



등록특허 10-2725123



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월04일

(11) 등록번호 10-2725123

(24) 등록일자 2024년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/397 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/397 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7038057(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년03월27일

심사청구일자 2022년11월23일

(85) 번역문제출일자 2022년10월31일

(65) 공개번호 10-2022-0151037

(43) 공개일자 2022년11월11일

(62) 원출원 특허 10-2016-7028877

원출원일자(국제) 2015년03월27일

심사청구일자 2020년03월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/023060

(87) 국제공개번호 WO 2015/148962

국제공개일자 2015년10월01일

(30) 우선권주장

61/971,862 2014년03월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Frontiers in systems neuroscience 7(100) 1-11  
(2013.12.12.) 1부.\*Pharmacology, Biochemistry and Behavior 83  
169-174 (2006.2.28.) 1부.\*Recent patents on CNS drug discovery 3(2)  
77-93 (2008) 1부.\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 7 항

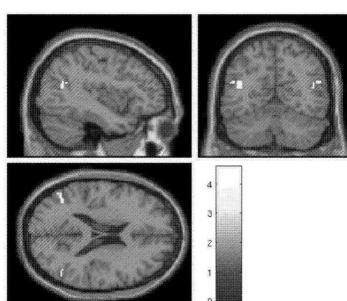
심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 신경변성 질환을 치료하기 조성물 및 방법

### (57) 요약

신경변성 질환 및 장애를 치료하기 위한 화합물, 그리고 이들의 조성물, 방법 및 용도가 본원에서 설명된다. 특히, 신경변성 질환, 예를 들면, 헌팅턴병, 파킨슨병, 그리고 알츠하이머병의 신경정신병적 양상을 치료하기 위한 바소프레신 수용체 조절인자, 그리고 이들의 조성물, 방법 및 용도가 본원에서 설명된다.

### 대 표 도



(52) CPC특허분류

*A61P 25/00* (2018.01)

*A61P 25/16* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

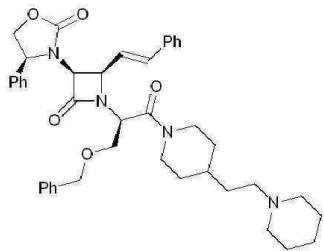
---

## 명세서

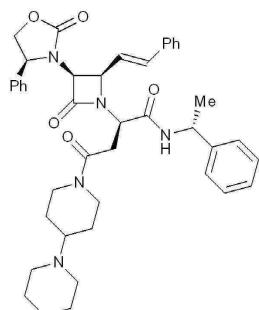
### 청구범위

#### 청구항 1

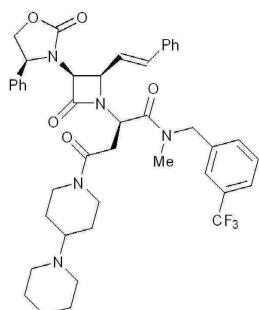
숙주 동물에서 헌팅턴병, 파킨슨병, 또는 알츠하이머병의 신경정신병적 증상들을 치료하기 위한 제약학적 조성물에 있어서, 상기 조성물은 다음 화학식의 화합물 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염에서 선택된 하나 또는 그 이상의 선택적 바소프레신 V1a 수용체 길항제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:



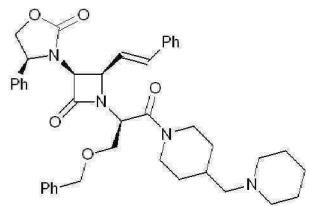
SRX228,



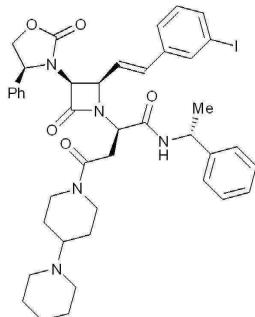
SRX246,



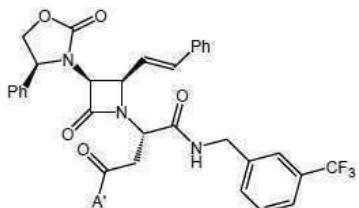
SRX251,



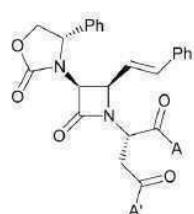
SRX296,



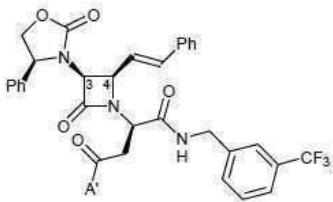
SRX576,



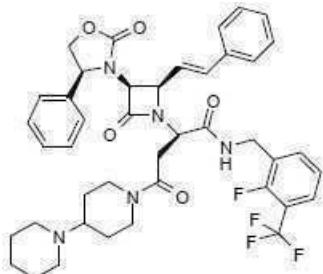
실시예	A'
44	4-(피페리디닐)피페리디닐
63	1-벤질피페리딘-4-일아미노



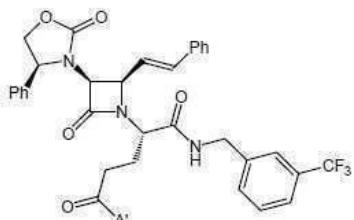
실시예	A	A'
132F	(R)-1-페닐에티-1-아미노	4-(피페리디닐)피페리디닐



실시예	A'
133	4-(피페리디닐)피페리디닐

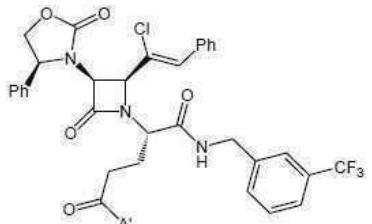


실시예 222

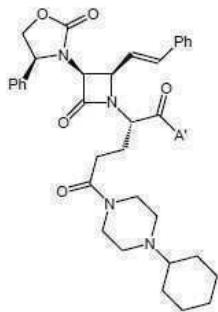


실시예	A'
35	4-(2-페닐에틸)피페라지닐
88	4-(피페리디닐)피페리디닐
91	4-(피롤리디닐)피페라지닐
95	4-벤질피페라지닐
96	4-(3,4-메틸렌디옥시벤질)피페라지닐
103	4-부틸피페라지닐
104	4-이소프로필피페라지닐
110	4-시클로헥실피페라지닐
111	4-(2-시클로헥실에틸)피페라지닐
112	4-[2-(모르폴린-4-일)에틸]피페라지닐
120	4-(시클로헥실메틸)피페라지닐

실시예	A'
120B	4-프로필-피페라지닐
120E	4-(피페리디닐메틸)피페리디닐
120H	4-시클로헥실피페라지닐



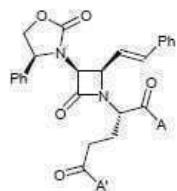
실시예	A'
226	4- 시클로헥실피페라지닐
229	4-n-부틸피페라지닐



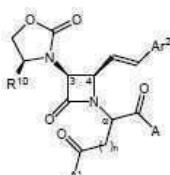
실시예	A'
172	(3-트리플루오로메톡시벤질)아미노
174	(3,5-디클로로벤질)아미노
175	(2,5-디클로로벤질)아미노
176	(2,3-디클로로벤질)아미노

실시예	A'
177	(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
179	(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
180	(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
182	(2-트리플루오로메틸벤질)아미노
185	(3,5-디플루오로벤질)아미노
187	(3-클로로벤질)아미노
189	(3-니트로벤질)아미노
190	(3-브로모벤질)아미노
191	벤질아미노
193	(3-메틸벤질)아미노
203	(1S)-(3-메톡시페닐)에틸아미노
205	N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노
206	[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아미노
207	(1-페닐시클로프로프-1-일)아미노
212	[(5-메틸푸르-2-일)메틸]아미노
213	(티엔-2-일메틸)아미노
214	[(S)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프트-1-일]아미노
215	[(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프트-1-일]아미노
216	(인단-1-일)아미노
217	(1-페닐시클로펜트-1-일)아미노

실시예	A'
219	(2,5-디메톡시벤질)아미노
221A	N-메틸-3-Me-벤질아미드
221B	N-메틸-2,3-Cl-벤질아미드
221C	N-메틸-3-Cl-벤질아미드
221D	N-메틸-3-Br-벤질아미드
221F	(R)-1-(3-트리플루오로페닐)에틸아미드
221G	1-페닐-시클로헥실아미드
221H	1-(2-플루오로페닐)-시클로펜틸아미드
221P	인단-2-일아미노

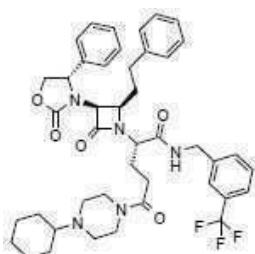


실시 예	A	A'
221 AM	1-(3-플루오로페닐)- 시클로펜틸아미노	4- 시클로헥실피페라지 닐
221 AP	1-(4-메틸페닐)- 시클로프로필아미노	4- 시클로헥실피페라지 닐
221 BD	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로- 1-나프틸아미노	4-에틸피페라지닐

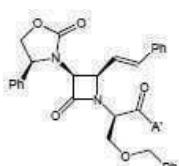


실시 예	R <sup>10</sup>	Ar <sup>2</sup>	n	α	A	A'
241	Ph	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4- 테트라하이드로나프트- 1-일아미노	4- 시클로펜틸피페라진- 1-일
242	Ph	3- MeO- Ph	2	L	(R)-1,2,3,4- 테트라하이드로나프트- 1-일아미노	4- 시클로헥실피페라진- 1-일
243	Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4- 테트라하이드로나프트- 1-일아미노	4- 시클로헥실피페라진- 1-일
244	Ph	3-Cl-Ph	2	L	1-페닐-시클로펜트-1- 일아미노	4- 시클로헥실피페라진- 1-일
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4- 테트라하이드로나프트- 1-일아미노	4- 시클로헥실피페라진- 1-일
246	Ph	3-CF <sub>3</sub> - Ph	2	L	(R)-1,2,3,4- 테트라하이드로나프트- 1-일아미노	4- 시클로헥실피페라진- 1-일
247	Ph	3-Cl-Ph	1	D	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> - 벤질아미노	4-(1- 피페리딜)피페리딘- 1-일

실시예	$R^{10}$	$Ar^2$	n	$\alpha$	A	A'
249	Ph	3-NO <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
251	3-Cl-Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
252	Ph	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
256	3-Cl-Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일

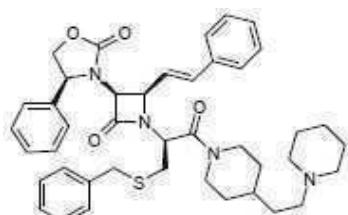


실시예 236

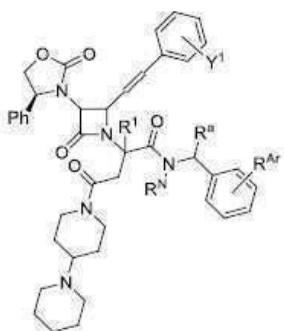
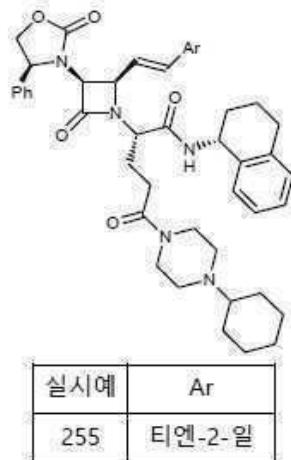


실시예	A'	$\alpha$
232	4-(피페리디닐)피페리디닐	D

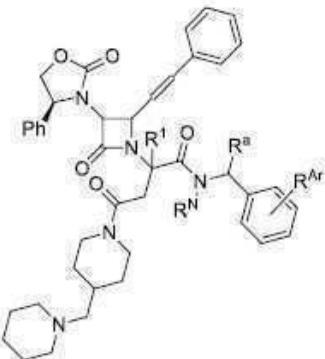
232D	4-시클로헥실피페라지닐	DL
------	--------------	----



실시예 238

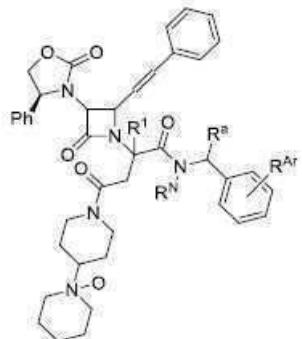


실시예	Y <sup>1</sup>	RN	R <sup>a</sup>	R <sup>Ar</sup>	R <sup>1</sup>
559	3-Cl	H	(R)-Me	H	H
606	3-Br	H	(R)-Me	H	H
617	3-Br	Me	H	3-CF <sub>3</sub>	H
623	H	H	(R)-CF <sub>3</sub>	H	H
626	H	H	(S)-CF <sub>3</sub>	H	H
677	H	H	H	2-F	H
682	H	H	H	2-Br	H
778	3-Me	H	(R)-Me	H	H



실시예	R <sup>N</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>Ar</sup>	R <sup>1</sup>
599	Me	H	3-CF <sub>3</sub>	H
601	H	(R)-Me	H	H

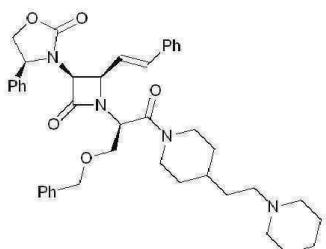
및



실시예	R <sup>N</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>Ar</sup>	R <sup>1</sup>
670	Me	H	3-CF <sub>3</sub>	H
672	H	(R)-Me	H	H

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 화합물은

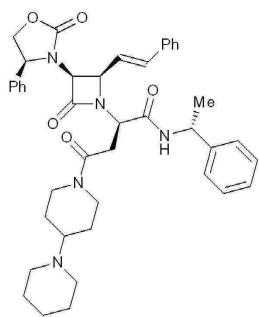


SRX228, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특

징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 3**

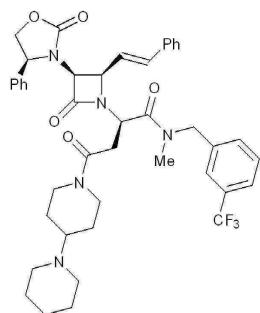
제1항에 있어서, 상기 화합물은



SRX246, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 4

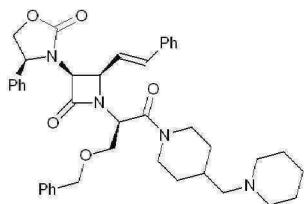
제1항에 있어서, 상기 화합물은



SRX251, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 5

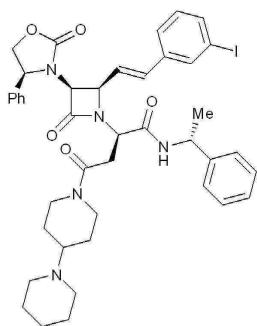
제1항에 있어서, 상기 화합물은



SRX296, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은



SRX576, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 신경정신병적 증상은 공격성, 자극감수성 및 분노, 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 정부 권리

[0002] 본 발명은 국립보건원에 의해 수여된 MH063663 하에 정부 지원을 받아 만들어졌다. 정부는 본 발명에서 일정한 권리를 갖는다.

[0003] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0004] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2014년 3월 28일자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 61/971,862에 우선권을 주장하고, 이의 내용은 본원에서 참조로서 편입된다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본원에서 설명된 발명은 신경변성 질환 및 장애를 치료하기 위한 화합물, 그리고 이들의 조성물, 방법 및 용도와 관련된다. 특히, 본원에서 설명된 발명은 신경변성 질환, 예를 들면, 헌팅턴병, 파킨슨병, 그리고 알츠하이머병의 신경정신병적 양상을 치료하기 위한 바소프레신 수용체 조절인자, 그리고 이들의 조성물, 방법 및 용도와 관련된다.

### 배경 기술

[0007] 발명의 배경 및 요약

[0008] 신경변성 장애 (NDs) 및 질환은 종종, 운동 장애, 예를 들면, 도리깨질증, 운동실조, 운동과다증, 파킨슨 증후군, 아테토시스, 무도병, 이상운동증 등뿐만 아니라 신경정신병적 증상 둘 모두를 야기하는 신경변성 성분을 통상적으로 갖는다. 특히, 헌팅턴병 (HD), 파킨슨병 (PD), 알츠하이머병 (AD)은 각각 증상의 콘스텔레이션을 유발한다. 가령, HD, PD, 및/또는 AD는 각각, 운동 장애 또는 기능장애를 비롯한 증상뿐만 아니라 신경정신병적 장애, 예를 들면, 공격성, 자극감수성 및 분노를 유발할 수 있다. 일정한 운동 장애, 예를 들면, 무도병이 일정한 신경변성 질환, 예를 들면, HD 및 PD에 대해 승인된 약물로 치료될 수 있긴 하지만, 신경변성 질환의 신경정신병적 양상은 치료되지 않은 채로 남겨지는데, 그 이유는 전통적인 약제가 효과적인 것으로 입증되지 않았기 때문이다. 치료되지 않은 채로 남겨지면, 이런 신경정신병적 증상은 넓은 범위의 복합적인, 동시이환, 그리고 종종 관련 없는 하류 결과를 야기할 수 있다. 따라서, 신경변성 장애 및 질환의 신경정신병적 양상을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법이 현재 요구된다.

[0009] HD는 헌팅턴 단백질에서 폴리글루타민 경로를 인코딩하는 트리뉴클레오티드 (CAG, 시토신/아데닌/구아닌) 반복의 확대로부터 발생하는 유전성 질환이다. 개시는 전형적으로, 35세 및 44 세 사이이지만, 이것은 훨씬 일찍 또는 뒤에 시작될 수 있다. 증상은 행동, 인지 및 운동 기능에서 감퇴를 포함한다. 자극감수성 및 공격성을 비롯한 정신의학적 증상은 HD 환자에서 통상적이고 상기 질환의 가장 걱정스러운 양상 중에서 한 가지이다. HD 환자의 40% 내지 70%에서, 자극감수성 및 공격성은 일상 생활에 부정적으로 영향을 주고 종종 제도화를 유발한다 (van Duijn et al., Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 19:441-8 (2007)). HD에서 자극감수성 및 공격적 행동의 빈번한 발생 및 심각한 결과에도 불구

하고, 이들 증상은 관심을 거의 받지 못하였다. 신경정신행동검사 (NPI), 통일된 헌팅턴병 등급 척도, 자극 척도 (Chatterjee), 그리고 헌팅턴병에 대한 문제 행동 사정 (PBA-HD)을 비롯한 다양한 사정 도구가 HD에서 자극 감수성을 계측하는데 이용되었다. 그럼에도 불구하고, HD에서 맹검 치료 연구 또는 HD의 신경정신병적 양상, 예를 들면, 자극감수성 및 공격성에 대한 약물 요법의 장기간 추적 연구가 수행되지 않았다.

[0010] 다른 질환, 예를 들면, 주요 우울 장애 및 범불안 장애에서 공격성, 자극감수성, 그리고 분노, 및/또는 우울증 및 불안을 치료하는데 효과적인 것으로 관찰되었던 현재 사용한 약제는 HD, PD, 및/또는 AD의 신경정신병적 증상을 치료하는데 실패하거나 또는 단지 일시적으로 효과적인 것으로 또한 보고되었다. 가령, HD 환자에서 항우울성 벤락사핀 XR로 치료는 우울증 증상을 향상시키긴 하지만 증가된 자극감수성을 야기하는 것으로 보고되었다. 유사하게, AD 환자에서, 항정신병성 리스페리돈으로 치료는 공격성을 단지 일시적으로 감소시켰고, 그리고 12 주 후 무효하였다. 유사하게, 아리피프라졸 역시 단지 일시적인 효과만을 제공하였다. 게다가, 최근 정부 보도는 심각한 부작용의 관찰 및 추체외로 증상, 가속된 인지 감퇴, 뇌졸중 및 사망을 비롯하여, 이를 약물과 연관된 전반적인 건강 위험으로 인해 치매를 치료하기 위해 노인 환자에서 항정신병약을 이용하여 것에 대해 경고하였다. 이런 이유로, 이들 약물은 신경변성 질환을 치료하는데 있어서 임상적 이용을 위한 좋은 선택인 것으로 고려되지 않고, 그리고 이들은 단기 치료에만 이용되도록 특히 권장된다 (참조: Ballard & Corbett, CNS Drugs 24(9):729-739 (2010)).

[0011] 이들 치료 실패는 또한, 신경정신병적 증상의 본성이 HD, AD 및 PD에서 상이하다는 것을 암시한다. 달리 말하면, HD, AD 및 PD에서 자극감수성, 분노, 공격성, 우울증, 그리고 불안은 현재 사용한 약물로 효과적으로 치료될 수 있는 다른 질환, 예를 들면, 편집성 정신분열병, 간질, 주요 우울 장애 등에서 겉보기에 동일한 행동 종결점과 동일하지 않다. 이론에 한정됨 없이, 본원에서 HD, PD, 및/또는 AD와 연관된 신경정신병적 양상, 예를 들면, 공격성, 자극감수성, 그리고 분노의 외향 현성은 상이한 근원적인 원인을 갖는 것으로 생각된다. 이런 이유로, HD, PD, 및/또는 AD로 고통받는 환자에서 발생하는 공격성, 자극감수성, 그리고 분노, 그리고 우울증 및 불안은 별개의 장애 또는 기능장애이고, 그리고 다른 질환에서 공격성, 자극감수성, 그리고 분노에 관련이 없다. 상기 결론에 대한 추가 뒷받침은 예로서, 자극감수성이 다수의 질환 및 장애에서 목격될 수 있긴 하지만, 자극감수성으로서 현성하는 기능장애의 근원적인 원인이 각 경우에 상이할 수 있다는 보고서로부터 발생한다. 이런 장애의 실례는 MOA-A 결합, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 정신 지체, 주요 우울 장애, 양극성 장애 등을 포함하는데, 이들은 각각 자극감수성 또는 공격적 행동에서 현성한다. 특히, 바소프레신 V1b 수용체를 통한 과도한 신호전달은 다양한 신경정신병적 증상을 책임지고, 스트레스 관련 장애, 불안, 우울증, 기억 기능장애, 공격성, 그리고 사회적 행동을 유도하는 것으로 보고되었다 (참조: Slusarz, "Vasopressin V1a 및 V1b receptor modulators: a patent review (2012-2014)" Expert Opinion Ther. Patents (2015)). 이런 이유로, 이론에 한정됨 없이, 본원에서, 보고된 치료 실패는 HD, AD, 및/또는 PD에 특정한 신경정신병적 증상의 부정확한 근원적인 원인을 표적화하는 것으로부터 발생할 수 있는 것으로 또한 생각된다. HD/AD/PD의 신경정신병적 증상, 예를 들면, 공격성, 자극감수성, 분노, 우울증, 그리고 불안의 치료는 충족되지 않은 의료 수요이다.

### 발명의 내용

[0012] 놀랍게도 본원에서, 중추신경계 (CNS)에서 바소프레신 신호전달을 변경하는 것이 HD, AD, 및/또는 PD를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 신경변성 장애 및 질환에서, 때때로 치매의 행동심리증상 (BPSD)로 명명된 신경정신병적 양상을 치료하는데 유효한 것으로 밝혀졌다. 특히, 놀랍게도 본원에서, HD, PD, 그리고 AD를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 신경변성 장애 및 질환, 그리고 특히 이들의 신경정신병적 양상이 CNS에서 치료적으로 효과적인 농도를 달성하는 바소프레신 길항제를 투여함으로써 치료될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 놀랍게도 본원에서, 본원에서 설명된 화합물 및 조성물은 경구 투여 후 CNS 효과를 보여주고, 그리고 HD, AD 및 PD 환자에서 자극감수성 및 공격성, 그리고 ND의 다른 신경정신병적 양상을 유발하는 자극에 대한 반응에 관련된 특정한 뇌 회로를 조정하는 것으로 밝혀졌다.

[0013] 흥미롭게도, 상승된 아르기닌 바소프레신 (AVP) 수준이 HD, PD, 및/또는 AD를 앓는 환자의 CNS 내에 존재한다는 어떤 증거도 없다. 이에 더하여, CNS에서 상승된 아르기닌 바소프레신 수용체 (AVPR) 발현 수준은 HD, PD, 및/또는 AD를 앓는 환자에서 관찰되지 않는다. 신경변성이 HD, PD, 그리고 AD의 홀마크 중에서 한 가지인 점을 고려하면, 실행 기능을 제어하는 뇌에서 조직의 파괴, 또는 약화를 포함하는 병리가 예상될지도 모른다. 가령, HD, PD, 그리고 AD에 특정한 신경정신병적 증상을 실행 기능을 제어하는 것을 책임지는 뇌 조직의 파괴로부터 발생할 수 있다. 하지만, 본원에서 AVPR 발현 수준에 관하여 그 반대가 밝혀졌는데, 이를 수준은 HD, PD, 또는 AD로 고통받지 않는 개체에서 발현 수준과 앞서 언급된 바와 달리 유사하다. 이런 이유로, 병리생리학적 관점으

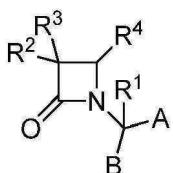
로부터, HD, PD, 및/또는 AD로 고통받는 숙주 동물은 상기 기준에서 정상적인 코호트로부터 구별될 수 없다. 그럼에도 불구하고, 이론에 한정됨 없이 본원에서, 신경변성 장애 및 질환, 예를 들면, HD, PD, 및/또는 AD의 신경정신병적 양상은 비록 비-병든 개체와 비교하여 상승된 AVP 수준 또는 AVPR의 과다발현에 기인하지 않지만, 조건-의존성 과도한 바소프레신 신호전달 또는 바소프레신 신호전달에서 증가로부터 발생할 수 있는 것으로 생각된다. 그 대신에, 본원에서, 질환, 예를 들면, HD, PD, 및/또는 AD의 신경정신병적 양상은 CNS에서 조건-의존성 AVP 과민성에 기인하는 것으로 생각된다. 따라서, 앞서 언급된 것과 달리 겉보기에 정상적인 AVP 수준은 그럼에도 불구하고, HD, PD, 및/또는 AD를 앓는 숙주 동물에서 과도한 바소프레신 신호전달을 유발한다. 이론에 한정됨 없이, 본원에서, 본원에서 설명된 화합물, 조성물, 그리고 방법의 효력은 CNS에서 심지어 과도한 AVP 농도 또는 AVP 발현의 부재에서도 과도한 바소프레신 신호전달을 조정하거나, 교정하거나, 또는 심지어 예방하는 것에 최소한 부분적으로 기인하는 것으로 또한 생각된다. 이에 더하여, 이론에 한정됨 없이, 본원에서, AVP 과민성으로부터 발생하는 과도한 바소프레신 신호전달은 실행 제어 기능의 기능장애 또는 상실을 야기하는 것으로 생각된다. 상기 기능장애 또는 기능 상실은 상황에 따른 부적절한 행동, 예를 들면, 공격성, 자극감수성, 그리고 분노를 적절하게 제어하고, 및/또는 특히 스트레스 또는 불안 하에 상황에 따른 적절한 결정을 내리는 능력에서 상실을 야기한다.

[0014] 이들 놀라운 발견 및 본원에서 설명된 발명은 만약 그렇지 않으면 정상적인 바소프레신 신호전달인 것으로 고려될지도 모르는 것의 치료에 관련되는데, 여기서 병든 숙주 동물에서 다른 저해 또는 교정 시스템은 무효하거나 또는 조건-의존성 과도한 바소프레신 신호전달을 수용할 수 없다. 따라서, 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물의 투여는 바소프레신 신호전달을 만약 그렇지 않으면 정상적인 것으로 고려될 수준 보다 낮은 수준으로 감소시키고, 실행 기능을 제어하는 것들을 비롯한 조절장애된 신호전달 시스템을 균형 잡는다.

[0015] 본 발명의 한 예시적인 구체예에서, 선택적 V1a 바소프레신 길항제, 그리고 이런 바소프레신 길항제를 이용하기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 설명된다. 다른 예시적인 구체예에서, 숙주 동물에 투여 시에 최소한 약 100 nM의 CNS 농도를 달성하도록 형성되거나 또는 산출할 수 있는 선택적 V1a 바소프레신 길항제, 그리고 이런 바소프레신 길항제를 이용하기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 설명된다. 다른 예시적인 구체예에서, 숙주 동물에 투여 시에 최소한 약 10 nM, 또는 최소한 약 1 nM의 CNS 농도를 달성하도록 형성되거나 또는 산출할 수 있는 선택적 V1a 바소프레신 길항제, 그리고 이런 바소프레신 길항제를 이용하기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 설명된다. 다른 예시적인 구체예에서, 숙주 동물에 투여 시에 최소한 약 100 pM, 최소한 약 10 pM, 또는 최소한 약 1 pM의 CNS 농도를 달성하도록 형성되거나 또는 산출할 수 있는 선택적 V1a 바소프레신 길항제, 그리고 이런 바소프레신 길항제를 이용하기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 설명된다.

[0016] 본원에서, 신경변성 질환, 예를 들면, HD, PD, 및/또는 AD의 신경정신병적 양상은 무도병, 또는 다른 운동 장애에 앞서 나타날 수 있는 것으로 인지된다. 따라서, 질환 진행에서 초기에 진단되면, 본원에서 설명된 화합물, 조성물, 그리고 방법은 또한, 신경변성 질환의 운동 장애 및 다른 추후 시기 증상 또는 양상의 개시를 지연시키는데 효과적일 수 있다. 또한 신경변성 질환, 예를 들면, HD, PD, 및/또는 AD의 예방적 처치, 예를 들면, 운동 장애 및 기능장애 및 다른 추후 시기 증상의 예방적 처치를 위한 화합물, 조성물, 그리고 방법이 본원에서 설명된다.

[0017] 본원에서, 신경변성 장애 및 질환, 예를 들면, HD, PD, 그리고 AD, 그리고 특히 이들의 신경정신병적 양상은 선택적 바소프레신 V1a 길항제로 치료가능한 것으로 밝혀졌다. 한 구체예에서, 바소프레신 수용체 길항제는 다음 화학식:



[0018]

[0019] 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 갖고; 여기서

[0020] A는 카르복실산, 에스테르, 또는 아미드이고;

[0021] B는 카르복실산, 에스테르, 또는 아미드이거나; 또는 B는 알코올 또는 티올, 또는 이들의 유도체이고;

[0022]

$\text{R}^1$ 은 수소 또는  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬이고;

[0023]  $R^2$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 시아노, 포르밀, 알킬카르보닐, 또는  $-CO_2R^8$ ,  $-CONR^8R^{8'}$  및  $-NR^8(COR^9)$ 로 구성된 군에서 선택되는 치환체이고; 여기서  $R^8$  및  $R^{8'}$ 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬에서 각각 독립적으로 선택되거나; 또는  $R^8$  및  $R^{8'}$ 은 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져 헤테로시클릴 기를 형성하고; 그리고 여기서  $R^9$ 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴알킬 및  $R^8R^{8'}N-(C_1-C_4\text{ 알킬})$ 에서 선택되고;

[0024]  $R^3$ 은 아미노, 아미도, 아실아미도 또는 우레이도 기이고, 이것은 선택적으로 치환되거나; 또는  $R^3$ 은 질소 원자에서 부착된 질소-내포 헤테로시클릴 기이고; 그리고

[0025]  $R^4$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알케닐, 선택적으로 치환된 아릴할로알케닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴알키닐이다.

[0026] 다른 구체예에서, 이들 화합물 중에서 하나 또는 그 이상을 내포하는 제약학적 조성물 역시 본원에서 설명된다. 한 양상에서, 조성물은 신경변성 질환을 앓는 숙주 동물을 치료하기 위한 하나 또는 그 이상의 화합물의 치료 효과량을 포함한다. 조성물은 다른 치료적으로 활성 화합물, 및/또는 하나 또는 그 이상의 담체, 희석제, 부형제 등, 그리고 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다른 성분 및/또는 요소를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 다른 구체예에서, 신경변성 질환을 앓는 숙주 동물을 치료하기 위해 화합물 및 제약학적 조성물을 이용하기 위한 방법 역시 본원에서 설명된다. 한 양상에서, 이들 방법은 본원에서 설명된 화합물 및/또는 조성물 중에서 하나 또는 그 이상을 숙주 동물에 투여하는 단계를 포함한다. 다른 양상에서, 이들 방법은 신경변성 질환을 앓는 숙주 동물을 치료하기 위해 본원에서 설명된 하나 또는 그 이상의 화합물 및/또는 조성물의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 신경변성 질환을 앓는 숙주 동물을 치료하기 위한 약제의 제조에서 이들 화합물 및 조성물의 용도 역시 본원에서 설명된다. 한 양상에서, 이들 약제는 본원에서 설명된 하나 또는 그 이상의 화합물 및/또는 조성물의 치료 효과량을 포함한다.

[0027] 본원에서, 본원에서 설명된 화합물은 단독으로 또는 동일하거나 상이한 작용 방식에 의해 치료적으로 효과적일 수 있는 화합물을 비롯하여, 신경변성 질환을 치료하는데 유용한 다른 화합물과 합동으로 이용될 수 있는 것으로 이해된다. 이에 더하여, 본원에서, 본원에서 설명된 화합물은 신경변성 질환의 다른 증상을 치료하기 위해 투여되는 다른 화합물, 예를 들면, 무도병 또는 다른 운동 장애 등을 치료하기 위해 투여된 화합물과 합동으로 이용될 수 있는 것으로 이해된다.

### 도면의 간단한 설명

[0028] 도면의 간단한 설명

도면 1은 측두두정골 피질 (브로드만 영역 39)에서 BOLD 신호에서 감소의 고해상 구조적 주형을 보여준다.

도면 2는 전방 대상 피질 및 내측 전전두엽 피질에서 BOLD 신호에서 감소의 고해상 구조적 주형을 보여준다.

도면 3은 메이트 + 침입자 스트레스 패러다임 동안 처리되지 않은 대조에 대한 편도, 피질, 해마, 그리고 시상의 뇌스캔을 보여준다.

도면 4는 메이트 + 침입자 스트레스 패러다임 동안 SRX251로 선처리된 동물에 대한 편도, 피질, 해마, 그리고 시상의 뇌스캔을 보여준다.

도면 5는 사회적 상호작용 시험에서 운반체 처리, 클로르디아제폭시드 (CDP), 그리고 SRX246로 처리의 비교를 보여준다.

도면 6A, 도면 6B, 그리고 도면 6C는 시험 동물이 밝음에서 보낸 시간, 시험 동물이 어둠에서 보낸 시간, 그리고 밝음/어둠 셔틀 상자 시험에서 밝음-어둠 엔트리의 숫자를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 상세한 설명

[0030] 신경변성 질환을 치료하기 위한 치료적 접근법으로서 하나 또는 그 이상의 바소프레신 V1a 수용체 길항제의 용도가 본원에서 설명된다. 본원에서 설명된 화합물은 신경변성 질환, 예를 들면, AD, PD, 그리고 HD로 고통받는 개체의 삶을 크게 향상시키는 잠재력을 가질 수 있다. 신경변성 질환, 예를 들면, AD, PD, 그리고 HD와 연관된 사망의 심신쇠약성 특징은 신경변성 질환을 동행하는 운동 장애 및 기능장애뿐만 아니라 신경정신병적 장애, 예를 들면, 통제할 수 없는 또는 부적절한 공격성, 분노, 자극감수성, 그리고 관련된 증상에 기인한다.

