(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월18일
(11) 등록번호 10-1521405
(24) 등록일자 2015년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7015698(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년07월18일
심사청구일자 2014년06월10일
(85) 번역문제출일자 2014년06월10일
(65) 공개번호 10-2014-0089430
(43) 공개일자 2014년07월14일
(62) 원출원 특허 10-2008-7003252
원출원일자(국제) 2006년07월18일
심사청구일자 2011년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/027703
(87) 국제공개번호 WO 2007/011878
국제공개일자 2007년01월25일
(30) 우선권주장
60/700,673 2005년07월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20040266750 A1*
WO2003031407 A2
JP2000504731 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아제반 파마슈티칼스, 인코퍼레이티드
미국, 펜실베니아 18015, 베들레헴, 리서치 드라이브 116
(72) 발명자
코펠, 그레이 에이.
미국, 인디아나 46260, 인디아나폴리스, 선셋 레인 7823
밀러, 마빈 제이.
미국, 인디아나 46635, 사우스 밴드, 텔리 호 드라이브 17885
(74) 대리인
강명구, 이경민

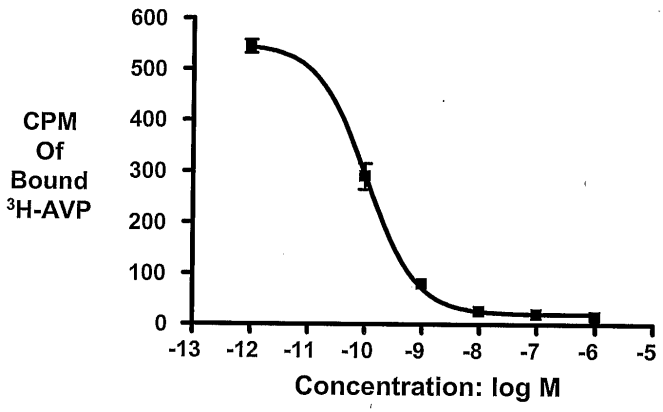
전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **베타-락타민 페닐알라닌, 시스테인 그리고 세린 바소프레신 길항물질**

(57) 요 약

치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)-알콕시알킬 알카논산 및 2-(아제티딘-2-온-1-일)-아릴알킬 알카논산 및 이의 유도체, 유사체를 설명한다. 여기에서 설명하는 화합물, 이의 약학 조성물을 하나 또는 그 이상의 바소프레신 수용체의 길항작용에 반응하는 질병 상태를 치료하는데 이용하는 방법을 설명한다.

대 표 도 - 도1



명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

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

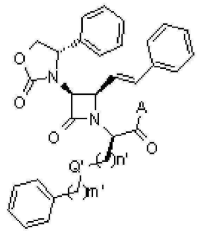
삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

하기 화학식을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염:



여기서 A, n', Q' 및 m'는 하기에서 선택된다:

A	n'	Q'	m'
(3-트리플루오르벤질)아미노	1	-S-	2
4-(3-트리플루오르메틸페닐)피페라진-1-일	1	-S-	1
4-(3-트리플루오르메틸페닐)피페라진-1-일	1	-S-	2
4-사이클로헥실피페라진-1-일	1	-S-	1
4-(피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-일	1	-S-	2
4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일	1	-S-	1
4-[2-(피페리딘-1-일)에틸]피페리딘-1-일	1	-S-	2
(3-트리플루오르벤질)아미노	2	-S-	2
4-(3-트리플루오르메틸페닐)피페라진-1-일	2	-S-	1
4-(3-트리플루오르메틸페닐)피페라진-1-일	2	-S-	2
4-사이클로헥실피페라진-1-일	2	-S-	1
4-(피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-일	2	-S-	2
4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일	2	-S-	1
4-[2-(피페리딘-1-일)에틸]피페리딘-1-일	2	-S-	2

청구항 21

삭제

청구항 22

제 20항의 화합물, 그리고 약학적으로 수용가능한 캐리어, 희석제, 부형제, 또는 이들의 복합물을 포함하는, 양극성 질환, 강박증, 불안, 우울, 또는 이들의 조합을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 양극성 질환을 치료하기 위한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 24

제 22항에 있어서, 강박증을 치료하기 위한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 25

제 22항에 있어서, 불안을 치료하기 위한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 26

제 22항에 있어서, 우울을 치료하기 위한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 200년 7월 19일자에 출원된 미국 예비 출원 60/700,673의 이점을 청구하며(35 U.S.C. § 119(e)), 전문을 참고문헌으로 첨부한다.

[0002] 기술분야

[0003] 본 출원은 아미노산의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 알카논산 유사체에 관계한다. 특히, 본 발명은 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 알카논산 유사체 및 이의 유도체에 관계한다. 본 발명은 또한 바소프레신 V_{1a}, V_{1b}, V_2 수용체의 길항작용에 관련된 그리고 이에 반응하는 질병으로부터 구제해야 할 포유류를 치료하는 방법에 관계한다.

배 경 기 술

[0004] 아르기닌 바소프레신(AVP)는 시상하부에서 생산되는 신경뇌하수체(neurohypophyseal) 신경펩티드이며, 순환계, 말초 신경계(PNS), 및 중추신경계(CNS)에서 많은 생물학적 과정에 관계한다. 특히, AVP는 뇌에서 신경전달물질(neurotransmitter)로 작용한다. 바소프레신 수용체 서브타입 V_{1a}, V_{1b}, V_2을 포함하는 몇 가지 약리학적으로 중요한 바소프레신 수용체들이 확인된 바 있다. 이와 같은 바소프레신 수용체들은 우울, 불안, 정동장애(affective disorder), 스트레스를 포함하는 정신의학적, 심리학적 그리고 거동 질환에 관계할 뿐만 아니라 통증에 대한 비-오포이드 중재(non-opioid mediation)에도 관계한다. 바소프레신 수용체들은 물 대사과정 생체항상성, 신장 기능, 심맥관 기능, 포유류에서 체온 조절을 포함한 여러 가지 대사 과정에도 관계한다.

[0005] 예를 들면, AVP는 일련의 CNS 질환에서 가장 공통적인 것 중에 하나인 우울 발단에 중요한 역할을 한다. 우울증을 치료하기 위한 가망 표적물 중에 하나가 시상하부-뇌하수체-아드레날린-축(hypothalamic-pituitary-adrenal-axis)(HPA axis)으로 많은 우울증 환자 및 스트레스 관련된 정동 장애 환자에서 교란되어 있다.(Scott and Dinan, 1998; Serradiel-Le Gal et al., 2002, 참고문헌으로 첨부됨). HPA 축의 정상화는 약물을 이용할 경우에 우울증 증상의 지속적인 완화에 필요 고전인 것으로 보인다(Steckler, et al., 1999, 참고문헌으로 첨부한다). 주요 우울증의 징후 중에 하나는 HPA 축의 조절이상과 연관된 코르티졸(Cortisol) 및 ACTH 수준의 이상이다(Owens and Nemeroff, 1993; Plotsky et al. 199S, 참고문헌으로 첨부함). 코르티코트로핀-방출 호르몬(CRH) 및 아르기닌 바소프레신 (AVP)은 두 가지 주요 ACTH 분비촉진물질(secretagogues)이며, 최근 전임상 및 임상 연구에 따르면 AVP는 만성적인 심리적 스트레스하에 ACTH 방출을 조절하는데 중요하다(Scott and Dinan, 1997, 1998, 참고문헌으로 첨부한다). AVP는 핵에서 시상하부의 뇌실곁핵(paraventricular nucleus)에 위치하며 이들 핵의 활성화는 AVP가 중정융기(median eminence)의 문맥 순환으로 AVP를 방출하게 한다. 그러나, 심리적 스트레스에 반응하는 코르티졸은 근심이 있는 건강한 지원자에서 CRH에 의해 조절되지 않고 AVP에 조절되는 것으로 보인다(Boudarene et al., 1999, 참고문헌으로 첨부). HPA 축의 이상 조절에 의해 수반되는 만성 심리적 스트레스는 정동장애의 원인이 될 수도 있다. 주요 우울증이 있는 환자의 대부분에서 AVP 수준이 상향되어 있고, 정신 질환이 개선됨에 따라 감소된다는 것을 밝혔다(van Londen et al., 1997 & 2000, 참고문헌으로 첨부함).

[0006] AVP는 부신피질자극호르몬분비세포(corticotroph) 막상에 V_{1b} 수용체와의 상호작용에 의해 ACTH 방출을 자극하는 전하수체전엽(anterior pituitary)으로 이송된다. 예를 들면, 고도의 불안 관련 거동을 보이도록 선택적으로 길러진 쥐에서는 HPA 축에서 이상조절(dysregulation)이 나타났다. V_{1b} 수용체 길항제로 치료하면 CRH-자극된

ACTH 분비가 사라진다는 것은 CRH에서 AVP로 ACTH 조절이 이동했다는 것을 설명한다.(Keck et al., 1999, 참고문헌으로 첨부됨). 쥐 CNS와 생쥐 CNS의 여러 부분에서 V_{1b} 수용체가 존재한다는 것도 설명된 바 있다. 따라서, CNS를 침투하는 V_{1b} 길항제는 스트레스 관련된 정동 장애에 큰 잠재성을 가지는 치료제가 될 수 있을 것이다. 현재 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있는 바소프레신 길항제는 없다. (Serradeil-Le Gal et al. 2002). 또한 전임상적 그리고 임상적 연구 증거에 따르면, V_{1b} 수용체를 통하여 작용하는 바소프레신은 HPA축 이상조절 및 만성 스트레스와 연관된 주요 우울증 서브타입에 기여한다(Boudarene et al., 1999; Griebel et al., 2002; Scott and Dinan, 1997, 1.998, 참고문헌으로 첨부됨).

[0007] 심맥관질환은 65세 이상의 개체에서 입원 치료의 최대 원인이 되는 것으로 보고된 바 있다. AVP는 울혈성 심부전을 포함하는 심장 질환의 병인 및 진행에 기여한다는 것이 설명된 바 있다(Schrier &Abraham "Hormones and hemodynamics in heart failure," N. Engl. J. Med. 341:577-585 (1999); Thibonnier "심부전에서 바소프레신 수용체 길항제" Curr. Op. Pharmacology 3:683- 687 (2003); Lee et al., "바소프레신: A new target for the treatment of heart failure," Am. Heart J. 146:9-18 (2003), 참고문헌으로 첨부함). 또한, 신장/심맥관 시스템의 연합 생리학이 정상적인 심장 기능 및 항상성에 기여한다. 따라서, AVP는 물 및 전해질 균형, 혈액 용적 조절, 혈관 평활근세포 톤 조절, 심장 수축성 및 대사에도 중요한 역할을 한다. 이들 각각이 심장의 수행능 및 신체의 요구에 부응하는 능력에 영향을 주는 주요 요인들이다. AVP는 이들 모든 요인들에 영향을 주고, 특히, V_{1a} 및 V_2 수용체의 활성화를 통하여 영향을 준다. 바소프레신 V_{1b} 수용체는 혈관 평활근세포 및 심근세포에 위치하여 혈관수축 및 심근 세포 단백질 합성 및 생장을 각각 촉진시킨다. 바소프레신 V_2 수용체는 신장의 네프론의 수집관(collecting ducts)에 위치하여 유리 수분(free water)의 재흡수를 촉진시킨다. 혈장 삽투압에 작은 변화는 시상하부에 있는 수용체에 의해 감지되어 뇌하수체로부터 AVP의 신경분비성 방출을 조절한다. 삼투압 자극과 함께 혈장 AVP 수준이 기저 수준인 3-4 pg/ml에서 9-10 pg/ml으로 상승시킬 수 있다. 레닌-앙지오텐신-알도스테론 시스템과 협력하여 AVP 신경호르몬 수준에서의 이와 같은 적절한 변화로 건강한 개체에서의 일상의 물과 전해질 수준이 조절된다.

[0008] 그러나, 건강한 개체에서 심맥관 생리에 AVP의 역할은 미미하며, 이들의 경우에 혈압, 심장 수축성 및 관상 혈행에 영향을 주기 위해 신경호르몬의 초생리학적 약량(supraphysiological doses)이 필요하다. 대조적으로, AVP는 심부전 환자에 실질적인 역할을 한다. 예를 들면, AVP의 기저 혈정 수준이 건강한 대조군과 비교하였을 때 상승되었고, 특히 저나트륨혈증(hyponatremia) 환자에서 상승되었다는 보고가 있었다. (Goldsmith, "Congestive heart failure: 심부전 치료에서 아르기닌 바소프레신 길항제의 잠재적 역할" Congest. Heart Fail. 8:251-6 (2002); Schrier and Ecder, (2001), 참고문헌으로 첨부함). 또한, 울혈성 심부전(CHF) 환자에서 손상된 수성 이뇨(water diuresis)로 혈량의 증가, 저나트륨혈증, 부종 및 체중 증가는 AVP와 연결된다. 심부전의 경우 혈장 AVP의 상승은 말초 맥관 저항성 및 폐모세혈관쐐기압(pulmonary capillary wedge pressure)을 증가시키고, 심박출량 및 발작 용적은 감소된다. 또한, 추가 증거에 따르면, AVP는 심부전의 비대성 심근 특징에 기여한다는 것과(Nakamura et al., "바소프레신 V_{1a} 수용체에 의해 중개되는 배양된 신생 쥐 심장 세포의 비대 성장," Eur J Pharmacol 391 :39-48 (2000); Bird et al., "Significant reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHR) treated with a V_{1a} receptor antagoinst," (abstract) Circulation 104:186 (2001), 참고문헌으로 첨부한다), 그리고 세포/분자 연구에 따르면 질병의 진행과정에서 일반적으로 볼 수 있는 심근 섬유증을 촉진시키는 시그날 캐스케이드(signaling cascade)를 촉진시킨다는 것이다. 바소프레신의 구조적 변형으로 다수의 바소프레신 항진제를 제공하였다(Sawyer, Pharmacol. Reviews, 13:255 (1961)). 또한, 몇 가지 잠재적인 그리고 선택적 바소프레신 펩티드 길항제에 대해 설명된 바 있다(Lazslo et al, Pharmacological Reviews, 43:73-108 (1991); Mah and Hofbauer, Drugs of the Future, 12:1055-1070 (1987); Manning and Sawyer, Trends in Neuroscience, 7:8-9 (1984)). 또한, 신규한 구조적 종류의 비-펩티드성 바소프레신 길항제들에 대해서도 설명된 바 있다(Yamamura et al, Science, 275:572-574 (1991); Serradiel-Le Gal et al, Journal of Clinical Investigation, 92:224-231 (1993); Serradiel-Le Gal et al, Biochemical Pharmacology, 47(4):633-641 (1994)). 마지막으로, 치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)아세트산 에스테르 및 아미드는 β-락탐 항체 조제에 합성 중간 물질로 알려져 있다(U.S. Patent No. 4,751,299).

발명의 내용

해결하려는 과제

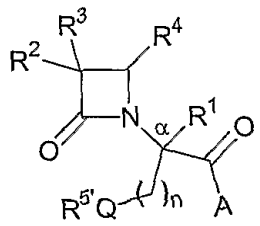
[0009] **발명의 요약**

[0010] 치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)알카논산과 이의 유도체의 일반적인 종류 범위내에 특정 화합물은 바소프레신 V_{1a}, V_{1b}, V_2 수용체를 포함하는 바소프레신 수용체의 길항물질이다. 여기에서는 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 알카논산 및 이의 유사체, 동사체 및 유도체에 대해 설명한다. 여기에서 또한 하나 또는 그 이상의 바소프레신 수용체 예를 들면, V_{1a}, V_{1b},또는 V_2 수용체의 길항기전에 반응하는 질환 및 질병을 치료하기 위해 여기에서 설명하는 알카논산 화합물의 치료요법적 효과량을 포함하는 약학 조성물을 설명한다. 또한, 포유류에서 바소프레신 기능이상과 연관된, 그리고 바소프레신 수용체 예를 들면, V_{1a}, V_{1b},또는 V_2 수용체의 길항기전에 반응하는 또는 이들 두 가지가 복합된 질환 및 질병을 치료하는데 유용한 방법을 설명한다. 또한, 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 알카논산 및 이의 유사체, 동사체 및 유도체를 준비하는 과정에 대해 설명한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 한 설명 구체예에는 화학식 1의 화합물, 그리고 이의 함수화합물, 용매화물, 이의 약리학적으로 수용가능한 염을 설명하는데

화학식 1

[0012] 

[0013] 이때, Q는 산소, 황 또는 -S(O)- 및 $-SO_2-$을 포함하는 산화 황;

[0014] n은 1 또는 2이며;

[0015] A는 R^5O-, 일(mono)치환된 아미노, 이(di)치환된 아미노, 또는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 질소를 포함하는 헤테로사이클이며;

[0016] R^1은 수소 또는 C_1-C_6 알킬;

[0017] R^2는 수소, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_2-C_6 알케닐 예를 들면 비닐, 알일 등을 포함하는 알케닐, C_2-C_6 알키닐 예를 들면 에티닐, 프로피닐 등을 포함하는 알키닐, C_1-C_4 알콕시를 포함하는 알콕시, C_1-C_4 알킬티오를 포함하는 알킬티오, 할로, 할로알킬, 예를 들면, 트리플로오르메틸, 트리플로오르클로로에틸, 그리고 시아노, 포르밀, C_1-C_3 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐과 같은 알킬카르보닐 또는 $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^{8'}$, $-NR^8(COR^9)$-에서 선택된 치환체가 되며,

[0018] R^3은 아미노, 아미도, 아실아미도, 또는 우레이도(ureido)기이며, 이는 선택적으로 치환될 수 있고; 또는 R^3은 질소 원자에 부착된 질소 함유 헤테로사이클이 되며;

[0019] R^4는 알킬, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_2-C_6 알케닐 예를 들면 비닐, 알일 등을 포함하는 알케닐, C_2-C_6 알키닐을 포함하는 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, C_3-C_9 사이클로알케닐, 가령 리모네닐, 피네닐 등을 포함하는 사이클로알케닐, C_1-C_3 카르보닐을 포함하는 알킬 카르보닐, 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 아릴(C_2-C_4 알케

닐)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알케닐, 선택적으로 치환된 아릴할로 알케닐, 또는 아릴(C2-C_4 알키닐)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알키닐이며;

[0020] R^5는 수소, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 알콕시알킬, 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬), 그리고 R^6R^7N-(C_2-C_4 알킬)이며, 이때, 헤테로사이클일은 각 경우에 독립적으로 테트라하이드로퓨릴, 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴뉴클리디닐에서 선택되며; 이때 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴뉴클리디닐은 선택적으로 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)로 N-치환된 것이며;

[0021] $R^{5'}$는 -SR^{15}, -S(O)R^{15}, -SO_2R^{15}, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬), 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로-치환된 아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬), 그리고 R^6R^7N-(C_2-C_4 알킬)에서 선택되며; 이때 헤테로사이클일은 각 경우에서 독립적으로 테트라하이드로퓨릴, 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴뉴클리디닐에서 선택되며; 이때 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 또는 퀴뉴클리디닐은 선택적으로 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)로 N-치환된 것이다;

[0022] R^6은 수소 또는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬이며, R^7은 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬이 되며; 또는 R^6 및 R^7은 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하는데, 예를 들면, 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐을 만들고; 이때 피페라지닐 또는 호모피페라지닐은 R^{13}으로 선택적으로 N-치환된다.

[0023] $R^{6'}$은 수소 또는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬이며, $R^{7'}$ 은 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬이 되며; 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하는데, 예를 들면, 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐을 만들고; 이때 피페라지닐 또는 호모피페라지닐은 $R^{13'}$으로 선택적으로 N-치환된다.

