



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년05월17일
(11) 등록번호 10-0958552
(24) 등록일자 2010년05월11일

(51) Int. Cl.
C07C 271/22 (2006.01) C07C 229/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7001793(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년06월11일
심사청구일자 2009년01월28일
(85) 번역문제출일자 2009년01월28일
(65) 공개번호 10-2009-0018729
(43) 공개일자 2009년02월20일
(62) 원출원 특허 10-2003-7016230
원출원일자(국제출원일자) 2002년06월11일
심사청구일자 2005년10월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/018689
(87) 국제공개번호 WO 2002/100347
국제공개일자 2002년12월19일
(30) 우선권주장
60/297,521 2001년06월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
EP1178034 A
US19915051448 A1
US20006127418 A1
전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
제노포트 인코포레이티드
미국 95051 캘리포니아주 산타 클라라 센트럴 익스프레스웨이 3410
(72) 발명자
앨런 마크 에이
미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 오렌지 애브뉴 511
컨디 케니스 씨
미국 94062 캘리포니아주 레드우드 시티 서밋 릿지 플레이스 45
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 강영진

(54) G A B A 유사체의 프로드러그, 이의 조성물 및 용도

(57) 요약

본 발명은 GABA 유사체의 프로드러그, GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물 및 GABA 유사체의 프로드러그의 제조방법을 제공한다. 본 발명은 또한 혼한 질병 및/또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, GABA 유사체의 프로드러그의 사용 방법 및 GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물의 사용 방법을 제공한다.

(72) 발명자

저우 신디 엑스

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 콜로라도 애브
뉴 1054

쿠 파양 지

미국 94043 캘리포니아주 마운틴 뷰 해켓 애브뉴 5
넘버3

야오 편메이

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 스탠포드 애브
뉴 2185비

샹 자닝

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 데소토 드라이
브 707

울펜 이안 알

미국 94403 캘리포니아주 산 모테오 글렌도라 드라
이브 3222 넘버103

(30) 우선권주장

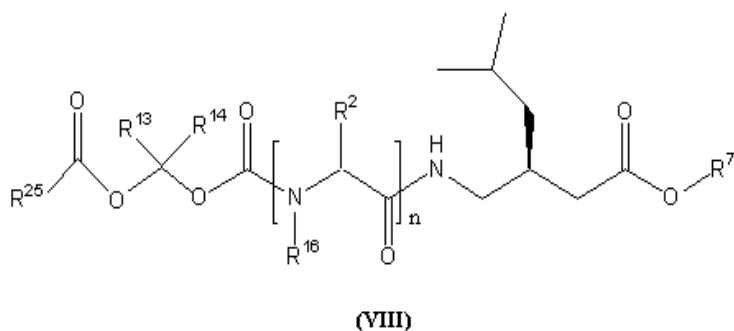
60/298,514 2001년06월14일 미국(US)

60/366,090 2002년03월19일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 VIII 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물:



(식 중, n 은 0 이고;

R^{13} 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 페네틸 및 3-피리딜로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^7 및 R^{14} 는 수소이고;

R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다).

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^{13} 은 메틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{25} 는 이소프로필, 페닐, 4-메톡시페닐 및 스티릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R^{13} 은 메틸이고, R^{25} 는 이소프로필인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물, 및 약학적으로 허용가능한 운반체를 함유하는, 환자의 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동 저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증, 염증성 질병, 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 구강 지속 방출 투여용으로 적용되는 약학 조성물.

청구항 6

환자의 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동 저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증, 염증성 질병, 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방용으로 사용되는, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물.

청구항 7

환자의 신경통증, 근육 또는 골격통의 치료 또는 예방용으로 사용되는, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물.

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

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 본원에 참고로 포함된, 미국 가출원 일련 번호 60/297,521 (2001.6.11 출원); 미국 가출원 일련 번호 60/298,514 (2001.6.14 출원); 및 미국 가출원 일련 번호 60/366,090 (2002.3.19 출원)으로부터의 이익을 주장한다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 GABA 유사체의 프로드러그, GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물, GABA 유사체의 프로드러그의 제조 방법, GABA 유사체의 프로드러그 및 GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물의 이용 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 가바펜틴(gabapentin) 및 프레가발린(pregabalin)의 프로드러그, 가바펜틴 및 프레가발린의 프로드러그의 약학 조성물, 가바펜틴 및 프레가발린의 프로드러그의 제조 방법, 가바

펜틴 및 프레가발린의 프로드러그 및 가바펜틴 및 프레가발린의 프로드러그의 약학 조성물의 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

가바 ("γ")-아미노부티르산 ("GABA")은 포유동물의 중추신경계에서 주요한 저해성 전달물질 중의 하나이다.

GABA 는 혈류로부터 뇌로 효율적으로 수송되지 않는다 (즉, GABA 는 혈액-뇌 장벽을 효율적으로 통과하지 못한다). 따라서, 뇌 세포는 실제로 뇌에서 발견되는 모든 GABA 를 제공한다 (GABA 는 피리독살 포스페이트를 이용하여 글루탐산의 탈카르복실화에 의해 생합성된다).

[0004]

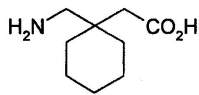
GABA 는 이온 통로를 개방시키는 특정 막 단백질 (즉, GABAA 수용체)에의 결합을 통해 신경 흥분능을 조절한다.

이온 통로를 통한 염소 이온의 도입은 수용체 세포의 과분극을 초래하고, 이는 결과적으로 다른 세포로 신경 충격의 전달을 막는다. 간질경련, 운동 장애 (예컨대, 다발성 경화증, 운동성 진전, 지연성 운동장애증), 공황감, 불안감, 우울증, 알코올 중독 및 조증 행동 (manic behavior)을 겪는 개인에게서 저 수준의 GABA 가 관찰되었다.

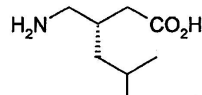
[0005]

수 많은 통상의 질병 상태 및/또는 통상의 의학적 장애에서 저 수준의 GABA 의 관여는 GABA 에 비해 우수한 약학 특성 (예컨대, 혈액 뇌 장벽을 통과하는 능력)을 갖는 GABA 유사체를 제조하는데 집중적인 관심을 모았다.

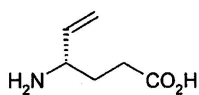
따라서, 상당한 약학 활성을 갖는 수 많은 GABA 유사체가 당업계에서 합성되었다 (참고, 예컨대, Satzinger 등, 미국 특허 제 4,024,175 호; Silverman 등, 미국 특허 제 5,563,175 호; Horwell 등, 미국 특허 제 6,020,370 호; Silverman 등, 미국 특허 제 6,028,214 호; Horwell 등, 미국 특허 제 6,103,932 호; Silverman 등, 미국 특허 제 6,117,906 호; Silverman, 국제공개공보 제 WO 92/09560 호; Silverman 등, 국제공개공보 제 WO 93/23383 호; Horwell 등, 국제공개공보 제 WO 97/29101 호, Horwell 등, 국제공개공보 제 WO 97/33858 호; Horwell 등, 국제공개공보 제 WO 97/33859 호; Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 98/17627 호; Guglietta 등, 국제공개공보 제 WO 99/08671 호; Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 99/21824 호; Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 99/31057 호; Belliotti 등, 국제공개공보 제 WO 99/31074 호; Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 99/31075 호; Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 99/61424 호; Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 00/15611 호; Bryans, 국제공개공보 제 WO 00/31020 호; Bryans 등,



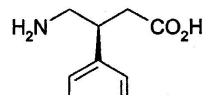
가바펜틴
(1)



프레가발린
(2)



비가바트린
(3)



바클로펜
(4)

[0006]

국제공개공보 제 WO 00/50027 호; 및 Bryans 등, 국제공개공보 제 WO 02/00209 호).

[0007]

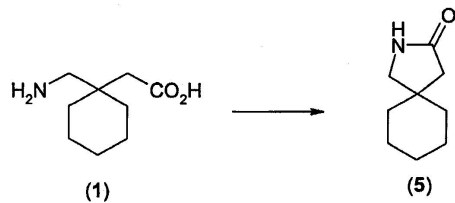
[0008]

약학적으로 중요한 GABA 유사체에는 예컨대, 상기 나타난 가바펜틴 (1), 프레가발린 (2), 비가바트린 (3), 및 바클로펜 (4)이 포함된다. 가바펜틴은 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있는 친유성 GABA 유사체로, 이는 1994 년 이후로 간질의 임상적 치료에 사용되어 왔다. 가바펜틴은 또한 만성 통증 상태 (예컨대, 신경통증, 근육 및 골격통), 정신 장애 (예컨대, 공황감, 불안감, 우울증, 알코올 중독 및 조증 행동), 운동 장애 (예컨대, 다발성 경화증, 운동성 진전, 지연성 운동장애증), 기타 (Magnus, *Epilepsia*, 1999, 40:S66-S72)에서 잠재적으로 유용한 치료 효과를 가진다. 최근에, 가바펜틴은 또한 신경 통증의 임상 관리에 사용된다. 가바펜틴보다 통증 및 간질의 예비임상 모델에서 더 큰 효능을 갖는 프레가발린이 현재 임상 시험 3 단계에 있다.

[0009]

많은 GABA 유사체가 갖는 현저한 문제는 하기 가바펜틴에 대해 예시된 것과 같이, γ-락탐을 형성하는, γ아미노기와 카르복실기의 분자내 반응이다. γ-락탐 (5)의 형성은 이의 독성 때문에 가바펜틴을 제형화하는데

심각한 어려움을 제공한다. 예컨대, 가바펜틴은 8000 mg/kg 초과와 독성 (LD₅₀, 마우스)을 갖는 반면, 해당하는 락탐 (5)은 300 mg/kg 의 독성 (LD₅₀, 마우스)을 갖는다. 따라서, GABA 유사체의 합성 및/또는 GABA 유사체 또는 GABA 유사체의 조성물의 제형화 및/또는 저장 동안 락탐과 같은 부산물의 형성은 안전성 이유로 최소화되어야 한다 (특히, 가바펜틴의 경우).



[0010]

[0011]

GABA 유사체, 특히 가바펜틴의 경우에, 락탐 오염의 문제는 특별한 추가적인 정제 단계의 이용, 약학 조성물에서 보조제 물질의 정확한 선택 및 조심스러운 제어 절차를 통해 부분적으로 극복되었다 (Augurt 등, 미국 특허 제 6,054,482 호). 그러나, 락탐 오염을 막는 시도는 가바펜틴과 같은 GABA 유사체 또는 이의 조성물의 합성 또는 저장에서 완전히 성공적이지는 못하였다.

[0012]

가바펜틴을 포함하는 많은 GABA 유사체에 대해 급속한 전신성 제거가 또 다른 현저한 문제인데, 이에 따라 전신성 순환에서 치료 또는 예방 농도를 유지하기 위해 빈번한 투여가 필요하다 (Bryans 등, Med. Res. Rev., 1999, 19, 149-177). 예컨대, 매일 3회 투여되는 가바펜틴의 300-600 mg 투여량의 투여 계획은 항경련성 치료에 대해 전형적으로 사용된다. 더 높은 투여량 (분할 투여로 1800-3600 mg/d)이 신경 통증 상태의 치료에 전형적으로 사용된다.

[0013]

서방성 제형물은 당업자에게 주지된, 신속한 전신성 제거의 문제에 대한 통상적인 해결책이다 (참고, 예컨대, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985). 삼투 전달 시스템이 또한 서방성 약물 전달에 대한 인지된 방법이다 (참고, 예컨대, Verma 등, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). 가바펜틴 및 프레가발린을 포함하는 많은 GABA 유사체는 대장을 통해 흡수되지 않는다. 오히려, 상기 화합물은 큰 중성 아미노산 수송체 ("LNAA")에 의해 전형적으로 소장에서 흡수된다 (Jezyk 등, Pharm. Res., 1999, 16, 519-526). 위장관의 기부의 흡수 영역을 통한 통상적인 투여 형태의 신속한 통과는 많은 GABA 유사체에 대한 서방성 기술의 성공적인 적용을 방해하였다.

[0014]

그리하여, 상기 화합물의 신속한 전신성 제거에 기인한 증가된 투여 빈도를 최소화하기 위해 GABA 유사체의 효과적인 서방성 형태에 대한 현저한 요구가 존재한다. 또한, 실질적으로 순수하고, 제형화 또는 저장 동안 자발적으로 락탐화하지 않는, 순수한 GABA 유사체 (특히, 가바펜틴 및 프레가발린 유사체)에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0015]

본 발명은 상기 및 다른 요구에 대해, GABA 유사체의 프로드러그, GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물 및 GABA 유사체의 프로드러그의 제조 방법을 제공하는 것이다. 본 발명은 또한, 통상의 질병 및/또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, GABA 유사체의 프로드러그의 이용 방법 및 GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물의 이용 방법을 제공한다.

[0016]

중요하게, 본 발명에 의해 제공되는 프로드러그는 특정 용도의 의약에 있어서 현저한 약학적 이점을 가질 수 있다. 첫째로, 본 발명에 의해 제공되는 GABA 유사체의 프로드러그의 프로모이어티 (promoiety)는 전형적으로 생체내에서 불안정하다 (즉, 프로드러그가 환자로부터 제거되기 전에, 효소학적 또는 화학적 수단에 의해 분할되어 실질적인 양의 GABA 유사체를 생성함). 둘째로, 프로드러그로부터 프로모이어티의 분할에 의해 제공된 프로모이어티 유도체, 및 이의 임의의 대사산물은 전형적으로 GABA 유사체가 뒤따르는 투여 계획에 따라 포유동물에게 투여할 경우에 전형적으로 비독성이다.

과제 해결수단

[0017]

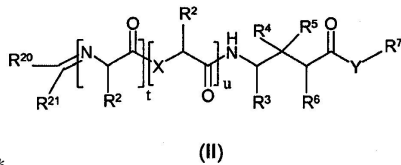
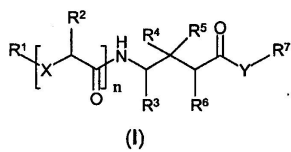
본 발명의 화합물은 GABA 유사체의 γ 아미노기에 부착된 프로모이어티를 가진다. 이 프로모이어티는 GABA 유사체의 γ 아미노기에 직접 부착되거나 또는 임의의 α -아미노산 프로모이어티의 아미노기, 또는 α -히드록시

산 프로모이어티의 히드록시기에 부착될 수 있으며, 이는 자체로 GABA 유사체의 γ 아미노기에 부착된다.

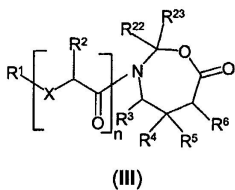
[0018] 본 발명의 화합물은 또한 GABA 유사체의 카르복실기에 부착된 프로모이어티를 가질 수 있다. 카르복실 프로모이어티는 전형적으로 에스테르 또는 티오에스테르기일 것이다. 다양한 에스테르 또는 티오에스테르기가 카르복실 프로모이어티를 형성하는데 사용될 수 있다.

[0019] 따라서, 본 발명의 화합물은 하나의 카르복실 프로모이어티 및 γ 아미노기에 일컬로 부착된 3 개 이하의 아미노 프로모이어티 (즉, 각각의 프로모이어티가 GABA 유사체의 N-말단으로부터 차례로 분할되도록 함)을 포함하는 4 개의 프로모이어티를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 2 개의 아미노 프로모이어티 및 하나의 카르복실 프로모이어티, 2 개의 아미노 프로모이어티, 하나의 아미노 프로모이어티 및 하나의 카르복실 프로모이어티 또는 하나의 아미노 프로모이어티를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 아미노 프로모이어티 및 카르복실 프로모이어티를 모두 함유하는 본 발명의 화합물에서, 카르복실 프로모이어티는 아민기에 부착된 프로모이어티(들)의 완전한 분할 전에 가수분해된다.

[0020] 제 1 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



[0021] *



[0022]

[식 중,

[0023]

[0024] m, n, t 및 u 는 독립적으로 0 또는 1 이고;

[0025]

X 는 0 또는 NR^{16} 이고;

[0026]

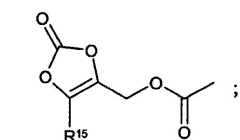
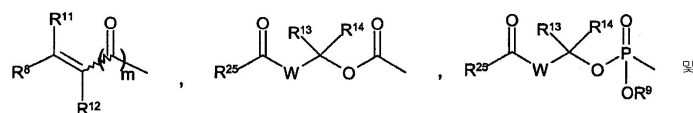
W 는 0 또는 NR^{17} 이고;

[0027]

Y 는 0 또는 S 이고;

[0028]

R^1 은 수소, $\text{R}^{24}\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{25}\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^{24}\text{C}(\text{S})-$, $\text{R}^{25}\text{OC}(\text{S})-$, $\text{R}^{25}\text{SC}(\text{O})-$, $\text{R}^{25}\text{SC}(\text{S})-$, $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{P}(\text{O})-$, $\text{R}^{25}\text{S}-$,



[0029]

로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0030]

각각의 R^2 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시, 치환 알콕시, 아실, 치환 아실, 아실아미노, 치환 아실아미노,

[0031]

알킬아미노, 치환 알킬아미노, 알킬술피닐, 치환 알킬술피닐, 알킬술포닐, 치환 알킬술포닐, 알킬티오, 치환 알킬티오, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴옥시, 치환 아릴옥시, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 디알킬아미노, 치환 디알킬아미노, 할로, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 헥테로알킬옥시, 치환 헥테로알킬옥시, 헥테로아릴옥시 및 치환 헥테로아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로, R^2 및 R^{16} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

[0032] R^3 및 R^6 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0033] R^4 및 R^5 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아실, 치환 아실, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬 또는 가교된 (bridged) 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0034] R^8 및 R^{12} 는 수소, 아실, 치환 아실, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로 R^8 및 R^{12} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

[0035] R^{11} 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아실, 치환 아실, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시아노, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헥테로시클로알킬, 치환 헥테로시클로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로헥테로알킬옥시카르보닐, 치환 시클로헥테로알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 치환 아릴옥시카르보닐, 헥테로아릴옥시카르보닐, 치환 헥테로아릴옥시카르보닐 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0036] R^7 , R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{16} 및 R^{17} 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0037] R^{13} 및 R^{14} 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

[0038] R^{20} 및 R^{21} 은 수소, 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로 R^{20} 및 R^{21} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

[0039] R^{22} 및 R^{23} 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬 및 치환 아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로, R^{22} 및 R^{23} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

[0040] R^{24} 는 수소, 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테

로아릴, 헤테로아릴알킬 및 치환 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 및

[0041] R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 치환 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다].

[0042] 제 2 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 일반적으로 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함한다.

[0043] 제 3 양태에서, 본 발명은 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동 저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경통증, 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 이 방법은 일반적으로 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

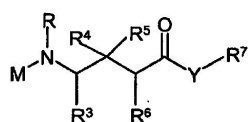
[0044] 제 4 양태에서, 본 발명은 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동 저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경통증, 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서, 상기 질병들의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물을 제공한다. 이 방법은 일반적으로 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0045] 제 5 양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여를 위한, GABA 유사체의 유도체 화합물인 M-G (식 중, M 은 프로모이어티고, G 는 GABA 유사체인 H-G (H 는 수소이다)로부터 유도된다)를 포함한다. G 로부터 일단 분할된 프로모이어티 M 및 이의 임의의 대사산물은 래트에서 0.2 mmol/kg/일 초과와 발암 독성 투여량 (TD₅₀)을 나타낸다. 또한, 프로모이어티 M 은 래트에 결장 투여시 충분한 속도로 생체내에서 G 로부터 분할되어 하기를 제공한다:

[0046] (i) 균등물 투여량의 H-G 를 결장 투여함으로써, H-G 의 혈장내 최대 농도 (C_{max}) 의 120% 이상인, 혈장내 H-G C_{max} 를 달성하고;

[0047] (ii) 균등물 투여량의 H-G 를 결장 투여함으로써, 120% 이상의 AUC 인, AUC 를 달성함.

[0048] 바람직하게는, M-G 는 하기 화학식 XIV 의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물이다:



(XIV)

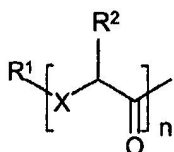
[0049]

[0050] (식 중,

[0051] R 은 수소이거나, 또는 R 및 R⁶ 는 이들이 부착된 원자와 함께, 아제티딘, 치환 아제티딘, 피롤리딘 또는 치환 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0052] Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 은 상기 정의된 바와 같다).

[0053] 가장 바람직하게는, M 은 하기 화학식 XV 의 유도체이다:



(XV)

[0054]

[0055] (식 중, n, X, R¹ 및 R² 는 상기 정의된 바와 같다).

효 과

[0056] 본 발명은 GABA 유사체의 프로드러그, GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물 및 GABA 유사체의 프로드러그의 제조 방법을 제공하는 것이다. 본 발명은 또한, 통상의 질병 및/또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, GABA 유사체의 프로드러그의 이용 방법 및 GABA 유사체의 프로드러그의 약학 조성물의 이용 방법을 제공한다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0057] 정의

[0058] "능동 수송 또는 능동 수송 과정"은:

[0059] a) 에너지 매개 과정에 직접 또는 간접으로 의존하거나 (즉, ATP 가수분해, 이온 구배 등에 의해 구동됨); 또는

[0060] b) 특정 수송체 단백질과의 상호작용에 의해 매개된 촉진 확산에 의해 일어나는,

[0061] 세포막을 통한 분자의 이동을 말한다:

[0062] "알킬"은 모(母) 알칸, 알켄 또는 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 포화 또는 불포화, 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 전형적인 알킬기에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 메틸; 에틸, 에컨대, 에타닐, 에테닐, 에티닐; 프로필, 에컨대, 프로판-1-일, 프로판-2-일, 시클로프로판-1-일, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 시클로프로프-1-엔-1-일; 시클로프로프-2-엔-1-일, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, 등; 부틸, 에컨대, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 2-메틸-프로판-1-일, 2-메틸-프로판-2-일, 시클로부탄-1-일, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일, 등; 등.

[0063] 용어 "알킬"은 구체적으로 임의의 정도 또는 수준의 포화를 갖는 기, 즉, 배타적으로 단일 탄소-탄소 결합을 갖는 기, 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 기, 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 기 및 단일, 이중 및 삼중 탄소-탄소 결합의 혼합물을 갖는 기를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 수준의 포화를 의도하는 경우에, 표현 "알카닐", "알케닐" 및 "알키닐" 이 사용된다. 바람직하게는, 알킬기는 탄소수 1 내지 20, 더욱 바람직하게는, 탄소수 1 내지 10 이다.

[0064] "알카닐"은 모 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 포화 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 알킬 라디칼을 말한다. 전형적인 알카닐기에는, 이에 제한되지 않고 하기를 포함한다: 메타닐; 에타닐; 프로판닐 에컨대, 프로판-1-일, 프로판-2-일 (이소프로필), 시클로프로판-1-일, 등; 부타닐 에컨대, 부탄-1-일, 부탄-2-일 (sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일 (이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일 (t-부틸), 시클로부탄-1-일, 등; 등.

[0065] "알케닐"은 모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 알킬 라디칼을 말한다. 기는 이중 결합(들)에 대하여 시스 또는 트랜스 입체형태일 수 있다. 전형적인 알케닐기에는, 이에 제한되지 않고 하기를 포함한다: 에테닐; 프로페닐 에컨대, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-2-엔-2-일, 시클로프로프-1-엔-1-일; 시클로프로프-2-엔-1-일; 부테닐 에컨대, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일, 등; 등.

[0066] "알키닐"은 모 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 알킬 라디칼을 말한다. 전형적인 알키닐기에는, 이에 제한되지 않고 하기를 포함한다: 에티닐; 프로피닐, 에컨대, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, 등; 부티닐, 에컨대, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일, 등; 등.

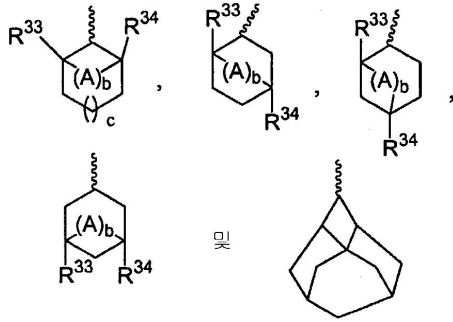
[0067] "아실"은 라디칼 $-C(O)R$ (식 중, R 은 본원에 정의된 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴 알킬, 헥테로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬이다)을 말한다. 대표적인 예에는, 이에 제한되지 않고 하기를 포함한다: 포르밀, 아세틸, 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸카르보닐, 벤조일, 벤질카르보닐 등.

[0068] "아실아미노" (또는 대안적으로 "아실아미도")는 라디칼 $-NR'C(O)R$ (식 중, R' 및 R 은 각각 독립적으로 본원

에 정의된 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헥테로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬이다)을 말한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 포르밀아미노, 아세틸아미노 (즉, 아세트아미도), 시클로헥실카르보닐아미노, 시클로헥실메틸-카르보닐아미노, 벤조일아미노 (즉, 벤즈아미도), 벤질카르보닐아미노 등.

- [0069] "아실옥시"는 라디칼 $-OC(O)R$ (식 중, R 은 본원에 정의된 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헥테로알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴알킬이다)을 말한다. 대표적인 예에는, 이에 제한되지 않고 하기를 포함한다: 아세틸옥시 (또는 아세톡시), 부틸옥시 (또는 부톡시), 벤조일옥시 등.
- [0070] "알킬아미노"는 라디칼 $-NHR$ (식 중, R 은 본원에 정의된 알킬 또는 시클로알킬기를 나타낸다)을 의미한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 메틸아미노, 에틸아미노, 1-메틸에틸아미노, 시클로헥실 아미노 등.
- [0071] "알콕시"는 라디칼 $-OR$ (식 중, R 은 본원에 정의된 알킬 또는 시클로알킬기를 나타낸다)을 말한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 시클로헥실옥시 등.
- [0072] "알콕시카르보닐"은 라디칼 $-C(O)-알콕시$ (식 중, 알콕시는 본원에 정의된 바와 같다)를 말한다.
- [0073] "알킬술포닐"은 라디칼 $-S(O)_2R$ (식 중, R 은 본원에 정의된 알킬 또는 시클로알킬기이다)을 말한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 부틸술포닐 등.
- [0074] "알킬술포닐"은 라디칼 $-S(O)R$ (식 중, R 은 본원에 정의된 알킬 또는 시클로알킬기이다)를 말한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 부틸술포닐 등.
- [0075] "알킬티오"는 라디칼 $-SR$ (식 중, R 은 상기 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있는 본원에 정의된 알킬 또는 시클로알킬기이다)을 말한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오 등.
- [0076] "아미노"는 라디칼 $-NH_2$ 를 말한다.
- [0077] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 1가 방향족 탄화수소기를 말한다. 전형적인 아릴기에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오르안텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아텐, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등으로부터 유도된 기. 바람직하게는, 아릴기는 탄소수 6 내지 20, 더욱 바람직하게는 탄소수 6 내지 12 이다.
- [0078] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중의 하나가 아릴기로 대체되는 비고리형 알킬기를 말한다. 전형적인 아릴알킬기에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 2-나프토펜일 에탄-1-일 등. 특정 알킬 부분을 의도하는 경우에, 명명법 아릴알카닐, 아릴알케닐 및/또는 아릴알키닐이 사용된다. 바람직하게는, 아릴알킬기는 (C_6-C_{30}) 아릴알킬, 예컨대, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분은 (C_1-C_{10}) 이고, 아릴 부분은 (C_6-C_{20}) 이고, 더욱 바람직하게는, 아릴알킬기는 (C_6-C_{20}) 아릴알킬, 예컨대, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분은 (C_1-C_8) 이고, 아릴 부분은 (C_6-C_{12}) 이다.
- [0079] "아릴알킬옥시"는 $-O-아릴알킬기$ (식 중, 아릴알킬은 본원에 정의된 바와 같다)를 말한다.
- [0080] "아릴옥시카르보닐"은 라디칼 $-C(O)-O-아릴$ (식 중, 아릴은 본원에 정의된 바와 같다)를 말한다.
- [0081] "AUC"는 0 시간에서 무한대로 외삽된 혈장 약물 농도 대 시간 곡선하의 면적이다.

