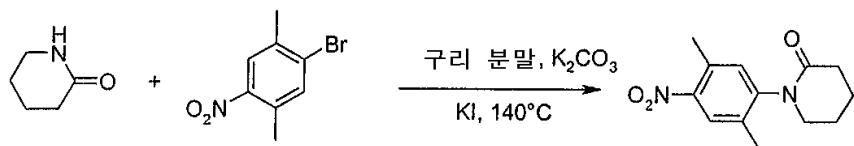
1-(4-아미노-2-메틸페닐)피페리딘-2-온을 예를 들어 하기 지시된 바에 따라 제조한다:



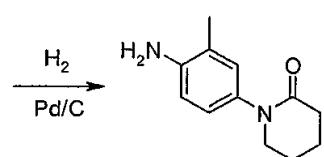
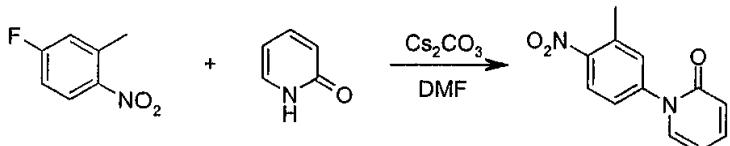
14.3 1-(4-아미노페닐)-1H-피라진-2-온



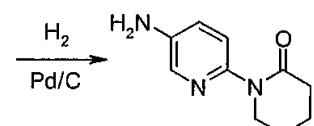
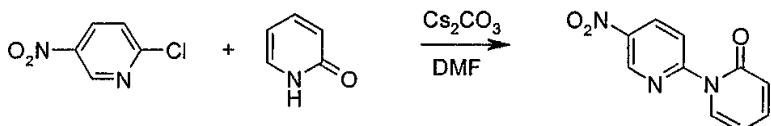
14.4 1-(4-아미노-2,5-디메틸페닐)피페리딘-2-온



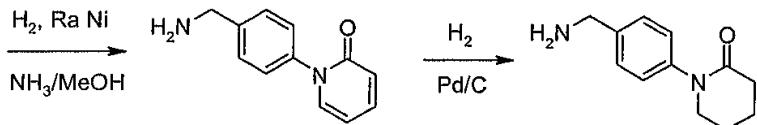
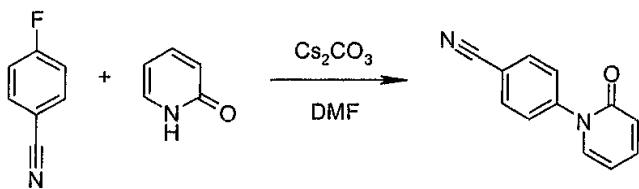
14.5 1-(4-아미노-3-메틸페닐)피페리딘-2-온



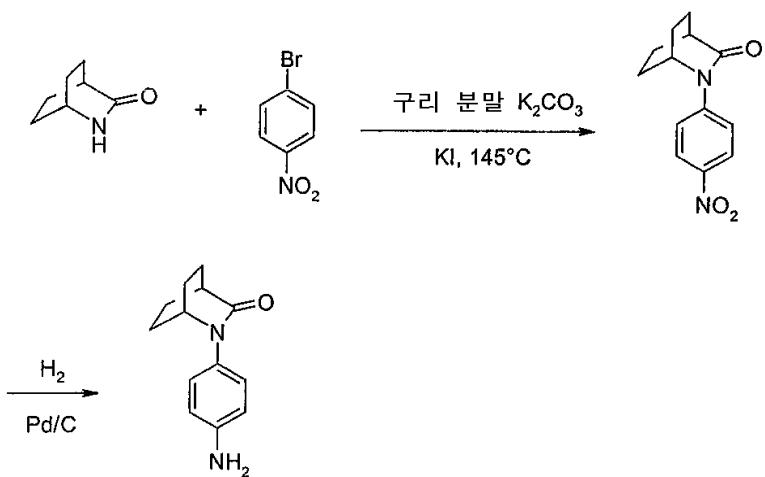
14.6 1-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-2-온



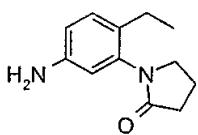
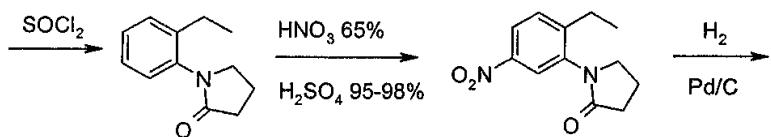
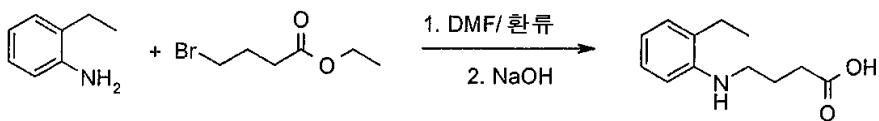
14.7 1-(4-아미노페닐)피페리딘-2-온



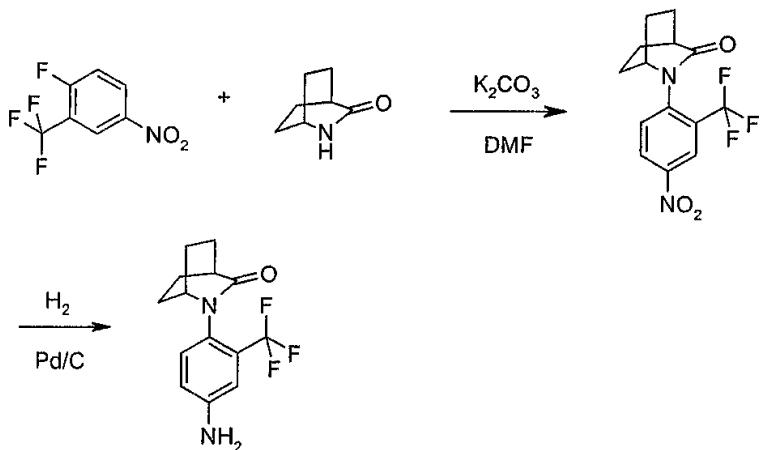
14.8 2-(4-아미노페닐)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-3-온