[0031] 본 발명의 여러 예시적인 구체예는 다음의 예시적인 조항에 의해 설명된다:

[0032] 숙주 동물에서 신경변성 질환 또는 장애, 예를 들면, HD, AD, 또는 PD를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 하나 또는 그 이상의 선택적 바소프레신 V1a 수용체 길항제를 포함하는 조성물을 숙주 동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0033] 숙주 동물에서 신경변성 질환 또는 장애, 예를 들면, HD, AD, 또는 PD의 신경정신병적 양상을 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 하나 또는 그 이상의 선택적 바소프레신 V1a 수용체 길항제를 숙주 동물에 투여하는 단계를 포함한다.

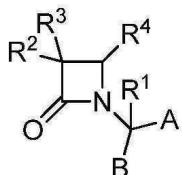
[0034] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 신경정신병적 양상을 공격성을 포함한다.

[0035] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 신경정신병적 양상을 자극감수성을 포함한다.

[0036] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 신경정신병적 양상을 분노를 포함한다.

[0037] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 상기 방법은 문제 행동 체크리스트 (ABCi), Cohen-Mansfield 공격성 목록 (CMAI), 문제 행동 사정 약식 (PBA-s), 및/또는 자극 척도 (IS)에서 향상된 점수를 유발한다.

[0038] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 길항제 중에서 하나 또는 그 이상은 다음 화학식의 화합물:



[0039] [0040] 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염에서 선택되고, 여기서

[0041] A는 카르복실산, 에스테르, 또는 아미드이고;

[0042] B는 카르복실산, 에스테르, 또는 아미드이거나; 또는 B는 알코올 또는 티올, 또는 이들의 유도체이고;

[0043] R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

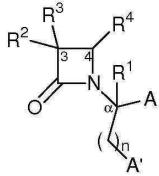
[0044] R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 시아노, 포르밀, 알킬카르보닐, 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>R<sup>8'</sup> 및 -NR<sup>8</sup>(COR<sup>9</sup>)로 구성된 군에서 선택되는 치환체이고; 여기서 R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>은 수소, 알킬, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬에서 각각 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>은 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져 헤테로시클릴 기를 형성하고; 그리고 여기서 R<sup>9</sup>는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 및 R<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)에서 선택되고;

[0045] R<sup>3</sup>은 아미노, 아미도, 아실아미도 또는 우레이도 기이고, 이것은 선택적으로 치환되거나; 또는 R<sup>3</sup>은 질소 원자에서 부착된 질소-내포 헤테로시클릴 기이고; 그리고

[0046] R<sup>4</sup>는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알케닐, 선택적으로 치환된 아릴할로알케닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴알키닐이다.

[0047] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 길항제 중에서 하나 또는 그 이상은 다음 화학식의 화합물:

[0048] [화학식 I]



[0049]

[0050] 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염에서 선택되고, 여기서

[0051] A 및 A'는  $-CO_2H$ , 또는 이의 에스테르 또는 아미드 유도체에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0052] n은 0 내지 약 3에서 선택되는 정수이고;

[0053] R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

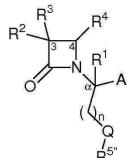
[0054] R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 시아노, 포르밀, 알킬카르보닐, 또는  $-CO_2R^8$ ,  $-CONR^8R^{8'}$  및  $-NR^8(COR^9)$ 로 구성된 군에서 선택되는 치환체이고; 여기서 R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>은 수소, 알킬, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬에서 각각 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>은 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져 헤테로환을 형성하고; 그리고 여기서 R<sup>9</sup>는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 및 R<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)에서 선택되고;

[0055] R<sup>3</sup>은 아미노, 아미도, 아실아미도 또는 우레이도 기이고, 이것은 선택적으로 치환되거나; 또는 R<sup>3</sup>은 질소 원자에서 부착된 질소-내포 헤테로시클릴 기이고; 그리고

[0056] R<sup>4</sup>는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알케닐, 선택적으로 치환된 아릴할로알케닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴알키닐이다.

[0057] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 길항제 중에서 하나 또는 그 이상은 다음 화학식의 화합물:

[0058] [화학식 II]



[0059]

[0060] 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염에서 선택되고, 여기서

[0061] A는  $-CO_2H$ , 또는 이의 에스테르 또는 아미드 유도체이고;

[0062] Q는 산소이거나; 또는 Q는 황 또는 이황화물, 또는 이들의 산화된 유도체이고;

[0063] n은 1 내지 3의 정수이고;

[0064] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 그리고 R<sup>4</sup>는 화학식 I에서 규정된 바와 같고; 그리고

[0065] R<sup>5</sup>는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는

선택적으로 치환된 헤테로시클릴알킬 및 선택적으로 치환된 아미노알킬에서 선택된다.

[0066] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는  $-CO_2R^5$ 이고; 여기서  $R^5$ 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴( $C_1-C_4$  알킬), 그리고  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)에서 선택된다.

[0067] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 단일치환된 아미도, 이중치환된 아미도, 또는 선택적으로 치환된 질소-내포 헤�테로시클릴아미도이다.

[0068] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 헤�테로시클릴은 테트라하이드로푸릴, 모르폴리닐, 피롤리дин, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴누클리디닐에서 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 모르풀리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴누클리디닐은  $C_1-C_4$  알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬)로 선택적으로 N-치환된다. 본원에서 설명된 다양한 구체예의 각 발생에서, 헤�테로시클릴은 각 경우에서 독립적으로 선택되는 것으로 이해된다.

[0069] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^6$ 은 수소 또는 알킬에서 독립적으로 선택되고; 그리고  $R^7$ 은 각 경우에서 알킬, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬에서 독립적으로 선택된다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^6$  및  $R^7$ 은 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 헤테로환, 예를 들면, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르풀리닐, 피페라지닐, 그리고 호모피페라지닐을 형성하고; 여기서 상기 피페라지닐 또는 호모피페라지닐은 또한  $R^{13}$ 으로 선택적으로 N-치환되고; 여기서  $R^{13}$ 은 각 경우에서 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 그리고 선택적으로 치환된 아릴로일에서 독립적으로 선택된다. 본원에서 설명된 다양한 구체예의 각 발생에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각 경우에서 각각 독립적으로 선별되는 것으로 또한 이해된다.

[0070] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및 A' 둘 모두 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 본원에서 이차 아미드로서 또한 지칭되는, 이차 아민의 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및 A' 둘 모두 이차 아미드이다. 이차 아미드는 질소에서 부착된 환상 아민의 아미드를 포함하는 것으로 이해된다.

[0071] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 본원에서 이차 아미드로서 또한 지칭되는, 이차 아민의 아미드이다.

[0072] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 길항제는 디에스테르, 산-에스테르, 또는 이염기산, 그리고 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서 A 및 A' 각각은 독립적으로 선택된다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 길항제는 에스테르-아미드이고, 이때 A 및 A' 중에서 하나는 에스테르이고, 그리고 다른 하나는 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 길항제는 디아미드이고, 이때 A 및 A' 각각은 단일치환된 아미도, 이중치환된 아미도, 그리고 선택적으로 치환된 질소-내포 헤�테로시클릴아미도에서 독립적으로 선택된다.

[0073] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 화학식  $C(O)NHX$ -의 독립적으로 선별된 단일치환된 아미도이고, 이때 X는 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)에서 선택되고, 이때 각 헤�테로시클릴은 독립적으로 선택된다.

[0074] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 화학식  $C(O)NR^{14}X$ -의 독립적으로 선별된 이중치환된 아미도이고, 이때  $R^{14}$ 는 히드록시, 알킬, 알콕시카르보닐, 그리고 벤질에서 선택되고; 그리고 X는 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)에서 선택되고, 이때 각 헤�테로시클릴은 독립적으로 선택된다.

[0075] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 독립적으로 선별된 선택

적으로 치환된 질소-내포 헤테로환의 아미드이다. 예시적인 질소-내포 헤테로환은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 트리아졸리디닐, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리디닐 및 티아디아졸리디닐을 포함하지만 이들에 한정되지 않고; 이들은 각각 선택적으로 치환된다. 이런 임의선택적 치환은 본원에서 규정된 바와 같은 기  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^6R^7N^-$  및  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 포함한다.

[0076] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일, 또는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일에서 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 선택적으로 치환되고, 그리고 질소에서 부착된다.

[0077] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 피페리디닐의 독립적으로 선별된 아미드이다. 예시적인 임의선택적 치환은 히드록시, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, (히드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬)을 비롯한 히드록시알킬옥시알킬,  $R^6R^7N^-$ ,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 비롯한  $R^6R^7N$ -알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다.

[0078] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 독립적으로 선별된 피페리디닐이다.

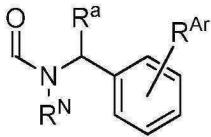
[0079] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 피페라지닐의 독립적으로 선별된 아미드이다. 예시적인 임의선택적 치환은 히드록시, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, (히드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬)을 비롯한 히드록시알킬옥시알킬,  $R^6R^7N^-$ ,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 비롯한  $R^6R^7N$ -알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 독립적으로 선별된 피페라지닐이다.

[0080] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 호모피페라지닐의 독립적으로 선별된 아미드이다. 예시적인 임의선택적 치환은 히드록시, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, (히드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬)을 비롯한 히드록시알킬옥시알킬,  $R^6R^7N^-$ ,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 비롯한  $R^6R^7N$ -알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 독립적으로 선별된 호모피페라지닐이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 독립적으로 선별된 호모피페라지닐이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$  알킬)로 치환되고 질소에서 부착된 독립적으로 선별된 호모피페라지닐이다.

[0081] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A'는 단일치환된 아미도, 이중치환된 아미도, 또는 선택적으로 치환된 질소-내포 헤테로시클릴아미도이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A'는  $-CO_2R^{5'}$ 이고; 여기서  $R^{5'}$ 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴( $C_1-C_4$  알킬), 그리고  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)에서 선택되고; 여기서 헤테로시클릴은 각 발생에서 테트라히드로푸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴누클리디닐에서 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 모르풀리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴누클리디닐은  $C_1-C_4$  알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬)로 선택적으로 N-치환된다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^{5'}$ 는  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)을 비롯하여, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아미노알킬이다.

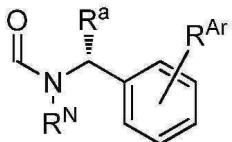
[0082]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 다음 화학식을 갖고:



[0083]

여기서  $R^N$ 은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 또는 아미드 전구약물 형성 기이고;  $R^a$ 는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; 그리고  $R^{Ar}$ 은 수소 또는 하나 또는 그 이상의 아릴 치환체, 예를 들면, 하지만 제한 없이 할로, 히드록시, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 니트로 등이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^N$ ,  $R^a$ , 그리고  $R^{Ar}$  중에서 최소한 하나는 수소가 아니다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^N$  및  $R^a$  중에서 최소한 하나는 수소가 아니다. 다른 구체예에서, A는 다음 화학식을 갖고:



[0085]

여기서  $R^N$ ,  $R^a$ , 그리고  $R^{Ar}$ 은 본원에서 규정된 바와 같다.

[0087]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 단일치환된 아미도, 이중치환된 아미도, 그리고 선택적으로 치환된 질소-내포 혼합시클릴아미도에서 선택된다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 선택적으로 치환된 1-테트라히드로나프탈아민의 아미드이다.

[0088]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 화학식  $C(O)NHX$ 의 단일치환된 아미도이고, 이때 X는 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 혼합시클릴, 혼합시클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)에서 선택되고, 이때 각 혼합시클릴은 독립적으로 선택된다.

[0089]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 화학식  $C(O)NR^{14}X$ 의 이중치환된 아미도이고, 이때  $R^{14}$ 는 히드록시, 알킬, 알콕시카르보닐 및 벤질에서 선택되고; 그리고 X는 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 혼합시클릴, 혼합시클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)에서 선택되고, 이때 각 혼합시클릴은 독립적으로 선택된다.

[0090]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 질소-내포 혼합화의 아미드이다. 예시적인 질소-내포 혼합화는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 트리아졸리디닐, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리디닐 및 티아디아졸리디닐을 포함하지만 이들에 한정되지 않고; 이들은 각각 선택적으로 치환된다. 이런 임의선택적 치환은 본원에서 규정된 바와 같은 기  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일, 또는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일이고, 이들은 각각 선택적으로 치환되고 질소에서 부착된다.

[0091]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 피페리디닐의 아미드이다. 예시적인 임의선택적 치환은 히드록시, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, (히드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬)을 비롯한 히드록시알킬옥시알킬,  $R^6R^7N-$ ,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 비롯한  $R^6R^7N$ -알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$

알킬)을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 피페리디닐이다.

[0092] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 피페라지닐의 아미드이다. 예시적인 임의선택적 치환은 히드록시, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, (히드록시(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬옥시))-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)을 비롯한 히드록시알킬옥시알킬, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)을 비롯한 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 피페리딘-1-일(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 피페라지닐이다.

[0093] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 선택적으로 치환된 호모피페라지닐의 아미드이다. 예시적인 임의선택적 치환은 히드록시, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, (히드록시(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬옥시))-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)을 비롯한 히드록시알킬옥시알킬, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)을 비롯한 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 피페리딘-1-일(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고 질소에서 부착된 호모피페라지닐이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 4-위치에서 알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로 치환되고 질소에서 부착된 호모피페라지닐이다.

[0094] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 질소에서 부착된 혜테로환의 아미드이고, 이때 상기 혜테로환은 혜테로시클릴, 혜테로시클릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬로 치환된다.

[0095] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 1-나프틸메틸, 또는 선택적으로 치환된 2-나프틸메틸 아민의 아미드이다. 임의선택적 치환은 2,3-디클로로, 2,5-디클로로, 2,5-디메톡시, 2-트리플루오르메틸, 2-플루오르-3-트리플루오르메틸, 2-플루오르-5-트리플루오르메틸, 2-메틸, 2-메톡시, 3,4-디클로로, 3,5-디트리플루오로메틸, 3,5-디클로로, 3,5-디메틸, 3,5-디플루오로, 3,5-디메톡시, 3-브로모, 3-트리플루오르메틸, 3-클로로-4-플루오르, 3-클로로, 3-플루오르-5-트리플루오르메틸, 3-플루오르, 3-메틸, 3-니트로, 3-트리플루오로메톡시, 3-메톡시, 3-페닐, 4-트리플루오르메틸, 4-클로로-3-트리플루오르메틸, 4-플루오르-3-트리플루오르메틸, 4-메틸 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0096] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 벤질-N-메틸아민의 아미드이다. 다른 구체예에서, 화학식 (I) 또는 (II)에서 A는 n-부틸 및 t-부틸을 비롯하여, 선택적으로 치환된 벤질-N-부틸아민의 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 선택적으로 치환된 벤질-N-벤질아민의 아미드이다. 임의선택적 치환은 2,3-디클로로, 3,5-디클로로, 3-브로모, 3-트리플루오르메틸, 3-클로로, 3-메틸 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0097] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 2-페닐프로필, 또는 1-페닐벤질아민의 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 2-페닐프로필, 1-페닐벤질아민-N-메틸아민의 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 2-페닐-β-알라닌, 또는 이의 유도체, 1-페닐프로파닐라민 등의 아미드이다. 임의선택적 치환은 3-트리플루오로메톡시, 3-메톡시, 3,5-디메톡시, 2-메틸 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

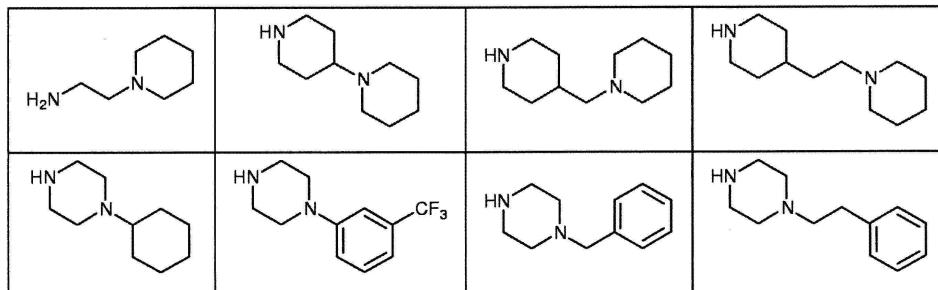
[0098] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 1-페닐시클로프로필, 1-페닐시클로펜틸, 또는 1-페닐시클로헥실아민의 아미드이다. 임의선택적 치환은 3-플루오르, 4-메톡시, 4-클로로, 2-플루오르 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0099] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 2-푸릴, 2-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 선택적으로 치환된 혜테로아릴메틸아민의 아미드이다. 임의선택적 치환은 5-메틸, 3-클로로, 2-메틸 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0100] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 1-, 2-, 4- 및 5-인다닐아민, 1- 및 2-테

트라히드로나프틸아민, 인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 부분적으로 포화된 이중환상 아릴의 아미드이고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다.

[0101] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A 및/또는 A'는 치환된 피페리딘 또는 피페라진의 아미드이다. 피페리딘 또는 피페라진 상에서 치환체는 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 아릴알킬을 포함한다. 예시적인 피페리딘 및 피페라진은 다음 화학식을 포함한다:



[0102]

[0103] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A'는 질소에서 부착된 치환된 헤테로환의 아미드이다. 치환체는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 아릴알킬을 포함한다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A'는 질소에서 부착되고 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴알킬로 치환된 헤테로환의 아미드이다.

[0104]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A'는 선택적으로 치환된 아릴헤테로시클릴아민, 아릴알킬헤테로시클릴아민, 헤테로시클릴알킬아민, 또는 헤테로아릴알킬아민의 아미드이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A'는 피페리딘-1-일피페리딘 또는 피페리딘-1-일알킬피페리딘의 아미드이다. 다른 구체예에서, 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알킬이다.

[0105]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 Q는 산소 또는 황이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R"은 선택적으로 치환된 아릴알킬이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 A는 치환된 피페리딘 또는 피페라진의 아미드이다.

[0106]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 n은 1 또는 2이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 n은 1이다.

[0107]

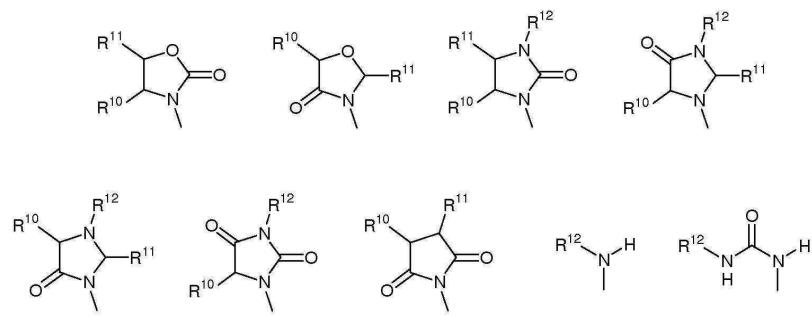
선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 시아노, 포르밀, 알킬카르보닐, 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 및 -CONR<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>로 구성된 군에서 선택되는 치환체이고, 이때 R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>은 수소 및 알킬에서 각각 독립적으로 선택된다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>2</sup>는 수소 또는 알킬이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>2</sup>는 수소이다.

[0108]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>1</sup>은 수소이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>1</sup>은 메틸이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 둘 모두 수소이다.

[0109]

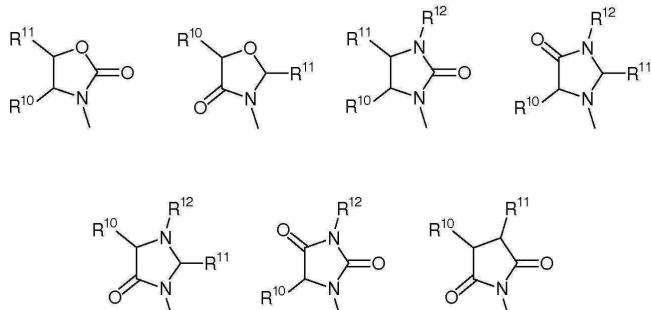
선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 R<sup>3</sup>은 다음 화학식을 갖고:



[0110]

[0111] 여기서  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬카르보닐옥시, 디페닐메톡시, 트리페닐메톡시 등에서 각각 독립적으로 선택되고; 그리고  $R^{12}$ 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴로일 등에서 선택된다.

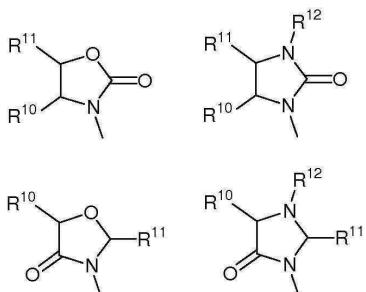
[0112] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^3$ 은 다음 화학식을 갖고:



[0113]

[0114] 여기서  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 그리고  $R^{12}$ 는 본원에서 규정된 바와 같다.

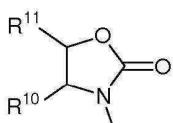
[0115] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^3$ 은 다음 화학식을 갖고:



[0116]

[0117] 여기서  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 그리고  $R^{12}$ 는 본원에서 규정된 바와 같다.

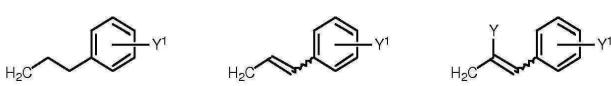
[0118] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^3$ 은 다음 화학식을 갖고:



[0119]

[0120] 여기서  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 본원에서 규정된 바와 같다.

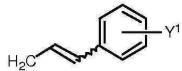
[0121] 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^4$ 는 다음 화학식을 갖고:



[0122]

[0123] 여기서  $Y$ 는 전자 끄는 기, 예를 들면, 할로이고, 그리고  $Y^1$ 은 수소 또는 하나 또는 그 이상의 아릴 치환체, 예를 들면, 하지만 제한 없이 할로, 히드록시, 아미노, 니트로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시 등이다. 화학식에서 이중 결합은 전부 또는 실제적으로 전부 (E), 전부 또는 실제적으로 전부 (Z), 또는 이들의 혼합물일 수 있는 것으로 이해된다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 화학식에서 이중 결합은 전부 또는 실제적으로 전부 (E)이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^4$ 는 다

음 화학식을 갖고:



[0124]

[0125] 여기서  $Y^1$ 은 본원에서 규정된 바와 같다. 다른 구체예에서,  $Y^1$ 은 수소가 아니다.

[0126]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $n$ 은 1이고,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (S) 또는 (R)이거나, 또는 에피머성 혼합물이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $n$ 은 1이고,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (R)이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $n$ 은 2이고,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (S)이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $n$ 은 1이고, Q는 산소이고,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (R)이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $n$ 은 1이고, Q는 황이고,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (S)이다. 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은  $A = A'$ , 그리고  $n = 0$ 일 때를 제외하고,  $\alpha$ -탄소에서 키랄인 것으로 인지된다.

[0127]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^{5''}$ 는 선택적으로 치환된 아릴( $C_2-C_4$  알킬)이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^{5''}$ 는 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_2$  알킬)이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^{5''}$ 는 선택적으로 치환된 벤질이다. 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서  $R^{5''}$ 는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0128]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 최소한 하나의 화합물은 SRX228 (실시예 233)이다.

[0129]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 최소한 하나의 화합물은 SRX246 (실시예 224)이다.

[0130]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 최소한 하나의 화합물은 SRX251 (실시예 225)이다.

[0131]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 최소한 하나의 화합물은 SRX296 (실시예 232E)이다.

[0132]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 최소한 하나의 화합물은 SRX576 (실시예 266)이다.

[0133]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 160 내지 약 700 mg 전체의 총 일일량을 포함한다.

[0134]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 160 내지 약 500 mg 전체의 총 일일량을 포함한다.

[0135]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 160 내지 약 400 mg 전체의 총 일일량을 포함한다.

[0136]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 160 내지 약 320 mg 전체의 총 일일량을 포함한다.

[0137]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 160 내지 약 240 mg 전체의 총 일일량을 포함한다.

[0138]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 a q.d. 투약 프로토콜을 포함한다.

[0139]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 b.i.d. 투약 프로토콜을 포함한다.

[0140]

선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서 투여 단계는 연장된 방출 투약 프로토콜을 포함한다.

[0141]

숙주 동물에서 신경변성 질환 또는 장애, 예를 들면, HD, AD, 또는 PD에 맞춰진 또는 이를 치료할 수 있는 제약 학적 조성물, 상기 조성물은 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물, 그리고 선택적으로, 하나 또는 그 이상의 담체, 희석제, 또는 어쥬번트, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0142]

숙주 동물에서 신경변성 질환 또는 장애, 예를 들면, HD, AD, 또는 PD에 맞춰진 또는 이를 치료할 수 있는 단위 용량 또는 단위 약형, 상기 조성물은 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물, 그리고 선택적으로, 하나 또는 그 이상의 담체, 희석제, 또는 어쥬번트, 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0143] 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 80 내지 약 350 mg 전체를 포함하는 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0144] 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 80 내지 약 250 mg 전체를 포함하는 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0145] 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 80 내지 약 200 mg 전체를 포함하는 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0146] 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 80 내지 약 160 mg 전체를 포함하는 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0147] 단일 또는 분할된 형태에서 전술한 조항 중에서 임의의 한 가지의 하나 또는 그 이상의 화합물의 약 80 내지 약 120 mg 전체를 포함하는 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0148] 경구 전달에 맞춰진 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0149] 연장된 방출에 맞춰진 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 단위 용량 또는 단위 약형.
- [0150] 전술한 조항 각각 및 본원에서 설명된 화학식 (I)의 구체예 각각에서, A, A', Y, Y<sup>1</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 등의 다양한 속, 아속 및 종은 제한 없이 합동될 수 있고, 그리고 이런 이유로, 본 발명의 이런 추가 구체예 각각은 그렇게 조합에 의해 설명되는 것으로 이해된다. 전술한 조항 각각 및 본원에서 설명된 화학식 (II)의 구체예 각각에서, A, Q, Y, Y<sup>1</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup> 등의 다양한 속, 아속 및 종은 제한 없이 합동될 수 있고, 그리고 이런 이유로, 본 발명의 이런 추가 구체예 각각은 그렇게 조합에 의해 설명되는 것으로 또한 이해된다. 가령, 화학식 (I)의 화합물이 설명되는 선행하는 조항 중에서 임의의 한 가지의 방법, 여기서

[0151] (a) A는 다음 화학식을 갖고:

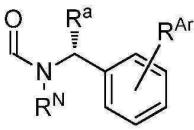


[0152]

[0153] 여기서 R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup>, 그리고 R<sup>Ar</sup>은 본원에서 규정된 바와 같고; 그리고 n은 1이고;

[0154] (b) n은 1이고, 그리고 R<sup>1</sup>은 수소이고;

[0155] (c) A는 다음 화학식을 갖고:

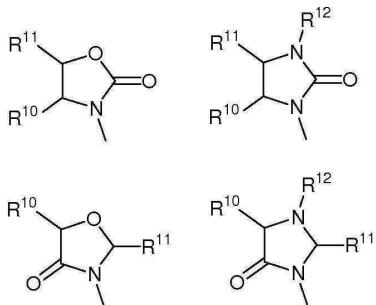


[0156]

[0157] 여기서 R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup>, 그리고 R<sup>Ar</sup>은 본원에서 규정된 바와 같고; n은 1이고; 그리고 R<sup>1</sup>은 수소이고;

[0158] (d) R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 둘 모두 수소이고;

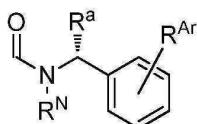
[0159] (e)  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 수소이고; 그리고  $R^3$ 은 다음 화학식을 갖고:



[0160]

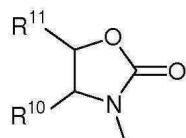
[0161] 여기서  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 그리고  $R^{12}$ 는 본원에서 규정된 바와 같고;

[0162] (f) A는 다음 화학식을 갖고:



[0163]

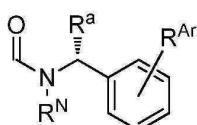
[0164] 여기서  $R^N$ ,  $R^a$ , 그리고  $R^{Ar}$ 은 본원에서 규정된 바와 같고;  $n$ 은 1이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 수소이고; 그리고  $R^3$ 은 다음 화학식을 갖고:



[0165]

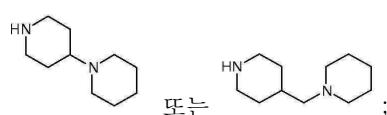
[0166] 여기서  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 본원에서 규정된 바와 같고;

[0167] (g) A는 다음 화학식을 갖고:



[0168]

[0169] 여기서  $R^N$ ,  $R^a$ , 그리고  $R^{Ar}$ 은 본원에서 규정된 바와 같고;  $n$ 은 1이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 수소이고; 그리고 A'는 다음 화학식을 갖고:



[0170]

[0171] 기타 등등이다.

[0172] 본원에서 설명된 예시적인 조항 및 구체예에서, A 및/또는 A'는 키랄 중심을 포함할 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체 중에서 어느 한쪽은 본원에서 설명된 화합물 내에 포함될 수 있는 것으로 인지된다; 대안으로, 라세미 형태가 이용될 수도 있다. 가령, 다음의 거울상이성질체 중에서 어느 한쪽 또는 둘 모두 본원에서 설명된 화합물 내에 포함될 수 있다: (R)-1-(3-메톡시페닐)에틸아민, (R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸아민, (R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아민, (R)-1-인다닐아민, (R)- $\alpha$ ,N-디메틸벤질아민, (R)- $\alpha$ -메틸벤질아민, (S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아민, (S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸아민, (S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아민, (S)-1-인다닐아민, 그리고 (S)- $\alpha$ -메틸벤질아민 등.

[0173]

이론에 한정됨 없이, 본원에서, AVP 및 관련된 웹티드는 척추동물에서 화학적 신호의 패밀리를 대표하고 사회적

행동 및 감정의 제어에서 중요한 기능을 제공하는 것으로 생각된다. AVP는 모든 포유동물의 시상하부 내에 뉴런에서 합성된다. 이것은 정중 용기에서 신경 종말로부터 방출되고 뇌하수체로 수송되는데, 여기서 이것은 부신피질자극 호르몬 (ACTH)의 방출 및 궁극적으로, 뇌하수체 AVP 수용체에서 이의 작용을 통해 순환 내에 스트레스 호르몬의 수준을 증강한다. 뇌하수체 내에 신경 종말로부터, AVP는 또한, 전신 혈류로 들어가는데, 여기서 이것은 심장 및 혈관에 작용하여 심장 작업수행능력에 영향을 주고 심장에 작용하여 소변 용적을 감소시킨다. AVP 뉴런 및 신경 섬유는 또한, 뇌의 변연계 전역에서 발견된다. AVP는 중추신경계 및 일정한 말초 조직/부위 내에 특정한 G-단백질 연계된 수용체 (GPCRs)에 결합함으로써 이의 생리학적 효과 및 행동 효과를 발휘한다. 3가지 상이한 AVP 수용체 아형이 확인되었다 -- V1a, V1b, 그리고 V2. V1a는 변연계 및 피질에서 발견되는 우세한 AVP 수용체이고, V1b 수용체는 비록 V1a보다 광범위하지 않지만 변연계 및 뇌하수체 내에 위치된다. V2 수용체는 심장에서 국지화되는데, 여기서 이것은 바소프레신의 항이뇨 효과를 매개한다. 본원에서, V2는 성체 동물 또는 인간의 신경계에서 발현되지 않는 것으로 일반적으로 생각된다.

[0174] 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 V1a AVP 수용체에서 선별적으로 활성이다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 V1a AVP 수용체에서 선별적으로 활성이 있고, 그리고 다른 AVP 수용체, 예를 들면, AVP 수용체의 V1b 및/또는 V2 아형에서 활성이 적고, 활성이 훨씬 적고, 및/또는 비활성이다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 10-배 선택적이다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 100-배 선택적이다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 1000-배 선택적이다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 10,000-배 선택적이다.

[0175] 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 혈액-뇌-장벽 (BBB)을 교차하고 높은 CNS 투과성을 보여준다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 뇌에서 신경변성 장애를 치료하기 위한 유효한 용량 수준을 보여준다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 신경변성 장애를 치료하는데 있어서 임상 효능에 필요한 수준에서 또는 이를 초과하여 혈장 수준을 전시한다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 하루 2 회 (b.i.d.) 투약과 일치하는 약물동력학을 전시한다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 하루 1 회 (q.d.) 투약과 일치하는 약물동력학을 전시한다. 본원에서, b.i.d. 및 q.d. 투약 둘 모두 환자 순응도를 향상시켜, 전반적으로 증강된 임상적 유용성을 야기하는데 있어서 중요한 특질인 것으로 인지된다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 위 및 혈액에서 대사적으로 안정하다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 신경변성 장애의 치료와 일치하는 생체내 및 시험관내 둘 모두에서 심혈관 안전성 프로필을 전시한다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물은 생체내에서 호흡 안전성을 전시한다.

[0176] 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 이들을 내포하는 제약학적 조성물 및 약제는 경구 투여할 때를 비롯하여, 높은 혈장 수준 및 높은 뇌 수준을 전시한다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 이들을 내포하는 제약학적 조성물 및 약제는 경구 투여할 때를 비롯하여, 혈액 뇌 장벽 (BBB)을 교차할 수 있다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 이들을 내포하는 제약학적 조성물 및 약제는 다른 미리 결정된 GPCRs, 또는 신경전달물질 관련된 수용체, 스테로이드 수용체, 이온 통로, 이차 전령물질 수용체, 프로스타글란дин 수용체, 성장 인자 및 호르몬 수용체, 다른 뇌 및 위장관 웨티드 수용체, 다른 효소 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다른 미리 결정된 수용체에 유의미한 또는 경쟁적 결합 없이, 높은 CNS 생체이용률 및 높은 친화성을 전시한다. 한 양상에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 이들을 내포하는 제약학적 조성물 및 약제는 신경전달물질 관련된 수용체, 스테로이드성 수용체, 이온 통로, 이차 전령물질 수용체, 프로스타글란дин 수용체, 성장 인자 수용체, 호르몬 수용체, 뇌/소화관 웨티드 (바소프레신 1 제외), 그리고 효소를 비롯하여 35개 GPCRs (Novascreen 패널)를 포함하는 64개 수용체의 표준 패널에 대하여 100 nM에서 비활성 또는 실제적으로 비활성이다.

[0177] 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 이들을 내포하는 제약학적 조성물 및 약제는 문맥 의존성인 특정한 행동 효과를 갖는다 (가령, Ferris & Poteagal Physiology 및 Behavior, 44:235-239 (1988)를 참조한다). 가령, 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 이들을 내포하는 제약학적 조성물 및 약제는 신경정신병적 장애를 조정하는데 효과적이지만, 성적 행동에 대한 효과가 거의 또는 전혀 없다.

[0178] 전술한 조항 각각 및 본원에서 설명된 구체예 각각에서, 화학식은 화합물의 모든 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고 나타낼 뿐만 아니라 화합물 화학식의 임의의 모든 수화물 및/또는 용매화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 일정한 기능기, 예를 들면, 히드록시, 아미노, 그리고 유사 기는 화합물의 다양한 물리적 형태에서, 물 및/또는 다양한 용매와 복합체 및/또는 배위 화합물을 형성하는 것으로 인지된다. 따라서, 상기 화학식은 제약

학적으로 허용되는 용매화합물을 비롯하여, 이런 수화물 및/또는 용매화합물의 설명인 것으로 이해된다.

[0179] 본원에서 설명된 조항 및 구체예 각각에서, 화학식은 개별적으로 및 임의의 모든 가능한 혼합물에서, 각 가능한 이성질체, 예를 들면, 입체이성질체 및 기하학적 이성질체를 포함하고 나타내는 것으로 또한 이해된다. 전술한 내용 각각 및 다음의 구체예 각각에서, 화학식은 화합물의 임의의 모든 결정형, 부분적으로 결정형, 그리고 비-결정성 및/또는 무정형 형태를 포함하고 나타내는 것으로 또한 이해된다.

