

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁵ C07D 261/04	(11) 공개번호 특 1991-0018363
	(43) 공개일자 1991년 11월 30일
(21) 출원번호	특 1991-0005696
(22) 출원일자	1991년 04월 10일
(30) 우선권주장	P4011880.0 1990년 04월 12일 독일(DE)
(71) 출원인	핵스트 아크티엔게젤샤프트 오일러, 라피스 독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80
(72) 발명자	빌프리트 슈와브 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 아우프 덴 에를렌 1대 히리스토 아나그노스토폴로스 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 포르스트스트라세 40아 엘레나 포르쉐-비브킹 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 아돌프알레 16 존 그룹 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 프리츠-로이터-스트라세 1
(74) 대리인	이병호, 최달용

심사청구 : 없음

(54) 3,5-이치환된 2-이소옥사졸린 및 이소옥사졸, 이의 제조방법 이를 함유하는 약제 및 이의 용도

요약

내용 없음

명세서

[발명의 명칭]

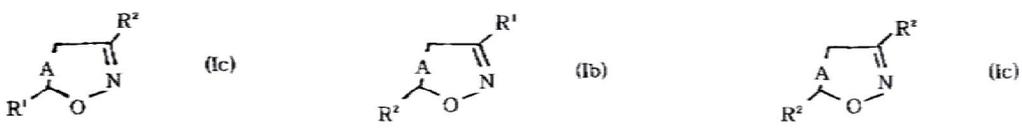
3,5-이치환된 2-이소옥사졸린 및 이소옥사졸, 이의 제조방법 이를 함유하는 약제 및 이의 용도

본 건은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 및 이의 가능한 입체이성체 형태 및 생리학적으로 허용가능한 염.

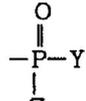


상기식에서, R¹은 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-C₄알킬이고; R⁵는 자유전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷는 각각 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬; C₆-C₁₂-아릴-C₁-C₄-알킬, 카바미미도일, C₁-C₆-알킬카보닐, C₁-C₄-알케닐카보닐, C₁-C₆알킬옥시카보닐, C₆-C₁₂아릴-C₁-C₄-알킬카보닐, C₆-C₁₀-아릴-C₁-C₄-알킬옥시카보닐, C₆-C₁₀-아릴카보닐, 또는 C₁-C₆-아릴, 하이드록시, 할로겐, 아미노 또는 니트로에 의해 치환될 수 있는 천연 α-

아미노산 또는 γ -아미노부티르산이거나; R_6 및 R_7 은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하거나; R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 C_1 - C_4 -알킬, 또는 C_3 - C_6 -사이클로 알킬이거나, R^5 는 C_1 - C_4 -알킬이며 R^6 및 R^7 은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하거나, R^5 , R^6 및 R^7 은 질소원자와 함께 결합하여 6- 내지 12-원 헤테로사이클을 형성한다]의 라디칼이고, R^2 은 일반식 $-(CH_2)_n-X$ (III) [여기서, n은 0 또는 1 내지 4의 정수이고; X는 하이드록실; C_1 - C_4 -알킬옥시; 카복실; 할로포밀; C_1 - C_{12} -알킬옥시카보닐; C_1 - C_6 -알킬에 의해 일치환되거나 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬옥시카보닐; 또는 천연 α -아미노산, γ -아미노부티르산 또는 디펩티드에 대해 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐, 또는 아미노가 C_1 - C_6 -알킬에 의해 일-또는 이치환되거나 페닐- C_1 - C_6 -알킬에 의해 일치환될 수 있거나, 두 아미노 라디칼이 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소 원자는 산소 또는 질소 원자에 의해 치환될 수 있다)



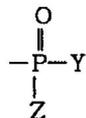
을 형성하는 아미노카보닐이거나, X는 일반식 (IV)(여기서, Y 및 Z는 각각 하이드록실, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_1 - C_4 -알킬옥시이다)의 그룹이다]의 그룹이고, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합이고; 단, R^2 가 일반식(IV)의 그룹인 경우, R^1 은 2-, 3- 또는 4- 피리딜이 아니고, X가 하이드록실 또는 메틸옥시인 경우, n은 0이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나 일반식