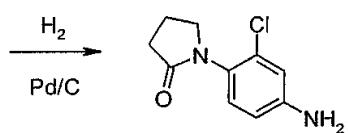
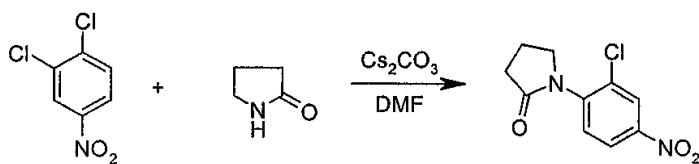
14.9 1-(3-아미노-6-에틸페닐)페리딘-2-온



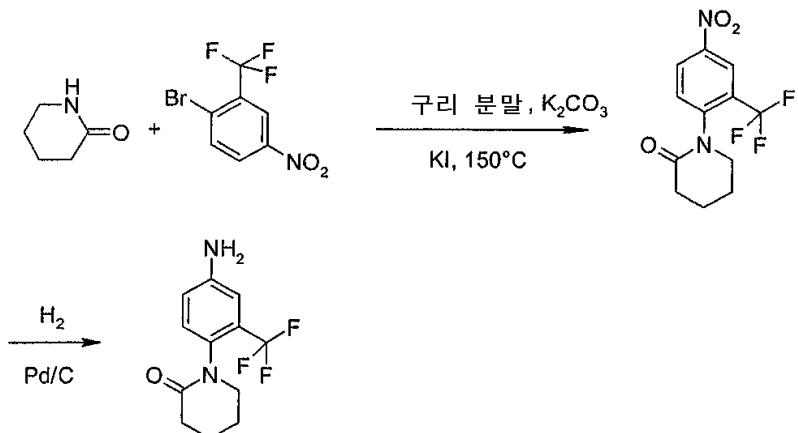
14.10 2-(4-아미노-2-트리플루오로메틸페닐)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-3-온



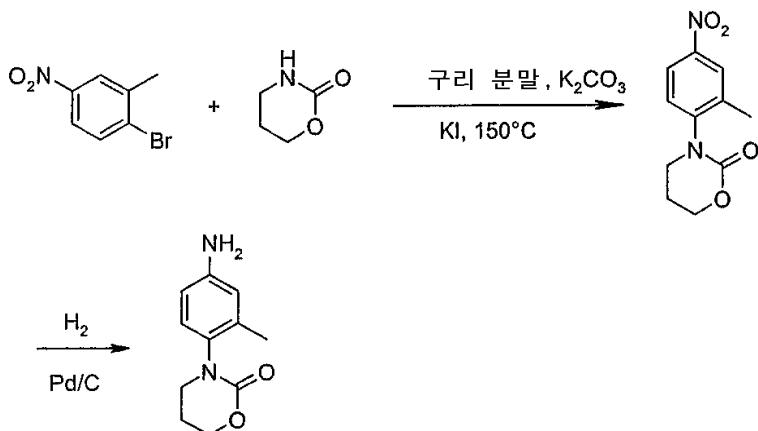
14.11 1-(4-아미노-3-클로로페닐)피롤리딘-2-온



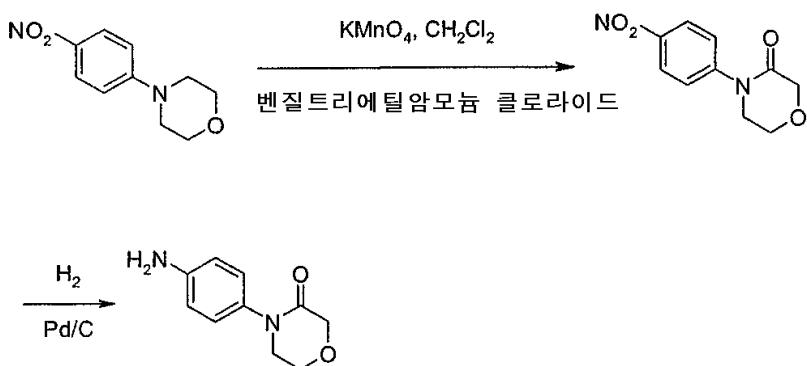
14.12 1-(4-아미노-2-트리플루오로메틸페닐)피페리딘-2-온



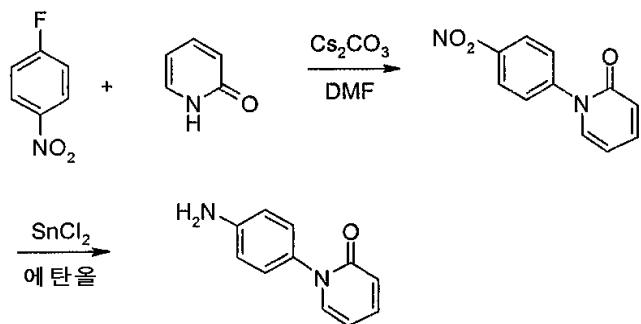
14.13 3-(4-아미노-2-메틸페닐)-1,3-옥사지난-2-온



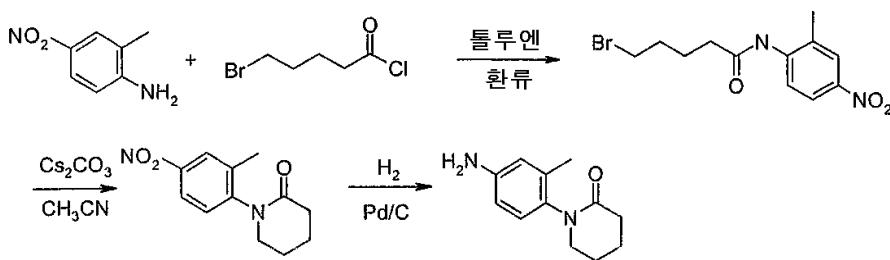
14.14 4-(4-아미노페닐)모르폴린-3-온



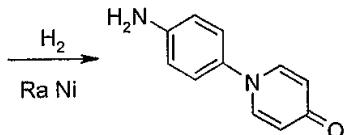
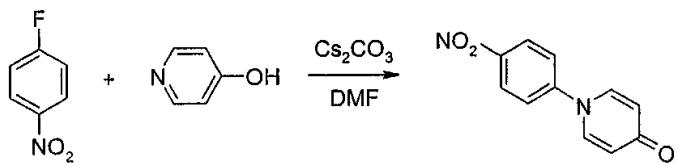
14.15 1-(4-아미노페닐)파리딘-2-온