[0024] R^8 및 $R^{8'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬이며; 또는 R^8 및 $R^{8'}$는 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하는데, 예를 들면, 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐을 만들고;

[0025] R^9는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, 그리고 $R^8R^{8'}N$-(C_1-C_4 알킬)이며;

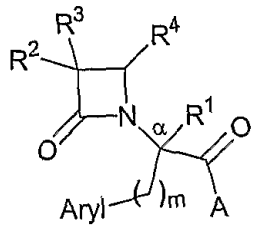
[0026] R^{13} 및 $R^{13'}$은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐, 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, 그리고 선택적으로 치환된 아릴오일이며;

[0027] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬), 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬), Y'-, Y'-(C_1-C_4 알킬), $R^{6'}R^{7'}$N-(C_2-C_4 알킬)이며;

[0028] 단, Q가 산소이며, n이 2이면, $R^{5'}$는 -SR^{15}, -S(O)R^{15}, 또는 -SO_2R^{15}는 아니다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 화학식 2의 화합물 및 이의 함수화합물, 용매화물, 이의 약리학적으로 수용가능한 염은 다음과 같다:

화학식 2

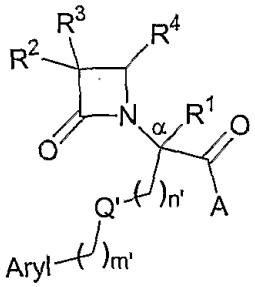


[0030]

[0031] 이때, 아릴은 선택적으로 치환된 모노사이클 또는 폴리사이클 방향족군이며; m은 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고 A, R^1, R^2, R^3, 및 R^4는 상기 화학식 1의 정의와 같다.

[0032] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 화학식 3의 화합물 및 이의 함수화합물, 용매화물, 이의 약리학적으로 수용가능한 염은 다음과 같다:

화학식 3



[0033]

[0034] *이때, 아릴은 선택적으로 치환된 모노사이클 또는 폴리사이클 방향족군이며;

[0035] Q'는 산소, 황 또는 -CH_2-이며; n'은 0, 1, 또는 2이고; m'는 0, 1, 또는 2이고; 그리고 A, R^1, R^2, R^3, 및 $R^{4는}$ 상기 화학식 1의 정의와 같으며, 단, Q'가 산소이면, n'은 2이고; Q'가 황이면, n^1은 1 또는 2이다.

[0036] 한 측면에서 Q는 산소이고, n은 2인 화학식 1의 화합물을 설명한다. 또 다른 측면에서 Q는 황이고, n은 1 또는 2인 화학식 1의 화합물을 설명한다. 또 다른 측면에서 Q는 황이고, n은 1이며, $R^{5'}$는 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬인 화학식 1의 화합물을 설명한다. 또 다른 측면에서 Q는 황이고, n은 2이며, $R^{5'}$는 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬인 화학식 1의 화합물을 설명한다.

[0037] 화학식 2와 3의 화합물에서, 아릴은 페닐, 알킬페닐, 하이드록시페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 시아노페닐을 포함하는 선택적으로 치환된 페닐; 2-, 3-, 4-피리디닐, 알킬 2-, 3-, 4-피리디닐, 할로 2-, 3-, 4-피리디닐을 포함하는 선택적으로 치환된 피리디닐; 그리고 2-, 3- 나프틸, 알킬나프틸, 하이드록시나프틸, 알콕시나프틸, 할

로나프틸 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 나프틸이 된다.

[0038] 여기에서 설명하는 다양한 화합물은 많은 복합물에서 선택될 수 있다는 것도 인지할 것이다. 설명을 위해, 화학식 1, 2, 3의 임의 화합물에서, R^2가 수소, R^4가 아릴알케닐, A가 일치환된 아미노, 이치환된 아미노이거나 또는 선택적으로 치환된 질소 함유 헤테로사이클인 화합물들을 선택할 수 있다. 변이에서, R^2가 수소 또는 메틸, R^4가 아릴알킬이며, A가 일치환된 아미노, 이치환된 아미노이거나 또는 선택적으로 치환된 질소 함유 헤테로사이클인 화합물들을 선택할 수 있다. 화학식 1, 3의 화합물의 또 다른 예시적 복합물에서, R^2가 수소, R^4가 아릴알킬이며, Q 또는 Q'가 황인 화합물이 선택될 수 있다. 변이에서, A는 일치환된 아미노, 이치환된 아미노이거나 또는 선택적으로 치환된 질소 함유 헤테로사이클이며, n 또는 n'는 1이다. 다른 변이에서, R^1은 수소이며, 다른 변이체에서 R^4는 좀더 구체적으로 선택적으로 치환된 페닐에테닐이다. 이와 같은 변이는 여기에서 설명하는 본 발명에서 선택된 화합물의 하류를 정의하기 위해 추가 복합될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 또 다른 구체예에서, 약학 조성물을 설명하는데, 약학 조성물에는 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 그리고/또는 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체, 이의 유도체를 포함하나 이에 국한시키지 않는 화합물 하나 이상을 포함한다. 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체, 유도체에는 화학식 1, 2 또는 3의 화합물이 포함된다. 여기에서 설명하는 약학 조성물에는 하나 이상의 약학적으로 수용가능한 캐리어, 희석제, 부형제를 포함할 수 있다. 한 설명에서 약학 조성물은 경구 활성 또는 경구 생체이용성을 가진다고 설명한다. 또 다른 구체예에서, 약학 조성물은 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체, 유도체가 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있도록 한다고 설명한다. 또 다른 구체예에서, 치료를 요하는 포유류에서 바소프레신 수용체 V_{1a}, V_{1b}, V_2의 길항작용에 반응하는 질환 치료 방법을 설명한다. 이 방법은 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체, 유도체 및 이의 복합물을 포함하는 여기에서 설명하는 하나 이상의 화학식 1, 2 또는 3의 화합물의 약리학적 효과량을 포유류에 투여하는 단계로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 방법은 여기에서 설명하는 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체, 유도체의 약리학적 효과량과 약리학적으로 수용가능한 캐리어, 희석제 또는 부형제를 포함하는 조성물을 포유류에 투여하는 단계로 구성된다.

[0039] 바소프레신 수용체 V_{1a}, V_{1b}, V_2의 길항작용에 반응하는 또는 여기에서 설명하는 방법에 의해 치료될 수 있는 예시적인 질환에는 다양한 스트레스 연관된 정신 질환, 우울, 불안, 정동 장애, 강박 장애, 충동, 공격 장애, 및 기타 유사 질환; 수분 항상성에 영향을 주는 질환, 신장 기능, 포스파티딜 이노시톨 전환 저해, 체온 조절 및 이와 유사한 질환, 메스꺼움, 구토 및 통증 수반 질환; 그리고 울혈성 심부전을 포함하는 다양한 심맥관 질환, 혈소판 응집과 연관된 질환 및 이와 유사한 것을 포함한다. 또한, 옥시토신 수용체 길항작용, 타키키닌 수용체 길항작용, 뉴로키닌 1 수용체 길항작용, 뉴로키닌 2 수용체 길항작용 및 이와 유사한 것들에 의해 치유가능한 질환을 치료하는 방법을 설명하는데, 이때 방법은 여기에서 설명하는 화학식 1, 2 또는 3의 화합물을 포함하는 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체 또는 유도체의 효과량을 이와 같은 질병 또는 질환의 경감이 필요한 환자에 투여하는 단계로 구성되거나 또는 여기에서 설명하는 조성물을 질병 상태의 개선을 요하는 환자에 투여하는데, 이때 조성물은 여기에서 설명하는 화학식 1, 2 또는 3의 화합물을 포함하는 페닐알라닌, 시스테인, 호모시스테인, 호모세린의 2-(아제티딘-2-온-1-일)-치환된 유사체 및 유도체의 효과량과 약학적으로 수용가능한 캐리어, 희석제 또는 담체로 구성된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1에서는 사람의 V_{1a} 수용체로 전이감염된 CHO 세포에서 실시한 경쟁 결합 검사를 통하여 실시예 9B의 사람의 V_{1b} 결합 친화력을 나타낸다 (Ki = 0.07 nM).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 여기에서 설명하는 화학식에 이용된 일반적인 화학용어는 이들의 통상적인 의미를 가진다. 예를 들면 "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 국한시키지 않는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 말한다.

[0042] "사이클로알킬"은 일부분이 고리를 형성하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수로를 말하는데 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

[0043] "알케닐"은 최소 한 개의 이중 결합을 가지는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 말하는데, 예를 들면, 비닐 또는 에테닐, 알릴 또는 프로페닐, 이소프로페닐, 2-부테닐, 2-메틸-2-프로페닐, 부타디에닐 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

[0044] "알키닐"는 최소 한 개의 삼중 결합을 가지는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 말하는데, 예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 1-부티닐, 헥사-4-엔-닐 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

[0045] "아릴"은 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 말하는데 예를 들면, 퓨릴, 피롤일, 티에닐, 피리디닐, 티아졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 페닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 나프틸, 인다닐, 플로레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조디옥사닐, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 및 이와 유사한 것들이 포함되나 이에 국한시키지는 않는다.

[0046] "선택적으로 치환된"은 하나 내지 약 3개의 산소원자가 하나 또는 그 이상의 치환체로 대체되는 것을 말한다. 치환체에는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬티오, 하이드록시, 니트로, 할로, 카르복시, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 아미노, 카르바모일, 카르복사미도, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬알킬아미노, C_1 -C_4 알킬설포닐아미노 및 이와 유사한 군을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다. "헤테로사이클"은 하나 또는 그 이상의 이형원자 예를 들면, 질소, 산소, 황 및 이와 유사한 원자를 포함하는 비-방향족 고리 구조를 말하는데, 테트라하이드로퓨릴, 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 퀴뉴클리디닐, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0047] "알콕시"는 산소를 통하여 부착된 알킬 또는 사이클로알킬 치환체를 말하는데, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0048] "아실"에는 "알카노일," 및 "아로일" 용어가 포함되는데, 카르보닐기를 통하여 부착된 알킬, 알케닐, 알킬, 아릴, 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 설명하자면, 아실은 포밀, 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일, 사이클로헥사노일, 선택적으로 치환된 벤조일 및 이와 유사한 것을 말한다.

[0049] "할로"는 플로오르, 클로로, 브롬, 및 요오드를 말한다.

[0050] "알카노일옥시"에는 포밀옥시, 아세톡시, n-프로피온옥시, n-부틸옥시, 피발오일옥시 및 이와 유사한 저급 알카노일옥시 기가 포함된다.

[0051] "선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬," "선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬," 및 "선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐"는 여기에서 설명하는 치환체로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 또는 알케닐을 말하는데, 예를 들면, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알킬, 보호된 카르복실, 카르바모일, 벤질티오, 알킬티오 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

[0052] 여기에서 사용된 것과 같은 "(C_1-C_4 알킬)" 예를 들면, "아릴(C_1-C_4 알킬)", "(C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)" 및 이와 유사한 것은 1 내지 4개 탄소를 가지는 포화된 직쇄 또는 분지쇄 이가 알킬 예를 들면 치환체로 아릴, C_1-C_4 알콕시를 가지는 것으로 이와 같은 군에는 벤질, 펜에틸, 펜프로필, α-메틸벤질, 메톡시메틸, 에톡시에틸 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0053] "선택적으로 치환된 페닐"은 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼을 의미하는데, 각 치환체는 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 하이드록시, 할로, 니트로, 트리플로오르메틸, 설폰아미도, 시아노, 카르바모일, 아미노, 모노(C_1-C_4 알킬)아미노, 디(C_1-C_4 알킬)아미노, C_1-C_4 알킬설포닐아미노, 및 인돌-2-일에서 선택될 수 있다.

[0054] "보호된 아미노"는 제조 또는 연속 반응 동안에 β-락탐 고리에 있는 질소를 보호하는데 이용될 수 있는 보호기에 의해 보호된 아민을 말한다. 이와 같은 기에는 벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐, 트리알킬실일, 예를 들면 트리메틸실일 및 이와 유사한 것이 된다.

[0055] "보호된 카르복시"는 산성 카르복시의 일시적인 차단에 통상적으로 이용되는 통상적인 보호기에 의해 보호 또는

차단된 카르복시기를 말한다. 이와 같은 기에는 저급 알킬, 예를 들면 tert-부틸, 할로-치환된 저급 알킬, 예를 들면, 2-이도에틸 그리고 2,2,2-트리클로로에틸, 벤질 및 치환된 벤질, 예를 들면, 4-메톡시벤질과 4-니트로벤질, 디페닐메틸, 알케닐, 예를 들면, 알릴, 트리알킬실일, 예를 들면, 트리메틸실일 및 tert-부틸디에틸실일 및 이와 유사한 카르복시-보호기를 포함한다. 여기에서 설명하는 구체예에서, 예시적인 알킬 변이는 C_1-C_6 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 프로프-2-일 및 이와 유사체이며; 알케닐의 예시적인 변이는 C_2-C_6 알케닐, 예를 들면, 비닐, 알릴 및 이와 유사체이며; 알키닐의 예시적인 변이는 C_2-C_6 알키닐, 예를 들면 에티닐, 프로피닐 및 이와 유사체이며; 알콕시의 예시적인 변이는 C_1-C_4 알콕시, 예를 들면, 메톡시, 펜트-3-옥시 및 이와 유사체이며, 알킬티오의 예시적인 변이에는 C_1-C_4 알킬티오 예를 들면, 에틸티오, 3-메틸부티-2-일티오 및 이와 유사체이며; 알킬카르보닐의 예시적인 변이에는 C_1-C_3 알킬카르보닐, 예를 들면 아세틸, 프로파노일, 및 이와 유사체이며; 사이클로알킬의 예시적인 변이에는 C_3-C_8 사이클로알킬이 되며; 사이클로알케닐의 예시적인 변이는 C_3-C_9 사이클로알케닐, 예를 들면, 리모네닐, 피네닐 및 이와 유사체이며; 선택적으로 치환된 아릴알킬은 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이며; 선택적으로 치환된 아릴알케닐의 변이는 선택적으로 치환된 아릴(C_2-C_4 알케닐)이며; 선택적으로 치환된 아릴알키닐의 변이는 선택적으로 치환된 아릴(C_2-C_4 알키닐)이며; 알콕시알킬의 변이는 (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)이며; 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬의 변이는 선택적으로 치환된 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)이며; 알콕시카르보닐의 예시적인 변이는 C_1-C_4 알콕시카르보닐이다.

[0056] 여기에서 설명하는 "길항제"는 전체 또는 부분 길항제를 말한다. 고유 활성을 가진 부분 길항제가 유용할 수도 있지만, 예시적으로 부분 길항체는 최소 약 50% 길항 효과 또는 최소 약 80% 길항 효과를 가진다. 이 용어에는 바소프레신 V_{1b} 수용체의 전체 길항물질인 화합물이 포함된다. 여기에서 설명하는 예시적인 방법은 바소프레신 V_{1b} 수용체의 치료요법적으로 효과량을 요구하여, 따라서, 바소프레신 V_{1b} 수용체에서 부분적인 길항을 가지는 화합물은 바소프레신 또는 바소프레신 수용체 항진제의 효과를 저해하기 위한 충분한 길항 활성을 가지기 위해 더 많은 약량을 투여해야 할 것이다.

[0057] 한 측면에서 화학식 1의 화합물에서, A는 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 또는 질소에 결합된 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로사이클을 가진다. 또 다른 측면에서, 화학식 1의 화합물에서, Q는 황이고, n은 2이며, $R^{5'}$는 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이다. 또 다른 측면에서, 화학식 1의 화합물에서, Q는 황이고, n은 2이며, $R^{5'}$는 알킬티오 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬티오이다.

[0058] 화학식 2, 3의 화합물의 측면에서, 아릴은 페닐, 알킬페닐, 하이드록시페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 시아노페닐, 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 페닐; 2-, 3-, 4-피리디닐, 알킬 2-, 3-, 4-피리디닐, 할로 2-, 3-, 4- 피리디닐 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 피리디닐; 그리고 2-,3-나프틸, 알킬나프틸, 하이드록시나프틸, 알콕시나프틸, 할로나프틸 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0059] 화학식 2의 화합물의 또 다른 측면에서, 아릴은 페닐, 알킬페닐, 하이드록시페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 시아노페닐 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 페닐; 2-, 3-, 4-피리디닐, 알킬 2-, 3-, 4-피리디닐, 할로 2-, 3-, 4- 피리디닐 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 피리디닐; 그리고 2-,3-나프틸, 알킬나프틸, 하이드록시나프틸, 알콕시나프틸, 할로나프틸 및 이와 유사한 것을 포함하는 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0060] 화학식 2의 화합물의 또 다른 측면에서, R^5는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_2 알킬을 포함하는 선택적으로 치환된 알킬이다. 다른 측면에서, 화학식 2의 화합물에서 $R^{5'}$는 페닐(C_1-C_4 알킬) 또는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_2 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이다. 또 다른 측면에서 화학식 2의 화합물에서 n' 과 m'은 각각 정수 1이다. 다른 측면에서 화학식 2와 3의 화합물에서, 아릴은 선택적으로 치환된 페닐이다. 화학식 2와 3의 화합물에서 n' 과 m'은 각각 정수 1이다. 다른 측면에서 화학식 1, 2와 3의 화합물에서, A는 일치환된 아미노이다. 또 다른 측면에서, 화학식 1의 화합물에서 A는 이치환된 아미노이다. 또 다른 측면에서 화학식 1의 화합물에서 A는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 질소를 포함하는

헤테로사이클이다. 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, A는 $R^{14}XN$-이고, 이때 R^{14}는 수소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐 및 벤질에서 선택되며; 이때 X는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬 Y, Y-(C_1-C_4 알킬), R^6R^7N-, 그리고 R^6R^7N-(C_2-C_4 알킬)에서 선택되며, 이때 Y는 헤테로사이클이 된다. 화학식 1, 2, 3의 화합물의 변이에서 R^{14}는 수소이다.

[0061] 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, A는 $R^{14}XN$-을 가지는 헤테로사이클이며, 이때 R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하는데 예를 들면, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐에서 선택된 헤테로사이클이며; 이때 헤테로사이클은 상기에서 정의한 바의 R^{10}, R^{12}, R^6R^7N-, 또는 R^6R^7N-(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된 것이다.

[0062] 한 가지 변형에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 4번 위치에 하이드록시, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시를 포함하는 알콕시, (C_1-C_4 알콕시)카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐, (하이드록시(C_2-C_4 알킬옥시))-(C_2-C_4알킬)을 포함하는 하이드록시알킬옥시알킬, R^6R^7N-, R^6R^7N- (C_1-C_4 알킬)을 포함하는 R^6R^7N-알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬) 또는 피페리딘-1-일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0063] 또 다른 변이에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 4번 위치에 하이드록시, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, α- 메틸벤질, 및 이와 유사한 것들, N-(C_1-C_5 알킬)아세타미드-2-일을 포함하는 N-알킬아세타미드-2-일, N-(C_3-C_8사이클로알킬)아세타미드-2-일을 포함하는 N-(사이클로알킬) 아세타미드-2-일, R^6R^7N-, R^6 $R^{7'}N$-, 또는 (C_1-C_4 알콕시)카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0064] 또 다른 변이에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노인데, 이때 R^{14} 및 X는 4번 위치에서 C_1-C_4 알킬을 포함하는 알킬 또는 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0065] 또 다른 변이에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노인데, 이때 R^{14} 및 X는 4번 위치에서 피페라지닐(C_1-C_4 알킬), 피페라지닐(C_1- C_4 알킬), 또는 피롤리디닐(C_1-C4 알킬)로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0066] 또 다른 측면에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 A는 일치환된 아미노이다. 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 A는 이치환된 아미노이다. 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 A는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 질소를 함유하는 헤테로사이클이다. 또 다른 측면에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 A는 XNH-을 가지는 일치환된 아미노이고 이때 X는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, Y, Y-(C_1-C_4 알킬), R^6R^7N-, R^6R^7N- (C_2-C_4 알킬) (이때, Y는 헤테로사이클이다)에서 선택된 것이다.

[0067] 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, A는 $R^{14}XN$-을 가지는 일치환된 아미노이고 이때 R^1는 하이드록시, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐, 벤질이며, 이때 X는 C_1-C_6

알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, (C_1-C_4 알콕시)-(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, Y, Y-(C_1-C_4 알킬), R^6R^7N-, R^6R^7N- (C_2-C_4 알킬) (이때, Y는 헤테로사이클이다)에서 선택된 것이다.