[여기서, R^3 및 R^4 는 각각 수소 또는 C_1 - C_4 -알킬이고, R^5 는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R^6 및 R^7 은 각각 수소, C_1 - C_4 알킬, 또는 페닐- C_1 - C_2 -알킬이고; R^6 및 R^7 은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로 사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R^6 은 수소이고 R^7 은 카밤이미도일, C_1 - C_6 -알킬카보닐, C_1 - C_4 -알케닐카보닐, C_1 - C_6 -알킬옥시카보닐, 페닐- C_1 - C_4 알킬카보닐, 벤질옥시카보닐, 벤조일, 또는 C_1 - C_4 -알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 니트로에 의해 치환될 수 있는 천연 α -아미노산 또는 γ -아미노부티르산의 라디칼이며; R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 C_1 - C_4 -알킬 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬이다]의 라디칼이고, R^2 은 일반식 $-(CH_2)_n-X$ (III) [여기서, n은 0 또는 1 내지 3의 정수 이고; X는 하이드록실; C_1 - C_4 -알킬옥시; 카복실; C_1 - C_4 알킬옥시카보닐; C_1 - C_6 -알킬에 의해 일-또는 다치환 될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬옥시카보닐이거나; 천연 α -아미노산, γ -아미노산부 티르산 또는 디펩티드에 대해 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 아미노가 C_1 - C_6 -알킬에 의해 일- 또는 이치환되거나 페닐- C_1 - C_4 -알킬에 의해 일치환될 수 있는 아미노카보닐이거나, 두 아미노 라디칼이 질소 원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소 원자에 의해



치환될 수 있다)을 형성하거나; X는 일반식 (V)(여기서, Y 및 Z는 각각 하이드록실, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_1 - C_4 -알킬옥시이다)의 그룹이다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합이고; 단, R^2 가 일반식(IV)의 그룹인 경우 R^1 은 2-, 3- 또는 4- 피리딜이 아닌 일반식(1a) 또는 (1b)의 화합물.

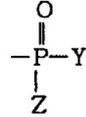
청구항 3

제1 또는 2항에 있어서, R^1 이 2-피리딜이거나 일반식



[여기서, R^3 및 R^4 는 각각 수소 또는 C_1 - C_4 -알킬이고, R^5 는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R^6 및 R^7 은 각각

수소, C₁-C₄알킬, 또는 페닐-C₁-C₂-알킬이고; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷은 카바미도일, C₁-C₆-알킬카보닐 또는 천연 α-아미노산 또는 γ-아미노부티르산의 라디칼이며; R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0 또는 1 내지 4의 정수이고; X는 하이드록실; C₁-C₄-알킬옥시; 카복실; 할로포일; C₁-C₄알킬옥시카보닐; C₁-C₆-알킬에 의해 일- 또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C₃-C₆-사이클로알킬옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산, 또는 γ-아미노산부티르산에 대해 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 두아미노가 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질



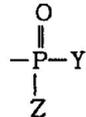
소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하거나; X는 일반식 -(CH₂)_n-X (V)(여기서, Y 및 Z는 각각 하이드록실, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알킬옥시이다)의 라디칼이다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합이고; 단, R²가 일반식(IV)의 그룹인 경우 R¹ 2-피리딜이 아니고, X가 A이고 n이 0인 경우, C, C-이중결합이 아닌 일반식(Ia)의 화합물.