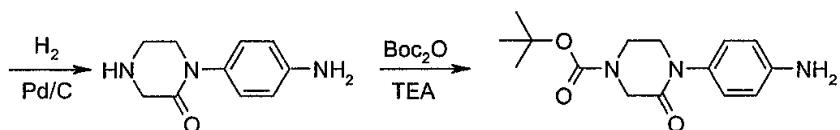
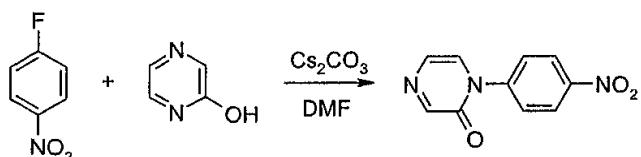
14.16 1-(4-아미노-2-메틸페닐)파페리딘-2-온



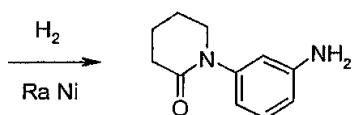
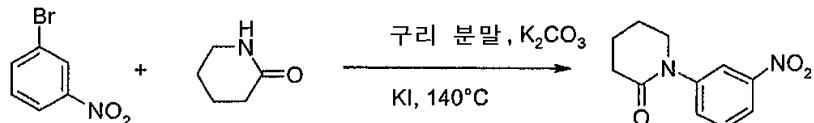
14.17 1-(4-아미노페닐)-1H-파리딘-4-온



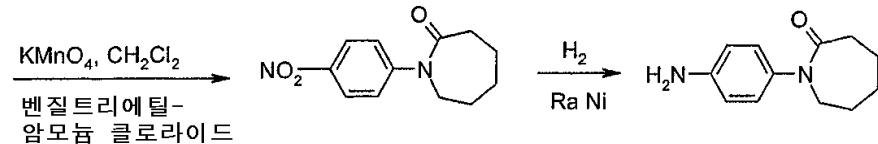
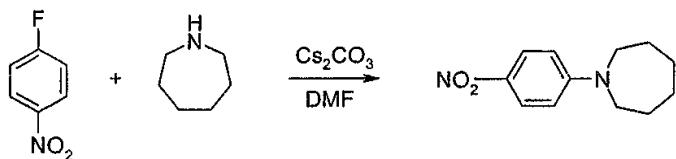
14.18 1-(4-아미노페닐)-4-3차-부틸옥시카르보닐피페라진-2-온



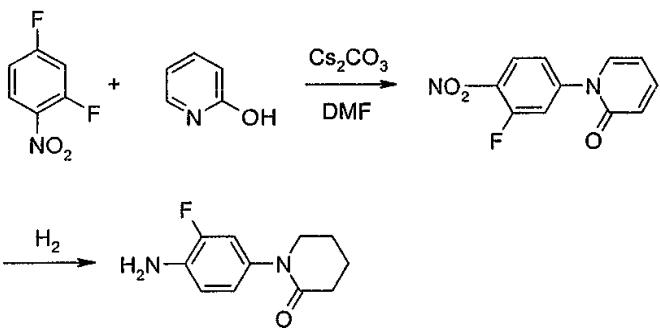
14.19 1-(3-아미노페닐)피페리딘-2-온



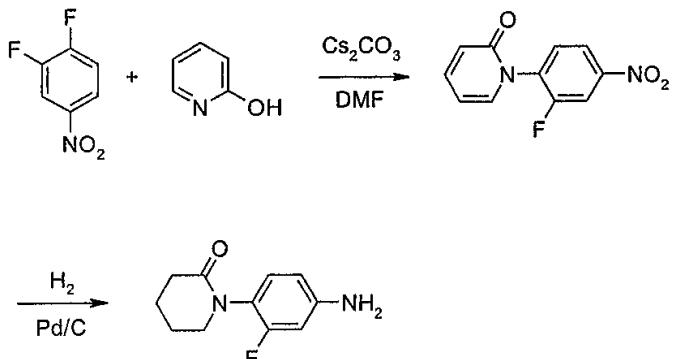
14.20 1-(4-아미노페닐)-2-카프로락탐



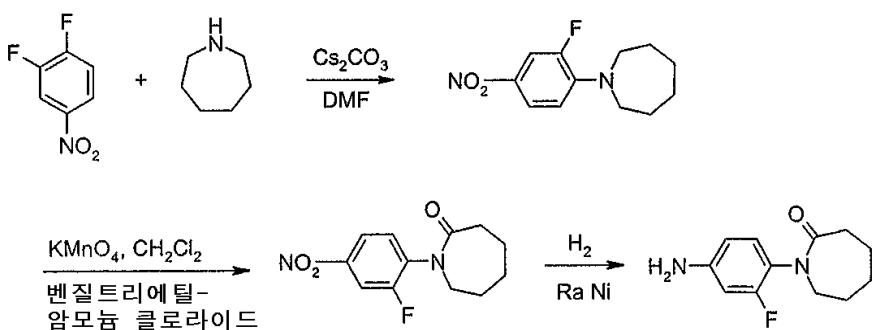
14.21 1-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페리딘-2-온



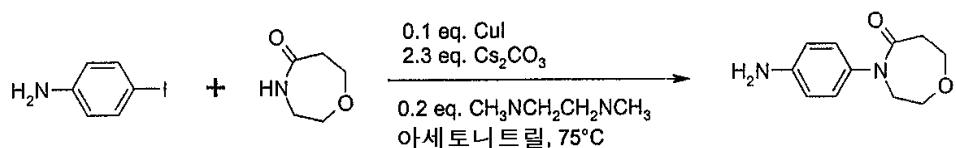
14.22 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-2-온