[0082] "가교된 시클로알킬"은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 라디칼을 말한다:



[0083]

[0084] (식 중,

[0085] A 는 $(CR^{35}R^{36})_b$ 이고;

[0086] R^{35} 및 R^{36} 은 수소 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0087] R^{33} 및 R^{34} 는 수소 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0088] b 는 1 내지 4 의 정수이고;

[0089] c 는 0 내지 2 의 정수이다).

[0090] "카르바모일"은 라디칼 $-C(O)N(R)_2$ (식 중, 각각의 R 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있는, 본원에 정의된 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴이다)을 말한다.

[0091] "카르복시"는 라디칼 $-C(O)OH$ 를 의미한다.

[0092] "발암능(TD_{50})" (참고, Peto 등, Environmental Health Perspectives 1984, 58, 1-8)은 소정의 동물 중에서 특정 화합물에 대해, 상기 종의 표준 수명의 말기에 시험 동물의 반이 종양을 유도하는 mg/kg 체중/일의 만성 투여율로서 정의된다. 목적하는 종양(들)은 종종 대조군 동물에서 발생하기 때문에, TD_{50} 은 더욱 정확하게 하기로서 정의된다: 종의 표준 수명에 대해 만성적으로 투여한다면, 그 기간을 통해 종양이 없는 상태로 잔존하는 가능성을 반으로 하는 mg/kg 체중/일의 투여율. TD_{50} 은 임의의 특정 유형의 신생물, 임의의 특정 조직, 또는 이의 임의의 조합물에 대해 계산될 수 있다.

[0093] " C_{max} "는 약물의 혈관의 투여에 뒤따르는 혈장내에서 관찰되는 최고 약물 농도이다.

[0094] "본 발명의 화합물"은 본원에 개시된 일반식에 포함되는 화합물을 말하며, 이의 구조가 본원에 개시된 상기 화학식 내의 임의의 특정 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 이들의 화학 구조 및/또는 화합물명으로 확인될 수 있다. 화학 구조 및 화합물명이 상충될 경우에, 화학 구조가 화합물의 실체의 결정자이다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있으므로, 입체이성질체, 예컨대, 이중 결합 이성질체 (즉, 기하 이성질체), 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 표시된 화학 구조는 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예컨대, 기하 이성질체적으로 순수한, 거울상 이성질체적으로 순수하거나 또는 부분입체 이성질체적으로 순수한 형태) 및 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 혼합물을 포함하는 예시된 화합물의 모든 가능한 거울상 이성질체 및 입체 이성질체를 포함한다. 거울상 이성질체 및 입체 이성질체 혼합물은 당업자에게 주지된 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 이용하여 이들의 성분 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 엔올 형태, 케토 형태 및 이의 혼합물을 포함하는 수 개의 토토머 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 표시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 토토머 형태를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 동위원소로 표시된 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물 내에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl . 또한, 본 발명의 화합물의 부분 구조가 예시되는 경우에, 괄호는 분자의 나머지에 부분 구조의 부착점을 나타낸다는 것을 이해해야 한다.

[0095] "본 발명의 조성물"은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 이와 함께 화합물이 환자에게 투여되는 약학적으로 허용가능한 운반체를 말한다. 환자에게 투여될 경우에, 본 발명의 화합물은 합성 유기 반응 혼합물로부터 분리된 것을 의미하는, 분리된 형태로 투여된다.

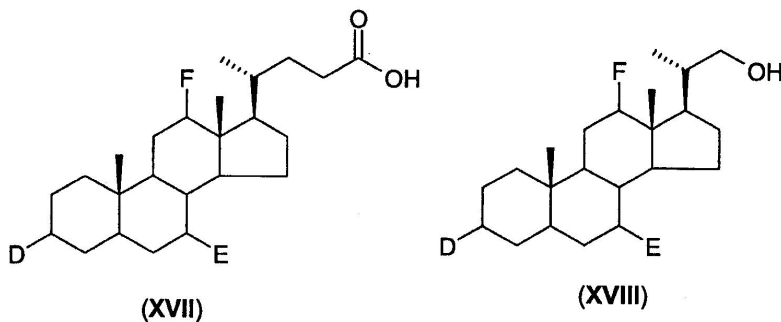
[0096] "시아노"는 라디칼 -CN 을 의미한다.

[0097] "시클로알킬"은 포화 또는 불포화 고리형 알킬 라디칼을 말한다. 특정 수준의 포화를 의도하는 경우에, 명명법 "시클로알카닐" 또는 "시클로알케닐"이 사용된다. 전형적인 시클로알킬기에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등으로부터 유도된 기. 바람직하게는, 시클로알킬기는 (C₃-C₁₀)시클로알킬, 더욱 바람직하게는 (C₃-C₇)시클로알킬이다.

[0098] "시클로헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 관련된 수소 원자)가 동일하거나 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체되는 포화 또는 불포화 고리형 알킬 라디칼을 말한다. 탄소 원자(들)을 대체하기 위한 전형적인 헤테로원자는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: N, P, O, S, Si, 등. 특정 수준의 포화를 의도하는 경우에, 명명법 "시클로헤테로알카닐" 또는 "시클로헤테로알케닐"이 사용된다. 전형적인 시클로헤테로알킬기에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 에폭시드, 이미다졸리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘 등으로부터 유도된 기.

[0099] "시클로헤테로알킬옥시카르보닐"은 라디칼 -C(O)-OR (식 중, R 은 본원에 정의된 시클로헤테로알킬이다)을 말한다.

[0100] "담즙산으로부터 유도된"은 하기 화학식 XVII 또는 화학식 XVIII 의 화합물에 구조적으로 관련된 부분을 말한다:



[0101] (식 중, 각각의 D, E 및 F 는 독립적으로 H 또는 OH 이다).

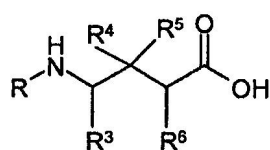
[0102]

[0103] 상기 부분의 구조는 1 또는 2 위치를 제외하고, 상기 화합물과 동일하다. 상기 위치에서, 히드록실기에 부착된 수소 원자 및/또는 카르복실산기의 히드록실 부분은 바람직하게는 GABA 유사체 또는 GABA 유사체 유도체인 또 다른 부분의 부착점으로서 이용되는 공유 결합으로 대체된다.

[0104] "GABA 유사체로부터 유도된"은 GABA 유사체와 구조적으로 관련된 부분을 말한다. 상기 부분의 구조는 1 또는 2 위치를 제외하고, 상기 화합물과 동일하다. 상기 위치에서, 아미노기에 부착된 수소 원자, 및 (임의로) 카르복실산기의 히드록실 부분은 또 다른 부분의 부착점으로서 이용되는 공유 결합으로 대체된다.

[0105] "디알킬아미노"는 라디칼 -NRR' (식 중, R 및 R' 는 독립적으로 본원에 정의된 알킬 또는 시클로알킬기를 나타낸다)를 의미한다. 대표적인 예에는 이에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디-(1-메틸에틸)아미노, (시클로헥실)(메틸)아미노, (시클로헥실)(에틸)아미노, (시클로헥실)(프로필)아미노 등.

[0106] "GABA 유사체"는 다르게 지정되지 않는다면, 하기 구조를 갖는 화합물을 말한다:



[0107]

[0108] (식 중,

- [0109] R 은 수소이거나, 또는 R 및 R⁶ 는 이들이 부착된 원자와 함께, 아제티딘, 치환 아제티딘, 피롤리딘 또는 치환 피롤리딘 고리를 형성하고;
- [0110] R³ 및 R⁶ 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0111] R⁴ 및 R⁵ 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아실, 치환 아실, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의로, R⁴ 및 R⁵ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬 또는 가교된 시클로알킬 고리를 형성한다).
- [0112] "할로" 는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 의미한다.
- [0113] "헥테로알킬옥시" 는 -O-헥테로알킬기를 의미하며, 여기에서 헥테로알킬기는 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0114] "헥테로알킬, 헥테로알카닐, 헥테로알케닐, 헥테로알키닐" 은 각각 알킬, 알카닐, 알케닐 및 알키닐 라디칼을 의미하며, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 연합된 수소 원자)는 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헥테로원자로 대체된다. 전형적인 헥테로원자 기들은 이에 제한되지는 않지만 하기를 포함한다: -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -NR'-, =N=N-, -N=N-, -N=N-NR'-, -PH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- 등, 여기에서 R' 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴 또는 치환 아릴이다.
- [0115] "헥테로아릴" 은 모 헥테로방향족 고리계의 하나의 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는 일가 헥테로방향족 라디칼을 말한다. 전형적인 헥테로아릴기는 이에 제한되지는 않지만 하기를 포함한다: 아크리딘, 아르신돌, 카르바졸, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 잔텐, 등으로부터 유도된 기. 바람직하게는, 헥테로아릴기는 5 내지 20 원 헥테로아릴기이며, 보다 바람직하게는 5 내지 10 원 헥테로아릴기이다. 바람직한 헥테로아릴기는 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌, 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸 및 피라진으로부터 유도된 것들이다.
- [0116] "헥테로아릴옥시카르보닐" 은 라디칼 -C(O)-OR 을 의미하며, 여기에서 R 은 본원에서 정의된 것과 같은 헥테로아릴이다.
- [0117] "헥테로아릴알킬" 은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헥테로아릴기로 대체된 비고리형 알킬기를 의미한다. 특정 알킬 부분을 의도하는 경우, 명명법은 헥테로아릴알카닐, 헥테로아릴알케닐 및/또는 헥테로아릴알키닐을 사용한다. 바람직한 구현예에서, 헥테로아릴알킬기는 6 내지 30 원 헥테로아릴알킬, 예로서 헥테로아릴알킬의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분이 1 내지 10 원이고, 헥테로아릴 부분이 5 내지 20 원인 헥테로아릴, 보다 바람직하게는 6 내지 20 원 헥테로아릴알킬, 예로서 헥테로아릴알킬의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분이 1 내지 8 원이고, 헥테로아릴 부분이 5 내지 12 원인 헥테로아릴이다.
- [0118] "수동적 확산" 은 특정 수송체 단백질에 의해 매개되지 않는 성분의 흡수 (uptake)에 관한 것이다. 실질적으로 수동적 확산이 불가능한 제제는, 시험관 내에서 표준 세포 단층 (예로서, Caco-2)을 통한 투과성이 5 × 10⁻⁶ cm/초 미만이고, 일반적으로 1 × 10⁻⁶ cm/초 (유출 기작 부재시)이다.
- [0119] "약학적으로 허용가능한" 은 연방 또는 주 정부의 규제국에 의해 허용된 또는 허용가능하거나, 또는 US 약전에 열거되거나, 또는 동물, 특히 인간에서의 사용에 일반적으로 인식된 기타 약전을 의미한다.
- [0120] "약학적으로 허용가능한 염" 은 본 발명의 화합물의 염을 의미하며, 이는 약학적으로 허용가능하며, 모 화합물의 바람직한 약리학적 활성을 유지한다. 이러한 염들은 하기를 포함한다: (1) 산 부가염, 이는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리

콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 같은 유기산으로부터 형성됨; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예로서 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위되는 경우 형성된 염.

[0121] "약학적으로 허용가능한 운반체" 는 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 말한다.

[0122] "환자" 는 인간을 포함한다. "인간" 및 "환자" 라는 표현은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0123] "예방" 또는 "방지" 는 질병 또는 장애를 획득할 위험의 감소를 말한다 (즉, 질병의 임상적 증상의 하나 이상이, 아직 상기 질병을 겪거나 또는 그 증상을 나타내지는 않지만 상기 질병에 노출될 수 있거나 또는 걸리기 쉬운 환자에서 발현되지 않도록 함).

[0124] "프로드러그" 는 활성 약물을 방출하기 위해 신체 내에서 변형이 요구되는 약물 분자의 유도체를 말한다. 프로드러그는 종종 (반드시 그럴 필요는 없지만), 모 약물로 전환될 때까지 약물학적으로 비활성이다.

[0125] "프로모이어티" 는 약물 분자 내의 관능기를 차폐하는데 사용되는 경우 약물을 프로드러그로 전환시키는 보호기 형태를 말한다. 전형적으로 프로모이어티는, 생체 내에서 효소적 또는 비효소적 수단에 의해 분할되는 결합(들)을 통해 약물에 부착될 것이다.

[0126] "보호기" 는 분자 내에서 반응성 관능기에 부착되는 경우 관능기의 반응성을 차폐, 감소 또는 방지하는 원자들의 기를 말한다. 보호기들의 예는 Green 등, "Protective Groups in Organic Chemistry", (wiley, 2nd ed, 1991) 및 Harrison 등, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1~8 (John Wiley and Sons, 1971~1996) 에서 찾을 수 있다. 대표적인 아미노 보호기들은 이에 제한되지 않지만, 하기를 포함한다: 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐 ("CBZ"), *tert*-부톡시카르보닐 ("Boc"), 트리메틸실릴 ("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄술폰닐 ("SES"), 트리틸 및 치환 트리틸기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 ("FMOC"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐 ("NVOC") 등. 대표적인 히드록시 보호기는, 이에 제한되지는 않지만, 히드록시기가 아실화 또는 알킬화된 것들, 예로서 벤질, 및 트리틸 에테르 뿐만 아니라, 알킬 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르를 포함한다.

[0127] "치환된 (substituted)" 은 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 동일하거나 또는 상이한 치환기(들)로 대체된 기를 말한다. 전형적인 치환기들은 이에 제한되지는 않지만, 하기를 포함한다:

-X, -R²⁹, -O⁻, =O, -OR²⁹, -SR²⁹, -S⁻, =S, -NR²⁹R³⁰, =NR²⁹,
-CX₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R²⁹, -
OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R²⁹, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR²⁹)(O⁻), -OP(O)(OR²⁹)(OR³⁰), -C(O)R²⁹, -
C(S)R²⁹, -C(O)OR²⁹, -C(O)NR²⁹R³⁰, -C(O)O⁻, -C(S)OR²⁹, -NR³¹C(O)NR²⁹R³⁰, -
NR³¹C(S)NR²⁹R³⁰, -NR³¹C(NR²⁹)NR²⁹R³⁰ 및 -C(NR²⁹)NR²⁹R³⁰

[0128]

[0129] [여기에서, 각 X 는 독립적으로 할로젠이고; R²⁹ 및 R³⁰ 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, 또는 -S(O)₂R³¹ 이거나, 또는 임의로 R²⁹ 및 R³⁰ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고; R³¹ 및 R³² 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 또는 치환 헥테로아릴알킬이다].

[0130] "수송체 단백질" 은 분자를 세포 내 및/또는 세포를 통하여 수송하는데 직접적 또는 간접적인 역할을 갖는 단백질을 말한다. 예로서, 수송체 단백질은 이에 제한되지는 않지만, 용질 담체 수송체, 공동 수송체, 역 수송

체, 단일수송체, 동시수송체 (symporters), 항수송체, 펌프, 평형성 수송체, 농축성 수송체, 및 능동 수송, 에너지 의존 수송, 촉진된 확산, 교환 기작 및 특정 흡수 기작을 매개하는 기타 단백질일 수 있다. 수송체 단백질은 이에 제한되지는 않지만, 기질을 인식하고, 담체-매개된 수송체에 의해 또는 수용체-매개된 수송체에 의해 세포 내로의 도입 또는 세포로부터의 배출을 일으키는 막-결합 단백질일 수도 있다. 수송체 단백질은, 이에 제한되지는 않지만, 세포를 통하여 또는 세포 밖으로의 기질의 교통에 참여하는 세포내적으로 발현된 단백질일 수도 있다. 수송체 단백질은 또한, 이에 제한되지는 않지만, 기질을 직접적으로 수송하지는 않으나 세포 내로 또는 세포를 통하여 기질을 도입시키는 수용체 또는 수송체 단백질에 근접하게 유지하는 기질에 결합하는, 세포의 표면에 노출된 단백질 또는 당단백질일 수 있다. 담체 단백질의 예들은 하기를 포함한다: 장 및 간 담즙산 수송체, 이펙티드 수송체, 올리고펩티드 수송체, 단순 당 수송체 (예로서, SGLT1), 포스페이트 수송체, 모노카르복실산 수송체, P-당단백질 수송체, 유기 음이온 수송체 (OAT), 및 유기 양이온 수송체. 수용체 매개된 수송 단백질의 예들은 하기를 포함한다: 바이러스성 수용체, 면역글로불린 수용체, 세균성 독소 수용체, 식물 렉틴 수용체, 세균성 부착 수용체, 비타민 수송체, 및 시토카인 성장 인자 수용체.

[0131] 임의의 질병 또는 장애의 "치료함" 또는 "치료" 는 한 구현예에서, 그 질병 또는 장애를 완화시키는 것을 말한다 (즉, 그 질병, 또는 그의 임상적 증상의 하나 이상의 발생을 막거나 또는 감소시킴). 다른 구현예에서, "치료함" 또는 "치료" 는, 환자가 인식할 수 없는 하나 이상의 물리적 파라미터를 완화시키는 것을 의미한다. 또다른 구현예에서, "치료" 또는 "치료" 는 신체적으로 (예로서, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예로서, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 이들 모두의 면에서 질병 또는 장애를 저해하는 것을 말한다. 또다른 구현예에서, "치료함" 또는 "치료" 는 질병 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 말한다.

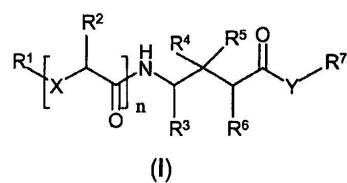
[0132] "치료적 유효량" 은 질병의 치료를 위해 환자에게 투여시, 그 질병의 치료 효과를 내기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적으로 유효량" 은 화합물, 질병, 및 그의 심각성, 및 치료되는 환자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0133] 본 발명의 바람직한 구현예에 대한 참조는 이제 상세히 이루어질 것이다. 본 발명은 바람직한 구현예와 관련하여 기재될 것이지만, 이는 본 발명이 그러한 바람직한 구현예에 한정된다는 것을 의도하는 것이 아님을 이해해야 할 것이다. 반면에, 이는 첨부된 특허청구범위에 정의된 것과 같은 본 발명의 기술사상 및 범주내에 포함될 수 있는 임의의 대체, 변형, 및 균등물을 포함하고자 하는 의도이다.

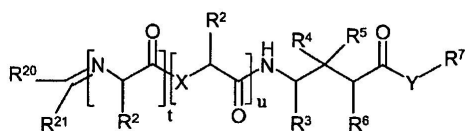
[0134] 본 발명의 화합물

[0135] 당업자는 화학식 I, II 및 III 의 화합물이 특정한 구조적 특징을 공통으로 가지고 있다는 것을 인지할 것이다. 상기 화합물은 모두 프로모이어티가 부착된 GABA 유사체 (즉, γ -아미노부티르산 유도체) 이다. 특히, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X 및 Y 는 화학식 I, II 및 III 의 화합물에서 발견되는 공통의 치환체이다.

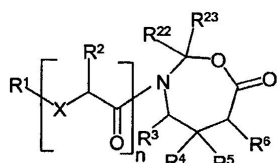
[0136] 본 발명의 화합물은, 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함한다:



[0137]



(II)



(III)

[0138]

[0139] [식 중, n, t, u, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R²⁰, R²¹, R²² 및 R²³ 은 상기 정의된 바와 같다].

[0140] 바람직한 구현예에서, 화학식 I, II 및 III 의 화합물은 하기 화합물을 포함하지 않는다:

[0141] R³ 및 R⁶ 가 둘 다 수소인 경우, R⁴ 및 R⁵ 가 둘 다 수소는 아니며, 둘 다 메틸은 아님;

[0142] 화학식 I 의 화합물에서, n 이 0 이거나 n 이 1 이고 X 가 NR¹⁶ 인 경우, R¹ 은 수소가 아님;

[0143] 화학식 I 의 화합물에서, R¹, R⁷O-, R²⁴C(O)-, R²⁵C(O)- 도 R²⁵O- 도 담즙산으로부터 유도된 부분이 아님;

[0144] 화학식 I 의 화합물에서, R¹ 이 R²⁴C(O)- 이고 n 이 0 인 경우, R²⁴ 는 메틸, *tert*-부틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 벤질, 페닐 또는 2-(벤조일옥시메틸)페닐이 아님;

[0145] 화학식 I 의 화합물에서, R¹ 이 R²⁵OC(O)- 인 경우, R²⁵ 는 R²⁶C(O)CR^{13,14}- (식 중, R²⁶ 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환헥테로아릴알킬로 이루어진 군에서 선택됨)가 아님;

[0146] 화학식 I 의 화합물에서, R¹ 이 R²⁵OC(O)- 이고 n 이 0 인 경우, R²⁵ 는 메틸, *tert*-부틸 또는 벤질이 아님;

[0147] 화학식 I 의 화합물에서, n 이 0 이고 R¹ 이 R²⁵C(O)OCR^{13,14}OC(O)- 인 경우, R¹³ 또는 R¹⁴ 중 하나가 수소, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 카르바모일, 시클로알콕시카르보닐 또는 치환 시클로알콕시카르보닐인 경우, R¹³ 및 R¹⁴ 중 다른 하나는 수소가 아님;

[0148] 화학식 I 의 화합물에서, n 이 1 이고, X 가 NH 이고, R³, R⁵ 및 R⁶ 가 각각 수소이고, R⁴ 가 시클로헥실인 경우, R² 는 벤질이 아님;

[0149] 화학식 II 의 화합물에서, t 가 1 이고, u 가 0 인 경우, R²⁰ 도 R²¹ 도 2-히드록시-3-메틸-5-클로로페닐이 아님; 및

[0150] 화학식 II 의 화합물에서, u 가 1 이고, X 가 0 인 경우, t 는 1 임.


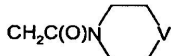
[0151] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 한 구현예에서, R³ 및 R⁶ 가 각각 수소인 경우, R⁴ 및 R⁵ 는 둘 다 수소이지도, 둘 다 메틸이지도 않다. 화학식 I 의 화합물의 한 구현예에서, n 이 0 이거나 n 이 1 이고 X 가 NR¹⁶ 인 경우, R¹ 은 수소가 아니다. 화학식 I 의 화합물의 또다른 구현예에서, R¹, R⁷O-, R²⁴C(O)-, R²⁵C(O)- 도 R²⁵O- 도 담즙산으로부터 유도된 부분이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R¹ 이 R²⁴C(O)- 이고 n 이 0 인 경우, R²⁴ 는 알킬, 치환 알킬, 아릴알킬, 아릴 또는 치환 아릴이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R¹ 이 R²⁴C(O)- 이고 n 이 0 인 경우, R²⁴ 는 C₁₋₄ 알카닐, 벤질, 페닐

또는 치환 페닐이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 이 $R^{24}C(O)-$ 이고 n 이 0 인 경우, R^{24} 는 메틸, tert-부틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 벤질, 페닐 또는 2-(벤조일옥시메틸)-페닐이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 이 $R^{25}OC(O)-$ 인 경우, R^{25} 는 $R^{26}C(O)CR^{13,14}-$ 이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 이 $R^{25}OC(O)-$ 이고 n 이 0 인 경우, R^{25} 는 알킬 또는 아릴알킬이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 이 $R^{25}OC(O)-$ 이고 n 이 0 인 경우, R^{25} 는 C_{1-4} 알카닐 또는 벤질이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 이 $R^{25}OC(O)-$ 이고 n 이 0 인 경우, R^{25} 는 메틸, tert-부틸 또는 벤질이 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, n 이 0 이고 R^1 이 $R^{25}C(O)OCR^{13,14}OC(O)-$ 인 경우, R^{13} 또는 R^{14} 중 하나가 수소, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 카르바모일, 시클로알콕시카르보닐 또는 치환 시클로알콕시카르보닐인 경우, R^{13} 또는 R^{14} 중 다른 하나는 수소가 아니다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^3 , R^5 및 R^6 가 각각 수소인 경우, R^4 는 시클로헥실이다. 화학식 I 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, n 이 1 이고, X 가 NH 이고, R^3 , R^5 및 R^6 가 각각 수소이고, R^2 가 벤질인 경우, R^4 는 시클로헥실이다.

[0152] 화학식 II 의 화합물의 한 구현예에서, R^{20} 도 R^{21} 도 2-히드록시-3-메틸-5-클로로페닐이 아니다. 화학식 II 의 화합물의 한 구현예에서, u 가 1 이고 X 가 0 인 경우, t 는 1 이다.

[0153] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 한 구현예에서, n 은 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이다. n 은 1 이고 X 는 NR^{16} 인 경우, 바람직하게는 α -아미노산은 L 입체화학적 배치이다.

[0154] 화학식 I 및 II 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^7 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알카닐, 치환 아릴알카닐, 시클로알카닐, 치환 시클로알카닐, 시클로헥테로알카닐 및 치환 시클로헥테로알카닐로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직한 구현예에서, Y 는 0 이고, R^7 은 수소이다. 추가의 또다른 구현예에서, Y 는 0 이고, R^7 은 알카닐, 치환 알카닐, 알케닐, 치환 알케닐, 아릴 또는 치환 아릴이다. 바람직하게는 R^7

은 메틸, 에틸, 벤질, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,  또는  (식 중, V 는 0 또는 CH_2 임)이다.

[0155] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 한 바람직한 구현예에서, R^2 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 R^2 는 수소, 알카닐, 치환 알카닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알카닐, 치환 아릴알카닐, 시클로알카닐, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알카닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0156] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 또다른 구현예에서, X 는 NH 이고 R^2 는 수소, 시클로알카닐 또는 알카닐이다. 바람직하게는, R^2 는 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 t-부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 또다른 구현예에서, X 는 NH 이고 R^2 는 치환 알카닐이다. 바람직하게는 R^2 는 $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 이다. 추가의 또다른 구현예에서, X 는 NH 이고 R^2 는 아릴, 아릴알카닐, 치환 아릴알카닐 및 헥테로아릴알카닐로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는, R^2 는 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴 또는 2-인돌릴이다. 더욱이 또다른 구현예에서, X 는 NR^{16} 이고, R^2 및 R^{16} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는 R^2 및 R^{16} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0157] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^3 는 수소이다. 추가의 또다른 구현예에서, R^6 는 수소이다. 더욱이 또다른 구현예에서, R^3 및 R^6 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 시클로알킬 및 치환 시클로알킬로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 R^3 및 R^6 는 독립적으로 수소 및 알카닐로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 바람직하게는 R^3 는 수소 또는 알카닐이고, R^6 는 수소이다.

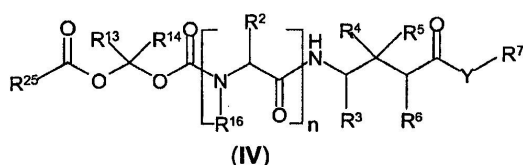
[0158] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 바람직한 구현예에서, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 및 치환 시클로헥테로알킬로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 알카닐 및 치환 알카닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0159] 화학식 I, II 및 III 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알카닐 또는 치환 시클로알카닐 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로부틸, 치환 시클로부틸, 시클로펜틸, 치환 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 치환 시클로헥실 고리를 형성한다. 또다른 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 추가의 또다른 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 가교된 시클로알킬 고리를 형성한다.