청구항 4

제1 내지 3항에 있어서, R¹이 2-피리딜이거나 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고, R⁵는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, C₁-C₄알킬, 또는 벤질이고; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷은 카바미도일, C₁-C₆-알킬카보닐 또는 천연 α-아미노산 라디칼이며; R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0, 1 또는 2이고; X는 하이드록실; 카복실; C₁-C₄-알킬옥시; C₁-C₆알킬에 의해 일-또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 사이클로헥실옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 두아미노 라디칼이 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을



형성하는 아미노카보닐이거나, X가 일반식 -(CH₂)_n-X (IV) (여기서, Y는 하이드록실, 또는 C₁-C₄-알킬옥시이고 Z는 C₁-C₄-알킬이다)의 라디칼이다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합이고; 단, R²가 일반식(IV)의 그룹인 경우 R¹ 2-피리딜이 아니고, X가 A이고 n이 0인 경우, A는 C, C-이중결합이 아닌 일반식(Ia)의 화합물.

청구항 5

제1 또는 2항에 있어서, R¹이 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소이고; R⁵는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, C₁-C₄알킬, 또는 페닐-C₁-C₂-알킬이고; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷은 카바미도일, C₁-C₄-아실, C₁-C₆-알킬카보닐, 벤조일, 또는 천연 α-아미노산 또는 γ-아미노부티르산의 라디칼이며; R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬 또는 C₃-C₆-사이클로알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0, 1 또는 2이고; X는 카복실; 할로포일; C₁-C₄-알킬옥시카보닐; C₁-C₆알킬에 의해 일- 또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C₃-C₃-사이클로알킬카보닐이거나; 천연 α-아미노산, 또는 γ-아미노산부티르산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 아미노가 C₁-C₄-알킬에 의해

일-또는 이치환될 수 있는 아미노카보닐이거나, 두아미노 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성한다] 의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식(1b)의 화합물.

청구항 6

제1항, 2항 또는 5항에 있어서, R¹이 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소이고; R⁵는 자유 전자쌍이며; R⁶ 및 R⁷는 각각 수소, C₁-C₄알킬이고, R⁶ 및 R⁷는 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷ C₁-C₄-알킬카보닐이며; R⁵, R⁶ 및 R⁷는 각각 C₁-C₄-알킬이다] 의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 2이고; X는 카복실; C₁-C₄-알킬옥시카보닐; C₁-C₆알킬에 의해 일-또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐; 천연 α-아미노산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 두아미노 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하는 아미노카보닐이다] 의 라디칼이며, A가 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식(1b)의 화합물.

청구항 7

제1 내지 4항중에 어느 한 항에 있어서, A가 C, C-이중결합인 일반식(1a)의 화합물.

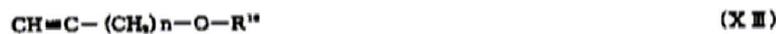
청구항 8

제1 내지 7항중 어느 한 항에 있어서, 벤질 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, 에틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트하이드로플로라이드, (+)-멘틸5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트-톨루엔-4-설포네이트, (-)-멘틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트-톨루엔-4-설포네이트, 시스-(3,5,5)트리메틸사이클로헥실 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, 에틸 2-(5-아미노메틸이소옥사졸-3-일)에틸-2-(P-메틸)포스포네이트 하이드로클로라이드, 메틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피온산, 5-(1-아미노-1-메틸에틸)이소옥사졸-3-프로피온산, 5-벤질아미노메틸이소옥사졸-3-프로피온산, 5-디메틸아미노메틸이소옥사졸-3-피로피온산, (-)-멘틸-3-카복시-2-이소옥사졸린-5-일-카복실레이트-디사이클로헥실암모늄 염, 시스-(3,3,5)-트리메틸사이클로헥실-5-트리메틸암모니오메틸-이소옥사졸-3-프로피오네이트 요오드, 메틸-3-하이드록시이미노메틸-이소옥사졸-5-프로피오네이트, 3,5-디카복실-2-이소옥사졸린, 5-하이드록시메틸-이소옥사졸-3-프로피오네이트-나트륨염, 2-(5-아미노메틸이소옥사졸-3-일)에틸-2-(P-메틸)포스포네이트 하이드로클로라이드, 5-아세트아미노메틸이소옥사졸-3-프로피온산, (-)-멘틸 5-트리메틸암모니오메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 요오드, (+)-멘틸 5-트리메틸암모니오메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, (-)-메틸 5-(L-페닐알라닐아미노메틸)이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, 메틸 5-(페닐알라닐아미노메틸)이소옥사졸-3-프로피오네이트 아이드로클로라이드, 5-구아니디노메틸이소옥사졸-3-프로피온산, N-(5-아미노메틸이소옥사졸-3-일)프로피오닐글리신, 비스(3-[2-카복시] 에틸)이소옥사졸-5-일메틸)아민디암모늄 염, (+)-멘틸 5-아미노메틸-2-이소옥사졸린-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, (-)-멘틸 5-아미노메틸-2-이소옥사졸린-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, 3-(2-카복시에틸)-5-(2-피리딜)-2-이소옥사졸린, 5-트리메틸암모니오메틸이소옥사졸-3-프로피온산에스테르, 5-피페리디노메틸이소옥사졸-3-프로피온산 하이드로클로라이드, 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피온아미드 하이드로클로라이드, 5-(L-페닐알라닐아미노)메틸 이소옥사졸-3-일프로피오닐글리신 트리플루오로아세테이트를 포함하는 부류로부터 선택된 일반식(1a), (1b) 또는 (1c)의 화합물.

