

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

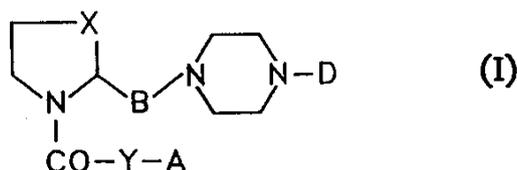
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 207/09 C07D 277/06	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2000년02월01일 10-0239168 1999년 10월 19일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1993-0702928 1993년09월27일 1993년09월27일 PCT/EP 92/000724 1992년04월01일 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EP 유럽특허 : 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 노르웨이 루마니아 소련 미국 폴란드 몽고	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자
	특1994-0700340 1994년02월22일 WO 92/18478 1992년 10월 29일	
(30) 우선권주장	MI91A000966 1991년04월09일 이탈리아(IT)	
(73) 특허권자	에프. 호프만-라 로슈 아게 프리몰린 클라우스너 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124에프. 호프만-라 로슈 아게 플란드비. 보레르 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124	
(72) 발명자	통 조르쥬 이탈리아공화국 I-20126 밀라노 5 비아 에스. 우구쵸네 간돌피 까르멜로 에이. 이탈리아공화국 I-20126 밀라노 5 비아 에스. 우구쵸네 드 실리스 지안페로 이탈리아공화국 I-20126 밀라노 5 비아 에스. 우구쵸네 디 도메니코 로베르또 이탈리아공화국 I-20126 밀라노 5 비아 에스. 우구쵸네 로찌 안토넬라 이탈리아공화국 I-20126 밀라노 5 비아 에스. 우구쵸네 갈리꼬 리치아 이탈리아공화국 I-20126 밀라노 5 비아 에스. 우구쵸네	
(74) 대리인	박영우, 이영필, 조현실	

심사관 : 신동민

(54) 천식 및 호흡기도 염증의 치료에 유용한 헤테로사이클릭 아민

요약

천식 및 다른 호흡기도 질환의 치료에 유용한 구조식 (I)의 화합물.



여기에서 X, Y, A, B 및 D는 명세서에서 보고된 의미를 갖는다.

명세서

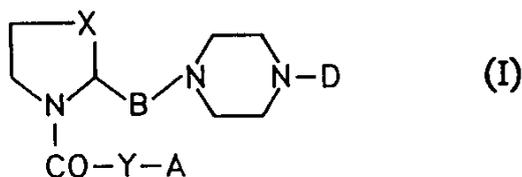
[발명의 명칭]

천식 및 호흡기도 염증의 치료에 유용한 헤테로사이클릭 아민

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 헤테로사이클릭 아민, 이의 제조방법 및 이들을 함유하는 약제학적 조성물에 관련된다.

보다 상세하게는, 본 발명은 구조식 (I)의 화합물, 그의 단일의 에난티오머형 및 디아스테레오이성체형, 그의 라세미 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 산 및 염기와의 염에 관련된다:



여기에서, X는 CH₂ 또는 SO이고;

B는 -CO-, -CH₂-, -CH₂OCO-, -CH₂OCS-, -CH₂NHCO-, 또는 -CH₂NHCS- 그룹이고;

D는 히드록시 및/또는 C₁-C₆ 알콕시그룹에 의하여 임의로 치환될 수 있는 벤질그룹; 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환될 수 있는 벤즈히드릴; 할로겐 원자에 의하여 임의로 치환될 수 있는 페닐; (3-히드록시-2-피리딜)메틸, 1-3 질소원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로서, 이것은 1 또는 2 아미노 그룹, 모노-C₁-C₆알킬아미노, 모노-C₃-C₇-알케닐- 또는 모노-C₃-C₇-알키닐 아미노, 디-C₁-C₆-알킬아미노, (C₁-C₆)알킬 (C₃-C₇)알케닐아미노, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피롤리딘-1-일에 의하여 치환될 수 있으며;

Y는 단일의 탄소-탄소 결합 또는 다음 구조식의 그룹이고

-CH₂CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -(CRaRb)-

여기에서 Ra 및 Rb는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 이들이 연결된 탄소원자와 결합하여 C₃-C₆사이클로알킬 그룹을 형성하고;

A는 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다:

a) 유리 또는 염으로 된 카르복시그룹으로서, 이것은 C₁-C₄ 알킬 알콜 또는 각각 구조식 CONRcRd, CONHSO₂Rf 및 CONRgOH 인 그의 아마이드, 설펜아미드 또는 히드록시아미도 유도체와 함께 에스테르화될 수 있는데, 여기에서 Rc 및 Rd는 같거나 다를 수 있으며, 수소, C₁-C₆ 알킬, 벤질, 오르토-, 메타- 또는 파라-아미노피리디노이거나, 또는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 4,5-디티아아제피노, C₁-C₄-4-알킬피페라지노, 이미다졸릴 그룹이고; Rf는 C₁-C₄-알킬, 트리할로메틸, 톨릴 또는 페닐로 할로겐 원자에 의하여 치환될 수 있으며; Rg는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

b) C₁-C₃-알킬 ;

c) NRcRd로, Rc 및 Rd는 상기에서 정의한 바와 같고;

d) -CO-Rh로, Rh는 C₅-C₆ 사이클로알킬 또는 페닐 그룹에 의하여 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬이고;

e) Y가 결합과 다를 때, A는 또한 -CN일 수 있다.

본 발명은 또한 구조식 (I)의 화합물에도 관련되는데, 여기에서 Y가 결합과 다를 때, A는 중간 생성물로서 할로겐 (Cl, Br 또는 I)이다.

C₁-C₃-, C₁-C₄- 또는 C₁-C₆-알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실이 있다.

1-2 아미노 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있는, 1-3 질소 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 그룹의 예로는 다음과 같다:

2-피리딜, (3-히드록시-2-피리디닐)메틸, [2,6-비스(디에틸아미노)-4-피리
 마디닐], [2,6-비스(알릴아미노)-4-피리미디닐], [2,6-비스(아미노)-4-피리
 미디닐], [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-4-피리미디닐],
 [2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일-4-피리미디닐], [2,6-비스(디에틸아미
 노)-5-아세틸-4-피리미디닐], [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸-4-피리
 미디닐], [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일-4-피리미디닐],
 [4,6-비스(2-알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일], [4,6-비스(2-프로필아미
 노)-1,3,5-트리아진-2-일], [4,6-비스(2-디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-
 일], [4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일], [3,6-비스(디에틸아
 미노)-피리딘-2-일], [3,6-비스(피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일],
 [3,6-비스(알릴아미노)-피리딘-2-일], [3,6-비스(프로파길아미노)-피리딘-
 2-일], [3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)-피리딘-2-일]

가 있다.

모노-C₁-C₆-알킬아미노 그룹의 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필 아미노, 이소프로필아미노, n-부틸
 아미노, t-부틸아미노가 있다.

모노 C₃-C₆-모노알케닐- 또는 모노알킬닐아미노 그룹의 예로는 알릴아미노, 프로파길아미노가 있다.

디-C₁-C₆-알킬아미노 그룹의 예로는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메
 털이소프로필아미노, 디이소프로필아미노, 메틸 n-부틸아미노가 있다.

(C₃-C₆)-알킬-(C₃-C₇)-알케닐아미노 그룹의 예로는 메틸알릴아미노, 메틸알릴아미노, 프로필알릴아미노, 이
 소프로필알릴아미노가 있다.

임의로 치환된 벤즈히드릴 그룹의 예는 다음과 같다: 비스(p-플루오로 페닐)-메틸; 비스(p-클로로페닐)-
 메틸, 임의로 치환된 페닐의 예는 다음과 같다: p-플루오로페닐; p-클로로페닐.

Y 가 -(CRaRb)- 그룹일 때, Ra는 바람직하게는 Rb와 같고 이들은 메틸이거나, 또는 이들과 연결된 탄소
 원자와 결합하여 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

A 가 -CO-NRcRd 또는 -NRcRd 그룹일 때, Rc 는 바람직하게는 수소이고 Rd는 바람직하게는 피리딘-2-일이
 거나, 또는 Rc 및 Rd가 질소 원자와 결합하여 4-티오모르폴리노 또는 4,5-디티아아제핀 그룹이 된다.

특히 바람직한 화합물(1)은 B가 -CO-, -CH₂-O-CO-, -CH₂-NHCO- 또는 -CH₂-NHCS- 그룹이고, D가 [2,6-비스
 (피롤리딘-1-일)-4-피리미디닐], [4,6-비스(피롤리딘-1-일)- 1,3,5- 트리아진-2-일] 및 [3,6-비스(디메틸
 아미노)-피리딘-2-일]이고; Y가 -(CRaRb)-인데, 여기에서 Ra는 Rb와 같고 수소 또는 메틸이거나, 또는 함
 께 결합하여 이들이 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이 되고, A는 에톡시카르보닐, 메탄- 또는 톨릴-설폰
 아미도카르보닐, 피리딘-2-일-아미노카르보닐, N-메틸-히드록시아미노카르보닐, N-(4,5-디티아-
 아제피노)카르보닐, N-(4,5-디티아아제피노), 1-옥소에탄, 1-옥소프로판 그룹이다.