[0068] 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, A는 A는 $R^{14}XN$-을 가지는 선택적으로 치환된 헤테로사이클이고, 이때 R^{14} 및 X는 부착된 산소에서 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐에서 선택된 헤테로사이클을 함께 형성하며, 이때 헤테로사이클은 상기에서 정의된 바의 R^{10}, R^{12}, R^6R^7N-, 또는R^6R^7N-(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된다.

[0069] 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 4번 위치에 하이드록시, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시를 포함하는 알콕시, (C_1-C_4 알콕시)카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐, (하이드록시(C_2-C_4 알킬옥시))-(C_2-C_4알킬)을 포함하는 하이드록시알킬옥시알킬, R^6R^7N-, R^6R^7N- (C_1-C_4 알킬)을 포함하는 R^6R^7N-알킬, 디페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬) 또는 피페리딘-1-일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0070] 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3의 화합물에서, R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 4번 위치에 C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, α- 메틸벤질, 및 이와 유사한 것들, N-(C_1-C_5 알킬)아세타미드-2-일을 포함하는 N-알킬아세타미드-2-일, N-(C_3-C_8사이클로알킬)아세타미드-2-일을 포함하는 N-(사이클로알킬) 아세타미드-2-일, R^6R^7N-, R^6 $R^{7'}N$-, 또는 (C_1-C_4 알콕시)카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

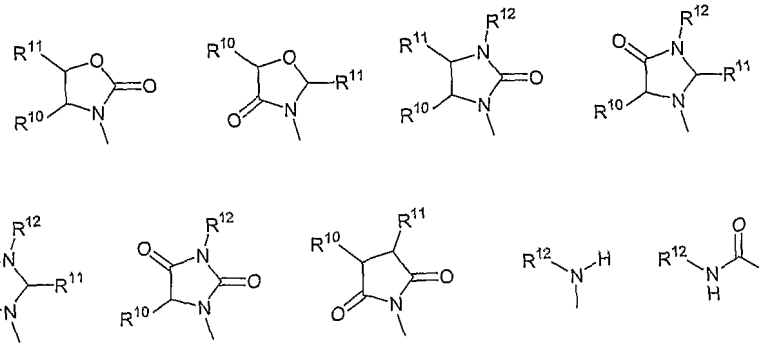
[0071] 화학식 1, 2, 3의 예시적인 화합물에서 A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노인데, 이때 R^{14} 및 X는 4번 위치에서 (C_1-C_4 알킬)을 포함하는 알킬, 헤테로사이클일(C_1-C4 알킬)로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0072] 화학식 1, 2, 3의 예시적인 화합물에서 A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노인데, 이때 R^{14} 및 X는 4번 위치에서 피페라지닐(C_1-C_4 알킬), 피페라지닐(C_1-C_4 알킬), 또는 피롤리디닐(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된 피페리디닐을 함께 형성한다.

[0073] 화학식 1, 2, 3의 예시적인 화합물에서 A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노인데, 이때 R^{14} 및 X는 4번 위치에서 C_1-C_4 알킬을 포함하는 알킬, 아릴, 또는 아릴(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된 호모피페리디닐을 함께 형성한다.

[0074] 화학식 1, 2, 3의 예시적인 화합물에서 A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노인데, 이때 R^{14} 및 X는 부착된 질소원자와 함께 피롤리디노닐, 2-(피롤리디닐-1-일 메틸)피롤리딘-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일에서 선택된 헤테로사이클을 형성한다.

[0075] 화학식 1, 2, 3의 화합물의 다른 측면에서, R^3은 다음에서 선택되며,

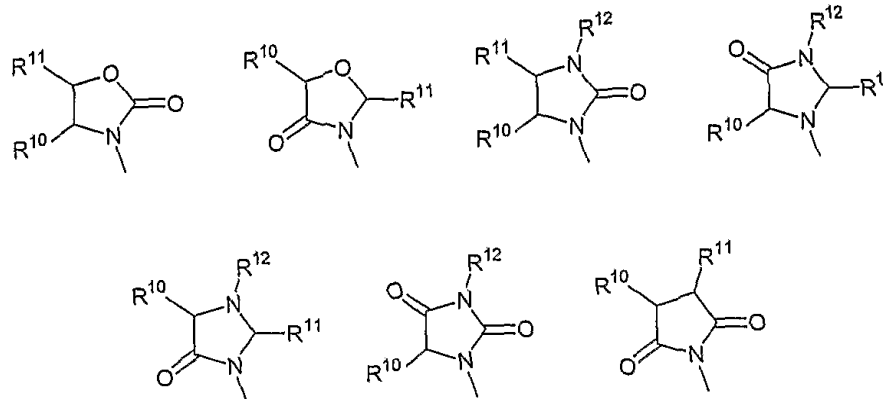


[0076]

[0077] 이때 R^{10} 및 R^{11}은 수소, C_1-C_6 알킬을 포함하는 선택적으로 치환된 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐을 포함하는 알콕시알킬, C_1-C_5 알킬카르보닐옥시를 포함하는 알킬카르보닐옥시, 선택적으로 치환된 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, 아릴(C_1-C_4 알킬옥시)를 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 아릴(C_1- C_4 알킬카르보닐옥시)를 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬카르보닐옥시, 디페닐메톡시, 그리고 트리페닐메톡시에서 각각 독립적으로 선택되며; 그리고

[0078] R^{12}는 수소, C_1-C_6 알킬을 포함하는 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬을 포함하는 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐, 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴오일에서 선택된다.

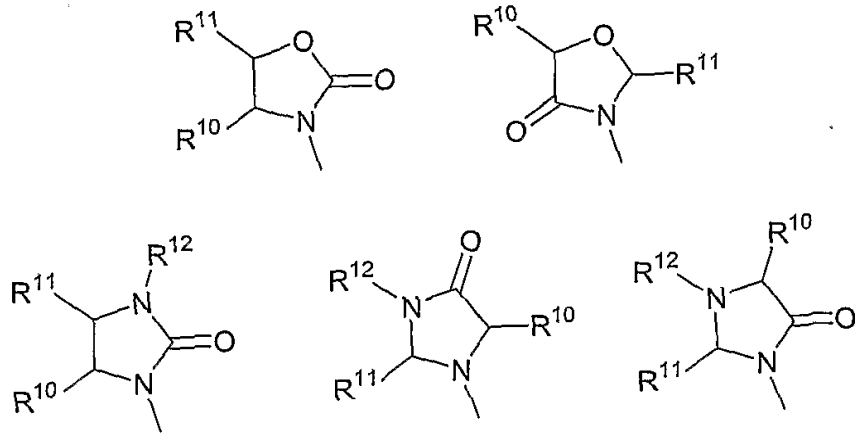
[0079] 또 다른 측면에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 R^3은 다음의 구조에서 선택되며,



[0080]

[0081] 이때 R^{10}, R^{11}, R^{12}는 여기에서 정의된 바와 같다.

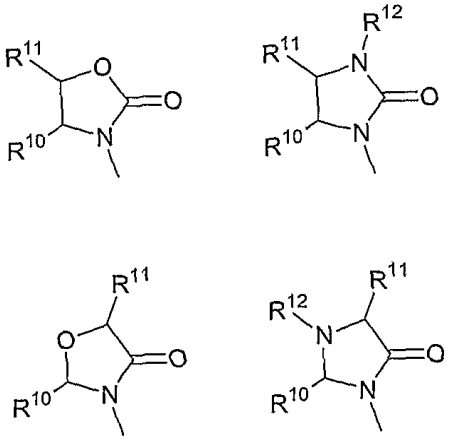
[0082] 또 다른 측면에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 R^3은 다음의 구조에서 선택되며,



[0083]

[0084] 이때 R^{10}, R^{11}, R^{12}는 여기에서 정의된 바와 같다.

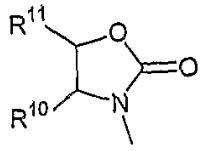
[0085] 또 다른 측면에서 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 R^3은 다음의 구조에서 선택되며,



[0086]

[0087] 이때 R^{10}, R^{11}, R^{12}는 여기에서 정의된 바와 같다.

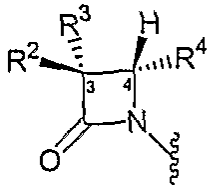
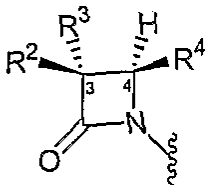
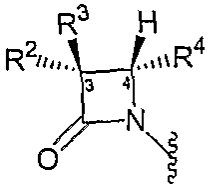
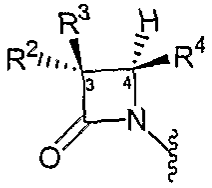
[0088] 여기에서 설명하는 본 발명의 구체예, 측면 및 변이들이 모든 가능한 수단을 통하여 복합되어 추가 구체예, 측면 및 변이를 정의할 수 있다. 예를 들면, 또 다른 측면에서, 화학식 1, 2, 3에서 A는 $R^{14}XN$-을 가지는 이치환된 아미노이며, 이때 R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 위치 4에서 C_1 -C_4 알킬을 포함하는 알킬 또는 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환되며; R^3은 다음의 구조를 가진다;



[0089]

[0090] 이때 R^{10}, R^{11}은 여기에서 정의된 바와 같다.

[0091] 여기에서 설명하는 화합물에는 탄소 위치 3과 4에 비대칭 탄소를 포함하는 아제티디논 코어 구조를 가지고 있어 다음에서 설명하는 것과 같이 4개의 입체이성질체를 만든다:

[0092]

[0093] 여기에서 설명하는 바와 같은 화합물은 단일 편좌우이성체, 라세미체 혼합물, 또는 다양한 편좌우이성체로 존재할 수도 있다. 일부 경우에, 입체 이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 이용될 수 있으며, 다른 경우에는 다른 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물이 이용될 수도 있다. 일부 구체예에서, 단일 입체이성질체로 (3*S*, 4*R*)-편좌우 입체이성질체 모양을 가지는 아제티디논 코어 구조를 가지는 것으로 설명된다.

[0094] R^1을 가지는 α-탄소는 키랄이 될 수 있다는 것이다. 또한, R^1, R^2, R^3, R^4, A에서 선택된 기에도 키랄 중심이 포함될 수 있다. 예를 들면, R^3이 4-치환된 옥사졸리딘-2-온-3-일이 되는 경우 그 고리에서 4번 위치가 비대칭이 된다. 또한, R^3이 2,5-이치환된 옥사졸리딘-4-온-3-일 또는 1,2,5-삼치환된 이미다졸리딘-4-온-3-일의 경우 그 고리의 2번과 5번 탄소가 각각 비대칭이다. 마지막으로, R^3이 숙시니미도이고, R^{14}와 R^{15} 중 하나가 수소가 되면, 수소가 아닌 치환체를 가지는 탄소 또한 비대칭이 된다. 따라서, 추가 입체이성체는 집합적으로 화학식 1, 2, 또는 3으로 나타낼 수 있다. 모든 입체이성질체의 복합 순도를 보유하는 화합물들이 본 발명에서 고려될 수 있으나, 대부분의 경우에 상기에서 설명하는 키랄 중심중 최소 하나는 여기에서 설명하는 화합물의 단일 절대 모양(single absolute configuration)을 가진다. 예시적으로 여기에서 설명된 화합물은 (α*R*,3*S*,4*R*) 절대 모양 또는 (α*S*,3*S*,4*R*) 절대 모양을 가진다.

[0095] 여기에서 설명하는 화합물의 구체예에는 화학식 1, 2, 또는 3의 화합물 군들을 포함하는데, 이때

[0096] A는 R^5O-이고;

[0097] A는 R^5O-이고, R^5는 C_1-C_6 알킬이고;

[0098] A는 R^5O-이고, R^5는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이고;

[0099] A는 XNH-의 일치환된 아미노이고;

[0100] A는 $R^{14}XN$-의 이치환된 아미노이고;

[0101] A는 XNH- 또는 $R^{14}XN$이고, 이때 X는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이며;

[0102] A는 XNH- 또는 $R^{14}XN$이고, 이때 X는 R^6R^7N-(C_1-C_4 알킬)이고;

[0103] A는 XNH- 또는 $R^{14}XN$이고, 이때 X는 R^6R^7N-(C_1-C_4 알킬)이고, R^6과 R^7은 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성한다;

[0104] A는 $R^{14}XN$이고, 이때 R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성한다;

[0105] A는 $R^{14}XN$이고, R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하고, 이때 헤테로사이클은 선택적으로 치환

된 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된다;

[0106] A는 $R^{14}XN$이고, 이때 R^{14} 및 X는 부착된 질소와 함께 피페리디닐을 형성하며, 피페리디닐은 4번 위치에서 피페리디닐(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 헤테로사이클일(C_1-C4 알킬), 피페리디닐(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환된다;

[0107] A는 XNH- 또는 $R^{14}XN$-이며, 이때 X는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이며;

[0108] A는 XNH- 또는 $R^{14}XN$-이며, X는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이며, 아릴은 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0109] R^1은 수소이고;

[0110] R^1은 C_1-C_6 알킬이며;

[0111] R^1은 C_1-C_2 알킬이며;

[0112] R^2는 수소이고;

[0113] R^2는 C_1-C_2 알킬이며;

[0114] R^2는 메틸이며;

[0115] R^2는 메틸티오이고;

[0116] R^2는 시아노이고;

[0117] R^3은 4-치환된 옥사졸리딘-2-온-3-일이고;

[0118] R^3은 4,5-이치환된 옥사졸리딘-2-온-3-일이고;

[0119] R^3은 2-치환된 옥사졸리딘-4-온-3-일이고;

[0120] R^3은 2-치환된 이미다졸리딘-4-온-3-일이며;

[0121] R^3은 1,2-이치환된 이미다졸리딘-4-온-3-일이며;

[0122] R^3은 5-치환된 이미다졸리딘-2-온-1-일이며;

[0123] R^3은 4,5-이치환된 이미다졸리딘-4-온-1-일이며;

[0124] R^4는 선택적으로 치환된 2-아릴에트-1-일이며;

[0125] R^4는 선택적으로 치환된 2-아릴에텐-1-일이며;

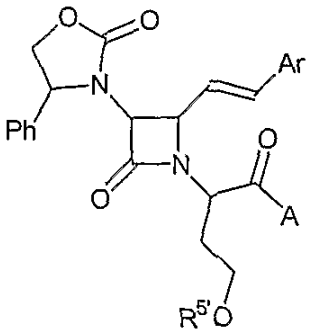
[0126] $R^{5'}$는 C_1-C_6 알킬이며;

[0127] $R^{5'}$는 선택적으로 치환된 아릴(C_1-C_4 알킬)이다;

[0128] 여기에서 설명하는 구체예에는 화학식 2의 화합물 종류가 포함되는데, 이때 A, R^5, X, R^{14}, R^1, R^2, R^3, R^4는 상기에서 정의한 바와 같고, 아릴은 페닐, 치환된 페닐, 또는 4-치환된 페닐이 된다.

[0129] 상기에서 설명하는 화합물의 종류를 복합하여 추가 예시적인 종류를 만들 수 있다는 것을 인지할 것이다. 상기에서 설명하는 화합물의 복합물 또한 본원 발명에 속한다.

[0130] 화합물의 추가 예시는 다음에서 설명된다:



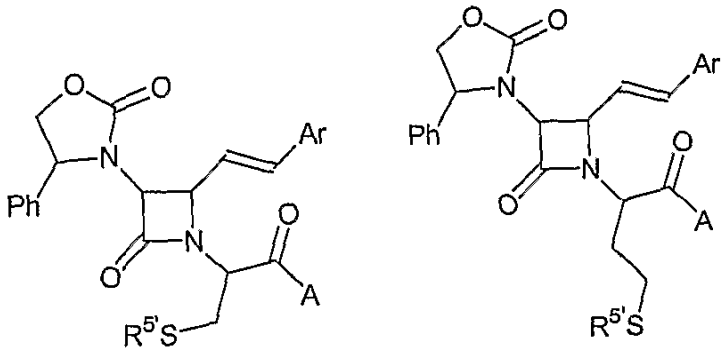
[0131]

[0132] 이때 Ar은 선택적으로-치환된 페닐, 선택적으로-치환된 피리디닐, 선택적으로-치환된 퓨릴, 또는 선택적으로-치환된 티에닐이고;

[0133] A는 질소 위치에 부착된 질소-함유 헤테로사이클로서, 이는 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환되며;

[0134] $R^{5'}$는 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬이다.

[0135] 화합물의 추가 예시는 다음에서 설명된다:



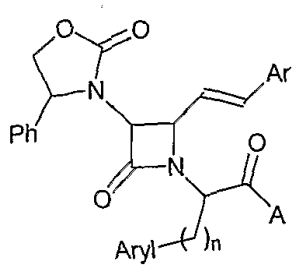
[0136]

[0137] 이때 Ar은 선택적으로-치환된 페닐, 선택적으로-치환된 피리디닐, 선택적으로-치환된 퓨릴, 또는 선택적으로-치환된 티에닐이고;

[0138] A는 질소 위치에 부착된 질소-함유 헤테로사이클로서, 이는 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환되며;

[0139] $R^{5'}$는 아릴(C_1-C_4 알킬)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴알킬이다.

[0140] 화합물의 추가 예시는 다음에서 설명된다:



[0141]

[0142] 이때 Ar은 선택적으로-치환된 페닐, 선택적으로-치환된 피리디닐, 선택적으로-치환된 퓨릴, 또는 선택적으로-치환된 티에닐이고;

[0143] A는 질소 위치에 부착된 질소-함유 헤테로사이클로서, 이는 헤테로사이클일(C_1-C_4 알킬)로 선택적으로 치환되며;

[0144] n은 1, 2, 또는 3이고; 그리고 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 나프틸이다.

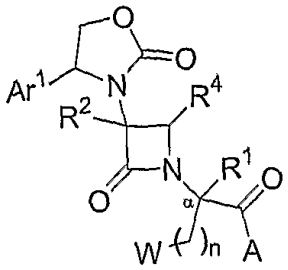
[0145] 또 다른 구체예에서, 여기에서 설명하는 화합물에는 기본적인 아미노기를 포함한다. 이와 같은 아민은 다양한 유기 및 무기산과 함께 염을 형성하여 제약학적으로 수용가능한 산염을 형성한다. 여기에서 설명하는 화학식의 화합물이 고형이기보다 오일형태인 경우에 고형인 첨가염을 형성하는 화합물이 취급이 용이하고 여기에서 설명하는 화합물의 투여도 용이할 것임을 인지할 것이다.

[0146] 이와 같은 염을 형성하는데 흔히 이용되는 산은 염산, 브롬산, 요오드산, 활상, 인산 및 이와 유사한 무기산과 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브롬페닐술폰산, 카르본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 및 이와 유사한 유기산이다. 이와 같은 약리학적으로 수용가능한 염의 예로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설피트, 바이설피트, 포스페이트, 모노하이드로포스페이트, 디하이드로포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 퀩타노에이트, 프로피오레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 퓨마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오네이트, 헥시네-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타트타레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2- 술포네이트, 만델레이트 및 이와 유사한 것들이다. 바람직한 약리학적으로 수용가능한 염은 염산, 트리플로오르아세트산, 말레산 또는 퓨마르산으로 형성된 것들이다.

[0147] 여기에서 설명하는 화합물은 바소프레신 V_{1a}, V_{1b}, V_2 수용체들의 길항작용을 위한 방법에 유용하다. 이와 같은 길항작용은 포유류에서 이들 수용체에 연관된 다양한 질환 및 질병을 치료하는데 유용하다. 설명하면, 여기에서 설명되는 화합물을 투여하여 치료될 수 있는 포유류는 사람이다.