청구항 9

하기 일반식(V)의 니트릴 산화물을 a) 일반식(1a)의 A가 C, C-단일결합인 경우, 일반식(VI)의 올레핀과 반응시키거나; b) 일반식(1a)의 A가 C, C-이중결합인 경우, 1,3-쌍극자 환부가 반응으로 일반식(VII)의 프로파길 유도체와 반응시키거나; c) 공정 a) 또는 b)에 따라 제조된 일반식(VIII)의 화합물을, 그룹 W를 일반식 NR⁵R⁶R⁷(여기서, R⁵, R⁶ 및 R⁷는 후술하는 바와 같다)의 임의로 치환된 아민으로 치환시킴으로써 일반식(1a)의 화합물로 전환시키거나; d) 일반식(1b) 또는 (1c)의 물질을 제조하기 위해, 일반식(IX), (X), (XI), (XII), (XIII)의 알케노산 또는 알키노산 유도체를 1,3-쌍극자 부가 반응으로 일반식(XI)의 니트릴 산화물과 반응시키고, 문헌에 공지된 방법에 의해 존재가능한 보호그룹 R¹⁰을 제거한 후, 존재가능한 알코올 작용기를 아민과 교환시키기 위해 활성화된 유도체(예, 할라이드 또는 토실레이트)로 전환시키며, 상기 유도체를 일반식 NR⁵R⁶R⁷(여기서, R⁵, R⁶ 및 R⁷는 후술하는 바와 같다)의 아민과 반응시키거나; e) 공정 a) 내지 d)에 따라 제조된 일반식(1a) 또는 (1b)의 카복실산 에스테르를 카복실산으로 가수분해시키거나 존재가능한 벤질 에스테르를 가수분해반응적으로 분해시키거나; f) 고정 a) 내지 d)에 따라 제조된 알킬 카복실레이트를, 적합하게 치환된 1급 또는 2급 아민을 사용하여 아미드로 전환시키거나; g) 공정 a) 또는 d)에 따라 제조된 일반식(1a)의 모노알킬포스포네이트 또는 디알킬포스포네이트를, 문헌에 공지된 방법에 의해 포스포산 모노에스테르, 포스포산 또는 포스핀산으로 가수분해시키거나; h) 우선,