[0180] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "용매화합물"은 용매 분자로 복합화된 본원에서 설명된 화합물을 지칭한다. 본원에서 설명된 화합물은 이를 화합물을 용매와 단순히 혼합하거나, 또는 이를 화합물을 용매에 용해함으로써 용매와의 이런 복합체를 형성할 수 있는 것으로 인지된다. 화합물이 약제로서 이용되는 경우에, 이런 용매는 제약학적으로 허용되는 용매인 것으로 인지된다. 화합물이 약제로서 이용되는 경우에, 용매화합물을 형성하는 용매의 상대적 양은 이런 제약학적 이용을 위한 확립된 지침, 예를 들면, International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines보다 적어야 하는 것으로 더욱 인지된다. 용매화합물은 중발, 침전, 및/또는 결정화에 의해 과잉 용매로부터 단리될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, 용매화합물은 무정형이고, 그리고 다른 구체예에서, 용매화합물은 결정형이다.

[0181] 본원에서 설명된 화합물은 하나 또는 그 이상의 키랄 중심을 내포할 수 있거나, 또는 만약 그렇지 않으면 복수의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 본원에서 설명된 발명은 임의의 특정 입체화학적 요건에 한정되지 않고, 그리고 화합물, 그리고 이들을 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 약제는 광학적으로 순수할 수 있거나, 또는 거울상이성질체의 라세미 및 다른 혼합물, 부분입체이성질체의 다른 혼합물 등을 비롯한 다양한 입체이성질성 혼합물 중에서 한 가지일 수 있는 것으로 이해된다. 입체이성질체의 이런 혼합물은 하나 또는 그 이상의 키랄 중심에서 단일 입체화학적 형상을 포함할 수 있고, 반면 하나 또는 그 이상의 다른 키랄 중심에서 입체화학적 형상의 혼합물을 포함할 수 있는 것으로 또한 이해된다.

[0182] 유사하게, 본원에서 설명된 화합물은 기하학적 중심, 예를 들면, 시스 (cis), 트랜스 (trans), E 및 Z 이중 결합을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 발명은 임의의 특정 기하학적 이성질체 요건에 한정되지 않고, 그리고 화합물, 그리고 이들을 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 약제는 순수할 수 있거나, 또는 다양한 기하학적 이성질체 혼합물 중에서 한 가지일 수 있는 것으로 이해된다. 기하학적 이성질체의 이런 혼합물은 하나 또는 그 이상의 이중 결합에서 단일 형상을 포함할 수 있고, 반면 하나 또는 그 이상의 다른 이중 결합에서 기하학적 혼합물을 포함할 수 있는 것으로 또한 이해된다.

[0183] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 탄소 원자의 사슬을 포함하고, 이것은 선택적으로 분지된다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 각각 탄소 원자의 사슬을 포함하고, 이것은 선택적으로 분지되고, 그리고 각각, 최소한 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함한다. 알키닐은 또한 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 일정한 구체예에서, 알킬은 유리하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 제한된 길이를 갖는 것으로 더욱 이해된다. 예시적으로, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 이런 특히 제한된 길이 알킬기는 저급 알킬로서 지칭될 수 있다. 일정한 구체예에서 알케닐 및/또는 알키닐은 각각 유리하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 제한된 길이를 갖는 것으로 더욱 이해된다. 예시적으로, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 이런 특히 제한된 길이 알케닐 및/또는 알키닐기는 저급 알케닐 및/또는 알키닐로서 지칭될 수 있다. 본원에서, 더욱 짧은 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐기는 화합물에 더욱 적은 친유성을 추가할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 행동을 가질 것으로 인지된다. 본원에서 설명된 발명의 구체예에서, 각 경우에, 알킬의 열거는 본원에서 규정된 바와 같은 알킬, 그리고 선택적으로 저급 알킬을 지칭하는 것으로 이해된다. 본원에서 설명된 발명의 구체예에서, 각 경우에, 알케닐의 열거는 본원에서 규정된 바와 같은 알케닐, 그리고 선택적으로 저급 알케닐을 지칭하는 것으로 이해된다. 본원에서 설명된 발명의 구체예에서, 각 경우에, 알키닐의 열거는 본원에서 규정된 바와 같은 알키닐, 그리고 선택적으로 저급 알키닐을 지칭하는 것으로 이해된다. 예시적인 알킬, 알케닐, 그리고 알키닐기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 햅틸, 옥틸 등, 그리고 하나 또는 그 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 내포하는 상응하는 기, 또는 이들의 조합이지만 이들에 한정되지 않는다.

[0184] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 탄소 원자의 이가 사슬을 포함하고, 이것은 선택적으로 분지된다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 탄소 원자의 이가 사슬을 포함하고, 이것은 선택

적으로 분지되고, 그리고 각각, 최소한 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함한다. 알키닐렌은 또한 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 일정한 구체예에서, 알킬렌은 유리하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 제한된 길이를 갖는 것으로 더욱 이해된다. 예시적으로, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 이런 특히 제한된 길이 알킬렌 기는 저급 알킬렌으로서 지칭될 수 있다. 일정한 구체예에서, 알케닐렌 및/또는 알키닐렌은 각각 유리하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 제한된 길이를 갖는 것으로 더욱 이해된다. 예시적으로, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 비롯한 이런 특히 제한된 길이 알케닐렌 및/또는 알키닐렌 기는 저급 알케닐 및/또는 알키닐렌으로서 지칭될 수 있다. 본원에서, 더욱 짧은 알킬렌, 알케닐렌, 및/또는 알키닐렌 기는 화합물에 더욱 적은 친유성을 추가할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 행동을 가질 것으로 인지된다. 본원에서 설명된 발명의 구체예에서, 각 경우에, 알킬렌, 알케닐렌, 그리고 알키닐렌의 열거는 본원에서 규정된 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌, 그리고 알키닐렌, 그리고 선택적으로 저급 알킬렌, 알케닐렌, 그리고 알키닐렌을 지칭하는 것으로 이해된다. 예시적인 알킬 기는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, 이소프로필렌, n-부틸렌, 이소부틸렌, sec-부틸렌, 펜틸렌, 1,2-펜틸렌, 1,3-펜틸렌, 핵실렌, 헵틸렌, 옥틸렌 등이 이지만 이들에 한정되지 않는다.

[0185]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 탄소 원자의 사슬을 포함하고, 이것은 선택적으로 분지되고, 여기서 상기 사슬의 최소한 일부는 환상이다. 시클로알킬알킬은 시클로알킬의 부분집합인 것으로 이해된다. 시클로알킬은 다중환상일 수 있는 것으로 이해된다. 예시적인 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 2-메틸시클로프로필, 시클로펜틸에트-2-일, 아다만틸 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "시클로알케닐"은 탄소 원자의 사슬을 포함하고, 이것은 선택적으로 분지되고, 그리고 최소한 하나의 이중 결합을 포함하고, 여기서 상기 사슬의 최소한 일부는 환상이다. 하나 또는 그 이상의 이중 결합은 시클로알케닐의 환상 부분 및/또는 시클로알케닐의 비환상 부분 내에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 시클로알케닐알킬 및 시클로알킬알케닐은 시클로알케닐의 각 부분집합인 것으로 이해된다. 시클로알킬은 다중환상일 수 있는 것으로 이해된다. 예시적인 시클로알케닐은 시클로펜테닐, 시클로헥실에텐-2-일, 시클로헵테닐프로페닐 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 사슬 형성 시클로알킬 및/또는 시클로알케닐은 유리하게는 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>을 비롯한 제한된 길이를 갖는 것으로 더욱 이해된다. 본원에서, 시클로알킬 및/또는 시클로알케닐을 형성하는 더욱 짧은 알킬 및/또는 알케닐 사슬은 화합물에 더욱 적은 친유성을 추가할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 행동을 가질 것으로 인지된다.

[0186]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 탄소 및 최소한 하나의 헤테로원자 둘 모두를 포함하고, 그리고 선택적으로 분지되는 원자의 사슬을 포함한다. 예시적인 헤테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 일정한 변이에서, 예시적인 헤테로원자는 또한 인 및 셀레늄을 포함한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 헤테로시클릴 및 헤테로환을 비롯한 용어 "시클로헤테로알킬"은 탄소 및 최소한 하나의 헤테로원자, 예를 들면, 헤테로알킬 둘 모두를 포함하고, 그리고 선택적으로 분지되는 원자의 사슬을 포함하고, 여기서 상기 사슬의 최소한 일부는 환상이다. 예시적인 헤테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 일정한 변이에서, 예시적인 헤테로원자는 또한 인 및 셀레늄을 포함한다. 예시적인 시클로헤테로알킬은 테트라하이드로푸릴, 피롤리디닐, 테트라하이드로파라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리디닐 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0187]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 단일환상 및 다중환상 방향족 탄소고리 기를 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환될 수 있다. 본원에서 설명된 예시적인 방향족 탄소고리 기는 폐닐, 나프탈 등은 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 방향족 헤테로환상 기를 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 방향족 헤테로환상 기는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤죽사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0188]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 기 NH<sub>2</sub>, 알킬아미노, 그리고 디알킬아미노를 포함하고, 여기서 디알킬아미노 내에 2개의 알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있다, 다시 말하면, 알킬알킬아미노. 예시적으로, 아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노 등을 포함한다. 이에 더하여, 아미노가 다른 용어를 수식하거나 또는 다른 용어에 의해 수식되면, 예를 들면, 아미노알킬, 또는 아실아미노일 때, 용어 아미노의 상기 변이는 그 안에 포함되는 것으로 이해된다. 예시적으로, 아미노알킬은 H<sub>2</sub>N-알킬, 메틸아미노알킬, 에틸아미-

노알킬, 디메틸아미노알킬, 메틸에틸아미노알킬 등을 포함한다. 예시적으로, 아실아미노는 아실메틸아미노, 아실에틸아미노 등을 포함한다.

[0189] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "아미노 및 이의 유도체"는 본원에서 설명된 바와 같은 아미노, 그리고 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 헤테로알킬아미노, 헤테로알케닐아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알케닐아미노, 시클로헤테로알킬아미노, 시클로헤테로알케닐아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 아릴알케닐아미노, 아릴알키닐아미노, 헤테로아릴아미노, 헤�테로아릴알킬아미노, 헤테로아릴알케닐아미노, 헤�테로아릴알키닐아미노, 아실아미노 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다. 용어 "아미노 유도체"는 또한, 요소, 카바메이트 등을 포함한다.

[0190] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "히드록시 및 이의 유도체"는 OH, 그리고 알킬옥시, 알케닐옥시, 헤테로알킬옥시, 헤테로알케닐옥시, 헤테로알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 시클로헤테로알킬옥시, 시클로헤테로알케닐옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알케닐옥시, 아릴알키닐옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤�테로아릴알케닐옥시, 헤�테로아릴알키닐옥시, 아실옥시 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다. 용어 "히드록시 유도체"는 또한, 카바메이트 등을 포함한다.

[0191] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "티오 및 이의 유도체"는 SH, 그리고 알킬티오, 알케닐티오, 알키닐티오, 헤테로알킬티오, 헤테로알케닐티오, 헤�테로알키닐티오, 시클로알킬티오, 시클로알케닐티오, 시클로헤테로알킬티오, 시클로溷테로알케닐티오, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴알케닐티오, 아릴알키닐티오, 헤테로아릴티오, 헤�테로아릴알킬티오, 헤�테로아릴알케닐티오, 헤�테로아릴알키닐티오, 아실티오 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다. 용어 "티오 유도체"는 또한, 티오카바메이트 등을 포함한다.

[0192] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "아실"은 포르밀, 그리고 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 헤테로알킬카르보닐, 헤테로알케닐카르보닐, 헤테로알키닐카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 시클로알케닐카르보닐, 시클로알키닐카르보닐, 시클로溷테로알케닐카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 아릴알케닐카르보닐, 아릴알키닐카르보닐, 헤테로아릴알킬카르보닐, 헤�테로아릴알케닐카르보닐, 헤�테로아릴알키닐카르보닐, 아실카르보닐 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다.

[0193] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "카르보닐 및 이의 유도체"는 기 C(0), C(S), C(NH) 및 이들의 치환된 아미노 유도체를 포함한다.

[0194] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "카르복실산 및 이의 유도체"는 기 CO<sub>2</sub>H 및 이의 염, 그리고 이의 에스테르 및 아미드, 그리고 CN을 포함한다.

[0195] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "술핀산 또는 이의 유도체"는 SO<sub>2</sub>H 및 이의 염, 그리고 이의 에스테르 및 아미드를 포함한다.

[0196] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "술폰산 또는 이의 유도체"는 SO<sub>3</sub>H 및 이의 염, 그리고 이의 에스테르 및 아미드를 포함한다.

[0197] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "술포닐"은 알킬술포닐, 알케닐술포닐, 알키닐술포닐, 헤테로알킬술포닐, 헤테로알케닐술포닐, 헤테로알키닐술포닐, 시클로알킬술포닐, 시클로알케닐술포닐, 시클로溷테로알킬술포닐, 시클로溷테로알케닐술포닐, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 아릴알케닐술포닐, 아릴알키닐술포닐, 헤테로아릴술포닐, 헤�테로아릴알킬술포닐, 헤�테로아릴알케닐술포닐, 헤�테로아릴알키닐술포닐, 아실술포닐 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다.

[0198] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "히드록실아미노 및 이의 유도체"는 NHOH, 그리고 알킬옥실NH, 알케닐옥실NH, 알키닐옥실NH, 헤테로알킬옥실NH, 헤테로알케닐옥실NH, 헤테로알키닐옥실NH, 시클로알킬옥실NH, 시클로알케닐옥실NH, 시클로溷테로알킬옥실NH, 시클로溷테로알케닐옥실NH, 아릴옥실NH, 아릴알킬옥실NH, 아릴알케닐옥실NH, 아릴알키닐옥실NH, 헤테로아릴옥실NH, 헤�테로아릴알킬옥실NH, 헤�테로아릴알케닐옥실NH, 아실옥시NH 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환된다.

[0199] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "히드라지노 및 이의 유도체"는 알킬NHNH, 알케닐NHNH, 알키닐NHNH, 헤테로알킬NHNH, 헤테로알케닐NHNH, 헤테로알키닐NHNH, 시클로알킬NHNH, 시클로알케닐NHNH, 시클로溷테로알킬NHNH, 시클로溷테로알케닐NHNH, 아릴NHNH, 아릴알킬NHNH, 아릴알케닐NHNH, 아릴알키닐NHNH, 헤테로아릴NHNH, 헤�테로아릴알킬NHNH, 헤�테로아릴알케닐NHNH, 헤�테로아릴알키닐NHNH, 아실NHNH 등을 포함하고, 이들은 각각 선택적으로 치환

된다.

[0200] 본원에서 이용된 바와 같은 용어 "선택적으로 치환된"은 선택적으로 치환되는 라디칼 상에서 다른 기능기로 수소 원자의 대체를 포함한다. 이런 다른 기능기는 아미노, 히드록실, 할로, 티올, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 니트로, 술폰산 및 이의 유도체, 카르복실산 및 이의 유도체 등을 예시적으로 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 예시적으로, 아미노, 히드록실, 티올, 알킬, 할로알킬, 헤�테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 및/또는 술폰산 중에서 한 가지가 선택적으로 치환된다.

[0201] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된 아릴" 및 "선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤�테로아릴 상에서 다른 기능기로 수소 원자의 대체를 포함한다. 이런 다른 기능기는 아미노, 히드록시, 할로, 티오, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤�테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤�테로아릴헤테로알킬, 니트로, 술폰산 및 이의 유도체, 카르복실산 및 이의 유도체 등을 예시적으로 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 예시적으로, 아미노, 히드록시, 티오, 알킬, 할로알킬, 헤�테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 및/또는 술폰산 중에서 한 가지가 선택적으로 치환된다.

[0202] 예시적인 치환체는 라디칼  $-(\text{CH}_2)_x \text{Z}^X$ 를 포함하지만 이에 한정되지 않고, 여기서  $x$ 는 0 내지 6의 정수이고, 그리고  $\text{Z}^X$ 는 할로겐, 히드록시,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알카노일옥시를 비롯한 알카노일옥시, 선택적으로 치환된 아로일옥시,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬을 비롯한 알킬,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알콕시를 비롯한 알콕시,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  시클로알킬을 비롯한 시클로알킬,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  시클로알콕시를 비롯한 시클로알콕시,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  알케닐을 비롯한 알케닐,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  알키닐을 비롯한 알키닐,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  할로알킬을 비롯한 할로알킬,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  할로알콕시를 비롯한 할로알콕시,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  할로시클로알킬을 비롯한 할로시클로알킬,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  할로시클로알콕시를 비롯한 할로시클로알콕시, 아미노,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬아미노, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬)( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬)아미노, 알킬카르보닐아미노,  $\text{N}-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬)알킬카르보닐아미노, 아미노알킬,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬아미노알킬, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬)( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬)아미노알킬, 알킬카르보닐아미노알킬,  $\text{N}-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬)알킬카르보닐아미노알킬, 시아노, 그리고 니트로에서 선택되거나; 또는  $\text{Z}^X$ 는  $-\text{CO}_2\text{R}^4$  및  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 에서 선택되고, 여기서  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ , 그리고  $\text{R}^6$ 은 각각 독립적으로 각 발생에서 수소,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬, 아릴- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬 및 헤테로아릴- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬에서 선택된다.

[0203] 본원에서 이용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 일반적으로, 생물학적 시스템에 투여될 때, 하나 또는 그 이상의 자발적 화학 반응(들), 효소-촉매된 화학 반응(들), 및/또는 물질대사 화학 반응(들), 또는 이들의 조합의 결과로서 생물학적으로 활성 화합물을 산출하는 임의의 화합물을 지칭한다. 생체내에서, 전구약물은 더욱 약리학적으로 활성 약물을 해방시키거나 또는 재생하기 위해 생체내에서 효소 (가령, 에스테르분해효소, 아미다아제, 포스파타아제 등), 단순한 생물화학, 또는 다른 과정에 의해 전형적으로 행동된다. 이러한 활성화는 전구약물의 투여 전에, 이후에, 또는 동안 숙주에 투여되는 내인성 숙주 효소 또는 비-내인성 효소의 작용을 통해 일어날 수 있다. 전구약물 이용의 추가 상세는 U.S. 특허 번호 5,627,165에서 설명된다. 전구약물은 목적, 예를 들면, 표적화된 전달, 안전성, 안정성 등이 달성되자마자 본래 약물로 유리하게 전환되고, 그 이후에 전구약물을 형성하는 기의 방출된 잔류물의 차후 급속한 제거가 이어지는 것으로 인지된다.

[0204] 전구약물은 화합물 상에 존재하는 하나 또는 그 이상의 기능기, 예를 들면,  $-\text{OH}-$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NR}_2$ 로 생체내에서 궁극적으로 개열하는 기를 부착함으로써 본원에서 설명된 화합물로부터 제조될 수 있다. 예시적인 전구약물은 카르복실산염 에스테르 (여기서 기는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 뿐만 아니라 히드록실, 티올 및 아민의 에스테르 (여기서 부착된 기는 아실 기, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 인산염 또는 황산염을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 활성 에스테르로서 또한 지칭되는 예시적인 에스테르는 1-인다닐,  $\text{N}$ -옥시숙신이미드; 아실옥시알킬 기, 예를 들면, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸,  $\beta$ -아세톡시에틸,  $\beta$ -피발로일옥시에틸, 1-(시클로헥실카르보닐옥시)프로프-1-일, (1-아미노에틸)카르보닐옥시메틸 등; 알콕시카르보닐옥시알킬 기, 예를 들면, 에톡시카르보닐옥시메틸,  $\alpha$ -에톡시카르보닐옥시에틸,  $\beta$ -에톡시카르보닐옥시에틸 등; 디-저급 알킬아미노 알킬 기, 예를 들면, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸, 디에틸아미노메틸, 디에틸아미노에틸 등을 비롯한 디알킬아미노알킬 기; 2-(알콕시카르보닐)-2-알케닐 기, 예를 들면, 2-(이소부톡시카르보닐) 펜트-2-에닐, 2-(에톡시카르보닐)부트-2-에닐 등; 그리고 락톤

기, 예를 들면, 프탈리딜, 디메톡시프탈리딜 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0205] 게다가 예시적인 전구약물은 본원에서 설명된 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 증가시키는 기능을 하는 화학적 모이어티, 예를 들면, 아미드 또는 인 기를 내포한다. 아미노 기에 대한 추가 예시적인 전구약물은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: ( $C_3-C_{20}$ )알카노일; 할로- $(C_3-C_{20})$ 알카노일; ( $C_3-C_{20}$ )알케노일; ( $C_4-C_7$ )시클로알카노일; ( $C_3-C_6$ )-시클로알킬( $C_2-C_{16}$ )알카노일; 선택적으로 치환된 아로일, 예를 들면, 치환되지 않은 아로일 또는 할로겐, 시아노, 트리플루오로메탄술포닐옥시, ( $C_1-C_3$ )알킬 및 ( $C_1-C_3$ )알콕시로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3개 치환체에 의해 치환된 아로일, 이를 치환체는 각각 1 내지 3개 할로겐 원자 중에서 하나 또는 그 이상으로 선택적으로 더욱 치환되고; 선택적으로 치환된 아릴( $C_2-C_{16}$ )알카노일 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴( $C_2-C_{16}$ )알카노일, 예를 들면, 치환되지 않거나 또는 할로겐, ( $C_1-C_3$ )알킬 및 ( $C_1-C_3$ )알콕시로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3개 치환체에 의해 치환되는 아릴 또는 헤�테로아릴 라디칼, 이를 치환체는 각각 1 내지 3개 할로겐 원자로 선택적으로 더욱 치환되고; 그리고 헤�테로아릴 모이어티 내에 O, S 및 N에서 선택되는 1 내지 3개 헤테로원자 및 알카노일 모이어티 내에 2 내지 10개 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴알카노일, 예를 들면, 치환되지 않거나 또는 할로겐, 시아노, 트리플루오로메탄술포닐옥시, ( $C_1-C_3$ )알킬 및 ( $C_1-C_3$ )알콕시로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3개 치환체에 의해 치환되는 헤�테로아릴 라디칼, 이를 치환체는 각각 1 내지 3개 할로겐 원자로 선택적으로 더욱 치환된다. 예시된 기는 예시적이고, 완전하지 않으며, 전통적인 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0206] 전구약물 그들 자체는 유의미한 생물학적 활성을 소유할 수 없을 수도 있지만, 그 대신에 생물학적으로 활성이거나 또는 생물학적으로 활성 화합물의 전구체인 본원에서 설명된 화합물을 생산하기 위한 생체내 투여 후, 하나 또는 그 이상의 자발적 화학 반응(들), 효소-촉매된 화학 반응(들), 및/또는 물질대사 화학 반응(들), 또는 이들의 조합을 겪는 것으로 이해된다. 하지만, 일부 경우에, 전구약물은 생물학적으로 활성인 것으로 인지된다. 전구약물은 종종, 향상된 경구 생체이용률, 약력학적 반감기 등을 통해 약물 효력 또는 안전성을 향상시키는데 역할을 하는 것으로 또한 인지된다. 전구약물은 또한, 바람직하지 않은 약물 성질을 단순히 차폐하거나 또는 약물 전달을 향상시키는 기를 포함하는 본원에서 설명된 화합물의 유도체를 지칭한다. 가령, 하나 또는 그 이상의 본원에서 설명된 화합물은 임상적 약물 적용에서 약리학적, 제약학적, 또는 약동학적 장벽이 될 수 있는 바람직하지 않은 성질, 예를 들면, 낮은 경구 약물 흡수, 부위 특이성의 결여, 화학적 불안정, 독성, 그리고 불량한 환자 용인 (나쁜 뒷맛, 냄새, 주사 부위에서 통증 등) 등이 유리하게는 차단되거나 또는 최소화되는 것을 전시할 수 있다. 본원에서, 전구약물, 또는 가역성 유도체를 이용한 다른 전략은 약물의 임상적 적용의 최적화에서 유용할 수 있는 것으로 인지된다.

[0207] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "이탈 기"는 친핵체가 원자 상에 친전자성 부위에 부가될 수 있도록, 자신이 부착되는 원자 상에 친전자성 부위를 산출하는 반응성 기능기를 지칭한다. 예시적인 이탈 기는 할로겐, 선택적으로 치환된 폐놀, 아실옥시 기, 술폰옥시 기 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이런 이탈 기는 알킬, 아실 등 상에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 이런 이탈 기는 또한, 예로서, 이탈 기가 아실 상에 존재할 때 본원에서 활성화 기로서 지칭될 수 있다. 이에 더하여, 전통적인 펩티드, 아미드, 그리고 에스테르 연계 작용제, 예를 들면, 하지만 제한 없이 PyBop, BOP-C1, BOP, 펜타플루오로페놀, 이소부틸클로로포름산염 등은 카르보닐 기 상에 본원에서 규정된 바와 같은 이탈 기를 포함하는 다양한 중간체를 형성한다.

[0208] 본원에서 개시된 모든 경우에서, 임의의 변수에 대한 정수의 범위의 열거는 언급된 범위, 상기 범위 내에 모든 개별 구성원, 그리고 상기 변수에 대한 모든 가능한 부분범위를 설명하는 것으로 이해된다. 가령,  $n \geq 0$  내지 8의 정수라는 언급은 상기 범위, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 개별 값 및 선별가능 값, 예를 들면,  $n = 0$ , 또는  $n = 1$ , 또는  $n = 2$ , 기타 등을 설명한다. 이에 더하여,  $n \geq 0$  내지 8의 정수라는 언급은 또한, 각각의 모든 부분범위를 설명하고, 이들은 각각 추가 구체예의 기초일 수 있다, 예를 들면,  $n = 1$  내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 2 내지 8, 2 내지 7, 1 내지 3, 2 내지 4, 기타 등을 정수이다.

[0209] 본원에서 이용된 바와 같이, 화학 반응을 지칭할 때 용어 "치료하는", "접촉시키는" 또는 "반응시키는"은 일반적으로, 화학적 변환 또는 화학 반응이 발생하고, 및/또는 지정된 및/또는 원하는 산물을 생산하도록 허용하는 적절한 조건 하에 2개 또는 그 이상 시약을 첨가하거나 또는 혼합하는 것을 의미한다. 지정된 및/또는 원하는 산물을 생산하는 반응은 초기에 첨가되었던 2가지 시약의 조합으로부터 반드시 직접적으로 발생할 필요는 없는 것으로 이해된다. 다시 말하면, 지정된 및/또는 원하는 산물의 형성을 궁극적으로 야기하는 혼합물에서 생산되는 하나 또는 그 이상의 중간체가 있을 수 있다.

[0210]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 일반적으로, 특정된 양에서 특정된 성분을 포함하는 임의의 산물을 뿐만 아니라 특정된 양에서 특정된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 발생하는 임의의 산물을 지칭한다. 본원에서 설명된 조성물은 본원에서 설명된 단리된 화합물로부터 또는 본원에서 설명된 화합물의 염, 용액, 수화물, 용매화합물 및 다른 형태로부터 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 이들 조성물은 본원에서 설명된 화합물의 다양한 무정형, 비-무정형, 부분적으로 결정형, 결정형, 및/또는 다른 형태학적 형태로부터 제조될 수 있는 것으로 또한 이해된다. 이들 조성물은 본원에서 설명된 화합물의 다양한 수화물 및/또는 용매화합물로부터 제조될 수 있는 것으로 또한 이해된다. 따라서, 본원에서 설명된 화합물을 언급하는 이런 제약학적 조성물은 본원에서 설명된 화합물의 다양한 형태학적 형태 및/또는 용매화합물 또는 수화물 형태 각각, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것으로 이해된다. 이에 더하여, 이들 조성물은 본원에서 설명된 화합물의 다양한 공동-결정으로부터 제조될 수 있는 것으로 이해된다.

[0211]

예시적으로, 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 본원에서 설명된 화합물, 또는 이들을 내포하는 조성물은 본원에서 설명된 방법에 적절한 임의의 전통적인 약형에서 치료 효과량으로 조제될 수 있다. 본원에서 설명된 화합물, 또는 이런 제제를 비롯하여 이들을 내포하는 조성물은 공지된 절차를 활용하여, 본원에서 설명된 방법을 위한 매우 다양한 전통적인 루트에 의해, 그리고 매우 다양한 약형에서 투여될 수 있다 (전반적으로, Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, (21<sup>st</sup> ed., 2005)를 참조한다).

[0213]

\*본원에서 이용된 바와 같은 용어 "치료 효과량"은 치료되는 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 약용 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 제약학적 작용제의 양을 지칭한다. 한 양상에서, 치료 효과량은 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비율에서 질환 또는 질환의 증상을 치료하거나 또는 경감할 수 있는 양이다. 하지만, 본원에서 설명된 화합물 및 조성물의 전체 일일 용법은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료적으로-유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 이런 장애의 심각도; 이용된 특정한 화합물의 활성; 이용된 특정한 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이; 이용된 특정한 화합물의 투여 시간, 투여 루트 및 배출 속도; 치료의 지속 기간; 이용된 특정한 화합물과 협동으로 또는 동시적으로 이용된 약물; 그리고 평균적인 기술의 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에게 널리 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0214]

치료 효과량은 단일요법 또는 복합 요법을 지칭하는 지에 상관없이, 본원에서 설명된 화합물 중에서 하나 또는 그 이상의 투여 동안 발생할지도 모르는 임의의 독성, 또는 다른 바람직하지 않은 부작용에 관하여 유리하게 선별되는 것으로 또한 인지된다. 게다가, 본원에서 설명된 공동요법은 이런 독성, 또는 다른 바람직하지 않은 부작용을 보여주는 화합물의 더욱 낮은 용량의 투여를 허용할 수 있는 것으로 인지되고, 여기서 이들 더욱 낮은 용량은 공동요법의 부재에서 만약 그렇지 않으면 투여될 때보다 독성의 역치 미만이거나 또는 치료적 원도우에서 더욱 낮다.

[0215]

본원에서 설명된 예시적인 용량 및 투약 프로토콜에 더하여, 본원에서 설명된 화합물 중에서 임의의 한 가지 또는 이들의 혼합물의 효과량은 공지된 기술의 이용에 의해 및/또는 유사한 환경 하에 획득된 결과를 관찰함에 의해 담당 진단자 또는 의사에 의해 쉽게 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 효과량 또는 용량을 결정하는데 있어서, 인간을 비롯한 포유동물의 종, 이의 크기, 연령 및 전반적인 건강, 관련된 특정한 질환 또는 장애, 질환 또는 장애의 침범 또는 심각도의 정도, 개별 환자의 반응, 투여된 특정 화합물, 투여 방식, 투여된 제조물의 생체 이용률 특징, 선별된 투약 섭생, 병용 약제의 이용, 그리고 다른 유관한 환경을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다수의 인자가 담당 진단자 또는 의사에 의해 고려된다.

[0216]

청구된 조합의 각 화합물의 용량은 투여 방법, 치료되는 질환, 질환의 심각도, 질환이 치료되거나 예방되는 지의 여부, 그리고 치료되는 개인의 연령, 체중 및 건강을 비롯한 여러 인자에 의존한다. 추가적으로, 특정 환자에 대한 약제유전체학 (치료제의 약동학적, 약력학적 또는 효력 프로필에 대한 유전자형의 효과) 정보가 이용된 용량에 영향을 줄 수 있다.

[0217]

본원에서 설명된 방법에서, 공동투여, 또는 조합의 개별 성분은 동시기에, 동시에, 순차적으로, 별도로 또는 단일 제약학적 제제에서 임의의 적절한 수단에 의해 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 공동투여된 화합물 또는 조성물이 별개의 약형에서 투여되는 경우에, 각 화합물에 대해 하루에 투여되는 용량의 숫자는 동일하거나 상이할 수 있다. 이들 화합물 또는 조성물은 동일하거나 상이한 투여 루트를 통해 투여될 수 있다. 이들 화합물 또는 조성물은 동시적 또는 교대적 섭생에 따라, 요법의 코스 동안 동일하거나 상이한 횟수에서, 분할된 또는 단일

형태에서 동시에 투여될 수 있다.

[0218] 본원에서 이용된 바와 같은 용어 "투여하는"은 경구 (po), 정맥내 (iv), 근육내 (im), 피하 (sc), 경피, 흡입, 협축, 눈, 설하, 질, 직장 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 본원에서 설명된 화합물 및 조성물을 숙주 동물에 도입하는 모든 수단을 포함한다. 본원에서 설명된 화합물 및 조성물은 전통적인 비독성 제약학적으로-허용되는 담체, 어쥬번트, 및/또는 운반제를 내포하는 단위 약형 및/또는 제제에 담겨 투여될 수 있다.

[0219] 본원에서 설명된 화합물의 제약학적 조성물을 만드는데 있어서, 본원에서 설명된 다양한 형태 중에서 한 가지에서 하나 또는 그 이상의 화합물의 치료 효과량은 하나 또는 그 이상의 부형제와 혼합되거나, 하나 또는 그 이상의 부형제에 의해 희석되거나, 또는 캡슐, 향주머니, 페이퍼, 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 이런 담체 내에 에워싸일 수 있다. 부형제는 희석제로서 역할을 할 수 있고, 그리고 고체, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있는데, 이들은 활성 성분에 대한 운반제, 담체 또는 배지로서 행동한다. 따라서, 제제 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 향주머니, 교감, 엘리시르, 혼탁액, 유제, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 배지에서), 연고, 연성과 경성 젤라틴 캡슐, 좌약, 무균 주사가능 용액, 그리고 무균 포장된 분말의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 선별된 용량 및 약형에 따라, 약 0.1%에서부터 약 99.9%까지 어딘가의 활성 성분을 내포할 수 있다.

[0220] 본원에서 이용된 바와 같은 용어 "길항제"는 완전한 또는 부분적인 길항제를 지칭한다. 비록 임의의 내재성 활성의 부분적인 길항제가 유용할 수 있긴 하지만, 부분적인 길항제는 최소한 약 50% 길항제 효과, 또는 최소한 약 80% 길항제 효과를 예시적으로 보여준다. 상기 용어는 또한, 하나 또는 그 이상의 바소프레신 수용체의 완전한 길항제인 화합물을 포함한다. 본원에서 설명된 예시적인 방법은 바소프레신 수용체 길항제의 치료 효과량을 필요로 하는 것으로 인지된다; 이런 이유로, 하나 또는 그 이상의 바소프레신 수용체에서 부분 길항작용을 전시하는 화합물은 바소프레신 또는 바소프레신 효현체의 효과를 저해하는 충분한 길항제 활성을 전시하기 위해 더욱 높은 용량에서 투여될 수 있다.

[0221] 본원에서 설명된 하나 또는 그 이상의 화합물을 이용하여 신경변성 질환의 하나 또는 그 이상의 효과를 치료하거나 또는 개선하기 위한 본원에서 설명된 화합물, 조성물 및 방법의 효과적인 이용은 질환의 동물 모형, 예를 들면, 뮤린, 개, 돼지, 그리고 비인간 영장류 동물 모형에 기초될 수 있다. 가령, 인간에서 신경변성 질환은 가능 상실, 및/또는 증상의 발달에 의해 특징화될 수 있는 것으로 이해되고, 이들은 각각 동물, 예를 들면, 생쥐, 그리고 다른 대용 시험 동물에서 유도될 수 있다. 특히 본원에서 설명된 생쥐 모형은 본원에서 설명된 치료 효과량을 결정하기 위해, 본원에서 설명된 치료 방법 및 제약학적 조성물을 평가하는데 이용될 수 있다.