[0160] 화학식 I 의 화합물의 한 구현예에서, n 은 1 이고, R^1 은 $R^{24}C(O)-$ 또는 $R^{24}C(S)-$ 이고, R^{24} 는 알킬, 치환 알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헥테로아릴 또는 치환 헥테로아릴이다. 바람직하게는 R^{24} 는 메틸, 에틸, 2-프로필, t-부틸, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, 페닐 또는 3-피리딜이다.

[0161] 화학식 I 의 화합물의 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^1 은 $R^{25}OC(O)-$ 또는 $R^{25}SC(O)-$ 이고, R^{25} 는 알킬, 치환 알킬, 헥테로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헥테로아릴 또는 치환 헥테로아릴이다. 바람직하게는, R^{25} 는 에틸, 2-프로필, 네오펜틸, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, 페닐 또는 2-피리딜이다.

[0162] 화학식 I 의 화합물의 한 바람직한 구현예는 하기 화학식 IV 의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함한다:



[0163]

[0164] [식 중, n , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , R^{16} 및 R^{25} 는 상기 정의된 바와 같음].

[0165] 바람직한 구현예에서, 화학식 IV 의 화합물은 하기 화합물들을 포함하지 않는다:

[0166] R^{13} 또는 R^{14} 중 하나가 수소, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 카르바모일, 시클로알콕시카르보닐 또는 치환 시클로알콕시카르보닐인 경우, R^{13} 또는 R^{14} 중 다른 하나는 수소가 아님; 및

[0167] $R^{25}C(O)-$ 는 담즙산으로부터 유도된 부분이 아님.

[0168] 화학식 IV 의 화합물의 한 구현예에서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐 또는 헥테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 더욱 바람직하게는, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, *sec*-부톡시카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐,

벤질, 페네틸 또는 3-피리딜이다.

[0169] 화학식 IV 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알카닐, 치환 알카닐, 시클로알카닐 또는 치환 시클로알카닐이다. 바람직하게는 R^{13} 및 R^{14} 는 수소, 알카닐 또는 시클로알카닐이다. 더욱 바람직하게는, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 더더욱 바람직하게는 R^{13} 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고 R^{14} 는 수소이거나, R^{13} 은 메틸이고 R^{14} 는 메틸이다.

[0170] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴이다. 더욱 바람직하게는 R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 페닐, 벤질, 페네틸 또는 3-피리딜이다. 더더욱 바람직하게는 R^{13} 은 페닐, 벤질, 페네틸 또는 3-피리딜이고, R^{14} 는 수소이다.

[0171] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 시클로알콕시카르보닐이다. 바람직하게는, R^{13} 이 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸이다. 더욱 바람직하게는, R^{13} 이 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, *sec*-부톡시카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐 또는 시클로헥실옥시카르보닐인 경우, R^{14} 는 메틸이다.

[0172] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬 또는 치환 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 고리를 형성한다.

[0173] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환 헤테로아릴알킬이다. 바람직하게는 R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴이다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이다.

[0174] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실 또는 치환 아실이다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일 또는 페나세틸이다.

[0175] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 알카닐 또는 치환 알카닐이다. R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸,

1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸 또는 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸이다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 1,1-디메톡시에틸 또는 1,1-디에톡시에틸이다.

[0176] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴이다. 바람직하게는 R^{25} 는 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴 또는 3-피리딜이다.

[0177] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 더욱 바람직하게는 R^{25} 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다.

[0178] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환 헤테로아릴알킬이며; R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 바람직하게는 R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴이며, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐 또는 헤테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 더욱 바람직하게는 R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펀틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐, 벤질, 페네틸 또는 3-피리딜이다. 더더욱 바람직하게는, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐, 벤질, 페네틸 또는 3-피리딜이다.

[0179] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환 헤테로아릴알킬이고, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬 또는 치환 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펀틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디

옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이고, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 고리를 형성한다.

[0180] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실 또는 치환 아실이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 바람직하게는 R^{25} 는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일 또는 페나세틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는, R^{13} 이 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임).

[0181] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 알카닐 또는 치환 알카닐이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 바람직하게는, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸 또는 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임).

[0182] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 바람직하게는 R^{25} 는 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴 또는 3-피리딜이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴이다 (바람직하게는, R^{13} 이 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임).

[0183] 화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테

로아틸, 또는 치환 헤테로아틸이다 (바람직하게는 R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임). 바람직하게는 R^{25} 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아틸, 치환 아틸, 아틸알킬, 치환 아틸알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환 시클로알콕시카르보닐, 헤테로아틸 또는 치환 헤테로아틸이다 (바람직하게는, R^{13} 이 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일인 경우, R^{14} 는 메틸임).

[0184]

화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 치환 아틸, 아틸알킬, 치환 아틸알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아틸, 치환 헤테로아틸, 헤테로아틸알킬 또는 치환 헤테로아틸알킬이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이다. 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알카닐, 치환 알카닐, 시클로알카닐 또는 치환 시클로알카닐이다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 상기 구현예에서, R^{25} 는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이다.

[0185]

화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이다. 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 아틸, 아틸알킬 또는 헤테로아틸이다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 페닐, 벤질, 페네틸 또는 3-피리딜이다. 상기 구현예에서, R^{25} 는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이다.

[0186]

화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아틸, 아틸알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아틸이고, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 카르바모일, 시클로알콕시카르보닐 또는 치환 시클로알콕시카르보닐이다 (바람직하게는, R^{13} 이 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 카르바모일, 시클로알콕시카르보닐 또는 치환 시클로알콕시카르보닐인 경우, R^{14} 는

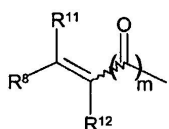
메틸이고; 더욱 바람직하게는 R^{13} 은 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, *sec*-부톡시카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐 또는 시클로헥실옥시카르보닐이고, R^{14} 는 메틸이다). 상기 구현예에서, R^{25} 는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이다.

[0187]

화학식 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬 또는 치환 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 고리를 형성한다. 상기 구현예에서, R^{25} 는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 페나세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 3-피리딜이다.

[0188]

화학식 I 및 III 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^1 은:



[0189]

[0190]

[식 중, m 은 0 이고, R^8 , R^{11} 및 R^{12} 는 상기 정의된 바와 같음]이다.

[0191]

화학식 I 및 III 의 화합물의 한 구현예에서, R^{11} 은 아실, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐 또는 카르바모일이고, R^8 은 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 시아노이며, R^{12} 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 치환 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다.

[0192]

화학식 I 및 III 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{11} 은 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 피발로일, 시클로펜탄카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 벤조일, 페나세틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, *sec*-부톡시카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 카르바모일, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-부틸카르바모일, N-이소부틸카르바모일, N-*sec*-부틸카르바모일, N-*tert*-부틸카르바모일, N-시클로펜틸카르바모일, N-시클로헥실카르바모일, N-페닐카르바모일, N-벤질카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N,N-디프로필카르바모일, N,N-디이소프로필카르바모일, N,N-디부틸카르바모일, N,N-디벤질카르바모일, N-피롤리디닐카르바모일, N-피페리디닐카르바모일 및 N-모르폴리닐카르바모일로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R^{11} 은 아세틸, 프

로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 시클로헥산카르보닐, 벤조일, 페나세틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 카르바모일, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-페닐카르바모일, N-벤질카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N,N-디프로필카르바모일, N-피롤리디닐카르바모일, N-피페리디닐카르바모일 및 N-모르폴리닐카르바모일로 이루어진 군에서 선택된다.

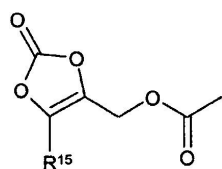
[0193] 화학식 I 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 및 시아노로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 바람직하게는 R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0194] 화학식 I 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 바람직하게는 R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0195] 화학식 I 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{11} 은 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬로 이루어진 군에서 선택되고, R^8 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는 R^{11} 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군에서 선택되고, R^8 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는 R^{11} 은 수소 또는 메틸이고, R^8 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로펜트-1-엔, 시클로헥스-1-엔, 2-시클로펜텐-1-온, 2-시클로헥센-1-온, 2-(5H)-푸라논 또는 5,6-디히드로-피란-2-온 고리를 형성한다.

[0196] 화학식 I 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^{12} 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 아릴알킬로 이루어진 군에서 선택되고, R^8 및 R^{11} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는 R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군에서 선택되고, R^8 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는 R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군에서 선택되고, R^8 및 R^{11} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 γ -부티로락톤, δ -발레로락톤 또는 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 고리를 형성한다.

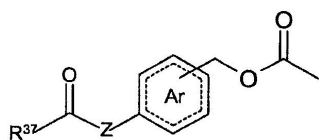
[0197] 화학식 I 및 III 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 은:



[0198]

[0199] 이고, R^{15} 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헥테로아릴 및 치환 헥테로아릴로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 R^{15} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 4-히드록시페닐, 벤질, 4-히드록시벤질 또는 3-피리딜이다.

[0200] 화학식 I 및 III 의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 은:



[0201]

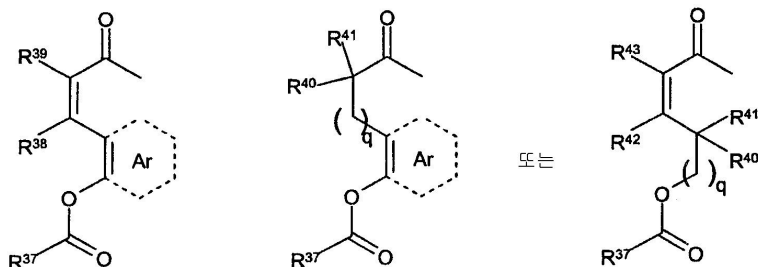
[식 중, R^{37} 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아실, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로 시클로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환 헤테로아릴알킬 이고;

[0203] Z 는 O, N 또는 S 이고;

[0204] Ar 은 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임]이다.

[0205] 바람직하게는, Z 및 $CH_2OC(O)-$ 는 서로 공액 관계에 있다 (예를 들어, 6원 고리계에서 1,4 또는 1,2 관계).

[0206] 화학식 I 및 III 의 추가의 또다른 구현예에서, R^1 은:



[0207]

[식 중, q 는 0 또는 1 이고;

[0209] R^{38} 및 R^{39} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 및 치환 헤테로아릴이고;

[0210] R^{40} 및 R^{41} 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 및 치환 헤테로아릴이거나; 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬 고리를 형성하며,

[0211] R^{42} 및 R^{43} 은 독립적으로 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 및 치환 아릴 이거나; 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 아릴 고리를 형성하며;

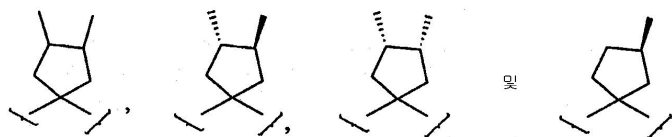
[0212] R^{37} 은 상기 정의된 바와 같음] 이다.

[0213] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 바람직한 구현예에서, Y 는 O 이고, R^3 , R^6 및 R^7 은 수소이고, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 가교된 시클로알킬 또는 치환 가교된 시클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 또다른 바람직한 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬 고리를 형성한다. 한 구현예에서, n 은 0 이고, t 는 0 이며, u 는 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 이다. 추가의 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 및 R^6 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0214] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 바람직한 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로부틸 또는 치환 시클로부틸 고리를 형성한다. 바람직하게는 치환 시클로부틸 고리는 알카

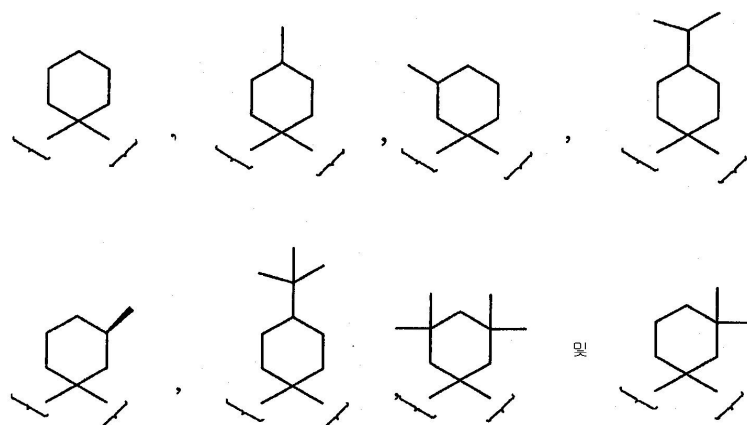
닐, 치환 알카닐, 할로, 히드록시, 카르복실, 및 알콕시카르보닐로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

- [0215] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 바람직한 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로펜틸 또는 치환 시클로펜틸 고리를 형성한다. 바람직하게는, 시클로펜틸 고리는 알카닐, 치환 알카닐, 할로, 히드록시, 카르복실 또는 알콕시카르보닐로 치환된다. 더욱 바람직하게는 시클로펜틸 고리는 알카닐로 치환된다. 더더욱 바람직하게는, 시클로펜틸 고리는 하기로 이루어진 군에서 선택된다:



- [0216]
- [0217] 바람직하게는, 상기 구현예의 보다 특정 형태에서, R^7 은 수소이다.

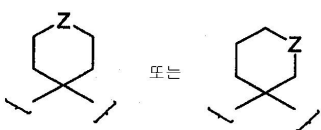
- [0218] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 바람직한 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥실 또는 치환 시클로헥실 고리를 형성한다. 바람직하게는 시클로헥실 고리는 알카닐, 치환 알카닐, 할로, 히드록시, 카르복실 또는 알콕시카르보닐로 치환된다. 더욱 바람직하게는 시클로헥실 고리는 알카닐로 치환된다. 더더욱 바람직하게는, 시클로헥실 고리는 하기로 이루어진 군에서 선택된다:



- [0219]
- [0220] 바람직하게는, 상기 구현예의 보다 특수한 형태에서, R^7 은 수소이다.

- [0221] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 바람직한 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다.

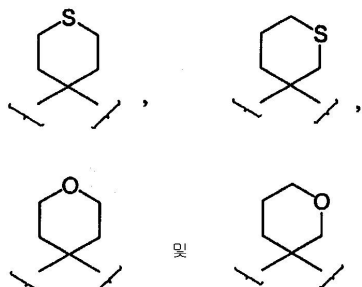
- [0222] 한 구현예에서, n 은 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 이다. 추가의 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다. 바람직하게는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥테로알카닐 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, 시클로헥테로알카닐 고리는 하기로 이루어진 군에서 선택된다:



- [0223]
- [0224] [식 중, Z 는 0, $\text{S}(\text{O})_p$ 또는 NR^{18} 이고;

[0225] p 는 0, 1 또는 2 이고;

[0226] R^{18} 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 아실 및 알콕시카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다]. 더욱 바람직하게는, 시클로헥테로알카닐 고리는 하기로 이루어진 군에서 선택된다:



[0227]

[0228] 바람직하게는, 상기 구현예의 보다 특수한 형태에서, R^7 은 수소이다.

[0229] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 가교된 시클로알킬 고리를 형성한다. 한 구현예에서, n 은 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다. 바람직하게는, 가교된 시클로알킬기는:

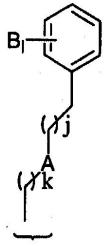


[0230] 이다.

[0231] 바람직하게는, 상기 구현예의 보다 특수한 형태에서, R^7 은 수소이다.

[0232] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, Y 는 0 이고, R^6 및 R^7 은 수소이며, R^4 는 알킬 또는 시클로알킬이고, R^5 는 수소 또는 알킬이며, R^3 는 수소 또는 알킬이다. 한 구현예에서, n 은 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다. 바람직하게는 R^4 는 시클로알킬이고, R^5 는 수소 또는 메틸이며, R^3 는 수소 또는 메틸이다. 바람직하게는 R^3 는 수소이고, R^4 는 이소부틸이고 R^5 는 수소이다.

[0233] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, Y 는 0 이고, R^5 및 R^7 은 수소 또는 알카닐이며, R^3 및 R^6 는 수소이며, R^4 는 치환 헤테로알킬이다. 바람직하게는, R^4 는:



[0234]

[0235] [식 중, A 는 NR^{19} , O 또는 S 이고;

[0236] B 는 알킬, 치환 알킬, 알콕시, 할로젠, 히드록시, 카르복실, 알콕시카르보닐 또는 아미노이며;

[0237] R^{19} 는 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;

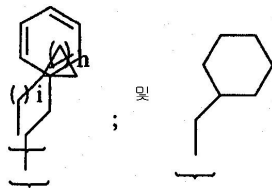
[0238] j 는 0 내지 4 의 정수이고;

[0239] k 는 1 내지 4 의 정수이며;

[0240] l 은 0 내지 3 의 정수임] 이다.

[0241] 더욱 바람직하게는, k 는 1 이다.

[0242] 화학식 I 내지 IV 의 화합물의 추가의 또다른 구현예에서, Y 는 O 이고, R^5 및 R^7 은 수소 또는 알카닐이며, R^3 및 R^6 는 수소이며, R^4 는 치환 알카닐, 시클로알카닐 또는 치환 시클로알카닐이다. 바람직하게는, R^4 는 하기로 이루어진 군에서 선택된다:



[0243]

[0244] [h 는 1 내지 6 의 정수이고;

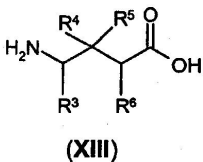
[0245] i 는 0 내지 6 의 정수이다].

[0246] 더욱 바람직하게는, h 는 1,2,3 또는 4 이고, i 는 0 또는 1 이다. 더더욱 바람직하게는, R^4 는 하기로 이루어지는 군에서 선택된다:



[0247]

[0248] 바람직하게는, 화학식 I 내지 IV 의 화합물은 하기 화학식 XIII 의 GABA 유사체로부터 유도되며:



[0249]

[0250] 상기 화학식 XIII 의 GABA 유사체는 하기로 이루어지는 군에서 선택된다:

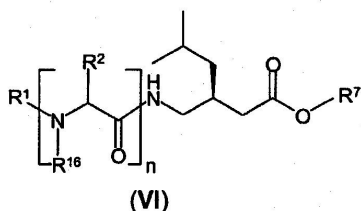
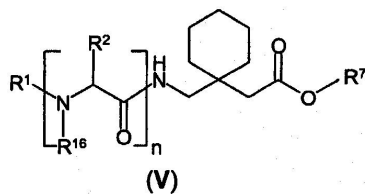
[0251] 1-아미노메틸-1-시클로헥산 아세트산;

[0252] 1-아미노메틸-1-(3-메틸시클로헥산) 아세트산;

[0253] 1-아미노메틸-1-(4-메틸시클로헥산) 아세트산;

- [0254] 1-아미노메틸-1-(4-이소프로필시클로헥산) 아세트산;
- [0255] 1-아미노메틸-1-(4-*tert*-부틸시클로헥산) 아세트산;
- [0256] 1-아미노메틸-1-(3,3-디메틸시클로헥산) 아세트산;
- [0257] 1-아미노메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산) 아세트산;
- [0258] 1-아미노메틸-1-시클로펜탄 아세트산;
- [0259] 1-아미노메틸-1-(3-메틸시클로펜탄) 아세트산;
- [0260] 1-아미노메틸-1-(3,4-디메틸시클로펜탄) 아세트산;
- [0261] 7-아미노메틸-비시클로[2.2.1]헵트-7-일 아세트산;
- [0262] 9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일 아세트산;
- [0263] 4-아미노메틸-4-(테트라히드로피란-4-일) 아세트산;
- [0264] 3-아미노메틸-3-(테트라히드로피란-3-일) 아세트산;
- [0265] 4-아미노메틸-4-(테트라히드로티오피란-4-일) 아세트산;
- [0266] 3-아미노메틸-3-(테트라히드로티오피란-3-일) 아세트산;
- [0267] 3-아미노메틸-5-메틸-헥산산;
- [0268] 3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;
- [0269] 3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;
- [0270] 3-아미노메틸-5-메틸-노난산;
- [0271] 3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;
- [0272] 3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;
- [0273] 3-아미노메틸-5-시클로부틸-헥산산;
- [0274] 3-아미노메틸-5-시클로펜틸-헥산산;
- [0275] 3-아미노메틸-5-시클로헥실-헥산산;
- [0276] 3-아미노메틸-5-페닐-헥산산;
- [0277] 3-아미노메틸-5-페닐-헵탄산;
- [0278] 3-아미노메틸-4-시클로부틸-부티르산;
- [0279] 3-아미노메틸-4-시클로펜틸-부티르산;
- [0280] 3-아미노메틸-4-시클로헥실-부티르산;
- [0281] 3-아미노메틸-4-페녹시-부티르산;
- [0282] 3-아미노메틸-5-페녹시-헥산산; 및
- [0283] 3-아미노메틸-5-벤질술폰-펜탄산.

[0284] 특히 바람직한 화학식 I 의 구현에는 하기 화학식 V 및 VI 의 화합물을 포함한다:



[0285]

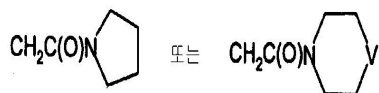
[0286] [식 중, R^1 , R^2 , R^7 및 R^{16} 은 상기 정의된 바와 같다].

[0287]

화학식 V 및 VI 의 화합물의 한 구현예에서, n 은 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, t-부틸, 시클로헥틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 이다. 바람직하게는, 상기 구현예에서, R^7 은 수소이다.

[0288]

화학식 V 및 화학식 VI 화합물의 또 다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^1 은 $R^{24}\text{C}(\text{O})-$ 또는 $R^{24}\text{C}(\text{S})-$ 이고; R^{24} 는 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 바람직하게는, R^{24} 은 메틸, 에틸, 2-프로필, t-부틸, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, 페닐 또는 3-피리딜이다. 바람직하게는, 상기 구현예에서, R^7 은 수소, 알카닐, 치환된 알카닐, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴 또는 치환된 아릴이다. 더욱 바람직하게는, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



[0289]

[0290] (식 중, V 는 0 또는 CH_2 이다)이다.

[0291]

가장 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

[0292]

화학식 V 및 화학식 VI 화합물의 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^1 은 $R^{25}\text{OC}(\text{O})-$ 또는 $R^{25}\text{SC}(\text{O})-$ 이고; R^{25} 는 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 바람직하게는, R^{25} 는 에틸, 2-프로필, 네오펜틸, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, 페닐 또는 2-피리딜이다. 바람직하게는, 상기 구현예에서, R^7 은 수소, 알카닐, 치환된 알카닐, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴 또는 치환된 아릴이다. 더욱 바람직하게는, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



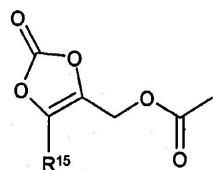
[0293]

[0294] (식 중, V 는 0 또는 CH_2 이다)이다.

[0295]

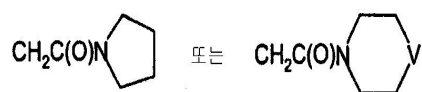
가장 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

[0296] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^1 은



[0297]

[0298] 이고, R^{15} 는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^{15} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 4-히드록시페닐, 벤질, 4-히드록시벤질 또는 3-피리딜이다. 상기 구현예의 더욱 구체화된 형태에서, R^7 은 수소, 알카닐, 치환된 알카닐, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴 또는 치환된 아릴이다. 더욱 바람직하게는, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



[0299]

[0300] (식 중, V 는 O 또는 CH_2 이다)이다.

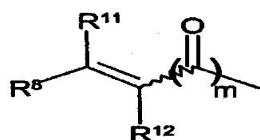
[0301] 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

[0302] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 특히 바람직한 구현예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0303] 1-[[[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔-4-일)메톡시]카르보닐]아미노메틸}-1- 시클로헥산 아세트산; 및

[0304] 3-[[[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔-4-일)메톡시]카르보닐]아미노메틸}-5-메틸-헥산산.

[0305] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^1 은



[0306]

[0307] (식 중, m 은 0 이고 R^8 , R^{11} 및 R^{12} 는 상기 정의된 바와 같다)이다. 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 한 구현예에서, R^{11} 은 아실, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 치환된 카르바모일이고, R^8 은 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 시아노이고, R^{12} 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다. 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 다른 구현예에서, R^{11} 은 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 피발로일, 시클로펜탄카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 벤조일, 펜아세틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 카르바모일, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-부틸카르바모일, N-이소부틸카르바모일, N-sec-부틸카르바모일, N-tert-부틸카르바모일, N-시클로펜틸카르바모일, N-시클로헥실카르바모일, N-페닐카르바모일, N-벤질카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N,N-디프로필카르바모일, N,N-디이소프로필카르바모일, N,N-디부틸카르바모일, N,N-디벤질카르바모일, N-피롤리디닐카르바모일, N-피페리디닐카르바모일 및 N-모폴리닐카르바모일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 V 및 화학식 VI 화합물의 또다른 구현예에서, R^{11} 은 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 시클로헥산카르보닐, 벤조일, 펜아세틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 카르바모일, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-페닐카르바모일, N-벤질카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N,N-디프로필카르바모일, N-피롤리디닐

카르바모일, N-피페리디닐카르바모일 및 N-모폴리닐카르바모일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0308] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 한 구현예에서, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0309] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0310] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{11} 은 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^8 및 R^{12} 는 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환된 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^{11} 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^8 및 R^{12} 는 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환된 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R^{11} 은 수소 또는 메틸 및 R^8 및 R^{12} 는 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, 2-시클로펜텐-1-온, 2-시클로헥센-1-온, 2-(5H)-푸라논 또는 5,6-디히드로피란-2-온 고리를 형성한다.

[0311] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{12} 는 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^8 및 R^{11} 은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환된 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^8 및 R^{11} 은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, γ -부티로락톤, δ -발레로락톤 또는 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R^{12} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^8 및 R^{11} 은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, γ -부티로락톤, δ -발레로락톤 또는 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 고리를 형성한다.

[0312] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 상기 구현예의 보다 구체화된 형태에서, R^7 은 수소, 알카닐, 치환된 알카닐, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴 또는 치환된 아릴이다. 더욱 바람직하게는, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



[0313]

[0314] (식 중, V 는 O 또는 CH_2 임)이다.

[0315] 가장 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

[0316] 화학식 V 및 화학식 VI 의 화합물의 특히 바람직한 구현예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이다:

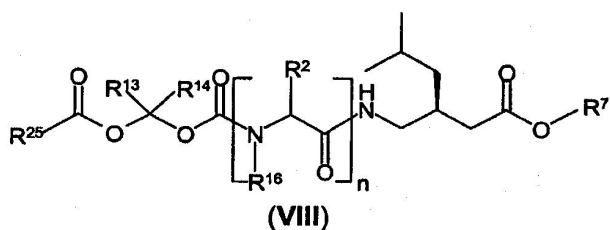
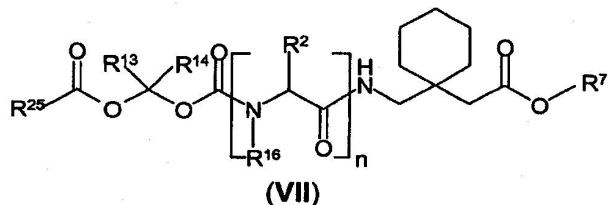
[0317] 피페리디늄 1-[(1-메틸-3-옥소-부트-1-에닐)아미노메틸]-1-시클로헥산 아세테이트;

[0318] 피페리디늄 1-[(1-[(2-옥소-테트라히드로푸란-3-일리덴)에틸]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세테이트;

[0319] 피페리디늄 1-((2-카르보메톡시-시클로펜트-1-에닐)아미노메틸)-1-시클로헥산 아세테이트; 및

[0320] 피페리디늄 1-((1-메틸-2-(에톡시카르보닐)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-에닐)아미노메틸)-1-시클로헥산 아세테이트.