[0148] 또 다른 구체예에서 혈관 뇌 장벽을 통화하는 화합물들을 설명한다. 혈관 뇌 장벽을 통과하는 화합물은 바소프레신 길항작용에 반응하는 다양한 질병 상태를 치료하는데 더욱 광범위한 용도를 가질 수 있을 것으로 이해할 수 있다. 예를 들면, 우울증에서 현재 인지되는 별개의 서브타입들이 있다.

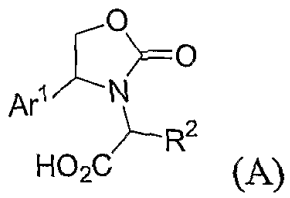
[0149] 다른 구체예에서, 화학식 1, 2 또는 3의 화합물을 제조하는 과정을 설명한다. 한 측면에서 다음의 화학식을 가지는 화합물을 제조하는 과정을 설명한다;

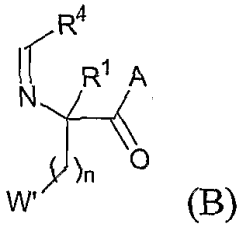
[0150] 

[0151] 이때 W는 다양한 구체예에서 설명한 것과 같은 $QR^{5'}$ 또는 아릴이며;

[0152] Ar^1은 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며; 그리고 R^1, R^2, R^4, n, 및 A는 다양한 구체예에서 설명한 것과 같다.

[0153] 상기 방법에는 하기 화학식의 화합물(A)와 하기 화합물(B)를 반응하는 단계가 포함된다:

[0154] 

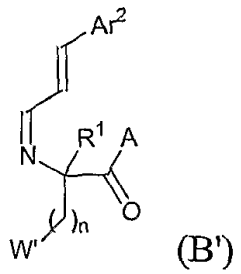


(B)

[0155]

[0156] 이때 W는 상기 다양한 구체예에서 설명한 $-QR^{5'}$ 또는 아릴이며; 또는

[0157] W는 보호된 형태의 QR^5 또는 아릴로 보호가 해제되거나 또는 $-QR^5$ 또는 아릴로 전환될 수 있다. 한 공정의 측면에서 Q가 산소이면, n은 2이다. 한가지 변환에서, 상기 화학식의 화합물, 이때 R^4는 선택적으로 치환된 아릴에테닐인 화합물을 준비하는 과정을 설명한다. 이 과정에는 화학식 A의 화합물과 화합물(B)를 반응시키는 단계가 포함된다:



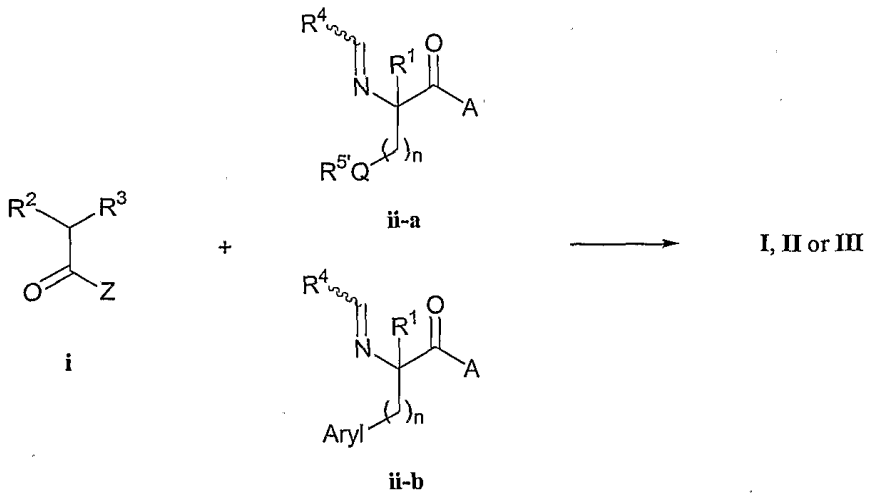
(B')

[0158]

[0159] 이때 W는 다양한 구체예에서 설명된 $-QR^{5'}$ 또는 아릴이며; 또는 보호된 형태의 QR^5 또는 아릴로 보호가 해제되거나 또는 $-QR^5$ 또는 아릴로 전환될 수 있다. 한 구체예에서 Q는 산소인 경우, n은 2이다.

[0160] 일반적으로, 2-(아제티디논-1-일)아세트산 에스테르 및 아미드, 이의 유사체와 유도체는 당업자에 공지된 합성 방법뿐만 아니라 여기에서 설명하는 다양한 방법에 의해 만들 수 있다. 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 2-(아제티디논-1-일)알카네디논산 에스테르는 적절하게 치환된 아세트산 유도체(i)와 이민 에스테르(ii)를 합성 과정 I에서 설명하는 것과 같이 적절하게 선택된 용매에 염기로 처리하여 2+2 사이클로에티션(cycloaddition)을 통하여 수득할 수 있고, 이때 Z는 하이드록시 또는 이탈기가 되며, n, A, R^1, R^2 , R^3, R^4는 상기에서 설명하는 것과 같다. 여기에서 “이탈기”는 활성화된 탄소원자 상에 존재하는 할로겐, 아실옥시, 벤조일옥시 및 이와 유사한 치환체를 말하는 것으로 친핵기에 의해 치환될 수 있다. 합성 과정 I에서 설명하는 화합물은 에스테르, 티오에스테르 또는 아미드 모이어티를 가지는 이민(ii)에 적용할 수도 있다.

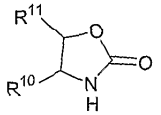
[0161] 합성 과정 I



[0162]

[0163] 적절한 이민의 제조(ii), 필요한 아세틸 할로겐화물 또는 무수물의 예시 화합물의 제조(i), 그리고 사이클로추가(cycloaddition) 과정은 U.S. 특허 4,665,171 및 4,751,299에서 설명하고 있으며, 그 내용을 참고문헌으로 첨부한다. 화합물(ii-a)에서 Q가 황이거나 이의 설포옥시드 또는 설폰과 같은 산화된 형태인 경우에, 특정 반응 조건이 양립될 수 없을 수도 있다는 것을 인지할 것이다. 이와 같은 경우에 있어서, 적절하게 선별된 보호기를 이용하여 황의 원하지 않는 반응을 차단시킬 수도 있을 것이다. 황 보호기의 예로는 Greene & Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis," 2d Ed., John Wiley &Sons, New York, 1991에서 설명하고 있는데, 이는 참고문헌으로 첨부한다.

[0164] 한 가지 예시가능한 변이로, R^3은 4-치환된 옥사졸리딘-2-온-3-일 또는 1,4,5-삼치환된 이미다졸리딘-2-온-3-일이다. R^3이 4-치환된 옥사졸리딘-2-온-3-일 또는 1,4,5-삼치환된 이미다졸리딘-2-온-3-일이 되는 것을 요구하는 화학식 1, 2, 3의 화합물들은 이에 상응하는 (4-치환된 옥사졸리딘-2-온-3-일) 또는 (1,4,5-삼치환된 이미다졸리딘-2-온-3-일)아세틸 할로겐화물 또는 무수물로부터 만들 수 있다. 산 할로겐화물 또는 무수물은 시판되는 적절하게 치환된 글리신에서 이용할 수 있다. 글리신은 우선 카르바메이트로 전환되고 환원되어 이에 상응하는 알코올을 제공한다. 알코올이 고리화되어 4-치환된 옥사졸리딘-2-온이 되고, 이는 할로아세트산 에스테르에 의해 N-알킬화된다. 에스테르가 가수분해되고, 생성된 산은 아세틸 할로겐화물 또는 무수물(i)로 전환된다. 합성 과정 및 여기에서 설명되는 연속 합성 과정에 포함되는 옥사졸리디논의 예에는 다음의 시판되는 화합물들도 포함된다.

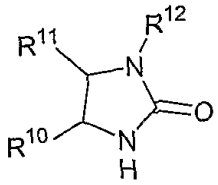


R^{10}	R^{11}
(4R)-methyl	(5S)-phenyl
(4R)-methyl	diphenyl
(4S)-phenyl	(5R)-phenyl
(4S)-phenyl	diphenyl
(4S)-benzyl	dimethyl
(4S)-tert-butyl	diphenyl
(4R)-benzyl	H
(4R)-isopropyl	H

R^{10}	R^{11}
(4S)-methyl	(5R)-phenyl
(4R)-phenyl	(5S)-phenyl
(4S)-tert-butyl	H
(4S)-1H-indol-3-ylmethyl	H
(4S)-benzyl	H
(4S)-diphenylmethyl	H
(4S)-isopropyl	H

[0165]

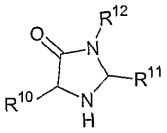
[0166] 합성 과정 및 여기에서 설명되는 연속 합성 과정에 포함되는 이미다졸리디논 및 이미다졸리디온의 예에는 다음의 시판되는 화합물들도 포함된다.



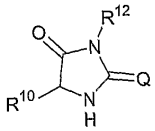
[0167]

R^{10}	R^{11}	R^{12}
H	H	2-methoxyphenyl
H	H	4-methoxyphenyl
H	H	2-methylphenyl
H	H	3-methylphenyl
H	H	4-methylphenyl

R^{10}	R^{11}	R^{12}
H	H	acetyl
H	H	phenyl
(4S)-phenyl	(5R)-methyl	methyl
H	H	methyl
H	H	tert-butyl



R^{10}	R^{11}	R^{12}
	(2S)-tert-butyl	(5S)-benzyl
(5S)-benzyl	dimethyl	methyl
H	(2R)-tert-butyl	methyl



R^{10}	R^{12}	Q
methyl	phenyl	S

[0168]

[0169] 또 다른 예시적인 변이에서, R^3은 2,5-이치환된 옥사졸리딘-4-온-3-일 또는 1,2,5-삼치환된 이미다졸리딘-4-온-3-일이다. R^3이 2,5-이치환된 옥사졸리딘-4-온-3-일 또는 1,2,5- 삼치환된 이미다졸리딘-4-온-3-일이 되는 것을 요구하는 화학식 1, 2, 3의 화합물들은 각각 이들 상응하는 (2,5-이치환된 옥사졸리딘-4-온-3-일) 또는 (1,2,5-삼치환된 이미다졸리딘-4-온-3-일)아세틸 염화물 또는 무수물로부터 준비한다. 이들 시약들을 준비하는데 유용한 반응 조건들은 U.S. 특허 4,772,694에서 설명하고 있으며, 참고문헌으로 첨부한다. 간략하게 설명하면, 요구된 옥사졸리디논 또는 이미다졸리디논은 각각 α-하이드록시산 또는 α-아미노산으로부터 각각 얻을 수 있다. 이미다졸론은 α-아미노산, (R^{11})-$CH(NH_2)CO_2H$을 아미노-보호된 아미드로 전환시키고, 아미드를 산 존재하에 알데히드 (R^{10})-CHO로 응축시키면 3-보호된 이미다졸리딘-4-온(이때, R^{10} 및 R^{11}은 상기에서 정의한 바와 같다)을 형성한다. 1-위치는 적절한 시약으로 기능화시켜, R^{12} 및 3-위치가 탈보호되게 하고, 이때 R^{12}는 상기에서 정의한 바와 같다. 이미다졸리딘-4-온 고리를 할로아세트산 에스테르로 알킬화시키고, 에스테르를 탈에스테르화시키고, 생성된 아세트산은 원하는 산 할로겐화물 또는 무수물(i)로 전환된다. 요구된 옥사졸리디논은 이에 상응하는 α-하이드록시산, (R^{11})-$CH(OH)CO_2H$으로부터 유사한 방법으로 만들 수 있다.

[0170] 다른 예시가능한 변이에서, R^3은 숙시니미도이다. R^3이 숙시니미도이어야 하는 화학식 1, 2, 3의 화합물은 이에 상응하는 2-(숙시니미도)아세틸 할로겐화물 또는 무수물로부터 만들 수 있다. 이들 물질을 준비하는 화학은 U.S. 특허 4,734,498에서 설명하고 있으며 이를 참고문헌으로 첨부한다. 간략하게 설명하면 이들 물질들은 타르타르산으로부터 수득되거나 또는 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 수소인 경우에는 말산으로부터 수득된다. 타르타르산은 아실되거나 또는 O-알킬화되며, 상응하는 디아실 또는 디-O-알킬 타르타르산은 산 무수물로 처리하여 숙신산 무수물을 만들고, 이 숙신산 무수물과 글리신 에스테르를 반응시켜 우선 비-고리형 하프 아미드 에스테르를 만들고,

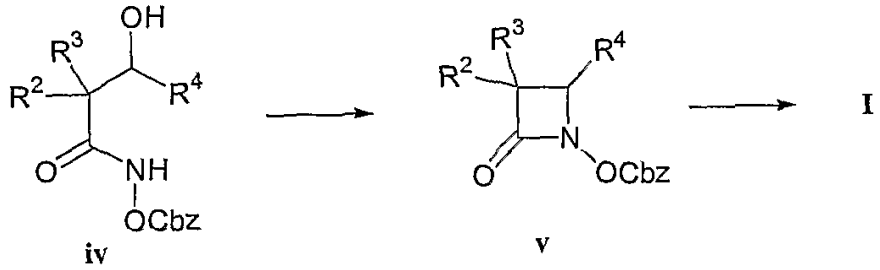
이를 고리화시켜, 3,4-이치환된 숙신이미도아세트산 에스테르로 만든다. 에스테르기는 탈에스테르화시키고, 생성된 산은 상응하는 산 할로겐화물 또는 무수물(i)로 전환시킨다. 모노-치환된 숙신이미도 아세틸 할로겐화물 또는 무수물은 상기에서 설명한 바와 같이 숙신산 무수물 형성과 숙시니미도 형성을 통하여 말산으로부터 수득할 수 있다. 또 다른 예시적인 변이에서, R^3은 N-치환된 아민 또는 N-치환된 우레아이다. R^3이 N-치환된 아민 또는 N-치환된 우레아가 되어야 하는 화학식 1, 2, 3의 이들 화합물들은 이에 상응하는 프탈이미도 보호된 3-아미노 유사체로부터 만들 수 있다. 프탈이미도 보호기는 통상의 과정을 통하여 제거될 수 있는데, 예를 들면, 하이드라진으로 처리하는 방법이 있다. 일단 유리되면, 아민은 다양한 알킬 및 사이클로알킬 할로겐화물 및 황화물 예를 들면, 요오드메틸, 이소프로필브로마이드, 디에틸설페이트, 사이클로프로필메틸브로마이드, 사이클로펜틸 요오드 등의 임의의 것으로 알킬화될 수 있다. 이와 같은 아민은 산 할로겐화물, 산 무수물, 이소시아네티이트, 이소티오시아네이트 예를 들면, 염화아세틸, 프로피오네이트 무수물, 메틸이소시아네이트, 3-트리플로오르메틸페닐이소티오시아네이트 및 이와 유사한 것들이 된다.

[0171] 합성 과정 I에서 이용된 염기에는 지방족 4차 아민 예를 들면, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 고리형 4차 아민 예를 들면 N-메틸피페리딘 및 N-메틸몰포린, 방향족 아민 예를 들면 피리딘, 루티딘 및 1,8-디아자바이사이클로[5,4,0]운덱-7-엔(DBU)과 같은 다른 유기 염기가 포함된다.

[0172] 합성 과정 I에서 설명하는 것과 같은 반응에 유용한 용매에는 디옥산, 테트라하이드로퓨한, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 클로로포름, 탄소 테트라클로라이드, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸 설폭시드 및 N,N-디메틸포름아미드를 포함한다. 여기에서 설명한 공정에 따라 상기 언급된 각 키랄 중심에서 원하는 모양을 선택함으로써 이들 화합물들의 임의 바람직한 입체 화학적 형태를 만들 수 있다. 이와 같은 선별은 광학적으로 순수한 출발물질을 이용하거나 또는 표준 기술을 이용하여 합성하는 동안에 편리한 시간에 광학적 이성질체 혼합물을 분리하여 실행할 수 있다.

[0173] 아제티디논 고리는 R^2, R^3, R^4, 또는 R^1-치환된 N-알켄디온산 또는 알콕시알카논산 모이어티를 부족하게 하여 만들 수 있으나, 화학식 1, 2, 3의 화합물에 설명되는 기들로 화학적 변환을 통하여 만들어질 수 있는 치환체들이 포함될 수 있다. 일반적으로, 아제티디논은 과정 II에서 설명한 것과 같이 아실하이드록시메이트(iv)의 고리화 반응과 같은 N-C(4) 고리형성을 통하여 만들 수 있으며, 화학식 1의 화합물 이때 R^1, R^2, R^3, R^4, A는 상기에서 정의한 바와 같다(Mattingly et al. in J Am. Chem. Soc. (1979), 101, 3983 and Accts. Chem. Res. (1986), 19, 49). 다른 하이드록사메이트 예를 들면, 알킬하이드록사메이트, 아릴 하이드록사메이트 및 이와 유사한 것들이 고리화 반응을 실행하는데 적절하다.

[0174] 합성 과정 II

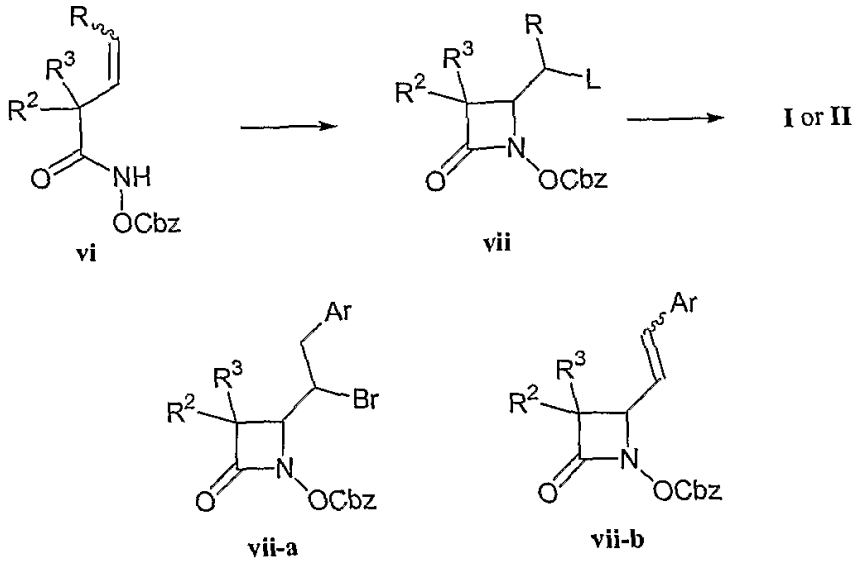
[0175] 

[0176] 통상의 과정을 이용하여 R^1-치환된 아미노산 이민을 도입하기 위해 아실옥시아제티디논의 화학적 변환으로 예를 들면, 화학식 1, 2, 3의 화합물을 제공할 수 있다.