가장 바람직한 그룹은 X가 탄소이고 그밖에는 상기에서 정의한 의미를 갖는 것이다.

구조식(1)의 화합물에서 산 또는 염기성 그룹이 존재할 때, 이것은 각각 약제학적으로 허용가능한 염기
 또는 산과 함께 염으로 될 수 있다. 얻어진 비독성 염은, 단일의 에난티오머, 디아스테레오이성체, 디아
 스테레오이성체 혼합물 및 화합물(1)의 라세미 혼합물과 함께 본 발명의 범위에 들어온다. 염기성

그룹은, 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 메타인산, 질산 또는 붕산, 아세트산, 옥살산, 주석산, 구연산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 글루쿠론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산 및 이와 유사한, 약제학적으로 허용될 수 있는 무기 및 유기산과 함께 염으로 될 수 있다.

카르복시 그룹은 약제학적으로 허용되는 한, 여러가지 성질의 염기와 함께 염으로 될 수 있다. 상기 염들의 예에는 다음이 포함된다: 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 철, 아연, 동, 아르기닌, 리진, 히스티딘, 에틸아민, 디에틸아민, 디메틸아민, 디벤질아민, 모르폴린, 페닐글리신 및 D-글루코사민.

프롤린아미드는 피페라진퀴나졸린과 함께 ACE-저해제로서 기술된다 (산교사, JP 82 91,987; C.A., 97:198218w, 1982).

N-카르바모일프롤린아미드는 N-메틸피페라진과 함께 사상충살충제(filariocides)로 알려져 있다 (인도 화학협회지 (Indian J. Chem., Sect. B), 1987, 26B(8), 748-751).

본 발명의 화합물은 호흡기도 과민반응의 방지 및/또는 감소와, 그리고 기관지 점막의 급성 및 아만성 염증을 수반하는 염증 상태의 치료에 유효하다.

기관지의 과민반응은 천식 병태생리의 전구적인 임상 증상으로, 육체적 운동 및/또는 연기, 오염물, 알러지원 및 오타코이드와 같은 외부의 자극에 노출 후 기관지 점막의 비정상적이고 잠재적인 수축 및 과민성의 직접적 결과로 여겨지는데, 특정한 대상에 있어서는 급성의 천식 위기를 야기할 수 있다.

기관지 과민-반응 증상의 전형적 현상의 대부분은, 에틸우레탄 및 판크로늄 브로마이드 마취하에서 인공 호흡시키는 체중 400-450g의 수컷 기니아 피그에 있어서 담배 연기를 강제 흡입(예를 들어 10분 동안)시킨 실험적 모델에 의하여 모의 실험될 수 있다 (엘. 갈리코 등 (L. Gallico et al., American Review of Respiratory Disease), 141(4) Suppl., A840(1990))

본 발명의 화합물의 활성은 약물학적 모델 내에서, 담배연기의 강제흡입후 다음과 같은 변화된 인자의 정상화에 의하여 입증된다: 폐의 흡기압에 있어서의 지속적인 증가 (콘제트 및 로슬러 (Konzett and Rossler), Naun. Schmied. Arch. Exper. Patol. Pharmacol.: 191, 71, 1970)의 기술에 따라 특정); 기관지-폐포 배출액(BAL)에 있어서의 세포수 증가 (백혈구, 호산구, 표피세포); 정맥내 경로에 의하여 미리 투여된 에반스 블루의 기관 조직(기관지)으로의 삼출.

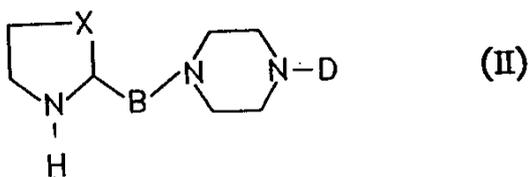
본 발명의 화합물은 담배 연기에 노출되기 2시간 전에 2 내지 50mg/kg의 다양한 용량으로 투여되었을 때, 적어도 4-6시간 동안 지속되는 보호 작용을 보여주고, 연기 흡입에 의하여 유도되는 압력 증가에 있어서의 감소를, BAL 내 세포수의 정상화 및 염료 삼출의 저해와 동시에 야기한다. 상기의 약물학적 효과는 용량에 관련되고 이들은 경구 및 근육내 투여 후 나타난다.

본 발명의 화합물은 또한 구연산 에어졸에 노출하여 유도되는 기침을 저해하는데 30 내지 60mg/kg의 다양한 용량에서 유효하다 (샤를리에르 알. 등 (Charlier R., et al.) Arch. Int. Pharmacodyn. 134, 306-27, 1961).

상기에서 언급한 내용은 본 발명의 화합물이 천식 및 호흡기도의 폐색성 증상의 치료를 위한 사람의 요법 및 염증성 단독의 치료 및 처치에 사용될 수 있음을 명백하게 보여준다. 예측되는 치료적 용도를 위하여 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 것인데, 이 조성물은 레밍톤의 약제학적 기술 지침서 (Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook), Mack Pub. Co., N.Y., USA, 17th edition, 1985 에 기술된 것과 같이, 근육내, 정맥내, 경구, 에어졸 및 직장내 투여에 적합한 통상적인 부형제 및 기술로 제조될 수 있다.

1일 용량은 질환의 중증도 및 환자의 상태와 같은 많은 인자에 의존할 것이다; 일반적으로 이러한 용량은 체중 70kg의 환자에 대하여 구조식 (I)의 화합물을 1 내지 50mg의 범위에서 매일 한번 또는 그 이상의 횟수로 될 것이다.

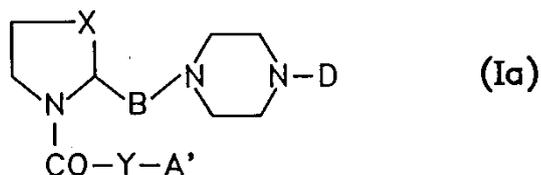
구조식(I)의 화합물은 구조식(II)의 화합물을 구조식(III)의 화합물과 반응시켜 구조식 (Ia)의 화합물을 얻는 것에 의하여 제조되는데, 여기에서 구조식 (Ia)의 화합물은 A' 가 에스테르 그룹일 때 알칼리 히드록시드와 같은 다양한 농도의 광염기와 함께 가수분해에 의하여 A가 유리 또는 에스테르화된 카르복시 그룹인 구조식(I)의 화합물로 전환될 수 있으며; 얻어진 산은 이어서 광학 활성인 염기와 함께 염으로 되는 것에 의하여 용해될 수 있고/있거나 구조식(I)의 대응하는 아미드 또는 에스테르로 전환될 수 있다.

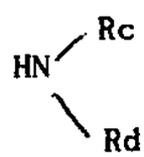


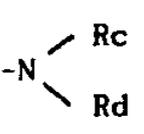
여기에서, X, B 및 D는 상기에서 정의한 바와 같다.



여기에서 Y는 상기에서 정의한 의미를 갖고, A'는 유리 카르복시 그룹을 제외하고 A와 같은 의미를 가지거나, 또는 Y가 결합과 다를 때 이것은 또한 할로겐 (Cl, Br 또는 I)일 수 있고 E는 할로겐 (Cl, Br), N-이미다졸릴, OH, O-히드록시숙신이미딜이거나, 또는 카르보닐 그룹과 결합하여 이것은 카르복실 또는 설폰산(예를 들어 트리플루오로메탄설폰산)과 혼합 무수물을 형성한다.

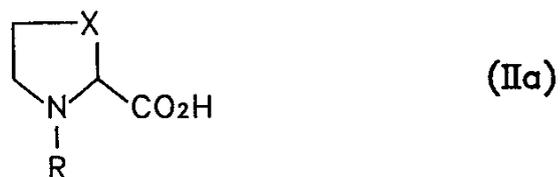


반면에, A'가 할로겐(Cl, Br 또는 I)인 경우, 구조식(Ia)의 화합물은 구조식 의 대응하는

아민과의 반응에 의하여 A가 (상기에서 정의한 바와 같은 Rb 및 Rd와 함께) 인 구조식(I)의 화합물로 전환될 수 있다.