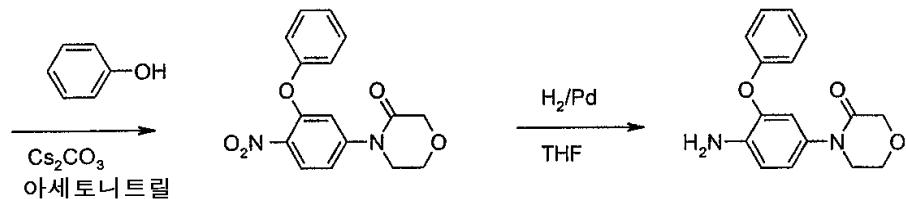
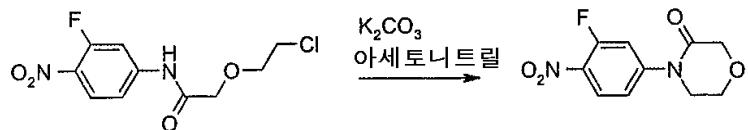
14.23 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-2-카프로락탐



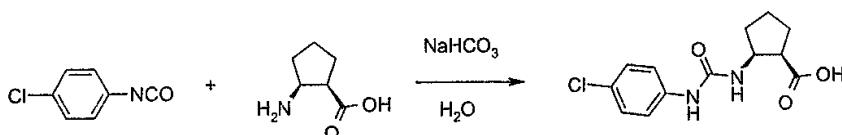
14.24 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)-1,4-옥사제판-5-온



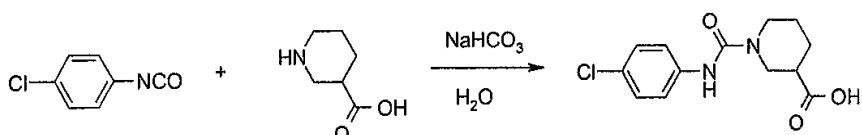
14.25 4-(4-아미노-3-페녹시페닐)모르폴린-3-온



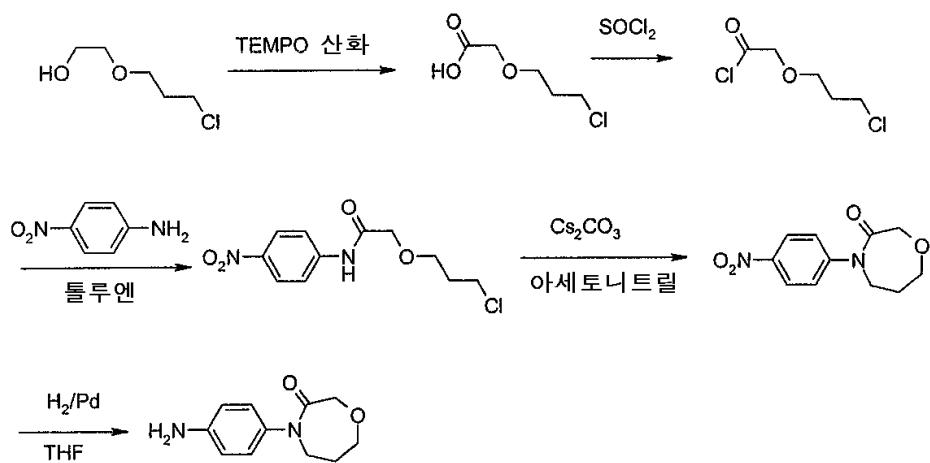
14.26 2-[3-(4-클로로페닐)우레이도]사이클로펜탄카르복실산



14.27 1-(4-클로로페닐카르바모일)피페리딘-3-카르복실산



14.28 4-(4-아미노페닐)-1,4-옥사제판-3-온



하기 문현에 따라 TEMPO 산화를 실시한다:

L. DeLuca et al., J. Org. Chem. 68, 4999–5001(2003).

약리학적 데이터

수용체에 대한 친화도

[표 1]

화합물 번호	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	1.8×10^{-8}	2.3×10^{-8}
"A2"	2.7×10^{-8}	
"AB1"	1.8×10^{-6}	3.9×10^{-6}
"A6"	3.7×10^{-9}	

이하 실시예는 약제에 관한 것이다.

실시예 A: 주사용 바이알

화학식 I의 활성 성분 100g과 제2 인산나트륨 5g의 용액을 이차 증류수 3ℓ중에서 2N의 염산을 사용하여 pH 6.5로 조절한 다음, 멸균 여과하고, 주사용 바이알에 충전하고, 멸균 조건하에 동결 건조하고, 멸균 조건 하에 밀봉하였다. 활성 성분을 5mg 함유하는 주사용 바이알을 얻었다.

실시예 B: 좌제

화학식 I의 활성 성분 20g의 혼합물을 소야 레시틴 100g 및 코코아 버터 1400g과 함께 용융시킨 후 몰드에 붓고 냉각시켰다. 활성 화합물을 20mg 함유하는 좌제를 얻었다.

실시예 C: 액제

화학식 I의 활성 성분 1g, NaH₂PO₄ · 2H₂O 9.38g, Na₂HPO₄ · 12H₂O 28.48g 및 벤즈알코늄 클로라이드 0.1g을 이차 증류수 940mℓ중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 이를 pH 6.8로 조절하고, 용액을 1ℓ로 채우고, 조사에 의해 멸균 처리하였다. 이 용액은 점안제 형태로 사용할 수 있다.

실시예 D: 연고제

화학식 I의 활성 성분 500mg을 무균 조건하에서 와셀린 99.5g과 혼합하였다.

실시예 E: 정제

화학식 I의 활성 성분 1kg, 락토오스 4kg, 감자전분 1.2kg, 탈크 0.2kg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1kg의 혼합물을 각 정제가 활성 성분 10mg을 함유하도록 통상의 방법으로 압착하여 정제를 제조하였다.

실시예 F: 제피정

실시예 E와 유사하게, 정제를 압착하고, 이어서 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트라가칸트 및 착색제로 이루어진 제피물을 사용하여 통상의 방법으로 제피하였다.