공정 e)에 따라 수득된 카복실산을 활성화된 산 유도체로 전환시키고, 상기 유도체를 알코올을 사용하여 에스테르화시킨 후, 상기 에스테르를 1급 및 2급 아민을 사용하여 아미드로 전환시키거나, 임의로 카복실-보호된 아미노산 또는 저급 펩티드를 사용하여 질소상에서 아실화된 펩티드로 전환시키고, 경우에 따라서, 펩티드 그룹 상의 카복실-보호그룹을 제거하거나, 예를 들어 이를 에스테르 교환반응에 의해 다른 그룹으로 전환시키거나; i) 공정 a) 내지 h)에 의해 수득된 일반식(1a)의 화합물에 있어서, 질소원자로부터 보호그룹으로서 임의로 사용된 라디칼을 R⁷을 문헌에 공지된 방법에 의해 제거하거나; j) 카복실그룹이 에스테르화된 형태 또는 아미드로서 존재하는 공정 i)에 따라 제조된 화합물을 활성화된 카복실산 유도체와 반응시켜 질소상에서 아실화된 유도체로 전환시키거나, 경우에 따라 펩티드 화학에서 통상적인 시약을 사용하여 질소상에 보호된 아미노산 또는 저급 펩티드로 전환시키거나; k) 공정 j)에 따라 제조된 화합물을 제조가능한 카복실산 에스테르를 분해시킴으로서 유기 카복실산으로 전환시키거나; i) 공정 j) 또는 k)에 따라 제조된 화합물을 아미노산 잔기로 도입될 수 있는 N-보호그룹을 분해시킴으로서 유리 아미노산 화합물 또는 베타인으로 전환시키거나; m) 공정 c) 내지 i)에 따라 제조된 일반식(1a) 또는 (1b)의 화합물을 알킬화제, 바람직하게는 알킬 할라이드와 반응시킴으로써 4급 암모늄 화합물로 전환시키거나; n) 화학 구조의 특성에 의해 부분 입체 이성체 또는 거울상 이성체 형태로 존재하는, 공정 a) 내지 m)에 따라 제조된 일반식(1a) 및 (1b)의 화합물을 문헌에 공지된 방법에 의해 순수한 입체 이성체로 분할시키고, o) 공정 a) 내지 n)에 의해 제조된 일반식(1a) 및 (1b)의 화합물을 유리 형태로 각각 분리시키거나, 산성 또는 염기성 그룹이 존재하는 경우에는 생리학적으로 허용되는 결정성 염으로 전환시킴을 특징으로 하여, 제1 내지 8항중 어느 한 항에 따른 일반식(1a), (1b) 및 (1c)의 화합물, 이의 임의 입체이성체 형태, 및 경우에 따라 입체이성체 염을 제조하는 방법.

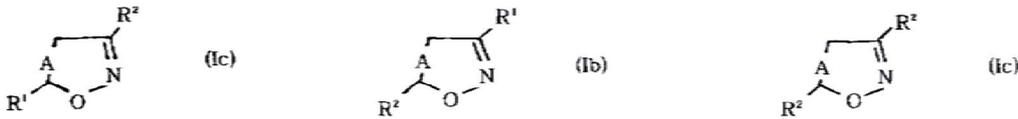


상기식에서, R², R³ 및 R⁴, A 및 n은 상기 언급된 의미를 갖고; W는 일반식 NR⁵R⁶R⁷(여기서, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 상기 언급된 의미를 갖는다)의 그룹 또는 일반식 NR⁵R⁶R⁷의 임의로 치환된 아민(예, 알킬설포닐 또는 아릴설포닐, 또는 할로겐, 바람직하게는 염소 또는 브롬)에 의해 치환될 수 있는 치환체이며, R¹⁰은 수소, 알킬 그룹, 알코올 작용기에 대한 바람직한 보호그룹 또는 카복실산의 에스테르이며, R⁸은 알킬 또는 아르알킬라디칼이고, 단, 일반식(XI)에서의 R²은 α-아미노산 또는 디펩티드가 아니다.

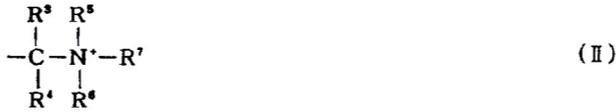
청구항 10

일반식(1a), (1b) 또는 (1c)의 화합물 중 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염

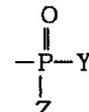
중의 하나를 함유 또는 포함하는 약제.