[0321] 특히 바람직한 구현예에서, 화학식 IV 의 화합물은 하기 화학식 VII 또는 화학식 VIII 의 구조 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 가진다:



[0322]

[0323] [식 중, n , R^2 , R^7 , R^{13} , R^{14} 및 R^{25} 는 상기 정의한 바와 같다].

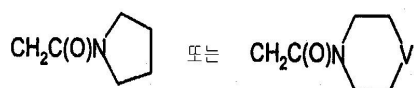
[0324] 하나의 바람직한 구현예에서, 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물은 하기의 화합물을 포함하지 않는다:

[0325] R^{13} 또는 R^{14} 중 하나가 수소, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 카르바모일, 시클로알콕시카르보닐 또는 치환된 시클로알콕시카르보닐인 경우에, R^{13} 또는 R^{14} 중 다른 하나는 수소가 아니고;

[0326] $R^{25}C(O)$ 가 담즙산으로부터 유도된 부분이 아닌 화합물.

[0327] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 하나의 바람직한 구현예에서, n 은 0 이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이다. n 이 1 인 경우에, 바람직하게는, α -아미노산은 L-입체화학적 배치이다.

[0328] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^7 은 수소, 알카닐, 치환된 알카닐, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴 또는 치환된 아릴이다. 바람직하게는, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



[0329]

[0330] (식 중, V 는 0 또는 CH_2 이다)이다.

[0331] 가장 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

[0332] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, n 은 0 이다. 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^{16} 은 수소이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 이다. 바람직하게는, R^{16} 은 수소이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 시클로헥실, 페닐 또는 벤질이다. 또다른 구현예에서, n 은 1 이고, R^2 및 R^{16} 은 그것이 부착된 탄소와 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0333] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 메틸이고, R¹⁴ 는 수소이다.

[0334] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 에틸이고, R¹⁴ 는 수소이다.

[0335] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펀틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페넬, 1,1-디에톡시-2-페넬, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페넬, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페넬, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페넬, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 프로필이고, R¹⁴ 는 수소이다.

[0336] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페넬, 1,1-디에톡시-2-페넬, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페넬, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페넬, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페넬, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 이소프로필이고, R¹⁴ 는 수소이다.

[0337] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군에서 선택되고, R^{13} 은 부틸이고, R^{14} 는 수소이다.

[0338] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 이소부틸이고, R¹⁴ 는 수소이다.

[0339] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 *sec*-부틸이고, R^{14} 는 수소이다.

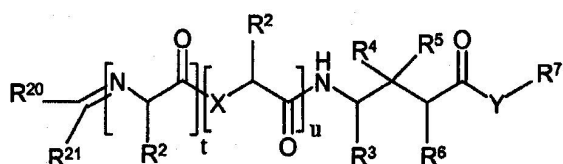
[0340] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 tert-부틸이고, R¹⁴ 는 수소이다.

[0341] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 시클로펜틸이고, R^{14} 는 수소이다.

[0342] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R²⁵ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 은 시클로헥실이고, R¹⁴ 는 수소이다.

- [0353] 화학식 VII 및 화학식 VIII 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 페닐이고, R^{14} 는 수소이다.
- [0354] 화학식 VII 및 VIII 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 벤질이고, R^{14} 는 수소이다.
- [0355] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 페네틸이고, R^{14} 는 수소이다.
- [0356] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{25} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, 네오펜틸, 1,1-디메톡시에틸, 1,1-디에톡시에틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-에틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-에틸, 1,1-디메톡시프로필, 1,1-디에톡시프로필, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-프로필, 1-(1,3-디옥산-2-일)-프로필, 1,1-디메톡시부틸, 1,1-디에톡시부틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-부틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-부틸, 1,1-디메톡시벤질, 1,1-디에톡시벤질, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-벤질, 1-(1,3-디옥산-2-일)-벤질, 1,1-디메톡시-2-페네틸, 1,1-디에톡시-2-페네틸, 1-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-페네틸, 1-(1,3-디옥산-2-일)-2-페네틸, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 벤조일, 펜아세틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 벤질, 페네틸, 스티릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 3-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 3-피리딜이고, R^{14} 는 수소이다.
- [0357] 화학식 VII 및 화학식 VIII 의 화합물의 특히 바람직한 구현예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0358] 1-[(α -아세톡시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0359] 1-[(α -프로파노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0360] 1-[(α -부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0361] 1-[(α -이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0362] 1-[(α -피발옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;

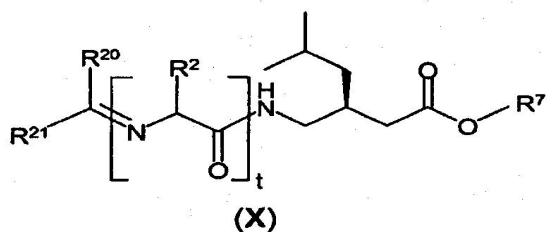
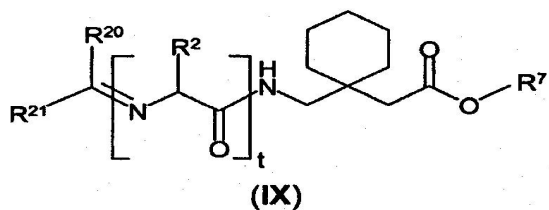
- [0363] 1-{[(α -벤조일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0364] 1-{[(α -아세톡시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0365] 1-{[(α -부타노일옥시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0366] 1-{[(α -이소부타노일옥시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0367] 1-{[(α -벤조일옥시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0368] 1-{[(α -아세톡시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0369] 1-{[(α -프로파노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0370] 1-{[(α -부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0371] 1-{[(α -이소부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0372] 1-{[(α -피발옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0373] 1-{[(α -2,2-디에톡시프로파노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0374] 1-{[(α -(1,3-디옥솔란-2-일)프로파노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0375] 1-{[(α -(2-아미노-2-메틸프로파노일)옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0376] 1-{[(α -벤조일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0377] 1-{[(α -니코티노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0378] 1-{[(α -아세톡시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0379] 1-{[(α -부타노일옥시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0380] 1-{[(α -이소부타노일옥시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0381] 1-{[(α -벤조일옥시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0382] 1-{[(α -아세톡시벤질옥시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0383] 1-{[(α -벤조일옥시벤질옥시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0384] 1-{[(1-(3-메틸부타노일옥시)-2-페닐에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0385] 1-{[(1-벤조일옥시-2-페닐에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0386] 1-[N-[(α -이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]-4-브로모페닐알라닐]-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산;
- [0387] 3-{[(α -이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-5-메틸헥산산;
- [0388] 3-{[(α -이소부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-5-메틸헥산산; 및
- [0389] 3-{[(α -벤조일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-5-메틸헥산산.
- [0390] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II의 구조를 가진다:



(II)

- [0391]
- [0392] 화학식 II의 화합물의 구현예에서, R^3 , R^5 및 R^6 가 수소일 경우에, R^4 은 페닐 또는 치환된 페닐이 아니다. 더욱 바람직하게는, R은 4-클로로페닐이 아니다.

[0393] 바람직한 구현예에서, 화학식 II 의 화합물은 하기 화학식 IX 및 화학식 X 의 구조를 가진다:

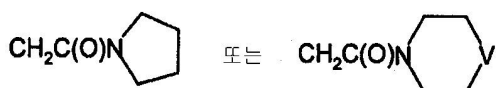


[0394]

[0395] 화학식 IX 및 화학식 X 의 화합물의 하나의 구현예에서, t 는 0 이다. 또다른 구현예에서, t 는 1 이고, R^2 는 수소, 메틸, 2-프로필, 2-부틸, 이소부틸, t -부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 이다.

[0396]

화학식 IX 및 화학식 X 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{20} 및 R^{21} 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, R^{20} 및 R^{21} 은 알킬, 치환된 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 하나의 구현예에서, R^{20} 은 메틸이고, R^{21} 은 메틸이다. 바람직하게는, 상기 최종 구현예에서, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



[0397]

[0398] (식 중, V 는 0 또는 CH_2 이다)이다.

[0399]

가장 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

[0400]

화학식 IX 및 화학식 X 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{20} 및 R^{21} 은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 하나의 구현예에서, R^{20} 및 R^{21} 은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께, 시클로헥실 고리를 형성한다. 바람직하게는, 상기 최종 구현예에서, R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 벤질, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



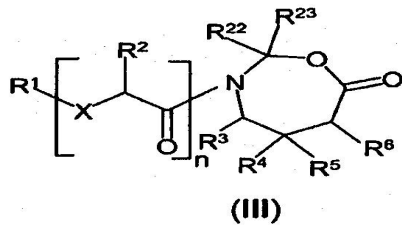
[0401]

[0402] (식 중, V 는 0 또는 CH_2 이다)이다.

[0403]

가장 바람직하게는, R^7 은 수소이다.

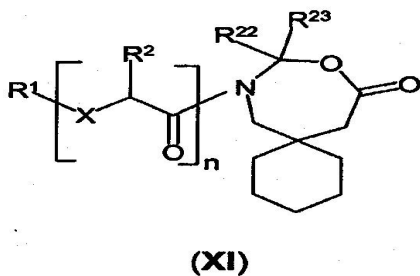
[0404] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III 의 구조를 가진다:



[0405]

[0406] 화학식 III 화합물의 하나의 구현예에서, n 은 1 이고, R^1 은 수소이고, R^2 는 아릴알킬이다. 바람직하게는, R^2 는 벤질이다. 화학식 III 의 화합물의 또다른 구현예에서, n 은 0 이고, R^1 은 $R^{25}OC(O)-$ 이다. 바람직하게는, R^{25} 는 알킬 또는 치환된 알킬이다. 더욱 바람직하게는, R^{25} 는 에틸이다. 화학식 III 의 화합물의 또다른 구현예에서, R^{22} 및 R^{23} 은 수소이다. 또다른 구현예에서, R^{22} 및 R^{23} 은 알킬 또는 치환된 알킬이다. 바람직하게는, R^{22} 및 R^{23} 은 메틸이다.

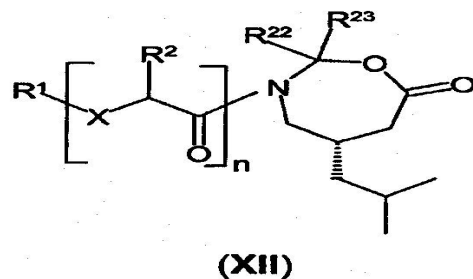
[0407] 바람직한 구현예에서, 화학식 III 의 화합물은 하기 화학식 XI 의 구조를 가진다:



[0408]

[0409] 화학식 XI 의 화합물의 하나의 구현예에서, n 은 1 이고, X 는 NH 이고, Y 는 O 이고, R^1 은 수소이고, R^2 는 벤질이고, R^{22} 는 메틸이고, R^{23} 은 메틸이다. 또다른 구현예에서, n 은 0 이고, Y 는 O 이고, R^1 은 $R^{25}OC(O)-$ 이고, R^{25} 는 에틸이고, R^{22} 는 수소이고, R^{23} 은 수소이다.

[0410] 또다른 구현예에서, 화학식 III 의 화합물은 하기 화학식 XII 의 구조를 가진다:



[0411]

[0412] 화학식 XII 의 화합물의 하나의 구현예에서, n 은 1 이고, X 는 NH 이고, Y 는 O 이고, R^1 은 수소이고, R^2 는 벤질이고, R^{22} 는 메틸이고, R^{23} 은 메틸이다. 또다른 구현예에서, n 은 0 이고, Y 는 O 이고, R^1 은 $R^{25}OC(O)-$ 이고, R^{25} 는 에틸이고, R^{22} 는 수소이고, R^{23} 은 수소이다.

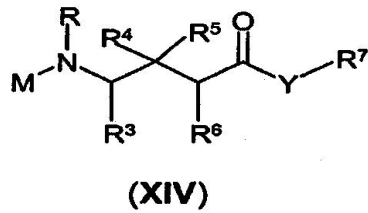
[0413] 본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에게 투여하기 위해, GABA 유사 유도체인 M-G 를 또한 함유하고, 여기서 M 은 프로모이머티이고, G 는 GABA 유사체인, H-G(식 중, H 는 수소)로부터 유도된다. 일단 G 로부터 분할되면, 프로모이머티 M 및 그것의 임의 대사 산물은 래트 내에서 0.2 mmol/kg/일 을 초과하는 발암성 독성 투여량 (dose)을 나타낸다. 또한, 프로모이머티 M 은, 래트에 결장 투여시, 생체 내에서 충분한 속도로 G 로부터 분리되어, 하기를 생성한다:

[0414] (i) 균등물 투여량의 H-G 결장 투여에 의해 달성되는 혈장내 H-G 의 최대농도 (C_{max}) 의 120 % 이상인, 혈장내

H-G C_{max} ; 및

(ii) 균등물 투여량의 H-G 결장 투여에 의해 달성되는 AUC의 120 % 이상인 AUC.

바람직하게는, M-G 는 하기 화학식 XIV 의 구조 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 가진다:



(식 중, M 은 프로모이어티이고;

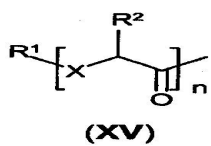
Y 는 O 또는 S 이고; R 은 수소이거나, 또는 R 및 R⁶ 은 그것이 부착된 원자와 함께 아제티딘, 치환된 아제티딘, 피롤리딘 또는 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

R³ 및 R⁶ 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁴ 및 R⁵ 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 선택적으로, R⁴ 및 R⁵ 는 그것이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬 또는 가교된 시클로알킬 고리를 형성하고;

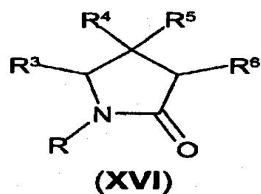
R⁷ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환된 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

바람직한 구현예에서, M 은 하기 화학식 XV 의 구조를 가진다:



(식 중, n, X, R¹ 및 R² 는 상기 정의한 바와 같다).

하나의 구현예에서, M-G 에는, 일단 M 으로부터 분할된 H-G 가, 하기 화학식 XVI 의 구조를 갖는 임의의 락탐이 실질적으로 없는 화합물이 포함된다:



(식 중, R 은 수소이고, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 는 상기 정의한 바와 같다).

바람직하게는, 프로모이어티 M 또는 M 으로부터 형성된 임의의 대사 산물은 G-M 의 분할시, 포름알데히드 또는 피발산을 형성하지 않는다. 하나의 구현예에서, 프로모이어티 M 은, 래트에 결장 투여시, 생체 내에서 충분

한 속도로 G로부터 분리되어, 균등물 투여량의 H-G 결장 투여에 의해 달성되는 혈장내 H-G의 C_{max} 의 200% 이상, 가장 바람직하게는 1000% 이상의 혈장내 H-G의 C_{max} 를 생성한다.

[0430] 바람직하게는, 프로모이어티 M은, 래트에 결장 투여시, 생체 내에서 충분한 속도로 G로부터 분할되어, 균등물 투여량의 H-G 결장 투여에 의해 달성된 혈장내 H-G의 AUC의 200% 이상, 가장 바람직하게는 500% 이상의 혈장내 H-G의 AUC를 생성한다. 또다른 구현예에서, kg당 H-G 약 60 μ mol 균등 투여량으로 개에게 구강 투여(예를 들면, 삼투압 소형 펌프 장치를 사용하여) 후에, 프로모이어티 M이 생체 내에서 충분한 속도로 H-G로부터 분할되어, 복용한지 12시간 후에, 동일한 투여 방식으로 H-G의 균등물 투여량으로부터 달성되는 H-G 혈장 농도의 200% 이상인 H-G의 혈장 농도가 생성된다.

[0431] 본 발명의 화합물의 합성

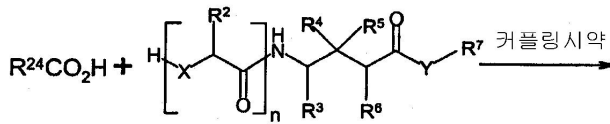
[0432] 본 발명의 화합물은 반응식 1 내지 17에 예시된 합성 방법을 통해 수득될 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물로 바람직한 합성 경로가 GABA 유사체에 프로모이어티를 부착시키는 것으로 이루어지는 것을 이해할 것이다. GABA 유사체의 합성을 위한 수많은 방법이 당업계에 설명되어 왔다(예를 들면, Satzinger 등, 미국 특허 제 4,024,175 호; Silverman 등, 미국 특허 제 5,563,175 호; Horwell 등, 미국 특허 제 6,020,370 호; Silverman 등, 미국 특허 제 6,028,214 호; Horwell 등, 미국 특허 제 6,103,932 호; Silverman 등, 미국 특허 제 6,117,906 호; Silverman, 국제 공개공보 제 WO 92/09560 호; Silverman 등, 국제 공개공보 제 WO 93/23383 호; Horwell 등, 국제 공개공보 제 WO 97/29101 호, Horwell 등, 국제 공개공보 제 WO 97/33858 호; Horwell 등, 국제 공개공보 제 WO 97/33859 호; Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 98/17627 호; Guglietta 등, 국제 공개공보 제 WO 99/08671 호; Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 99/21824 호; Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 99/31057 호; Belliotti 등, 국제 공개공보 제 WO 99/31074 호; Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 99/31075 호; Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 99/61424 호; Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 00/15611 호; Bryans, 국제 공개공보 제 WO 00/31020 호; 및 Bryans 등, 국제 공개공보 제 WO 00/50027 호 참조). GABA 유사체 합성을 위한 다른 방법이 당업계에 공지되어 있고, 그것은 당업자들이 용이하게 이용할 수 있다. 본원에 기술된 프로모이어티는 당업계에 공지되어 있고, 기존 방법에 의해 제조되고, GABA 유사체에 부착될 수 있다(예를 들면, [Green 등, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991)]; [Harrison 등, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)]; ["Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany]; [Feiser 등, "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1-17, Wiley Interscience]; [Trost 등, "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991]; ["Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volumes 1-45, Karger, 1991]; [March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991]; [Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989]; [Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1995], [Bodanzsky, "Principle of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984]; [Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984] 참조).

[0433] 따라서, 본 발명의 화합물 및 그것의 중간체를 제조하는데 유용한 출발 물질은 시판되거나 또는 주지의 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 본원에 기재된 프로드러그의 합성을 위한 기타 방법은 당업계에서 설명되거나 또는 상기 제공한 참고를 통하여 당업자에게 용이하게 자명할 것이고, 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용될 수 있다.

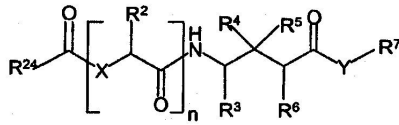
[0434] 따라서, 본 명세서의 반응식에 나타난 방법은 포괄적인 것보다는 예시적인 것이다.

[0435] 하기 반응식 중에서, GABA 유사체의 아미노기가 프로모이어티 또는 다른 보호기로 관능화된 후에, 카르복실산기는 많은 합성 방법에 의해 에스테르 또는 티오에스테르로 전환될 수 있는데, 이 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 한 바람직한 구현예에서, GABA 유사체는 커플링 시약(예를 들어, 카르보디이미드 및 디메틸아미노피리딘)의 존재하에 알코올 또는 티올과 반응하여 에스테르를 제공할 수 있다. 또 다른 바람직한 구현예에서, GABA 유사체는 염기 존재하에 알킬 할라이드와 반응하여 에스테르를 산출할 수 있다. GABA 유사체를 에스테르 또는 티오에스테르로 전환하는 다른 방법은 본 명세서에 제공된 참고문헌의 견지에서 당업자의 권한 내에서 공지되어 있다.

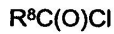
반응식 1



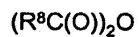
(6)



(7)



또는



+ (6)

염기

(7)

또는

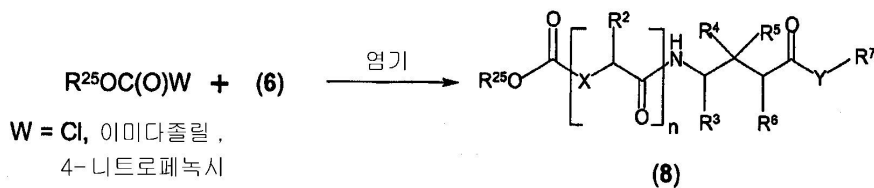


[0436]

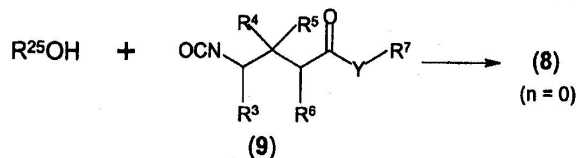
[0437]

반응식 1 에 설명되어 있는 바와 같이, 카르복실산은 GABA 유사체의 유도체 (6) 의 말단 아미노 (또는 히드록실) 기에 직접 커플링되어 부가물 (7) 을 제공할 수 있다. 이 반응을 일으키는 시약은 당업자에게 공지되어 있고 카르보디이미드, 아미늄 염, 포스포늄 염 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 대안적으로, 염기 (예를 들어, 수산화물, 3차 아민 등) 의 존재하에 카르복실산 유도체, 예컨대 아실 클로라이드, 대칭성 무수물 또는 혼합 무수물과 GABA 유사체 (6) 과의 반응을 사용하여 (7) 을 합성할 수 있다.

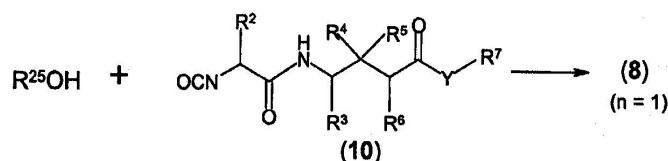
반응식 2



(8)



(9)



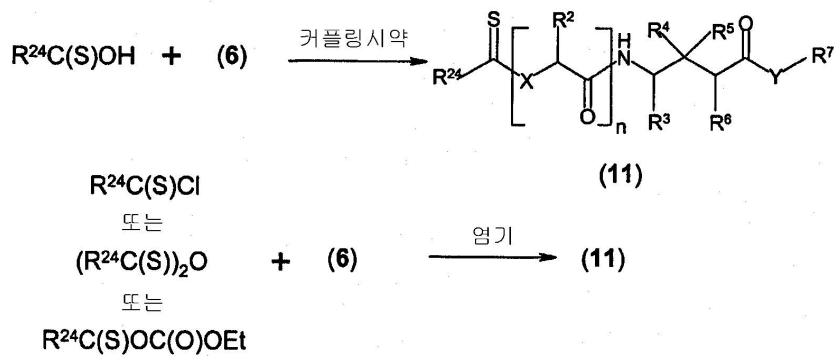
(10)

[0438]

[0439]

반응식 2 에 설명되어 있는 바와 같이, GABA 유사체의 유도체 (6) 는 염기 (예를 들어, 수산화물, 3차 아민 등) 의 존재하에 각종 카르본산 유도체 처리에 의해 카르바메이트 (8) 로 전환될 수 있다. 대안적으로, 알코올의 이소시아네이트 (9) 또는 (10) 으로의 공지된 첨가를 사용하여 (8) 을 합성할 수 있다.

반응식 3



[0440]

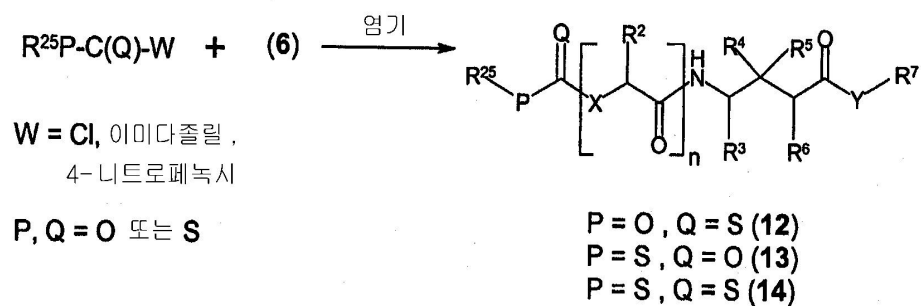
[0441]

반응식 3 에 설명되어 있는 바와 같이, GABA 유사체의 유도체 (6) 는 커플링제의 존재하에 티오산과의 반응에 의해 티오아미드 (11) 으로 전환될 수 있다. 이 반응을 일으키는 시약은 당업자에게 공지되어 있고 카르보디이미드, 아미늄 염, 포스포늄 염 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 대안적으로, 염기 (예를 들어, 수산화물, 3차 아민 등) 의 존재하에 티오산 유도체, 예컨대 티오아실 클로라이드, 대칭성 무수물 또는 혼합 무수물과 (6) 과의 반응을 사용하여 티오아미드 (11) 을 합성할 수 있다. 또 다른 방법에서, 아미드 (7) 은 오황화인 (n = 0 일 때) 의 존재하에 가열에 의해 티오아미드 (11) 로 전환될 수 있다.

[0442]

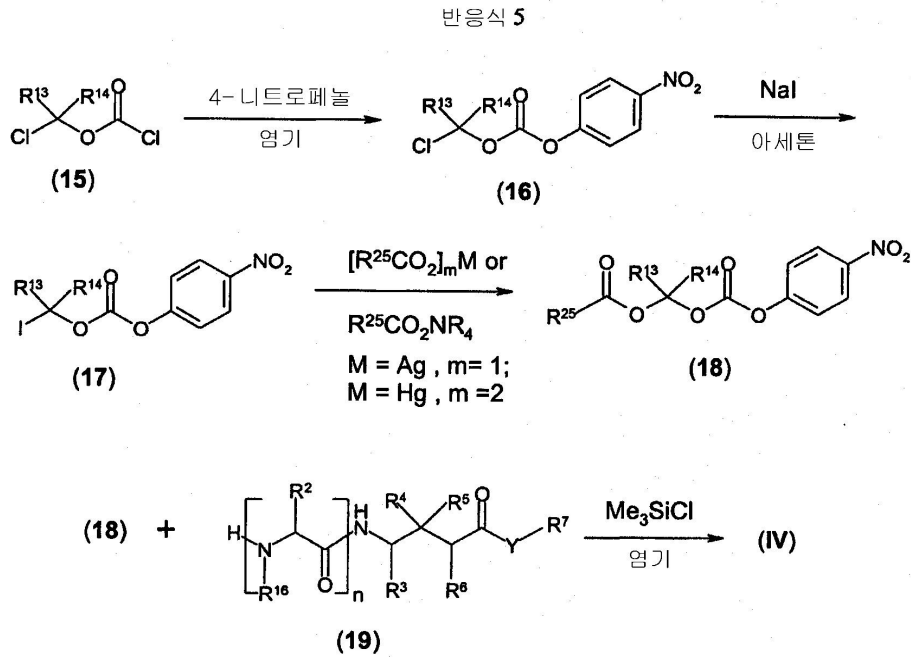
티오펜아메이트 (12) 및 (13) 는 염기 존재하에, 상응하는 티오펜아메이트 유도체 (즉, 각각 P = O, Q = S 및 P = S, Q = O) (여기서, W 는 클로라이드, 이미다졸릴 또는 4-니트로페녹시임) 와 GABA 유사체의 유도체 (6) 과의 반응으로부터 합성될 수 있다. 티오펜아메이트 (13) 는 티올과 이소시아네이트 (9) 또는 (10) 과의 반응으로 형성될 수 있다. 디티오펜아메이트 (14) (P = S, Q = S) 는 염기 존재하에 GABA 유사체의 유도체 (6) 과 디티오펜아메이트 유도체 (즉, P 및 Q = S) (여기서, W 는 클로라이드, 이미다졸릴 또는 4-니트로페녹시임) 와의 반응으로 형성될 수 있다 (참고, 반응식 4).