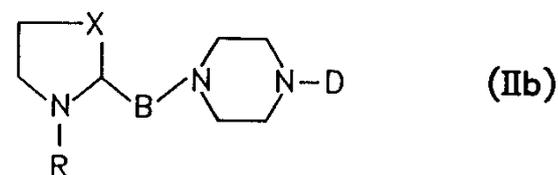
화합물(II)와 화합물(III)의 반응은 일반적으로 비활성 용매중 및 적절한 염기의 존재 중에서 수행된다. E-CO-가 카르복시 그룹 (E=OH)인 경우, 반응은 비활성 용매중 및 카르보디이미드, 이소니트릴 및 이와 유사한 축합 시약의 존재 중에서 수행된다.

구조식(II)의 화합물은 구조식(IIa)의 산으로부터 출발하여 제조된다.

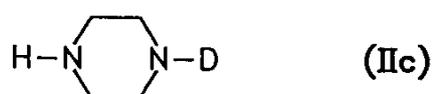


여기에서 R은 편리한 보호그룹으로서, 이것은 후속 반응 뿐 아니라 분자 내에 존재하는 관능기 들에게도 영향을 주지 않고 제거될 수 있다. 편리한 보호그룹은 다음과 같다: 3급-부톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 9-플루오르 에녹시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 벤질 옥시카르보닐, 구조식(IIa)의 화합물은 통상적인 방법에 따라 염으로 되고/되거나 염 또는 디아스테레오 이성체 화합물로서 광학적 이성체의 분리를 받을 수 있다.

구조식(IIa)의 화합물의 구조식(IIb)의 화합물로의 전환은 다음과 같은 통상적인 반응 수단에 의하여 대체될 수 있다:



a) 카르복시 그룹의 숙신이미도 에스테르, 산 클로라이드, 혼합 무수물 또는 그의 다른 공지의 반응성 유도체로의 전환 및 이어서 구조식(IIc)의 아민과의 축합;



b) 카르복시 그룹 또는 대응하는 혼합무수물 또는 그로부터 유도된 카르복시에스테르 그룹을 1급 알콜 (CH₂OH)로 환원시키고, 대응하는 할라이드 또는 설포네이트로 전환시킨 후 구조식(IIc)의 아민과의 반응에 의하여 알킬아민으로 전환시킬 수 있다; 적절한 환원제에는 알칼리 또는 알칼리-토류 금속의 디보란

또는 브로하이드라이드를 포함한다;

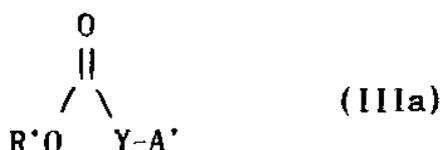
c) b)에 따라 얻어진 알콜은 하이드라조산과 함께 미쯔노부(Mitsunobu) 반응에 의하여, 또는 대응하는 할라이드 또는 설포네이트로 전환된 후 알칼리 금속의 아지드와 함께 반응하여 대응하는 아지드로 전환될 수 있다. 다음에 상기의 알킬아지드는 예를 들어 트리알킬- 또는 트리아릴- 포스핀, 트리알킬 포스파이트, 메탈 하이드라이드, 알칼리-토류 금속 등과 함께 환원에 의하여 아민으로 전환될 수 있다;

d) b)에 따라 얻어진 할라이드 또는 설포네이트는 가브리엘 합성 또는 헥사메틸렌테트라민 또는 트리플루오로아세트아미드와 같이 요망되는 아민을 줄 수 있는 아미노 그룹 전구체와의 반응과 같은 통상적인 반응에 의하여, 적절한 조건 하에서 가수분해에 의해 대응하는 아민으로 전환될 수 있다;

e) b)에 따라 얻어진 알콜 및 c)에 따라 얻어진 아민은 카르보닐디이미다졸 또는 티오카르보닐디이미다졸과의 반응 및 이어서 구조식 (IIc)의 아민과의 반응에 의하여 각각 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아 또는 티오우레아로 전환될 수 있다.

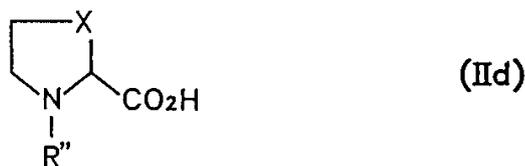
구조식 (IIb)의 화합물의 구조식 (II) 화합물로의 전환은 사용된 보호 그룹의 특정하고 선택적인 제거를 위한 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있는데, 특히 BOC-유도체의 경우에는 트리플루오로아세트산 또는 트리메틸실릴 요오다이드를 사용한다.

구조식 (III)의 화합물은 구조식 (IIIa)의 화합물로부터 출발하여 문헌에 보고된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

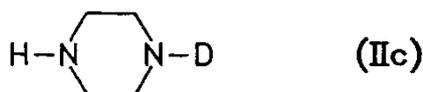


여기에서 R' 는 (C₁-C₂)알킬이고, Y 및 A' 는 상기에서 정의된 바와 같다. 구조식 (IIIa)의 화합물은 문헌에 개시된 다음의 통상적인 방법에 따라 얻어질 수 있다.

본 발명의 구조식 (I)의 화합물은 또한 구조식 (IId)의 전구체를 구조식 (IIc)의 아민과 반응시키는 것에 의하여 제조될 수도 있다.



여기에서 R'' 는 -CO-Y' -A' 이고, Y 및 A' 는 상기에서 정의한 바와 같다.



상기 합성은 구조식 (IIa)의 화합물을 구조식 (IIb)의 화합물로 전환시키기 위한 a), b), c), d) 및 e) 항목에서 보고된 것과 같은 통상적인 반응에 의하여 수행될 수 있다. 특히, 광학적 이성체는 구조식 (IId)의 화합물의 라세미 혼합물을, (-) 또는 (+)-퀴닌과 같은 광학 활성인 아민과 함께 염으로 만들고, 생성된 디아스테레오이성체 염을 결정화시켜 분리하고, 일정한 [α]₀ 가 될 때까지 재결정화한 후 마지막으로 유리산을 얻고 용해제를 회수하는 것에 의하여 얻어질 수 있다.

구조식 (IIc)의 아민은 PCT WO 87/01706 에 기술된 방법에 따라 제조된다.

다음의 실시예에서, 농도는 달리 지정하지 않으면 % w/v로서 표시된다. 기술된 화합물은, (+) 및 (-)에 의하여 달리 지정하지 않으면 라세미 혼합물로서 간주되어야 한다.

[실시예 1]

아세트니트릴 (2.5 l) 중 (1-에톡시말로닐)-1,3-티아졸리딘-2-카르복실산 26.5g (0.107몰) 및 (-)-퀴닌 34.8g (0.107몰)의 용액을 여과하고 실온에서 36시간 동안 교반한다. 백색의 침전, m.p. 156-157을 얻고 (24.1g), 이를 아세트니트릴 (560ml)로부터 재결정하여 (-)-퀴닌 (+)-티아졸리딘 카르복실레이트 21g을 얻는다. m.p. 170-172°C, [α]₀ = -43°, [α]₅₄₆ = -53.5°, 클로로포름 중 c=2.3.

첫번째 결정화시킨 모액을 농축 건조하고 물을 메탄올 및 아세톤(50ml)과 함께 공비 혼합물로서 증류한다. 고체 잔류물을 아세톤(400ml)중에 현탁시키고, 30분 동안 환류시킨 후 실온까지 냉각한다. 2시간 교반 후, 현탁된 고형물을 여과한다 (21g, m.p. 156-158 [α]₀ = -124°, [α]₅₄₆ = -151°, 클로로포름 중 c=2.3). 결정성 고형물을 아세톤 (200ml)중에 다시 현탁하고 30분 동안 환류시켜, (-)-퀴닌 12.1g을 얻는다.

다. m.p. 164-166°C, $[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -174^\circ$, 클로로포름 중 $c = 1.9$.

2N-황산을 가지고 광학 활성 염기를 치환하고 에틸 아세테이트로 추출 (3x100ml)하여 광학 활성산을 오일 형태로 회수한다: (+)-(1-에톡시말로닐)-1,3-티아졸리딘-2-카르복실산, $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +37^\circ$, 클로로포름 중 $c = 2.7$; (-)-(1-에톡시말로닐)-1,3-티아졸리딘-2-카르복실산, $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -35^\circ$, 클로로포름 중 $c = 2.2$.

[실시예 2]

무수 THF (10ml) 중 BOC-L-프롤린 2.5g을 함유하는 용액을 0°C의 온도, 불활성 기체 분위기하 교반하면서, 테트라히드로푸란(THF) 10ml 중에 용해시킨 N-히드록시숙신이미드 2.9g을 가한다. THF 5ml 중 모르폴리노에틸이소니트릴 2.1ml의 용액을 생성된 용액에 적가하고 실온에서 2시간 동안 교반을 계속한다; 다음에 용액을 1N 염산으로 산성화하고 (리트머스지) 에틸 아세테이트로 추출한다 (3x10ml). 유기 추출물을 모아서 진공하에서 농축하여 BOC-L-프롤린 숙신이미도 에스테르를 결정화시키고 여과로 회수하여 2.6g을 얻는다. m.p. 128-130°C.