상기식에서, R¹은 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-C₄알킬이고; R⁵는 자유전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆-사이클로알킬; C₆-C₁₂-아릴-C₁-C₄-알킬, 카밤이미도일, C₁-C₆-알킬카보닐, C₁-C₄-알케닐카보닐, C₁-C₆알킬옥시카보닐, C₆-C₁₂아릴-C₁-C₄-알킬카보닐, C₆-C₁₀-아릴-C₁-C₄알킬옥시카보닐, C₁-C₆아릴카보닐, 또는 C₁-C₆-아릴, 하이드록시, 할로겐, 아미노 또는 니트로에 의해 치환될 수 있는 천연 α-아미노산 또는 c-아미노부티르산(Gaba)이거나; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하거나; R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬 또는 C₃-C₆-사이클로알킬이거나, R⁵는 C₁-C₄-알킬이며 R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5-내지 7-원 헤테로사이클을 형성하거나, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 6- 내지 12-원 헤테로사이클을 형성한다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0 또는 1 내지 4의 정수이고; X는 하이드록실; C₁-C₄-알킬옥시; 카보닐; 포일; 옥시이미노 할로포일; C₁-C₁₂-알킬옥시카보닐; C₁-C₆-알킬에 의해 일치환도이거나 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C₃-C₆-사이클로알킬옥시카보닐; 또는 천연 α-아미노산, γ-아미노 부티르산 또는 디펩티드에 대해 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐, 또는 아미노가 C₁-C₆-알킬에 의해 일-또는 이치환되거나 페닐-C₁-C₆-알킬에 의해 일치환될 수 있거나, 두 아미노 라디칼이 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는



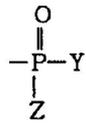
질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하는 아미노카보닐이거나, X는 일반식 (IV) (여기서, Y 및 Z는 각각 하이드록실, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알킬옥시이다)의 그룹이다]의 그룹이고, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합이다.

청구항 11

제10항에 있어서, R¹은 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고, R⁵는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, C₁-C₄알킬, 또는 페닐-C₁-C₂-알킬이고; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷ 카밤이미도일, C₁-C₄-알킬카보닐, C₁-C₄-알케닐카보닐, C₁-C₆-알킬옥시카보닐, 페닐-C₁-C₄알킬카보닐, 벤질옥시카보닐, 벤조일, 또는 C₁-C₄-알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 니트로에 의해 치환될 수 있는 천연 α-아미노산 또는 γ-아미노부티르산의 라디칼이며; R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬 또는 C₃-C₆-사이클로 알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0 또는 1 내지 3의 정수이고; X는 하이드록실; C₁-C₄-알킬옥시; 카복실; C₁-C₄알킬옥시카보닐; C₁-C₆알킬에 의해 일-또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C₃-C₆-사이클로알킬옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산, γ-아미노산 부티르산 또는 디펩티드에 대해 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 아미노가 C₁-C₄-알킬에 의해 일-또는 이치환되거나 페닐-C₁-C₄-알킬에 의해 일치환될 수 있는 아미노카보닐이거나, 두아미노 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해



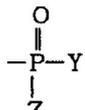
치환될 수 있다)을 형성하거나 X는 일반식 (IV) (여기서, Y 및 Z는 각각 하이드록실, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알킬옥시이다)의 그룹이다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식(1a) 또는 (1b)의 약제.

청구항 12

제10 또는 11항에 있어서 R¹이 2-피리달이거나 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고, R⁵는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷는 각각 수소, C₁-C₄-알킬, 또는 페닐-C₁-C₂-알킬이고; R₆ 및 R₇은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷은 카밤이미도일, C₁-C₄-알킬카보닐, 또는 천연 α-아미노산 또는 γ-아미노부티르산의 라디칼이며, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0, 1 또는 2이고; X는 하이드록실; C₁-C₄-알킬옥시; 카복실; 할로포일; C₁-C₄-알킬옥시카보닐; C₁-C₆-알킬에 의해 일- 또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C₃-C₆-사이클로알킬옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산, 또는 γ-아미노산부티르산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 아미노가 C₁-C₄-알킬에 의해 일- 또는 이치환될 수 있는 아미노카보닐이거나, 두아미노 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하거나; X



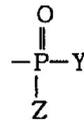
는 일반식 (V)(여기서, Y 및 Z는 각각 하이드록실, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알킬옥시이다)의 라디칼이다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식(1a)의 약제.