반응식 4



[0443]

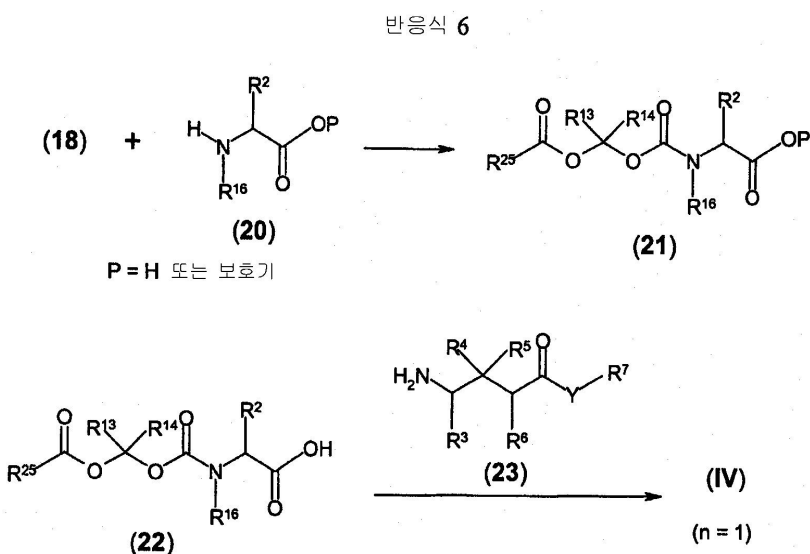
[0444] 화학식 IV 의 화합물의 하나의 합성 방법은 도 5 에 설명되어 있다.



[0445]

[0446] 클로로포르메이트 (15) 는 염기 존재하에 방향족 이탈기, 예컨대 p-니트로페놀에 의해 처리되어 p-니트로페닐카르보네이트 (16) 를 제공한다. 할라이드 교환으로 요오다이드 (17) 를 제공하는데, 이는 카르복실산의 금속 또는 테트라알킬암모늄 염과의 반응으로 화합물 (18) 을 제공한다. 임의의 트리메틸실릴 클로라이드의 존재하에 GABA 유사체의 유도체 (19) 로 (18) 의 처리시, 화학식 IV 의 화합물이 수득된다. 관련 아실옥시알킬 카르바메이트 화합물의 제조 방법은 선행기술 (Alexander, 미국 특허 제 4,760,057 호; Alexander, 미국 특허 제 4,916,230 호; Alexander, 미국 특허 제 5,466,811 호; Alexander, 미국 특허 제 5,684,018 호) 에 기재되어 있었다.

[0447] 대안적으로, 화학식 IV 의 화합물은 반응식 6 에 설명된 바와 같이 단계적으로 카르보네이트 (18) 로부터 제조될 수 있다. 여기서, (18) 과 α-아미노산 (20) (이는 에스테르로서 임의로 보호됨) 과의 반응은, (필요하다면) 탈보호시에 화합물 (22) 를 제공하는 중간체 (21) 을 제공하며, 이는 그 후 공지된 표준 펩티드 커플링 시약을 사용하여 GABA 유사체 (23) 로 커플링된다.

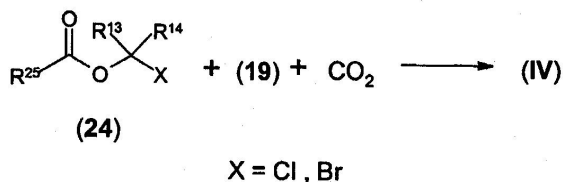


[0448]

[0449] 화학식 IV 의 화합물의 또 다른 합성 방법은 GABA 유사체의 유도체 (19) 의 중간체 카르바미산류로의 카르보닐화를 통해 진행되며, 상기 유도체는 선행기술에 개시된 방법의 적용시에 원래 위치에서의 (in situ) 알킬화 반응에 의해 포획된다 (Butcher, *Synlett*, 1994, 825-6; Ferres 등, U.S. 특허 4,036,829). 이산화탄소 가스를 용

때, 예컨대 DMF 또는 NMP 중 (19) 및 염기 (예를 들어, Cs₂CO₃, Ag₂CO₃ 또는 AgO) 를 함유하는 용액 내로 버블링 한다. 임의로 촉매로서 요오드화물 이온의 존재하에 활성 할라이드를 첨가하고, 반응이 종결될 때까지 카르보닐화를 계속한다. 이 방법은 할라이드 (24)로부터의 화학식 IV 의 화합물의 제조를 위한 반응식 7 에 설명되어 있다.

반응식 7

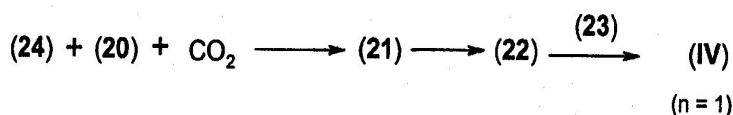


[0450]

[0451]

대안적으로, (IV) 의 화합물을 반응식 8 에 설명되어 있는 바와 같이 단계적으로 제조할 수 있다. 카르복실 보호된 α-아미노산 (20) 의 알킬화 및 카르보닐화로 중간체 (21) 를 얻고, 이는 탈보호시에 상기의 반응식 6 에 기재되어 있는 바와 같이 GABA 유사체 (23) 에 커플링된다.

반응식 8

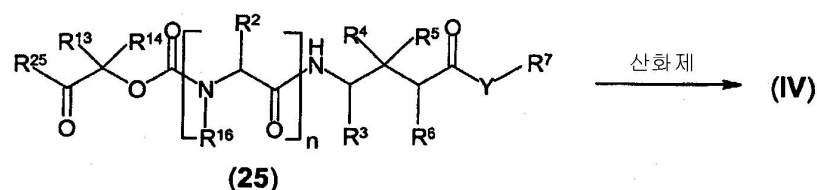


[0452]

[0453]

화학식 IV 의 화합물의 또 다른 합성 방법은 GABA 유사체의 케토카르바메이트 유도체의 산화에 달려있다 (Gallop 등, 제목 "Methods for Synthesis of Prodrugs from 1-Acyl-Alkyl Derivatives 및 Compositions Thereof" 의 계류중인 미국 특허 출원). 반응식 9 에 설명되어 있는 바와 같이, 케토카르바메이트 (25) 의 산화로 화학식 IV 의 화합물을 얻는다. 바람직한 용매는 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다: t-부탄올, 디에틸에테르, 아세트산, 헥산, 디클로로에탄, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 메탄올, 클로로포름 및 물. 통상, 산화제는 유기체 (예를 들어, 효모 또는 박테리아), 또는 화학 시약 (예를 들어, 효소 또는 퍼옥시드) 일 수 있다. 바람직한 산화제는 케톤의 에스테르 또는 락톤으로의 Baeyer-Villiger 산화에 계속해서 사용되었던 것을 포함한다 (Strukul, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 1198; Renz 등, *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 737; Beller 등, "Transition metals in Organic Synthesis" Chapter 2, Wiley VCH; Stewart, *Current Organic Chemistry*, 1998, 2, 195; Kayser 등, *Synlett*, 1999, 1, 153).

반응식 9



[0454]

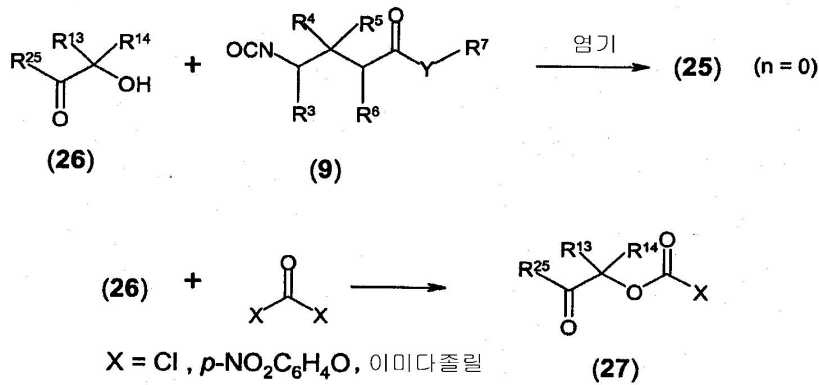
[0455]

본 발명의 다른 화합물은 Baeyer-Villiger 형 산화를 통해 적합한 케토카르바메이트 유도체로부터 합성될 수 있고, 단, 반응 조건 하에서 분해 또는 다른 변형이 쉬운 화학 관능기를 함유하지 않는다.

[0456]

케토카르바메이트 (25) 는, 반응식 10 에 설명되어 있는 바와 같이, 이소시아네이트 (9) 와의 반응을 통해 직접, 또는 먼저 α-히드록시케톤 화합물을 할로포르메이트 또는 활성 카르보네이트 중간체 (27) 로 전환시키고, 계속해서 화합물 (19) 와 반응시켜서 상응하는 α-히드록시케톤 화합물 (26) 로부터 제조될 수 있다.

반응식 10

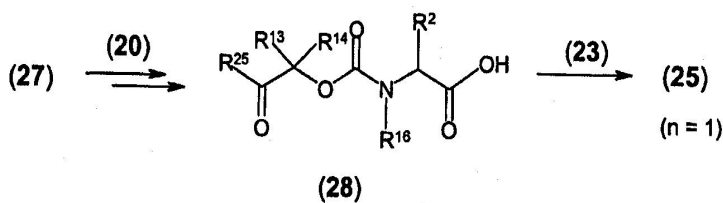


[0457]

[0458]

대안적으로 케토카르바메이트 (25) 는 반응식 11 에 설명되어 있는 바와 같이 상기에 기재된 커플링 방법에 따라 α -아미노산 카르바메이트 (28) 를 통해 단계적으로 제조될 수 있다.

반응식 11

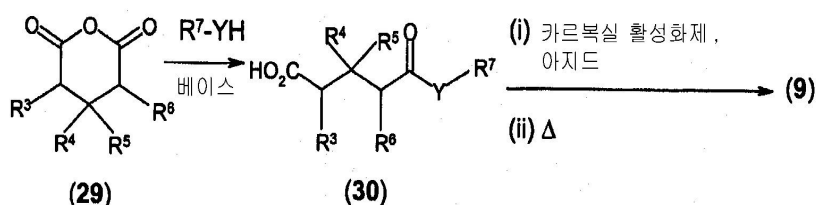


[0459]

[0460]

상기 반응식 10 에 사용된 GABA 유사체 (즉, 화합물 (9)) 의 이소시아네이트 유사체의 제조 방법은 반응식 12 에 설명된 바와 같이 적합한 6원 무수물 (29) 로 시작한다. 무수물 고리는 알코올 또는 티올 친핵체와의 반응으로 개환되어 카르복실산 (30) 을 얻는다. 화합물은 2단계 순서로 (즉, 먼저, 혼합된 무수물, 아실 할라이드 또는 합성 균등물로서 카르복실 기의 활성화, 및 그 후, 아지드에 의한 치환) 또는 직접 (예를 들어, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ 에 의한 처리) 중간체 아실 아지드로 전환된다. 적합한 용매 (예를 들어, 톨루엔) 에서 0 ~ 120 °C 의 온도에서 열분해에 의한 아실 아지드 중간체의 Curtius 재배열로 이소시아네이트 (9) 를 얻는다. 임의로, 이소시아네이트는 분리되지 않지만, 원래 위치에서 생성되고 α -히드록시케톤 (26) 과의 반응으로 퀀칭되어 목적 생성물 (25) 가 수득된다.

반응식 12

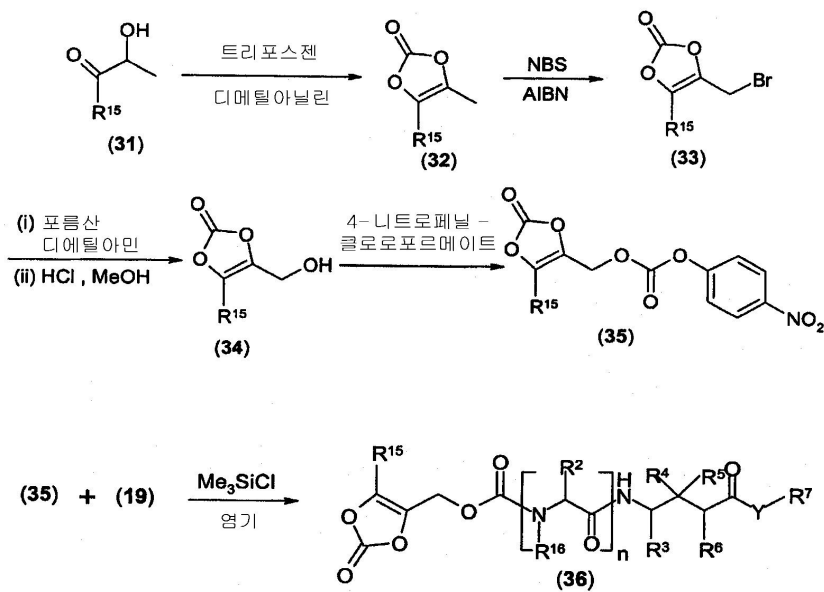


[0461]

[0462]

옥소디옥소레닐메틸 카르바메이트 프로드러그 (36) 의 하나의 합성 방법은 반응식 13 에 기재되어 있다. 히드록시케톤 (31) 을 염기 존재하에 포스젠 또는 카르보닐디이미다졸로 처리하여 고리형 카르보네이트 (32) 를 얻는다. N-브로모숙신이미드 및 아조이소부티로니트릴에 의한 유리 라디칼 브롬화로 브로마이드 (33) 이 수득되며, 이는 알코올 (34) 로 전환된다. 알코올 (34) 는 4-니트로페닐 클로로포르메이트와의 반응에 의해 디카르보네이트 (35) 로 전환되고, 그 후, GABA 유사체의 유도체 (19) 와 반응하여 프로드러그 (36) 을 얻는다. 대안적으로, 화합물 (34) 와 이소시아네이트 (9) 의 반응으로 화합물 (36) 을 얻으며, 여기서, n 은 0 이다.

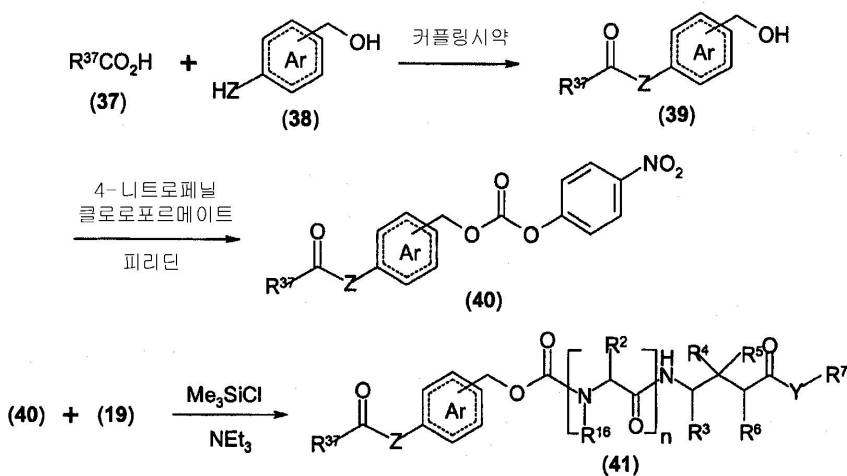
반응식 13



[0463]

[0464] 프로드러그 (41) 는 반응식 14 에 개시된 방법으로 합성될 수 있다. 카르복실산 (37) 은 알코올 (38) (예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드 및 피리딘) 로 커플링되어 에스테르 (39) 를 제공한다. 에스테르 (39) 는 4-니트로페닐 클로로포르메이트와의 반응에 의해 활성 카르보네이트 (40) 로 전환되고, 그 후, GABA 유사체의 유도체 (19) 와 반응하여 프로드러그 (41) 를 제공한다.

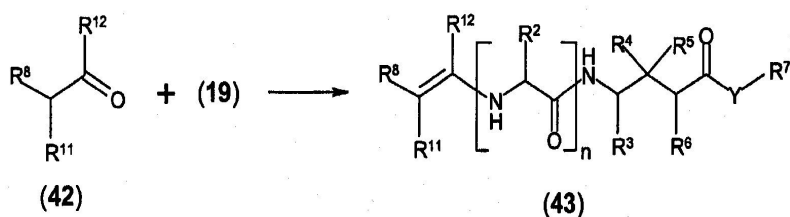
반응식 14



[0465]

[0466] 엔아민 프로드러그, 예컨대 (43) 은 하기의 반응식 15 의 탈수 조건 하에서, 임의로 축매로서 제 2 아민의 존재 하에 활성 카르보닐 화합물 (42) 과 GABA 유사체의 유도체 (19) (여기서, R¹⁶ = H) 와의 반응으로 간단히 합성될 수 있다.

반응식 15

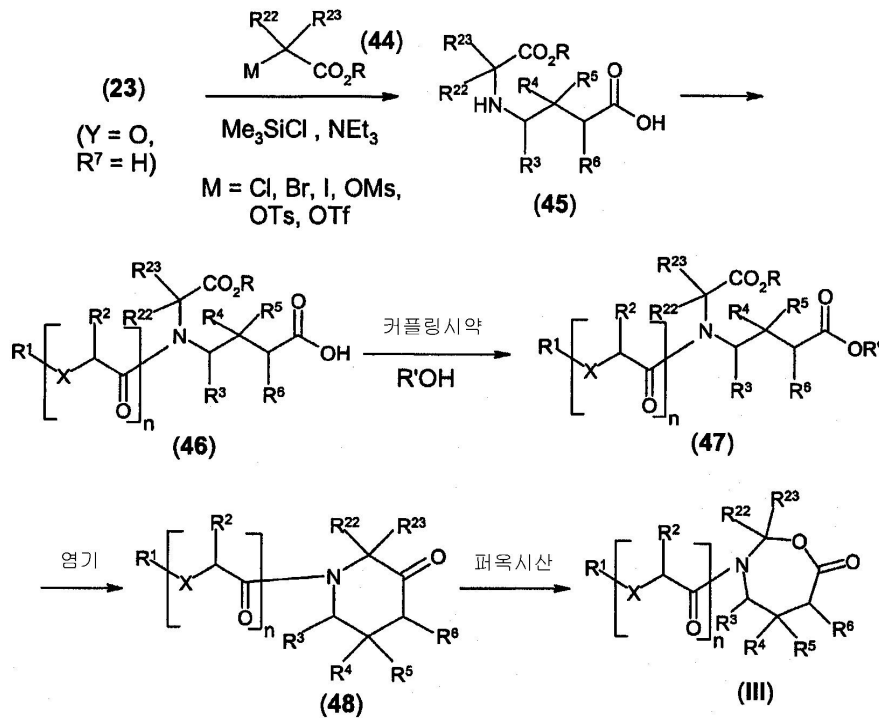


[0467]

[0468]

화합물 (III) 은 반응식 16 에 설명된 경로를 통해 합성될 수 있다. GABA 유사체 (23) 과 α -활성 에스테르 유도체 (44) 와의 반응으로 아미노 에스테르 (45) 를 얻는다. (45) 의 아미노 기를 아실화에 의해 블록화하여 (46) 을 수득하고 (예를 들어, 상기의 방법 사용), 유리 산은 표준 조건 하에서 에스테르화하여 디에스테르 (47) 을 얻는다. Dieckman 축합 후 탈카르복실화하여 케톤 (48) 을 얻는다. 그 다음, 피옥시산 산화로 락톤 (III) 을 얻는다.

반응식 16

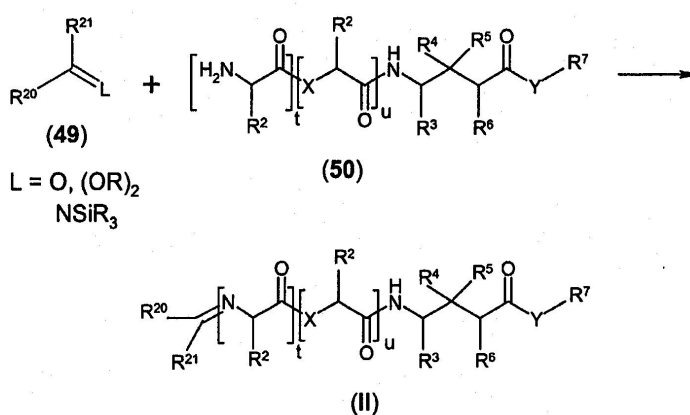


[0469]

[0470]

이민 프로드러그 (II) 는 탈수 조건 하에서 GABA 유사체의 유도체 (50) 로 케톤 또는 케톤 균등물 (49) 을 처리하여 반응식 17 에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.

반응식 17



[0471]

[0472]

인 프로드러그는 선행기술에 공지된 종래의 방법으로 합성될 수 있다. 유사하게는, S-N 결합을 갖는 프로드러그는 선행기술의 절차로 합성될 수 있다.

[0473]

본 발명의 화합물의 치료 용도

[0474]

본 발명에 따라, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 하기를 겪고 있는 환자, 바람직하게는 인간에게 투여한다: 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경통증 및 뼈대 통증), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군. 또한, 특정 구현

예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 각종 질병 또는 장애에 대한 예방 조치로서 환자, 바람직하게는 인간에게 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 하기에 걸리기 쉬운 환자에게 예방적 조치로서 투여될 수 있다: 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경 통증 및 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군. 따라서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 한편으로는 질병 또는 장애의 예방, 및 동시에 다른 한편으로는 치료용으로 사용될 수 있다 (예를 들어, 위장 장애를 치료하면서 정신병의 예방; 알코올 금단 증후군을 치료하면서 신경통증의 예방).

[0475] 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경 통증 및 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료시 본 발명의 화합물 및/또는 조성물의 적합성은 하기의 선행기술에 기재된 방법으로 결정될 수 있다: 참조, 예를 들어, Satzinger 등, 미국 특허 제 4,024,175 호; Satzinger 등, 미국 특허 제 4,087,544 호; Woodruff, 미국 특허 제 5,084,169 호; Silverman 등, 미국 특허 제 5,563,175 호; Singh, 미국 특허 제 6,001,876 호; Horwell 등, 미국 특허 제 6,020,370 호; Silverman 등, 미국 특허 제 6,028,214 호; Horwell 등, 미국 특허 제 6,103,932 호; Silverman 등, 미국 특허 제 6,117,906 호; Silverman, 국제 공개공보 WO 92/09560; Silverman 등, 국제 공개공보 WO 93/23383; Horwell 등, 국제 공개공보 WO 97/29101, Horwell 등, 국제 공개공보 WO 97/33858; Horwell 등, 국제 공개공보 WO 97/33859; Bryans 등, 국제 공개공보 WO 98/17627; Guglietta 등, 국제 공개공보 WO 99/08671; Bryans 등, 국제 공개공보 WO 99/21824; Bryans 등, 국제 공개공보 WO 99/31057; Magnus-Miller 등, 국제 공개공보 WO 99/37296; Bryans 등, 국제 공개공보 WO 99/31075; Bryans 등, 국제 공개공보 WO 99/61424; Pande, 국제 공개공보 WO 00/23067; Bryans, 국제 공개공보 WO 00/31020; Bryans 등, 국제 공개공보 WO 00/50027; 및 Bryans 등, 국제 공개공보 WO 02/00209. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 선행기술(상기 참조)에 기재된 방법으로 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경 통증 및 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 하기를 치료 또는 예방하기 위해 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 분석하고 사용하는 것은 당업자의 능력에 부합한다: 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경 통증 및 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군.

[0476] 치료적/예방적 투여

[0477] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 인간의 의약품에 유익하게 사용될 수 있다. 상기 본 발명의 화합물의 치료 용도 섹션에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경 통증 및 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0478] 상기 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용될 때, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 투여 또는 적용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 또한 단독으로, 또는 본 발명의 다른 화합물을 포함하는 다른 약학적 활성제와 조합하여 투여 또는 적용될 수 있다.

[0479] 본 발명은, 본 발명의 조성물 또는 화합물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 치료 및 예방 방법을 제공한다. 대상은 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간일 수 있다.

[0480] 본 발명의 1종 이상의 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 바람직하게는 구강으로 투여된다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 또한 어떤 편리한 경로, 예를 들어 주입액 또는 볼루스 (bolus) 주사, 표면상피 또는 점막상피 (예를 들어, 구강 점막, 직장 및 위장 점막 등) 을 통한 흡수로 투여될 수 있다. 투여는 전신으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있는 각종 전달체는 공지되어 있다 (예를 들어, 리포솜의 캡셀화, 미세입자, 미세캡셀, 캡셀 등). 투여 방법은 하기를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 진피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 구강, 설하, 뇌내, 질내, 경피, 직장, 흡입 또는 국소적으로, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부.

[0481] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 서방성제, 바람직하게는 구강 서방성제를 통해 전달될 수 있다. 하나의 구현예에서, 펄프가 사용될 수 있다 (참고, Langer, supra; Sefton, 1987, *CRC Crit Ref Biomed Eng.* 14:201; Saudek 등, 1989, *N. Engl. J Med.* 321:574).

[0482] 또 다른 구현예에서, 중합 물질을 사용할 수 있다 (참고, "Medical Applications of Controlled Release",

Langer 및 Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen 및 Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger 및 Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.* 23:61; 또한 Levy 등, 1985, *Science* 228: 190; During 등, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard 등, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). 바람직한 구현예에서, 중합 물질은 구강 지속적 방출 전달용으로 사용된다. 바람직한 중합체는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 히드록시에틸셀룰로오스 (가장 바람직한 것은 히드록시프로필메틸셀룰로오스임) 을 포함한다. 다른 바람직한 셀룰로오스 에테르는 (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, 5(3) 1-9)에 기재되어 있다. 의약 방출에 영향을 주는 인자는 당업자에게 공지되어 있고, 선행기술에 공지되어 있었다 (Bamba 등, *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, 307).

[0483] 또 다른 구현예에서, 장 코팅 (enteric-coated) 제제는 구강 서방성 투여용으로 사용될 수 있다. 바람직한 코팅 물질은 pH 의존성 용해도를 갖는 중합체 (즉, pH 제어된 방출), 느린 또는 pH 의존성 속도의 팽윤성을 갖는 중합체, 용해 또는 침식 (즉, 시간 제어된 방출), 효소에 의해 분해되는 중합체 (즉, 효소 제어된 방출) 및 압력의 증가에 의해 파괴되는 견고한 층을 형성하는 중합체 (즉, 압력 제어된 방출) 을 포함한다.

[0484] 또 다른 구현예에서, 삼투성 전달체는 구강 지속 방출 투여용으로 사용된다 (Verma 등, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26:695-708). 바람직한 구현예에서, 상표명 OROS 삼투 장치는 구강 서방성계 장치용으로 사용된다 (Theeuwes 등, 미국 특허 제 3,845,770 호; Theeuwes 등, 미국 특허 제 3,916,899 호).

[0485] 또 다른 구현예에서, 제어된 방출은 본 발명의 화합물 및/또는 조성물의 표적 부근에 위치할 수 있고, 따라서 전신 투여량의 일부만을 필요로 한다 (참고, 예를 들어, Goodson, "Medical Applications of Controlled Release", supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Langer (1990, *Science* 249:1527-1533) 에 논의된 다른 조절 방출계는 또한 사용될 수 있다.