BOC-L-프롤린 숙신이미도 에스테르 1g을 실온에서 불활성 기체 분위기하에 아세토니트릴 (7ml) 중에 용해시킨 다음, 교반하에 아세토니트릴 (5ml) 중 N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진 0.97g 을 가한다. 5시간 후 이 혼합물을 진공하에서 농축하여 적은 용량으로 한 다음, 중탄산 나트륨 포화 용액을 가하여 약간 염기성 pH로 한다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3x10ml), 다음에 추출물을 모아 진공하에서 농축하여 적은 용량으로 한다. 에틸 에테르를 가하여, N-[(피롤리딘-1-3급-부톡시 카르보닐-2-일)카르보닐]-N'-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일] 피페라진 침전 1.5g을 얻는다. m.p. 148°C (디이소프로필 에테르로부터 재결정후), $[\alpha]_D^{20} = -20.25^\circ$ (에탄올중 $c = 2.01$).

[실시예 3]

BOC-프롤린 N-히드록시숙신이미도 에스테르의 아세토니트릴 용액을 적절한 N-치환된 피페라진과 반응시키는 것에 의하여, 실시예 2에 기술된 방법에 따라, 다음의 N,N'-이치환된 피페라진을 얻는다:

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -(피리딘-2-일)피페라진,

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)- N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 168-170°C,
 $[\alpha]_D^{20} = -20.7^\circ$ (에탄올중 $c=2$),

(+)- N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, $[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$ (에탄올중 $c=2.03$),

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 125°C,

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

(-)-N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진, $[\alpha]_D^{20} = -19.3^\circ$ (에탄올중 $c=2.07$),

(+)-N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진, $[\alpha]_D^{20} = -19.8^\circ$ (에탄올중 $c=2.01$),

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-1-3급-부록시카르보닐-2-일)카르보닐]-N-((3-히드록시-2-피리디닐)메틸)피페라진.

[실시예 4]

트리플루오로아세트산 2.54ml를 메틸렌 클로라이드 10ml 중 N-[(피롤리딘-1-3급-부톡시카르보닐-2-일)카르보닐]-N'-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진 1.4g의 용액에 교반하면서 불활성 기체 분위기 하에서 가한다. 실온에서 3시간 후 반응 혼합물에 1N NaOH 를 가하여 염기성 pH로 한 다음, 메틸렌 클로라이드로 추출하고 물로 반복하여 세척한다.

유기 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압 하에서 증발시킨다. 조생성물을 에틸에테르로부터 결정화하여 N-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N'-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진 950mg 을 얻는다. m.p. 143°C, $[\alpha]_D^{25} = -65.75^\circ$ (에탄올중 c=0.23).

[실시예 5]

실시예 3에 기술된 N,N'-이치환된 피페라진을 실시예 4에 기술된 방법에 따라 반응시키는 것에 의하여 다음의 N'-치환된 N-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-피페라진을 얻는다:

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진.

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진.

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진.

(-)-N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 172-174°C, $[\alpha]_D = -56.6^\circ$ (에탄올중 $c=1.88$),

(+)-N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 148-151°C, $[\alpha]_D = +53.5^\circ$ (에탄올중 $c=2.02$),

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 137°C,

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일

피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리

아진-2-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-

트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-

트리아진-2-일]피페라진,

(-)- N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘

-2-일]피페라진, 오일, $[\alpha]_D^{25} = -43.3^\circ$ (에탄올중 $c = 2.56$),

(+)- N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘

-2-일]피페라진, $[\alpha]_D^{25} = +48.4^\circ$ (에탄올중 $c = 2.01$),

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-

-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-

일]피페라진, N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(프로파길아미노)

-피리딘-2-일] 피페라진,

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(N -에틸- N -알릴아미노)

피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -((3-히드록시-2-피리디닐)메틸)-

피페라진.

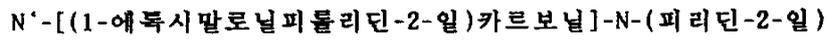
[실시에 6]

아세트ونی트릴 20ml 중 용해된 N -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]- N' -[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진 0.8g에 0°C 및 교반하에서 중탄산칼륨 0.22g 및 아세트ونی트릴 5ml 중 에틸 말로닐 클로라이드 0.28ml의 용액을 가한다. 실온 및 교반하에서 4시간 후, 반응 혼합물에 물(50ml)을 가하고 메틸 아세테이트로 반복하여 추출한다 (3x20ml). 유기성 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물 (0.86g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 1:1 헥산/AcOEt)에 의하여 정제하여 N -[(1-에톡시말로닐-피롤리딘-2-일)카르보닐]- N' -[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진을 얻는다. m.p. 95°C, $[\alpha]_D^{25} = -23.95^\circ$ (에탄올중 $c = 0.2$).

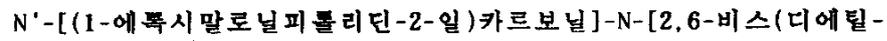
[실시에 7]

실시에 6에 기술된 방법에 따라, 실시에 5에 기술된 N, N' -이치환된 피페라진 및 임의로 2-치환된 말론산

모노에스테르-모노클로라이드, 그리고 시아노아세틸 클로라이드로부터 출발하여, 다음의 피페라진을 제조한다:



피페라진,



아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스(알릴-아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)- N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 170-172°C, $[\alpha]_D^{25} = -26.5^\circ$ (에탄올중 $c=2.19$).

(+)- N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 133-135°C, $[\alpha]_D^{25} = +26.5^\circ$ (에탄올중 $c=2.14$).

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 127-129°C,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스(디에틸-아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스(디에틸-아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(알릴-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(프로필-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(디에틸-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

(-)- N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스-(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진, 염산염의 m.p. 80-85°C,
 $[\alpha]_D^{20} = -20.6^\circ$ (유리 염기, 에탄올중 $c=2.09$),

(+)- N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스-(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진, $[\alpha]_D^{20} = -20.1^\circ$ (에탄올중 $c=2.01$),

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(알릴-아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(프로파길-아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(N -에틸- N -알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피리디닐메틸)피페라진, N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진,

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)-N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m. p. 139-140°C,

$[\alpha]_D^{25} = -15.3$ (에탄올중 $c = 0.2$),

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2', 2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피리디닐메틸)피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)-N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

염산염의 m. p. 189-190°C,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)-피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일) 카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피리디닐메틸)피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)-N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘

-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

m.p. 192-193°C, $[\alpha]_D^{20} = -19.6^\circ$ (에탄올중 c=0.2).

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로부탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로프로판-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피리디닐메틸)피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-(피리딘-3-일)피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)-N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-

비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 198-199℃,

$[\alpha]_D = -8.4$ (DMF중 $c=0.19$),

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스-(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스-(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스-(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스-(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스-(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(시아노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[3-히드록시-2-피리디닐메틸]피페라진,

N-[(1-메톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-3급-부톡시말로닐피롤리딘-2-일)카르보닐]-N'-[3,6-비스-(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진.

[실시에 8]

농황산 0.023ml를 1:2 무수에탄올/톨루엔 혼합액 30ml중 2,2-디메틸말론산 4g의 용액에 조심스럽게 가한다. 반응 혼합물을 환류하고 물/톨루엔 공비 혼합물을 증류하고 에탄올/톨루엔 혼합액을 가한다. 3시간 후, 반응 혼합물에 물 50ml를 가하고 에틸아세테이트로 추출한다 (3x15ml). 유기성 추출물을 모아 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 2:1 헥산/AcOEt)에 의하여 정제한다. 2,2-디메틸말론산 디에틸에스테르 3.3g을 얻는다.

얻어진 디에스테르 3g을 1:1 에탄올/물 20ml 에 용해하고 교반하에 수산화칼륨 분말 0.89g을 가한다. 60-70°C 에서 3시간 후, 에탄올을 감압하에서 증류하고 반응 혼합물에 물 20ml를 가하고 메틸렌클로라이드로 추출한다 (2x10ml). 수성상을 1N 염산으로 산성화하고 메틸렌클로라이드로 다시 추출한다 (4x10ml). 두번째 추출물을 모아서 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 저융점(m.p. 25-30°C) 고형물인 2,2-디메틸말론산 모노에틸에스테르 2.1g을 얻는다.

[실시에 9]

트리에틸벤질암모늄 클로라이드 5.4g 및 톨루엔 30ml중 디에틸말로네이트 4g 과 1,4-디브로모부탄 4.3ml의 용액을, 40°C에서 교반하에 50% 수산화나트륨 수용액 50ml에 가한다.