실시예 G: 캡슐제

경질 젤라틴 캡슐에 화학식 I의 활성 성분 2kg을 각 캡슐이 활성 성분 20mg을 함유하도록 통상의 방법으로 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

실시예 H: 앰플

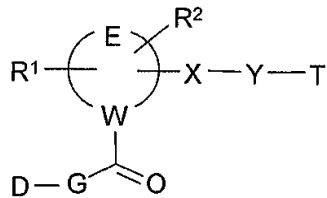
화학식 I의 활성 성분 1kg을 이차 증류수 60ℓ중에 용해시킨 용액을 멸균여과하고, 앰플에 충전하고, 멸균 조건하에서 동결 건조하고, 멸균 조건 하에 밀봉하였다. 활성 성분을 10mg 함유하는 앰플을 얻었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



(단, 상기 식에서,

R^1 , R^2 는 각각 상호 독립적으로, H, =O, A, Hal, 에티닐, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, N_3 , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $-[C(R^4)_2]_n-$ Ar, $-[C(R^4)_2]_n-$ Het, $-[C(R^4)_2]_n-$ 사이클로알킬, $-OCOR^3$, $-OCON(R^3)_2$, NR^3COA 또는 NR^3SO_2A 이고,

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 3인, 바이사이클릭 또는 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 7-원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

R^3 은 H, A, $H-C\equiv C-CH_2-$, $CH_3-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$, $-[C(R^4)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^4)_2]_n-Het'$, $-[C(R^4)_2]_n-$ 사이클로알킬, $-[C(R^4)_2]_n-COOA$ 또는 $-[C(R^4)_2]_nN(R^4)_2$ 이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

W는 N, CR^3 또는 sp^2 -혼성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

D는, 치환되지 않거나, Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$ 또는 $CON(R^3)_2$ 로 일치환 또는 다치환된, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G는 $-[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^4)_2]_nO-$, $-[C(R^4)_2]_nS-$ 또는 $-[C(R^4)=C(R^4)]_n-\circ$ 이고,

X는 $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3CO[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nO[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$ 또는 $-[C(R^4)_2]_nCOO[C(R^4)_2]_n-\circ$ 이고,

Y는 알킬렌, 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일이고,

T는, =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³ 또는 =NOCOR³로 일치환 또는 이치환되고, 또한 R^3 , Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n-Het$, $-[C(R^4)_2]_n-$ 사이클로알킬, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$,

NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ 및/또는 S(O)_nA로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 불포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

A는, 하나 또는 두 CH₂기가 O 또는 S 원자 및/또는 -CH=CH-기로 대체될 수 있으며, 및/또는 또한 1 내지 7 H 원자가 F로 대체될 수 있는, 탄소수 1 내지 10인 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Ar은, 각각 비치환되거나, Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, -[C(R⁴)₂]_n-COOR³ 또는 -[C(R⁴)₂]_o-COOR³로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이고,

Ar'는, 각각 비치환되거나, Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂, S(O)_nA, -[C(R⁴)₂]_n-COOR⁴ 또는 -O[C(R⁴)₂]_o-COOR⁴로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이고,

Het는, 비치환되거나, Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het', -[C(R⁴)₂]_n-사이클로알킬, OR³, N(R³)₂, NR³CON(R³)₂, NO₂, CN, -[C(R⁴)₂]_n-COOR³, -[C(R⁴)₂]_n-CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³, S(O)_mA 및/또는 카르보닐 산소로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 1 내지 4인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 불포화 또는 방향족성 헤테로사이클릭 고리이고,

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, =S, =N(R⁴)₂, Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ 및/또는 S(O)_nA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N, O 및/또는 S 원자수 1 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 불포화 또는 방향족성 헤�테로사이클릭 고리이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이고,

o는 1, 2 또는 3이다)

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

D는, 치환되지 않거나, Hal로 일치환 또는 이치환된, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 4.

제 1항 내지 제 3항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 각각 상호 독립적으로, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA 또는 OCH₂COOH인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 5.

제 1 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서,

G는 (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH-인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 6.

제 1항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서,

X는 $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 7.

제 1항 내지 제 6항 중의 어느 한 항에 있어서,

X는 -CONH- 또는 CON(CH₂COOA)-인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 8.

제 1항 내지 제 7항 중의 어느 한 항에 있어서,

Y는 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 9.

제 1항 내지 제 8항 중의 어느 한 항에 있어서,

Y는 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH_3 , COOH , 폐녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된, 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌, 또는 폐닐렌인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 10.

제 1항 내지 제 9항 중의 어느 한 항에 있어서,

T는 $=\text{O}$, $=\text{S}$ 또는 $=\text{NH}$ 로 일치환 또는 이치환되고, Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자 수 1 내지 2인 모노사이클릭, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 11.

제 1항 내지 제 10항 중의 어느 한 항에 있어서,

T는, 각각 $=\text{O}$ 또는 $=\text{NH}$ 로 일치환 또는 이치환되고, 라디칼이 Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일, 이미다졸리딘일, 티아졸일 또는 1,4-옥사제판일인 것을 특징으로 하는,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 12.

제 1항 내지 제 11항 중의 어느 한 항에 있어서,

Ar은, 비치환되거나, Hal, A, OA, SO_2A , COOR^2 , SO_2NH_2 , CN, COOA, COOH 또는 폐녹시로 일치환 또는 이치환된 폐닐인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 13.

제 1항 내지 제 12항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, 비치환되거나, Hal로 일치환 또는 이치환된, N, O 및/또는 S 원자수 0 내지 4인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

R^1 , R^2 는 각각 서로 독립적으로, H, $=\text{O}$, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H, A, 페닐, 벤질 또는 $[C(R^4)_2]_nCOOA$ 이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

W는 N, CR^3 또는 sp^2 -혼성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2, 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G는 $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH^-$, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이고,

X는 $[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-\circ$ 이고,

Y는 사이클로알킬렌, Het-디일 또는 Ar-디일이고,

Ar은, 비치환되거나, Hal, A, OA, SO_2A , $COOR^2$, SO_2NH_2 , CN, COOA, COOH 또는 페녹시로 일치환 또는 이치환된 페닐이고,

T는, =O, =S 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 2인 모노사이클릭, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 14.