[0222] 본원에서 인용된 각 공보는 본원에 참조로서 편입된다.

[0223] 다음 실시예는 본 발명의 특정한 구체예를 더욱 예증한다; 하지만, 다음의 예시적인 실시예는 어떤 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하다.

[0224] 실시예

[0225] 방법 실시예

[0226] 실시예. 인간 바소프레신 V<sub>1a</sub> 수용체 결합 검정. CHO 세포에서 인간 V<sub>1a</sub> 수용체를 발현하는 세포주 (이후 hV<sub>1a</sub> 세포주로서 지칭됨)는 Dr. Michael Brownstein, NIMH, Bethesda, MD, USA로부터 획득되었다. hV<sub>1a</sub> cDNA 서열은 Thibonnier et al., Journal of Biological Chemistry, 269, 3304-3310 (1994)에 의해 설명되고, 그리고 발현 방법은 Morel et al. (1992)에 의해 설명된 바와 동일하였다. hV<sub>1a</sub> 세포주는 10% 소 태아 혈청 및 250ug/ml G418을 포함하는 알파-MEM (Gibco, Grand Island, NY, USA)에서 성장되었다. 경쟁적 결합 분석을 위해, hV<sub>1a</sub> 세포는 합류 플라스크로부터 1:10 희석에서 6-웰 배양 평판 내로 도말되고, 그리고 최소한 2 일 동안 배양에 유지되었다. 배양 배지는 이후 제거되고, 세포는 2ml 결합 완충액 (25mM Hepes, 0.25% BSA, 1x DMEM, pH = 7.0)으로 세척되었다. 각 웰에, 1nM <sup>3</sup>H-AVP를 내포하는 990 μl 결합 완충액이 첨가되었고, 그리고 그 이후에, DMSO에서 용해된 10 μl 계열 희석된 실시예 화합물이 첨가되었다. 모든 배양은 삼중으로 진행되었고, 그리고 용량-저해 곡선은 IC<sub>50</sub>을 포괄하는 시험 작용제의 전체 결합 (DMSO) 및 5가지 농도 (0.1, 1.0, 10, 100, 그리고 1000 nM)로 구성되었다. 100 nM 차가운 AVP (Sigma)가 비특이적 결합을 사정하는데 이용되었다. 세포는 37 °C에서 45 분 동안 배양되었고, 검정 혼합물을 제거되었고, 그리고 각 웰은 PBS (pH = 7.4)로 3회 세척되었다. 1ml 2% SDS가 웰마다 첨가되었고, 그리고 평판은 30 분 동안 가만히 두었다. 웰 내에 전체 내용물은 신틸레이션 바이알로 이전되었다. 각 웰은 0.5ml PBS로 행굼되었고, 이것은 이후, 상응하는 바이알에 첨가되었다. 신틸레이션 유체

(Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia)가 이후, 바이알마다 3ml에서 첨가되었다. 표본은 액체 섬광 계수기 (Beckman LS3801)에서 계수되었다. IC<sub>50</sub> 값은 Prism 곡선 적합 소프트웨어에 의해 계산되었다.

[0227] DMSO에서 용해된 전술한 실시예에서 예시된 모든 알칸디오익산 에스테르 및 아미드가 이러한 검정에서 시험되었 다. 결합 곡선은 Thibonnier et al. (1994)에 의해 설명된 방법에 따라 산출되었다. [<sup>3</sup>H]-AVP가 hV1a 세포 배양 액에 첨가되었고, 그 이후에 각 시험 화합물의 10-배 희석이 이어졌다. 모든 활성 화합물은 인간 V<sub>1a</sub> 수용체를 발현하는 CHO 세포 (hV1a 세포주)에서 V<sub>1a</sub> 수용체에 높은 친화성 결합의 특징적인 IC<sub>50</sub> 및 K<sub>i</sub> 값으로 용량 의존성 경쟁적 결합 곡선을 보여주었다. 가령, 실시예 225 (AVN251)는 IC<sub>50</sub> (1.86–2.13 nM) 및 K<sub>i</sub> (1.14–1.30 nM) 값으로 용량 의존성 경쟁적 결합 곡선을 보여주었다.

[0228] 예시적인 화합물에 대한 결합 친화성 (IC<sub>50</sub>) 및 저해 상수 (K<sub>i</sub>)는 다음의 표에서 도시된다.

실시예	V <sub>1a</sub> 결합 친화성 IC <sub>50</sub> (nM)	V <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> (nM)
18	35	-
19	35	-
20	35	-
35	1.9	1.17
37	5.5	3.39
38	< 25	85
39	23	13.3
40	11	6.5
41	< 20	18.2
42	< 20	26.4
42A	1.77	1.17
44	3.1	1.89
47	~ 50	-
59	< 100	-
63	1.84	1.13
66	~ 50	-
77	< 100	-
78	< 100	-
81	< 100	-
82	< 50	5.12
85	5.87	3.6
86A	9.79	6
87	15	-
88	2.4	1.45
91	3.24	1.99
95	1.76	1.08
96	4.35	2.66
100	< 100	-
101	~ 100	-
102	< 100	-
103	0.81	0.49
104	1.85	1.13
106	~ 100	-
107	< 50	-
108	~ 100	-
109	~ 100	-
110	0.49	0.27

실시예	V <sub>1a</sub> 결합 친화성 IC <sub>50</sub> (nM)	V <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> (nM)
215	0.61	0.38
216	1.83	1.12
217	3.17	1.94
218	7.7	4.7
219	0.63	0.39
220	5.3	3.26
221	5.1	3.1
221A	2.71	1.66
221B	0.59	0.36
221C	3	1.84
221D	2.41	1.48
221E	20.2	12.4
221F	1.7	1.04
221G	1.5	0.93
221H	4	2.5
221I	12	7.4
221K	~ 5	-
221O	8.4	5.1
221P	1.7	1.1
221Q	18.1	11.1
221R	5.13	3.14
221S	5.03	3.08
221X	11.6	7.2
221Y	7.6	4.7
221AB	< 10	-
221AC	< 10	-
221AD	~ 50	-
221AE	~ 50	-
221AI	~ 50	-
221AL	~ 100	-
221AM	-	2.7
221AP	-	3.8
221AO	~ 100	-
221AQ	~ 50	-
221AS	~ 20	-
221AX	83	51
221AY	~ 30	-

[0229]

실시예	$V_{1a}$ 결합 친화성 $IC_{50}$ (nM)	$V_{1a} K_i$ (nM)
111	1.31	0.82
112	1.34	0.8
120	0.75	0.46
120A	16.2	9.9
120B	2.93	1.79
120E	3.2	1.95
120H	2.75	1.68
132D	6.3	3.9
132F	4.8	3
133	2.43	1.49
134A	12.9	7.9
134B	44.8	27.5
134C	9.1	5.58
134G	6	3.7
134J	5.29	3.25
135	~ 50	-
136	11	33
137	17	10.5
138	21	13
139	9.5	5.84
172	4.5	2.78
173	< 100	-
174	1.46	0.89
175	4.56	2.79
176	0.61	0.38
177	0.67	0.41
178	< 50	-
179	0.81	0.51
180	0.33	0.2
181	< 50	-
182	1.52	0.93
183	< 10	-
184	< 10	-
185	1.27	0.82

실시예	$V_{1a}$ 결합 친화성 $IC_{50}$ (nM)	$V_{1a} K_i$ (nM)
221BD	2.7	1.66
221BI	56	35
222	1.83	1.13
224 (SRX246) (AVN246)	0.49	0.3
225 (SRX251) (AVN251)	1.08	0.66
225-HCl	-	1.36
225-MeI	4.8	3
226	0.49	0.3
227	11	6.71
228	13.6	8.35
229	1.53	0.94
230	7.07	4.33
230F	~ 100	-
230L	12.7	7.8
231	6.12	3.75
232	1.37	0.84
232D	2.04	1.25
232E (SRX296) (AVN296)	0.28	0.17
233 (SRX228) (AVN228)	0.56	0.34
233A	-	11.6
234	2.37	1.45
234A	8.6	5.25
235	37	23
236	1.68	1.03
236A	9	5.5
238	0.11	0.07
239	6.6	4
240	25	15.5
241	2.0	1.24
242	2.2	1.36
243	0.5	0.3
244	3.4	2.1
245	1.1	0.68
246	2.1	1.3

실시예	V <sub>1a</sub> 결합 친화성 IC <sub>50</sub> (nM)	V <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> (nM)
186	< 10	-
187	1	0.66
188	7.26	4.45
189	1.7	1.04
190	0.88	0.54
191	2.92	1.79
192	< 10	-
193	1.17	0.72
194	< 100	-
195	< 50	-
196	< 100	-
198	~ 100	-
199	< 10	-
200	5.08	3.11
201	10.5	6.43
203	2.46	1.5
204	6	3.7
205	0.34	0.21
206	1.58	0.97
207	4.48	2.74
208	16.3	10
209	16	9.8
210	29.5	18.1
211	5.37	3.29
212	0.95	0.58
213	0.78	0.48
214	1.86	1.14

실시예	V <sub>1a</sub> 결합 친화성 IC <sub>50</sub> (nM)	V <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> (nM)
247	0.6	0.39
248	5.3	3.3
249	1.7	1
250	6.5	4
251	0.5	0.3
252	1.8	1.1
253	9.5	5.8
254	10	6.2
255	1.9	1.2
256	2.8	1.7
266 (SRX576) (AVN576)	1.8	1.1
559	0.12	0.073
594	-	19
597	6.2	3.8
599	1.2	0.73
600	14.4	8.8
601	1	0.62
606	0.53	0.32
617	-	0.69
623	-	0.85
626	-	0.27
670	-	3.1
672	-	1.1
677	-	3
682	-	0.9
778	-	0.63

[0231]

실시예. 인간 바소프레신 V<sub>1b</sub> 수용체-발현 세포. 인간 바소프레신 수용체 1b (hV1b) cDNA (참조: Lolait et al., "Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 92:6783-7 (1995); de Keyzer et al., "Cloning and characterization of the human V3(V1b) pituitary vasopressin receptor" FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto et al., "Molecular cloning 및 functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor" J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994))는 EcoR1 부위에서 포유류 세포 발현 벡터 PCI-neo (Promega) 내로 삽입되었다. hV1b cDNA를 운반하는 재조합 플라스미드는 형질전환된 대장균 (*E. coli*) 클론으로부터 확인되고 중국 햄스터 난소 세포 (CHO-K1, ATCC)의 형질감염에 이용되었다. 2 마이크로그램의 hV1b 수용체 DNA가 Fugene-6 매개된 형질감염 기술 (Boehringer Mannheim)을 이용하여, 6-웰 평판에서 배양된 10<sup>5</sup> CHO 세포 내로 도입되었다. 24 시간 형질감염후, 세포는 이후, 배양 배지에 보충된 G-418 (0.25mg/ml)의 선별 하에 배양되었다. 3 일 후, 96-웰 평판에서 단일 세포 클론을 획득하기 위한 제한된 희석이 수행되었다. 2-주의 성장 기간 후, 단일클론은 2 세트의 12-웰 평판으로 확대되었다. 합류점이 도달되었을 때, 1 세트의 웰이 삼중수소-표지화된 아르기닌-바소프레신 (NEN)에 결합하는 그들의 능력에 대해 검정되었다. 선별검사된 60개 클론 중에서 9개 양성 클론이 초기에 확인되었고, 그리고 가장 높은 AVP 결합을 나타내는 클론은 hV1b 친화성 선별검사를 위해 영구적인 세포주로서 저장되었다.

[0233]

실시예. 인간 또는 쥐 바소프레신 V<sub>1b</sub> 세포-기초된 수용체 결합 검정. V1b 세포주 (인간 또는 쥐 V<sub>1b</sub> 수용체를 발현하는 세포)는 75 cm<sup>2</sup> 플라스크에서 10% 소 태아 혈청 및 250ug/ml G418으로 보충된 알파-MEM 배지 (Gibco, Grand Island, NY)에서 성장되었다. 경쟁적 결합 분석을 위해, hV1b 세포는 제조업체의 프로토콜에 따라서, 효소-없는, PBS 기초된 세포 해리 용액 (Specialty Media, Phillipburg, NJ)으로 해리되었다. 세포는 18개 평

판에 대해 1개 플라스크의 비율에서 12-웰 배양 평판 내로 도말되고 (비율은 합류의 정도에 따라 조정되어야 한다), 그리고 2-3 일 동안 배양에 유지되었다. 배양 배지는 이후 제거되고, 세포는 실온에서 2ml 결합 완충액 (25mM Hepes, 0.25% BSA, 1x DMEM, pH=7.0)으로 1회 세척되었다. 각 웰에, 1nM <sup>3</sup>H-AVP를 내포하는 990ul 결합 완충액이 첨가되었고, 그리고 그 이후에, DMSO에서 용해된 10ul 계열 희석된 시험 화합물 또는 차가운 AVP가 첨가되었다. 모든 배양은 삼중으로 진행되었고, 그리고 용량-저해 곡선은 IC50을 포함하는, 시험 작용제, 또는 차가운 AVP의 전체 결합 (DMSO 단지) 및 5가지 농도 (0.1, 1.0, 10, 100, 그리고 1000nM)로 구성되었다. 세포는 가습된 인큐베이터에서 37°C에서 30 분 동안 배양되었다. 검정 혼합물은 이후, 제거되고, 그리고 각 웰은 PBS (pH=7.4)로 3회 세척되었다. 세척한 후, 1ml 2% SDS가 웰마다 첨가되었고, 그리고 평판은 실온에서 15 분 동안 가만히 두었다. 용해된 세포가 박리되는 것을 확실하게 하기 위해, 평판을 부드럽게 톡톡 친다. 웰 내에 전체 내용물을 신틸레이션 바이알로 이전되었다. 각 웰은 이후, 0.5ml PBS로 헹굼되고 상응하는 바이알에 첨가되었다. 신틸레이션 유체 (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia)가 이후, 바이알마다 3ml에서 첨가되었다. 표본은 액체 섬광 계수기 (Beckman LS3801)에서 계수되었다. IC50 및 Ki 값은 Prism 곡선 적합 소프트웨어를 이용하여 계산되었다. 이전 표에서 도시된 예시적인 화합물은 100 nM보다 큰, 또는 1000 nM보다 큰 결합 상수를 보여준다. 예시적인 저해 데이터 (Ki, nM)는 선별된 실시예 화합물에 대해 다음의 표에서 도시된다.

수용체	실시예 224 (AVN246)	실시예 225 (AVN251)	실시예 266 (AVN576)
V1a	0.30	0.66	1.1
V1b	>1000	>1000	>100
V2	>1000	>1000	>1000

[0234]

[0235] 실시예. 포스파티딜이노시톨 전환 ( $V_{1a}$ )의 저해. 바소프레신의 생리학적 효과는 특정한 G-단백질 연계된 수용체를 통해 매개된다. 바소프레신  $V_{1a}$  수용체는 G 단백질의  $G_q/G_{11}$  패밀리에 연계되고 포스파티딜이노시톨 전환을 매개한다. 본 발명의 화합물의 효현제 또는 길항제 특징은 다음의 단락에서 설명된 절차에 의해 포스파티딜이노시톨의 바소프레신-매개된 전환을 저해하는 그들의 능력에 의해 결정될 수 있다. 예시적인 화합물, 실시예 35, 44, 88, 110 및 133 (각각 AVN15, 16, 17, 74 및 31)이 이러한 검정에서 시험되었고 바소프레신  $V_{1a}$  길항제인 것으로 밝혀졌다.

[0236]

실시예. 바소프레신  $V_{1b}$ -매개된 포스파티딜이노시톨 전환의 저해, 길항제 활성에 대한 기능적 검정. 바소프레신의 생리학적 효과는 특정한 G-단백질 연계된 수용체를 통해 매개된다. 바소프레신  $V_{1b}$  수용체는 G 단백질에 연계되고, 이것은 cAMP에 연계된다. 본원에서 설명된 화합물의 효현제 또는 길항제 특징은 다음의 단락에서 설명된 절차를 비롯하여, 전통적인 방법을 이용함으로써 포스파티딜이노시톨의 바소프레신-매개된 전환을 저해하는 그들의 능력에 의해 결정될 수 있다.

[0237]

세포 배양 및 세포의 표지화. 검정 3 일 전에, hV1a 또는 hV1b 세포의 근접-합류성 배양액은 해리되고 6-웰 조직 배양 평판에서 파종되었는데, 약 100개 웰이 각  $75 \text{ cm}^2$  플라스크로부터 파종되었다 (12:1 분할 비율에 동등). 각 웰은 2  $\mu\text{Ci}$ 의 [<sup>3</sup>H]미오이노시톨 (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO, USA)과 함께 1 mL의 성장 배지를 내포하였다.

[0238]

인간 또는 쥐  $V_{1b}$  수용체를 발현하는 세포는 10% 소 태아 혈청 및 0.25 mg/ml G418을 내포하는 알파-변형된 최소 필수 배지에서 성장된다. 검정 3 일 전에, 근접-합류성 배양액은 해리되고 6-웰 조직 배양 평판에서 파종되는데, 약 100개 웰이 각  $75 \text{ cm}^2$  플라스크로부터 파종된다 (12:1 분할 비율에 동등). 각 웰은 2  $\mu\text{Ci}$ 의 [<sup>3</sup>H] 미오이노시톨 (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO)과 함께 1 mL의 성장 배지를 내포한다.

[0239]

배양 ( $V_{1a}$  및  $V_{1b}$ ). 모든 검정은 기저 및 10 nM AVP (둘 모두  $n = 6$ )를 제외하고 삼중으로 진행되었다. AVP ((아르기닌 바소프레신), Peninsula Labs, Belmont, CA, USA (#8103))는 0.1N 아세트산에서 용해되었다. 시험 작용제는 DMSO에서 용해되고 최종 시험 농도의 200 배까지 DMSO에서 희석되었다. 시험 작용제 및 AVP (또는 상응하는 용적의 DMSO)가 1 mL의 검정 완충액 (50 mM 글루코오스, 10 mM LiCl, 15 mM HEPES pH 7.4, 10  $\mu\text{M}$  포스포르 아미돈, 그리고 100  $\mu\text{M}$  바시트라신을 내포하는 Tyrode의 균형 염 용액)을 내포하는 12x75 mm 유리 튜브에 DMSO에서 5  $\mu\text{L}$ 로서 별개로 첨가되었다. 배양의 순서는 무작위화되었다. 배양은 전표지화 배지를 제거하고, 단층을

1 mL의 0.9% NaCl로 1회 세척하고, 그리고 검정 튜브의 내용물을 상응하는 웰에 이전함으로써 시작되었다. 이들 평판은 37 °C에서 1 시간 동안 배양되었다. 배양은 배양 배지를 제거하고, 500 μL의 엘음같이 차가운 5% (w/v) 삼염화아세트산을 첨가하고, 그리고 웰이 15 분 동안 방치되도록 허용함으로써 종결되었다.

[0240]  $[^3\text{H}]$ 이노시톨 인산염 ( $\text{V}_{1a}$  및  $\text{V}_{1b}$ )의 계측. BioRad Poly-Prep Econo-칼럼은 0.3 mL의 AG 1 X-8, 100-200 포름산염 형태 수지로 충전되었다. 수지는 물과 1:1 혼합되고 0.6 mL가 각 칼럼에 첨가되었다. 칼럼은 이후, 10 mL 물로 세척되었다. 신틸레이션 바이알 (20mL)이 각 칼럼 아래에 배치되었다. 각 웰에 대해, 내용물이 미니칼럼으로 이전되었고, 그 후에 웰은 0.5 mL 중류수로 세척되었고, 이것 역시 미니칼럼에 첨가되었다. 이들 칼럼은 이후, 유리 이노시톨을 용리하기 위해 5 mL의 5 mM 미오이노시톨로 2회 세척되었다. 분취량 (1 mL)이 20 mL 신틸레이션 바이알로 이전되었고 10 mL의 Beckman Ready Protein Plus가 첨가되었다. 미오이노시톨 세척이 완결된 후에, 비어 있는 신틸레이션 바이알이 칼럼 아래에 배치되었고, 그리고  $[^3\text{H}]$ 이노시톨 인산염이 0.1 N 포름산을 내포하는 1 mL 0.5 M 암모늄 포름산염의 3회 첨가로 용리되었다. 용리 조건은 추가의 대사 비활성 테트라키스-, 펜타키스-, 그리고 헥사키스-인산염을 용리하지 않으면서, 이노시톨 모노-, 비스-, 그리고 트리스포스페이트를 회수하도록 최적화되었다. 각 표본에 10 mL의 높은 염 용량 신틸레이션 유체, 예를 들면, Tru-Count High Salt Capacity 또는 Packard Hionic-Fluor이 첨가되었다. 이노시톨 지질은 1 mL의 2% 황산도데실나트륨 (SDS)을 각 웰에 첨가하고, 웰이 최소한 30 분 동안 방치되도록 허용하고, 그리고 용액을 20 mL 신틸레이션 바이알에 이전 함으로써 계측되었는데, 여기에 10 mL Beckman Ready Protein Plus 신틸레이션 유체가 이후 첨가되었다. 표본은 Beckman LS 3801 액체 섬광 계수기에서 10 분 동안 계수되었다. 각 웰에 대한 전체 이노시톨 통합은 유리 이노시톨, 이노시톨 인산염, 그리고 이노시톨 지질의 총합으로서 계산되었다.

[0241] 데이터 분석 ( $\text{V}_{1a}$  및  $\text{V}_{1b}$ ): 농도-저해 실험. AVP에 대한 농도 반응 곡선 및 10 nM AVP와 대비하여 시험 작용제에 대한 농도-저해 곡선은 4-파라미터 로지스틱 함수에 비선형 최소 자승 곡선-적합에 의해 분석되었다. 기저 및 최대 이노시톨 인산염에 대한 파라미터,  $\text{EC}_{50}$  또는  $\text{IC}_{50}$ , 그리고 Hill 계수는 최고 적합을 달성하기 위해 변화되었다. 곡선-적합은 표준 편차가 방사성의 dpm에 비례한다는 가정 하에 계량되었다. AVP에 대한 완전한 농도 반응 곡선이 각 실험에서 실행되었다.  $\text{IC}_{50}$  값은  $K_i$  값으로 전환되었는데, 이것은 동일한 실험에서 AVP에 대한  $\text{EC}_{50}$ 에 근거하여, Cheng-Prusoff 방정식의 적용에 의해 신호전달 분자 IP3의 생산에서 AVP에 대항하여 길항 활성을 반영한다. 이노시톨 인산염은 전체 이노시톨 통합의  $10^6$  dpm당 dpm으로서 표시되었다.

[0242] 데이터 분석 ( $\text{V}_{1a}$  및  $\text{V}_{1b}$ ): 경쟁력 실험. 시험 작용제의  $\text{V}_{1a}$  경쟁력을 시험하는 실험은 시험 작용제의 2가지 또는 그 이상 농도의 부재 및 존재에서 AVP에 대한 농도 반응 곡선으로 구성되었다. 시험 작용제에 의한  $\text{V}_{1b}$  경쟁을 시험하는 실험은 시험 작용제의 최소한 5가지 농도의 부재 및 존재에서 AVP에 대한 농도 반응 곡선으로 구성된다. 데이터는 경쟁적 로지스틱 방정식에 적합되었는데,

$$Y = B + \frac{M \times \{A / [E + (D / K)]\}^Q}{1 + \{A / [E + (D / K)]\}^Q}$$

[0243]

여기서 Y는 이노시톨 인산염의 dpm이고, B는 기저 이노시톨 인산염의 농도이고, M은 이노시톨 인산염의 농도에서 최대 증가이고, A는 효현제 (AVP)의 농도이고, E는 효현제에 대한  $\text{EC}_{50}$ 이고, D는 길항제 (시험 작용제)의 농도이고, K는 길항제에 대한  $K_i$ 이고, 그리고 Q는 협동성 (Hill 계수)이다.

[0245] 화합물 실시예 225 (AVN251)는  $\text{IC}_{50}$  (2.68 nM) 및  $K_i$  (0.05 nM)로 AVP의 작용의 용량 의존성 억제를 유발한다. 이를 값은 실시예 225의 높은 친화성 결합 및 인간  $\text{V}_{1a}$  수용체를 통한 이노시톨 지질 합성의 저해와 일치한다.

[0246] 실시예. HD 뇌에서 AVPR1A 발현. 놀랍게도, HD 뇌에서 AVPR1A 발현은 정상적인 뇌에 동등한 것으로 밝혀졌다. 높은 품질 RNA (완전성 숫자 >7)는 사후 HD 뇌로부터 대뇌 피질 표본으로부터 준비되었고, 그리고 표준 방법을 이용하여 사후 정상적인 뇌와 연령/성별 정합되었다. 역전사 (RT)가 수행되었고 (12개 대조 RNA, 10개 HD RNA) 및 실시간 정량적 PCR이 제조업체의 프로토콜에 따라서 수행되었다. 표본은 사증으로 적하되었다; 주형 없음 (음성) 및 RT 없음 대조가 포함되었다.  $\text{V}_{1a}$  mRNA의 발현 수준은  $\beta$ -액틴에 대해 정규화되었다. 데이터 분석은 CFX ManagerTM 소프트웨어를 이용하여 수행되었는데, 이것은 HD 및 대조 뇌에서  $\text{V}_{1a}$  수용체 mRNA 수준이 유사하

였다는 것을 보여준다. 이런 이유로, 비록 HD에서 신경변성이 유의미한 조직 및 기능의 상실을 유발하긴 했지만, 바소프레신 신호전달은 건강한 대조에 동등한 수준에서 여전히 기능한다. 그럼에도 불구하고, 신경변성 때문에, 본원에서 AVP 및 AVPR1a의 이런 만약 그렇지 않으면 정상적인 수준이 HD 환자에서 과도한 신호전달 상태를 나타내는 것으로 생각된다.

[0247] 실시예. 인간 뇌에서 AVP 신호전달 조정, 신경변성 질환의 신경정신병적 양상의 모형. 본원에서 AVPR1a의 선택적 길항제는 HD, AD 및 PD의 신경정신병적 증상을 치료하는데 유효한 것으로 밝혀졌다. SRX228, SRX246, SRX251, SRX296, 그리고 SRX576을 비롯한 본원에서 설명된 화합물은 과도한 신호전달 상태가 신경변성 질환에서 존재하는 뇌의 구역에서 치료적으로 효과적인 농도를 달성하고, 그리고 이런 이유로, HD, AD 및 PD에서 기능장애를 교정하는데 유효하다.

[0248] 실시예. 신경변성 질환 (ND) 모형. 시험 개체는 ND 모형 군 (가령, n=15), 그리고 기준선 대조군 (가령, n=14)에 무작위화된다. ND 모형 군은 무균 수성 용액에서 비내 아르기닌 바소프레신 (IN-AVP), 40 IU 피트레신 (JHP Pharmaceuticals)이 투여된다. IN-AVP 용량은 fMRI 영상에 앞서 45 분에 3 mL 비내 분무기 (MAD300; Wolfe Tory Medical, Salt Lake City)에서 투여된다. 기준선 대조군은 비내 운반제만 투여된다. 모든 시험 개체는 fMRI 영상에 의해 평가된다.

[0249] 실시예. fMRI 영상. 데이터는 배측 뇌 신호 드롭아웃을 최소화하는 반전 나선 영상 순서를 이용하여 University of Chicago Brain Research Imaging Center에서 Philips Achieva Quasar dual 16 Channel 3T MRI 스캐너로 획득된다. 혈액 산소 수준 의존성 (BOLD) 신호가 획득되는데, 여기서 각 시험 개체는 각각 생소한 감정적 안면 표현 (Ekman 얼굴)의 4개 블록을 보고, 각 블록은 20 초 동안 지속되고 4 초 동안 전시된 각 감정 범주의 5개 얼굴로 구성된다. 범주는 다음을 포함한다: 화난 얼굴, 무표정한 얼굴, 행복한 얼굴, 그리고 고정 포인트. 시험 개체는 버튼 프레스에 의해 각 이미지의 성별을 확인하는 "암묵적" 과제가 부여된다. 통계학적 파라미터 지도는 8 mm 핵으로 공간적으로 평탄화되고, 표류를 제거하기 위해 주파수폭 여과되고, 과도한 운동에 대해 점검되고, 그리고 운동-교정된 전처리된  $3 \text{ mm}^3$  이미지에 근거하여 산출된다. 각 개체로부터 이미지는 Montreal Neurological Institute space에서 반향평면 이미지 주형으로 뒤틀린다. 복셀별 전뇌 분석이 선형적인 관심 영역 (ROI)에서 BOLD 활성에 대한 위약과 대비하여 시험 화합물의 효과를 조사하기 위해, 작은 용적 교정  $p < 0.05$ 으로,  $> 10$  연속 복셀에서 역치처리된 데이터에서 수행된다. BOLD 차이의 확인된 클러스터의 ROI는 해부학적으로 규정된 하부구조에서 평균 BOLD 신호 강도의 파라미터 추정치로서 도출되고 ANCOVA를 위한 SPSS (IBM; Armonk, New York)로 이출되어, ROI를 정합하는데 있어서 기준선 파라미터 추정치를 공변한다. 선형적인 ROI의 도출된 파라미터 추정치는 또한, 시험 화합물 대 위약, 그리고 IN-AVP 대 비내 위약의 모든 조합의 개체내 인자 및 개체간 인자를 이용하여 SPSS에서 RM-ANOVA로 조사된다. 비교는 홍분 상태 (화난 얼굴) 및 다양한 중립 상태 (무표정한 얼굴, 행복한 얼굴, 고정 포인트) 사이에 이루어진다. 비교는 또한, 홍분 상태 (무표정한 얼굴) 및 다양한 중립 상태 (행복한 얼굴, 고정 포인트) 사이에 이루어진다.

[0250] 기준선 대조군 및 ND 모형 군 둘 모두에서 모든 시험 개체는 화난 얼굴을 볼 때, fMRI에 의한 계측에서 뇌의 특정한 영역에서 증가된 BOLD 신호를 보여준다. 기준선 대조군 및 ND 모형 군 둘 모두에서 모든 시험 개체는 행복한 얼굴 또는 고정 포인트를 볼 때, 이를 동일한 영역에서 감소된 BOLD 신호를 보여준다. 증가된 BOLD 신호는 오른쪽 및 왼쪽 측두두정골 피질 (TPC), 설전부, 전방 대상 피질 및 내측 전전두엽 피질, 편도, 그리고 조가비핵에서 특이적으로 관찰된다. 뇌의 이들 영역은 사회적 인식 및 감정 처리에 관련된다. 특히, 왼쪽 TPC의 활성화는 주의력을 반영하고, 그리고 오른쪽 TPC의 활성화는 기타의 생각 및 동기에 관한 사고와 연관된다. 이러한 영역에서 뉴런은 그들의 축삭돌기를 전방 대상 및 내측 전전두엽 피질에 보내는데, 여기서 위협을 확인하고, 그리고 결정 및 적절한 반응을 하기 위해, 지각된 감정적 입력의 성격에 관한 실행 결정이 이루어진다. 과도한 신호전달을 나타내는 상태 하에, 이런 실행 기능 또는 결정은 약화되고, 부적절한 공격적 행동, 자극감수성, 및/또는 분노를 유발한다.

[0251] 전술한 마음 이론과 일관하게, 화난 얼굴을 볼 때, IN-AVP를 제공받는 ND 모형 군에서 시험 개체는 비내 위약을 제공받는 기준선 대조군과 비교하여 증폭된 BOLD 신호를 보여준다. 게다가, ND 모형 군에서 시험 개체는 기준선 대조군과 비교하여 무표정한 얼굴을 볼 때 증가된 BOLD 신호를 보여주는데, 여기서 BOLD 신호는 무표정한 얼굴, 행복한 얼굴, 그리고 고정 포인트를 볼 때 유사하다. 무표정한 얼굴을 볼 때 증가된 BOLD 신호는 지각된 위협으로서 무표정한 얼굴에 의해 대표되는 감정 상태의 오해, 그리고 공격적 행동, 자극감수성, 및/또는 분노의 촉발과 일치한다. 감정 상태의 이런 오해는 HD, AD 및 PD를 비롯한 신경변성 질환에서 실행 기능의 제어의 상실 시에 관찰된다. 전술한 내용은 과도한 바소프레신 신호전달 상태가 신경변성 질환, 예를 들면, HD, AD 및 PD에서

존재한다는 결론을 뒷받침한다.