5시간후, 반응 혼합물을 얼음/물로 0°C까지 냉각하고 1N 염산을 가하여 산성 pH로 한 다음, 에틸아세테이트로 추출한다 (4x25ml). 유기성 추출물을 모아 중탄산나트륨 포화 수용액으로 반복하여 세척하고 (3x20ml) 황산나트륨 상에서 건조한다. 최종적으로 용매를 감압하에서 증발시켜, 1,1-사이클로펜탄 디카르복실산 디에틸에스테르 3.4g을 얻는다.

얻어진 디에스테르 3g을 1:1 에탄올/물 혼합액 30ml에 용해하고 수산화칼륨 분말 0.78g을 가한다. 반응 혼합물을 교반하면서 2시간 동안 60°C 까지 가열한 다음, 에탄올을 감압하에서 증류시킨다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 세척(2x10ml)한 다음, 1N 염산을 가하여 약한 산성 pH로 하고 에틸아세테이트로 추출한다 (4x15ml). 두번째 유기성 추출물을 모아 황산 나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압하에서 증발시킨다. 저융점 고형물인 1,1-사이클로펜탄 디카르복실산 모노에틸에스테르 2g을 얻는다.

[실시에 10]

아세트니트릴 5ml 중 에틸말로닐 클로라이드 4.8ml의 용액을 아세트니트릴 25ml 중 2-아미노피리딘 3g, 탄산칼륨 4.4g 및 트리에틸벤질 암모늄 클로라이드 2.17g을 함유하는 용액 중에 실온에서 교반하에 적가한다. 1시간후, 반응 혼합물에 물 70ml를 가하고 에틸아세테이트로 반복 추출한다 (3x20ml). 유기성 추출물을 모아 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 용매를 감압하에서 증발시킨다.

잔류물(7g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 2:1 헥산/AcOEt)에 의하여 정제하여 N-(에톡시말로닐)-2-아미노피리딘 4.4g을 얻는다.

아세트니트릴 25ml중 N-(에톡시말로닐)-2-아미노피리딘 3.7g의 용액을 얼음/물로 0℃ 까지 냉각하여, 35% 수산화나트륨 수용액 1.6ml를 교반하에 가한다. 실온까지 가온한 후 반응 혼합물을 15분 이상 교반하에 둔 다음, N-(카르복시메틸카르보닐)-2-아미노피리딘 나트륨염 3.5g을 여과에 의하여 회수한다. m.p. 195℃.

[실시에 11]

아세트니트릴 10ml 중 에틸말로닐 클로라이드 2.79ml의 용액을, 아세트니트릴 50ml 중 파라-톨루엔설폰아미드 2.55g, 탄산칼륨 1.35g 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 2.25g의 용액을 40℃ 까지 가온하여 교반 및 불활성 기체 분위기 하에서 서서히 적가한다.

반응 혼합물을 실온까지 냉각한 다음, 1시간 후에 용매를 감압하에서 증발시킨다.

잔류물을 에틸아세테이트 60ml에 용해하고 생성된 유기성 용액을 첫번째로 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하고 (2x15ml), 다음에 물로 세척한다 (3x15ml). 다음에 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다.

N-(에톡시말로닐)파라-톨루엔설폰아미드 2.19g을 얻는다.

1N 수산화나트륨 수용액 13.2ml를 아세트니트릴 20ml중 N-(에톡시말로닐) 파라-톨루엔설폰아미드 1.9g의 용액에 실온에서 교반하여 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃ 까지 가열한 다음 용매를 감압하에서 증발시키고 잔류물을 물 30ml에 용해시키고 에틸아세테이트로 반복 세척한다 (3x5ml). 수성상을 1N 염산으로 다시 산성화하고 에틸아세테이트로 추출한다 (3x10ml). 유기성 추출물을 모아 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시켜 N-(카르복시메틸카르보닐)파라-톨루엔설폰아미드 1.6g 을 얻는다. m.p. 80℃.

[실시에 12]

무수 디메틸포름아미드 (DMF) 20ml 중 N-(카르복시메틸카르보닐)-2-아미노피리딘 나트륨염 0.4g의 용액에, 염산 에테르 용액(2.9M) 70 μ l, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산 0.37g 및 무수 DMF 25ml 중 N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일] 피페라진 0.79g의 용액을, 순차적으로 불활성 기체 분위기 하에서 가한다. 3시간 후, 반응 혼합물에 물 100ml를 가하고 에틸아세테이트로 추출한다 (3x20ml). 유기성 추출물을 모아 물로 반복하여 세척하고 (3x10ml) 황산나트륨 상에서 건조한다. 유기성 용액을 감압하에서 농축하고 잔류물 (0.65g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 95.5:0.5 메틸렌클로라이드/MeOH) 에 의하여 정제한다. N'-[1-((피리딘-2-일)아미노카르보닐)메틸카르보닐]피롤리딘-2-일)-카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 0.5g을 얻는다. m.p. 182℃.

[실시에 13]

실시에 12에 기술된 방법에 따라, N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 및 실시에 10에 따라 제조된 적절한 말론산 모노아미드로부터 출발하여 다음의 N,N'-이치환된 피페라진을 제조한다:

N'-[1-(N-메틸히드록시아미노카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]-
카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(아미노카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]카르보닐]-N-
[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(벤질아미노카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]카르보닐]-
N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(디에틸아미노카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]카르보닐]-
N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(1-피페리디노카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]카르보닐]-
N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(N-모르폴리노카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]카르보닐]-
N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(N-(4-티오모르폴리노)카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-일]-
카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[1-(N-(4,5-디티아아제피노)카르보닐메틸카르보닐)피롤리딘-2-
일]카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진.

[실시예 14]

메틸 2-클로로아세테이트 165g을 톨루엔 1.5 l 중 N-메틸피페라진 152g 및 트리에틸아민 212ml의 용액에 교반 및 불활성 기체 분위기 중에서 적가한다; 다음에 반응 혼합물을 4시간 동안 70°C 까지 가열한다. 다음에 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 생성된 침전을 여과하고 필터 상에서 톨루엔 100ml로 세척한다. 생성된 유기성 용액을 물로 추출하고 (5x200ml) 유기성 추출물을 모아 약 20시간 동안 환류시킨 다음, 물을 감압하에서 증류한다. 잔류물을 이소프로판올로부터 결정화하여 2-(N-메틸피페라지노)아세트산 168g을 얻는다. m.p. 160-161°C.

[실시예 15]

실시예 12에 기술된 방법에 따라, N'-[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 및 실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조된 적절한 2-치환된 아세트산으로부터 출발하여, 다음의 화합물을 제조한다:

N' -[(1-(벤질아미노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-

비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진.

N' -[(1-(디에틸아미노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6

-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-(1-피페리디노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6

-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N' -[(1-(N-모르폴리노메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6

-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)- N' -[(1-(N-(4-티오모르폴리노)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르

보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m. p.

225-226°C, $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (DMF 중에서 $c=0.2$).

N' -[(1-(N-(4,5-디티아아제피노)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)-

카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

(-)- N' -[(1-(N-(4-티아모르폴리노)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)-

카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진, 염산염 m. p.

173-175°C,

(-)- N' -[(1-(N-(4-티아모르폴리노)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)-

카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

m. p. 205-207°C,

[실시에 16]

아세트니트릴 30ml 중 N-(카르복시메틸카르보닐) 파라톨루엔 설펜아미드 1g 의 용액에, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 염산염 0.97g 및 (-)- N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일] 피페라진 1.56g을, 실온에서 교반하에 이 순서대로 가한다. 3시간후 반응 혼합물에 물 70ml를 가하고 에틸아세테이트로 추출하고 (3x10ml), 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물(1.5g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 9.5:0.5 AcOEt/MeOH)에 의하여 정제하여 (-)- N' -[(파라톨루엔설펜아미도카르보닐-메틸-카르보닐)피롤리딘-2-일]-카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 0.95g 을 얻는다. m. p. 170°C, $[\alpha]_D^{20} = -26.9^\circ$ (EtOH 중에서 $c=2.06$).

[실시에 17]

물 5ml 중 중탄산칼륨 0.6g의 용액을 에틸아세테이트 25ml 중 (-)- N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 2g의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 0°C 까지 냉각한 다음, 에틸 아세테이트 2ml 중 아세틸클로라이드 0.4ml의 용액을, 교반 및 불활성 기체 분위기 하에서 여

기에 적가한다. 0°C 에서 30분 후 반응 혼합물을 방치하여 실온까지 가온되도록 하여 40°C에서 녹는 침전을 얻는다. 수성상이 분리되고 15분후 온도를 40°C로 유지하고, 유기상을 물로 세척하여 (2x5ml), 황산나트륨 상에서 건조하고 감압하에서 적은 용량으로 증발시킨다. 이 용액으로부터 (-)-N' -[(1-아세틸피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 1.75g을 얻는다. m.p. 229-231°C, $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ (EtOH 중에서 c=1).