제 1항 내지 제 13항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고,

R^1 , R^2 는 각각 서로 독립적으로, H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $NHCOA$, $NHSO_2A$, OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H, A 또는 CH_2COOA 이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

W는 N, CR³ 또는 sp²-혼성화된 탄소 원자이고,

E는 W와 함께, 이중 결합을 포함할 수 있는, N 원자수 0 내지 3, O 원자수 0 내지 2, 및/또는 S 원자수 0 내지 2인 3- 내지 7-원 포화 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리이고,

G는 (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH-이고,

X는 -CONH- 또는 CON(CH₂COOA)-이고,

Y는, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, 페녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌 또는 페닐렌이고,

T는, 각각 =O 또는 =NH로 일치환 또는 이치환되고, 라디칼이 또한 Hal, A 및/또는 OA로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일, 이미다졸리딘일, 티아졸일 또는 1,4-옥사제판일이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 15.

제 1항 내지 제 14항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, -OCOR³, NHCOA 또는 NHSO₂A이고,

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R¹ 및 R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H 또는 A이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

(E)

W는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ 이고,

X는 CONH 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 16.

제 1항 내지 제 15항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

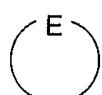
R^1 은 H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $-\text{OCOR}^3$, NHCOA 또는 NHSO_2A 이고,

R^2 는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,



는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ 이고,

X는 CONH 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 17.

제 1항 내지 제 16항 중의 어느 한 항에 있어서,

X는 $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ 또는 $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 18.

제 1항 내지 제 17항 중의 어느 한 항에 있어서,

X는 CONH 또는 COCH₂인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 19.

제 1항 내지 제 18항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴우시, -OCOR³, NHCOA 또는 NHSO₂A이고,

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R¹ 및 R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H 또는 A이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

(E)
W

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ 이고,

X는 CONH 또는 COCH_2 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 20.

제 1항 내지 제 19항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 페닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R^1 은 H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $-\text{OCOR}^3$, NHCOA , NHSO_2A , $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 또는 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Het}'$ 이고;

R^2 는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고;

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,

R^4 는 H 또는 A이고,

(E)
W

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ 이고,

X는 CONH 또는 COCH_2 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA 또는 CONH₂로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 21.

제 1항 내지 제 20항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜 또는 티에닐이고,

R¹은 에티닐, 비닐, 알릴옥시, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ 또는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het'이고;

R²는 H 또는 OH이고;

R¹ 및 R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H 또는 A이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

(E)
W

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 (CH₂)_n 또는 (CH₂)_nNH-이고,

X는 CONH, CO, COO 또는 COCH₂이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소 또는 OA로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

Het'는, 비치환되거나, 카르보닐 산소, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA 또는 CONH₂로 일치환 또는 이치환될 수 있는, N 및/또는 O 원자수 1 내지 3인 포화 3-6-원 헤테로사이클릭 고리이고,

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분자 또는 분자된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 22.

제 1항 내지 제 21항 중의 어느 한 항에 있어서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된 페닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고,

R¹은 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N₃, 에티닐, 비닐, 알릴옥시, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA 또는 OCH₂COOH이고;

R²는 H, =O, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고;

R¹ 및 R²는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R³은 H 또는 A이고,

R⁴는 H 또는 A이고,

(E)
W

는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일, 티아졸리딘-3,4-디일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1,5-디일, 1,3-디옥솔란-4,5-디일, 1,3-옥사지난-3,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 테트라하이드로퓨란-3,4-디일 또는 아제티딘-1,2-디일이고,

G는 (CH₂)_n 또는 (CH₂)_nNH-, -CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH-이고,

X는 CONH, COCH₂ 또는 -CON(CH₂COOA)-이고,

Y는 특히, 비치환되거나, A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, 폐녹시 또는 아미노카르보닐로 일치환 또는 이치환된, 피리딘디일, 피페리딘디일, 사이클로헥실렌, 또는 페닐렌이고,

T는, 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된 모르폴린-4-일이고

A는 탄소수 1 내지 10이고, 1-7 H 원자가 F로 대체될 수 있는 비분지 또는 분지된 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 23.

제 1항에 있어서,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-플루오로메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(R)-피페리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로피롤-1,2-디카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-1-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-1-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(4R,5S)-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[3-클로로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(4R,5R)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐]}-(4R,5S)-5-메틸옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{[4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-클로로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-옥사졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-1,1-디옥소-1 λ^6 -티아졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-5-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(S)-1,1-디옥소-1 λ^6 -티아졸리딘-3,4-디카르복사미드,

3-N-[(4-클로로페닐)]-4-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(R)-티아졸리딘-3,4-디카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복사미드,

N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복사미드,

N-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]-3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복사미드,

1-N-[(5-클로로피리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(5-클로로피리딘-2-일)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(5-클로로피리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(5-클로로피리딘-2-일)]-2-N-{{3-플루오로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(5-클로로피리딘-2-일)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(R)-4,4-디메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(R)-4,4-디메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소피라진-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,3R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-3,4-디하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아지도피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-아지도피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아세트아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-아세트아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-메틸술포닐아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메틸술포닐아미노피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-프로폭시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-알릴옥시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

(3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-3-일 이소부티레이트,
 (3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-3-일 프로피오네이트,
 (3R,5R)-1-(4-클로로페닐카르바모일)-5-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐카르바모일]파롤리딘-3-일 아세테이트,
 4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-1,3-디옥솔란-4,5-디카르복사미드,
 4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-1,3-디옥솔란-4,5-디카르복사미드,
 4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일)페닐]}-1,3-디옥솔란-4,5-디카르복사미드,
 4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-1,3-디옥솔란-2,2-디메틸-4,5-디카르복사미드,
 4-N-[(4-클로로페닐)]-5-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-1,3-디옥솔란-2,2-디메틸-4,5-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-1-BOC-파페라진-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-파페라진-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-1,3-옥사지난-3,4-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-에티닐-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 6-N-[(4-클로로페닐)]-7-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-4-옥사-6-아자스피로[2.4]헵坦-6,7-디카르복사미드,
 1-N-[(6-클로로파리딘-3-일)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(6-클로로파리딘-3-일)]-2-N-{[4-(2-옥소-2H-파라진-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아세트아미노파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-부틸술포닐아미노파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-4-옥소파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-아미노파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(S)-파롤리딘-1,2-디카르복사미드,
 1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[2-(4-클로로페닐)아세틸]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-(4-클로로벤조일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-메톡시]-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4S)-4-(2-메틸프로파노일아미노)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-(1-1H-인돌-3-일-메타노닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-(1-1H-인돌-6-일-메타노닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-1H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)-페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-1H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4S)-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐]}-(2R,4S)-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-4,4-디플루오로-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-플루오로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{[2-플루오로-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