- [0252] 실시예. 바소프레신 길항제로 신경정신병적 증상 치료. 비내 위약을 제공받는 기준선 대조군에서 시험 개체의 첫 번째 군은 시험 화합물 또는 위약에 무작위화된다. IN-AVP를 제공받는 ND 모형 군에서 시험 개체의 두 번째 군은 시험 화합물 또는 위약에 무작위화된다. 시험 화합물, 예를 들면, SRX228, SRX246, SRX251, SRX296, 또는 SRX576, 또는 위약은 fMRI에 앞서 5 - 10 일 (평균 7.3 +/- 1.3 일; 최소 5 일; 최대 11 일) 동안 맹검 형태에서 투여된다. 대안으로, 시험 화합물, 예를 들면, SRX228, SRX246, SRX251, SRX296, 또는 SRX576, 또는 위약은 IN-AVP 또는 비내 위약 투여 후, 그리고 fMRI에 앞서 맹검 형태에서 투여된다. 시험 화합물에 무작위화된 모든 개체 ( $n = 15$ )는 시험 화합물의 증명가능한 수준을 보여주고, 그리고 위약에 무작위화된 모든 개체 ( $n = 14$ )는 시험 화합물의 검출가능한 수준을 보여주지 않는다. 가령, 시험 화합물은 경구 캡슐에서 위약 ( $n = 14$ )과 대비하여 SRX246 ( $n = 15$ ; 80, 120, 또는 160 mg po bid)이다; 또는 시험 화합물은 경구 캡슐에서 위약 ( $n = 14$ )과 대비하여 SRX251 ( $n = 15$ ; 80, 120, 또는 160 mg po bid)이다.
- [0253] BOLD 신호는 화난 얼굴을 볼 때, 위약과 비교하여 시험 화합물로 선처리된 모든 시험 개체에서 유의미하게 감소된다. BOLD 신호는 화난 얼굴을 볼 때, 위약과 비교하여 시험 화합물로 후처리된 모든 시험 개체에서 유의미하게 감소된다. BOLD 신호는 무표정한 얼굴을 볼 때, 위약과 비교하여 시험 화합물로 선처리된 IN-AVP를 제공받는 ND 모형 시험 개체에서 유의미하게 감소된다. BOLD 신호는 무표정한 얼굴을 볼 때, 위약과 비교하여 시험 화합물로 후처리된 IN-AVP를 제공받는 ND 모형 시험 개체에서 유의미하게 감소된다.
- [0254] 도면 1은 IN-AVP를 제공받는 ND 모형 군에서 SRX246으로 선처리 후, 측두두정골 피질 (브로드만 영역 39)에서 BOLD 신호에서 감소의 고해상 구조적 주형을 보여준다. 위약과 비교하여, SRX246로 선처리는 고정 포인트와 대비하여 화난 얼굴을 볼 때, 측두두정골 피질 (브로드만 영역 39) (T-통계 값)을 보여주는 블록 백색 구역 및 편도에서 IN-AVP 이후에 BOLD 활성화 신호를 유의미하게 감소시킨다 ( $p < 0.001$ ,  $>10$ 개 연속 복셀). 그레이 스케일 막대는 T-통계 값을 지시하는데, 여기서 이러한 영역 내에서 관찰된 활성 변화는 제2형 오류에 대한 영역 교정을 견뎌냈다 (페밀리별 오류 (FWE) 교정된  $p = .017$ ;  $T(1, 27) = 4.59$ ).
- [0255] 위약과 비교하여, SRX246으로 후처리는 행복한 얼굴과 대비하여 화난 얼굴을 볼 때 측두두정골 피질 (브로드만 영역 39) 및 편도에서 IN-AVP 이후에 BOLD 활성화 신호를 유의미하게 감소시킨다 ( $p < 0.05$ ,  $>10$ 개 연속 복셀) (데이터 제시되지 않음).
- [0256] 도면 2는 IN-AVP를 제공받는 ND 모형 군에서 SRX246으로 선처리 후, 전방 대상 피질 및 내측 전전두엽 피질에서 BOLD 신호에서 감소의 고해상 구조적 주형을 보여준다. 위약과 비교하여, SRX246로 선처리는 고정 포인트와 대비하여 화난 얼굴을 볼 때 내측 전전두엽 피질에서 IN-AVP 이후에 BOLD 활성화 신호를 유의미하게 감소시키고 ( $p < 0.005$ ,  $>10$ 연속 복셀), 그리고 전방 대상 피질 및 내측 상측 전전두엽 피질에서 화난 얼굴에 대한 피질 반응성을 유의미하게 약화시킨다 (T-통계 값을 보여주는 블록 백색 구역). 그레이 스케일 막대는 T-통계 값을 지시하는데, 여기서 이러한 영역 내에서 관찰된 활성 변화는 제2형 오류에 대한 영역 교정을 견뎌냈다 (FWE 교정된  $p = .015$ ;  $T(1, 27) = 4.66$ ).
- [0257] 위약과 비교하여, SRX246로 후처리는 행복한 얼굴과 대비하여 화난 얼굴을 볼 때 전방 대상 피질 및 내측 전전두엽 피질에서 IN-AVP 이후에 BOLD 활성화 신호를 유의미하게 감소시킨다.
- [0258] 실시예. 쥐에서 스트레스 및 공격성의 상주자-침입자 모형. 신경영상화가 대조와 비교하여 시험 화합물로 스트레스/각성의 차단을 사정하는데 이용된다. 기능적 회로망에 대한 AVN251-HC1의 효과는 깨어 있는 쥐에 대한 영상 방법을 이용하여 조사되었다. 검정의 추가 상세는 Ferris et al. Imaging the neural circuitry and chemical control of aggressive motivation. BMC Neuroscience 9: 111 (2008)에서 설명된다. AVN251-HC1의 CNS 효과의 표현 및 AVN251-HC1에 의해 발생된 분화된 신경생물학적 변화가 플루옥세틴과 비교된다. AVN251-HC1은 성적 동기부여를 손상 없이 유지하는 반면, 플루옥세틴은 이러한 회로의 활성화를 현저하게 축소하여 성욕 및 수용체 암컷에 대한 반응에서 감소를 유발한다.
- [0259] 암컷 케이지 메이트의 무리에서 수컷 쥐는 수컷 침입자의 존재에서 털이 곤두선다. 털세움은 스트레스 및 공격적인 의도의 징후이고 뇌에서 스트레스/각성 회로의 활성화와 연관된다. 침입자 수컷에 대한 응답으로 스트레스 회로 활성화는 반투명한 껍질로서 꼬리쪽/배쪽 관점으로부터 개관된 뇌스캔을 획득함으로써 사정된다. 활성화된 복셀의 국부화는 활성화의 3D 용적으로 지도화되는데, 이들은 각각 10마리 개체로 구성된다. 일단 완전히 등록되고 분할되면, 각 개체에 대한 통계학적 반응이 복셀 대 복셀 기초에서 평균화된다. 2.0% 역치를 초과하는 이들 평균화된 복셀은 그들의 적절한 공간적 위치에서 도시된다. 기능적 이미지는 4.7T에서 깨어 있는 쥐에서

획득된다.

[0260]

6마리 수컷/암컷 쌍으로부터 상주하는 수컷 쥐는 완전히 깨어 있는 동안 영상화되고, 그리고 그들의 메이트, 또는 그들의 메이트 + 침입자, 고도로 스트레스성 자극이 제공된다. 단일 영상 세션 동안, 수컷은 경구 위관영양에 의해 실시예 225 (AVN251) (5mg/kg), 실시예 224 (AVN246) (5mg/kg), 또는 운반제의 경구 투여로 처리된다. 그들의 메이트 단독, 메이트 + 침입자, 그리고 AVN251-HC1의 존재에서 메이트 + 침입자에 직면한 상주하는 수컷에 대한 뇌 활성화의 총 부피는 3D 모형으로서 개관된다. AVN251-HC1 처리 (5 mg/kg)는 이러한 스트레스 회로의 활성화를 차단한다. AVN251-HC1 처리 시에, 부적절한 행동을 책임지는, 주요 영역에서 BOLD 신호가 전반적으로 감소한다. 하지만, 성적 동기부여는 신규한 수용 암컷의 제공에 의한 사정에서, V1a 수용체 차단에 의해 영향을 받지 않는다. 성적으로 동기부여 자극 (에스트로겐-프로게스테론 기폭된 암컷)에 대한 응답으로 중뇌피변연 도파민 보상 시스템 기능은 AVN251-HC1의 존재에서 무손상으로 남아있다. 영상은 신규한 암컷이 자극으로서 제공될 때, 상이한 뇌 영역의 견실한 활성화를 보여준다. 게다가, AVN251-HC1로 처리된 수컷 상주자는 그들의 홈 케이지 환경에서 수용 암컷 (에스트로겐/프로게스테론 처리된 난소적출된 신규한 암컷)을 향한 정상적인 성적 행동을 보여준다. 특히, SRX251-HC1은 일차 후각 시스템에서 BOLD 신호에서 최소 변화, 그리고 변연전 피질, 측중격, 배쪽 창백, 내측 등쪽 시상 및 배쪽 피개부를 비롯한 중뇌피변연 도파민계에서 보상 경로에 의해 증거된 바와 같이, 공격적 동기부여를 선별적으로 차단하지만 성적 동기부여를 차단하지 않는다. 대조적으로, 플루옥세틴으로 처리는 스트레스 회로 및 중뇌피변연 도파민 보상 시스템 둘 모두의 감소된 활성화를 유발한다.

[0261]

실시예. 스트레스의 차단을 보여주는 특정한 뇌 영역의 신경영상화. 깨어 있는 쥐는 그들의 메이트, 또는 그들의 메이트 + 침입자가 제공될 때 영상화된다. 시험 세션 전 90 분에 AVN251 (5mg/kg) 또는 AVN246 (5mg/kg)으로 선처리는 편도, 피질 (측두두정골 피질, 전방 대상 피질, 그리고 내측 전전두엽 피질), 해마, 그리고 시상을 비롯하여, 감정 처리 및 위협 평가를 책임지는 뇌의 영역에서 스트레스/각성 반응을 특이적으로 차단하였다. SRX228, SRX246, SRX251, SRX296, 그리고 SRX576에서 유사한 결과가 관찰된다. 성적 동기부여 및 행동은 무손상 상태로 남겨졌다. 편도, 피질, 해마, 그리고 시상을 비롯한 뇌의 별개의 구역이 평가되었는데, 이들은 각각 유사한 결과를 보여주었다. 도면 3은 메이트 + 침입자 스트레스 패러다임 동안 처리되지 않은 대조에 대한 편도, 피질, 해마, 그리고 시상의 뇌스캔을 보여준다. 도면 4는 메이트 + 침입자 스트레스 패러다임 동안 SRX251로 선처리된 동물에 대한 편도, 피질, 해마, 그리고 시상의 뇌스캔을 보여준다. 각 스캔에서, 어두운 음영된 구역은 바소프레신 수용체 신호전달의 활성화를 나타낸다. 각 경우에, 처리된 동물 (도면 4)은 각각의 뇌 영역에서 처리되지 않은 대조 (도면 3)보다 바소프레신 수용체 신호전달의 더욱 낮은 활성화를 보여주었다.

[0262]

실시예. 햄스터에서 상주자-침입자 모형. 생소한 수컷 햄스터를 다른 수컷 햄스터의 홈 케이지 내로 배치하는 것은 적극적 공격성을 비롯하여, 상주자로부터 충분히 규정된 순서의 효현성 행동을 유발한다. Harlan Sprague-Dawley Laboratories (Indianapolis, IN)로부터 획득된 수컷 시리아 명주쥐 (황금 햄스터 (*Mesocricetus auratus*)) (140-150 g)는 플렉시유리 케이지 (24 cm x 24 cm x 20 cm)에서 개별적으로 수용되고, 반전 밝음/어둠 주기 (14L:10D; 19:00 시에 점등)에서 유지되고, 그리고 사료 및 물이 무제한으로 제공된다. 동물은 시험 전 최소한 2 주 동안 반전 밝음:어둠 주기에 순화된다. 모든 행동 시험은 하루 주기의 어둠 단계 동안 수행된다.

[0263]

행동 척도 및 분석. 햄스터는 야행성이고, 그리고 따라서 행동 시험이 희미한 적색 조명 하에 어둠 단계의 첫 4 시간 동안 수행된다. 상주자는 10 분 시험 기간에 걸쳐, 스트레스, 예를 들면, 침입자를 물때까지 잠복기, 침입자와의 총 접촉 시간, 무는 행위의 총수, 그리고 측면 표시에 대해 채점된다 (Ferris & Poteagal (1988)). 측면 표시는 한 형태의 후각 커뮤니케이션인데, 여기서 햄스터는 등을 동그랗게 구부리고 주변에 있는 물체에 대하여 폐로몬 생산 측선을 문지른다 (Johnston, R.E. Communication, In: *The Hamster Reproduction and Behavior*. Ed Siegel, H.I. Plenum Press, New York, pp 121-154 (1985)). 측면 표시 빈도는 공격적 조우 동안 크게 증강되고, 그리고 싸움을 개시하고 승리한 지배적인 동물에서 특히 왕성하다 (Ferris et al., *Physiology and Behavior*, 40:661-664 (1987)).

[0264]

본원에서 설명된 화합물은 각각 다양한 용량 범위 (100 ng/kg, 10 µg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg, 그리고 대조로서 식염수 운반제)에서 5마리 동물의 5개 군을 이용하여 시험된다. 경구 위관영양 후 90 분에, 침입자가 홈 케이지 내로 배치되고, 그리고 상주자는 적극적 공격성에 대해 채점된다. 공격성 시험 이후에, 동물은 오픈 필드 패러다임에서 운동 활성 및 성적 동기부여에 대해 선별검사된다.

[0265]

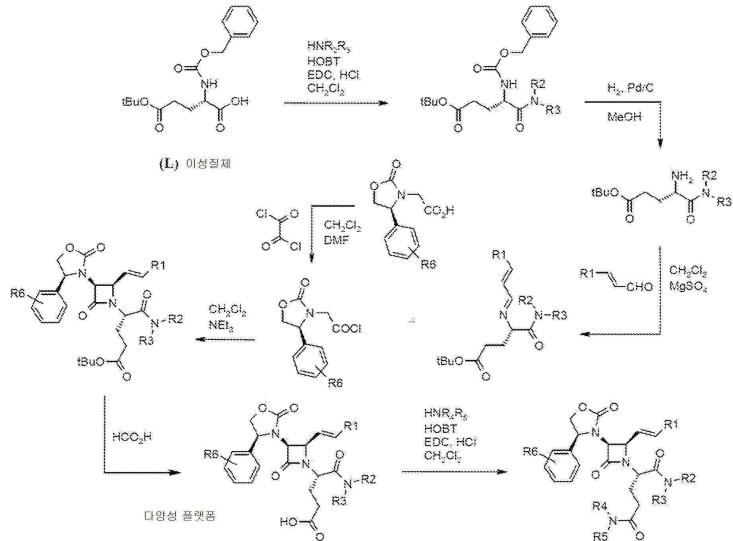
파라미터 데이터, 다시 말하면, 잠복기 및 접촉 시간은 일원 변량분석 (ANOVA), 그 이후에 뉴먼 쿨스 사후 검증으로 분석된다. 비파라미터 데이터, 다시 말하면, 무는 행위의 횟수 및 측면 표시는 군 간에 차이를 결정하기 위해 크러스칼 왈리스 검증, 그 이후에 만 휘트니 U 검증으로 분석된다.

- [0266] 본원에서 설명된 화합물의 투여에 의해 물때까지 잠복기가 증가되고 무는 행동의 횟수가 감소되는데, 이것은 처리된 동물에서 더욱 낮은 스트레스 수준을 지시한다. 접촉 시간 역시 증가될 수 있다.
- [0267] 실시예. 우울증의 생쥐 만성 종속 모형. 사회적 스트레스는 여러 정신병리학의 병인에서 한 인자인데, 개체마다 취약성이 상이하다. 성체 수컷 생쥐는 만성 심리사회적 스트레스의 모형에 종속되는데, 여기서 상주자/침입자 한 쌍은 장기적으로 감각 접촉 상태에서 생활하고 일일 기초에서 물리적으로 상호작용한다. 이러한 절차에 의해 장기적으로 종속된 침입자 동물은 우울증 및 우울증-관련된 장애의 특징적인 행동을 전시한다.
- [0268] 실시예. 사회적 상호작용 시험에서 항우울성 효과. 만성 사회적 예속은 우울증-유사 생리학적 프로필 및 행동 프로필을 전시하는 동물을 생산하기 위한 표준 방법이다. 생쥐에서 급속한 예속 패러다임은 축소된 사회적 상호작용 행동을 야기하는데, 여기서 종속 변수는 상호작용 구역에서 이동한 거리 및 시간이다. 표준 항불안제인 클로르디아제폭시드 (CDP)로 28-일 치료 섭생은 만성 종속에 의해 발생된 결함에 대한 효과가 없었다. 추가 상세는 Berton et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science 311(5762):864-8 (Feb. 10, 2006)에서 설명된다.
- [0269] 간단히 말하면, C57B1/6J 수컷은 상주하는, 고도로 공격적 CF-1 수컷에 의해 10 일 동안 매일 패배당한다. 5 분의 직접적인 노출 후, 친공된 플라스틱 칸막이가 케이지 새로 삽입되는데, 이것은 매일 나머지 23 시간 55 분 동안 물리적 패배 없이 후각 및 시각 접촉을 허용한다. C57 수컷은 상기 절차의 스트레스를 증가시키기 위해 매일 상이한 케이지에 있는 상이한 상주하는 수컷에 노출된다 (모든 CF-1 수컷은 침입자를 매일 공격하는 것으로 관찰된다). 10 일 패배 절차의 종결점에서, C57 수컷은 어둠 단계 동안 오픈 필드 기구에서 시험된다. 지배적인 수컷은 "사회적 상호작용 구역"으로 명명된 오픈 필드 기구의 한 구역 내에 갇힌다. 상기 구역에서 시간 및 이동한 거리가 기록된다. C57 수컷은 이후, 다음의 처리 사이에서 무작위로 분할된다: AVN246-HCl (2 mg/kg), 식염수 운반제 (0.45%), 또는 클로르디아제폭시드 (10 mg/kg). 처리는 28 일 동안 매일 제공되고 (i.p.), 그리고 동물은 재검사된다. 행동 변화는 차이 점수 (시험후-시험전)를 계산함으로써 결정되고, 그리고 이들 점수는 분석된다.
- [0270] 표에서 보여지는 바와 같이, AVN251-HCl 처리는 상호작용 구역에서 이동한 거리 및 시간 둘 모두를 유의미하게 증가시켰는데, 이것은 본원에서 설명된 화합물이 사회적 예속 후 사회적 상호작용 행동에서 결함을 반전시킨다는 것을 지시한다.
- | 실시예        | 시간                     | 거리                    |
|------------|------------------------|-----------------------|
| SRX251-HCl | 35 ± 10 <sup>(a)</sup> | 22 ± 6 <sup>(a)</sup> |
| CDP        | 0.0 ± 5                | 1.0 ± 5               |
| 식염수        | 10 ± 10                | -15 ± 8               |
- [0271]
- [0272] (a) CDP 및 식염수와 유의미하게 상이함 ( $p < 0.05$ ).
- [0273] 통계학적으로 유의한 차이 ( $p < 0.05$ )가 시험 화합물 및 처리되지 않은 대조 (식염수)와 음성 대조 클로르디아제폭시드 (CDP) 둘 모두 사이에서 관찰되었다. 표준 항불안제인 CDP는 효과가 없었다. 이들 결과는 만성 종속에 의해 유도된 사회적 상호작용에서 결함이 본원에서 설명된 화합물에 반응성이지만, 항불안제에는 그렇지 않다는 것을 확증한다. AVN246은 도면 5에서 보여지는 바와 같이, 유사한 결과를 제공하는 것으로 관찰된다. 통계학적으로 유의한 차이 (\*,  $p < 0.05$ )가 상호작용 구역에서 이동한 거리에서 시험 화합물 및 처리되지 않은 대조 (식염수)와 음성 대조 클로르디아제폭시드 (CDP) 사이에서 관찰되었다.
- [0274] 실시예. 밝음/어둠 셔틀 상자에서 항불안 효과. 밝음/어둠 셔틀 상자는 시험 화합물의 항불안 효과에 대한 충분히 특징화된 표준 검정이다. 쥐는 상기 상자의 밝은 쪽을 자연적으로 피하는데, 그 이유는 이것이 스트레스성이기 때문이다. 대조와 비교하여 처리군에 의한 밝은 쪽에서 증가된 시간은 항불안 효과를 반영한다 (Bourin and Hascoet, 2003). 성체 수컷 Long Evans 쥐는 밝음/어둠 셔틀 상자에서 시험하기 90 분 전에 경구 위관영양에 의해 AVN251 (0.1-2 mg/kg)이 투여된다. 불안에서 용량 의존성 감소가 운반제와 비교하여 AVN251에 응답하여 관찰된다. 용량 의존성 방식에서, 시험 동물은 1 또는 2 mg/kg AVN251로 처리 이후에, 밝음에서 유의미하게 (\*\*,  $p < 0.01$ ) 많은 시간을 소모하고 (도면 6A), 어둠에서 유의미하게 (\*\*,  $p < 0.01$ ) 적은 시간을 소모하고 (도면 6B), 그리고 더욱 많은 밝음-어둠 엔트리를 만들었다 (도면 6C).
- [0275] 실시예. 약물동력학. 본원에서 설명된 화합물을 경구 투여 후 급속히 흡수된다. 본원에서 설명된 화합물은 혈액

-뇌-장벽을 교차하고 CNS에서 치료적으로 효과적인 농도를 달성한다. 본원에서 설명된 화합물은 q.d., b.i.d., 기타 등등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 매우 다양한 프로토콜에 따라 투약될 수 있다. 본원에서 설명된 화합물은 q.d., b.i.d를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 프로토콜에 따라 투약될 때 Cmax 및 AUC에서 용량-관련된 증가를 전시한다. 가령, b.i.d. 투약은 SRX246의 경우에 1.7-배 축적 및 향상된 T<sub>1/2</sub>를 보여준다.

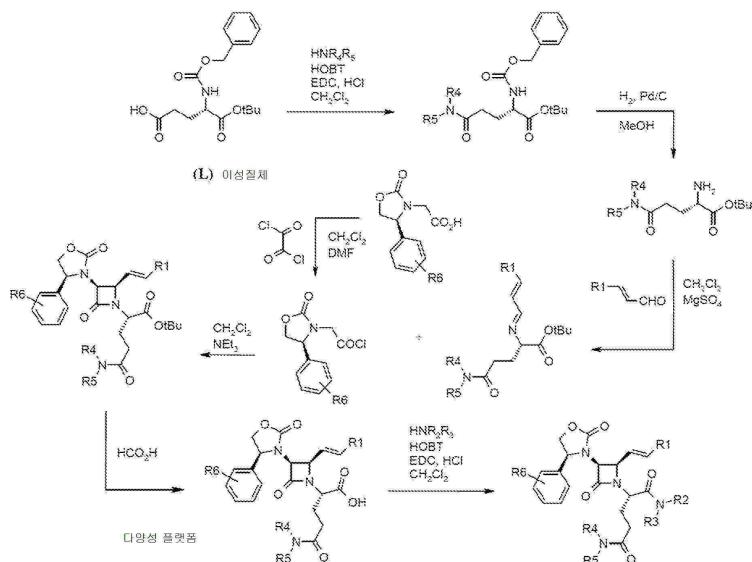
[0276]

실시예. 일반적인 합성 루트. 원위 아미드 부위에서 합성 변이를 허용하는 근위 아미드 접근법; 근위 아미드가 먼저 세팅되고, 그 이후에 원위 아미드 다양성이 병렬 합성에 의해 세팅된다.



[0277]

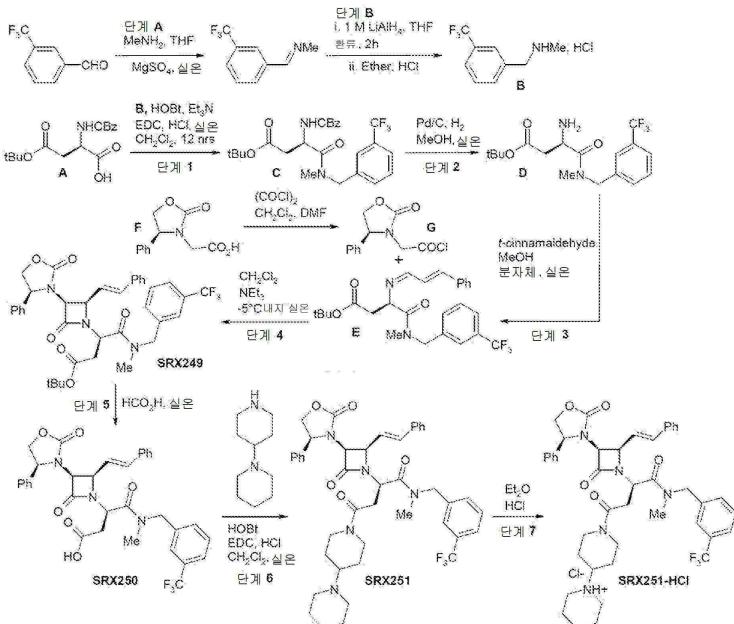
근위 부위에서 합성 변이를 허용하는 원위 아미드 접근법; 원위 아미드가 먼저 세팅되고, 그 이후에 근위 아미드 다양성이 병렬 합성에 의해 세팅된다.



[0279]

[0280]

AVN251의 합성이 아래에 도시된다. 모든 다른 화합물은 시작 물질의 적절한 선별로 유사한 방식으로 제조된다.



[0281]

[0282]

본원에서 설명된 화합물을 제조하기 위한 추가 상세 및 대안적 합성은 U.S. 특허 번호 7,119,083에서 설명되는데, 이의 개시는 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 본원에서 설명된 화합물은 U.S. 특허 번호 7,119,083에서 설명된 과정에 따라서 조제되고 투여될 수 있다. 추가 상세는 Guillon, C.D., et al., Azetidinones as vasopressin V<sub>1a</sub> antagonists. Bioorg Med Chem, 15(5):2054-80 (2007)에서 설명된다.

[0283]

화합물 실시예

[0284]

실시예 1. (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물. 200 mL 디클로로메탄에서 1.0 당량의 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산 (Evans, U.S. 특허 번호 4,665,171) 및 1.3 당량의 옥살릴 염화물의 용액은 활발한 가스 발생을 유발하는 촉매량의 무수성 디메틸포름아미드 (85 μL 밀리그램당량의 아세트산 유도체)로 처리되었다. 45 분 후 모든 가스 발생이 종단되었고, 그리고 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축되어, 진공 하에 2 시간 동안 건조시킨 후 표제 화합물이 회백색 고체로서 제공되었다.

[0285]

실시예 1A. (4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물. 실시예 1A는 (4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산이 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산 대신에 이용된 점을 제외하고, 실시예 1의 절차에 따라서 제조되었다 (참조: Evans & Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:3783 (1985)).

[0286]

실시예 1B. 메틸 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산염. 20 mL의 무수성 메탄올에서 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산 (1 g, 4.52 mmol) (U.S. 특허 번호 4,665,171에서 Evans에 따라 제조됨)의 용액은 총 20 당량을 위해 5 당량의 아세틸 염화물로 매 시간마다 처리되었다. 결과의 용액은 하룻밤 동안 교반되었다. MeOH의 증발 후 획득된 잔류물은 30 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 재용해되었고 50 mL의 포화된 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 처리되었다.

유기 층은 증발되고 건조되어 (MgSO<sub>4</sub>) 표제 화합물이 무색 오일로서 산출되었다 (1.001g, 94%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.37 (d, J=18.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.13 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H).

[0287]

실시예 1C. 메틸 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파노에이트. -78 °C에서 10 mL의 무수성 THF에서 메틸 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산염 (1 g, 4.25 mmol)의 용액은 THF에서 4.68 mL (4.68 mmol)의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액으로 처리되었다. 반응 혼합물은 MeI (1.59 mL, 25.51 mmol)을 첨가하기 전에 약 -70 °C에서 1 시간 동안 교반되었다. 아제티디논의 완전한 전환 시에, 반응은 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 퀸칭되고 EtOAc 및 물 사이에 분할되었다. 유기 층은 포화된 수성 아황산수소나트륨 및 포화된 수성 NaCl로 순차적으로 세척되었다. 결과의 유기 층은 건조되고 (MgSO<sub>4</sub>) 증발되어 표제 화합물 (부분입체이성질체의 혼합물)이 백색 고체로서 제공되었다 (1.06g, 93%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07/1.53 (d/d, J=7.5 Hz, 3H), 3.59/3.74 (s/s,

3H), 3.85/4.48 (q/q, J=7.5 Hz, 1H), 4.10–4.14 (m, 1H), 4.60–4.64/4.65–4.69 (m/m, 1H), 4.88–4.92/4.98–5.02 (m/m, 1H), 7.24–7.40 (m, 5H).

[0288] 실시예 1D. 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로판산. 35 mL의 MeOH에서 메틸 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파노에이트 (1 g, 4.01 mmol)의 용액에 0°C에서, 물에서 14.3 mL (12.04 mmol)의 LiOH의 0.84 M 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 이후, 주위 온도에서 3 시간 동안 교반되었다. 아제티디논의 완전한 가수분해 시에, MeOH가 증발에 의해 제거되었고, 미가공 잔류물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 용해되고 포화된 수성 NaCl로 처리되었다. 결과의 유기 층은 건조되고 (MgSO<sub>4</sub>) 증발되어 표제 화합물 (라세미 혼합물)이 백색 고체로서 제공되었다 (0.906g, 96%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13/1.57 (d/d, J=7.5 Hz, 3H), 3.75/4.50 (q/q, J=7.5 Hz, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.62–4.72 (m, 1H), 4.92–5.03 (m, 1H), 7.32–7.43 (m, 5H).

[0289] 실시예 1E. 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파노일 염화물. 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL / g의 프로판산 유도체)에서 1 당량의 실시예 1D 및 1.3 당량의 옥살릴 염화물의 용액은 활발한 가스 발생을 유발하는 촉매량의 무수성 DMF (85 μL / mmole의 프로판산 유도체)로 처리되었다. 45 분 후 모든 가스 발생이 중단되었고, 그리고 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축되어, 진공 하에 2 시간 동안 건조시킨 후 표제 화합물이 회백색 고체로서 제공되었다.

[0290] 실시예 2. 활성화된 에스테르 유도체로부터 아미드 형성을 위한 일반적인 절차. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. 20 mL의 건성 테트라하이드로푸란에서 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-N-히드록시숙신이미드 에스테르 (1.95 g, 4.64 mmol, Advanced ChemTech)의 용액은 0.68 mL (4.74 mmol)의 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민으로 처리되었다. 완결 (TLC, 60:40 헥산/에틸 아세트산염) 시에, 혼합물은 증발되었고, 그리고 결과의 오일은 디클로로메탄 및 중탄산나트륨의 포화된 수성 용액 사이에 분할되었다. 유기 층은 증발되어 2.23 g (정량적 수율)의 표제 화합물이 백색 고체로서 제공되었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (s, 9H), 2.61 (dd, J=6.5 Hz, J=17.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=3.7 Hz, J=17.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=5.9 Hz, J=15.3 Hz, 1H), 4.50–4.57 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.96–5.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 5H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 2H).

[0291] 실시예 2A-2C 및 3-5는 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-N-히드록시숙신이미드 에스테르가 적절한 아미노산 유도체에 의해 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 2의 절차에 따라 제조되었다.

[0292] 실시예 2A. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-N-히드록시숙신이미드 에스테르 (5.0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.27 mL (11.9 mmol)은 5.89 g (정량적 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (s, 9H), 2.45–2.80 (m, 10H), 3.50–3.80 (m, 4H), 4.87–4.91 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.62–5.66 (m, 1H), 7.17–7.33 (m, 10H).

[0293] 실시예 2B. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산 γ-t-부틸 에스테르 α-(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산 β-t-부틸 에스테르 α-N-히드록시숙신이미드 에스테르 (4.83 g, 11.1 mmol, Advanced ChemTech) 및 3-(트리플루오로메틸)벤질아민 1.63 mL (11.4 mmol)은 5.41 g (98%)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (s, 9H), 1.88–1.99 (m, 1H), 2.03–2.13 (m, 1H), 2.23–2.33 (m, 1H), 2.38–2.47 (m, 1H), 4.19–4.25 (s, 1H), 4.46–4.48 (m, 2H), 5.05–5.08 (m, 2H), 5.67–5.72 (m, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 2H).

[0294] 실시예 2C. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산 γ-t-부틸 에스테르 α-[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산 γ-t-부틸 에스테르 α-N-히드록시숙신이미드 에스테르 (5.0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.19 mL (11.5 mmol)은 5.87 g (정량적 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (s, 9H); 1.64–1.73 (m, 1H); 1.93–2.01 (m, 1H); 2.23–2.40 (m, 2H); 2.42–2.68 (m, 6H); 2.75–2.85 (m, 2H); 3.61–3.74 (m, 4H); 4.66–4.73 (m, 1H); 5.03–5.12 (m, 2H); 5.69–5.72 (m, 1H); 7.16–7.34 (m, 10H).

- [0295] 실시예 3. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -N-히드록시숙신이미드 에스테르 (5.0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.27 mL (11.9 mmol)은 5.89 g (정량적 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.45-2.80 (m, 10H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.87-4.91 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 10H).
- [0296] 실시예 4. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -N-히드록시숙신이미드 에스테르 (4.83 g, 11.1 mmol, Advanced ChemTech) 및 3-(트리플루오로메틸)벤질아민 1.63 mL (11.4 mmol)은 5.41 g (98%)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.19-4.25 (s, 1H), 4.46-4.48 (m, 2H), 5.05-5.08 (m, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H).
- [0297] 실시예 5. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -N-히드록시숙신이미드 에스테르 (5.0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.19 mL (11.5 mmol)은 5.87 g (정량적 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 9H); 1.64-1.73 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.23-2.40 (m, 2H); 2.42-2.68 (m, 6H); 2.75-2.85 (m, 2H); 3.61-3.74 (m, 4H); 4.66-4.73 (m, 1H); 5.03-5.12 (m, 2H); 5.69-5.72 (m, 1H); 7.16-7.34 (m, 10H).
- [0298] 실시예 5A. N-[(9H-플루오렌-9-일)메톡시카르보닐]-0-(벤질)-D-세린 t-부틸 에스테르. 디클로로메탄 (8 mL)에서 N-[(9H-플루오렌-9-일)메톡시카르보닐]-0-(벤질)-D-세린 (0.710 g, 1.70 mmole)은 0 °C에서 밀봉된 플라스크에서 t-부틸 아세트산염 (3 mL) 및 농축된 황산 (40  $\mu\text{L}$ )으로 처리되었다. 완결 (TLC) 시에, 반응은 디클로로메탄 (10 mL) 및 포화된 수성 중탄산칼륨 (15 mL)으로 퀸칭되었다. 유기 층은 중류수로 세척되고 증발되었다. 결과의 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 (98:2 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제되어 표제 화합물이 무색 오일 (0.292 g, 77%)로서 산출되었다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H); 3.68 (dd,  $J=2.9$  Hz,  $J=9.3$  Hz, 1H); 3.87 (dd,  $J=2.9$  Hz,  $J=9.3$  Hz, 1H); 4.22 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H); 4.30-4.60 (m, 5H); 5.64-5.67 (m, 1H); 7.25-7.39 (m, 9H); 7.58-7.61 (m, 2H); 7.73-7.76 (m, 2H).
- [0299] 실시예 5B. 0-(벤질)-D-세린 t-부틸 에스테르. 디클로로메탄 (5 mL)에서 실시예 5A (0.620 g, 1.31 mmol)는 트리스(2-아미노에틸)아민 (2.75 mL)으로 5 시간 동안 처리되었다. 결과의 혼합물은 인산염 완충액 (pH=5.5)으로 2회, 포화된 수성 중탄산칼륨으로 1회 세척되고 증발되어 0.329 g (정량적 수율)의 표제 화합물이 회백색 고체로서 제공되었다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H); 3.48 (dd,  $J=J' =4.2$  Hz, 1H); 3.61 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=9.2$  Hz, 1H); 3.72 (dd,  $J=4.6$  Hz,  $J=9.2$  Hz, 1H); 4.47 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H); 4.55 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H); 7.26-7.33 (m, 5H).
- [0300] 실시예 6. 카르복실산으로부터 아미드 형성을 위한 일반적인 절차. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. 3-4 mL의 디클로로메탄에서 1 g (2.93 mmol)의 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물 (Novabiochem)의 용액은 0.46 mL (3.21 mmol)의 3-(트리플루오로메틸)벤질아민, 0.44 g (3.23 mmol)의 1-히드록시-7-벤조트리아졸, 그리고 0.62 g (3.23 mmol)의 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 염산염의 순차적 첨가에 의해 처리되었다. 주위 온도에서 최소한 12 시간 후 또는 박층 크로마토그래피 (95:5 디클로로메탄/메탄올 용리액)에 의해 결정될 때 완결될 때까지, 반응 혼합물은 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 및 중류수로 순차적으로 세척되었다. 유기 층은 증발되어 1.41 g (정량적 수율)의 표제 화합물이 회백색 고체로서 제공되었다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.61 (dd,  $J=6.5$  Hz,  $J=17.2$  Hz, 1H); 2.98 (dd,  $J=4.2$  Hz,  $J=17.2$  Hz, 1H); 4.41 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=15.3$  Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.96-6.01 (m, 1H); 6.91-7.00 (m, 1H); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.39-7.43 (m, 2H); 7.48-7.52 (m, 2H).
- [0301] 실시예 7-7H는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 적절한 아미노산 유도체에 의해 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의

절차에 따라서 제조되었다.