[0177] 화학식 1, 2, 3의 화합물로 될 수 있는 중간 생성물 아제티디논을 만들기 위한 또 다른 고리화 반응은 합성 과정 III에서 설명한 것과 같이, 아실하이드록사메이트(vi)의 산화성 고리형성에 의해 중간생성물 아제티니논이 될 수 있으며, 화학식 1의 화합물(이때, R^2 및 R^3은 상기 정의한 것과 같고, L은 할로겐화물과 같은 이탈기이며, 공정은 Rajendra and Miller in J. Org. Chem. (1987), 52, 4471 and Tetrahedron Lett. (1985), 26, 5385에서 설명한 것에 따름, 참고문헌으로 첨부됨)에 대해 설명한다. 과정 III의 R는 상기에서 정의한 바와 같이 연속 변환 시에 R^4를 제공하기 위해 선택된 알킬 또는 아릴 모이어티를 나타낸다. 예를 들면, R은 $ArCH_2$-이 될 수 있으며, 이때 Ar은 (vii-a)에서 볼 수 있는 것과 같이 선택적으로 치환된 아릴기이고, HBr의 산화성 제거에 의해

원하는 R^4를 제공할 수 있는데 예를 들면, (vii-b)에서의 스티릴기를 제공할 수 있다. R에서 R^4로의 합성은 고리화에 연속하여 반드시 실행될 필요는 없으며, 화학식 1, 2, 3의 화합물의 합성에서 다른 단계들 후에 편리한 시점에 실행될 수도 있다는 것을 이해할 것이다. 고리형성 반응(cyclization)을 위해 알킬하이드록사메이트, 아릴하이드록사메이트와 같이 아실하이드록사메이트도 적절할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

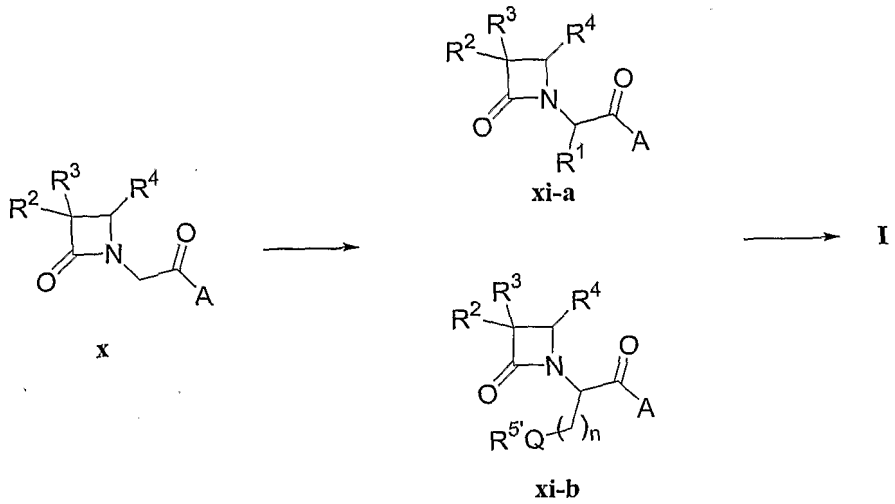
[0178] 합성 과정 III



[0179]

[0180] 다른 중간 생성물 예를 들면, 아제티디노닐 아세트산 유도체(x)를 합성 과정 IV에서 화학식 1의 화합물 합성에서 설명하는 것과 같이, 화학식 1, 2, 3의 화합물로 전환시킬 수도 있으며 화학식 1의 화합물(이때 R^1, R^2, R^3, R^4, A, n은 상기에서 정의한 바와 같다)에 대해 설명한다. 화학식 1의 화합물의 경우, (x) 음이온의 알킬화반응에 의해 R^1 모이어티 및 카르복실산 유도체 R^5'-Q-$(CH_2)_n$-를 도입시킬 수 있다.

[0181] 합성 과정 IV



[0182]

[0183] 아세트산 유도체(x)에 프로톤을 떼어내고, R^1-Z(이때 Z는 이탈기이며)에 상응하는 알킬 할로겐화물로 연속하여 알킬화시켜 중간 생성물(xi-a)을 제공한다. 설명하면, (xi-a)의 음이온은 Z'-$(CH_2)_n$QR^5 (이때 Z'는 이탈기이며)으로 알킬화시켜 화학식 1의 화합물을 제공한다.

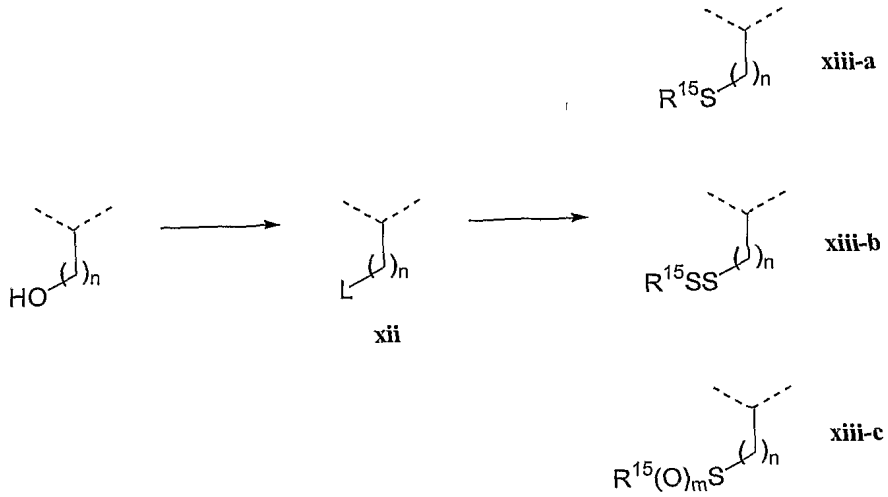
[0184] 2-(3,4-이치환된 아제티딘-2-온-1-일)아세트산 유도체(x) 또는 (xi)를 적절한 용매, 예를 들면 테트라하이드로

퓨란, 디옥산 또는 디에틸 에테르와 같은 용매로 만든 용액을 비-친핵성 염기로 처리하여 각 (x) 또는 (xi)의 음이온을 생성하게 한다. 이와 같은 변형에 적절한 염기에는 디이소프로필아미드 리튬, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘아미드 리튬, 또는 비스(트리메틸실릴)아미드 리튬이 포함된다. 그 다음 음이온을 적절한 친전자기와 반응시켜 원하는 화합물을 제공합니다. 아릴-$(CH_2)_n$-Z로 나타낼 수 있는 예시적인 친전자기로 이에 상응하는 화합물을 제공한다.

[0185] 전술한 합성 과정은 여기에서 설명하는 화합물의 제조에 일반적으로 사용되는데, 예를 들면 세린, 호모세린, 시스테인, 호모시스테인, 페닐알라닌, 호모페닐알라닌, 및 이의 동사체를 포함하나 이에 국한시키지는 않는다. 또한, 이와 같은 동일한 합성을 이용하여 이들의 유사체 및 유도체를 준비할 수도 있는데, 예를 들면, 티로신 tyrosine 유사체, 나프틸 및 치환된 나프틸 유사체, 황을 포함하는 화합물의 산화물, 황을 포함하는 화합물의 이황화물, 황을 포함하는 화합물의 산화된 이황화 화합물을 만들 수도 있다.

[0186] 또는, 이황화합물은 세린 및 호모세린 화합물로부터 말단 하이드록실기를 할로, 알킬 또는 아릴설포닐, 아실옥시 및 이와 유사한 이탈기로 전환시켜, 과정 V에서 볼 수 있는 바와 같은 화학식 1 또는 2의 화합물을 준비할 수 있으며, 예시적으로 화학식 1의 화합물을 설명한다.

[0187] 합성 과정 5



[0188]

[0189] 통상의 공정을 이용하여 세린 및 호모세린 화합물들은 화학식 (xii)의 화합물(이때 L은 이탈기이다)로 전환될 수 있다. 황화물 음이온, 이황화물 음이온, 설폭시드 음이온 또는 설포닐 음이온으로 처리하여 화합물(xii)을 화합물(xiii)로 전환시킬 수 있는데, 이때 R^{15}는 여기에서 정의한 바와 같고, m은 1 또는 2이다. 화합물(xiii)을 준비하는데 있어서 이탈기 L를 대체하기 위해 설포닐티오를 포함하는 다른 친핵기를 이용할 수도 있다.

[0190] 또는 여기에서 설명하는 티오에테르 또는 이황화물을 페록시계 산화물질과 같은 산화 물질로 처리하여 통상적으로 처리함으로써 산화된 황 원자를 합성할 수도 있다. 일반적으로 산화 물질에는 과산화수소, 과산화물, 퍼옥시산 및 이와 유사한 것들이 포함된다. 이황화물 산화반응의 경우에, 두 개 황 원자중 하나만이 산화반응을 할 수도 있다는 것을 이해할 것이다. 이와 같은 환경하에 전자-제공기가 더 강한 주변에 있는 황 원자가 선택적으로 산화될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0191] 합성 과정 I에서 설명한 것과 같이 준비된 화합물은 순수 부분입체이성체, 부분입체 이성체 혼합물 또는 라셈체가 될 수도 있다. 화합물의 실질적인 입체 화학적 조성물은 특정 반응 조건, 치환체의 조합, 입체화학 또는 이용되는 반응물질의 광학적 활성 등에 의해 구술될 수 있을 것이다. 부분입체이성질체 혼합물은 표준 방법에 따라 크로마토그래피 또는 분획 결정화 반응에 의해 분류되어 단일 부분입체이성질체를 제공할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0192] 특히, 합성 과정 II, III, IV에서 설명된 반응으로 R^1을 탄소에 새로운 키랄 센터를 만든다. 또 다른 합성 방법들을 설명하고 있는데, β-락탐 항생제를 준비하기 위한 치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)아세트산 에스테르 및 아미드의 구조 종류의 몇 가지 구성화합물의 합성이 포함된다. U.S. 특허 4,751,299.

[0193] 다음의 제조 방법 및 실시예는 여기에서 설명하는 화합물의 합성을 포함하는본 발명의 예시를 제공하나, 이와 같은 예시적인 제조 방법 및 실시예는 어떠한 방식으로건 본 발명을 제한하고자 함이 아니다. 다른 언급이 없는 한, 모든 반응은 실온에서 실시하며 모든 기화는 진공에서 실행한다. 하기에서 설명하는 모든 화합물은 자기 공명 스펙트로스코피(NMR) 및 스펙트럼 분석(MS)를 포함하는 표준 분석 기술을 이용하여 특정된다.

[0194] **실시예**

[0195] 여기에서 준비된 실시예는 정해진 구조에 상응하는 ^{1}H NMR 스펙트럼을 보여준다. 질량 스펙트럼 분석은 FAB^{+}을 이용하여 실시하고, 이에 상응하는 $(M+H)^{+}$ 모(parent) 이온을 관찰한다.

[0196] **실시예 1A. (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드.**

[0197] 1.0 당량의 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산 (Evans, U.S. 특허 4,665,171) 및 1.3 당량의 옥살일 클로라이드의 200 mL 디클로로메탄 용액을 무수 디메틸포름아미드 촉매량(85μL/ 아세트산 유도체 밀리 당량)으로 처리하면 활발한 가스가 생성된다. 45분 후에, 가스 발생이 모두 중지되면 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜, 2시간 동안 진공하에서 건조시키면 회백색 고체로 된 상기 제목의 화합물을 수득한다.

[0198] **실시예 1B. (4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드.**

[0199] 실시예 1A와 같이 준비하나, (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)을 대신하여 아세트산(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산을 이용한다(Evans & Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:3783 (1985)).

[0200] **실시예 1C. 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파노일 클로라이드.**

[0201] 실시예 3 A 화합물 1당량, 1.3 당량의 옥살일 클로라이드의 200 mL CH_2Cl_2 (150mL/g 프로파논산 유도체) 용액을 무수 DMF (85μL/mmole 프로파논산 유도체)의 촉매량으로 처리하면 활발하게 가스가 생성된다. 45분 후에, 가스 발생이 모두 중지되면 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜, 2시간 동안 진공하에서 건조시키면 회백색 고체로 된 상기 제목의 화합물을 수득한다.

[0202] **실시예 2A. 메틸 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세테이트.**

[0203] (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산 (1 g, 4.52 mmol) (Evans, U.S. 특허 4,665,171)의 20mL 무수 메탄올 용액을 5당량의 아세틸 클로라이드로 시간마다 처리하여 총 20 당량으로 처리하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 교반시켰다. MeOH로 기화 후에 수득된 잔유물을 30mL CH_2Cl_2에 다시 용해시키고, 50mL 포화 수용성 Na_2CO_3으로 처리하였다. 유기층을 기화시키고, 건조시키면($MgSO_4$), 무색 오일인 상기 화합물을 얻는다(1.001g, 94%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.37 (d, J=18.0 Hz, IH), 3.69 (s, 3H)$_5$ 4.13 (t, J=8.3 Hz, IH), 4.28 (d, J=18.0 Hz, IH), 4.69 (t, J=8.8 Hz$_5$ IH)$_5$ 5.04 (t, J=8.4 Hz, IH)$_5$ 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H).

[0204] **실시예 2B. 메틸 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파노에이트.**

[0205] 실시예 2 A(1 g, 4.25 mmol) 화합물의 10 mL 무수 THF 용액을 -78℃에서 4.68mL(4.68mmol) 1 M 비스(트리메틸실일)아미드 리튬 THF용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 - 70℃에서 1시간 동안 교반시키고, MeI(1.59 mL, 25.51 mmol)을 첨가한다. 아제티디논의 전환이 완료되는 시점에 반응은 포화 수용성 NH_4Cl으로 중단시키고, EtOAc와 물 사이에 분배한다. 유기층은 포와 수용성 이황화나트륨 및 포와 수용성 NaCl로 연속하여 세척한다. 생성된 유기층은 건조시키고($MgSO_4$), 기화시키면 백색 고체로 된 상기 제목의 화합물(부분이성질체 혼합물)을 얻는다(1.06g, 93%); ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.07/1.53 (d/d, J=7.5 Hz, 3H), 3.59/3.74 (s/s, 3H), 3.85/4.48 (q/q, J-7.5 Hz, IH), 4.10-4.14 (m, IH)$_5$ 4.60- 4.64/4.65-4.69 (m/m, IH)$_5$ 4.88-4.92/4.98-5.02 (m/m, IH), 7.24-7.40 (m, 5H).

[0206] **실시예 3A. 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로파논산.**

[0207] 실시예 2B (1 g, 4.01 mmol) 화합물의 35mL MeOH 용액에 0℃에서 14.3 mL (12.04 mmol)의 0.84 M LiOH 수용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 아제티디논의 가수분해가 완료되는 시점에 MeOH를 기화로 제거하고, 정제안된 잔유물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 포화 수용성 NaCl로 처리하였다. 생성된 유기층을

건조시키고($MgSO_4$), 기화시켜 백색 고체로 된 상기 제목의 화합물(라셈체 혼합물)을 얻는다(0.906g, 96%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.13/1.57 (d/d, J=7.5 Hz, 3H)$_5$ 3.75/4.50 (q/q, J=7.5 Hz, IH), 4.10-4.16 (m, IH), 4.62-4.72 (m, IH)$_5$ 4.92-5.03 (m, IH), 7.32-7.43 (m, 5H).

[0208] **실시예 4. 활성화된 에스테르 유도체로부터 아미드를 만드는 일반과정.**

[0209] **N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-(3-트리플로오르**메틸)벤질아미드.

[0210] N-벤질옥시카르보닐-L-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-N-하이드록시숙시니미드 에스테르 (1.95 g$_5$ 4.64 mmol, Advanced ChemTech)의 20 mL 건조 테트라하이드로퓨란 용액을 0.68 mL (4.74 mmol) 3-(트리플로오르메틸)벤질 아민으로 처리하였다. 완료시에(TLC$_5$ 60:40 헥산/에틸 아세테이트), 혼합물을 기화시키고, 생성된 오일은 디클로로메탄과 포화 중탄산나트륨염 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 기화시켜 백색 고체로 된 상기 제목의 화합물 2.23 g (정량적인 수득률)을 얻었다; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s$_5$ 9H)$_5$ 2.61 (dd, J=6.5 Hz, J=17.2 Hz$_5$ IH), 2.98 (dd, J=3.7 Hz, J=17.0 Hz, IH)$_5$ 4.41 (dd, J=5.9 Hz, J=15.3 Hz, IH), 4.50-4.57(m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.96-5.99 (m, IH), 6.95 (s, IH), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H)$_5$ 7.48-7.52 (m, 2H).

[0211] **실시예 5. tert-부틸 에스테르 가수분해를 위한 일반적인 과정.**

[0212] tert-부틸 에스테르 유도체 포름산 용액(일반적으로 10ml당 1g)을 실온에서 박층 크로마토그래피(디클로로메탄 95%/메탄올 5%)에 의해 더 이상의 에스테르가 감지되지 않을 때까지 교반시키고, 일반적인 반응 시간은 약 3시간이다. 포름산은 감압하에서 기화시켰다; 생성된 고체 잔유물은 디클로로메탄과 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배한다. 유기 층을 기화시키면 회백색의 고체를 얻는데 이는 추가 반응에 바로 이용하거나 또는 원하는 적절한 용매계로부터 재결정화시켰다.

[0213] **실시예 6. 카르복실산으로부터 아미드 형성을 위한 일반적인 과정.**

[0214] N-벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 α-(3-트리플로오르메틸)벤질아미드에 대해 설명함. 1 g (2.93 mmol) N- 벤질옥시카르보닐-D-아스파르트산 β-t-부틸 에스테르 모노하이드레이트(Novabiochem) 3-4 mL 디클로로메탄 용액은 0.46 mL (3.21 mmol) 3-(트리플로오르메틸)벤질아민, 0.44 g (3.23 mmol) 1-하이드록시-7-벤조트리아졸, 0.62 g (3.23 mmol) 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드를 차례로 첨가하여 처리하였다. 실온에서 최소 12시간후에 또는 박층 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄/메탄올 용출)에 의해 완료될 때까지 반응 혼합물은 포화 수용성 중탄산나트륨 용액과 증류수로 차례로 세척하였다. 유기층을 기화시키면 회백색 고체로 된 상기 제목의 화합물 1.41 g (정량적 수득률)을 얻는다; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 9H); 2.61 (dd, J=6.5 Hz, J=17.2 Hz, IH); 2.98 (dd, J=4.2 Hz, J=17.2 Hz, IH); 4.41 (dd, J=5.9 Hz, J=15.3 Hz, IH); 4.50-4.57 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.96-6.01 (m, IH); 6.91-7.00 (m, IH); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.39-7.43 (m, 2H); 7.48- 7.52 (m, 2H).

[0215] **실시예 6A. N-부틸옥시카르보닐-(S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리디닐)에틸)]피페리디넨아미드.**

[0216] N-t-부틸옥시카르보닐-(S)-벤질-D-시스테인 (0.289 g, 0.93 mmole) 및 4-[2-(1-피페리디닐)에틸]피페리딘 (0.192 g, 0.98 mmole)을 실시예 6의 과정에 따른 디클로로메탄(20 mL)과 복합시키면 회백식 고체 0.454 g (정량적인 수득률)을 얻는다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89-1.15 (m, 2H); 1.39-1.44 (m, 16H); 1.54-1.61 (m, 4H); 1.62-1.71 (m, IH); 2.21-2.35 (m, 5H); 2.49-2.58 (m, 2H); 2.66-2.74 (m, IH); 2.79-2.97 (m, IH); 3.67-3.76 (m, 3H); 4.48-4.51 (m, IH); 4.72-4.75 (m, IH); 5.41-5.44 (m, IH); 7.19-7.34 (m, 5H).

[0217] **실시예 7A. N-[(9H-플루렌-9-일)메톡시카르보닐]-O-(벤질)-D-세린-t-부틸 에스테르.**

[0218] N-[(9H-플루렌-9-일)메톡시카르보닐]-O-(벤질)-D-세린(0.710 g, 1.70 mmole) 디클로로메탄(8mL)을 밀봉된 플라스크, 0℃에서 t-부틸 아세테이트 (3mL)으로 처리하였다. 완료시에(TLC), 반응은 디클로로메탄 (10 mL) 및 포화 수용성 중탄산칼륨 (15 mL)을 이용하여 중단시켰다. 유기층을 증류수로 세척하고 기화시켰다. 생성 잔유물은 섬광 컬럼 크로마토그래피 (98:2 디클로로메탄/메탄올)로 정제시키면 무색의 생성물 0.292 g (77%)을 얻는다; ^{1}H

NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9H); 3.68 (dd, J=2.9 Hz_5 J=9.3 Hz, IH); 3.87 (dd, J=2.9 Hz, J=9.3 Hz, IH); 4.22 (t, J=7.1 Hz, IH); 4.30-4.60 (m, 5H); 5.64- 5.67 (m, IH); 7.25-7.39 (m, 9H); 7.58-7.61 (m, 2H); 7.73-7.76 (m, 2H).