[0486] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 바람직하게는 환자에게 생체내 투여시에 GABA 유사체 (예를 들어, 가바펜틴 및 프레가발린) 을 제공한다. 이론에 제한받지는 않지만, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물의 프로모이어티 (들) 은 화학적으로 및/또는 효소적으로 분할될 수 있다. 포유동물의 위, 창자 내강, 창자 조직, 혈액, 간, 뇌 또는 다른 적합한 조직에 존재하는 1종 이상의 효소는 본 발명의 화합물 및/또는 조성물의 프로모이어티 (들)을 효소적으로 분할할 수 있다. 분할의 메카니즘은 본 발명에 있어서 중요하지 않다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물로부터 프로드러그의 분할에 의해 형성된 GABA 유사체는 실질적인 양의 락탐 오염물을 함유하지 않는다 (바람직하게는, 0.5 중량% 미만, 더욱 바람직하게는, 0.2 중량% 미만, 가장 바람직하게는 0.1 중량% 미만). 본 발명의 프로드러그로부터의 락탐 오염물의 방출의 정도는 표준 생체내 분석 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0487] 이론에 제한받지는 않지만, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물의 프로모이어티(들) 은 위장관 (예를 들어, 위 또는 창자 내) 에 의한 흡수 전에, 및/또는 위장관 (예를 들어, 포유동물의 창자 조직, 혈액, 간 또는 다른 적합한 조직) 에 의한 흡수 후에 분할될 수 있다. 본 발명의 화합물의 프로모이어티(들) 이 위장관에 의한 흡수 전에 분할되는 경우, 생성되는 GABA 유사체는 통상적으로 전신 순환으로 (예를 들어, 소장내 위치한 다량의 중성 아미노산 수송체를 통해) 흡수될 수 있다. 본 발명의 화합물의 프로모이어티(들) 이 위장관에 의한 흡수 후에 분할되는 경우, 이들 GABA 유사체 프로드러그는 수동 확산, 능동 수송 또는 수동 및 능동 과정에 의해 전신 순환에 흡수될 기회를 가질 수 있다.

[0488] 본 발명의 화합물의 프로모이어티(들)이 위장관에 의한 흡수 후에 분할되는 경우, 이들 GABA 유사체 프로드러그는 대장으로부터 전신 순환에 흡수될 기회를 가질 수 있다. 이러한 상황에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 바람직하게는 서방성계로서 투여된다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 구강 서방성 투여에 의해 전달된다. 바람직하게는, 이 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 1일 2회 (더욱 바람직하게는, 1일 1회) 투여된다.

[0489] 본 발명의 조성물

[0490] 본 조성물은 약학적으로 허용가능한 운반체와 함께 바람직하게는 순수한 형태로 본 발명의 화합물 하나 이상을 치료적 유효량으로 함유하여 환자에게 적합한 투여 형태를 제공한다. 환자에게 투여될 때, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 운반체는 바람직하게는 무균적이다. 본 발명의 화합물이 정맥내로 투여될 때, 물이 바람직한 운반체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액도 특히 주사용 용액용 액체 운반체로서 사용될 수 있다. 적합한 약학적 운반체는 또한 부형제, 예컨대 전분, 글루코스, 락토스,

수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크(chalk), 실리카겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 조성물은, 필요하다면, 또한 소량의 습윤제 또는 에멀션화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제를 사용할 수 있다.

[0491] 하나의 구현예에서, 본 발명의 조성물은 분자내 고리화에 의해 형성된 락탐 부산물이 없다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 실질적인 락탐 형성 (바람직하게는, 락탐 0.5 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 0.2 중량% 미만, 가장 바람직하게는 0.1 중량% 미만) 없이 연장된 저장 (바람직하게는, 1년 초과) 에 대해 안정하다.

[0492] 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 가루화, 에멀션화, 캡슐화, 포획화 또는 동결건조화 공정으로 제조될 수 있다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 본 발명의 화합물의 가공을 촉진하는, 1종 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 종래의 방법으로 제형될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다.

[0493] 본 조성물은 용액, 서스펜션, 에멀션, 정제, 알약, 펠렛, 캡셀, 액체 함유 캡셀, 분말, 서방성 제제, 좌약제, 에멀션제, 에어로졸, 분무제, 현탁액 또는 사용에 적합한 기타 형태일 수 있다. 하나의 구현예로, 약학적으로 허용가능한 운반체는 캡셀이다 (참고, 예를 들어, Grosswald 등, 미국 특허 제 5,698,155). 적합한 약학적 운반체의 다른 예는 선행기술에 기재되어 있다 (참고, Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 제17판, 1985). 본 발명의 바람직한 조성물은 구강 전달용, 특히 구강 서방성 투여용으로 제형된다.

[0494] 구강 전달용 조성물은 예를 들어 정제, (마름모꼴) 정제, 수성 또는 오일성 현탁액, 과립, 분말, 에멀션, 캡셀, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있다. 구강 투여 조성물은 1종 이상의 임의의 제제, 예를 들어 감미제, 예컨대 프룩토스, 아스파탐 또는 사카린, 풍미제, 예컨대 페퍼민트, 노루발폴의 오일, 또는 체리 착색제 및 보존제를 함유하여 약학적으로 적합한 제제를 얻는다. 또한, 정제 또는 알약 형태인 경우, 조성물은 위장 내의 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 도포될 수 있고, 따라서 장기간의 지속된 작용을 제공한다. 삼투적 활성 구동 화합물을 둘러싸는 선택적 투과 막은 또한 본 발명의 구강 투여 화합물 및 조성물에 적합하다. 이들 후자의 플랫폼에서, 캡셀을 둘러싸는 환경으로부터의 유체는, 팽윤되어 구멍을 통해 제제 또는 제제 조성물을 지환하기 위해 구동 화합물에 의해 흡수된다. 이들 전달 플랫폼은 즉석 방출 제형의 급격한 프로파일과는 반대인 바와 같이 본질적으로 0차 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 시간 지연 물질, 예컨대 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트를 또한 사용할 수 있다. 구강 조성물은 표준 운반체, 예컨대 만니톨, 락토스, 스테아르산 마그네슘, 소듐 사카린, 셀룰로스, 탄산 마그네슘 등을 포함할 수 있다. 그와 같은 운반체는 바람직하게는 약학적 등급이다.

[0495] 구강 액체 제제, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액에 대해, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제는 물, 염수, 알킬렌글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알코올, 약산성 버퍼 pH 4 ~ pH 6 (예를 들어, 아세트이트, 시트레이트, 아스코르베이트 약 5 mM ~ 약 50 mM) 등을 포함한다. 따라서, 풍미제, 보존제, 착색제, 담즙 염, 아실카르니틴 등을 첨가할 수 있다.

[0496] 다른 경로를 통한 투여용 조성물을 또한 고려할 수 있다. 구강 투여에 대해, 조성물은 종래의 방식으로 제형된 정제, (마름모꼴) 정제 형태 동일 수 있다. 분무기 및 액체 분무 장치 및 EHD 에어로솔 장치로 사용하기에 적합한 액체 약물 제형은 통상 약학적으로 허용가능한 운반체와 함께 본 발명의 화합물을 포함한다. 바람직하게는, 약학적으로 허용가능한 운반체는 액체, 예컨대 알코올, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 퍼플루오로카본이다. 임의로, 또 다른 물질은 본 발명의 화합물의 용액 또는 서스펜션의 에어로졸 특성을 변경시키기 위해 첨가될 수 있다. 바람직하게는 이 물질은 액체, 예컨대 알코올, 글리콜, 폴리글리콜 또는 지방산이다. 에어로졸 장치에 사용하기에 적합한 액체 약물 용액 또는 서스펜션을 제형하는 다른 방법은 당업자에게 공지되어 있다. (참고, 예를 들어, Biesalski, 미국 특허 제 5,112,598 호; Biesalski, 미국 특허 제 5,556,611 호). 본 발명의 화합물은 또한 직장 투여 또는 질 투여 조성물, 예컨대 좌약제 또는 정제 관장제 (코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌약제 베이스를 함유함) 로 제형화될 수 있다. 상기에 기재된 제형에 추가하여, 본 발명의 화합물은 또한 저장 제제로서 제형될 수 있다. 그와 같은 장기 작용성 제형은 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물은 (예를 들어 허용가능한 오일 중 에멀션으로서) 적합한 중합성 또는 소수성 물질 또는 이온교환수지로, 또는 용해성이 부족한 유도체, 예를 들어 염으로서 제형될 수 있다.

- [0497] 본 발명의 화합물이 산성일 때, 유리산으로서 상기 제형, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 어떤 것에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 유리 산의 활성을 유지하고, 염기와의 반응으로 제조될 수 있고 상응하는 유리 산 형태보다 수성 용매 및 양성자성 용매에 더욱 용해성이 있다.
- [0498] **사용 및 복용 방법**
- [0499] 본 발명의 화합물, 또는 이의 조성물은 통상 목적을 달성하기 위해 유효량으로 사용될 것이다. 질병 또는 장애, 예컨대 간질, 우울증, 불안감, 정신병, 졸도감, 운동저하증, 뇌 장애, 신경 퇴행 장애, 공황감, 통증 (특히, 신경 통증 및 근육 및 골격통), 염증성 질병 (즉, 관절염), 불면증, 위장 장애 또는 알코올 금단 증후군의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물은 치료적 유효량으로 투여 또는 적용된다.
- [0500] 본 명세서에 개시된 특정 장애 또는 질환의 치료에 효과적인 본 발명의 화합물의 양은 장애 또는 질환의 성질에 따라 다를 것이며, 상기에 기재된 선행기술에 공지된 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관 내 또는 생체내 분석은 최적 투여 범위의 확인을 돕기 위해 임의로 사용될 수 있다. 물론, 본 발명의 화합물의 투여량은 여러 인자 중에서, 치료될 대상, 대상의 체중, 고통의 심각성, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 달려있다.
- [0501] 예를 들어, 투여량은 단일 투여, 또는 복합 적용 또는 제어된 방출로 약학적 조성물로 전달될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 구강 지속적 방출 투여로 전달된다. 바람직하게는, 이 구현예에서, 본 발명의 화합물은 1일 2회 (더욱 바람직하게는 1일 1회) 투여된다. 복용은 간헐적으로 반복될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약물과 조합하여 제공될 수 있으며, 질병 상태 또는 장애의 효과적인 치료에 필요한 한 계속될 수 있다.
- [0502] 구강 투여의 적합한 복용 범위는 근원 GABA 유사체 약물의 효능에 달려있지만, 통상 체중 1kg 에 대해 본 발명의 화합물 약 0.001 mg ~ 약 200 mg 이다. GABA 유사체가 가바펜틴일 경우, 성인 환자의 상기 모 약물의 1 일 투여량은 900 mg/1일 ~ 3600 mg/1일이고, 가바펜틴의 프로드러그의 투여량은 조절되어 균등물의 가바펜틴을 제공하도록 조절될 수 있다. 다른 GABA 유사체는 가바펜틴 보다 더 효능이 있을 수 있어 (예를 들어, 프레가발린), 더 적은 투여량이 모 약물 및 임의의 프로드러그 (균등물을 기준으로 측정됨) 모두에 대해 적합할 수 있다. 투여 범위는 당업자에게 공지된 방법으로 쉽게 결정될 수 있다.
- [0503] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 인간에게 사용하기 전에 목적하는 치료적 또는 예방적 활성에 대해 시험관내 및 생체내 평가된다. 예를 들어, 시험관내 평가는 본 발명의 특정 화합물 또는 본 발명의 화합물의 조합물의 투여가 경련의 감소에 바람직한지를 측정하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동물 모델 시스템을 사용하여 효과적이고 안전한지가 실증될 수 있다.
- [0504] 바람직하게는, 명세서에 기재된, 치료적 유효 투여량의 본 발명의 화합물은 실질적 독성을 일으키지 않고 치료적 이점을 제공할 것이다. 본 발명의 화합물의 독성은 표준 약학적 절차를 사용하여 결정될 수 있고 당업자에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 투여비율이 치료 지수이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 질병 및 장애의 치료시에 특히 높은 치료 지수를 나타낼 것이다. 본 발명의 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없으면서 효과적인 복용량을 포함하는 농도를 순환시키는 범위 내 일 것이다.
- [0505] **조합 치료**
- [0506] 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 치료제는 부가적으로 또는 더욱 바람직하게는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 본 발명의 화합물과 동일한 조성물 또는 상이한 조성물의 일부일 수 있는 다른 치료제의 투여와 동시에 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 다른 치료제의 투여 전에 또는 후에 투여된다.
- [0507] **[실시예]**
- [0508] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 조성물의 제조 및 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용한 분석을 상세히 기재하고 있는 하기 실시예를 참조로 하여 정의된다.
- [0509] 하기 실시예에서, 하기 약어는 하기의 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않으면, 통상 허용되는 의미를 가진

다는 것을 의미한다.

[0510]	AIBN	=	2,2'-아조비스(이소부티로니트릴)
[0511]	Atm	=	대기압
[0512]	Boc	=	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
[0513]	Cbz	=	카르보벤질옥시
[0514]	CPM	=	분당 계수 (counts)
[0515]	DCC	=	디시클로헥실카르보다이미드
[0516]	DMAP	=	4- <i>N,N</i> -디메틸아미노피리딘
[0517]	DMEM	=	Dulbecco 의 최소 이글 (eagle) 배지
[0518]	DMF	=	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0519]	DMSO	=	디메틸설폭시드
[0520]	Fmoc	=	9-플루오레닐메틸옥시카르보닐
[0521]	g	=	그램
[0522]	h	=	시간
[0523]	HBSS	=	Hank 의 완충 염수액
[0524]	L	=	리터
[0525]	LC/MS	=	액체크로마토그래피/질량 스펙트럼
[0526]	M	=	몰
[0527]	min	=	분
[0528]	mL	=	밀리리터
[0529]	mmol	=	밀리몰
[0530]	NBS	=	<i>N</i> -브로모숙신이미드
[0531]	NHS	=	<i>N</i> -히드록시숙신이미드
[0532]	PBS	=	포스페이트 완충 염수
[0533]	THF	=	테트라히드로푸란
[0534]	TFA	=	트리플루오로아세트산
[0535]	TMS	=	트리메틸실릴
[0536]	μL	=	마이크로리터
[0537]	μM	=	마이크로몰
[0538]	v/v	=	체적 대 체적

[0539] **실시예 1**

[0540] **1-[(*α*-피발로일옥시메톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (51)**

[0541] **단계 A : 클로로메틸 *p*-니트로페닐 카르보네이트 (52)**

[0542] *p*-니트로페놀 (100 g, 0.72 mol)을 무수 테트라히드로푸란 (3 ℓ)에 용해시키고, 격렬하게 교반하였다. 이 용액에 클로로메틸 클로로포르메이트 (70 ml, 0.79 mol)를 실온에서 첨가한 후, 트리에틸아민 (110 ml)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였고, 여과액을 농축시켰으며, 이어서 에틸 아세테이트 (1 ℓ)로 희석시켰다. 유기 용액을 10 % 칼륨 카르보네이트 (3 ×500 ml), 1 N HCl (2 ×300 ml) 및 염

수 (2 × 300 ml)로 세척하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물 (52) 157 g (95 %)을 고체로 수득하였다. 상기 화합물은 LC-MS 에 불안정하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 5.86 (s, 2H), 7.44 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.33 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H).

[0543] **단계 B : 요오도메틸 p-니트로페닐 카르보네이트 (53)**

[0544] 클로로메틸 p-니트로페닐 카르보네이트 (52) (100 g, 0.43 mol), 요오드화 나트륨 (228 g, 1.30 mol) 및 건조 분자체 (4 Å) 50 g 을 기계적 교반과 함께 질소하에서 아세톤 2 l 에 첨가하였다. 생성 혼합물을 40 °C 에서 5 시간 동안 교반하였다 (^1H NMR 에 의해 모니터링됨). 교반을 완료한 후, 고체 물질을 여과에 의해 제거하였고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄 (1 l)에 재용해시켰고, 포화 수성 탄산나트륨 (300 ml)로 두 번 세척한 후, 물 (300 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 지속적으로 표제 화합물 (53) 123.6 g (89 %)을 고체로서 수득하였다. 상기 화합물은 LC-MS 에 불안정함을 발견하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 6.06 (s, 2H), 7.42 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.30 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 155.1, 151.0, 146.0, 125.8, 125.7, 121.9, 33.5.

[0545]

[0546] **단계 C : 은 피발레이트 (54)**

[0547] 피발산 (50 g, 0.49 mol)을 아세트니트릴 (1.3 l)에 용해시킨 후, 산화 은 (70 g, 0.29 mol)을 첨가하면서, 격렬하게 교반하였다. 이어서, 물 660 ml 을 질소하에서 첨가하였다. 생성 현탁액을 70 °C 에서 1 시간 동안 암실에서 교반하였다. 셀라이트 (Celite) 패드를 통과시켜 여과한 후, 용매를 제거하여 표제 화합물 (54) 86 g (82 %)을 얻은 백색 고체로서 수득하였고, 이것을 다음 반응에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0548] 본원에 기재된 기타 은 염을 하기 유사 과정에 의해 제조하였다.

[0549] **단계 D : p-니트로페닐 피발로일옥시메틸 카르보네이트 (55)**

[0550] 무수 톨루엔 (1 l) 내 요오도메틸 p-니트로페닐 카르보네이트 (53) (62 g, 0.19 mol)의 용액에 은 피발레이트 (80 g, 0.38 mol)를 첨가하였다. 55 °C 에서 3 시간 동안 질소하에서 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하였다. 여과액을 10 % 칼륨 카르보네이트 (500 ml)로 세척하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물 (55) 43 g (75 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.25 (s, 9H), 5.88 (s, 2H), 7.40 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.29 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 177.0, 155.3, 151.6, 145.8, 125.6, 121.9, 83.1, 39.1, 27.0.

[0551]

[0552] **단계 E : 1-{[(α -피발로일옥시메톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (51)**

[0553] 가바펜틴 유리 염기 (24 g, 0.14 mol)를 무수 디클로로메탄 (100 ml)에 현탁시켰고, 이어서 클로로트리메틸실란 (18.6 ml, 0.28 mol) 및 트리에틸아민 (10 ml, 0.15 mol)으로 각각 처리하였다. 생성 현탁액을 임의의 고체가 완전히 용해될 때까지 교반하면서 가열하였다. 상기 가바펜틴 용액을 질소하에서 균등 첨가 깔대기 (equalizing addition funnel)를 사용하여 디클로로메탄 (100 ml) 내 p-니트로페닐 피발로일옥시메틸 카르보네이트 (55) (20 g, 67 mol) 및 트리에틸아민 (10 ml, 0.15 mol) 의 서서히 환류되고 기계적으로 교반된 용액에 첨가하였다. 생성 황색 용액을 1.5 시간 동안 교반하였다. 교반을 완료한 후 (닌히드린 염료에 의해 모니터링됨), 혼합물을 여과하였고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (500 ml)에 용해시켰고, 1N HCl (3 × 100 ml) 및 염수 (2 × 100 ml)로 세척하였으며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 조 생성물을 에탄올 (300 ml)에 용해시켰고, 이어서 5 % Pd/C 1 g 을 첨가하였다. 생성 혼합물을 50 psi 수소 대기 하에서 15 분 동안 진동시켰고, 이어서 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하였다. 농축 후, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰고, 5 % H_2SO_4 로 세척하였으며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다.

감압하에서 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 상 크로마토그래피 (4:1 = 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (51) 15 g (68 %)을 고체로서 수득하였다. M.p.: 79-81 °C;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.21 (s, 9H), 1.3-1.5 (m, 10H), 2.32 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.73 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 21.7, 26.2, 27.3, 34.3, 38.2, 39.2, 80.6, 155.9, 176.8, 178.0. MS (ESI)- m/z 328.36 (M-H) $^-$, 330.32 (M+H) $^+$, 352.33 (M+Na) $^+$.

실시예 2

1-[[$(\alpha$ -아세톡시에톡시)카르보닐]아미노메틸]-1-시클로헥산 아세트산 (56)

단계 A : 1-클로로에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (57)

디클로로메탄 (60 mL) 내 p-니트로페놀 (1.39 g, 10 mmol) 및 피리딘 (0.81 g, 10 mmol)을 함유하는 빙냉 반응 혼합물에 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (1.2 mL, 11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 30 분 동안 교반하였고, 이어서 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르에 용해시켰고, 물, 10 % 시트르산 및 물로 세척하였다. 에테르 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 감압하에서 증발시켜 표제 화합물 (57) 2.4 g (97 %)을 회색이 도는 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3): 1.93 (d, 3H), 6.55 (q, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.28 (d, 2H).

단계 B : α -아세톡시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (58)

아세트산 (15 mL) 내 1-클로로에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (57) (0.5 g, 2 mmol) 및 수은 아세테이트 (1.5 g, 4.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 아세트산을 제거한 후, 잔사를 에테르에 용해시키고, 물, 0.5 % (v/v) 수성 NaHCO_3 및 물로 세척하였다. 에테르 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 건조 상태가 될 때까지 농축시켰다. 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 (95:5))하여, 표제 화합물 (58) 0.45 g (84 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 1.55 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 6.78 (q, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=9.6$ Hz, 2H).

단계 C : 1-[[$(\alpha$ -아세톡시에톡시)카르보닐]아미노메틸]-1-시클로헥산 아세트산 (56)

디클로로메탄 (20 mL) 내 가바펜틴 (633 mg, 3.7 mmol) 및 트리에틸아민 (1.03 mL, 7.4 mmol)을 함유하는 혼합물에 트리에틸클로로실란 (0.93 mL, 7.4 mmol)을 첨가하였고, 투명한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 교반하였다. 이어서, 디클로로메탄 (10 mL) 내 α -아세톡시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (58) (1 g, 3.7 mmol)를 함유하는 용액을 첨가하였고, 생성 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % 시트르산 (20 mL)으로 세척하였고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에테르 (3 \times 10 mL)로 추가 추출하고, 혼합된 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 유기 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 (4:1))하여, 표제 화합물 (56) 700 mg (63 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 1.27- 1.60 (m, 10H), 1.55 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 5.31 (t, 1H), 6.81 (q, 1H). MS (ESI) m/z 302.22 (M+H) $^+$.

물 (5 mL)에 용해시키고, 등몰량의 0.5 N NaHCO_3 를 첨가함으로써, 산의 형태를 대응하는 나트륨 염으로 정량적으로 전환시킨 후, 동결건조시켰다.

실시예 3

1-[[$(\alpha$ -벤조일옥시벤질옥시)카르보닐]아미노메틸]-1-시클로헥산 아세트산 (59)

단계 A : p-니트로페닐 α -벤조일벤질카르보네이트 (60)

CH_2Cl_2 60 mL 내 벤조인 (2.0 g, 9.4 mmol) 용액에 DMAP (1.21 g, 9.9 mmol) 및 p-니트로페닐-클로로포르메이트 (1.99 g, 9.9 mmol)를 각각 실온에서 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭(quenching)하였고, 에틸 아세테이트/헥산 (2 \times 100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 무수 황

산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 표제 화합물 (60)을 수득하였고, 이 화합물을 다음 반응에서 정제없이 사용하였다.

[0570] 단계 B : 1-{[(α -벤조일벤질옥시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (61)

[0571] 0 °C 에서 CH_2Cl_2 내 가바펜틴 (1.70 g, 9.9 mmol) 현탁액에 트리에틸아민 (2.76 ml, 19.8 mmol) 및 TMSCl (2.51 ml, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 화합물에 CH_2Cl_2 내 (상기 단계 A 에서 제조된) 화합물 (60)을 첨가하였고, 생성 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시켰고, 염수로 세척하였으며, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하였고, CH_2Cl_2 내 5 % 메탄올로 용출시켜, 표제 화합물 (61) 3.78 g (두 단계에 걸쳐 90 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.48-1.35 (m, 10H), 2.30 (s, 2H), 3.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 8H), 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

[0572] **단계 C : 1-{[(α -벤조일옥시벤질옥시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (59)**

[0573] CH_2Cl_2 40 ml 내 1-{[(α -벤조일벤질옥시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (61) (1.89 g, 4.6 mmol) 용액에 77 % mCPBA (2.07 g, 9.2 mmol) 및 NaHCO_3 (0.78 g, 9.2 mmol)를 각각 실온에서 첨가하였고, 생성 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % 시트르산으로 산성화하였고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 역상 예비 HPLC (아세트오니트릴-물, 0.1 % 포름산)에 의해 잔사를 정제하여, 표제 화합물 (59) 960 mg (49 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.58-1.35 (m, 10H), 2.34 (s, 2H), 3.26 (dd, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 2H), 5.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 5H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 2H).

[0575] **실시예 4**

[0576] **1-{[(α -아세톡시벤질옥시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (62)**

[0577] 실시예 3 의 과정을 수행한 후, 1-히드록시-1-페닐-프로판-2-온을 벤조인으로 치환하여, 표제 화합물 (62) 300 mg 을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (m, 10H), 2.19 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 3.27 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.63 (s, 1H).

[0579] **실시예 5**

[0580] **1-{[(α -벤조일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (63)**

[0581] 실시예 3 의 과정을 수행한 후, 2-히드록시-1-페닐-1-프로판온을 벤조인으로 치환하여, 표제 화합물 (63) 5 mg 을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.44-1.36 (m, 10H), 1.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 3.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.06 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H).

[0583] **실시예 6**

[0584] **1-{[(1-벤조일옥시-2-페닐에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (64)**

[0586] 단계 A : 2-페닐-[1,3]-디티안 (65)

[0587] 실온에서 CH_2Cl_2 (150 ml) 내 벤즈알데히드 (10.6 g, 100 mmol) 및 1,3-프로판 디티올의 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.3 ml, 50 mmol)를 적가하였고, 생성 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시켰고, 여과하였으며, 여과액을 염수, 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 백색 고체를 수득하였고, 이 고체를 에테르 및 헥산의 1:1 혼합물로부터 재결정하여 표제 화합물 (65) 17.0 g (87 %)을 바늘 모양의 백색 결정체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.91 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

[0588]

[0589] 단계 B : 2-페닐-1-(2-페닐-[1,3]-디티안-2-일)-에탄올 (66)

[0590] -30°C 에서 THF 내 2-페닐-[1,3]-디티안 (65) (4.0 g, 20.4 mmol) 용액에 THF 내 n-부틸리튬의 1.6 M 용액 (15.3 ml, 24.4 mmol)을 첨가하였다. -30°C 에서 30 분 동안 교반한 후, 테트라히드로푸란 내 페닐아세틸 알데히드 (2.45 g, 20.4 mmol) 용액을 -30°C 에서 적가하였다. 생성 반응 혼합물을 0°C 에서 추가 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 킁칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 용액 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조 생성물을 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 내 에틸 아세테이트 25 %)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (66) 2.63 g (71 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.97 (m, 2H), 2.23 (dd, $J=4.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J=13.6, 10.2$ Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.02 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 7.44-7.13 (m, 8H), 8.02 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H).

[0591]

[0592] 단계 C : 2-히드록시-1,3-디페닐-프로판-1-온 (67)

[0593] 아세토니트릴 및 물의 9:1 혼합물 100 ml 내 2-페닐-1-(2-페닐-[1,3]-디티안-2-일)-에탄올 (66) (2.50 g, 7.9 mmol) 용액에 과염소산 수은 수화물 (4.1 g, 10.3 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였고, 박층 (thin layer) 크로마토그래피가 반응의 완료를 나타냈다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하였으며, 여과액을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였고, 조 생성물을 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산 내 에틸 아세테이트 20 %), 표제 화합물 (67) 1.32 g (74 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.90 (dd, $J=14.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=14.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 5H), 7.53 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 2H).