- [0302] 실시예 7. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르 (1.14 g, 3.37 mmol) 및 0.53 mL (3.70 mmol, Novabiochem)의 3-(트리플루오로메틸)벤질아민은 1.67 g (정량적 수율)의 실시예 7을 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.
- [0303] 실시예 7A. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르  $\gamma$ -(4-시클로헥실)피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르 (1.36 g, 4.03 mmol) 및 0.746g (4.43 mmol)의 1-시클로헥실피페라진은 1.93 g (98%)의 실시예 7A를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02–1.12 (m, 5H); 1.43 (s, 9H), 1.60–1.64 (m, 1H); 1.80–1.93 (m, 5H); 2.18–2.52 (m, 8H); 3.38–3.60 (m, 4H); 4.20–4.24 (m, 1H); 5.03–5.13 (m, 2H); 5.53–5.57 (m, 1H); 7.28–7.34 (m, 5H).
- [0304] 실시예 7B. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물 (Novabiochem) (0.25 g, 0.73 mmol) 및 0.12 mL의 (2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아민은 0.365 g (정량적 수율)의 실시예 7B를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (s, 9H); 2.59 (dd,  $J=6.5$  Hz,  $J=17.0$  Hz, 1H); 2.95 (dd,  $J=4.3$  Hz,  $J=17.0$  Hz, 1H); 4.46–4.56 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 5.94–5.96 (m, 1H); 7.15 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H); 7.30–7.36 (m, 5H); 7.47–7.52 (m, 2H).
- [0305] 실시예 7C. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물 (Novabiochem) (0.25 g, 0.73 mmol) 및 0.094 mL의 (S)- $\alpha$ -메틸벤질아민은 0.281 g (90%)의 실시예 7C를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.44 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H); 2.61 (dd,  $J=7.0$  Hz,  $J=17.0$  Hz, 1H); 2.93 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=17.5$  Hz, 1H); 4.50–4.54 (m, 1H); 5.04–5.14 (m, 3H); 5.94–5.96 (m, 1H); 6.76–6.80 (m, 1H); 7.21–7.37 (m, 10H).
- [0306] 실시예 7D. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물 (Novabiochem) (0.25 g, 0.73 mmol) 및 0.094 mL의 (R)- $\alpha$ -메틸벤질아민은 0.281 g (90%)의 실시예 7D를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (s, 9H); 1.43 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H); 2.54 (dd,  $J=7.3$  Hz,  $J=17.2$  Hz, 1H); 2.87 (dd,  $J=4.1$  Hz,  $J=17.3$  Hz, 1H); 4.46–4.50 (m, 1H); 4.99–5.15 (m, 3H); 5.92–5.96 (m, 1H); 6.78–6.82 (m, 1H); 7.21–7.33 (m, 10H).
- [0307] 실시예 7E. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르 (0.303 g, 0.89 mmol, Novabiochem) 및 0.168 g (0.89 mmol)의 N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아민은 0.287 g (65%)의 실시예 7E를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H); 2.55 (dd,  $J=5.8$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 2.81 (dd,  $J=7.8$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 3.10 (s, 3H); 4.25 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H); 4.80 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H); 5.01–5.13 (m, 3H); 5.52–5.55 (m, 1H); 7.25–7.52 (m, 10H).
- [0308] 실시예 7F. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물 (Novabiochem) (84 mg, 0.25 mmol) 및 47 mg의 (S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸아민은 122 mg (정량적 수율)의 실시예 7F를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7F는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.
- [0309] 실시예 7G. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물 (Novabiochem) (150 mg, 0.44 mmol) 및 83 mg의 (R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸아민은 217 mg (정량적 수율)의 실시예 7G를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7G는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.
- [0310] 실시예 7H. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\alpha$ -메틸 에스테르  $\gamma$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\alpha$ -메틸 에스테르 (508 mg, 1.72 mmol) 및 317 mg (1.81 mmol)의 3-(트리플루오로메틸)벤질아민은 662 mg (85%)의 실시예 7H를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7H는 배정된 구조와 일치하는

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

- [0311] 실시예 8. 벤질옥시카르보닐 아민의 수소화를 위한 일반적인 절차. L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. 30 mL의 메탄올에서 2.23 g (4.64 mmol)의 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 팔라듐 (활성화된 탄소에서 5% wt., 0.642 g)의 혼탁액은 박층 크로마토그래피 (95:5 디클로로메탄/메탄올 용리액)에 의해 결정될 때 완전한 전환 때까지 수소 대기 하에 유지되었다. 반응물은 탄소 위에 팔라듐을 제거하기 위해 여과되고, 그리고 여과액은 증발되어 1.52 g (96%)의 표제 화합물이 오일로서 제공되었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.26 (brs, 2H); 2.63-2.71 (m, 1H); 2.82-2.87 (m, 1H); 3.75-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.90 (brs, 1H).
- [0312] 실시예 9-13P는 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드가 적절한 아미노산 유도체에 의해 대체된 점을 제외하고, 실시예 8의 절차에 따라서 제조되었다.
- [0313] 실시예 9. L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드 (5.89 g, 11.9 mmol)는 4.24 g (98%)의 실시예 9를 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.61-2.95 (m, 10H); 3.60-3.90 (m, 4H); 4.35-4.45 (m, 1H); 7.17-7.29 (m, 5H).
- [0315] \*실시예 10. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (1.41 g, 2.93 mmol)는 0.973 g (96%)의 실시예 10을 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.21 (brs, 2H); 2.67 (dd, J=7.1 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 2.84 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.73-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.83-7.87 (m, 1H).
- [0316] 실시예 11. L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (5.41 g, 10.9 mmol)는 3.94 g (정량적 수율)의 실시예 11을 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.73-1.89 (m, 3H); 2.05-2.16 (m, 1H); 2.32-2.38 (m, 2H); 3.47 (dd, J=5.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.36-7.54 (m, 4H); 7.69-7.77 (m, 1H).
- [0317] 실시예 12. L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드 (5.86 g, 11.50 mmol)는 4.28 g (99%)의 실시예 12를 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 2.55-2.90 (m, 9H); 3.61-3.82 (m, 4H); 4.48-4.56 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 5H).
- [0318] 실시예 13. D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (1.667 g, 3.37 mmol)는 1.15 g (94%)의 실시예 13을 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.80-2.20 (m, 4H); 2.31-2.40 (m, 2H); 3.51-3.59 (m, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 4H); 7.71-7.79 (m, 1H).
- [0319] 실시예 13A. L-글루타민산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르  $\gamma$ -(4-시클로헥실)피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르  $\gamma$ -(4-시클로헥실)피페라진아미드 (1.93 g, 3.96 mmol)는 1.30 g (93%)의 실시예 13A를 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.02-1.25 (m, 5H); 1.41 (s, 9H); 1.45-1.50 (m, 1H); 1.56-1.60 (m, 1H); 1.69-1.80 (m, 6H); 3.30 (dd, J=4.8 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 3.44 (t, J=9.9 Hz, 2H); 3.56 (t, J=9.9 Hz, 2H).
- [0320] 실시예 13B. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (0.36 g, 0.72 mmol)는 0.256 g (92%)의 실시예 13B를 회백색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.50 (brs, 2H); 2.74 (dd, J=7.0 Hz, J=16.5 Hz, 1H); 2.86 (dd, J=4.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.89 (brs, 2H); 4.47-4.57 (m, 2H); 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.48 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.56 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.97-8.02

(m, 1H).

[0321] 실시예 13C. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)- $\alpha$ -메틸]벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드 (0.275 g, 0.65 mmol)는 0.17 g (90%)의 실시예 13C를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H); 1.47 (d, J=6.9 Hz, 3H); 1.98 (brs, 2H); 2.49 (dd, J=7.9 Hz, J=17.7 Hz, 1H); 2.83 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.69 (brs, 1H); 4.99-5.10 (m, 1H); 7.19-7.33 (m, 5H); 7.65-7.68 (m, 1H).

[0322] 실시예 13D. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드 (0.273 g, 0.64 mmol)는 0.187 g (정량적 수율)의 실시예 13D를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (s, 9H); 1.46 (d, J=6.9 Hz, 3H); 1.79 (brs, 2H); 2.51 (dd, J=7.8 Hz, J=17.5 Hz, 1H); 2.87 (dd, J=3.6 Hz, J=16.9 Hz, 1H); 4.19 (brs, 1H); 4.99-5.11 (m, 1H); 7.18-7.34 (m, 5H); 7.86-7.90 (m, 1H).

[0323] 실시예 13E. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)]아미드 (0.282 g, 0.57 mmol)는 0.195 g (95%)의 실시예 13E를 회백색 오일로서 제공하였다. 실시예 13E는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0324] 실시예 13F. L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드 (5.89 g, 11.9 mmol)는 4.24 g (98%)의 실시예 13F를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.61-2.95 (m, 10H); 3.60-3.90 (m, 4H); 4.35-4.45 (m, 1H); 7.17-7.29 (m, 5H).

[0325] 실시예 13G. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (1.41 g, 2.93 mmol)는 0.973 g (96%)의 실시예 13G를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.21 (brs, 2H); 2.67 (dd, J=7.1 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 2.84 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.73-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.83-7.87 (m, 1H).

[0326] 실시예 13H. L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (5.41 g, 10.9 mmol)는 3.94 g (정량적 수율)의 실시예 13H를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.73-1.89 (m, 3H); 2.05-2.16 (m, 1H); 2.32-2.38 (m, 2H); 3.47 (dd, J=5.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.36-7.54 (m, 4H); 7.69-7.77 (m, 1H).

[0327] 실시예 13I. L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드 (5.86 g, 11.50 mmol)는 4.28 g (99%)의 실시예 13I를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 2.55-2.90 (m, 9H); 3.61-3.82 (m, 4H); 4.48-4.56 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 5H).

[0328] 실시예 13J. D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (1.667 g, 3.37 mmol)는 1.15 g (94%)의 실시예 13J를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.80-2.20 (m, 4H); 2.31-2.40 (m, 2H); 3.51-3.59 (m, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 4H); 7.71-7.79 (m, 1H).

[0329] 실시예 13K. L-글루타민산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르  $\gamma$ -(4-시클로헥실)피페라진아미드. N-벤질옥시카르보닐-L-글루타민산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르  $\gamma$ -(4-시클로헥실)피페라진아미드 (1.93 g, 3.96 mmol)는 1.30 g (93%)의 실시예 13K를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.02-1.25 (m, 5H); 1.41 (s, 9H); 1.45-1.50 (m, 1H); 1.56-1.60 (m, 1H); 1.69-1.80 (m, 6H); 3.30 (dd, J=4.8 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 3.44 (t, J=9.9 Hz, 2H); 3.56

(t, J=9.9 Hz, 2H).

[0330] 실시예 13L. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (0.36 g, 0.72 mmol)는 0.256 g (92%)의 실시예 13L을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.50 (brs, 2H); 2.74 (dd, J=7.0 Hz, J=16.5 Hz, 1H); 2.86 (dd, J=4.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.89 (brs, 2H); 4.47-4.57 (m, 2H); 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.48 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.56 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.97-8.02 (m, 1H).

[0331] 실시예 13M. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드 (120 mg, 0.24 mmol)는 91 mg (91%)의 실시예 13M을 회백색 오일로서 제공하고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0332] 실시예 13N. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드 (217 mg, 0.44 mmol)는 158 mg (정량적 수율)의 실시예 13N을 회백색 오일로서 제공하고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0333] 실시예 130. D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)]아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)]아미드 (0.282 g, 0.57 mmol)는 0.195 g (95%)의 실시예 130을 회백색 오일로서 제공하고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0334] 실시예 13P. D-글루타민산  $\alpha$ -메틸 에스테르  $\gamma$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-글루타민산  $\alpha$ -메틸 에스테르  $\gamma$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (764 mg, 1.69 mmol)는 516mg (96%)의 실시예 13P를 회백색 오일로서 제공하고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0335] 실시예 14. 이민 및 아세틸 염화물로부터 2-아제티디논의 형성을 위한 일반적인 절차.

[0336] 단계 1: 아미노산 유도체로부터 이민의 형성을 위한 일반적인 절차. 디클로로메탄에서 1 당량의  $\alpha$ -아미노산 에스테르 또는 아미드의 용액은 1 당량의 적절한 알데히드, 그리고 출발  $\alpha$ -아미노산 에스테르 또는 아미드의 그 램당 약 2 그램의 양에서 방습제, 예를 들면, 황산마그네슘 또는 실리카 젤로 순차적으로 처리된다. 반응물은 박층 크로마토그래피에 의해 측정될 때 모든 반응물질이 소모될 때까지 주위 온도에서 교반된다. 반응물은 전형적으로 1 시간 내에 완결된다. 반응 혼합물은 이후, 여과되고, 필터 케이크는 디클로로메탄으로 세척되고, 그리고 여과액은 감소된 압력 하에 농축되어 원하는 이민이 제공되고, 이것은 차후 단계에서 있는 그대로 이용된다.

[0337] 단계 2: 이민 및 아세틸 염화물의 2+2 시클로첨가를 위한 일반적인 절차. 이민의 디클로로메탄 용액 (10 mL 디클로로메탄/1 그램 이민)은 0 °C로 냉각된다. 이러한 냉각된 용액에 1.5 당량의 적절한 아민, 전형적으로 트리에틸아민이 첨가되고, 그 이후에 1.1 당량의 적절한 아세틸 염화물의 디클로로메탄 용액, 예를 들면, 실시예 1에서 설명된 것 (10 mL 디클로로메탄/1 gm 적절한 아세틸 염화물)이 방울방울 첨가된다. 반응 혼합물은 1 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온되도록 허용되고, 그리고 이후, 염화암모늄의 포화된 수성 용액의 첨가에 의해 퀸칭된다. 결과의 혼합물은 물 및 디클로로메탄 사이에 분할된다. 층은 분리되고, 그리고 유기 층은 1N 염화수소산, 포화된 수성 중탄산나트륨, 그리고 포화된 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척된다. 유기 층은 황산마그네슘 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축된다. 잔류물은 추가 반응에 직접적으로 이용되거나, 또는 원하는 경우에 크로마토그래피에 의해 또는 적절한 용매 시스템으로부터 결정화에 의해 정제될 수 있다. 각 경우에, 2+2 반응 이후에,  $\beta$ -락탐의 입체화학은 원편광 이색성/광학 회전 분산 (CD/ORD)에 의해 확증될 수 있다. 예시적으로, 이전 합성으로부터 ( $\alpha R, 3S, 4R$ ) 및 ( $\alpha S, 3S, 4R$ )  $\beta$ -락탐 플랫폼 입체화학적 형상의 실례는 CD/ORD 표준으로서 이용될 수 있다.

[0338] 실시예 15. tert-부틸 [3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 실시예 14의 절차를 이용하여, 4.53 g (34.5 mmol) 글리신 tert-부틸 에스테르 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어 5.5 g (30%)의 실시예 15가 무색 결정 (재결정화

된, *n*-클로로부탄)으로서 제공되었다; mp 194–195 °C.

[0339] 실시예 16. 아제티딘-2-온-1-일아세트산염의 아실화를 위한 일반적인 절차. 테트라하이드로푸란 (아제티디논에서 0.22 M)에서 (아제티딘-2-온-1-일)아세트산염의 용액은 -78 °C로 냉각되고 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (2.2 당량)과 합동된다. 결과의 아니온은 적절한 아실 할로겐화물 (1.1 당량)로 처리된다. 아제티디논의 완전한 전환 시에, 반응은 포화된 수성 염화암모늄으로 퀸칭되고 에틸 아세트산염 및 물 사이에 분할된다. 유기 상은 1N 염화수소산, 포화된 수성 중탄산나트륨, 그리고 포화된 수성 염화나트륨으로 순차적으로 세척된다. 결과의 유기 층은 건조되고 (황산마그네슘) 증발된다. 잔류물은 적절한 용리액, 예를 들면, 3:2 헥산/에틸 아세트산염을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제된다.

[0340] 실시예 17. 2,2,2-트리클로로에틸 2(RS)-(tert-부톡시카르보닐)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염.

[0341] 실시예 16의 절차를 이용하여, 9.0 g (20 mmol)의 실시예 15는 4.2 g (20 mmol)의 트리클로로에틸클로로포름산 염으로 아실화되어 7.0 g (56%)의 실시예 17을 제공하였다; mp 176–178 °C.

[0342] 실시예 18. 2(RS)-(tert-부톡시카르보닐)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. THF에서 0.20 g (0.32 mmol)의 실시예 17 및 52 μL (0.36 mmol)의 (3-트리플루오로메틸벤질)아민의 용액은 환류에서 가열되었다. 완전한 전환 (TLC) 시에, 상기 용매는 증발되고, 그리고 잔류물은 재결정화되어 (클로로포름/헥산) 0.17 g (82%)의 실시예 18이 백색 고체로서 제공되었다; mp 182–184 °C.

[0343] 실시예 18A. 2(RS)-(tert-부톡시카르보닐)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 18A는 (3-트리플루오로메틸벤질)아민 대신에 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질아민을 이용하여, 실시예 18의 절차에 따라서 제조되었다. 실시예 18A는 백색 고체 (140 mg, 41%)로서 획득되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0344] 실시예 19–25AF는 실시예 14의 절차에 따라서 제조되었는데, 여기서 적절한 아미노산 유도체 및 알데히드가 단계 1에서 이용되었고, 그리고 적절한 아세틸 염화물이 단계 2에서 이용되었다.

[0345] 실시예 19. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 1.52 g (4.39 mmol)의 L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어 2.94 g의 오렌지빛 갈색 오일을 제공하고, 이것은 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후, 2.06 g (70%)의 실시예 19를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (s, 9H); 2.46 (dd, J=11.1 Hz, J=16.3 Hz, 1H); 3.18 (dd, J=3.8 Hz, J=16.4 Hz, 1H); 4.12–4.17 (m, 1H); 4.26 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.45 (dd, J=6.0 Hz, J=14.9 Hz, 1H); 4.54 (dd, J=5.3 Hz, J=9.8 Hz, 1H); 4.58–4.66 (m, 3H); 4.69–4.75 (m, 1H); 4.81 (dd, J=3.8 Hz, J=11.1 Hz, 1H); 6.25 (dd, J=9.6 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.70 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.14–7.17 (m, 2H); 7.28–7.46 (m, 11H); 7.62 (s, 1H); 8.27–8.32 (m, 1H).

[0346] 실시예 19A. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 19A는 2-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1A)가 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 대신에 이용된 점을 제외하고, 실시예 19의 방법에 따라서 제조되었다. 실시예 19A는 백색 고체 (41 mg, 13%)로서 획득되었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (s, 9H); 3.11 (dd, J=3.7 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.20 (dd, J=10.6 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 4.02 (dd, J=3.7 Hz, J=10.6 Hz, 1H); 4.10–4.17 (m, 1H); 4.24 (d, J=4.9 Hz, 1H); 4.4652–4.574 (dd, J=5.9 Hz, J=15.1 Hz, 1H); 4.58–4.76 (m, 4H); 6.27 (dd, J=9.6 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.79 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.23–7.53 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.51–8.55 (m, 1H).

[0347] 실시예 20. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 3.94 g (10.93 mmol)의 L-글루타민산 γ-t-부틸 에스테르 α-(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-

-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 5.53 g (75%)의 실시예 20을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H); 1.85–1.96 (m, 1H); 2.18–2.49 (m, 3H); 4.14–4.19 (m, 1H); 4.30 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H); 4.44 (dd,  $J=6.1$  Hz,  $J=14.9$  Hz, 1H); 4.56–4.67 (m, 4H); 4.71–4.75 (m, 1H); 6.26 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.16–7.18 (m, 2H); 7.27–7.49 (m, 11H); 7.60 (s, 1H); 8.08–8.12 (m, 1H).

[0348]

실시예 21. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-(2-페닐에틸)]페페라진아미드. 4.20 g (11.6 mmol)의 L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (50:50 헥산/에틸 아세트산염) 후 4.37 g (55%)의 실시예 21을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (s, 9H); 2.26–2.32 (m, 1H); 2.46–2.63 (m, 4H); 2.75–2.89 (m, 4H); 3.24–3.32 (m, 1H); 3.49–3.76 (m, 3H); 4.07–4.13 (m, 1H); 4.30 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H); 4.22–4.48 (m, 1H); 4.55–4.61 (m, 1H); 4.69–4.75 (m, 1H); 5.04–5.09 (m, 1H); 6.15 (dd,  $J=9.3$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.63 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18–7.42 (m, 15H).

[0349]

실시예 22. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-(2-페닐에틸)]페페라진아미드. 2.54 g (6.75 mmol)의 L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (50:50 헥산/에틸 아세트산염) 후 3.55 g (76%)의 실시예 22를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (s, 9H); 1.96–2.07 (m, 1H); 2.15–2.44 (m, 6H); 2.54–2.62 (m, 2H); 2.69–2.81 (m, 3H); 3.28–3.34 (m, 1H); 3.59–3.68 (m, 1H); 4.08–4.13 (m, 1H); 4.33–4.44 (m, 2H); 4.48–4.60 (m, 2H); 4.67–4.77 (m, 1H); 6.14 (dd,  $J=8.9$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.62 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.16–7.42 (m, 15H).

[0350]

실시예 23. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 0.973 g (2.81 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 1.53 g (82%)의 실시예 23을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H); 3.10 (dd,  $J=3.7$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 3.20 (dd,  $J=10.7$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 4.02 (dd,  $J=3.6$  Hz,  $J=10.6$  Hz, 1H); 4.11–4.17 (m, 1H); 4.24 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.46 (dd,  $J=5.8$  Hz,  $J=15.1$  Hz, 1H); 4.58–4.67 (m, 3H); 4.70–4.76 (m, 1H); 6.27 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.79 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.25–7.50 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.50–8.54 (m, 1H).

[0351]

실시예 23A. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 23A는 2-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1A)이 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 대신에 이용된 점을 제외하고, 실시예 23의 방법에 따라서 제조되었다. 실시예 23A는 백색 고체 (588 mg, 49%)로서 획득되었다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.47 (dd,  $J=11.2$  Hz,  $J=16.3$  Hz, 1H); 3.18 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=16.3$  Hz, 1H); 4.15 (t,  $J=8.25$ , Hz 1H); 4.26 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.45 (dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=15.0$  Hz, 1H); 4.52–4.57 (m, 3H); 4.63 (t,  $J=9$  Hz, 1H); 4.70 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 4.81 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=10.8$  Hz, 1H); 6.25 (dd,  $J=9.8$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.15–7.17 (m, 2H); 7.27–7.51 (m, 11H); 7.62 (s, 1H); 8.27–8.32 (m, 1H).

[0352]

실시예 24. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 1.15 g (3.20 mmol)의 D-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 1.84 g (85%)의 실시예 24를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H); 2.23–2.39 (m, 4H); 3.71–3.75 (m, 1H); 4.13–4.18 (m, 1H); 4.31 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.44–4.51 (m, 2H); 4.56–4.68 (m, 2H); 4.71–4.76

(m, 1H); 6.26 (dd, J=9.5 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.71 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.25–7.52 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.25–8.30 (m, 1H).

[0353]

실시예 25. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(4-시클로헥실)페페라진아미드. 2.58 g (5.94 mmol)의 L-글루타민산 γ-t-부틸 에스테르 α-(4-시클로헥실)페페라진아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (95:5 디클로로메탄/메탄올) 후 3.27 g (94%)의 실시예 25를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.32 (s, 9H); 1.10–1.18 (m, 1H); 1.20–1.31 (m, 2H); 1.38–1.45 (m, 2H); 1.61–1.66 (m, 1H); 1.84–1.89 (m, 2H); 1.95–2.01 (m, 1H); 2.04–2.14 (m, 3H); 2.20–2.24 (m, 1H); 2.29–2.35 (m, 1H); 2.85–2.92 (m, 1H); 3.24–3.32 (m, 1H); 3.36–3.45 (m, 2H); 3.80–3.86 (m, 1H); 4.08 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.27 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.31–4.55 (m, 4H); 4.71 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.83–4.90 (m, 1H); 6.18 (dd, J=9.1 Hz, J=15.9 Hz, 1H); 6.67 (d, J=15.9 Hz, 1H); 7.25–7.44 (m, 10H); 8.22 (brs, 1H).

[0354]

실시예 25A. tert-부틸 2(S)-(2-(4-시클로헥실피페라지닐카르보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 1.282 g (3.63 mmol)의 L-글루타민산 α-t-부틸 에스테르 γ-(4-시클로헥실)페페라진아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (50:50 헥산/에틸 아세트산염) 후 1.946 g (80%)의 실시예 25A를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.15–1.26 (m, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.55–1.64 (m, 2H); 1.77–1.83 (m, 3H); 2.22–2.35 (m, 2H); 2.40–2.50 (m, 6H); 2.75–2.79 (m, 1H); 3.43–3.48 (m, 1H); 3.56–3.60 (m, 2H); 3.75–3.79 (m, 1H); 4.10 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.31–4.35 (m, 2H); 4.58 (t, J=8.8 Hz, 1H); 4.73 (t, J=8.4 Hz, 1H); 6.17 (dd, J=8.6 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.65 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.27–7.42 (m, 10H).

[0355]

실시예 25B. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 0.256 g (0.70 mmol)의 D-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.287 g (60%)의 실시예 25B를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.38 (s, 9H); 3.12 (dd, J=4.0 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.20 (dd, J=10.4 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 4.05 (dd, J=3.9 Hz, J=10.4 Hz, 1H); 4.14 (dd, J=J' = 8.2 Hz, 1H); 4.25 (d, J=4.9 Hz, 1H); 4.59–4.67 (m, 4H); 4.74 (t, J=8.3 Hz, 1H); 6.36 (dd, J=9.6 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.83 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.02–7.07 (m, 1H); 7.28–7.55 (m, 12H); 8.44–8.48 (m, 1H).

[0356]

실시예 25C. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[S]-α-메틸벤질]아미드. 0.167 g (0.57 mmol)의 D-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 [S]-α-메틸벤질]아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.219 g (63%)의 실시예 25C를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.35 (s, 9H); 1.56 (d, J=7.0 Hz, 3H); 2.97 (dd, J=3.5 Hz, J=18.0 Hz, 1H); 3.15 (dd, J=11.0 Hz, J=17.5 Hz, 1H); 4.01 (dd, J=3.0 Hz, J=11.0 Hz, 1H); 4.14 (t, J=8.5 Hz, 1H); 4.24 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.57 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.64 (t, J=8.8 Hz, 1H); 5.07 (t, J=8.5 Hz, 1H); 5.03–5.09 (m, 1H); 6.43 (dd, J=9.5 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.83 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.16–7.20 (m, 1H); 7.27–7.49 (m, 14H); 8.07–8.10 (m, 1H).

[0357]

실시예 25D. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[R]-α-메틸벤질]아미드. 0.187 g (0.46 mmol)의 D-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 [(R)-α-메틸벤질]아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.25 g (64%)의 실시예 25D를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.36 (s, 9H); 1.59 (d, J=7.1 Hz, 3H); 3.10 (dd, J=3.5 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.22 (dd, J=10.9 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.93 (dd, J=3.5 Hz, J=10.8 Hz, 1H); 4.14 (t, J=8.1 Hz, 1H); 4.24 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.58 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.65 (t, J=8.7 Hz,

1H); 4.74 (t, J=8.2 Hz, 1H); 5.06–5.14 (m, 1H); 6.32 (dd, J=9.5 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.74 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.19–7.43 (m, 15H); 8.15–8.18 (m, 1H).

[0358] 실시예 25E. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 0.195 g (0.41 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)]아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.253 g (69%)의 실시예 25E를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H); 2.53 (dd, J=4.0 Hz, J=17.0 Hz, 1H); 3.06 (dd, J=10.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.13 (s, 3H); 4.12 (dd, J=8.0 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.26 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.38 (d, J=15.0 Hz, 1H); 4.46 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.56 (t, J=6.8 Hz, 1H); 4.70–4.79 (m, 2H); 5.27 (dd, J=4.0 Hz, J=11.0 Hz, 1H); 6.22 (dd, J=9.3 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.73 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.33–7.45 (m, 14H).

[0359] 실시예 25F. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-클로로스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 1.62 g (4.44 mmol)의 L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및  $\alpha$ -클로로신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.708 g (22%)의 실시예 25F를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H); 1.68 (brs, 1H); 2.19–2.35 (m, 2H); 2.40–2.61 (m, 2H); 4.13 (dd, J=7.5 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.22 (t, J=7.0 Hz, 1H); 4.34 (d, J=4.5 Hz, 1H); 4.45 (dd, J=5.5 Hz, J=15.0 Hz, 1H); 4.51–4.60 (m, 3H); 4.89 (dd, J=7.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.28–7.54 (m, 14H).

[0360] 실시예 25G. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2'-메톡시스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 0.34 g (0.98 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸벤질)아미드 및 2'-메톡시신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.402 g (59%)의 실시예 25G를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H); 1.68 (brs, 1H); 2.19–2.35 (m, 2H); 2.40–2.61 (m, 2H); 4.13 (dd, J=7.5 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.22 (t, J=7.0 Hz, 1H); 4.34 (d, J=4.5 Hz, 1H); 4.45 (dd, J=5.5 Hz, J=15.0 Hz, 1H); 4.51–4.60 (m, 3H); 4.89 (dd, J=7.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.28–7.54 (m, 14H).

[0361] 실시예 25H. tert-부틸 (2R)-(벤질옥시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 0.329 g (1.31 mmol)의 0-(벤질)-D-세린 t-부틸 에스테르 (실시예 5B) 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (90:10 헥산/에틸 아세트산염) 후 0.543 g (73%)의 실시예 25H를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H); 3.56 (dd, J=2.7 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 3.82 (dd, J=4.8 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.11 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.21–4.29 (m, 2H); 4.50–4.58 (m, 3H); 4.71–4.78 (m, 2H); 6.19 (dd, J=9.1 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.07–7.11 (m, 1H); 7.19–7.40 (m, 14H).

[0362] 실시예 25I. tert-부틸 2(S)-(2-(4-시클로헥실피페라지닐카르보닐)메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 0.3 g (0.88 mmol)의 L-아스파르트산  $\alpha$ -t-부틸 에스테르  $\gamma$ -(4-시클로헥실)피페라진아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (50:50 헥산/에틸 아세트산염) 후 464 mg (80%)의 실시예 25I를 백색 고체로서 제공하였다. 실시예 25I는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0363] 실시예 25J. tert-부틸 3(R)-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-3-메틸-4(R)-(스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]-3-[(3-트리플루오로메틸)페닐메틸아미노카르보닐]프로파노에이트. 0.307 g (0.89 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 (실시예 20) 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파노일 염화물 (실시예 1E)와 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (헥산 70% / EtOAc 30%) 후 120 mg (20%)을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H);

3.09 (dd, J=3.0 Hz, J=18.0 Hz, 1H); 3.33 (dd, J=12.5 Hz, J=18.0 Hz, 1H); 4.01 (dd, J=3.0 Hz, J=11.5 Hz, 1H); 4.04 (dd, J=3.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H); 4.42 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.45-4.51 (m, 3H); 4.61-4.66 (m, 1H); 4.75 (dd, J=3.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 6.23 (dd, J=9.0 Hz, J=15.5 Hz, 1H); 6.78 (d, J=15.5 Hz, 1H); 7.23-7.53 (m, 13H); 7.64 (s, 1H).

[0364] 실시예 25K. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(프로프-1-에닐)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 0.289 g (0.83 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 크로톤알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) 후 381 mg (76%)의 실시예 25K를 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36 (s, 9H), 1.69 (dd, J=2 Hz, J=6.5 Hz, 3H); 3.08 (dd, J = 3.3 Hz, J = 17.8 Hz, 1H); 3.18 (dd, J = 11 Hz, J = 17.5 Hz, 1H); 3.94 (dd, J = 3.5 Hz, J = 11 Hz, 1H); 4.12 (d, J=5 Hz, 1H); 4.15 (dd, J = 7 Hz, J = 8 Hz, 1H); 4.35 (dd, J = 4.8 Hz, J=9.8Hz, 1H); 4.44 (dd, J=6 Hz, J=15 Hz, 1H); 4.61 (dd, J=6 Hz, J=15 Hz, 1H); 4.67-4.75 (m, 2H); 5.52-5.58 (m, 1H); 5.92-6.00 (m, 1H); 7.33-7.60 (m, 9H); 8.47-8.50 (m, 1H).

[0365] 실시예 250. 메틸 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 433 mg (1.99 mmol)의 L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -메틸 에스테르 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 682 mg (64%)의 실시예 250를 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.32 (s, 9H); 2.10-2.26 (m, 1H); 2.30-2.41 (m, 3H); 3.66 (s, 3H); 3.95-3.99 (m, 1H); 4.16 (dd, J=7.5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4.38 (dd, J=5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4.55 (d, J= 5 Hz 1H); 4.61 (t, J= 9 Hz, 1H); 4.86 (dd, J=7.5 Hz, J=9 Hz, 1H); 6.00 (dd, J=9 Hz, J=16 Hz, 1H); 6.60 (d, J=16 Hz, 1H); 7.26-7.43 (m, 10H).

[0366] 실시예 25M. tert-부틸 2(S)-(메톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 428 mg (1.97 mmol)의 L-글루타민산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -메틸 에스테르 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 864 mg (82%)의 실시예 25M을 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H); 2.12-2.27 (m, 1H); 2.32-2.55 (m, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.72 (dd, J=4.6 Hz, J=10.4 Hz, 1H); 4.12-4.17 (m, 1H); 4.34 (dd, J=5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4.50 (d, J= 5 Hz, 1H); 4.60 (t, J= 8.9 Hz, 1H); 4.81-4.86 (m, 1H); 6.06 (dd, J=9 Hz, J=16 Hz, 1H); 6.59 (d, J=16 Hz, 1H); 7.25-7.42 (m, 10H).

[0367] 실시예 25P. 메틸 2(S)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 424 mg (2.09 mmol)의 L-아스파르트산  $\gamma$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -메틸 에스테르 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산으로부터 재결정화 후 923 mg (85%)의 실시예 25P를 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (s, 9H); 2.77 (dd, J=7.5 Hz, J=16.5 Hz, 1H); 3.00 (dd, J=7 Hz, J=16.5 Hz, 1H); 4.16 (dd, J=7. 5Hz, J=9 Hz, 1H); 4.41-48 (m, 2H); 4.55 (d, J= 5 Hz, 1H); 4.60 (t, J= 8.8 Hz, 1H); 4.86 (dd, J=7.5 Hz, J=9 Hz, 1H); 5.93 (dd, J=9.5 Hz, J=15.5 Hz, 1H); 6.61 (d, J=15.5 Hz, 1H); 7.25-7.43 (m, 10H).

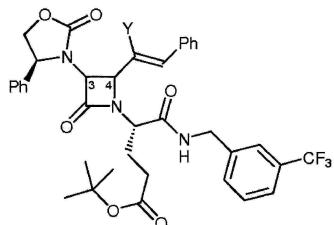
[0368] 실시예 25L. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. 160 mg (0.44 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/ EtOAc) 후 166 mg (55%)의 실시예 25L을 제공하였다. 실시예 25L은 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0369] 실시예 25N. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. 120 mg (0.22 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은

2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/EtOAc) 후 75 mg (50%)의 실시예 25N을 제공하였다. 실시예 25N은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

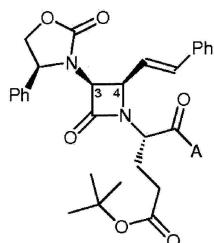
[0370] 실시예 25Q. 메틸 2(R)-(2-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노카르보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염. 517 mg (1.62 mmol)의 D-글루타민산  $\alpha$ -메틸 에스테르  $\gamma$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (50:50 헥산/ EtOAc) 후 527 mg (51 %)의 실시예 25Q를 제공하였다. 실시예 25Q는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0371] 다음의 화합물을 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다:

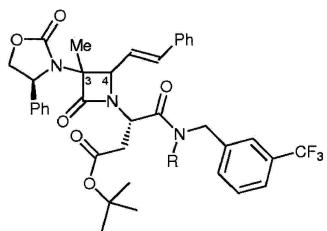


실시예	Y	C(3)-C(4) 입체화학
25R	F	(3S,4R)
25S	F	결정되지 않음
25T	Br	결정되지 않음
25U	Br	결정되지 않음

[0372]

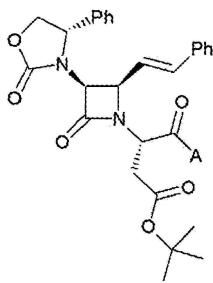


실시예	A
25V	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미드
25W	1-페닐-시클로펜틸아미드



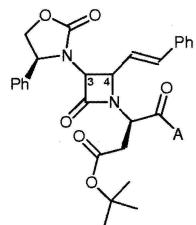
실시예	C(3)-C(4) 입체화학	R
25X	(3S)-시스	Me
25Y	결정되지 않음	H

[0373]



실시예	A
25Z	1-페닐-시클로펜트-1-일아미노
25AA	(R)-1-페닐에틸-1-아미노

[0374]



실시예	C(3)-C(4) 임체화학	A	A'
25AB	(3S,4R)	$\alpha$ , $\alpha$ -디메틸벤질아미노	t-부틸 에스테르
25AC	결정되지 않음	N-메틸-3-CF3-벤질아미노	t-부틸 에스테르
25AD	결정되지 않음	(R)- $\alpha$ -메틸벤질아미노	t-부틸 에스테르
25AE	(3S,4R)	(R)- $\alpha$ ,N-디메틸벤질아미노	t-부틸 에스테르

[0375]

[0376]

실시예 25AF. t-부틸 2(S)-(2-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노카르보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산염.