[0219] **실시예 8 A. O-(벤질)-D-세린-t-부틸 에스테르.**

[0220] 실시예 7A의 생성물(0.620 g, 1.31 mmol) 디클로로메탄 (5 mL) 용액을 트리스(2-아미노에틸)아민(2.75 mL)으로 5시간 처리하였다. 생성 혼합물을 완충액(pH5.5)으로 2회 세척하였고, 포화 수용성 중탄산칼륨으로 세척하고, 기화시키면 회백색의 상기 제목의 화합물 0.329g(정량적인 수득률)을 얻는다; ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.44 (s, 9H); 3.48 (dd, J=J'=4.2 Hz, IH); 3.61 (dd, J=4.0 Hz, J=9.2 Hz, IH); 3.72 (dd, J=4.6 Hz, J=9.2 Hz_5 IH); 4.47 (d, J=12.0 Hz, IH); 4.55 (d, J=12.0 Hz, IH); 7.26-7.33 (m, 5H).

[0221] **실시예 9. 이민 및 아세틸 클로라이드로부터 2-아제티디논 생성을 위한 일반 과정**

[0222] 단계 1 : 아미노산 유도체로부터 이민 형성을 위한 일반적인 과정.

[0223] 1당량의 α-아미노산 에스테르 또는 아미드의 디클로로메탄 용액을 1당량의 적절한 알데히드, 건조제 예를 들면 황산마그네슘 또는 실리카겔을 출발 α-아미노산 에스테르 또는 아미드 1g당 약 2g의 양으로 연속 처리하였다. 반응은 모든 반응물이 소모될때까지(박층크로마토그래피로 측정) 실온에서 교반시킨다. 반응은 일반적으로 1시간내에 종료된다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이트는 디클로로메탄으로 세척하고, 여과물은 감압하에서 농축시켜 원하는 이민을 얻고, 이는 이어지는 단계에서 이용된다.

[0224] 단계 2: 이민과 아세틸 클로라이드의 2+2 사이클로첨가를 위한 일반적인 과정

[0225] 이민의 디클로로메탄 용액(10 mL 디클로로메탄/1gram 이민)을 0℃로 냉각시킨다. 이 냉각된 용액에 1.5 당량의 적절한 아민, 일반적으로 트리에틸아민을 첨가하고, 이어서 1.1 당량의 적절한 아세틸클로라이드(예를 들면 실시예 1A에서 설명한 10mL 디클로로메탄/1g 적절한 아세틸클로라이드) 디클로로메탄 용액을 한방울씩 적하한다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온이 되도록 하고, 염화암모니움 포화 수용액을 첨가하여 반응을 종료시킨다. 생성된 혼합물은 물과 디클로로메탄 사이에 분배한다. 층들을 분리시키고, 유기층은 1N 염산, 포화 중탄산나트륨염, 포화 염화나트륨용액으로 차례로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물은 추가 반응에 바로 사용하거나 크로마토그래피를 이용하여 정제하거나 원하는 경우 적절한 용매계를 이용하여 재결정화시킨다.

[0226] **실시예 9A. tert-부틸 (2R)-(벤질옥시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일] 아세테이트.**

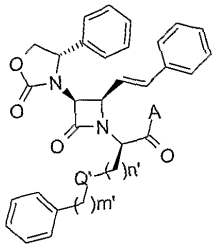
[0227] 0.329 g (1.31 mmol) O-(벤질)-D-세린 t-부틸 에스테르 (실시예 8A) 및 시남알데히드로부터 준비된 이민을 실시예 9의 과정에 따라 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드(실시예 IA)와 복합시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(90:10 헥산/에틸 아세테이트)후에 0.543g(73%)을 얻는다; ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 9H); 3.56 (dd, J=2.7 Hz, J=9.5 Hz, IH); 3.82 (dd, J-4.8 Hz, J=9.5 Hz, IH); 4.11 (t, J=8.3 Hz, IH); 4.21-4.29 (m, 2H); 4.50-4.58 (m, 3H);4.71-4.78 (m, 2H); 6.19 (dd, J=9.1 Hz, J=16.0 Hz, IH); 6.49 (d, J=16.0 Hz_5 IH); 7.07- 7.11 (m, IH); 7.19-7.40 (m, 14H).

[0228] **실시예9B.(2S)-(벤질티오메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-**4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산N-[4-[2-(피페리디-1-일)에틸]피페리딘-1-일] 아미드.

[0229] 트리에틸아민(0.26mL, 1.87mmole),(S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리딜)에틸)]피페리딘아미드, 디하이드로클로라이드(실시예 HA, 0.417g, 0.90mmole) 및 시남알데히드에서 준비된 이민을 실시예 9의 과정에 따른 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1A)와 복합시키고 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화시키면 회백색 고체의 화합물 0.484 g(76%)을 얻는다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89-1.06 (m, 2H); 1.40-1.44 (m, 5H); 1.57-1.67 (m, 6H); 2.25-2.43 (m, 6H); 2.45-2.59 (m, 2H); 2.71-2.88 (m, 2H); 3.55-3.70 (m, 3H); 4.11-4.17 (m, IH); 4.37-4.47 (m, 2H); 4.54-4.61 (m, IH); 4.64-4.69 (m, IH); 4.76-4.84 (m, 2H); 6.05- 6.19 (m, IH); 6.66-6.71 (m, IH); 7.12-7.40 (m, 15H).

[0230] 실시예 9C-9AD. 다음의 표에서 볼 수 있는 것과 같이, 세린 또는 시스테인 유도체를 하기에 화합물에 상응하는

화합물로 대체함으로써 여기에서 설명하는 과정에 의해 준비할 수 있다.



Example	A	n'	Q'	m'
9C	(3-trifluorobenzyl)amino	2	-O-	1
9D	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	2	-O-	2
9E	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	2	-O-	1
9F	4-cyclohexylpiperazin-1-yl	2	-O-	2
9G	4-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	2	-O-	1
9H	4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl	2	-O-	2
9I	4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]piperidin-1-yl	2	-O-	1
9J	(3-trifluorobenzyl)amino	1	-S-	2
9K	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	1	-S-	1
9L	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	1	-S-	2
9M	4-cyclohexylpiperazin-1-yl	1	-S-	1

[0231]

Example	A	n'	Q'	m'
9N	4-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	1	-S-	2
9O	4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl	1	-S-	1
9P	4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]piperidin-1-yl	1	-S-	2
9Q	(3-trifluorobenzyl)amino	2	-S-	2
9R	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	2	-S-	1
9S	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	2	-S-	2
9T	4-cyclohexylpiperazin-1-yl	2	-S-	1
9U	4-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	2	-S-	2
9V	4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl	2	-S-	1
9W	4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]piperidin-1-yl	2	-S-	2
9X	(3-trifluorobenzyl)amino	0	$-CH_2-$	1
9Y	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	0	$-CH_2-$	2
9Z	4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl	0	$-CH_2-$	1
9AA	4-cyclohexylpiperazin-1-yl	0	$-CH_2-$	2
9AB	4-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	0	$-CH_2-$	1
9AC	4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl	0	$-CH_2-$	2
9AD	4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]piperidin-1-yl	0	$-CH_2-$	1

[0232]

[0233] **실시예 10A. (2R)-(벤질옥시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일] 아세트산.**

[0234] 실시예 5에서 설명하는 과정에 따라, 실시예 9A 화합물(0.16 g, 0.28 mmol)을 가수분해하여 회백색의 화합물 0.144g(정량적인 수득률)을 얻는다; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.65 (dd, J=4.0 Hz, J=9.5 Hz, IH); 3.82 (dd, J=5.5 Hz$_5$ J=9.5 Hz, IH); 4.11 (dd, J=7.8 Hz, J=8.8 Hz, IH); 4.33 (s, 2H); 4.50 (d, J=5.0 Hz, IH); 4.57 (t, J=9.0 Hz, IH); 4.67 (dd, J=4.0 Hz, J=5.0 Hz, IH); 4.69 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, IH); 4.75 (t, J=8.0 Hz, IH); 6.17 (dd, J=9.3 Hz, J=15.8 Hz, IH); 6.55 (d, J=16.0Hz, IH); 7.09-7.12 (m, 2H); 7.19- 7.42 (m, 13H).

[0235] 실시예 10A의 화합물은 다른 아미드 및 에스테르유도체 예를 들면 화학식 1, 2, 3의 화합물에서 A그룹으로 표시된 아미드 및 에스테르를 만들 수 있다.

[0236] **실시예 11A. (S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리디닐)에틸)]피페리딘아미드, 디하이드로클로라이드.**

[0237] N-t-부틸옥시카르보닐-(S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리디닐)에틸)]피페리딘아미드(0.453 g, 0.93 mmole)를 하룻밤동안 아세틸 클로라이드(0.78 mL, 13.80 mmole) 무수 메탄올(15mL)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 건조되도록 기화시키면 회백색의 상기 제목의 화합물(0.417 g, 97%)을 얻는다. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.94-1.29 (m, 2H); 1.49-1.57 (m, IH); 1.62-1.95 (m, 10H); 2.65-2.80 (m, 2H); 2.81- 2.97 (m, 4H); 3.01-3.14 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 3H); 3.81-3.92 (m, 2H); 4.41-4.47 (m, 2H); 7.25-7.44 (m, 5H).

[0238] **실시예 12A. tert-부틸[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)- 4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트.**

[0239] 4.53g(34.5mmol) 글리신 tert-부틸 에스테르 및 시남알데히드로부터 준비된 이민을 실시예 9의 과정에 따라 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1A)와 복합시키면 무색 결정(재결정화, n-클로로부

탄)의 실시예 15의 화합물 5.5g(30%)을 얻는다; mp 194-195℃.

[0240] **실시예 13. (아제티딘-2-온-1-일)아세테이트의 알킬화반응 및/또는 아실화반응의 일반적인 과정.**

[0241] 실시예 12 A와 같은 (아제티딘-2-온-1-일)아세테이트 테트라하이드로퓨란 (0.22 M/아제티디논)을 -78℃로 냉각시키고, 비스(트리메틸실일)아미드 리튬(2.2 당량)과 함께 있다. 생성된 음이온은 적절한 알킬 또는 아실 할로겐화물(1.1 당량)으로 처리하였다. 아제티디논 전환이 완료시에, 반응은 포화 수용성 염화암모늄 용액으로 중단시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기상은 1N 황산, 포화 수용성 중탄산나트륨, 포화 수용성 염화나트륨으로 차례로 세척하였다. 생성된 유기층을 건조(황산마그네슘)시키고 기화시켰다. 잔유물은 용출액으로 3:2 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피하여 정제한다.

[0242] 이 과정을 이용하여 tert-부틸[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트와 같은 통상의 중간생성물과 관련 화합물로부터 또 다른 합성 경로에 의해 화학식 1, 2, 3의 화합물을 준비한다. 이 과정은 또한 여기에서 설명하는 화학식 1, 2, 3의 화합물($R^{1은}$ 수소가 아님)의 알킬화된 그리고 아실화된 유사체를 준비하는데 이용될 수도 있다. 또한 이 과정을 변형시켜 추가 기를 아제티디논 고리에 도입시켜 여기에서 설명하는 화합물(이때 R^2는 수소가 아님)을 준비한다.

[0243] 적절한 출발물질을 선택함으로써 상기에서 설명하는 과정에 따라 아제티디논의 알파 탄소에서 이들 화합물의 에피머(epimer)를 준비할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 또한 상기 실시예를 통하여 화학식 1, 2, 3의 화합물 범주 내에 속하는 모든 화합물이 준비될 수 있다.

[0244] 또 다른 구체예에서, 여기에서 설명하는 화합물은 바소프레신 V_{1a}, V_{1b}, V_2 수용체의 길항작용에 반응하는 질병 및 질환으로 고통을 받는 환자를 치료하는 방법에 유용하다. 설명을 위해 여기에서 설명하는 방법에는 상기 설명된 화합물의 효과량을 이와 같은 치료를 요하는 개체에 투여하는 단계가 포함된다. 다양한 바소프레신 수용체 서브타입의 길항작용은 다양한 생리학적 그리고 치료요법적 이점과 연관된다. 이와 같은 이점은 말초 및 중추신경계 바소프레신 수용체의 길항작용으로부터 일어날 수 있다. 말초 신경계 유용에는 심부전의 보조물로 또는 항혈전제로 바소프레신 V_{1a}, 또는 V_2 의 길항제를 투여하는 것이 포함된다. 중추 신경계 효과에는 강박증, 공격성 질환, 우울, 걱정 및 다른 심리학적 그리고 신경학적 질환의 치료에 여기에서 설명하는 바소프레신 V_{1a}, 또는 V_2 의 길항제를 투여하는 것이 포함된다.

[0245] 바소프레신 V_2 수용체의 길항작용에 반응성이 있으며 여기에서 설명되는 방법에 의해 치료가능한 질병의 예로는 혈소판 응집 및 이와 유사한 것을 포함하는 다양한 심맥관 질환이 포함된다. 또한, 옥시토신 수용체 길항작용, 타키키닌 수용체 길항작용, 뉴로키닌 1 수용체 길항작용, 뉴로키닌 2 수용체 길항작용 및 이와 유사한 것에 의해 치료될 수 있는 다른 질환 및 질병 상태를 치료하는 방법을 설명하는데, 이때 방법에는 이와 같은 질병으로부터 완화 또는 치료를 요하는 환자에 하나 또는 그 이상의 치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)알카네디옥산, 치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)하이드록시알킬알카논산, 치환된 2-(아제티딘-2-온-1-일)알킬알카논산, 이의 유사체 및 유도체의 효과량을 투여하는 단계가 포함된다.

[0246] **방법 실시예 1. 사람 바소프레신 V_{1b} 수용체-발현세포.**

[0247] 사람 바소프레신 수용체 IB (HV1B) cDNA (Lolait et al., "Extrapituitary expression of the rat V_{1b} vasopression receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 92:6783-7 (1995); de Keyzer et al., "Cloning and characterization of the human V3(V1b) pituitary vasopression receptor" FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto et al., "Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V_{1b} vasopression receptor" J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994))를 포유류 세포 발현 벡터 PCI-neo(Promega)의 EcoR1 부위로 삽입시켰다. HV1B cDNA를 가지는 재조합 플라스미드를 형질변형된 *E. Coli* 클론으로부터 동정해내고, Chinese 햄스터 난소 세포(CHO-K1, ATCC)의 트랜스펙션에 이용한다. Fugene-6 중개된 형질전이 기술(Boehringer Mannheim)을 이용하여 HV1B 수용체 DNA의 두 미생물을 6-웰 플레이트에 배양된 10^5 CHO 세포로 도입시켰다. 형질감염 24시간 후에, 세포는 배양 배지에 보충된 G-418(0.25mg/ml) 선별하에 배양시켰다. 3일 후에 제한된 희석을 실행하여 96웰 플레이트에 단일 세포 클론을 수득하였다. 2주간의 생장 후에, 단일클론을 12웰 플레이트 두 세트로 확장시켰다. 합류가 되면, 웰의 각 세트는 트리티움-라벨된 아르기닌-바소프레신(NEN)에 결합하는 능력에 대해 검사하였다. 스크리닝된 60개 클론중에 9개의 포지티브 클론을 처음 확인하고, 최대 AVP 결

합을 설명하는 클론을 Srenix 화합물의 HV1B 친화력 스크리닝을 위한 영구 세포주로 남겨둔다.

[0248] **방법 실시예 2. 사람 또는 쥐 바소프레신 V_{1a}, V_{1b}, 또는 V_2 세포계 수용체 결**합 검사.

[0249] V_{1a}. V_{1b}, 또는 V_2 세포주(사람 또는 쥐 V_{1a}. V_{1b}, 또는 V_2 수용체를 발현시키는 세포)를 75 cm^2 플라스크상에서 10% 태아 소 혈청 및 250ug/ml G418 (Gibco, Grand Island, NY)가 보충된 알파-MEM 배지상에서 생장시켰다. 경쟁적 결합 검사에서, hV1b 세포를 제조업자의 프로토콜에 따라 효소 없는 PBS계 세포 해리 용액(Specialty Media, Phillipursburg, NJ)으로 해리시켰다. 세포들을 한 개 플라스크를 18개 플레이트에 도말하는 비율로 12-웰 배양 플레이트상에 도말시키고(합류 정도에 따라 비율을 조절해야한다), 2-3일간 배양을 유지시켰다. 배양 배지를 제거한 후 실온에서 2ml 결합 완충액(25mM Hepes, 0.25% BSA, 1x DMEM, PH=7.0)으로 1회 세척하였다. 각 웰에 990㎕ 결합 완충액(1nM ^{3}H-AVP 함유)를 첨가하고, 10㎕ 일련의 희석된 테스트 화합물 또는 냉각 AVP를 첨가하는데, 이들 모두는 DMSO에 용해된 것들이다. 모든 배양은 3중으로 실시하고, 약량-저해 곡선은 테스트 물질 또는 냉각 AVP의 전체 결합(DMSO 만) 및 5개 농도(0.1, 1.0, 10, 100, 1000nm)로 구성되는데, IC50이 포함된다. 세포를 가습 인큐베이터에 37℃에서 30분간 배양하였다. 그 다음 검사 혼합물을 제거하고 각 웰은 PBS(pH=7.4)로 3회 세척한다. 세척 후에 1ml 2% SDS를 각 웰에 첨가하고 플레이트는 실온에서 15분간 세워둔다. 웰의 전체 내용물을 신틸레이션 바이알로 이동시켰다. 각 바이알은 0.5ml PBS로 헹구고, 이를 이에 상응하는 바이알에 첨가한다. 신틸레이션 유체(Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia)를 바이알당 3ml씩 첨가한다. 샘플은 액체 신틸레이션 카운터(Beckman LS3801)에서 카운터한다. IC_{50} 및 K_i 값은 Prism Curve 피팅 소프트웨어를 이용하여 계산한다.

[0250] 사람 V_{1a} 또는 사람 V_{1b} 수용체를 발현시키는 세포상에서 이들 검사에서 선택된 실시예를 테스트하였다. 예시 화합물의 저해 상수(K_i)도 다음의 표에 요약하였다.

[0251]

실시예	사람 V_{1a} 결합 친화력 (IC_{50} (nM))	사람 V_{1a} 결합 친화력 (K_i (nM))	사람 V_{1b} 결합 친화력 (IC_{50} (μM))	사람 V_{1b} 결합 친화력 (K_i (μM))
9B	0.11	0.07	1.10	0.69

[0252] **방법 실시예 3. 바소프레신 V_{1b}-중개된 포스파티딜이노시톨 턴오버 저해, 길항** 활성의 기능 검사

[0253] 바소프레신의 생리학적 효과는 특정-G-단백질 결합된 수용체를 통하여 중개됩니다. 바소프레신 V_{1a}, V_{1b}, 및/또는 V_2 수용체를 G 단백질에 결합시키고, 이는 다시 cAMP에 결합시킨다. 여기에서 설명하는 화합물의 항진성 또는 길항성의 특징은 다음에서 설명하는 과정을 포함한 통상의 방법을 이용하여 포스파티딜이노시톨의 바소프레신-중개된 턴오버를 저해하는 능력에 의해 결정될 수 있다.

[0254] 사람 또는 쥐 V_{1a}, V_{1b}, 및/또는 V_2 수용체를 발현시키는 세포를 10% 태아 송아지 혈청 및 0.25 mg/ml G418을 포함하는 알파-변형 최소 필수 배지에서 생장시켰다. 검사 3일전에 거의 합류에 이른 배양물을 해리시키고, 6-웰 조직 배양 플레이트상에 접종시키는데 각 75 cm^2 플라스크에 약 100웰이 접종된다(12:1 split 비율에 상응). 각 웰에는 1 ml 생장 배지와 2μCi [^{3}H] 미오-이노시톨(American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO)이 포함된다.