청구항 13

제10 또는 11항에 있어서, R¹이 2- 3- 또는 4-피리달이거나 일반식



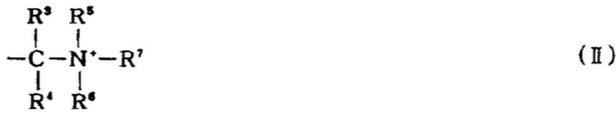
[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고, R⁵는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷는 각각 수소, C₁-C₄-알킬, 또는 벤질이고; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷은 카밤이미도일, C₁-C₄-알킬카보닐, 또는 천연 α-아미노산의 라디칼이며, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0, 1 또는 2이고; X는 하이드록실; 카복실; C₁-C₄-알킬옥시카보닐; C₁-C₆-알킬에 의해 일- 또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 사이클로헥실알킬옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 두아미노 라디칼이 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자의



해 치환될 수 있다)을 형성하는 아미노카보닐이거나; X가 일반식 (V)(여기서, Y는 하이드록실 또는 C₁-C₄-알킬옥시이고 Z는 C₁-C₄-알킬이다)의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식(1a)의 약제.

청구항 14

제10 또는 11항에 있어서, R¹이 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소이고, R⁵는 자유 전자쌍 또는 수소이며; R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, C₁-C₄알킬, 또는 페닐-C₁-C₂-알킬이고; R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷, C₁-C₄-아실, C₁-C₆-알킬카보닐, 벤조일, 또는 천연 α-아미노산 또는 γ-아미노부티르산의 라디칼이며, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬 또는 C₃-C₆-사이클로알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 0, 1 또는 2이고; X는 카복실; 할로포밀; C₁-C₄알킬옥시카보닐; C₁-C₆알킬에 의해 일-또는 다치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 C₃-C₆-사이클로알킬옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산, 또는 γ-아미노산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 아미노가 C₁-C₄-알킬에 의해 일-또는 이치환될 수 있는 아미노 카보닐이거나, 두아미노 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 7-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성한다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식 (Ib)의 약제.

청구항 15

제10, 11항 또는 14항에 있어서, R¹이 일반식



[여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소이고, R⁵는 자유 전자쌍이며; R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, C₁-C₄알킬이고, R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 포화된 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하며; R⁶은 수소이고 R⁷은 C₁-C₆-알킬카보닐이; R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 C₁-C₄-알킬이다]의 라디칼이고, R²는 일반식 -(CH₂)_n-X (III) [여기서, n은 2이고; X는 카복실; C₁-C₄알킬 옥시카보닐; 벤질옥시카보닐; C₁-C₆-알킬에 의해 일-또는 다치환될 수 있는 사이클로알킬옥시카보닐이거나; 천연 α-아미노산에 펩티드 결합에 의해 결합된 카보닐이거나, 두 아미노 라디칼은 질소원자와 함께 결합하여 5- 내지 6-원 헤테로사이클(여기서, 탄소원자는 산소 또는 질소원자에 의해 치환될 수 있다)을 형성하는 아미노카보닐이다]의 라디칼이며, A는 C, C-단일 또는 C, C-이중결합인 일반식 (Ib)의 약제.

청구항 16

제10 내지 13항중 어느 한 항에 있어서, A가 C, C-이중결합인 일반식 (Ia)의 약제.