2-N-[(4-클로로페닐)]-1-N-{{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

2-N-[(4-클로로페닐)]-1-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(S)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-3-메톡시-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-3-메톡시-2H-피리딘-1-일)페닐]}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2R,4S)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(2S,4R)-1-{2-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]아세틸}-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-{2-[4-(2-옥소-1H-피리딘-1-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-{2-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-{2-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]아세틸}피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐옥시카르보닐]피롤리딘-2-카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-2H-피라진-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(프로프-2-이닐옥시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(부트-2-이닐옥시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(2-하이드록시-3-피롤리딘-1-일프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(2-옥소옥사졸리딘-5-일메톡시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(3-아미노-2-하이드록시프로포시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(R)-2,5-디하이드로피롤-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-옥소-1H-페리딘-1-일)페닐}}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(R)-2,5-디하이드로페롤-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2S,3S)-3-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2S,4S)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-메톡시카르보닐-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-3-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,3S,4R)-3,4-디하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-알릴옥시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(프로프-2-이닐옥시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4S)-4-(프로프-2-이닐옥시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(메톡시카르보닐메톡시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(카르복시메톡시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-브로모페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-메톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-(2,3-디하이드록시프로록시)페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{N-메톡시카르보닐메틸-N'-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-메톡시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)사이클로헥산-1-일}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-이미노페롤리딘-1-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 442;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{3-메틸-4-(2-이미노파롤리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 456;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[4-{2-[(E)-시아노이미노]이미다졸리딘-1-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 468;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(2-이미노-5-메틸티아졸-3-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 473;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-아미노카르보닐-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시파롤리딘-1,2-디카르복사미드, ESI 502;

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시-2-메틸파롤리딘-1,2-디카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-티오펜-3-일아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-페닐-펜타-2,4-디에닐로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-메틸-퓨란-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-티오펜-2-일아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-메톡시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-하이드록시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-메톡시파롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-퓨란-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-퓨란-2-일)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로-페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-퓨란-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-디클로로퓨란-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[2-플루오로-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-피리딘-3-일아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-이미다졸-4-일아크릴로일]-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-브로모-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-브로모-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-브로모-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-브로모-티오펜-2-일)아크릴로일]-4-에톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(R)-1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]피롤리딘-2-카르복사미드,

N-(4-클로로페닐)-(S)-1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]피롤리딘-2-카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)페닐}}-(R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)페닐}}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-((S)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-((S)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-((R)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-((R)-2-메틸-3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)-2-페녹시페닐]}-(2R)-피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-3-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-피페리딘-1,3-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-3-N-{{3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-피페리딘-1,3-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-(2-메톡시에톡시)피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소-1,4-옥사제판-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-{{2-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드로 구성된 그룹에서 선택된 화합물,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 24.

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(1'-메틸-[1,4']바이피페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-1,4'-바이피페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2-N-[(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-1,4'-바이피페리딘일-4-일)]-(2R,4R)-4-에톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)]-(2R,4R)-4-하이드록시-2-(4-피리딘-4-일리페라진-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)]-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-(2-메톡시페닐)-피페라진-1-카르보닐]피롤리딘-1-카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4-플루오로페닐)페페라진-1-카르보닐]-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-하이드록시-4-(4-메톡시페닐)페페리딘-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-4-하이드록시-2-[4-페리딘-2-일-페페라진-1-카르보닐]페롤리딘-1-카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4-에틸페페라진-1-일)페페리딘-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드,

N-[(4-클로로페닐)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-디메틸페리미딘-2-일)페페라진-1-카르보닐]-4-하이드록시페롤리딘-1-카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(2-(2-디메틸아미노에톡시)-4-모르폴린-4-일페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(2-에톡시)-4-모르폴린-4-일페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드,

1-N-[(4-클로로페닐)-2-N-[(4-모르폴린-4-일-2-프로록시페닐}-(2R,4R)-4-하이드록시페롤리딘-1,2-디카르복사미드로 구성된 그룹에서 선택된 페롤리딘카르복실산 유도체,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

청구항 25.

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(rac)-2-[3-(4-클로로페닐)우레이도]사이클로펜탄카르복사미드,

N-[3-메틸-4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(rac)-2-[3-(4-클로로페닐)우레이도]사이클로펜탄카르복사미드로 구성된 그룹에서 선택된 사이클로펜탄카르복실산 유도체,

및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물.

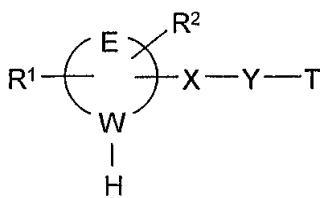
청구항 26.

a) W가 N이고,

G가 NH인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여,

화학식 II의 화합물:

[화학식 II]



(단, 상기 식에서,

R^1, R^2, E, X, Y 및 T 는 제 1항에 정의된 바와 같고,

W는 N이다)을 화학식 III의 화합물:

[화학식 III]



(단, 상기 식에서,

D 는 제 1항에 정의된 바와 같다)과 반응시키거나, 또는

b) X가 $-(C(R^4)_2)_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ 인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여,

화학식 IV의 화합물:

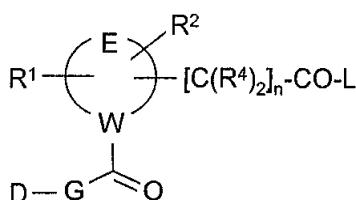
[화학식 IV]



(단, 상기 식에서,

R^3, n, Y 및 T 는 제 1항에서 정의된 바와 같다)을 화학식 V의 화합물:

[화학식 V]



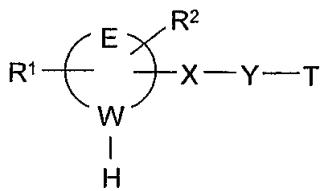
(단, 상기 식에서,

L은 Cl, Br, I 또는 유리되거나 반응성있게 작용기적으로 변형된 OH기이고, $R^1, R^2, R^4, D, E, G, W$ 및 n 은 제 1항에 정의된 바와 같다)과 반응시키거나, 또는

c) W가 N인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여,

화학식 II의 화합물:

[화학식 II]



(단, 상기 식에서,

R^1 , R^2 , E, X, Y 및 T는 제 1항에 정의된 바와 같고,

W는 N이다)을 화학식 VI의 화합물:

[화학식 VI]

D-G-CO-L

(단, 상기 식에서,

D 및 G는 제 1항에서 정의된 바와 같고,

L은 Cl, Br, I 또는 유리되거나 반응성있게 작용기적으로 변형된 OH기이다)과 반응시키거나,

및/또는 화학식 I의 염기 또는 산을 이의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 특히 청구범위 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체의 제조 방법.