[0377]

실시예 26. *tert*-부틸 에스테르의 가수분해를 위한 일반적인 절차. 포름산에서 *tert*-부틸 에스테르 유도체의 용액, 전형적으로 10 mL에서 1 g은 에스테르가 박층 크로마토그래피 (디클로로메탄 95% / 메탄올 5%)에 의해 더 이상 검출되지 않을 때까지 주위 온도에서 교반되고, 전형적인 반응 시간은 대략 3 시간이다. 포름산은 감소된 암력 하에 증발된다; 결과의 고체 잔류물은 디클로로메탄 및 포화된 수성 중탄산나트륨 사이에 분할된다. 유기 층은 증발되어 회백색 고체가 제공되고, 이것은 원하는 경우에 추가 반응에 직접적으로 이용되거나, 또는 적절한 용매 시스템으로부터 재결정화될 수 있다.

[0378]

실시예 27-34AE는 실시예 26에서 이용된 절차에 따라서 적절한 *tert*-부틸 에스테르로부터 제조되었다.

[0379]

실시예 27. 2(R,S)-(카르복시)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 18 (0.30 g, 0.46 mmol)은 가수분해되어 0.27 g (정량적 수율)의 실시예 27을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.17-5.28 (m, 9H); 6.21-6.29 (m, 1H), 6.68-6.82 (m, 1H); 7.05-7.75 (m, 13H); 9.12-9.18 (m, 1H).

[0380]

실시예 28. 2(S)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 19 (1.72 g, 2.59 mmol)는 가수분해되어 1.57 g (정량적 수율)의 실시예 28을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (dd,  $J=9.3$  Hz,  $J=16.6$  Hz, 1H); 3.09-3.14 (m, 1H); 4.10-4.13 (m, 1H); 4.30 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H); 4.39-4.85 (m, 6H); 6.20 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.7$  Hz, 1H); 6.69 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.12-7.15 (m, 2H); 7.26-7.50 (m, 11H); 7.61 (s, 1H); 8.41-8.45 (m, 1H).

- [0381] 실시예 28A. 2(S)-(카르복시메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 19A (41 mg, 0.06 mmol)는 가수분해되어 38 mg (정량적 수율)의 실시예 28A를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.26 (d,  $J=7$  Hz, 1H); 4.03 (t,  $J=7$  Hz, 1H); 4.16 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H); 4.46 (dd,  $J=5.7$  Hz,  $J=15.1$ , 1H); 4.53-4.75 (m, 5H); 6.25 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.7$  Hz, 1H); 6.77 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H); 7.28-7.53 (m, 13H); 7.64 (s, 1H); 8.65-8.69 (m, 1H).
- [0382] 실시예 29. 2(S)-(카르복시에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 20 (4.97 g, 7.34 mmol)은 가수분해되어 4.43 g (97%)의 실시예 29를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.92-2.03 (m, 1H); 2.37-2.51 (m, 3H); 4.13-4.19 (m, 1H); 3.32 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.35-4.39 (m, 1H); 4.44 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=14.9$  Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 4.61-4.67 (m, 1H); 4.70-4.76 (m, 1H); 6.24 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18-7.47 (m, 14H).
- [0383] 실시예 30. 2(S)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. 실시예 21 (1.88 g, 2.78 mmol)은 가수분해되어 1.02 g (60%)의 실시예 30을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=16.5$  Hz, 1H); 2.75-2.85 (m, 1H); 3.00 (dd,  $J=8.2$  Hz,  $J=16.6$  Hz, 1H); 3.13-3.26 (m, 4H); 3.37-3.56 (m, 4H); 3.86-4.00 (m, 1H); 4.05-4.11 (m, 1H); 4.24 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.46-4.66 (m, 1H); 4.65-4.70 (m, 1H); 5.10-5.15 (m, 1H); 6.14 (dd,  $J=9.3$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.22-7.41 (m, 15H); 12.02 (s, 1H).
- [0384] 실시예 31. 2(S)-(카르복시에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-(2-페닐에틸)]피페라진아미드. 실시예 22 (0.383 g, 0.55 mmol)는 가수분해되어 0.352 g (정량적 수율)의 실시예 31을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93-2.01 (m, 1H); 2.07-2.36 (m, 6H); 2.82-2.90 (m, 1H); 3.00-3.20 (m, 4H); 3.36-3.54 (m, 4H); 3.74-3.82 (m, 1H); 4.06-4.11 (m, 1H); 4.29 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.33-4.46 (m, 2H); 4.50-4.58 (m, 2H); 4.67-4.72 (m, 1H); 4.95-5.00 (m, 1H); 6.18 (dd,  $J=9.2$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.67 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.19-7.42 (m, 15H); 8.80 (brs, 1H).
- [0385] 실시예 32. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 23 (1.51 g, 2.27 mmol)은 가수분해되어 1.38 g (정량적 수율)의 실시예 32를 회백색 고체로서 제공하였다.
- [0386] 실시예 32A. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 23A (550 mg, 0.83 mmol)는 가수분해되어 479 mg (95%)의 실시예 32A를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 32A는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.
- [0387] 실시예 33. 2(R)-(카르복시에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 24 (0.604 g, 0.89 mmol)는 가수분해되어 0.554 g (정량적 수율)의 실시예 33을 회백색 고체로서 제공하였다.
- [0388] 실시예 34. 2(S)-(카르복시에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(4-시클로헥실)피페라진아미드. 실시예 25 (0.537 g, 0.80 mmol)는 가수분해되어 0.492 g (정량적 수율)의 실시예 34를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09-1.17 (m, 1H); 1.22-1.33 (m, 2H); 1.40-1.47 (m, 2H); 1.63-1.67 (m, 1H); 1.85-1.90 (m, 2H); 1.95-2.00 (m, 1H); 2.05-2.15 (m, 3H); 2.20-2.24 (m, 1H); 2.30-2.36 (m, 1H); 2.85-2.93 (m, 1H); 3.25-3.33 (m, 1H); 3.36-3.46 (m, 2H); 3.81-3.87 (m, 1H); 4.08 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.28 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.33-4.56 (m, 4H); 4.70 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.83-4.91 (m, 1H); 6.17 (dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.67 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.25-7.44 (m, 10H); 8.22 (brs, 1H).
- [0389] 실시예 34A. 2(S)-(2-(4-시클로헥실피페라진카르보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-

(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25A (0.787 g, 1.28 mmol)는 가수분해되어 0.665 g (92%)의 실시예 34A를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05–1.13 (m, 1H); 1.20–1.40 (m, 5H); 1.60–1.64 (m, 1H); 1.79–1.83 (m, 2H); 2.00–2.05 (m, 2H); 2.22–2.44 (m, 3H); 2.67–2.71 (m, 1H); 2.93–3.01 (m, 4H); 3.14–3.18 (m, 1H); 3.38–3.42 (m, 1H); 3.48–3.52 (m, 1H); 3.64–3.69 (m, 1H); 4.06–4.14 (m, 2H); 4.34–4.43 (m, 2H); 4.56 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.73 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H); 6.15 (dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.25–7.42 (m, 10H).

[0390] 실시예 34B. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)카르복사미드. 실시예 25B (0.26 g, 0.38 mmol)는 가수분해되어 0.238 g (정량적 수율)의 실시예 34B를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H); 4.06 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H); 4.15 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H); 4.27 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H); 4.56–4.76 (m, 5H); 6.34 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.7$  Hz, 1H); 6.80 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H); 7.06 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H); 7.31–7.54 (m, 12H); 8.58 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H).

[0391] 실시예 34C. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[S]- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. 실시예 25C (0.215 g, 0.35 mmol)는 가수분해되어 0.195 g (정량적 수율)의 실시예 34C를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H); 3.10 (dd,  $J=4.5$  Hz,  $J=17.9$  Hz, 1H); 3.18 (dd,  $J=9.8$  Hz,  $J=17.9$  Hz, 1H); 4.00 (dd,  $J=4.5$  Hz,  $J=9.7$  Hz, 1H); 4.14 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H); 5.02–5.09 (m, 1H); 6.41 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.78 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H); 7.26–7.43 (m, 12H); 8.29 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H).

[0392] 실시예 34D. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[R]- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. 실시예 25D (0.22 g, 0.35 mmol)는 가수분해되어 0.20 g (정량적 수율)의 실시예 34D를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H); 3.25 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H); 3.92 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H); 4.15 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.52 (dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=9.3$  Hz, 1H); 4.65 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.72 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 5.07–5.28 (m, 1H); 6.29 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.6$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.20–7.43 (m, 13H); 8.31 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H).

[0393] 실시예 34E. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 25E (0.253 g, 0.37 mmol)는 가수분해되어 0.232 g (정량적 수율)의 실시예 34E를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.07–3.15 (m, 4H); 4.13 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 4.30 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.46–4.78 (m, 5H); 5.23 (dd,  $J=4.6$  Hz,  $J=9.7$  Hz, 1H); 6.20 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.73 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.25–7.43 (m, 15H).

[0394] 실시예 34F. 2(S)-(카르복시에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-클로로스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 25F (0.707 g, 0.99 mmol)는 가수분해되어 0.648 g (99%)의 실시예 34F를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22–2.28 (m, 2H); 2.49–2.64 (m, 2H); 4.09 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H); 4.25–4.62 (m, 6H); 4.87 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.25–7.66 (m, 15H).

[0395] 실시예 34G. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2'-메톡시스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 25G (0.268 g, 0.39 mmol)는 가수분해되어 0.242 g (98%)의 실시예 34G를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.26 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 4.14 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 4.25 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H); 4.51 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=15.5$  Hz, 1H); 4.53–4.66 (m, 4H); 6.36 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 8.88 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H); 7.25–7.48 (m, 10H); 7.48 (s, 1H); 8.66–8.69 (m, 1H).

[0396] 실시예 34H. (2R)-(벤질옥시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25H (0.16 g, 0.28 mmol)는 가수분해되어 0.144 g (정량적 수율)의 실시예 34H를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=9.5$  Hz, 1H); 3.82 (dd,  $J=5.5$  Hz,  $J=9.5$  Hz,

1H); 4.11 (dd, J=7.8 Hz, J=8.8 Hz, 1H); 4.33 (s, 2H); 4.50 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.57 (t, J=9.0 Hz, 1H); 4.67 (dd, J=4.0 Hz, J=5.0 Hz, 1H); 4.69 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.75 (t, J=8.0 Hz, 1H); 6.17 (dd, J=9.3 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.55 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.09–7.12 (m, 2H); 7.19–7.42 (m, 13H).

[0397] 실시예 34I. 2(S)-(2-(4-시클로헥실페페라지닐카르보닐)메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25I (737 mg, 1.12 mmol)는 가수분해되어 640 mg (95%)의 실시예 34I를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 34I는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0398] 실시예 34J. 3(R)-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-3-메틸-4(R)-(스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]-3-[(3-트리플루오로메틸)페닐메틸아미노카르보닐]프로판산. 실시예 26의 일반적인 방법을 이용하여, 120 mg (0.18 mmol)의 실시예 25J는 가수분해되어 108 mg (98%)의 실시예 34J를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 3H); 3.25 (dd, J=3.5 Hz, J=18.0 Hz, 1H); 3.36 (dd, J=10.8 Hz, J=18.2 Hz, 1H); 4.01 (dd, J=4.0 Hz, J=10.5 Hz, 1H); 4.05 (dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz, 1H); 4.33 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.44–4.51 (m, 3H); 4.61–4.66 (m, 1H); 4.73 (dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz, 1H); 6.19 (dd, J=9.0 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.74 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.22–7.54 (m, 13H); 7.65 (s, 1H).

[0399] 실시예 34K. 2(R)-(카르복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(프로펜-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 26의 일반적인 방법을 이용하여, 160 mg (0.27 mmol)의 실시예 25K는 가수분해되어 131 mg (90%)의 실시예 34K를 회백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69 (dd, J=1 Hz, J=6.5 Hz, 3H); 3.23 (d, J = 7 Hz, 1H); 3.93 (t, J = 7.3Hz, 1H); 4.14–4.20 (m, 3H); 4.29 (dd, J = 5 Hz, J = 9.5 Hz, 1H); 4.43 (dd, J = 6 Hz, J = 15 Hz, 1H); 4.61 (dd, J=6.5 Hz, J=15 Hz, 1H); 4.66 –4.74 (m, 2H); 5.50–5.55 (m, 1H); 5.90–5.98 (m, 1H); 7.32–7.60 (m, 9H); 8.60–8.64 (m, 1H).

[0400] 실시예 34L. 2(R)-(카르복실메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. 실시예 25L (166 mg, 0.24 mmol)은 가수분해되어 152 mg (정량적 수율)의 실시예 34L을 회백색 고체로서 제공하였고; 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0401] 실시예 34M. 2(S)-(메톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25M (875 mg, 1.64 mmol)은 가수분해되어 757 mg (97%)의 실시예 34M을 회백색 고체로서 제공하였고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0402] 실시예 34N. 2(R)-(카르복실메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. 실시예 25N (38.5 mg, 0.057 mmol)은 가수분해되어 35 mg (정량적 수율)의 실시예 34N을 회백색 고체로서 제공하였고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0403] 실시예 34O. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25O (97 mg, 0.18 mmol)는 메탄올/테트라하이드로푸란 (2.5 mL/2 mL)에서 용해되고, 그리고 실온에서 6 시간 동안 수산화리튬 (물에서 0.85 mL의 0.85M 용액; 0.72 mmol)과 반응되었다. 반응물은 15 mL 디클로로메탄으로 희석되고, 그리고 수성 층의 pH가 5 (표준 pH 페이퍼에 의한 측정에서)에 도달할 때까지 수성 염화수소산 (1M)이 첨가되었다. 유기 층은 이후, 분리되고 증발 건조되어 84 mg (89%)의 실시예 34O가 회백색 고체로서 제공되었고, 그리고 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

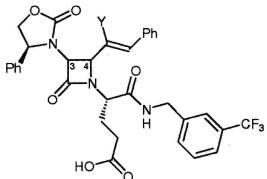
[0404] 실시예 34P. 2(S)-(tert-부톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25P (200 mg, 0.39 mmol)는 실시예 34O에 대해 이용된 방법에 따라서 가수분해되어 155 mg (88%)의 실시예 34P를 회백색 고체로서 제공하였고; 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0405] 실시예 34Q. 2(R)-(2-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노-1-일카르보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25Q (150 mg, 0.24 mmol)는 실시예 34O에 대해 이용된 방법에 따라서 가수분해되어 143 mg (97%)의 실시예 34Q를 회백색 고체로서 제공하였고, 그리고 배정된 구

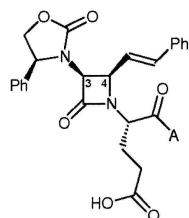
조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0406] 실시예 34R. 2(R)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(RS)-2-티에닐메틸]-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 290 mg (0.84 mmol)의 D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드 및 신남알테하드로부터 제조된 이민은 2-티오펜-아세틸 염화물과 합동되어, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/에틸 아세트산염) 후 42 mg (8%)의 실시예 34R을 제공하였고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

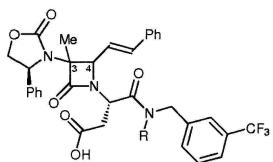
[0407] 다음의 화합물을 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다:



실시예	Y	C(3)-C(4) 입체화학
34S	F	(3S,4R)
34T	F	결정되지 않음
34U	Br	결정되지 않음

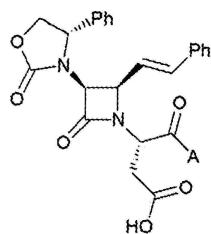


실시예	A
34V	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프ти클로펜틸아미드
34W	1-페닐-시클로펜틸아미드

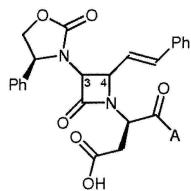


실시예	C(3)-C(4) 입체화학	R
34X	(3S,4R)	Me
34Y	결정되지 않음	H

[0408]



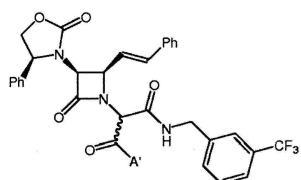
실시예	A
34Z	1-페닐-시클로헵트-1-일아미노
34AA	(R)-1-페닐에틸-1-아미노



실시예	C(3)-C(4) 임체화학	A
34AB	(3S,4R)	a, a-디메틸벤질아미노
34AC	결정되지 않음	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
34AD	결정되지 않음	(R)-a-메틸벤질아미노
34AE	(3S,4R)	(R)-a,N-디메틸벤질아미노

[0409]

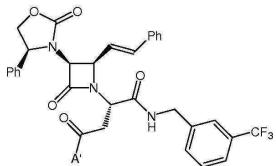
[0410] 다음의 표에서 보여지는 실시예 36-42A는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 27로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시 예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.



실시예	A'
36	2-(피페리디닐)에틸아미노
37	4-(피페리디닐)피페리디닐
38	4-(2-페닐에틸)피페라지닐
39	1-벤질피페리딘-4-일아미노
40	4-부틸피페라지닐
41	4-이소프로필피페라지닐
42	4-시클로헥실피페라지닐
42A	4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리디닐

[0411]

[0412] 다음의 표에서 보여지는 실시예 43-86A는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 28로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시 예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.



[0413]

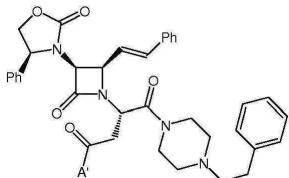
실시 예	A'
43	2-(페페리디닐)에틸아미노
44	4-(페페리디닐)페페리디닐
45	4-(페닐에틸)페페라지닐
46	푸르-2-일메틸아미노
47	4-(페롤리디닐)페페라지닐
48	4-(3-트리플루오로메틸페닐)페페라지닐
49	4-(벤질옥시카르보닐)페페라지닐
50	4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]페페라지닐
51	4-벤질페페라지닐
52	4-(3,4-메틸렌디옥시벤질)페페라지닐
53	4-페닐페페라지닐
54	4-(3-페닐프로프-2-에닐)페페라지닐
55	4-에틸페페라지닐
56	2-(디메틸아미노)에틸아미노
57	4-(페롤리디닐카르보닐메틸)페페라지닐
58	4-(1-메틸페페리딘-4-일)페페라지닐
59	4-부틸페페라지닐
60	4-이소프로필페페라지닐
61	4-페리딜메틸아미노
62	3-(디메틸아미노)프로필아미노
63	1-벤질페페리딘-4-일아미노
64	N-벤질-2-(디메틸아미노)에틸아미노
65	3-페리딜메틸아미노
66	4-(시클로헥실)페페라지닐
67	4-(2-시클로헥실에틸)페페라지닐
68	4-[2-(모르폴린-4-일)에틸]페페라지닐
69	4-(4-tert-부틸벤질)페페라지닐
70	4-[2-(페페리디닐)에틸]페페라지닐
71	4-[3-(페페리디닐)프로필]페페라지닐
72	4-[2-(N,N-디프로필아미노)에틸]페페라지닐
73	4-[3-(N,N-디에틸아미노)프로필]페페라지닐
74	4-[2-(디메틸아미노)에틸]페페라지닐
75	4-[3-(페롤리디닐)프로필]페페라지닐
76	4-(시클로헥실메틸)페페라지닐
77	4-시클로펜틸페페라지닐
78	4-[2-(페롤리디닐)에틸]페페라지닐
79	4-[2-(티에-2-일)에틸]페페라지닐
80	4-(3-페닐프로필)페페라지닐
81	4-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]페페라지닐
82	4-벤질호모페페라지닐
83	4-(비스페닐메틸)페페라지닐
84	3-(4-메틸페페라지닐)프로필아미노
85	(+)-3(S)-1-벤질페롤리딘-3-일아미노
86	2-페리딜메틸아미노
86A	4-[2-(페페리디닐)에틸]페페리디닐
86B	1-벤질페페리딘-4-일아미노 N-옥시드

[0414]

[0415] 실시 예 86B. 실시 예 63 (44 mg, 0.06 mmol)은 4 mL 디클로로메탄에서 용해되고, 그리고 TLC (디클로로메탄 94%/메탄 6%, UV 검출)에 의한 사정에서 반응이 완결될 때까지 3-클로로페록시벤조산 (12 mg, 0.07 mmol)과 반응되었다. 반응은 수성 아황산나트륨으로 쾤칭되었고, 디클로로메탄 층은 5% 수성 중탄산나트륨 및 중류수로 세척되었다. 디클로로메탄 층의 증발은 실시 예 86B를 회백색 고체 (35 mg, 78%)로서 제공하였고, 그리고 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0416] 다음의 표에서 보여지는 실시 예 121-132는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시 예 30으로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실

시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

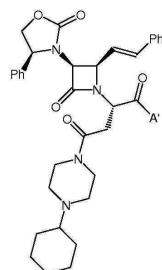


[0417]

실시예	A'
121	3-트리플루오로메틸벤질아미노
122	모르폴린-4-일아미노
123	2-(디메틸아미노)에틸아미노
124	3-(디메틸아미노)프로필아미노
125	시클로헥실아미노
126	피페리디닐
127	2-메톡시에틸아미노
128	이소프로필아미노
129	이소부틸아미노
130	에틸아미노
131	디메틸아미노
132	메틸아미노

[0418]

다음의 표에서 보여지는 실시예 132A-132B는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34I로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.



[0420]

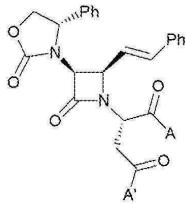
실시예	A'
132A	(2,3-디클로로벤질)아미노
132B	1-페닐시클로헥실아미노

[0421]

실시예 132C 2(S)-(tert-부톡시카르보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일] 아세트산 N-(4-시클로헥실)피페라진아미드. 실시예 132C는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34P로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 1-시클로헥실-피페라진으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 132C는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0423]

다음의 표에서 보여지는 화합물은 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다.



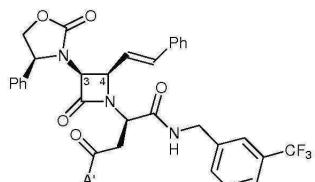
[0424]

실시예	A	A'
132D	1-페닐-시클로펜트-1-일아미노	4-(피페리디닐)피페리디닐
132E	1-페닐-시클로펜트-1-일아미노	1-벤질피페리딘-4-일아미노
132F	(R)-1-페닐에틸-1-아미노	4-(피페리디닐)피페리디닐

[0425]

[0426]

다음의 표에서 보여지는 실시예 133-134G는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 32로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.



[0427]

실시예	A'
133	4-(피페리디닐)피페리디닐
134	4-(2-페닐에틸)피페라지닐
134A	4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리디닐
134B	4-(피롤리디닐)피페라지닐
134C	1-벤질피페리딘-4-일아미노
134D	(피리딘-3-일메틸)아미노
134E	3-(디메틸아미노)프로필아미노
134F	3-(S)-(1-벤질피롤리딘-3-일)아미노
134G	4-[(피페리디닐)메틸]피페리디닐
134H	4-(피페리디닐)피페리디닐 N-옥시드

[0428]

[0429]

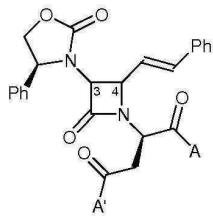
실시예 134H. 실시예 134H는 실시예 133이 실시예 110으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 86B의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 134H는 회백색 고체 (48 mg, 94%)로서 획득되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0430]

실시예 134I. 2(R)-[[4-(피페리디닐)피페리디닐]카르복시메틸]-2-[3(S)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 134I는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 32A로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0431]

다음의 표에서 보여지는 화합물은 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다.



[0432]

실시예	C(3)-C(4) 입체화학	A	A'
134J	(3S,4R)	a, a-디메틸벤질아미노	4-(피페리디닐)페페리디닐
134K	(3S,4R)	a, a-디메틸벤질아미노	1-벤질페페리딘-4-일아미노
134L	결정되지 않음	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-(피페리디닐)페페리디닐
134M	(3S,4R)	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	3-(피롤리디닐)페페리디닐
134N	결정되지 않음	(R)-a-메틸벤질아미노	4-(피페리디닐)페페리디닐
134O	(3S,4R)	(R)-a,N-디메틸벤질아미노	4-(피페리디닐)페페리디닐

[0433]

실시예 222. 2(R)-[[4-(피페리디닐)페페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)카르복사미드. 실시예 222는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34B로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 실시예 222는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0435]

실시예 223. 2(R)-[[4-(피페리디닐)페페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[S]-a-메틸벤질]아미드. 실시예 223은 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34C로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 실시예 223은 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0436]

실시예 224. 2(R)-[[4-(피페리디닐)페페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[R]-a-메틸벤질]아미드. 실시예 224는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34D로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 실시예 223은 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0437]

실시예 225. 2(R)-[[4-(피페리디닐)페페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 225는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34E로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 실시예 223은 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다; C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산됨: C, 66.91; H, 6.27; N, 9.07; 관찰됨. C, 66.68; H, 6.25; N, 9.01.

[0438]

실시예 225 염산염. 실시예 225 (212.5 mg)는 30 mL 건성 Et<sub>2</sub>O에서 용해되었다. 건성 HCl 가스는 이러한 용액을 통해 발포되어 회백색 침전물의 급속한 형성을 유발하였다. HCl 침가는 침전물 형성이 더 이상 관찰되지 않을 때 (ca. 5 분) 종결되었다. 고체는 감압 여과에 의해 단리되고, 15 mL의 건성 Et<sub>2</sub>O로 2회 세척되고, 그리고 213.5 mg (96% 수율)의 회백색 고체로 건조되었다; C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>C1F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산됨: C, 63.89; H, 6.11; N, 8.66; Cl, 4.39; 관찰됨. C, 63.41; H, 5.85; N, 8.60; Cl, 4.86.

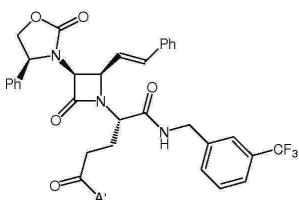
[0439] 실시예 225A. 2(R)-[[4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. 실시예 225A는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34C로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 225A는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0440] 실시예 225B. 2(R)-[[4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아미드. 실시예 225B는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34D로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 225B는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0441] 실시예 225C. 2(R)-[[4-(피페리디닐)피페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. 실시예 225C는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34L로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 225C는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0442] 실시예 225D. 2(R)-[[4-(피페리디닐)피페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]아미드. 실시예 225D는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34N으로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 225D는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0443] 다음의 표에서 보여지는 실시예 87-120E는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 29로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.



[0444]

실시예	A'
87	2-(피페리디닐)에틸아미노
88	4-(피페리디닐)피페리디닐
89	2-(피리드-2-일)에틸아미노
90	모르폴린-4-일아미노
91	4-(피롤리디닐)피페라지닐
92	4-(3-트리플루오로페닐)피페라지닐
93	4-(벤질옥시카르보닐)피페라지닐
94	4-[2-(2-히드록실에톡시)에틸]피페라지닐
95	4-벤질피페라지닐
96	4-(3,4-메틸렌디옥시벤질)피페라지닐
97	4-페닐피페라지닐
98	4-(3-페닐프로프-2-에닐)피페라지닐
99	4-에틸피페라지닐
100	2-(디메틸아미노)에틸아미노
101	4-(피롤리디닐카르보닐메틸)피페라지닐
102	4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라지닐
103	4-부틸피페라지닐
104	4-이소프로필피페라지닐
105	4-피리딜메틸아미노
106	3-(디메틸아미노)프로필아미노
107	1-벤질피페리딘-4-일아미노
108	N-벤질-2-(디메틸아미노)에틸아미노
109	3-피리딜메틸아미노
110	4-시클로헥실피페라지닐
111	4-(2-시클로헥실에틸)피페라지닐
112	4-[2-(모르폴린-4-일)에틸]피페라지닐
113	4-(4- <i>tert</i> -부틸벤질)피페라지닐
114	4-[2-(피페리디닐)에틸]피페라지닐
115	4-[3-(피페리디닐)프로필]피페라지닐
116	4-[2-(디이소프로필아미노)에틸]피페라지닐
117	4-[3-(디에틸아미노)프로필]피페라지닐
118	4-(2-디메틸아미노에틸)피페라지닐
119	4-[3-(피롤리디닐)프로필]피페라지닐
120	4-(시클로헥실메틸)피페라지닐
120A	4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리디닐
120B	4-프로필-피페라지닐
120C	4-[N-(이소프로필)아세트아미드-2-일]피페라지닐
120D	3-벤질-헥사하이드로-(1H)-1,3-디아제피닐
120E	4-(피페리디닐메틸)피페리디닐
120F	4-시클로헥실피페라지닐 N-옥시드
120G	메톡시
120H	4-시클로헥실피페라지닐

[0445]

[0446] 실시예 120F. 실시예 120F는 실시예 63이 실시예 110으로 대체되어 회백색 고체 (54.5 mg, 98%)를 제공하는 점을 제외하고, 실시예 86B의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 120F는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0447]

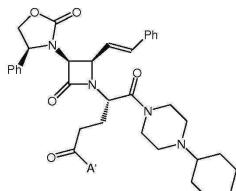
실시예 120G. 2(S)-(메톡시카르보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 120G는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34M으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0448]

실시예 35. 2(S)-[4-(2-페닐에틸)피페라지닐-카르보닐에틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 29의 카르복실산으로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(2-페닐에틸)피페라진으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 표제 화합물이 제조되었다; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 2.21-2.23 (m, 1H); 2.25-2.45 (m, 6H); 2.52-2.63 (m, 3H); 2.72-2.82 (m, 2H); 3.42-

3.48 (m, 2H); 3.52–3.58 (m, 1H); 4.13–4.18 (m, 1H); 4.26 (dd, J=5.1 Hz, J=8.3 Hz, 1H); 4.29 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.44 (dd, J=6.0 Hz, J=15.0 Hz, 1H); 4.54 (dd, J=6.2 Hz, J=14.9 Hz, 1H); 4.61–4.68 (m, 2H); 4.70–4.75 (m, 1H); 6.27 (dd, J=9.6 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.73 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.16–7.60 (m, 19H); 8.07–8.12 (m, 1H); FAB<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>/z 794; C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 원소 분석: C, 68.08; H, 5.84; N, 8.82; 관찰됨: C, 67.94; H, 5.90; N, 8.64.

[0449] 다음의 표에서 보여지는 실시예 141–171은 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.

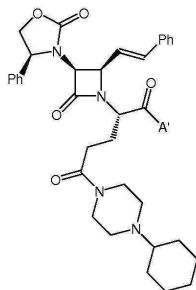


[0450]

실시예	A'
141	벤질아미노
142	(2-메틸벤질)아미노
143	(3-메틸벤질)아미노
144	(4-메틸벤질)아미노
145	( $\alpha$ -메틸벤질)아미노
146	N-벤질-N-메틸아미노
147	N-벤질-N-(t-부틸)아미노
148	N-벤질-N-부틸아미노
149	(3,5-디메틸벤질)아미노
150	(2-페닐에틸)아미노
151	디메틸아미노
152	(3-트리플루오로메톡시벤질)아미노
153	(3,4-디클로로벤질)아미노
154	(3,5-디클로로벤질)아미노
155	(2,5-디클로로벤질)아미노
156	(2,3-디클로로벤질)아미노
157	(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
158	(4-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
159	(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
160	(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
161	(4-클로로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
162	인단-1-일아미노
163	4-(2-히드록시벤즈이미다졸-1-일)-페페리디닐
164	3(S)-(tert-부틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라하يد로이소퀴놀린-2-일
165	(3,3-디메틸부틸)아미노
166	4-히드록시-4-페닐페페리디닐
167	(시클로헥실메틸)아미노
168	(2-페녹시에틸)아미노
169	3,4-메틸렌디옥시벤질아미노
170	4-벤질페페리디닐
171	(3-트리플루오로메틸페닐)아미노

[0451]

[0452] 다음의 표에서 보여지는 실시예 172–221R은 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34A로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 전시하였다.



[0453]

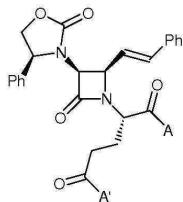
실시예	A'
172	(3-트리플루오로메톡시벤질)아미노
173	(3,4-디클로로벤질)아미노
174	(3,5-디클로로벤질)아미노
175	(2,5-디클로로벤질)아미노
176	(2,3-디클로로벤질)아미노
177	(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
178	(4-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
179	(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
180	(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
181	(4-클로로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
182	(2-트리플루오로메틸벤질)아미노
183	(3-메톡시벤질)아미노
184	(3-플루오로벤질)아미노
185	(3,5-디플루오로벤질)아미노
186	(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노
187	(3-클로로벤질)아미노
188	[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]아미노
189	(3-니트로벤질)아미노
190	(3-브로모벤질)아미노
191	벤질아미노
192	(2-메틸벤질)아미노
193	(3-메틸벤질)아미노
194	(4-메틸벤질)아미노
195	( $\alpha$ -메틸벤질)아미노
196	(N-메틸벤질)아미노
197	(N- <i>tert</i> -부틸벤질)아미노
198	(N-부틸벤질)아미노
199	(3,5-디메틸벤질)아미노
200	(2-페닐에틸)아미노
201	(3,5-디메톡시벤질)아미노
202	(1R)-(3-메톡시페닐)에틸아미노
203	(1S)-(3-메톡시페닐)에틸아미노
204	( $\alpha$ , $\alpha$ -디메틸벤질)아미노
205	N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노
206	[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아미노
207	(1-페닐시클로프로파-1-일)아미노
208	(페리딘-2-일메틸)아미노
209	(페리딘-3-일메틸)아미노
210	(페리딘-4-일메틸)아미노
211	(푸르-2-일메틸)아미노
212	[(5-메틸푸르-2-일)메틸]아미노
213	(티엔-2-일메틸)아미노
214	[(S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프트-1-일]아미노
215	[(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프트-1-일]아미노
216	(인dan-1-일)아미노
217	(1-페닐시클로펜트-1-일)아미노
218	( $\alpha$ , $\alpha$ -디메틸-3,5-디메톡시벤질)아미노
219	(2,5-디메톡시벤질)아미노
220	(2-메톡시벤질)아미노
221	( $\alpha$ , $\alpha$ , 2-트리메틸벤질)아미노
221A	N-메틸-3-Me-벤질아미드
221B	N-메틸-2,3-CI-벤질아미드
221C	N-메틸-3-CI-벤질아미드
221D	N-메틸-3-Br-벤질아미드

[0454]

221E	N-메틸-3,5-C1-벤질아미드
221F	(R)-1-(3-트리플루오로페닐)에틸아미드
221G	1-페닐-시클로헥실아미드
221H	1-(2-플루오로페닐)-시클로펜틸아미드
221I	1-(4-플루오로페닐)-시클로펜틸아미드
221J	4-CF3-벤질아미드
221K	α-페닐-벤질아미드
221L	3-페닐-벤질아미드
221M	디벤질아미드
221N	1-나프탈렌-메틸아미드
221O	1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린아미드
221P	인단-2-일아미노
221Q	α-(2-OH-에틸)벤질아미드
221R	(S)-인단-1-일아미노

[0455]

[0456] 다음의 표에서 보여지는 화합물은 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다.