[0594]

[0595] 단계 D : 1-[(1-(1-벤조일옥시-2-페닐에톡시)카르보닐)아미노메틸]-1-시클로헥산 아세트산 (64)

[0596] 실시예 3 의 과정을 수행한 후, 2-히드록시-1,3-디페닐-프로판-1-온을 벤조인으로 치환하여, 표제 화합물 (64) 181 mg 을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.45-1.29 (m, 10H), 2.24 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.22 (m, 4H), 5.26 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

[0597]

[0598] 실시예 7

[0599] 1-[(1-(1-(3-메틸부타노일옥시)-2-페닐에톡시)카르보닐)아미노메틸]-1-시클로헥산 아세트산 (68)

[0600] 실시예 6 의 과정을 수행한 후, 3-메틸부티르알데히드를 단계 A 의 벤즈알데히드로 치환하여, 표제 화합물 (68)

95 mg 을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.88-0.90 (m, 6H), 1.16-1.29 (m, 10H), 2.06 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.93(t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H).

[0601] 실시예 8

1-[(α -벤조일옥시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (69)

실시예 6 의 과정을 수행한 후, 부티르알데히드를 단계 B 의 페닐아세트알데히드로 치환하여, 표제 화합물 (69) 240 mg 을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.52-1.38 (m, 12H), 1.89 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 5.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.04 (m, 2H).

[0605] 실시예 9

1-[(α -아세톡시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (70)

실시예 6 의 과정을 수행한 후, 각각 아세트알데히드를 단계 A 의 벤즈알데히드로, 부티르알데히드를 단계 B 의 페닐아세트알데히드로 치환하여, 표제 화합물 (70) 42 mg 을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 0.95 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 12H), 1.72 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 6.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

[0606] 실시예 10

1-[(α -부타노일옥시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (71)

실시예 3 의 과정을 수행한 후, 부티로인을 벤조인으로 치환하여, 표제 화합물 (71) 210 mg 을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.93 (m, 6H), 1.37-1.76 (m, 16H), 2.30 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 5.25 (broad triplet, 1H), 6.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z 356.45 (M-H) $^+$.

[0611] 실시예 11

1-[(α -프로파노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (72)

단계 A : 1-요오도에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (73)

건조 아세톤 내 1-클로로에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (0.5 g, 2 mmol) 및 NaI (0.6 g, 4 mmol) 의 혼합물을 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 감압하에서 농축하여 표제 화합물 (73) 480 mg (72 %)을 수득하였고, 이 화합물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

단계 B : α -프로파노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (74)

톨루엔 (20 ml) 내 1-요오도에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (73) (0.51 g, 1.5 mmol) 및 은 프로피오네이트 (0.54 g, 3 mmol)의 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20 % CH_2Cl_2 /헥산, 및 이어서 40 % CH_2Cl_2 /헥산)하여, 표제 화합물 (74) 0.39 g (92 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.41 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.84 (q, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H).

[0621] 단계 C : 1-[(α -프로파노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (72)

[0622] 디클로로메탄 (30 ml) 내 가바펜틴 (160 mg, 2.76 mmol) 및 트리에틸아민 (0.77 ml, 5.5 mmol)의 혼합물에 트리메틸클로로실란 (0.71 ml, 5.5 mmol)을 첨가하였고, 투명한 용액이 형성될 때까지 생성 혼합물을 교반하였다.

상기 용액에 디클로로메탄 (10 ml) 내 α -프로파노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (74) (0.39 g, 1.4 mmol) 용액을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10 % 시트르산 (20 ml)으로 세척하였고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에테르 (3 \times 10 ml)로 추가 추출하고, 혼합된 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거한 후, 잔사를 역상 예비 HPLC (아세토니트릴, 물, 1 % 포름산)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (72) 190 mg (44 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.36-1.54 (m, 10H), 1.44 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.31 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 6.67 (q, J = 5.6 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 316.25 (M+H)⁺.

[0623]

[0624] 실시예 12

[0625] 1-[(α -부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (75)

[0626] 단계 A : α -부타노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (76)

[0627] 톨루엔 (40 ml) 내 1-요오도에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (73) (1.5 g, 4.5 mmol) 및 은 부티레이트 (1.3 g, 6.7 mmol)의 혼합물을 90 °C 에서 24 시간 동안 유증탕에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20 % CH₂Cl₂/헥산, 및 이어서 40 % CH₂Cl₂/헥산)하여, 표제 화합물 (76) 0.46 g (36 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (q, 1H, J = 5.6 Hz), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 298.28 (M+H)⁺.

[0628]

[0629] 단계 B : 1-[(α -부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (75)

[0630] 디클로로메탄 (30 ml) 내 가바펜틴 (530 mg, 3.1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.89 ml, 6.4 mmol)을 함유하는 혼합물에 트리메틸클로로실란 (0.83 ml, 6.4 mmol)을 첨가하였고, 투명한 용액이 형성될 때까지 생성 혼합물을 교반하였다. 상기 용액에 디클로로메탄 (10 ml) 내 α -부타노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (76) (0.46 g, 1.6 mmol) 용액을 첨가하였고, 생성 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % 시트르산 (20 ml)으로 세척하였고, 유기상을 분리하였다. 수성층을 에테르 (3 \times 10 ml)로 추가 추출하고, 혼합된 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시켰고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 생성 잔사를 역상 예비 HPLC (아세토니트릴, 물, 1 % 포름산)에 의해 정제하였고, 표제 화합물 (75) 70 mg (21 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.42 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 6.74 (q, J = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 330.28 (M+H)⁺.

[0631]

[0632] 물 (5 ml)에 용해시키고, 등몰량의 0.5 N NaHCO₃ 를 첨가함으로써, 산의 형태를 대응하는 나트륨 염으로 정량적으로 전환시킨 후, 동결건조시켰다.

[0633] 실시예 13

[0634] 1-[(α -이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (77)

[0635] 실시예 12 의 과정을 수행한 후, 은 이소부티레이트를 은 부티레이트로 치환하여, 표제 화합물 (77) 70 mg (21 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 6.73 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 330.30 (M+H)⁺.

[0636]

[0637]

물 (5 ml)에 용해시키고, 등물량의 0.5 N NaHCO₃ 를 첨가함으로써, 산의 형태를 대응하는 나트륨 염으로 정량적으로 전환시킨 후, 동결건조시켰다.

[0638]

실시예 14

[0639]

1-[(α -피발록시에톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (78)

[0640]

실시예 12 의 과정을 수행한 후, 은 피발레이트를 은 부티레이트로 치환하여, 표제 화합물 (78) 80 mg (36 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.13 (s, 9H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 5.41 (t, 1H), 6.73 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 344.20 (M+H)⁺.

[0641]

[0642]

물 (5 ml)에 용해시키고, 등물량의 0.5 N NaHCO₃ 를 첨가함으로써, 산의 형태를 대응하는 나트륨 염으로 정량적으로 전환시킨 후, 동결건조시켰다.

[0643]

실시예 15

[0644]

1-[(α -아세톡시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (79)

[0645]

실시예 2 의 과정을 수행한 후, 1-클로로-2-메틸프로필 클로로포르메이트를 1-클로로에틸 클로로포르메이트로 치환하여, 표제 화합물 (79) 212 mg (38 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.99 (m, 6H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.88 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 6.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 330.30 (M+H)⁺.

[0646]

[0647]

실시예 16

[0648]

1-[(α -프로파노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (80)

[0649]

실시예 11 의 과정을 수행한 후, 1-클로로-2-메틸프로필-p-니트로페닐 카르보네이트를 1-클로로에틸-p-니트로페닐 카르보네이트로 치환하여, 표제 화합물 (80) 190 mg (44 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.83 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 6.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 344.34 (M+H)⁺.

[0650]

[0651]

실시예 17

[0652]

1-[(α -부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (81)

[0653]

실시예 2 의 과정을 수행한 후, 1-클로로-2-메틸프로필 클로로포르메이트 및 수은 부티레이트를 각각 1-클로로에틸 클로로포르메이트 및 수은 아세테이트로 치환하여, 표제 화합물 (81) 95 mg (36 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.87 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 358.30 (M+H)⁺.

[0654]

[0655]

실시예 18

[0656] 1-[[(α-이소부타노일옥시)이소부톡시]카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (82)

[0657] 실시예 2 의 과정을 수행한 후, 1-클로로-2-메틸프로필 클로로포르메이트 및 수은 이소부티레이트를 각각 1-클로로에틸 클로로포르메이트 및 수은 아세테이트로 치환하여, 표제 화합물 (82) 95 mg (36 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0.95 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.45 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 6.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 358.27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0658]

[0659] 실시예 19

[0660] 1-[[(α-피발록시)이소부톡시]카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (83)

[0661] 실시예 12 의 과정을 수행한 후, 1-클로로-2-메틸프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 및 은 피발레이트를 각각 1-클로로에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 및 은 부티레이트로 치환하여, 표제 화합물 (83) 10 mg (9 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.32- 1.58 (m, 10H), 2.08 (m, 1H), 2.28 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 6.49 (d, 1H); MS (ESI) m/z 372.31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0662]

[0663] 실시예 20

[0664] 1-[[(α-벤조일옥시)이소부톡시]카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (84)

[0665] 실시예 11 의 과정을 수행한 후, 1-클로로-2-메틸프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 및 은 벤조에이트를 각각 1-클로로에틸 1-p-니트로페닐 카르보네이트 및 은 프로피오네이트로 치환하여, 표제 화합물 (84) 109 mg (40 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 1.18 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.32-1.58 (m, 10H), 2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.99 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.26 (m, 2H). MS (ESI) m/z 392.22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0666]

[0667] 실시예 21

[0668] 1-[[(α-아세톡시)이소프로폭시]카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (85)

[0669] 단계 A : 이소프로페닐-p-니트로페닐 카르보네이트 (86)

[0670] 0 °C 에서 디클로로메탄 (200 ml) 내 p-니트로페놀 (5.76 g, 41.5 mmol) 및 이소프로페닐 클로로포르메이트 (5 g, 41.5 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄 (50 ml) 내 피리딘 (3.4 ml, 42 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성 혼합물을 0 °C 에서 30 분 동안 교반하였고, 이어서 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르에 용해시키고, 물, 10 % 시트르산 및 물로 다시 세척하였다. 에테르 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 증발시켜, 표제 화합물 (86) 8.7 g (94 %)을 회색이 도는 백색으로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.05 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.95 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J=9.2$ Hz, 2H).

[0671]

[0672] 단계 B : 2-클로로이소프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 (87)

[0673] 이소프로페닐-p-니트로페닐 카르보네이트 (86) (8.7 g, 39 mmol)를 밀폐 용기 내 4 M 염화수소/디옥산에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하여, 표제 화합물 (87) 10 g (100 %)을 수득하였고, 이 화합물을 다음 반응에서 추가 정제없이 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.10 (s, 6H), 7.42 (d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H).

[0674] 단계 C : α -아세톡시이소프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 (88)

[0675] 디클로로메탄 (20 mL) 내 2-클로로이소프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 (87) (0.5 g, 1.93 mmol) 및 수은 아세테이트 (1.0 g, 3.13 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20 % CH_2Cl_2 /헥산, 및 이어서 40 % CH_2Cl_2 /헥산)하여, 표제 화합물 (88) 227 mg (50 %)을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 1.90 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 7.28 (d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H).

[0676] 단계 D : 1-([(α -아세톡시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세트산 (85)

[0677] 디클로로메탄 (30 mL) 내 가바펜틴 (257 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.46 mL, 3.3 mmol)을 함유하는 혼합물에 트리메틸클로로실란 (0.38 mL, 3 mmol)을 첨가하였고, 투명해질 때까지 혼합물을 교반하였다. 디클로로메탄 (10 mL) 내 α -아세톡시이소프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 (88) (0.23 g, 0.8 mmol)을 함유하는 용액을 첨가하였고, 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (10 mL)로 세척하였고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에테르 (3 \times 10 mL)로 추가 추출하고, 혼합된 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시켰고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 (4:1))하여, 표제 화합물 (85) 40 mg (16 %)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): 1.32-1.58 (m, 10H), 1.80 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 3.30 (s, 2H). MS (ESI) m/z 316.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0678] 실시예 22

[0679] 1-([(α -부타노일옥시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세트산 (89)

[0680] 실시예 21의 과정을 수행한 후, 수은 부티레이트를 수은 아세테이트로 치환하여, 표제 화합물 (89) 5 mg (5 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 0.99 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 2.22 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 2H), 3.20 (s, 2H). MS (ESI) m/z 344.24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366.30 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0682] 실시예 23

[0683] 1-([(α -이소부타노일옥시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세트산 (90)

[0684] 실시예 21의 과정을 수행한 후, 수은 이소부티레이트를 수은 아세테이트로 치환하여, 표제 화합물 (90) 109 mg (43 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): 1.19 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.82 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 3.25 (s, 2H). MS (ESI) 344.22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366.24 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0686] 실시예 24

[0687] 1-([(α -벤조일옥시이소프로폭시)카르보닐]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세트산 (91)

[0688] 실시예 21의 과정을 수행한 후, 수은 벤조에이트를 수은 아세테이트로 치환하여, 표제 화합물 (91) 170 mg (58 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 1.32-1.58 (m, 10H), 1.95 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 3.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 5.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.98 (m, 2H). MS (ESI) m/z 400.29 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0690] 실시예 25

[0691] 1-([(α -니코티노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세트산 (92)

[0692] 단계 A : 1-([(α -클로로이소부톡시)카르보닐]아미노메틸)-1-시클로헥산 아세트산 (93)

[0693] 디클로로메탄 (150 ml) 내 가바펜틴 (1.71 g, 10 mmol) 및 트리에틸아민 (3.06 ml, 22 mmol)을 함유하는 혼합물을 트리에틸클로로실란 (1.4 ml, 11 mmol)을 첨가하였고, 투명해질 때까지 생성 혼합물을 (약 20 분 동안) 교반하였다. 이어서, 0 °C 에서 디클로로메탄 (10 ml) 내 1-클로로-2-메틸프로필클로로포르메이트 (1.27 ml, 11 mmol)를 함유하는 용액을 첨가하였고, 실온에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % 시트르산 (30 ml)으로 세척하였고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에테르 (3 × 20 ml)로 추가 추출하고, 혼합된 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하였으며, 이어서 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 헥산:에틸 아세테이트 (4:1)로 용출하여, 표제 화합물 2.37 g (77 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36-1.53 (m, 10H), 2.15 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 5.39 (t, 1H), 6.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 306.34 (M+H⁺).

[0694]

단계 B : 1-[(α-니코티노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸-1-시클로헥산 아세트산 (92)

[0695]

아세톤 내 (93) (268 mg, 0.88 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU) (158 μl, 1.01 mmol) 및 니코틴산 (637 ml, 5.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 진공에서 농축시켰고, 생성 잔사를 역상 예비 HPLC 에 의해 정제하여, 표제 화합물 50 mg (14 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H). MS (ESI) m/z 393.42 (M+H⁺).

[0697]

실시예 26

[0698]

1-[(α-2,2-디에톡시프로판노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸-1-시클로헥산 아세트산 (94)

[0699]

단계 A : 벤질 1-[(α-클로로이소부톡시)카르보닐]아미노메틸-1-시클로헥산 아세테이트 (95)

[0700]

디클로로메탄 내 (93) (1.02 g, 3.34 mmol) 용액에 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (758 g, 3.67 mmol)에 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 벤질 알콜 (380 μl, 3.67 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (촉매량)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 10 % 시트르산으로 세척하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 10 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜, 표제 화합물 820 mg (62 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36-1.53 (m, 10H), 2.13 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H). MS (ESI) m/z 396.24 (M+H⁺).

[0702]

단계 B : 세슘 2,2-디에톡시프로피오네이트 (96)

[0703]

10 °C 에서 피루브산 14 ml (0.2 mol) 및 트리에틸오르토포르메이트 80 ml 에 진한 황산 1 ml 를 첨가하였다. 생성 혼합물을 5-10 °C 에서 1 시간 동안 교반하였고, 이어서 디클로로메탄 200 ml 로 희석시켰다. 유기 용액을 물 (3 × 80 ml) 및 포화 염화 나트륨 용액 (80 ml)으로 순차적으로 세척하였고, 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하였고, 이어서 농축시켜, 2,2-디에톡시프로피온산의 정량을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.30 (t, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.57 (q, 4H), 8.62 (s, 1H). 산을 물 (25 ml)에 용해시킨 후, 등몰량의 세슘 카르보네이트로 처리함으로써, 산의 형태를 그의 세슘 염으로 정량적으로 전환시켰고, 이어서 동결건조시켰다. ¹H NMR (D₂O, 400MHz): δ 0.98 (t, 6H), 1.28 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 3.47 (q, 2H).

[0704]

단계 C : 벤질 1-[(α-2,2-디에톡시프로판노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸-1-시클로헥산 아세테이트 (97)

[0705]

[0706] 아세톤 내 (95) (200 mg, 0.51 mmol) 및 요오드화 나트륨 (114 mg, 0.76 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 세슘 2,2-디에톡시프로피오네이트 (96) (300 mg, 1.02 mmol) 및 DMF (20 ml)를 첨가하였고, 생성 혼합물을 40 °C 에서 18 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축시켰고, 생성 잔사를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였으며, 10 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜, 표제 화합물 100 mg (37 %)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 522.34 ($M+H^+$).

[0707] 단계 D : 1- $\{[(\alpha-2,2\text{-디에톡시프로파노일옥시이소부톡시})\text{카르보닐}]\text{아미노메틸}\}$ -1-시클로헥산 아세트산 (94)

[0708] (97) (200 mg, 0.38 mmol) 및 5 % Pd-C (촉매량)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 수소하에 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축시켰고, 생성 잔사를 역상 예비 HPLC 에 의해 정제하여, 표제 화합물 98 mg (60 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.19 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.51 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.30 (t, 1H, NH), 6.59 (d, $J=4.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 432.24 ($M+H^+$).

[0709]

[0710] 실시예 27

[0711] 1- $\{[(\alpha-(2\text{-아미노-2-메틸프로파노일})\text{옥시이소부톡시})\text{카르보닐}]\text{아미노메틸}\}$ -1-시클로헥산 아세트산 (98)

[0712] 실시예 26 의 과정을 수행한 후, 2-아미노-2-메틸프로피온산을 2,2-디에톡시프로피온산으로 치환하여, 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.45 (s 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 2.05 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 5.50 (t, 1H, NH), 6.58 (d, $J=4.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 373.48 ($M+H^+$).

[0713]

[0714] 실시예 28

[0715] 1- $\{[(\alpha\text{-이소부타노일옥시부톡시})\text{카르보닐}]\text{아미노메틸}\}$ -1-시클로헥산 아세트산 (99)

[0716] 단계 A : 2-이소프로필-1,3-디티안 (100)

[0717] 0 °C 에서 디클로로메탄 내 이소부티르알데히드 (9.1 ml, 100 mmol) 및 1,3-프로판디올 (10 ml, 100 mmol)의 혼합물에 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (6.4 ml, 50 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 0 °C 에서 30 분 동안 교반하였고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수, 5 % NaHCO_3 및 다시 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰으며, 이어서 농축시켜, 표제 화합물 16 g (100 %)을 황색 액체로 수득하였다. 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.057 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.059 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 4.00 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).

[0718] 단계 B : 2-이소프로필-2-(α -히드록시부틸)-1,3-디티안 (101)

[0719] 20 °C 에서 무수 테트라히드로푸란 (50 ml) 내 (100) (4 g, 24.7 mmol) 용액에 n-부틸 리튬 (헥산 내 1.6 M, 18.5 ml, 29.6 mmol)을 적가하였다. 교반된 혼합물을 실온에서 4 시간에 걸쳐 가열하였고, 이어서 -20 °C 까지 냉각시켰다. 상기 용액에 무수 테트라히드로푸란 (10 ml) 내 n-부티르알데히드 (2.7 ml, 29.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 -20 °C 내지 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액에 퀀칭하였고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하고, 5 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜, 표제 화합물 5 g (85 %)을 황색 액체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

단계 C : 4-히드록시-2-메틸헵탄-3-온 (102)

격렬하게 교반하면서, 아세토니트릴 (270 ml) 내 (101) (5.0 g, 21.4 mmol) 용액에 메탄올 (30 ml) 내 Hg(ClO₄) 용액을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 가열없이 감압하에서 조심스럽게 농축시켰다. 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (10 % 에틸 아세테이트/헥산)를 사용하여 잔사를 정제하여, 표제 화합물 2.8 g (91 %)을 무색 액체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.46 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H).

단계 D : 2-메틸헵탄-3-온-4-*p*-니트로페닐 카르보네이트 (103)

0 °C 에서 무수 디클로로메탄 내 (102) (1.1 g, 7.6 mmol), *p*-니트로페닐 클로로포르메이트 (1.84 g, 9.2 mmol)의 혼합물에 0 디클로로메탄 내 디메틸아미노피리딘 (1.12 g, 9.2 mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 0 °C 에서 1 시간, 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10 % 시트르산으로 킁칭하였다. 유기상을 분리하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하고, 30 % 디클로로메탄/헥산으로 용출시켜, 표제 화합물 2 g (85 %)을 회색이 도는 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

단계 E : 1-{[(α -이소부타노일부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (104)

디클로로메탄 (20 ml) 내 가바펜틴 (820 mg, 4.8 mmol) 및 트리에틸아민 (1.35 ml, 9.6 mmol)을 함유하는 혼합물에 트리메틸클로로실란 (1.22 ml, 9.6 mmol)을 첨가하였고, 생성 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 상기 용액에 디클로로메탄 (10 ml) 내 (103) (1 g, 3.2 mmol)를 첨가하였고, 생성 혼합물을 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % 시트르산 (20 ml)으로 세척하였고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에테르 (3 × 10 ml)로 추가 추출하고, 혼합된 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조하였으며, 이어서 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 헥산:에틸 아세테이트 (4:1)로 용출하여, 표제 화합물 780 mg (72 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.53 (m, 12H), 1.74 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.48 (t, 1H, NH). MS (ESI) *m/z* 342.24 (M+H⁺).

단계 F : 1-{[(α -이소부타노일옥시부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (99)

디클로로메탄 (20 ml) 내 (104) (780 mg, 2.3 mmol) 용액에 *m*-클로로퍼옥시벤조산 (1.03 g, 4.6 mmol) 및 NaHCO₃ (386 mg, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, *m*-클로로퍼옥시벤조산 (791 mg, 4.6 mmol) 및 NaHCO₃ (386 mg, 4.6 mmol)의 다른 배치를 첨가하였다. 생성 혼합물을 추가 8 시간 동안 교반하였고, 이어서 10 % 시트르산으로 처리하였다. 여과 후, 유기층을 분리하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 농축시켰다. 잔사를 역상 예비 HPLC 에 의해 정제하여, 표제 화합물 79 mg (11 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.153 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.150 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 12H), 1.74 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 5.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 6.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 358.30 (M+H⁺).

[0732]

[0733] 산을 물 (5 ml)에 용해시킨 후, 등몰량의 0.5 N NaHCO₃ 를 첨가 및 동결건조시킴으로써, 상기 산의 형태를 대응하는 나트륨 염으로 정량적으로 전환시켰다.

[0734] 실시예 29

[0735] 메틸 1-[(α -이소부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세테이트 (105)

[0736] 단계 A : 메틸 1-[(α -클로로이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세테이트 (106)

[0737] (93) (1.0 g, 3.3 mmol), 벤젠 (90 ml) 및 메탄올 (10 ml)의 혼합물을 0 °C 까지 냉각시켰다. 트리메틸실릴디아조메탄을 황색이 유지될 때까지 0 °C 까지 서서히 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 (TLC 에 의해 모니터링됨) 혼합물을 0 °C 에서 30 분 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 10 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하여, 표제 화합물 760 mg (72 %)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 320.24 (M+H⁺).

[0738] 단계 B : 메틸 1-[(α -이소부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세테이트 (105)

[0739] (106) (760 mg, 2.38 mmol), 은 카르보네이트 (394 mg, 1.4 mmol) 및 이소부티르산 (442 μ l, 4.76 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 은 카르보네이트 (394 mg, 1.4 mmol) 및 이소부티르산 (442 μ l, 4.76 mmol)의 추가 배치를 첨가하였고, 생성 혼합물을 추가 24 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축시켰고, 생성 잔사를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였으며, 10 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하여, 표제 화합물 560 mg (63 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 2.01 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.33 (t, 1H), 6.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 372.38 (M+H⁺).

[0740]

[0741] 실시예 30

[0742] 메틸 1-[(α -벤조일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세테이트 (107)

[0743] 1-[(α -벤조일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (84) (150 mg, 0.38 mmol), 벤젠 (18 ml) 및 메탄올 (2 ml)의 혼합물을 0 °C 까지 냉각시켰다. 트리메틸실릴디아조메탄을 황색이 유지될 때까지 0 °C 에서 서서히 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 (TLC 에 의해 모니터링됨) 혼합물을 0 °C 에서 30 분 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 5 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하여, 표제 화합물 98 mg (64 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.32-1.52 (m, 10H), 2.14 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.40 (t, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.12 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 406.29 (M+H⁺).

[0744]

[0745] 실시예 31

[0746] 1-[(N-[(α -이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]-4-브로모페닐알라니닐]아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (108)

[0747] 단계 A : 1-[(4-브로모페닐알라니닐)아미노메틸]-1-시클로헥산 아세테이트 (109)

[0748] 40 ml 의 유리병에 N-Boc-4-브로모페닐알라닌 (1.72 g, 5 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (1.24 g, 6 mmol), N-히드록시숙신이미드 (0.7 g, 6 mmol) 및 아세트니트릴 (20 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25

℃ 에서 4 시간 동안 흔들었다. 침전된 디스클로헥실우레아를 여과에 의해 제거하였다. 여과액에 가바펜틴 히드로클로라이드 (1.04 g, 6 mmol)의 수용액, 및 수산화 나트륨 (0.4 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 22-25 ℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석시켰고, 0.5 M 수성 시트르산 (2 ×100 ml) 및 물 (2 ×100 ml)으로 세척하였다. 유기상을 분리하였고, (MgSO₄ 상에서) 건조시켰으며, 여과하였고, 감압하에서 농축시켰다. 잔사를 트리플루오로아세트산 (40 ml)에 용해시켰고, 22-25 ℃ 에서 2 시간 동안 방치하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 물 (4 ml)에 용해시켰고, 0.25 μm 나일론막 필터를 통과시켜 여과한 후, 예비 HPLC (Phenomenex 250 ×21.2 mm, 5 μm LUNA C18 칼럼, 5 분 동안 100 % 물, 이어서 20 ml/min 에서 20 분에 걸쳐 0.05 % TFA 로 물에 0-60 % 아세트 니트릴)에 의해 정제하였다. 순수 분획을 조합하였고, 용매를 감압하에서 제거하여, 표제 화합물 (109) 1.7 g (70 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z 397.02, 399.01 (M+H⁺).

[0749] 단계 B: 1-{[N-[(α-이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]-4-브로모페닐알라닐]-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트 산 (108)

[0750] 디클로로메탄 중의 (109) (200 mg, 0.51 mmol) 의 교반 현탁액에 0℃ 에서 트리에틸아민 (141 μl, 1.01 mmol) 및 트리메틸클로로실란 (129 mL, 1.01 mmol) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을 15 분 동안 0℃ 에서 교반한 후, α-이소부타노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (111) (144 mg, 0.51 mmol) 의 디클로로메탄 중 용액을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반한 후 (LC/MS 로 모니터링), 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 시트르산으로 산성화했다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 예비 LC/MS 로 정제하여 92 mg 의 표제 화합물을 수득했다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 1.10 (m, 6H), 1.46-1.25 (m, 13 H), 2.20 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 6.67 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 2H).

[0751]

[0752] 실시예 32

[0753] 3-[[[(α-이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸]-5-메틸헥산산 (110)

[0754] 단계 A: α-이소부타노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (111)

[0755] 1-클로로에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (57) (2.0 g, 8.14 mmol) 및 이소부티르산 수은 (6.13 g, 16.29 mmol) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중 용액을 45℃ 에서 24 시간 동안 교반했다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 헥산으로 희석하여 수은 염을 침전시켰다. 침전물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공에서 농축하여 2.5 g 의 미정제 생성물을 수득했다. 10% 디클로로메탄/헥산 내지 20% 디클로로메탄/헥산의 구배로 용출한 실리카겔 상에서의 잔사의 크로마토그래피로 1.2 g (52%) 의 표제 화합물을 수득했다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.21-1.99 (m, 6H), 1.62 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.61 (m, 1H), 6.84 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 8.29 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H).