[0255] 모든 검사는 기저 및 10 nM AVP (둘다 n=6)을 제외하고는 3중 반복 실시한다. 아르기닌 바소프레신 (AVP)을 0.1N 아세트산에 용해시킨다. 추천 약물은 실험하는 날 DMSO에 용해시키고 최종 테스트 농도에 200배로 DMSO에 희석시켰다. 추천 약물 및 AVP (또는 DMSO의 상응하는 용적)를 DMSO에 5㎕씩 검사 완충액 (Tyrode's 균형 염 용액-50 mM 포도당, 10 mM LiCl, 15 mM HEPES pH 7.4, 10 uM 포스포라미돈, 100 uM 바시트라신)을 포함하는 12x75 mm 유리 튜브에 첨가한다. 배양 순서는 무작위로 한다. 선라벨링된 배지를 제거하고, 단층을 1 ml 0.9% NaCl로 세척하고, 검사 튜브에 내용물을 첨가함으로써 배양이 개시된다. 플레이트는 37℃에서 1시간 동안 배양시켰다. 배양 배지를 제거하고, 얼음 냉각된 5% (w/v) 트리클로로아세트산 500㎕를 첨가하고, 15분간 방치하여 배양을 종료시켰다.

[0256] 배양물은 0.3ml AG 1 X-S 100-200 포르메이트 수지가 채워진 BioRad Poly-Prep Econo-컬럼상에서 분별하였다. 수지는 물과 1:1로 혼합되며 각 컬럼에 0.6㎖씩 첨가된다. 컬럼을 10㎖물로 세척한다. 신틸레이션 바이알(20㎖)을 각 컬럼아래에 둔다. 각 배양 웰에서, 내용물을 미니컬럼으로 이동시키고, 웰은 0.5㎖증류수로 세척하고,

미니컬럼에 첨가한다. 그 다음 컬럼은 5㎖ 5mM 미오-이노시톨로 2회 세척하여 유리 이노시톨을 용출시킨다. 이 1㎖ 용액을 새로운 20㎖ 신틸레이션 바이알+10㎖ Beckman Ready Protein Plus로 이동시키고, 카운터하였다. 미오-이노시톨 세척이 완료된 후에, 빈 신틸레이션 바이알을 컬럼 아래에 두고, 0.1M 포름산을 포함하는 1㎖ 0.5M 암모니움 포르메이트를 3회 첨가하여 [^{3}H] 이노시톨 포스페이트를 용출시켰다. 용출 조건을 최적화시켜 대사적으로 비활성인 테트라키스-, 펜타키스-, 그리고 헥사키스-포스페이트를 용출시키지 않으면서 이노시톨 모노-, 비스-, 그리고 트리포스페이트를 회수한다. 샘플은 10㎖ Tru-Count High Salt Capacity 신틸레이션 유체를 첨가 후에 Beckman LS 6500 다목적 신틸레이션 카운터에서 카운터하였다.

[0257] 이노시톨 지질은 각 웰에 2% SDS 1㎖을 첨가하고 웰이 최소 30분간 안정될 수 있도록 한 후에 측정하였다. 각 웰에 용해된 내용물은 20㎖ 신틸레이션 바이알로 이동시킨다. 10㎖ Beckman Ready Protein Plus 신틸레이션 유체를 첨가하고 방사능활성을 카운트하였다.

[0258] AVP의 농도-반응 곡선 및 10 nM AVP에 대한 테스트 물질의 농도-저해 곡선은 4개 변수 로직 함수에 대해 비선형 스퀘어 곡선 피팅으로 분석하였다. 기저 및 최대 이노시톨 포스페이트의 변수, EC_{50}- 또는 IC_{50}, Hill 계수를 다양하게 하여 최대 피트를 얻는다. 표준 편차가 방사능활성 dpm에 비례한다는 가정하에 곡선-피팅을 가늠한다. AVP에 대한 전체 농도-반응 곡선을 각 실험마다 실시하고, 동일한 실험에서 AVP에 대한 EC_{50} 값에 근거하여 Cheng-Prusoff 식을 응용하여 IC_{50} 값을 K_i로 전환시킨다. 이노시톨 포스페이트는 전체 이노시톨 결합의 10^{6} dpm 당 dpm으로 표현한다.

[0259] 테스트 물질의 경쟁성에 대한 테스트 실험은 테스트 물질의 두 개 또는 그 이상의 농도 유무하에 AVP에 대한 농도-반응 곡선으로 구성된다. 데이터는 다음의 식에 의해 피팅된다:

[0260]
$$Y = B + \frac{M \times \{A / [E + (D / K)]\}^{Q}}{1 + \{A / [E + (D / K)]\}^{Q}}$$

[0261] 이때 Y는 이노시톨 포스페이트의 dpm이며, B는 기초 이노시톨 포스페이트의 농도이고, M은 이노시톨 포스페이트 농도의 최대 증가를 나타내고, A는 항진제(AVP)의 농도, E는 항진제의 EC_{50}, D는 길항제의 농도를, K는 길항제의 K_i를 나타내며, Q는 협력성(Hill coefficient)을 나타낸다.

[0262] 테스트 물질에 의한 경쟁을 테스트하는 실험은 테스트 물질 최소 5가지 농도 유무하에 AVP에 대한 농도-반응 곡선으로 구성되고, 이는 시그날생성 분자 IP3의 생산에서 AVP에 대한 길항 활성을 반영하는데, K_i값은 Cheng and Prusoff 반응식에 근거한 프리즘 소프트웨어로 계산된다.

[0263] **방법 실시예 4. 골든 햄스터에 의한 씨드(seed) 발견**

[0264] 특정 조건하에 씨드를 발견하는 햄스터의 능력은 불안 수준을 반영하는 것으로 이해한다. 여기에서 설명하는 화합물로 처리된 햄스터에서 씨드 발견 능력을 검사하는 방법이 동물 모델의 불안이다.

[0265] Harlan Sprague-Dawley Laboratories(Indianapolis, IN)에서 구한 수컷, Syrian 골드 햄스터(*Mesocricetus auratus*)(120-130 g)를 개별적으로 Plexiglas 우리(24 cm x 24 cm x 20 cm)에 가두고, 역 낮밤 주기(14:10; 19:00시에 빛을 제공)에서 유지시키고, 음식 및 물은 임의로 제공한다. 어두운 붉은 조도하에 24시간 주기의 암상태에서 모든 테스트를 실행하였다. 테스트 전에 모든 동물은 20-24시간 굶긴다. SRX262 (n=10) 또는 염 비이클(n=10)의 복막 주사후 90분 뒤에 동물을 우리에서 꺼내 2분간 홀딩 케이지에 둔다. 이들의 부재 동안에, 원래 우리의 한 모퉁이에 6개 해바라기 씨를 묻는다. 동물들은 빈 모퉁이중 하나를 볼 수 있도록 무작위로 원래 우리로 되돌려 보내고 관찰 5분간 씨를 발견하는 잠재성에 대해 시간을 측정한다. 씨를 발견하는 잠재성은 여기에서 설명하는 화합물로 처리된 후에는 감소되며, 플루옥세틴, 부스피론 및 클로디아자폭시드에 필적한다.

[0266] **방법 실시예 5. 햄스터에서 사회성 정복, 생화학 마커 검사.**

[0267] 성인 수컷 골드 햄스터에서 반복된 사회성 정복의 신경 엔도크린 및 거동 결과에 대한 문헌이 있다. 성인 동물에서 싸움에 지거나 사회성 상태가 낮은 등급으로 좌천된다는 것은 매우 스트레스를 받는 것으로 사회성 거동의 변화와 함께 아드레날 및 고나달 스테로이드(gonadal steroid) 수준에 변화를 초래한다 (Rose et al., 1975;

Eberhart et al., 1980, 1983). 성인 수컷 햄스터에 대한 연구에서 동같은 종의 우위에 있는 동물에 의해 반복적으로 패하는 경우에 테스토스테론이 억제되며, 글루코코르티코이드 수준이 상승되는 것을 알 수 있었다(Huhman et al., 1991).

[0268] 수컷 햄스터를 상기와 같이 우리에 가두고 유지시켰다. 연속 14일간 30분씩 동물들을 더 큰 동일종의 동물(n=14)의 공격에 노출시켰다. 이러한 매일의 외상 사건에 이어 동물을 10일간 이들 우리에서 방해받지 않도록 남겨둔다. 이러한 회복기간에 여기에서 설명하는 화합물(1mg/kg/day) (n=7) 또는 염 비이클(n=7)로 동물을 처리하였다. 이와 같은 처리 기간 종료시에 동물의 목을 베어 죽이고, 테스토스테론 및 코트리졸의 방사능면역검사를 위해 대동맥의 혈을 수거하였다. 장시간 복종을 해야했던 햄스터의 테스토스테론 수준은 매우 낮았고, 기저 코르티졸 수준은 높았다. 신경엔도크린 프로파일은 여기에서 설명하는 화합물로의 처리에 의해 변화되었다. 수득된 자료에서 수용체 차단은 사회적 복종과 같은 외상 스트레스로부터 회복을 강화시킨다는 것을 말하였다.

[0269] **방법 실시예 6. 햄스터에서 사회적 복종, 항우울성 활성을 스크리닝하기 위한** 거동 검사

[0270] 거주자 침입자 패러다임에서 사회적 복종에 대한 햄스터 모델을 이용한다. 거주자 침입자 모델의 공격성은 그들의 영역으로 들어오는 침입자를 추격 싸우는 거주자의 동기에 따라 달라진다 (Miczek 1974). 거주자의 고유 우리로 더 작은 동물을 넣어두면 반복되는 공격에 더욱 쉽게 당하고 사회적으로 복종을 하게 될 것이다. 사회적 복종은 동물의 왕국에서는 상당히 중요하고 자연 스트레스가 된다. 우위 계급의 정립 또는 영역 충돌 동안에 패하고 복종하는 동물은 후에 경쟁적 상호작용에서 매우 복종적이 될 것이다.

[0271] 예를 들면, 패배한 생쥐는 공격성이 적어지고 복종성이 강한 거동을 나타낸다(Frishknecht et al., 1982; Williams and Lierle 1988). 좀 더 공격성이 강한 동족에 의해 지속적으로 패배한 쥐는 사회적 독창성 및 공격적인 침략에 의해 거동 저해 뿐만 아니라 방어 거동이 증가되는 특징을 보인다(Van de Poll et al., 1982). 반복적으로 패배하는 수컷 햄스터는 비공격적인 침입자를 직면해도 복종적인 방식으로 응대하고(Potegal et al., 1993), 또한 이들의 정상적인 생식성 거동은 짝인 암컷을 올려놓고 잠재성을 측정하였을 때 감소되었다. 또한, 동종의 우위 동물에 의해 반복적 패배후, 거주 햄스터는 더 작은 크기의 비공격적 햄스터에 대해서도 방어적 또는 공포를 느낄 것이다(Potegal et al., 1993). 비-위협적 새로운 자극 동물에 대한 복종적 거동의 개념은 “조건화된 패배”의 예가 된다(Potegal et al., 1993). 성인 햄스터에서 조건화 패배는 도주 및 방어적 거동이 여러 주에 걸쳐 사라지기 때문에 영구적인 것은 아니다. 조건화 패배를 보이는 동물을 여기에서 설명하는 화합물로 처리하고, 정상적인 공격성 및 생식성 거동의 복귀에 대해 관찰하였다.

[0272] 또한, 사회적 복속은 동물의 신경엔도크린에 선언적인 효과를 가진다. 성인 동물에서 패배 및 낮은 계층으로의 강등은 아드레날 및 고나달 스테로이드 수준을 변경시킨다(Rose et al., 1975; Eberhart et al., 1908, 1983). 성인 수컷 햄스터에서 동종 우위 동물에 의한 반복적 패배후에 테스토스테론이 억제된 수준으로, 글루코코르티코이드 수준이 상승된 것으로 나타났다(Huhman et al., 1991). 여기에서 설명되는 화합물로 처리된 동물에서 정상 테스토스테론 및 코르티졸 수준으로의 회복을 평가한다.

[0273] Harlan Sprague-Dawley Laboratories(Indianapolis, IN)에서 구한 수컷, Syrian 골드 햄스터(*Mesocricetus auratus*)(120-130 g)를 개별적으로 Plexiglas 우리(24 cm x 24 cm x 20 cm)에 가두고, 역 낮밤 주기(14:10; 19:00시에 빛을 제공)에서 유지시키고, 음식 및 물은 임의로 제공한다. 어두운 붉은 조도하에 24시간 주기의 암상태에서 모든 테스트를 실행하였다. 각 화합물은 3가지 약량(100 μg, 1 mg, 10mg/kg)과 염 비이클에서 테스트되었다. 24마리(그룹당 6마리)를 테스트하였다. 연속 14일간 30분씩 동물들을 더 큰 동일종의 동물(n=14)의 우리에 집어넣어 사회적 복종을 하도록 하였다. 매일 상이한 거주 동물에 노출시켜 위협 및 공격이 부단하도록 하였다. 사회적 복정을 중단한 후에 동물을 10일간 이들 우리에서 방해받지 않도록 남겨둔다. 이러한 회복기간에 여기에서 설명하는 화합물 또는 염 비이클로 동물을 처리하였다. 일주일의 처리 기간 종료시에 이들의 원래 우리에 더 작은 크기의 침입자를 넣고 이에 대한 공격성을 테스트하였다. 동물이 침입자를 물때까지의 잠복기, 무는 횟수 및 친교 시간을 기록하였다. 그 다음날 상대 암컷을 동물의 우리에 넣고, 수컷이 암컷에 올라타는 잠복시간을 기록하였다. 2주 종료시 코르티졸 수준에 있어 일일주기 변화를 최소화시키기 위해 명암 주기 과정의 암상태 첫 2시간 동안에 모든 동물을 죽인다. 처리 간에 데이터를 일방, ANOVA Bonferroni post hoc 테스트를 이용하여 비교한다.

[0274] **방법 실시예 7. 고가 Plus Maze.**

[0275] 고가 plus-maze는 쥐에서 불안 완화 및 불안 유발 약물 효과를 스크리닝하기 위해 개발되었다. 이 방법은 거동, 생리학적 그리고 약리학적으로 확인되었다. plus-maze는 두 개 개방된 암(arms)과 두 개의 닫힌(enclosed) 암으

로 구성된다. 쥐와 생쥐들은 닫힌 암보다는 개방된 암으로 더 작은 입구를 만들려는 경향이 있어 개방 암에서 보내는 시간이 훨씬 적다. 개방 암에 감금하면 상당한 걱정이 관련된 거동이 나타나고, 닫힌 암에 감금하는 경우보다 더 많은 스트레스 호르몬 수위를 가진다. 임상적으로 효과적인 불안 완화 약물 예를 들면 클로로디아제폭시드 또는 디아제팜은 개방 암에서 보내는 시간 비율을 증가시키고 개방 암에 입구로 들어가는 횟수를 증가시킨다. 역으로 불안 유발성 화합물 예를 들면 요힘빈 (yohimbin) 또는 암페나민(amphetamines)은 개방 암 출입을 줄이고, 개방 암에서 보내는 시간을 줄인다.

[0276] 수컷 생쥐는 오전 8시에 빛을 제공하는 정상적인 12:12 명암 사이클에서 우리에 가두고 물과 음식은 임의로 제공한다. plus-maze는 두 개 암으로 구성되는데, 40cm 길이와 6cm 폭의 벽이 없는 구성을 한다. 두 개의 닫힌 암은 25cm 높이의 벽을 가지는 동일한 직경을 가진다. 각 쌍을 서로 정면에 맞닿도록 배열하여 plus-maze를 만든다. maze를 50cm 높인다. 각 약물은 3가지 약량(100 μg, 1 mg, 10mg/kg)+염 비이클에서 테스트한다. 24마리 동물(그룹당 6마리)에 ca. 0.1ml 용적으로 IP 주사후 90분에 plus-maze에서 테스트하였다. 실험 시작 시에 동물을 개방 암중의 한 단부에 위치시켰다. 5분 관찰 후에, 동물이 닫힌 암으로 들어가는 잠복기, 닫힌 암에서 보내는 시간, 닫힌 암의 첫 선점 후에 개방 암 출입 횟수를 기록하였다. 처리 간의 데이터를 일방, ANOVA Bonferroni post hoc 테스트를 이용하여 비교한다.

[0277] **방법 실시예 8. 충동/부적절한 공격.**

[0278] 충동 및/또는 부적절한 공격은 거주-침입 패러다임, 분리 유도된 공격 패러다임(isolation induced aggression paradigm), 암컷간 및/또는 수컷간 공격 패러다임을 포함하는 표준 동물 거동 검사를 이용하여 결정할 수 있다. 이들 검사를 생쥐, 쥐 및/또는 햄스터에 적용할 수 있다. 아르기닌 바소프레신 (AVP)는 사람을 포함하는 여러 종의 공격성 거동에 연루되어있다(Coccaro et al., "Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects" Arch. Gen. Psychiatry 55:708-14 (1998)). AVP 수용체 길항제를 주입시키면 공격성이 감소되는 것으로 나타났다(Ferris & Potengal, "Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters" Physiol. Behav. 44:235-39 (1988)). 바소프레신V_{1b} 녹아웃 생쥐 연구에서 이들 동물의 공격 거동이 감소되었다(Wersinger et al., "Vasopressin V_{1b} receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice" MoI. Psychiatry 7:975-84 (2002)).

[0279] 성인 수컷 Syrian 햄스터(Mesocricetus auratus, Charles River Laboratories)를 개체로 이용한다. 거주자로 이용될 햄스터는 실험 시작 최소 2주전에 개별적으로 우리에 가둔다. 더 작은 수컷 소집단을 침입자로 이용하고 공격성 수준을 최소화시키기 위해 집단(우리당 세 마리) 거주시켰다. 거주자 및 침입자 쌍은 약 10g 체중 차이를 가져야 한다. 예를 들면 거주자의 체중이 105 내지 150g이면 침입자의 체중은 95 내지 140g이 되어야 하나 이와 같은 절대 체중은 바뀔 수 있다. 동물은 물과 음식을 자유로이 제공하면서 온도(69° F)에서 옥수수속으로 자리를 깐 Plexiglas 우리(46.0 x 24.0 x 21.0 cm)에 가두고, 낮 12시에 광원을 소등하는 14:10의 명암 사이클에서 유지시켰다. 테스트는 명암과정의 암 상태 처음 3시간 동안에 붉은 광 조도하에 실시한다. 모든 동물은 연구 시작전 10일간 취급한다.

[0280] *단일 비약물 스크리닝 테스트(거주-침입자)를 각 개별 우리에 가둔 햄스터로 실시하여 동물의 기저 공격 수준을 결정한다. 테스트 기간 동안에 최소 한번을 무는 거주 수컷만을 약물 테스트에 이용한다. 여기에서 설명하는 화합물을 이용한 테스트를 스크리닝 테스트후 48시간에 하였다. 약물 투여후 25분에 거주동물을 테스트 방으로 옮겼다. 침입자를 5분 후에 거주 동물의 우리에 넣고 10분간 테스트하였다. 각 거주 동물은 스크리닝 상에서 사용된 것이 아닌 상이한 침입 동물에 맞부딪힌다. 이 실험에 이용된 프로토콜은 이용되는 주정부와 연방 규정에 부응한다는 것을 인지할 것이다. 거동 측정에는 공격 잠복, 물때까지 잠복, 무는 횟수가 포함된다. 처리간의 데이터를 일방, ANOVA, 선택적으로 Newman-Keuls post hoc 테스트를 이용하여 비교한다. 이 연구에 대해 보다 상세한 것은 Blanchard et al., "AVP V_{1b} selective antagoinst SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters" Pharmacol., Biochem. Behav. 80:189-94 (2005)를 참고한다.

[0281] **방법 실시예 9. 사람 옥시토신 결합 및 기능 검사.**

[0282] 옥시토신은 분만과 수유에 호르몬 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 옥시토신 항진제는 임상적으로 젖 분비 유도; 분만 유도 또는 증대; 분만후 자궁 이완 및 출혈을 조절하고; 제왕절개 후 자궁 수축 또는 다른 자궁 외과술 후에 수축의 원인이 되며; 그리고 건강을 위한 낙태를 유도하는데 이용된다. 중추 신경계 신경전달물질로 작용하는 옥시토신은 또한 모성 거동, 성적 거동(발기, 척추전만, 교미 거동 포함), 하품, 내성 및 의존성 기전,

식이, 돌봄, 심혈관 조절, 체온조절과 같은 주요 기능 발현에도 중요한 역할을 한다(Argiolas and Gessa, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 15:217-231 (1991)). 옥시토신 길항제는 조산의 지연 또는 예방을 위한 물질로도 치료 용도가 있으며; 또는 다른 치료용 측정을 위하여 잠시 동안 분만을 지연 또는 중지시키는데 치료 용도가 있다.