[0457]

실시예	A	A'
221S	(R)-1-인다닐아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221T	(a R)-a-(t-부톡시카르보닐메틸)벤질 아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221U	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(2-모르폴리노에틸)-피페라지닐
221V	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	2-디메틸아미노에틸아미노
221W	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(2-페닐에틸)-호모피페라지닐
221X	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	2-(1-피페리딜)에틸아미노
221Y	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	(S)-2-(1-피롤리디닐메틸)피롤리 디닐
221Z	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	2-(1-피롤리디닐)에틸아미노
221AA	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(1-피페리딜)피페리디닐
221AB	3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-n-부틸피페라지닐
221AC	3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-에틸피페라지닐
221AD	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	(R)-1-벤질피롤리딘-3-일아미노
221AE	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	퀴누클리딘-3-일아미노
221AF	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-메틸호모피페라지닐
221AG	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	2-피롤릴페닐아미노
221AH	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	모르폴린-4-일에틸아미노
221AI	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	(S)-1-에틸피롤리딘-2-일아미노메 틸
221AJ	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	(R)-1-에틸피롤리딘-2-일아미노메 틸
221AK	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	(S)-1-부톡시카르보닐피롤리딘-3- 일아미노
221AL	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	퀴놀린-3-일아미노
221AM	1-(3-플루오로페닐)-시클로펜틸아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AN	1-(4-클로로페닐)-시클로프로필아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AO	1-(4-메톡시페닐)-시클로프로필아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AP	1-(4-메틸페닐)-시클로프로필아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AQ	1-(4-클로로페닐)-시클로펜틸아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AS	1-(4-메틸페닐)-시클로펜틸아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AT	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	3-(4-클로로페닐)이속사졸린-5-일 아미노
221AU	1-페닐시클로펜틸아미노	4-(1-피롤리딜)피페리디닐
221AV	인돌리닐	4-시클로헥실피페라지닐
221AW	5-인다닐아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AX	1-페닐시클로펜틸아미노	4-[3-((R)-Boc-아미노)-1-피롤리 딜]피페리디닐
221AY	4-인다닐아미노	4-시클로헥실피페라지닐
221AZ	1-페닐시클로펜틸아미노	(3R)-4-(3-클로로암모늄피롤리디 닐)피페르디닐

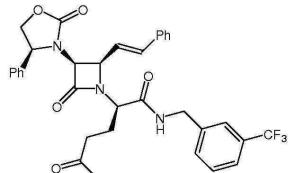
221BA	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(2-플루오로페닐)피페라지닐
221BB	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(3-클로로페닐)피페라지닐
221BC	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(4-플루오로페닐)피페라지닐
221BD	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-에틸피페라지닐
221BE	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-페닐피페라지닐
221BF	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-벤질피페라지닐
221BG	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-메틸피페라지닐
221BH	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(2-메톡시페닐)피페라지닐
221BI	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(3-OH-n-프로필)피페라지닐
221BJ	(R)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아 미노	4-(4-히드록시페닐)피페라지닐

[0458]

[0459]

[0460]

다음의 표에서 보여지는 실시예 135-140은 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 33으로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.



[0461]

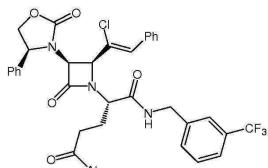
실시예	A'
135	4-(피페리디닐)피페라지닐
136	4-(2-페닐에틸)피페라지닐
137	4-부틸피페라지닐
138	4-이소프로필피페라지닐
139	4-시클로헥실피페라지닐
140	4-(시클로헥실메틸)피페라지닐

[0462]

실시예 140A. 2(R)-[2-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노-1-일카르보닐]에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(4-시클로헥실)피페라진아미드. 실시예 140A는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 340로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질아민이 1-시클로헥실-피페라진으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0464]

다음의 표에서 보여지는 실시예 226-230C는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34F로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

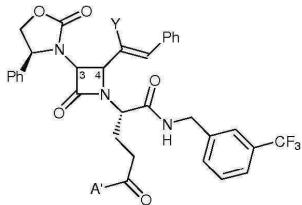


[0465]

실시예	A'
226	4-시클로헥실피페라지닐
227	4-(피롤리디닐)피페라지닐
227A	4-[2-(2-히드록시에틸옥시)에틸]피페라지닐
227B	4-벤질피페라지닐
227C	4-(3,4-메틸렌디옥시벤질)피페라지닐
228	4-에틸피페라지닐
229	4-n-부틸피페라지닐
230	4-이소프로필피페라지닐
230A	1-벤질피페리딘-4-일아미노
230B	4-(2-시클로헥실에틸)피페라지닐
230C	4-[2-(모르폴린-4-일)에틸]피페라지닐

[0466]

[0467] 다음의 화합물을 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다:



[0468]

실시예	Y	C(3)-C(4) 입체화학	A'
230D	F	결정되지 않음	4-n-부틸피페라지닐
230E	F	결정되지 않음	(R)-1-벤질피롤리딘-3-아미노
230F	F	결정되지 않음	퀴누클리딘-3-일아미노
230G	F	(3S,4R)	(S)-1-벤질피롤리딘-3-아미노
230H	Cl	결정되지 않음	(R)-1-벤질피롤리딘-3-아미노
230I	Cl	(3S,4R)	(R)-1-벤질피롤리딘-3-아미노
230J	Cl	(3S,4R)	(S)-1-벤질피롤리딘-3-아미노
230K	Cl	결정되지 않음	(S)-1-벤질피롤리딘-3-아미노
230L	Br	결정되지 않음	4-n-부틸피페라지닐
230M	Br	결정되지 않음	4-에틸피페라지닐

[0469]

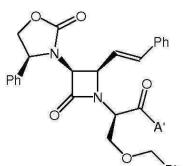
[0470] 실시예 86C. 2(S)-[[4-(피페리디닐)피페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 86C는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 28A로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0471]

실시예 231. 2(R)-[[4-(피페리디닐)피페리디닐]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2'-메톡시스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 231은 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34G로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(피페리디닐)피페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었고, 그리고 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0472]

다음의 표에서 보여지는 실시예 232-233A는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34H로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 적절한 아민으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

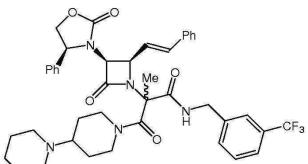


[0473]

실시예	A'	a
232	4-(피페리디닐)피페리디닐	D
232A	(3-트리플루오로벤질)아미노	D
232B	4-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라지닐	D 또는 L
232C	4-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라지닐	D 또는 L
232D	4-시클로헥실피페라지닐	DL
232E	4-(피페리디닐메틸)피페리디닐	D
233	4-[2-(피페리디닐)에틸]피페리디닐	D
233A	4-[(1-피페리딜)메틸]피페리딘아미드	D

[0474]

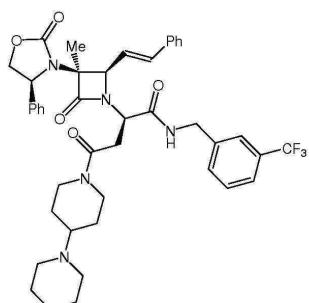
[0475] 실시예 234. (2RS)-[4-(파페리디닐)파페리디닐카르보닐]-2-메틸-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드.



[0476]

[0477] 테트라하이드로푸란 (4 mL)에서 실시에 37 (50 mg, 0.067 mmol)은 -78 °C에서 수소화나트륨 (4 mg, 0.168mmol) 및 메틸 요오드화물 (6  $\mu$ L, 0.094 mmol)으로 순차적으로 처리되었다. 결과의 혼합물은 주위 온도로 천천히 가온되고 증발되었다. 결과의 잔류물은 디클로로메탄 및 물 사이에 분할되고, 그리고 유기 층은 증발되었다. 결과의 잔류물은 실리카 젤 크로마토그래피 (95:5 클로로포름/메탄올)에 의해 정제되어, 28 mg (55%)의 표제 화합물이 회백색 고체로서 제공되었다; MS ( $ES^+$ ):  $m/z=757$  ( $M^+$ ).

[0478] 실시예 234A. 4-(페페리디닐)-페페리디닐 3(R)-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-3-메틸-4(R)-(스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]-3-[(-3-트리플루오로메틸)페닐메틸아미노카르보닐]프로파산.

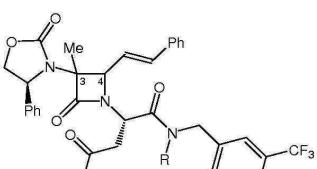


[0479]

[0480] N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34J의 카르복실산으로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질 아민이 4-(페페리디닐)페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 표제 화합물이 정량적 수율에서 제조되었다; MS ( $m+H$ )<sup>+</sup> 772.

[0481]

다음의 표에서 보여지는 화합물을 본원에서 설명된 과정에 따라서 제조되었다.



[0482]

C(3)-C(4) 입체화학	R	A'
(3S,4R)	H	4-(페페리딜)페페리디닐
(3S,4R)	Me	4-(페페리딜)페페리디닐
결정되지 않음	H	4-(페페리딜)페페리디닐

[0483]

[0484] 실시예 235. 2(S)-[(1-벤질페페리딘-4-일)아미노]카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-페닐에트-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 235는 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드가 실시예 63 (50 mg, 0.064 mmol)로 대체되어 40 mg (80%)의 실시예 235가 회백색 고체로서 제공된 점을 제외하고, 실시예 8의 절차를 이용하여 제조되었다; 실시예 235는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0485]

실시예 236. (2S)-[(4-시클로헥실페페라지닐)카르보닐에틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-페닐에트-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 236은 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드가 실시예 110 (50 mg, 0.065 mmol)으로 대체되어 42 mg (84%)의 실시예 236이 회백색 고체로서 제공된 점을 제외하고, 실시예 8의 절차를 이용하여 제조되었다; 실시예 236은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0486]

실시예 236A. (2S)-[(4-시클로헥실페페라지닐)카르보닐에틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-페닐에트-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일]아미드. 실시예 236A는 N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르  $\alpha$ -(3-트리플루오로메틸)벤질아미드가 실시예 215 (76 mg, 0.10 mmol)로 대체되어 69 mg (90%)의 실시예 236A가 회백색 고체로서 제공된 점을 제외하고, 실시예 8의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 236A는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0487]

실시예 237. 2(R)-[(4-(페페리딜)페페리디닐)카르보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(프로펜-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미드. 실시예 237은 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 실시예 34K로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질아민이 4-(페페리딜)페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다. 실시예 237은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 전시하였다.

[0488]

실시예 238. (2S)-(벤질티오메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-[2-(페페리드-1-일)에틸]페페리딘-1-일]아미드. 본 실시예는 N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산  $\beta$ -t-부틸 에스테르 일수화물이 상응하는 벤질 보호된 시스테인 유사체로 대체되고, 그리고 3-(트리플루오로메틸)벤질아민이 4-[2-(페페리드-1-일)에틸]페페리딘으로 대체된 점을 제외하고, 실시예 6의 절차를 이용하여 제조되었다.

[0489]

단계 1. N-t부틸옥시카르보닐-(S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-페페리딜)에틸)]페페리딘아미드. 디클로로메탄 (20 mL)에서 N-t부틸옥시카르보닐-(S)-벤질-N-(t부틸옥시카르보닐)-D-시스테인 (0.289 g, 0.93 mmole) 및 4-[2-(1-페페리딜)에틸]페페리딘 (0.192 g, 0.98 mmole)은 0.454 g (정량적 수율)의 실시예 X를 회백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-1.15 (m, 2H); 1.39-1.44 (m, 16H); 1.54-1.61 (m, 4H); 1.62-1.71 (m, 1H); 2.21-2.35 (m, 5H); 2.49-2.58 (m, 2H); 2.66-2.74 (m, 1H); 2.79-2.97 (m, 1H); 3.67-3.76 (m, 3H); 4.48-4.51 (m, 1H); 4.72-4.75 (m, 1H); 5.41-5.44 (m, 1H); 7.19-7.34 (m, 5H).

[0490]

단계 2. (S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-페페리딜)에틸)]페페리딘아미드, 중염산염. N-t부틸옥시카르보닐-(S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-페페리딜)에틸)]페페리딘아미드 (0.453 g, 0.93 mmole)는 무수성 메탄올 (15 mL)에서 아세틸 염화물 (0.78 mL, 13.80 mmole)과 하룻밤동안 반응되었다. 표제 화합물은 반응 혼합물을 증발 건조시킴으로써 회백색 고체로서 획득되었다 (0.417 g, 97%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.94-1.29 (m, 2H); 1.49-1.57 (m, 1H); 1.62-1.95 (m, 10H); 2.65-2.80 (m, 2H); 2.81-2.97 (m, 4H); 3.01-3.14 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 3H); 3.81-3.92 (m, 2H); 4.41-4.47 (m, 2H); 7.25-7.44 (m, 5H).

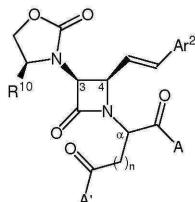
[0491]

단계 3. 본원에서 설명된 일반적인 절차를 이용하여, 트리에틸아민 (0.26 mL, 1.87 mmole)의 존재에서 (S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-페페리딜)에틸)]페페리딘아미드, 이염산염 (0.417 g, 0.90 mmole) 및 신남알데히드로부터 제조된 이민은 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 염화물 (실시예 1)과 합동되어, 디클로로메탄/

헥산으로부터 재결정화 후 0.484 g (76%)의 실시예 238을 회백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89–1.06 (m, 2H); 1.40–1.44 (m, 5H); 1.57–1.67 (m, 6H); 2.25–2.43 (m, 6H); 2.45–2.59 (m, 2H); 2.71–2.88 (m, 2H); 3.55–3.70 (m, 3H); 4.11–4.17 (m, 1H); 4.37–4.47 (m, 2H); 4.54–4.61 (m, 1H); 4.64–4.69 (m, 1H); 4.76–4.84 (m, 2H); 6.05–6.19 (m, 1H); 6.66–6.71 (m, 1H); 7.12–7.40 (m, 15H).

[0492]

다음의 화합물이 설명된다:

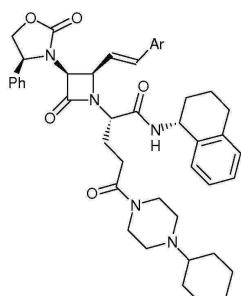


[0493]

실시 예	$\text{R}^{10}$	$\text{Ar}^2$	n	a	A	A'
239	Ph	Ph	2	L	1-Ph-시클로펜틸아미노	4-에틸피페라진-1-일
240	Ph	Ph	2	L	1-Ph-시클로펜틸아미노	4-벤질피페라진-1-일
241	Ph	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로펜틸피페라진-1-일
242	Ph	3-MeO-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
243	Ph	3-C1-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
244	Ph	3-C1-Ph	2	L	1-페닐-시클로펜트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
246	Ph	3-CF <sub>3</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
247	Ph	3-C1-Ph	1	D	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일
248	Ph	3-CN-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
249	Ph	3-NO <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
250	Ph	2-C1-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
251	3-C1-Ph	3-C1-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
252	Ph	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하드로나프트-1-일아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
253	Ph	Ph	1	L	(S)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일
256	3-C1-Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일
266	Ph	3-I-Ph	1	D	(R)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일

[0494]

다음의 화합물이 설명된다:

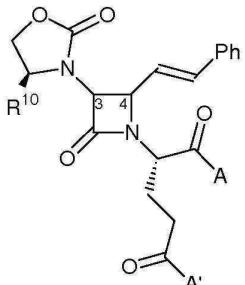


[0496]

실시 예	Ar
257	벤조티오페-7-일
254	푸르-2-일
255	티엔-2-일

[0497]

[0498] 다음의 화합물이 설명된다:

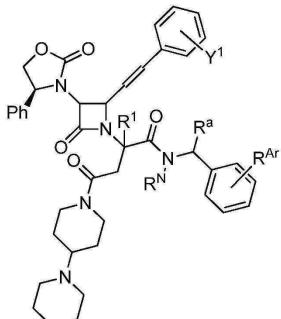


[0499]

실시 예	R <sup>10</sup>	입체화 학	A	A'
258	Ph	(3S, 4R)	(R)-1, 2, 3, 4-테트라히드로나프 트-1-일아미노	4-시클로헵틸피페라진-1-일
259	Ph	(3S, 4R)	(R)-1, 2, 3, 4-테트라히드로나프 트-1-일아미노	4-(테트라히드로티오피란-4- 일)피페라진-1-일
260	Ph	(3R, 4S)	3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일
261	Ph	(3S, 4R)	4-페닐피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
262	Ph	(3S, 4R)	4-(2- 시클로헥실에틸)피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
263	Ph	(3S, 4R)	4-(파리드-2-일)피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
264	Ph	(3S, 4R)	4-(2-티엔-2- 일에틸)피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
265	3-CI- Ph	(3S, 4R)	(R)-α-메틸벤질아미노	4-시클로헥실피페라진-1-일

[0500]

[0501] 다음의 화합물이 설명된다:



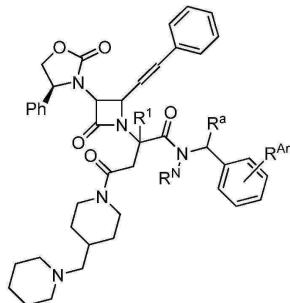
[0502]

실시 예	$Y^1$	$R^N$	$R^a$	$R^{Ar}$
559	3-C1	H	(R)-Me	H
594	4-OH	H	(R)-Me	H
597	3-NO <sub>2</sub>	H	(R)-Me	H
600	3-NH <sub>2</sub>	H	(R)-Me	H
606	3-Br	H	(R)-Me	H
633	3-F	H	(R)-Me	H
778	3-Me	H	(R)-Me	H
623	H	H	(R)-CF <sub>3</sub>	H
626	H	H	(S)-CF <sub>3</sub>	H
682	H	H	H	2-Br
677	H	H	H	2-F
617	3-Br	Me	H	3-CF <sub>3</sub>

[0503]

[0504]

다음의 화합물이 설명된다:

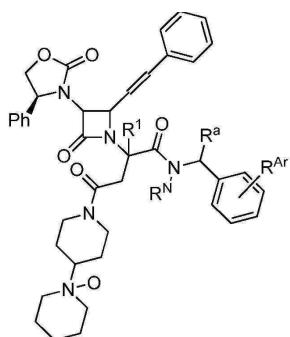


[0505]

실시 예	$R^N$	$R^a$	$R^{Ar}$
599	Me	H	3-CF <sub>3</sub>
601	H	(R)-Me	H

[0506]

다음의 화합물이 설명된다:



[0508]

실시 예	$R^N$	$R^a$	$R^{Ar}$
670	Me	H	3-CF <sub>3</sub>
672	H	(R)-Me	H

[0509]

[0510]

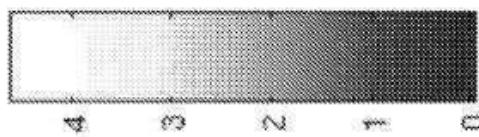
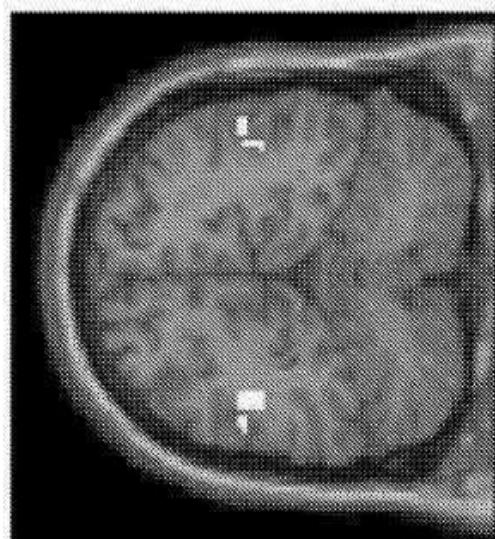
다음의 표는 상응하는  $(M+H)^+$  부모 이온을 관찰하기 위해 FAB<sup>+</sup>를 이용한 질량 스펙트럼 분석에 의해 더욱 특징화되는 선별된 화합물을 예시한다.

실시 예	$(m+H)^+/z$
37	744
38	766
39	766
40	718
41	704
42	744
42A	772
44	758
63	780
85	766
86A	786
86C	758
88	772
91	759
95	780
96	824
104	732
110	772
111	800
112	803
120	786
120A	800
120B	732
120E	788
132B	758
133	758
134A	786
134C	780
134H	772
136	794
137	746
138	732
139	772
174	772
175	772
176	772
177	790
179	790
180	790
182	772
183	734
184	722
185	740
186	756

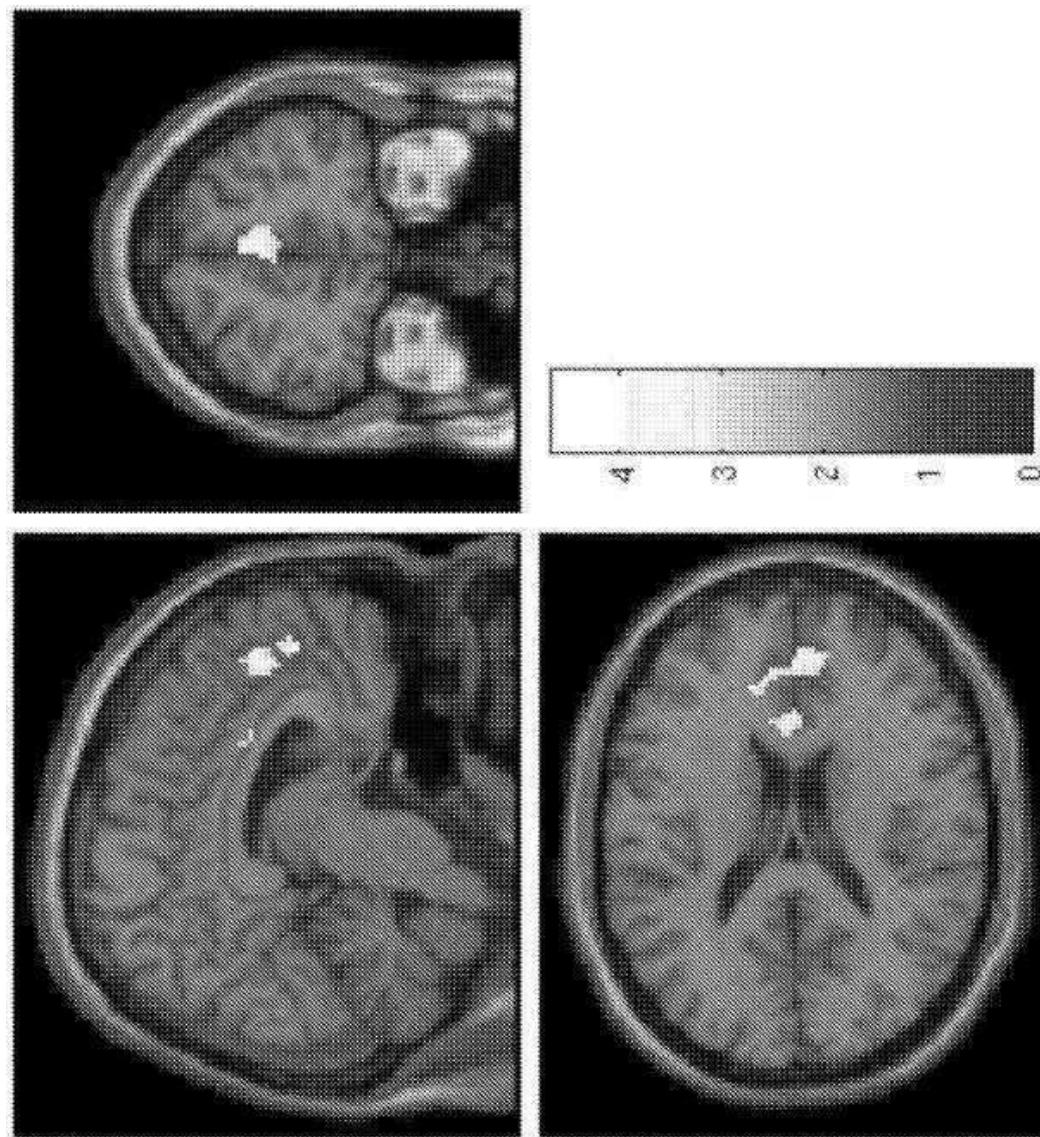
실시 예	$(m+H)^+/z$
187	738
188	840
189	749
190	782
191	704
192	718
193	718
199	732
200	718
201	764
202	748
203	748
205	786
206	718
207	730
208	705
209	705
210	705
211	694
212	708
213	710
214	744
215	744
216	7530
217	758
218	792
219	764
220	734
221	746
222	776
224	704
225	772
226	806
227	792
228	752
229	780
230	766
231	788
232	663
233	691
234	758
235	782
236	774

도면

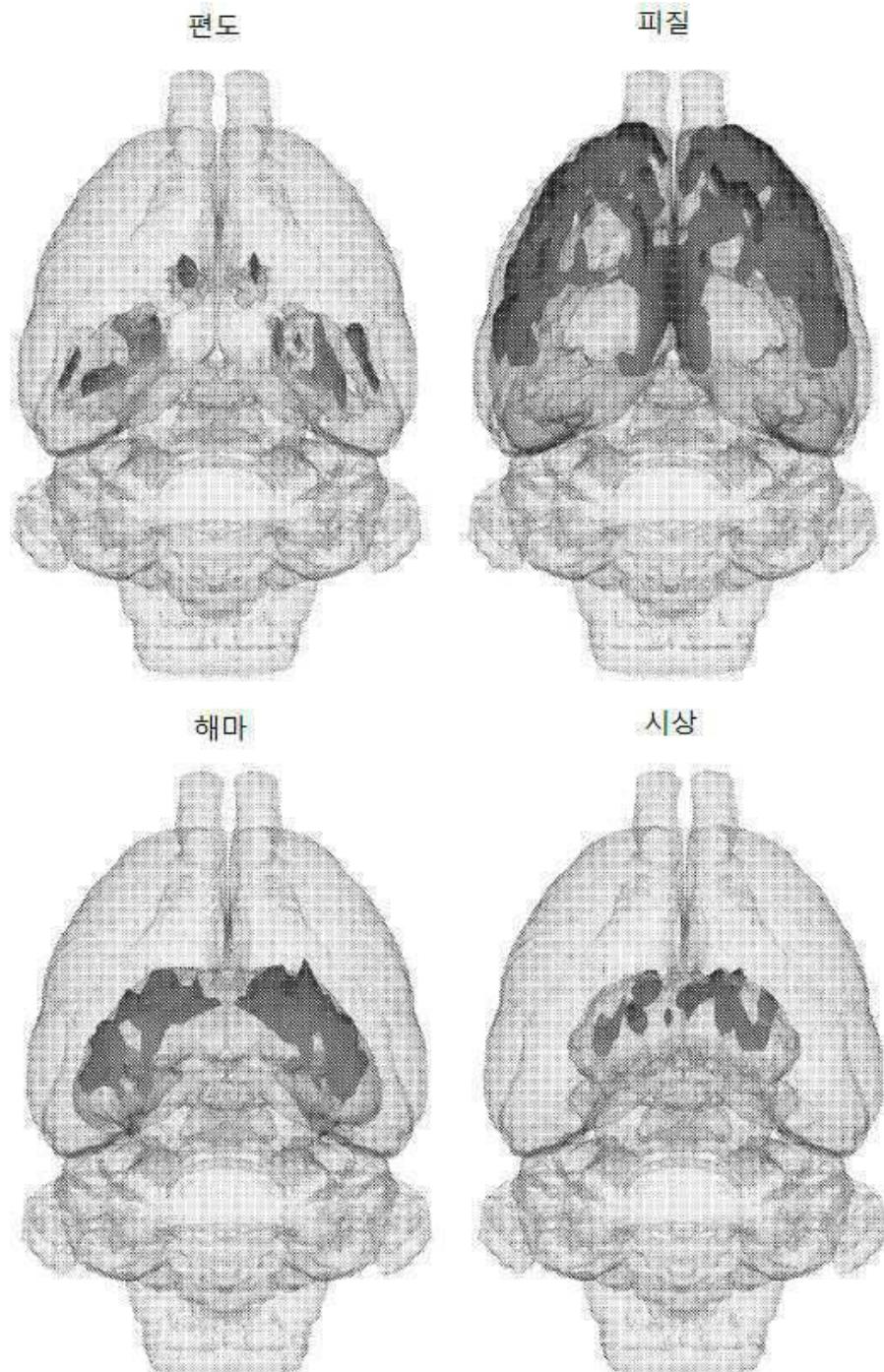
도면1



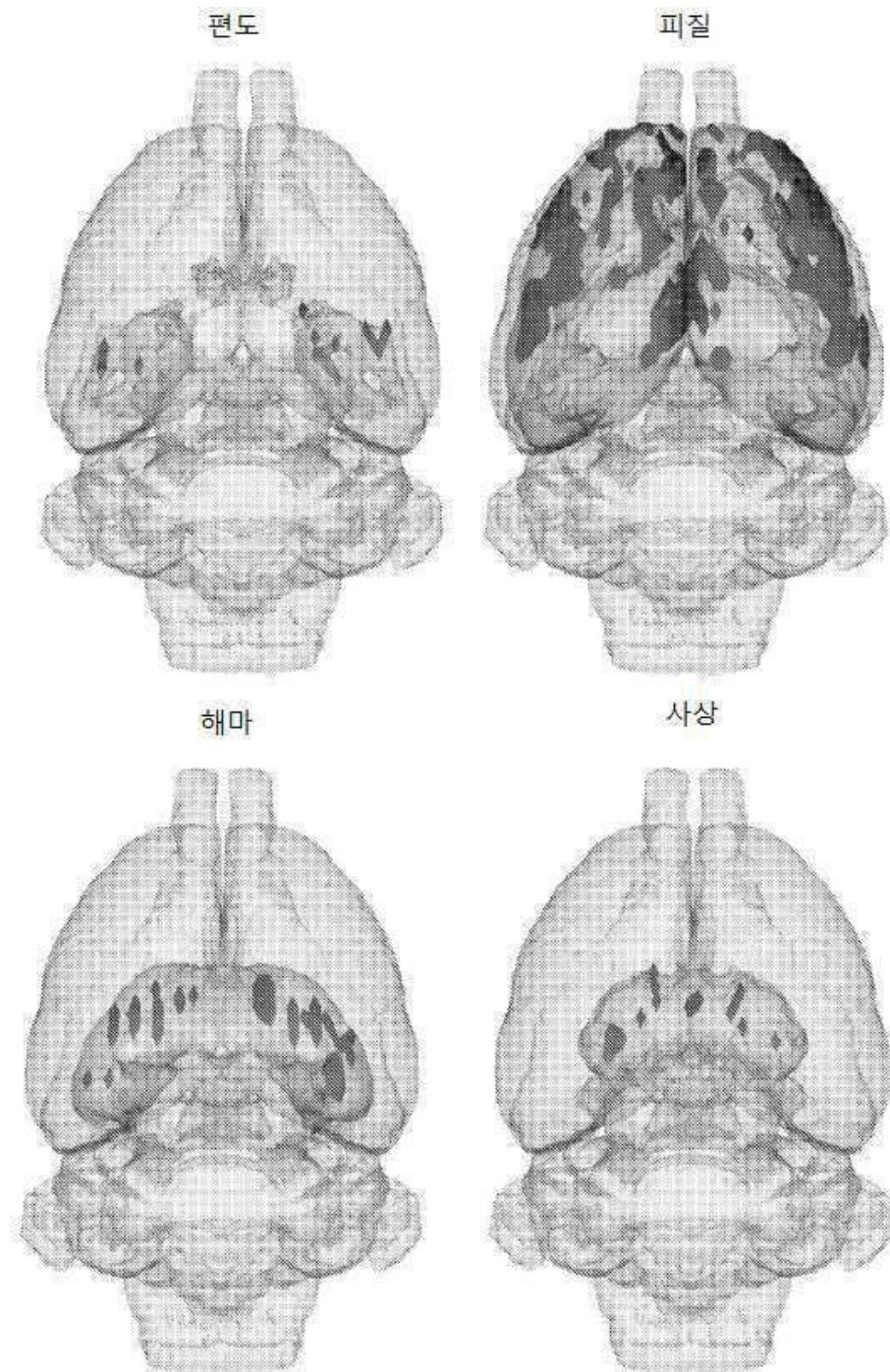
도면2



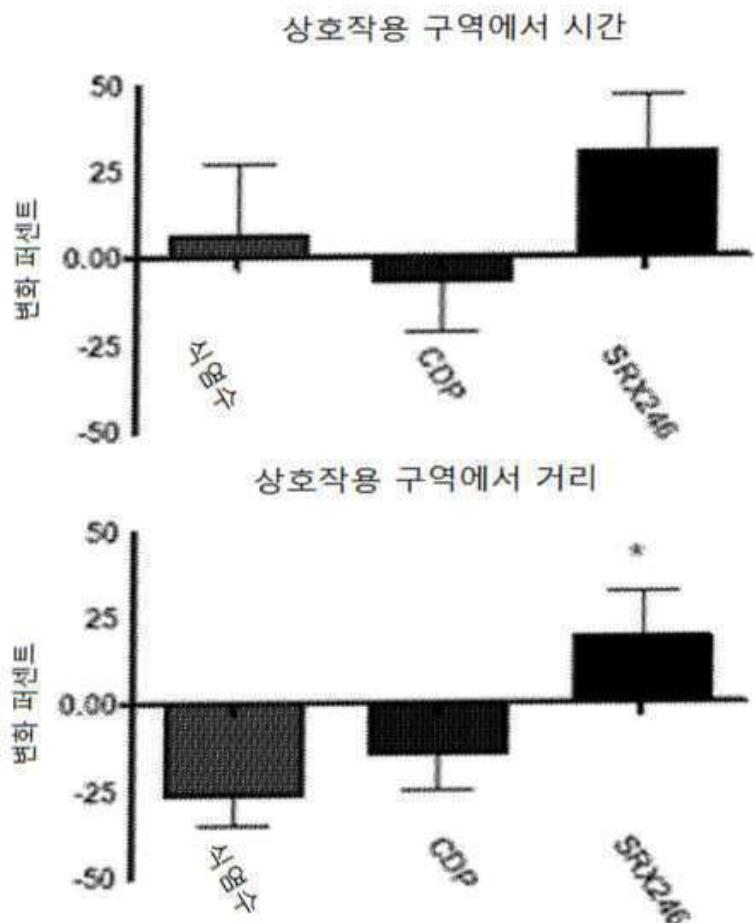
도면3



도면4



## 도면5



## 도면6