[실시예 18]

무수 벤젠 20ml 중 (-)-N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 2g의 용액에 무수숙신산 0.56g 및 N,N-디메틸아미노피리딘 0.05g을 가한 다음, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류한다. 다음에 용매를 감압하에서 증발시켜 (-)-N' -[(1-카복시에틸카르보닐)피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 3g을 얻는다.

얻어진 조생성물을 무수에탄올 25ml에 재용해하고 농황산 0.3ml를 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류한 다음, 중탄산나트륨 포화수용액 50ml를 가한다. 에탄올을 감압하에서 증류시킨 다음 생성된 수성상을 에틸아세테이트로 추출한다 (3x15ml). 유기성 추출물을 모아 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하여 (3x5ml). 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물 (3g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액; 다양한 AcOEt-AcOEt/MeOH 10:1)에 의하여 정제하여 (-)-N' -[(1-(에톡시카르보닐)에틸카르보닐)피롤리딘-2-일)-카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 2.3g을 얻는다. 투명한 오일, $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (EtOH 중에서 c=2).

[실시예 19]

아세트니트릴 16ml 및 1,2-디클로로에탄 5ml의 혼합물 (-)-N' -[(피롤리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 2g 및 탄산칼륨 분말 0.83g의 용액을, 아세트니트릴 2ml 중 에틸옥살릴 클로라이드 0.82ml의 혼합물에, 얼음/물에 의하여 10°C 이하의 온도로 유지하면서 적가한다. 교반하에서 30분후 반응 혼합물에 물 70ml를 가하여, 에틸아세테이트로 추출하고 (3x15ml) 황산나트륨 상에서 건조한다. 용매를 감압하에서 증발시킨 다음, 잔류물을 에틸아세테이트로부터 결정화시켜 (-)-N' -[(1-(에틸옥살릴)피롤리딘-2-일)-카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 1.8g을 얻는다. m.p. 197-199°C, $[\alpha]_D^{25} = -14.9^\circ$ (EtOH 중에서 c=0.5).

[실시예 20]

무수 THF 60ml 중 (L)-BOC-프롤린의 용액을 염수로 -10°C 까지 냉각하여 트리에틸아민 6.1ml와 4A 분자시브 1g을 가한 다음, -5°C 이하로 유지하여 무수 THF 5ml 중 에틸 클로로포르메이트 4.16ml의 용액을 여기에 적가한다. 30분 동안 교반후, 반응 혼합물을 여과하여 침전된 트리에틸암모늄 클로라이드를 제거하고 여과물을 감압하에서 30ml 용량까지 농축한다. 생성된 용액을, 염수로 -10°C 까지 냉각시킨 무수 THF 50ml 중 나트륨 보로하이드라이드 7.5g의 현탁액에 적가한다. 2시간후 반응 혼합물에 인산이수소 나트륨 포화수용액 200ml를 가하여, 얼음/물로 온도를 0°C로 유지한 다음, 에틸아세테이트로 추출하여 (3x30ml), 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 헥산으로부터 결정화하여 (L)-BOC-프롤린을 6.1g을 얻는다. m.p. 55-60°C, $[\alpha]_D^{25} = -54.9^\circ$ (EtOH 중에서 c=0.2).

[실시예 21]

카르보닐디이미다졸 0.29g을, 얼음/물로 0°C 까지 냉각한 무수 THF 10ml 중 (L)-BOC-프롤린을 0.3g의 용액에 교반 및 불활성 기체 분위기 하에서 소량씩 가한 다음, 반응 혼합물을 실온까지 가열하고 교반을 3시간 동안 계속한다. 생성된 용액에 N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 0.45g을 소량씩 가하고 교반을 18시간 동안 계속한다. 반응 혼합물에 인산 이수소나트륨 포화 수용액 40ml를 가하고 에틸아세테이트로 추출한다 (3x15ml). 유기성 추출물을 모아 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물 (0.75g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 7:3 헥산/AcOEt)에 의하여 정제하여 (-)-N' -[(1-3급-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일] 피페라진 0.55g을 얻는다. m.p 147°C, $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (EtOH 중에서 c=0.25).

[실시예 22]

트리플루오로아세트산 0.174ml를 메틸렌 클로라이드 4ml 중 (-)-N' -[(1-(3급-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 100mg의 용액에 적가한다. 약 18시간후, 반응 혼합물에 1N 수산화나트륨 수용액을 가하고 메틸렌클로라이드로 추출한다 (3x3ml). 유기성 추출물을 모아 물로 세척하여 (2x2ml), 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 9:1 디이소프로필 에테르/에틸아세테이트로부터 결정화하여 (+)-N' -[(피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 65mg을 얻는다. m.p. 137-138°C, $[\alpha]_D^{25} = 8.7^\circ$ (EtOH 중에서 c=0.23).

[실시예 23]

아세트니트릴 10ml 중 2,2-디메틸말론산 모노에틸에스테르 0.37g의 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 0.54g을 소량씩 가한다. 15분후 반응 혼합물에 (+)-N' -[(피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 1g을 교반 및 불활성 기체 분위기 하에서 가한다. 3시간후 반응 혼합물에 물 100ml를 가하고 에틸아세테이트로 반복하여 추출한다 (3x20ml). 유기성 추출물을 모아 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시켜 (-)-N' -[(1-(2',2'-디메틸)에틸말론)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진 1.1g을 얻는다. m.p. 118-120°C, $[\alpha]_D^{25} = -40.8^\circ$ (EtOH 중에서 c=0.13).

[실시예 24]

실시예 21, 22 및 23에서 기술한 방법에 따라, 적절한 N-치환된 피페라진 및 말론산, 2,2-디메틸말론산,

1,1-사이클로펜탄디카르복실산 및 1,1-사이클로 헥산디카르복실산의 모노에틸에스테르로부터 출발하여, 다음의 피페라진을 제조한다:

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-(피리딘-2-

일)피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(피롤리딘-1-일)파리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(디아미노)파리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스-

(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스-

(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스-

(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스-

(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스-

(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스-

(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스-

(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스-

(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스-

(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스-

(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-(3-히드록시-

2-피리디닐메틸)피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

(L)-N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

m.p. 101-102℃,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-

카르보닐]-N-[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진.

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-((2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피리디닐메틸)피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-
2-일)메톡시카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-
2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]-
피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-
2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-

2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-

일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-

일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-

일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-

일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-

일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-

일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-
피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-
피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]-
피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로펜탄-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피리디닐메틸)피페라진.

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-
일)메톡시카르보닐]-N-(피리딘-2-일)피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)피리미딘-4-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴아미노)피리미딘-4-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]-피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]-피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진.

N'-[(1-(1'-(에톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]

피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-[3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)피리딘-2-일]-

피페라진,

N'-[(1-(1'-(메톡시카르보닐)사이클로헥산-1'-카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시카르보닐]-N-(3-히드록시-2-피라디닐메틸)피페라진.

[실시에 25]

피발로일 클로라이드 2.08ml를, 영수로 -10°C 까지 냉각시킨, 1,2-디클로로에탄 40ml 중 (1-메톡시말로닐)-1,3-티아졸리딘-2-카르복실산 4g 및 트리에틸아민 2.36ml의 용액을 교반 및 불활성 기체 분위기 하에

서 적가한다. 15분후 온도를 항상 -5°C 이하로 유지하면서, 반응 혼합물에 1,2-디클로로에탄 4ml 중 N-[3,6-비스(디에틸아미노) 피리딘-2-일] 피페라진 4.89g의 용액을 가한다. 30분후 반응 혼합물에 물 120ml를 가하고 유기상을 분리한다. 수성상을 메틸렌 클로라이드로 재추출한 다음 (3x20ml). 유기 추출물을 모아 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 에틸에테르)에 의하여 정제하고 1:1 에틸에테르/에틸아세테이트로부터 결정화시켜 N'-[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진 2.66g 을 얻는다. m.p. $111-113^{\circ}\text{C}$.

[실시에 26]

실시에 25에 기술된 방법에 따라, (1-에톡시말로닐)-1,3-티아졸리딘-2-카르복실산을 적절한 N-치환된 피페라진과 반응시켜, 다음의 N,N'-이치환된 피페라진을 얻는다:

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-(피리딘-2-일)-
피페라진.

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸
아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(알릴
아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-
(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p. 147-149°C,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-
(디아미노)피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸
아미노)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스(디에틸
아미노)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-
(피롤리딘-1-일)-5-아세틸피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[2,6-비스-
(피롤리딘-1-일)-5-벤조일피리미딘-4-일]피페라진,

N'-[(1-에톡시말토닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]-N-[4,6-비스(알릴

아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스-

(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(2-

프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[4,6-비스(디에틸

아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스-

(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(알릴

아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스-

(프로파길아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[3,6-비스(N -에틸

- N -알릴아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -[3-히드록시-2-

피리디닐메틸]피페라진,

N' -[(1-에톡시말로닐티아졸리딘-2-일)카르보닐]- N -메틸피페라진,

m.p. 푸마르산염 126-129°C.