청구항 27.

응고 인자 Xa 의 저해제로서의 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화합물.

청구항 28.

응고 인자 $VIIa$ 의 저해제로서의 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화합물.

청구항 29.

하나 이상의 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 이의 모든 비율의 혼합물, 및 필요시 부형제 및/또는 보조제를 포함하여 이루어지는 약제.

청구항 30.

하나 이상의 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물 및 입체이성질체와 이의 모든 비율의 혼합물, 및 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하여 이루어지는 약제.

청구항 31.

혈전증, 심근 경색, 동맥경화, 염증, 졸중, 협심증, 혈관성형술 후의 재발협착증, 간헐성 파행, 편두통, 종양, 종양 질환 및/ 또는 종양 전이의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화합물 및/ 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 염 및 용매화합물의 용도.

청구항 32.

(a) 유효량의 제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화합물 및/ 또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와 이의 모든 비율의 혼합물,

및

(b) 유효량의 추가 약제 활성 성분의 개별 포장으로 구성된 세트(키트).

청구항 33.

혈전증, 심근 경색, 동맥경화, 염증, 졸중, 협심증, 혈관성형술 후의 재발협착증, 간헐성 파행, 편두통, 종양, 종양 질환 및/ 또는 종양 전이의 치료용 약제를 제조하기 위한,

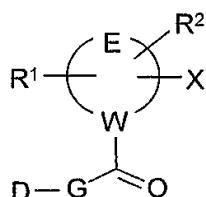
하나 이상의 추가 약제 활성 성분과 조합된,

제 1항 내지 제 23항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 제 24항 및 제 25항의 화학식 I의 화합물 및/ 또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 이의 모든 비율의 혼합물의 용도.

청구항 34.

화학식 I-1의 중간체 화합물:

[화학식 I-1]

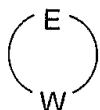


(단, 상기 식에서,

D는, 각각 Hal로 일치환 또는 이치환된, 폐닐, 피리딜, 티에닐, 퓨릴 또는 이미다졸일이고,

R¹은 H, OH, OA, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬 또는 에티닐이고,

R²는 H, OH, OA, 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,



는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 3,5-디일이고,

G는 $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이고;

X는 $COOH$ 이고,

A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이다)

및 이의 이성질체 및 염.

청구항 35.

제 34항에 있어서,

3-(4-클로로페닐카르바모일)옥사졸리딘-4-카르복실산,

3-(5-클로로티오펜-2-카르보닐)옥사졸리딘-5-카르복실산 및 이의 이성질체 및 염으로 구성되는 그룹에서 선택된 화합물.

청구항 36.

(2R,4S)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시-피롤리딘-2-카르복실산,

(2R,4R)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시-피롤리딘-2-카르복실산,

알킬(2R,4S)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트,

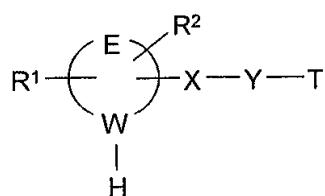
알킬(2R,4R)-BOC-4-에티닐-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트,

로 구성되는 그룹에서 선택된 중간체 화합물(단, 알킬은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다) 및 이의 이성질체 및 염.

청구항 37.

화학식 I-2의 중간체 화합물:

[화학식 I-2]



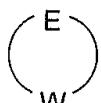
(단, 상기 식에서,

R^1 은 H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $NHCOA$, $NHSO_2A$, OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^2 는 H, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^1 및 R^2 는 함께 선택적으로 스피로사이클릭 결합된 3- 내지 6-원 카르보사이클릭 고리이고,

R^3 은 H 또는 A이고,



는 피롤리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,2-디일, 옥사졸리딘-3,4- 또는 -3,5-디일이고,

X는 $CONH$ 이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이다)

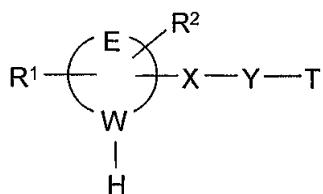
및 이의 이성질체 및 염.

청구항 38.

제 37항에 있어서,

화학식 I-2a의 화합물:

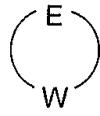
[화학식 I-2a]



R^1 은 H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬, N_3 , 에티닐, 비닐, 알릴옥시, $NHCOA$, $NHSO_2A$, OCH_2COOA 또는 OCH_2COOH 이고,

R^2 는 H, OH, OA 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

R^3 는 H 또는 A이고,

 는 피롤리딘-1,2-디일이고,

X는 CONH이고,

Y는, 비치환되거나, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, Cl 또는 F로 일치환 또는 이치환된 1,3- 또는 1,4-페닐렌이고,

T는, 각각 카르보닐 산소로 일치환 또는 이치환된, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 2H-피리다진-2-일, 피라진-1-일, 아제판-1-일 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일이고,

A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고,

n은 0, 1 또는 2이다)

및 이의 이성질체 및 염.

청구항 39.

제 38항에 있어서,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-S-피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-R-피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(R)-4,4-디메톡시피롤리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]-(2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드로 구성되는 그룹에서 선택된 화합물

및 이의 이성질체 및 염.

청구항 40.

제 30항에 있어서,

1-N-[(4-클로로페닐)]-2N-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카르복사미드 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물, 및 아스파린을 포함하는 약제.

청구항 41.

제 33항에 있어서,

아스피린과 조합한, 1-N-[(4-클로로페닐)]-2N-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]}-(2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카르복사미드 및/또는 이의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 용매화합물, 염 및 입체이성질체와, 모든 비율의 이의 혼합물의 용도.