[0756]

[0757] 단계 B: 3-[[[(α-이소부타노일옥시에톡시)카르보닐]아미노메틸]-5-메틸헥산산 (110)

[0758] 교반되는 프레가발린 (2) (150 mg, 0.94 mmol) 의 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 현탁액에 0℃ 에서 트리에틸아민 (0.26 mL, 1.88 mmol) 및 트리메틸클로로실란 (0.24 mL, 1.88 mmol) 을 첨가했다. 15 분 동안 0℃ 에서 교반한 후, α-이소부타노일옥시에틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (111) (267 mg, 0.94 mmol) 의 디클로로메탄 (3 mL) 중 용액을 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 시트르산으로 산성화하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조했다. 여과 및 증발 후, 미정제 생성물을 디클로로메탄으로 먼저 용출하여 니트로페놀을 제거한 후, 디클로로메탄 중 30% 에틸 아세테이트로 용출한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 130 mg (48%) 의 표제 화합물을 2 가지의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득했다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.70 (m, 8H), 1.46 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.66 (1H, m), 2.15 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 5.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H).

[0759]

[0760] 실시예 33

[0761] 3-[(α -이소부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸]-5-메틸-헥산산 (112)

[0762] 단계 A: 1-클로로-2-메틸프로필-p-니트로페닐 카르보네이트 (113)

[0763] p-니트로페놀 (4.06 g, 29 mmol) 및 1-클로로 메틸프로필 클로로포르메이트 (5.0 g, 29 mmol) 의 디클로로메탄 (200 mL) 중 빙냉 반응 혼합물에 피리딘 (2.78 mL, 32 mmol) 의 디클로로메탄 (50 mL) 중 용액을 첨가했다. 혼합물을 0℃ 에서 30 분 동안 교반한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 감압 하에 용매를 증발시킨 후, 잔사를 에테르에 용해시키고, 물, 10% 시트르산 및 물로 다시 세척했다. 에테르층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 7.9 g (100%) 의 표제 화합물을 회색이 도는 흰색 고체로서 수득했다.

[0764] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.29 (m, 1H), 6.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

[0765] 단계 B: α -이소부타노일옥시이소부틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (114)

[0766] (113) 로 (57) 를 대신하여 (111) 의 제조 과정에 따라, 출발 물질의 70% 회수율로 표제 화합물을 15% 의 수율로 수득했다.

[0767] ¹H- NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.07 (d, J = 6.8 Hz), 1.21 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 6.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.28 (m, 2H).

[0768] 단계 C: 3-[(α -이소부타노일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸]-5-메틸-헥산산 (112)

[0769] (114) 를 (111) 대신 사용하여, (110) 의 제조 과정에 따라, 51% 의 수율로 2 가지의 부분입체이성질체의 혼합물로서 표제 화합물을 수득했다.

[0770] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.89 (m, 12H), 1.17 (m, 8H), 1.65 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H).

[0771] 실시예 34

[0772] 3-[(α -벤조일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸]-5-메틸-헥산산 (115)

[0773] 단계 A: α -벤조일옥시이소부틸-p-니트로페닐 카르보네이트 (116)

[0774] (113) 를 (57) 대신 사용하고, 벤조산수은을 이소부틸산수은대신 사용하여 (111) 의 제조 과정에 따라서, 출발 물질의 50% 회수율로 표제 화합물을 11% 의 수율로 수득했다.

[0775] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.15 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.30 (m, 1H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H).

[0776] 단계 B: 3-[(α -벤조일옥시이소부톡시)카르보닐]아미노메틸]-5-메틸-헥산산 (115)

[0777] (116) 을 (111) 대신 사용하여 (110) 의 제조 과정에 따라, 수율 58% 로 2 가지의 부분입체이성질체의 혼합물로서 표제 화합물을 수득했다.

[0778] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.15 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.30 (m, 1H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H).

[0779] 실시예 35

[0780] 1-[(α -(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔-4-일)메톡시)카르보닐]아미노메틸]-1-시클로헥산 아세트산 (117)

[0781] 단계 A: 벤질 2-디아조-3-옥소-부티르산 (118)

[0782] 벤질 아세토아세테이트 (5.0 g, 26.01 mmol) 및 4-아세트아미도벤젠술포닐 아지드 (6.25 g, 26.01 mmol) 의 아세토니트릴 (200 mL) 중 용액에 0℃ 에서 트리에틸아민 (10.9 mL, 78.03 mmol) 을 적가했다. 수득한 혼합물을 30 분 동안 0℃ 에서 교반하고, 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 감압 하에 농축 후, 잔사를 2:1 에틸

에테르/석유 에테르 (3 × 100 mL) 로 연화했다. 조합된 유기 추출물을 실리카 겔로 토평된 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 감압 하의 용매 제거로 4.74 g 의 표제 화합물을 회색이 도는 흰색 결정으로서 수득했다.

[0783] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.49 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.38 (m, 5H).

[0784] **단계 B: 벤질 2-히드록시-3-옥소-부티르산 (119)**

[0785] 디아조 화합물 (118) (4.74 g, 21.74 mmol) 의 THF (110 mL) 및 H_2O (50 mL) 중 용액을 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ (77 mg, 0.17 mmol) 를 사용한 환류 하에 4 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 수성 잔사를 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축하여 4.5 g 의 미정제 생성물을 수득했다.

[0786] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.28 (2,3H), 3.90 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.26 (m, 2H), 7.37 (m, 5H).

[0787] **단계 C: 4-벤질옥시카르보닐 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔 (120)**

[0788] 카르보닐디이미다졸 (6.88 g, 42.45 mmol) 의 THF (50 mL) 중 현탁액에 0°C 에서 알콜 (119) (4.50 g, 21.22 mmol) 의 무수 THF (50 mL) 중 용액을 첨가했다. 수득한 혼합물을 5 시간 동안 0°C 에서 교반한 후, 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 물 및 에틸 아세테이트/헥산으로 분할했다. 유기층을 분리하고 포화 NH_4Cl , 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2.6 g 의 표제 화합물을 수득했다.

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.48 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.37 (br. s, 5H).

[0790] **단계 D: 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-에닐-4-카르복실산 (121)**

[0791] 화합물 (120) (2.6 g, 10.92 mmol) 의 50 mL 에탄올 중 용액에 260 mg 의 Pd/C (5%) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 수소 대기 하에 1 시간 동안 교반했다. 여과 및 감압 하 용매의 제거로 1.62 g 의 표제 화합물을 수득했다.

[0792] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H).

[0793] **단계 E: 4-히드록시메틸-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔 (122)**

[0794] 산성 (121) (1.62 g, 11.10 mol) 및 무수 DMF (112 μL) 의 무수 디클로로메탄 (50 mL) 중 용액에 0°C 에서 옥살릴 클로라이드 (6.1 mL 의 2M 용액, 12.2 mmol) 를 적가했다. 0°C 에서 30 분 동안 및 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔사를 무수 디클로로메탄 (65 mL) 에 용해하고 -78°C 로 냉각했다. 상기 용액에 Bu_4NBH_4 (3.14 g, 12.2 mmol, 20 mL 디클로로메탄 중) 의 용액을 10 분에 걸쳐 적가했다. 1 시간 동안 -78°C 에서 교반한 후, 혼합물을 조심스럽게 0.1 N HCl (30 mL) 로 급냉하고 실온으로 승온시켰다. 수층을 분리하고 EtOAc (3 × 50 mL) 로 추출하여, 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 용매 제거 후, 디클로로메탄 중의 50% EtOAc 로 용출하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 767 mg 의 표제 화합물을 수득했다.

[0795] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 2.09 (s, 3H), 4.34 (s, 2H).

[0796] **단계 F: 벤질 1-(((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔-4-일)메톡시)카르보닐)-아미노메틸]-1-시클로헥산 아세테이트 (123)**

[0797] 알콜 (122) (767 mg, 5.9 mmol) 및 벤질 이소시아나토메틸-1-시클로헥산 아세테이트 (5.9 mmol) 의 톨루엔 중 현탁액을 밤새 환류시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 잔사를 헥산 중 30% EtOAc 로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 510 mg 의 표제 화합물을 수득했다.

[0798] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 1.58 - 1.30 (m, 10H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H),

4.80 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.36 (m, 5H).

[0799] 단계 G: 1-~~{[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-엔-4-일)메톡시]카르보닐}~~-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (117)

[0800] 화합물 (123) (510 mg, 1.41 mmol) 의 에탄올 (20 mL) 중 용액에 59 mg 의 Pd/C (5%) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 수소 대기 하에 1 시간 동안 교반했다. 여과, 및 감압 하의 휘발 물질 제거로 미정제 생성물을 수득하여, 예비 LC/MS 로 정제하여 105 mg 의 표제 화합물을 수득했다.

[0801] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 1.52 - 1.36 (m, 10H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 4.86 (s, 2H).

[0802] 실시예 36

[0803] 피페리딘류 1-~~{(1-메틸-3-옥소-부트-1-에닐)아미노메틸}~~-1-시클로헥산 아세테이트 (124)

[0804] 2,4-펜탄디온 (103 μL , 1 mmol), 가바펜틴 (171 mg, 1 mmol) 및 피페리딘 (99 μL , 1 mmol) 을 무수 메탄올 (10 mL) 중에서 혼합했다. 수득한 혼합물을 환류 하에 4 시간 동안 가열했다. 감압 하의 용매의 제거로 90% 이상의 순도를 가진 표제 화합물을 수득했다.

[0805] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34-1.62 (m, 12H), 1.71 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.38 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.20 (s, br, 2H), 8.64 (t, $J = 6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 252.35 (M-H).

[0806] 실시예 37

[0807] 피페리딘류 1-~~{1-[(2-옥소-테트라히드로푸란-3-일리덴)에틸]아미노메틸}~~-1-시클로헥산 아세테이트 (125)

[0808] 2-아세틸부티로일락톤 (108 μL , 1 mmol), 가바펜틴 (171 mg, 1 mmol) 및 피페리딘 (99 μL , 1 mmol) 을 무수 메탄올 (10 mL) 중에서 혼합했다. 환류 하에 6 시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하여 90% 이상의 순도로 표제 화합물을 수득했다.

[0809] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34-1.62 (m, 12H), 1.71 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.17 (s, br, 2H), 8.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 280.34 (M-H).

[0810] 실시예 38

[0811] 피페리딘류 1-~~{(2-카르보메톡시-시클로펜트-1-에닐)아미노메틸}~~-1-시클로헥산 아세테이트 (126)

[0812] 메틸 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (124 μL , 1 mmol), 가바펜틴 (171 mg, 1 mmol) 및 피페리딘 (99 μL , 1 mmol) 을 무수 메탄올 (10 mL) 중에서 혼합했다. 환류 하에 16 시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하여 90% 이상의 순도를 가진 표제 화합물을 수득했다.

[0813] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29-1.60 (m, 12H), 1.72 (m, 4H), 1.79 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.06 (s, br, 2H), 7.93 (s, br, 1H). MS (ESI) m/z 294.36 (M-H).

[0814] 실시예 39

[0815] 피페리딘류 1-~~{(1-메틸-2-(에톡시카르보닐)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-에닐)아미노메틸}~~-1-시클로헥산 아세테이트 (127)

[0816] 디에틸아세틸말로네이트 (202 mg, 1 mmol), 가바펜틴 (171 mg, 1 mmol) 및 피페리딘 (99 μL , 1 mmol) 을 무수 에탄올 (10 mL) 중에서 혼합했다. 환류 하에 16 시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하여 90% 이상의 순도를 가진 표제 화합물을 수득했다.

[0817] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.38- 1.64 (m, 12H), 1.75 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.35 (s, br, 2H), 7.79 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 354.38 (M-H).

[0818] **실시예 40**

[0819] 1-[(α -(2-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)카르복시)소부톡시)카르보닐]-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산
(128)

[0820] **단계 A: 2-메틸-1,3-디옥솔란-2-카르복실산 (129)**

[0821] 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중에 에틸 피루베이트 (11.1 mL, 0.1 mol) 및 에틸렌 글리콜 (5.6 mL, 0.1 mol) 을 함유하는 교반 혼합물에 0°C 에서 을 보론 트리플루오라이드 디에테레이트 (6.4 mL, 0.05 mol) 및 촉매량의 아세트산을 첨가했다. 수득한 혼합물을 40°C 에서 16 시간 동안 교반한 후, 100 mL 의 디클로로메탄으로 희석했다. 유기 용액을 염화나트륨 포화 수용액 (2 × 80 mL) 으로 연속 세척했다. 유기층을 분리하고, 조합된 유기 추출물을 농축했다. 실온에서 잔사를 1N 수산화나트륨으로 처리했다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후 (TLC 로 모니터링), 시트르산을 첨가하여 pH 를 4 로 조정했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 5.1 g (38%) 의 표제 화합물 (129) 을 맑은 액체로서 수득했다. 상기 물질을 추가의 정제없이 후속 단계에서 사용했다.

[0822] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.55 (s, 3H), 4.03 (m, 4H).

[0823] **단계 B: 벤질 1-[(α -(2-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)카르복시)소부톡시)카르보닐]-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세테이트 (130)**

[0824] 벤질 1-[(α -클로로이소부톡시)카르보닐]-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세테이트 (95) (1 g, 2.53 mmol), (129) (673 mg, 5.1 mmol), 탄산은 (557 mg, 2.53 mmol) 및 트리에틸아민 (709 μ l, 5.1 mmol) 를 함유하는 클로로포름 중 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 여과 후, 여과물을 농축했다. 수득한 잔사를 15% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 510 mg (41%) 의 표제 화합물 (130) 을 수득했다.

[0825] MS (ESI) m/z 492.40 (M + H⁺).

[0826] **단계 C: 1-[(α -(2-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)카르복시)소부톡시)카르보닐]-아미노메틸}-1-시클로헥산 아세트산 (128)**

[0827] (130) (470 mg, 0.96 mmol) 및 5% Pd-C (촉매량) 의 에탄올 중 혼합물을 수소 하에 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 여과 및 농축으로 382 mg (100%) 의 표제 화합물 (128) 을 수득했다.

[0828] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.59 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 5.29 (t, 1H, NH), 6.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 402.32 (M+H⁺).

[0829] 산 형태를 물 (5 mL) 에 용해하고, 동몰량의 0.5 N NaHCO₃ 첨가 후, 동결건조하여 그의 상응하는 나트륨염으로 정량적으로 전환시켰다.

[0830] **실시예 41**

[0831] **프로드러그의 카코-2 세포 투과능의 시험관내 결정**

[0832] 본 발명의 프로드러그의 능동 투과능을 당 분야에 공지된 표준 방법 (참고, 예를 들어 Stewart 등, Pharm. Res., 1995, 12, 693) 을 이용하여 시험관 내에서 평가할 수 있다. 예를 들어, 수동 투과능은, 배양된 분극화 세포 단일층 (예를 들어, 카코-2 세포) 를 통과하는 프로드러그의 유동을 시험함으로써 평가될 수 있다. 계대 배양 (28 회 미만의 계대) 으로부터 수득한 카코-2 세포를 고밀도로 트랜스웰 (Transwell) 폴리카르보네이트 필터 상에 시딩 (seeding) 했다. 세포를 DMEM/10% 소 태아 혈청 + 0.1 mM 비필수 아미노산 + 2 mM L-Gln, 5% CO₂/95% O₂ 를 사용해 37°C 에서 실험일까지 유지했다. 투과능 연구는 유출 펌프 저해제 (250 μ M MK-571, 250 μ M 베라파밀, 1 mM 오픈록사신) 의 존재 하에, 정단을 pH 6.5 (1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM NaH₂PO₄, 5 mM 글루코오스를 함유하는 50 mM MES 완충액 중) 로 하고, 기저를 pH 7.4 (10 mM HEPES 를 함유하는 행크스 (Hanks') 균형 염 용액 중) 로 하여 수행했다. 완충액을 포함하는 12 또는 24 웰 플레이트에 삽입물을 위치시키고 30 분 동안 37°C 에서 인큐베이션했다. 프로드러그 (200 μ M) 를

정단 및 기저 분획 (공여자) 에 첨가하고, 반대편 분획 (수용자) 중의 프로드러그 및/또는 방출 모(母)약물의 농도를 LC/MS/MS 를 이용하여 1 시간 간격으로 측정했다. 식별된 투과능 값 (P_{app}) 을 하기 등식으로 계산했다.

[0833] $P_{app} = V_r (dC/dt)/(AC_0)$

[0834] 여기서, V_r 는 mL 로 나타낸 수용자 분획의 부피이며; dC/dt 는 수용자 분획에서의 농도 대 시간의 곡선의 기울기로부터 결정되는, 프로드러그 및 모 약물의 전체 유출량 ($\mu M/s$) 이며; C_0 는 μM 로 나타내는 프로드러그의 초기 농도이며; A 는 cm^2 로 나타내는 멤브레인의 표면적이다. 바람직하게는, 현저한 세포투과성 투과능을 가진 프로드러그는 P_{app} 값이 $\geq 1 \times 10^{-6} cm/s$ 이며, 더욱 바람직하게는 P_{app} 값이 $\geq 1 \times 10^{-5} cm/s$ 이며, 더욱 더 바람직하게는 P_{app} 값이 $\geq 5 \times 10^{-5} cm/s$ 이다. GABA 유사체의 프로드러그에 대해 획득되는 전형적인 P_{app} 값은 하기 표에 나타났다.

화합물	P_{app} (기저에서 정단으로) (cm/s)	P_{app} (정단에서 기저로) (cm/s)	비율 A-B/B-A
(51)	1.06×10^{-4}	1.25×10^{-5}	8.5
(56)	3.1×10^{-5}	2.0×10^{-6}	15.5
(62)	2.10×10^{-5}	6.40×10^{-6}	3.3
(68)	8.43×10^{-5}	2.26×10^{-5}	3.7
(69)	1.84×10^{-4}	5.22×10^{-6}	35.2
(70)	1.78×10^{-5}	1.68×10^{-6}	10.6
(71)	8.10×10^{-5}	1.99×10^{-5}	4.1
(72)	2.51×10^{-5}	1.26×10^{-6}	2.0
(77)	7.41×10^{-5}	1.43×10^{-5}	5.2
(78)	1.37×10^{-4}	2.46×10^{-5}	5.6
(80)	6.62×10^{-5}	8.75×10^{-6}	7.6
(81)	8.65×10^{-5}	1.27×10^{-5}	6.8
(82)	1.25×10^{-4}	1.82×10^{-5}	6.9
(83)	1.29×10^{-5}	4.48×10^{-5}	0.3
(84)	1.26×10^{-4}	1.57×10^{-5}	8.1
(89)	5.85×10^{-5}	2.34×10^{-6}	25.0
(90)	9.22×10^{-5}	5.75×10^{-6}	16.0

[0835]

[0836] 상기 표에서의 데이터는 본원에 개시된 프로드러그가 높은 세포 투과능을 가지며, 소장에서 잘 흡수되어야 한다는 것을 나타낸다. 화합물 (83) 의 경우를 제외하고, 상기 프로드러그들의 정단에서 기저로의 투과능은 그의 기저에서 정단으로의 투과능보다 월등하다. 이는, 상기 화합물들이 (비록 상기 세포통과 투과능의 일부 구성원이 또한 수동 확산으로 매개될 수도 있지만) 카코 세포의 정단 막에 존재하는 능동 수송을 위한 기질일 수 있다는 것을 시사한다. (83) 가 기저에서 정단으로의 투과능이 더 크다는 점은 상기 화합물이 유출 펌프 저해제 MK-571, 베라파밀 및 오픈록사신이 존재함에도 불구하고, 기저측막을 통과하는 유출에 적용될 수 있음을 시사한다.

[0837] **실시예 42**

[0838] **랫에서의 가바펜틴 또는 가바펜틴 프로드러그의 결장내 투여에 따른 가바펜틴의 흡수**

[0839] 서방형 경구 투여 형태는, 6 - 24 시간에 걸쳐 서서히 약물을 방출하며, 일반적으로 결장 내에서 투여량의 상당 비율을 방출한다. 따라서, 상기 투여 형태에 사용되기에 적합한 약물은 바람직하게는 우수한 결장 흡수성을 나타낸다. 본 실험은 경구용 서방형 경구 투여 형태에 사용되기 위한 가바펜틴 프로드러그의 적합성을 평가하기 위해 수행했다.

[0840] **단계 A: 투여 프로토콜**

[0841] 랫를 구입하여 상행 결장 및 경정맥에 모두 미리 관을 설치했다. 동물은 실험시에 의식이 있었다. 모든 동물을 밤새 및 투여 4 시간 후까지 굶겼다. 가바펜틴 또는 가바펜틴 프로드러그 (59), (63), (69),

(72), (77), (79), (85), (117) 및 (126) 를, kg 당 25 mg 의 가바펜틴의 동일한 투여량으로 관을 통해 용액 (물 또는 PEG 400 중) 으로서 직접 결장에 투여했다. 혈액 샘플 (0.5 mL) 을 8 시간마다 경정맥으로부터 수득하고, 프로드러그의 추가적인 변환을 방지하기 위해 아세트니트릴/메탄올을 즉시 첨가하여 급냉했다. 혈액 샘플을 하기와 같이 분석했다.

[0842] 단계 B: 결장 흡수성 약물을 위한 샘플 준비

1. 내부 표준으로서, 빈 1.5 mL 에펜도르프 튜브에, 300 μ L 의 50/50 아세트니트릴/메탄올 및 20 μ L 의 p-클로로페닐알라닌을 첨가했다.

2. 래트 혈액을 상이한 시점에서 수집하고, 즉시 100 μ L 의 혈액을 에펜도르프 튜브에 넣고 와동 (vortex) 시켜 혼합했다.

3. 10 μ L 의 가바펜틴 표준 용액 (0.04, 0.2, 1, 5, 25, 100 μ g/mL) 을 90 μ L 의 블랭크 래트 혈액에 첨가하여, 최종 보정 표준 (0.004, 0.02, 0.1, 0.5, 2.5, 10 μ g/mL) 을 제작했다. 이어서, 300 μ L 의 50/50 아세트니트릴/메탄올을 각각의 튜브에 첨가한 후, 20 μ L 의 p-클로로페닐알라닌을 첨가했다.

4. 샘플을 와동시키고, 14,000 rpm 에서 10 분 동안 원심분리했다.

5. 상층액을 LC/MS/MS 분석에 적용했다.

[0848] 단계 C: LC/MS/MS 분석

시마주 (Shimadzu) 10ADVP 바이너리 펌프 및 CTC HTS-PAL 오토샘플러가 장치된 API 2000 LC/MS/MS 분광계를 분석에 사용했다. 분석 동안 Zorbax XDB C8 4.6 \times 150 mm 칼럼을 45°C 로 가열했다. 이동상은 0.1% 포름산 (A) 및 0.1% 포름산이 있는 아세트니트릴 (B) 이었다. 구배 조건을 하기와 같았다: 5% B 에서 1 분, 이어서 98% B 에서 3 분, 이어서 98% B 에서 2.5 분 동안 유지함. 이동상을 다시 5% B 에서 2 분 동안 유지했다. Turbo Ion Spray 원이 API 2000 상에서 사용되었다. 분석은 양이온 모드에서 수행되었으며, 172/137 의 MRM 전이가 가바펜틴의 분석에 사용되었다 (MRM 전이는 426/198 이 (59) 에 대해, 364/198 이 (63) 에 대해, 392/198 이 (69) 에 대해, 316/198 이 (72) 에 대해, 330/198 이 (77) 에 대해, 330/198 이 (79) 에 대해, 316/198 이 (85) 에 대해, 및 327.7/153.8 이 (117) 에 대해 사용되었다). 20 μ L 의 샘플을 주입했다. 정점을 Analysis 1.1 quantitation software 를 이용하여 적분했다. 후속적으로 각각의 상기 프로드러그의 결장 투여 실시에서, 가바펜틴의 최대 혈청 농도 (C_{max}) 뿐만 아니라, 가바펜틴 혈청 농도 대 시간 곡선 (AUC) 하에서의 면적이 가바펜틴 자체의 결장 투여로부터 제작되는 것보다 현저하게 더 컸다 (2 배 초과).

예를 들어, 프로드러그 (77) 는 가바펜틴 C_{max} 및 AUC 값이 모두 가바펜틴 자체보다 10 배 더 컸다. 상기 데이터는 본 발명의 화합물들이, 상기 GABA 유사체의 신속한 조직에서의 제거에 의한 투여 빈도를 최소화하기 위한 GABA 유사체의 흡수 증진 및/또는 유효한 서방성에 적합한 조성물로서 제형화될 수 있음을 나타낸다.

[0850] 실시예 43

[0851] 비글 개에서의 삼투압 미니 펌프 장치를 이용한 프로드러그 투여에 따른 가바펜틴의 서방성

가바펜틴 또는 가바펜틴 프로드러그 (77) 및 (82) (10 mg 로 동등한 kg 당 가바펜틴의 투여량) 를 적합한 용매 (예를 들어, 물, PEG 400 등) 에 용해시키고, 미리칭량한 Alzet® 미니 삼투압 펌프 장치 (Model 2001D) (Durect Corp., Cupertino, CA) 에 충전했다. 충전된 Alzets 을 등장 식염수 중에 37°C 에서 3 시간 동안 침적시키고, 밀봉된 용기 내에 4°C 에서 밤새 보관했다. 이어서, Alzet 을 4 마리의 굵은 수컷 비글 개 (약 6.5 kg) 에게 구강투여했다. 동물들은 각각의 투여 후 4 시간에 섭식시켰다. 혈액 샘플 (1.0 mL) 을 48 시간마다 채취하고, 혈청을 위해 즉시 가공했다. 혈청 샘플을 동결시키고, 상기 기재된 방법을 이용하여 분석할 때까지 -80°C에서 보관했다. 두 프로드러그는 모두 투여 12 시간 후 가바펜틴 농도가, Alzet 장치에서 가바펜틴 자체의 후속적인 투여에서 나타나는 가바펜틴의 농도보다 2 배 더 높았다. 상기 데이터는 본 발명의 화합물들이 GABA 유사체의 유효한 서방성에 적합한 조성물로서 제형화될 수 있음을 추가로 확인시킨다.

[0853] 실시예 44

[0854] 래트에서의 프레가발린 또는 프레가발린 프로드러그의 결장내 투여에 따른 프레가발린의 흡수

프레가발린 및 프레가발린 프로드러그 (110) 및 (112) 를 사용하여 실시예 41 의 프로토콜을 반복했다. 각각의 상기 프로드러그의 결장 투여에 따른, 프레가발린의 최대 혈청 농도 (C_{max}) 뿐만 아니라 프레가발린 혈청

농도 대 시간 곡선 (AUC) 하에서의 면적이, 프레가발린 자체의 결장 투여로부터 제작되는 것보다 현저하게 더 컸다 (2 배 초과).

[0856] 최종적으로, 본 발명 수행의 대안적인 방법이 있음이 주지되어야 한다. 따라서, 본 구현예들은 설명으로서만 간주되며 제한적인 것이 아니고, 본 발명은 본원에 기재된 상세한 설명에 한정되지 않으며, 첨부된 청구의 범위의 범위 및 동등한 범위 내에서 변형될 수 있다.

[0857] 본원에 인용된 모든 공보는 본원에 전체가 참고문헌으로 포함된다.