[실시에 27]

디에틸 아자디카르복실레이트 (DEAD) 13.28ml를, 무수 THF 100ml 중 $S(-)$ -(N -벤질피롤리딘-2-일)메탄올 (6ml), 디-3급-부틸이미노디카르복실레이트(11g) 및 트리페닐포스핀 (24g)의 용액에, 온도를 5°C 이하로 유지하면서, 교반 및 불활성 기체 분위기 중에서 30분 동안 적가한다.

0°C 에서 5시간후, 진공중에서 용매를 제거하여 반응 혼합물을 모은다. 잔류물에 에틸아세테이트 120ml를 가하고 물로 반복하여 세척한다 (3x60ml). 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물 (40g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액 3:1 석유에테르/디에틸에테르)에 의하여 정제하여 $S(-)$ -[(1-벤질피롤리딘-2-일)- N,N -디-3급-부톡시카르보닐]-메틸아민 9.8g을 얻는다.

1N -N.M.R. (200MHz) in $CDCl_3$ δ 1.52 (s,18H); 1.72 (m,4H); 2.21 (m,1H); 2.86 (m,2H); 3.35 (d,1H); 3.71 (m,2H); 4.11 (d,1H); 7.31 (m,5H).

[실시에 28]

$S(-)$ -[(1-벤질피롤리딘-2-일)- N,N -디-3급-부톡시카르보닐]메틸아민 5.4g 을 메탄올 80ml에 용해하고 생성된 용액을 0°C 까지 냉각한다. 발연 염화수소를 반응 혼합물로 2시간 동안 기포를 발생하게 한 다음, 용매를 감압하에서 증발시켜 $S(-)$ -(1-벤질피롤리딘-2-일)-메틸아민염산염 3g을 얻는다.

¹N-N.M.R. (200MHz) in D₂O δ 2.1 (m,3H); 2.51 (m,1H); 3.5 (m,4H); 3.95 (m,1H); 4.4 (d,1H); 4.65 (d,1H); 7.56 (s,5H).

[실시예 29]

THF 8ml 중 S(-)-(1-벤질피롤리딘-2-일)-메틸아민 염산염 (0.3g)의 현탁액에 THF 2ml 중 트리에틸아민 (0.19ml)의 용액을 교반하에 적가한다. 15분후 트리에틸암모늄 클로라이드의 침전을 여과하고 반응 혼합물을 0°C 까지 냉각한 다음, N,N'-카르보닐디이미다졸 0.24g을 가한다. 생성된 용액을 실온까지 가온하고 질소 분위기하에서 2시간 동안 교반한 다음, N-(2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)피페라진 0.4g을 한번에 가하고 교반을 18시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하여 에틸 아세테이트 10ml로 희석하고 물로 세척한다 (3x5ml) 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다; 잔류물 (0.5g)을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액; 메틸렌클로라이드:메탄올 95/5)에 의하여 정제하여 (S)-N-(2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-N'-((1-벤질피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐)피페라진 0.35g을 얻는다.

¹H-N.M.R (200MHz) in D₆-벤젠 δ 1.58 (m,12H); 1.92 (m,1H); 2.44 (m,1H); 2.85 (m,1H); 2.98 (d,1H); 3.35 (m,8H); 3.52 (m,4H); 3.72 (m,7H); 4.86 (s,1H); 5.08 (b,1H); 7.18 (m,5H).

[실시예 30]

(S)-N-(2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-N'-((1-벤질피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐)피페라진 0.18g을 메탄올 2ml에 용해한 다음, 암모늄 포르메이트 100mg 및 10% Pd/C 4mg을 가하고 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시킨다. 현탁액을 셀라이트 플러그 상에서 여과하고 용매를 감압하에서 증발시켜 잔류물 0.25g을 얻는다. 실리카겔 크로마토그래피 (용출액; 메틸렌 클로라이드:메탄올 92/8)에 의하여 정제한 후 (S)-N-(2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-N'-((피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐)피페라진 0.13g을 얻는다.

¹N-N.M.R. (200MHz) in CDCl₃ δ 1.25 (t,3H); 1.45 (s,6H); 1.85 (m,12H); 3.45 (m,21H); 4.2 (q,2H); 4.48 (b,1H); 6.4 (t,1H).

[실시예 31]

THF (5ml) 중 (S)-N-(2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-N'-((피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐)피페라진 0.13g의 용액에 N-히드록시 벤조트리아졸 90mg을 교반 및 불활성 기체 분위기 하에서 가한 다음, 생성된 용액을 -5°C 까지 냉각하였다. 반응 혼합물에 2,2-디메틸말론산 모노에틸에스테르 60mg, N-메틸모르폴린 0.036ml 및 1-메틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 125mg을 가한 다음, 온도를 25°C 까지 올라가도록 하고 교반을 18시간 동안 계속한다. 용매를 감압하에서 증발시킨 다음, 잔류물을 에틸아세테이트 5ml에 용해시키고 물로 반복하여 세척한다 (3x5ml). 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 감압하에서 증발시켜 양자색 거품 150mg을 얻고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액; 메틸렌클로라이드:메탄올 97/3)에 의하여 정제하여 (S)-N-(2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-N'-((1-(2',2'-디메틸)에톡시말로닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐)피페라진 70mg을 얻는다.

¹H-N.M.R. (200MHz) in CDCl₃ δ 1.25 (t,3N); 1.45 (s,6H); 1.6-2.1 (m,12H); 3.1-3.6 (m,20H); 4.2 (q,2H); 4.45 (m,1H); 4.85 (s,1H); 6.45 (t,1H).

[실시예 32]

실시예 29, 30 및 31에 기술된 방법에 따라, (N-벤질피롤리딘-2-일)메틸아민 염산염, 적절한 N-치환된 피페라진 및 말론산 또는 2,2-디메틸말론산의 모노에틸 에스테르로부터 출발하여 다음의 피페라진을 제조한다:

N-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노-카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노-카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진.

[실시예 33]

실시예 29, 30 및 31에 기술된 방법에 따르고 실시예 29의 카르보닐디이미다졸을 티오카르보닐디이미다졸로 치환하여, (N-벤질피롤리딘-2-일)메틸아민 염산염, 적절한 N-치환된 피페라진 및 말론산 또는 2,2-디메틸 말론산의 모노에틸에스테르로부터 출발하여, 다음의 N,N'-이치환된 피페라진을 제조한다:

N-[(1-에폭시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노티오카르보닐]-N'-

[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-에폭시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노티오카르보닐]-N'-

[2,6-비스(피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-에폭시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노티오카르보닐]-N'-

[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에폭시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노티오-

카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에폭시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노티오-

카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에폭시말로닐피롤리딘-2-일)메틸아미노티오-

카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진.

[실시에 34]

실시에 21, 22 및 23에 기술된 방법에 따라, 적절한 N-치환된 피페라진 및 말론산 또는 2,2-디메틸 말론산의 모노에틸에스테르로부터 출발하여, 그리고 실시에 21의 카르보닐디이미다졸을 티오카르보닐 디이미다졸로 치환하여, 다음의 피페라진을 얻는다:

N-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시티오카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시티오카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시티오카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시티오카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

(L)-N-[(1-(2',2'-디메틸)에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시티오카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진, m.p.

123-124℃,

N-[(1-(2',2'-디메틸)에톡시말로닐피롤리딘-2-일)메톡시티오카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진.

[실시에 35]

실시에 21, 22 및 23에 기술된 방법에 따라, 적절한 N-치환된 피페라진 및 (4-티아모르폴린-1-일), 모르폴린-1-일 또는 (4-메틸피페라진-1-일) 아세트산으로부터 출발하여, 다음의 피페라진을 제조한다:

N-[(1-((4-티아모르폴린-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-((4-티아모르폴린-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-((4-티아모르폴린-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

N-[(1-((모르폴린-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-((모르폴린-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-((모르폴린-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

N-[(1-((4-메틸피페라진-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

N-[(1-((4-메틸피페라진-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-((4-메틸피페라진-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진,

N-[(1-((피페리딘-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[3,6-비스(디에틸아미노)피리딘-2-일]피페라진,

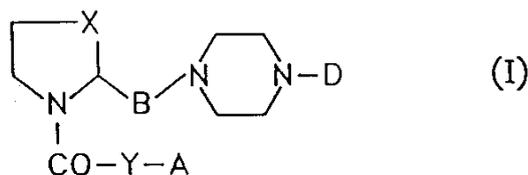
N-[(1-((피페리딘-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]피페라진,

N-[(1-((피페리딘-1-일)메틸카르보닐)피롤리딘-2-일)메톡시-
카르보닐]-N'-[2,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-4-일]피페라진.