청구항 17

제10 내지 16항중 어느 한 항에 있어서, 벤질 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, 에틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, (+)-멘틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, (-)-멘틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, 시스(3,3,5)트리메틸사이클로헥실 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, 에틸 2-(5-아미노메틸이소옥사졸-3-일)에틸-2-(P-메틸) 포스포네이트 하이드로클로라이드, 메틸 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오산, 5-(1-아미노-1-메틸에틸)이소옥사졸-3-프로피온산, 5-벤질아미노메틸이소옥사졸-3-피로피온산, 5-디메틸아미노메틸이소옥사졸-3-프로피온산, 2-(5-아미노메틸이소옥사졸-3-일)에틸-2-(P-메틸) 포스포네이트 하이드로클로라이드, 5-아세트아미노메틸이소옥사졸-3-피로피온산, (-)-멘틸 5-트리메틸암모니오메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 요오드, (-)-멘틸-3-카복시-2-이소옥사졸린-5-일-카복실레이트-디사이클로헥실암모늄 염, 시스-(3,3,5)-트리메틸사이클로헥실 5-트리메틸암모니오메틸-이소옥사졸-3-프로피오네이트 요오드, 메틸-3-하이드록시이미노메틸-이소옥사졸-5-프로피오네이트, 3,5-디카복시-2-이소옥사졸린, 5-하이드록시메틸-이소옥사졸-3-프로피오네이트-나트륨 염, (+)-멘틸 5-트리메틸암모니오메틸이소옥사졸-3-프로피오네이트 요오드, (+)-멘틸 5-(L-페닐알라닐아미노메틸)이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, (-)-멘틸 5-(L-페닐알라닐아미노메틸)이소옥사졸-3-피로피오네이트 하이드로클로라이드, 메틸-5-(L-페닐알라닐아미노메틸)이소옥사졸-3-프로피오네이트 하이드로클로라이드, 5-구아니디노메틸이소옥사졸-3-피로피온산, N-(5-아미노메틸이소옥사졸-3-일)프로피오닐글리신, 비스(3-[2-카복시에틸] 이소옥사졸-5-일메틸)아민디암모늄 염, (+)-멘틸 5-아미노메틸-2-이소옥사졸린-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, (-)-멘틸 5-아미노메틸-2-이소옥사졸린-3-프로피오네이트 톨루엔-4-설포네이트, 3-(2-카복시에틸)-5-(2-피리딜)-2-이소옥사졸린, 5-트리메틸암모니오메틸이소옥사졸-3-프로피온산에스테르, 5-피페리디노메틸이소옥사졸-3-프로피온산하이드로클로라이드, 5-아미노메틸이소옥사졸-3-프로피오아미드 하이드로클로라이드, 5-(L-페닐알라닐아미노)메틸이소옥사졸-3-일프로피오닐글리신 트리플루오로아세

테이트를 포함하는 부류로부터 선택된 일반식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 약제.

청구항 18

제10 내지 17항중 어느 한 항에 있어서, 병리학적 신경변성 질환이 예방 및/또는 치료용 약제.

청구항 19

적어도 하나의 일반식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 경우에 따라서, 입체이성체적으로 순수한 형태 및/또는 생리학적으로 우수한 염을 병리학적으로 허용가능한 부형제 및, 경우에 따라서, 기타 첨가제 및/또는 보조제를 사용하여 적당한 약제 투여 형태로 제조함을 특징으로 하는 제10항 내지 18항중 어느 한 항에 따른 약제의 제조방법.

청구항 20

사람 및 동물 신체의 병리학적 신경 변성의 질환을 예방 및/또는 치료처치하기 위한 방법에서 사용하기 위한 제10 내지 18항중 어느 한 항에 따른 일반식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 이의 가능한 입체이성체 형태 및/또는 경우에 따라서, 이의 생리학적으로 우수한 염.

청구항 21

약제 제조를 위한 제10항 내지 18항중 어느 한 항에 따른 일반식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 이의 가능한 입체이성체 형태 및/또는 경우에 따라서, 이의 생리학적으로 우수한 염의 용도.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.