(57) 청구의 범위

청구항 1

구조식 (I)의 화합물, 그의 단일의 에난티오머형 및 디아스테레오 이성체형, 그의 라세미 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 산 및 염기와의 염:



여기에서, X는 CH₂ 또는 S이고; B는 -CO-, -CH₂-, -CH₂OCO-, -CH₂OCS-, -CH₂NHCO-, 또는 -CH₂NHCS- 그룹이고; D는 히드록시 및 C₁-C₆ 알콕시그룹에 의하여 치환될 수 있는 벤질그룹; 할로겐 원자에 의하여 치환될 수 있는 벤즈히드릴; 할로겐 원자에 의하여 치환될 수 있는 페닐; (3-히드록시-2-피리딜)메틸; 1-3 질소 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로 사이클로서, 이것은 1 또는 2 아미노 그룹, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 모노-C₃-C₇-알케닐- 또는 모노-C₃-C₇-알킬닐아미노, 디-C₁-C₆-알킬아미노, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₇)알케닐아미노, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피롤리딘-1-일에 의하여 치환될 수 있으며; Y는 단일의 탄소-탄소 단일 결합 또는 다음 구조식으로 표시되는 군으로부터 선택되는 그룹이고 -CH₂CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -(CRaRb)- 여기에서 Ra 및 Rb는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 이들이 연결된 탄소원자와 결합하여 C₃-C₆사이클로알킬 그룹을 형성하고; A는 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다: a) 유리 또는 염으로 된 카르복시그룹으로서, 이것은 C₁-C₄ 알킬 알콜 또는 각각 구조식 CONRcRd, CONHSO₂Rf 및 CONRgOH 인 그의 아마이드, 설포아מיד 또는 히드록시아미도 유도체와 함께 에스테르화될 수 있는데, 여기에서 Rc 및 Rd는 같거나 다를 수 있으며, 수소, C₁-C₆ 알킬, 벤질, 오르토-, 메타- 또는 파라-아미노피리디노이거나, 또는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 4,5-디티아아제피노, C₁-C₄-4-알킬피페라지노, 이미다졸릴 그룹이고; Rf는 C₁-C₄-알킬, 트리할로메틸, 톨릴 또는 페닐인데, 할로겐 원자에 의하여 치환될 수 있으며; Rg는 H 또는 C₁-C₄알킬이고; b) C₁-C₃-알킬; c) NRcRd로, Rc 및 Rd는 상기에서 정의한 바와 같고; d) -CO-Rh로, Rh는 C₅-C₆ 사이클로알킬 또는 페닐 그룹에 의하여 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₂ 알킬이고; e) Y가 -CH₂CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -(CRaRb)-으로 구성된 군으로부터 선택되는 그룹일 때, A는 -CN일 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, D가 2-피리딜, (3-히드록시-2-피리디닐)메틸, [2,6-비스(디에틸아미노)-4-피리미디닐], [2,6-비스(알릴아미노)-4-피리미디닐], [2,6-비스(아미노)-4-피리미디닐], [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-4-피리미디닐], [2,6-비스(디에틸아미노)-5-벤조일-4-피리미디닐], [2,6-비스(디에틸아미노)-5-아세틸-4-피리미디닐], [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-아세틸-4-피리미디닐], [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-5-벤조일-4-피리미디닐], [4,6-비스(2-알릴아미노)-1,3,5-트리아진-2-일], [4,6-비스(2-프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일], [4,6-비스(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일], [4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일], [3,6-비스(디에틸아미노)-피리딘-2-일], [3,6-비스(피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일], [3,6-비스(알릴아미노)-피리딘-2-일], [3,6-비스(프로필아미노)-피리딘-2-일], [3,6-비스(N-에틸-N-알릴아미노)-피리딘-

2-일]로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

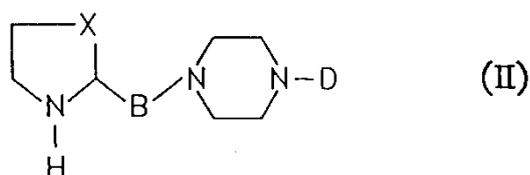
제1항 또는 제2항에 있어서, B는 $-CO-$, $-CH_2-O-CO-$, $-CH_2NHCO-$ 또는 $-CH_2-NHCS-$ 그룹이고 D는 [2,6-비스(피롤리딘-1-일)-4-피리미디닐], [4,6-비스(피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일] 및 [3,6-비스(디에틸아미노)-피리딘-2-일]로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로사이클이고; Y는 $-(CRaRb)-$ 로서, 여기에서 Ra는 Rb와 동일하며 수소 또는 메틸이거나, Ra 및 Rb가 이들이 연결된 탄소원자와 함께 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성하고; A는 에톡시카르보닐, 메탄- 또는 톨릴-설폰아미도, 피리딘-2-일-아미노카르보닐, N-메틸-히드록시아미노카르보닐, N-(4,5-디티아아제피노)카르보닐, N-(4,5-디티아아제피노), 1-옥소에탄, 1-옥소프로판 그룹인 화합물.

청구항 4

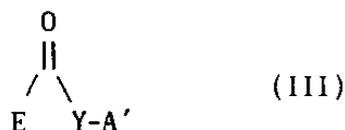
제1항에 있어서, X = CH_2 인 화합물.

청구항 5

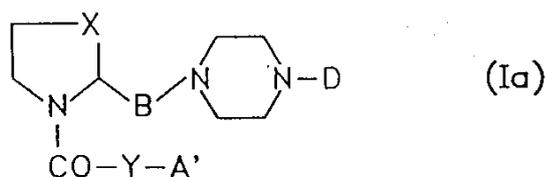
구조식(II)의 화합물을 구조식(III)의 화합물과 반응시켜 구조식(Ia)의 화합물을 얻는 단계, A'가 에스테르 그룹일 때 알칼리 히드록시드와 같은 무기 염기에 의해 가수분해시켜 A가 유리 또는 에스테르화된 카르복시 그룹인 구조식(I)의 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화합물의 제조방법.



여기에서, X, B 및 D는 상기에서 정의한 바와 같다.



여기에서 Y는 상기에서 정의한 의미를 갖고, A'는 유리 카르복시 그룹을 제외하고 A와 같은 의미를 가지거나, 또는 Y가 $-CH_2CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-(CRaRb)-$ 으로 구성된 군으로부터 선택되는 그룹일 때 A'는 할로겐 (Cl, Br 또는 I)일 수 있고, E는 할로겐 (Cl, Br), N-이미다졸릴, OH, O-히드록시숙신이미딜이거나, 또는 카르보닐 그룹과 결합하여 카르복실 또는 설폰산(예를 들어 트리플루오로메탄설폰산)과 혼합 무수물을 형성할 수 있다.

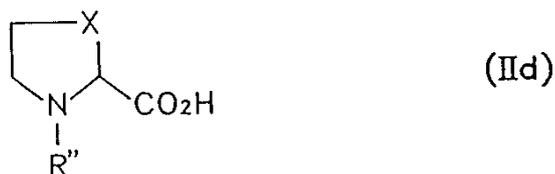


청구항 6

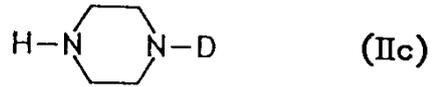
제5항에 있어서, 구조식(Ia)의 화합물에서 A'가 할로겐이며, Rc 및 Rd가 상기에서 정의한 바와 같은 $-NRcRd$ 그룹으로 치환되어, A가 $-NRcRd$ 인 구조식(I)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

구조식(IIId)의 전구체를 구조식(IIc)의 아민과 반응시키는 것을 포함하는, B가 CO인, 제1항에 따른 화합물의 제조방법.



여기에서 R' 는 -CO-Y-A' 이고, Y 및 A' 는 상기에서 정의한 바와 같다.



여기에서 D는 상기에서 정의한 바와 같다.

청구항 8

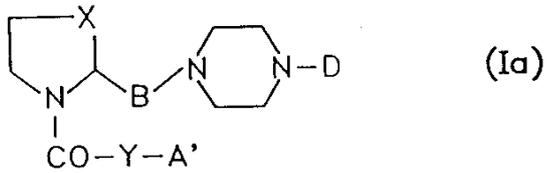
제1항에 따른 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 호흡기도에 대하여 항천식 및 항염증 활성을 갖는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 따른 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 호흡기도에 대하여 항천식 및 항염증 활성을 갖는 약제.

청구항 10

제1항의 구조식 (I)의 화합물의 중간체인, 하기 구조식 (Ia)로 표시되는 화합물:



여기에서, X, B 및 D는 제1항에서 정의한 바와 같고, Y가 -CH₂CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -(CRaRb)-으로 구성된 군으로부터 선택되는 그룹일 때 A' 는 할로겐이다.