[0283] 여기에서 설명하는 화합물은 옥시토신 물질로 간주된다. 옥시토신 조제물 및 다수의 옥시토신 항진제가 치료 용도로 시판된다. 최근 수년간, 항자궁활성(antiuterotonic activity)을 가진 옥시토신 길항제가 개발되었고, 조산 및 월경통 치료에 이의 잠재적 용도를 평가하였다(Pavo et al., J. Med. Chem., 37:255-259 (1994); Akerlund et al, Br. J. Obstet. Gynaecol, 94:1040-1044 (1987); Akerlund et al, Br. J. Obstet. Gynaecol, 86:484-487 (1979)). 옥시토신 길항제 아토시반(atosiban)을 임상적으로 연구하여 위약보다 조산 수축을 상당히 저해하는 것으로 밝혀졌다(Goodwin et al, Am. J. Obstet. Gynecol, 170:474 (1994)).

[0284] 사람 옥시토신 수용체를 클론시키고 발현시켜(Kimura et al, Nature, 356:526-529 (1992)), 기탁하였다(X64878). 사람 옥시토신 수용체에 대한 여기에서 설명하는 화합물의 친화성을 설명하기 위해, Morel et al. (Nature, 356:523-526 (1992))에서 설명하는 과정에 따라 293 세포에서 사람 옥시토신 수용체를 발현시키는 세포를 이용한 결합 연구를 실행하였다. 293 세포주는 전단된(sheared) 사람 아데노바이러스 타입 5 DNA에 의해 형질변환된 원발성 사람 배아 신장 세포의 영구 세포주이다. ATCC CRL-1533로 확인된다.

[0285] OTR 세포주를 10% 태아 소 혈청, 2 nM L-글루타민, 200㎍ 하이그로마이신(Sigma, St. Louis, MO, USA), 250㎍/ml G418 (Gibco, Grand Island, NY, USA)을 보충시킨 DMEM (Delbecco's Modified Essential Medium, Sigma, St. Louis, MO, USA)에서 생장시켰다. 막을 만들기 위해, 20개 롤러 버틀에서 합류하도록 OTR 세포를 생장시켰다. 세포는 무효소 세포 해리 배지(Specialty Media, Lavallette, NJ_5 USA)를 이용하여 해리시키고, 15분간 3200rpm에서 원심분리시켰다. 펠렛을 40mL Tris-HCl(트리스[하이드록시메틸]아미노메탄 하이드로클로라이드) 완충액 (50 mM, pH 7.4) 에 재현탁시키고, Tekmar Tissumizer(Cincinnatti, OH USA)을 이용하여 1분간 균질화시켰다. 현탁액을 40,000 x g에서 10분간 원심분리시켰다. 상기에서 설명한 것과 같이 펠렛을 재현탁시키고, 원심분리시켰다. 최종 펠렛을 80mL Tris 7.4 완충액에 재현탁시키고, 4 mL양으로 -80℃에 보관한다. 검사를 위해 검사 완충액에 몇 방울을 재현탁시키고 ml당 375 ㎍ 단백질이 되도록 희석시킨다. 단백질 농도는 BCA 검사로 결정한다(Pierce, Rockford, IL, USA).

[0286] 검사 완충액은 50 mM Tris-HCl (트리스[하이드록시메틸]아미노메탄하이드로클로라이드), 5mM $MgCl_2$, 0.1% 소 혈청 알부민, pH 7.4이다. 결합 검사용 방사능리간드는 [^{3}H]옥시토신 ([티로실-2,6-^{3}H]옥시토신, 48.5Ci/mmol, DuPont NEN, Boston, MA, USA)이다. 첨가 순서는 195 ㎕ 검사 완충액, 200 ㎕ OTR 막(75 ㎍ 단백질) /검사 완충액, 5㎕ 테스트물질/디메틸설폭시드(DMSO) 또는 DMSO 단독, 그리고 100 ㎕ [^{3}H]옥시토신/검사 완충액(최종 농도 1.0 nM)이다. 실온에서 1시간 배양한다. 결합된 방사능 리간드는 2시간 동안 0.3% 폴리에틸렌이민에 담군 Whatman GF/B glass-fiber 필터를 통하여 Brandel 세포 수확기(Gaithersburg, MD, USA)상에 여과시켜 분리하였다. 필터는 얼음 냉각된 50 mM Tris-HCl (pH 7.7, 25℃)로 세척하고, 여과 서클을 신틸레이션 바이알에 두고 여기에 5 mL Ready Protein Plus™ 신틸레이션 유체를 첨가하고, 신틸레이션 카운터한다. 모든 배양은 3중 반복하고, 약량-저해 곡선은 전체 결합, 비특이적 결합(100 ㎛M 옥시토신, Sigma, St. Louis, MO, USA), 그리고 IC_{50}을 포함하는 테스트 물질의 6 또는 7가지 농도로 구성된다. 전체 결합은 일반적으로 약 1,000 cpm 이며, 비특이적 결합은 약 200 cpm이다. IC_{50} 값은 4개 변수 로직 모델에 비선형 스퀘어 곡선 피팅(nonlinear least-squares curve-fitting)으로 계산된다. 화학식 1의 특정 화합물이 옥시토신 수용체에 친화력이 있는 것으로 나타났다.

[0287] 몇 가지 생체 검사를 이용하여 옥시토신 수용체에 친화력을 나타내는 화합물의 항진제 또는 길항제를 결정한다. 이와 같은 검사중에 하나가 U.S. 특허5,373,089에서 설명된 것이며 참고문헌으로 첨부된다. 이들 검사는 Sawyer et al. {Endocrinology, 106:81 (1980))의 논문에서 설명된 과정에서 파생된 것이고 이 논문은 Holton (Brit. J. Pharmacol., 3:328 (1948)) 보고서에 기초한 것이다. pA_2 측정치에 대한 검사 계산은 Schild (Brit. J. Pharmacol, 2:189 (1947))에서 설명하고 있다.

[0288] **방법 실시예 10. 옥시토신 기능 활성의 검사**

[0289] 1. 동물: 자연적인 발정기에 있는 처녀쥐(Holtzman)의 자궁 1.5 cm 단편을 검사에 이용한다.

[0290] 2. 완충액/검사조: 이용된 완충액은 Munsicks이다. 이 완충액에는 0.5 mM Mg^{2+}이 포함되어 있다. 완충액에 95% 산소/5% 이산화탄소를 지속적으로 제공하여 pH를 7.4로 한다. 검사조의 온도는 37℃이다. 10mL 검사조를 이용하는데, 이 검사조에는 온도 유지를 위한 워터재킷과 완충액을 첨가하고 제거하기 위한 유출입 돌출부가 있다.

[0291] 3. 폴리그래프(Polygraph)/변환기(transducer): 검사에 이용되는 자궁 조직 단편의 한쪽 단부를 고정시키고, 다른 단부는 수축을 모니터하기 위해 Grass Polygraph Model 79가 연결된 Statham Strain Gauge Force Transducer에 연결한다.

[0292] 4. 검사 프로토콜:

[0293] (a) 조직은 한 시간 동안 검사조에서 균등화시키는데, 매 15분마다 새로운 완충액으로 세척한다. 모든 시간대에 1g 장력을 조직에 유지시켰다.

[0294] (b) 조직에 우선 옥시토신 10 nM으로 자극시켜 조직이 순응하도록 하고, 4 mM 염화칼륨(KCl)으로 처리하여 최대 수축 반응을 결정한다.

[0295] (c) 누적 약량 반응 곡선은 옥시토신으로 실시하고, 최대의 약 80%에 상응하는 옥시토신 농도를 길항제의 pA_2를 평가하는데 이용한다.

[0296] (d) 조직을 1분간 옥시토신 (Calbiochemical, San Diego, CA)에 노출시키고, 씻어낸다. 다음의 항진제 또는 길항제 첨가 전에 3분의 간격이 있다. 길항제를 테스트하면 항진제 전에 5분간 제공된다. 항진제는 1분간 제공된다. 모든 반응은 7P10 Grass Integrator를 이용하여 통합된다. 최대 반응의 80%에 상응하는 단일 옥시토신 농도를 이용하여 길항제를 테스트한다. 세 가지 상이한 농도의 길항제를 이용하는데, 두 가지는 항진제에 대한 반응이 50%미만으로 감소될 것이고, 한 가지는 반응이 50%이상 감소될 것이다(이론적으로 이들 관계는 25%, 50% 및 75%). 세 가지 검사에서 길항제의 각 약량에 대해 3회 반복 실시한다.

[0297] (e) pA_2 계산. 길항제에 대해 약량-반응(DR) 비율을 계산하고, 길항제 Log농도에 대해 Log (DR-I)을 플롯팅함으로써 Schild's Plot을 실행한다. 플롯된 라인은 최소제곱회귀분석(least-squares regression analysis)으로 계산한다. pA_2는 회귀선이 Log (DR-I) 좌표의 0점을 통과할 때 길항제의 농도이다. pA_2는 항진제에 대한 반응이 절반 정도로 감소되는 길항제 농도의 네가티브 로그이다.

[0298] **방법 실시예 11. 타키키닌 수용체 결합 검사.**

[0299] 여기에서 설명하는 화합물은 타키키닌(Tachykinin) 물질로 간주된다. 타키키닌은 통상의 아미데이트화된 카르복시 말단 서열을 가진 펩티드 패밀리이다.

[0300] 물질 P는 이 패밀리에서 분리되는 첫 번째 펩티드로써, 1970년대 초기때지 이의 원 서열의 정제 및 확인이 이루어지지 못하였다. 1983 내지 1984년 사이에 몇몇 집단이 두 가지 신규한 포유류 타키키닌을 분리하였는데, 이는 뉴로키닌 A (물질 K, 뉴우로메딘 1, 뉴로키닌 α로 명명), 그리고 뉴로키닌 B (뉴우로메딘 K 및 뉴로키닌 β로 명명)이다. J.E. Maggio, peptides, 6 (Supplement 3): 237-243 (1985).

[0301] 타키키닌 수용체 길항제는 과량의 타키키닌이 존재함으로써 특징되는 다양한 임상 질환의 치료에 가치가 있다. 이와 같은 임상 상태에는 중추신경계 질환이 포함되는데 예를 들면, 불안, 우울, 정신병, 정신분열증; 신경퇴행성 질환 예를 들면, 알츠하이머 타입의 노인성 치매를 포함하는 치매, 알츠하이머병, AIDS-관련 치매 및 다운 증후군; 다발성 경색 및 근위축성측삭경화증과 같은 신경수초 파괴 질환, 및 말초 신경질환 예를 들면 당뇨 및 화학요법에 의해 유도된 신경증과 같은 신경질환, 포진후 그리고 다른 신경통; 급성 및 만성 폐쇄 기도 질환 예를 들면, 성인 호흡 곤란 증후군, 기관지폐렴, 기관지경련, 운전자기침(drivercough) 및 천식; 염증성 질환 예를 들면 염증성 장 질환, 건선, 섬유조직염, 골관절염 및 류마티스 관절염; 골근육계 질환 예를 들면, 골다공증; 알레르기 예를 들면 정맥류 및 비염; 과민성 질환 예를 들면 등굴옻나무; 안구 질환 예를 들면, 결막염, 봄 결막염 및 이와 유사한 질환; 피부 질환 예를 들면 접촉성 피부염, 아토피, 피부염, 두드러기, 습진양 피부염; 탐닉 질환 예를 들면, 알코올중독; 스트레스 관련 신체 질환; 반사성 교감성 발육이상(reflex sympathetic dystrophy) 예를 들면 어깨/손 증후군; 기분부전장애(dysthymic disorders); 면역학적 거부 반응 예를 들면 이식된 조직의 거부 및 전신성 홍반성 루프스와 같은 면역 강화 또는 억제와 관련된 질환; 궤양성 대장염, 크론 질환, 구토, 자극성 장 증후군과 같은 내장 신경 제어와 연관된 위장관 질환 또는 질병; 방광 기능 이상 예를 들면 방광 배뇨근 과반사 및 실금; 죽상동맥경화증; 경피증 및 이소간질증(eosinophilic fascioliasis)과 같은 섬유증 및 콜라겐 질환; 양성 전립선 비대증의 자극 증후군; 혈관확장에 의한 혈류 질환

및 협심증, 편두통, Raynaud 질환과 같은 혈관경련성질환; 통증 또는 감각기관에 아픔을 주는, 예를 들면 상기 언급된 질환에 연관된 또는 이에 기인한 특히, 편두통의 전달 등이 포함된다. 타키키닌은 중추 및 말초신경계에 널리 분포된다. 신경으로부터 방출될 때, 이들은 다양한 생물학적 기능을 발휘하는데, 대부분은 표적 세포의 막에서 발현되는 특정 수용체의 활성화에 의존한다. 타키키닌은 또한 다수의 비-신경 조직에서 생산된다. 포유류 타키키닌 물질 P, 뉴로키닌 A, 뉴로키닌 B는 세 가지 주요 수용체 서브타입 NK-I, NK-2, NK-3을 통하여 각각 작용한다. 이들 수용체들은 다양한 기관에 존재한다.

[0302] 물질 P은 편두통 및 관절염과 연관된 통증을 포함하는 느끼는 통증의 신경전달에 관계하는 것으로 보인다. 이들 펩티드들은 위장 질환 및 위장관 질환 예를 들면 염증성 장 질환에 연루되어 있다. 타키키닌은 또한 상기에서 언급된 많은 병에 역할을 하면서 연루되어 있다.

[0303] 과량의 타키키닌과 연관된 다양한 임상 질환에서, 타키키닌 수용체 길항제의 개발로 이와 같은 임상 질환을 조절하는데 기여할 것이다. 최초 타키키닌 수용체 길항제는 펩티드 유도체들이다. 이들 길항제들은 이들의 대사 불안정으로 인하여 약학적 유용성이 제안되는 것으로 밝혀졌다. 최근 공개된 문헌에서는 초기의 타키키닌 수용체 길항제 종류보다 일반적으로 경구 생체 이용성이 훨씬 크고 대사 안정성도 큰 비-펩티드성 타키키닌 수용체 길항제에 대해 설명한다. 이와 같은 새로은 비-펩티드성 타키키닌 수용체 길항제의 예를 유럽 특허 공보 591,040 Al, (April 6, 1994); Patent Cooperation Treaty publication WO 94/01402, published January 20, 1994; Patent Cooperation Treaty publication WO 94/04494, published March 3, 1994; Patent Cooperation Treaty publication WO 93/011609, published January 21, 1993, Patent Cooperation Treaty publication WO 94/26735, published November 24, 1994에서 볼 수 있다. 타키키닌 수용체 길항제의 유용성을 평가하는 검사는 당분야에 공지된 것들이다(J. Jukic et al, Life Sciences, 49:1463-1469 (1991); N. Kucharczyk et al, Journal of Medicinal Chemistry, 36:1654-1661 (1993); N. Rouissi et al, Biochemical and Biophysical Research Communications, 176:894-901 (1991)).

[0304] **방법 실시예 12. NK-I 수용체 결합 검사.**

[0305] NK-I 길항제들은 통증 치료 특히 만성 통증, 신경증 통증, 수술후 통증, 편두통 및 관절염관련 통증, 암-관련 통증, 만성 하부 등 통증, 군집성통증(cluster headaches), 포진성 신경통, 환지통(phantom limb pain), 중앙 통증, 치통, 신경증 통증, 오피오이드(opioid)-저항성 통증, 내장 통증, 외과 통증, 골 손상 통증, 산고, 햇빛을 포함하는 화상으로 인한 통증, 산후 통증, 협심증 통증, 방광염을 포함하는 비뇨생식기관 관련 통증치료에 유용하다.

[0306] 통증에 추가하여, NK-1 길항제는 요실금; 양성 전립선 비대증의 자극 증후군; 위장관의 운동 질환 예를 들면 자극성 장 증후군; 급성 및 만성 기도 질환 예를 들면 기관지폐렴, 기관지경련, 성인 호흡 곤란 증후군, 천식; 죽상경화증; 염증 질환 예를 들면 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 신경성 염증, 알레르기, 비염, 기침, 피부염, 건선, 결막염, 구토, 자극-유도된 동공축소; 조직 이식 거부; 사이토킨 치료법으로 인한 혈장 유출 및 이와 유사한 질환; 척수 외상; 발작; 뇌졸증(국소빈혈); 알츠하이머병; 파킨슨병; 다발성 경색; 근위축성측삭경화증; 정신분열증; 불안 및 우울의 치료 및 예방에 특히 유용하다.

[0307] 공개된 프로토콜을 이용하여 방사능수용체 결합 검사를 실행하였다 D. G. Payan et ah, Journal of Immunology, 133:3260-3265 (1984). 이 검사에서 IM9 세포(1 x 10^6 cells/튜브, RPMI 1604 배지+10% 태아 소 혈청)를 4℃에서 경쟁물질의 농도를 증가시키면서 45분간 20 pM ^{125}I-라벨된 물질 P로 접종하였다.

[0308] IM9 세포주는 일반인이 바로 이용할 수 있는 특징이 잘 확립된 세포주이다. Annals of the New York Academy of Science, 190:221-234 (1972); Nature (London), 251:443-444 (1974); Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 71:84-88 (1974). 이들 세포들을 50 μg/mL 젠타마이신 설페이트, 10% 태아 소 혈청을 보충시킨 RPMI 1640에서 생장시켰다. 0.1% 폴리에틸렌이민에 20분간 미리 적신 필터를 이용하여 유리섬유 필터를 통하여 여과시킴으로써 반응을 종료시킨다. 라벨된 물질 P의 특이적 결합은 20 nM 결합안된 리간드 존재하에 결정하였다.

[0309] **방법 실시예 13. NK-2 수용체 결합 검사.**

[0310] NK-2 길항제는 요실금, 기관지경련, 천식, 어른 호흡 곤란 증후군, 위장관의 운동성 질환 예를 들면 자극성 장 증후군, 및 통증의 치료에 유용하다.

[0311] 사람 NK-2 수용체로 형질전환된 CHO-hNK-2R 세포, CHO-유도된 세포주는 세포당 이와 같은 수용체를 약 400,000

를 발현시키는데, 이를 75 cm^2 플라스크 또는 롤러버틀에서 10% 태아 송아지 혈청이 보충된 최소 필수 배지(알파 변형)에서 생장시켰다. 사람 NK-2 수용체의 유전자 서열은 N.P. Gerard et al, Journal of Biological Chemistry, 265:20455-20462 (1990)에서 제공한다.

[0312] 막을 준비하기 위해, 30개 합류 롤러 버틀 배양물은 칼슘 및 마그네슘 없이 Dulbecco 인산염 완충용액(PBS) 10ml로 각 롤러 버틀을 세척하고, 10ml 효소 없는 세포 해리 용액(PBS-계, Specialty Media, Inc.)으로 세척함으로써 해리시켰다. 추가 15분 후에, 해리된 세포를 모으고, 임상 원심분리기에서 1,000 RPM, 10분간 원심분리시켰다. 막은 300 mL 50 mM 트리스 완충액, pH 7.4에 있는 세포 펠렛을 TEKMAR 균질화기로 10-15초간 균질화시키고, BECKMAN JA-14 로터를 이용하여 30분간 12,000 RPM (20,000 x g)에서 원심분리시켜 준비한다. 펠렛은 상기 과정을 이용하여 1회 세척하고, 최종 펠렛은 100-120 mL의 50 mM Tris buffer, pH 7.4로 재현탁시키고, 4ml을 -70℃에 보관한다. 이 준비물의 단백질 농도는 2 mg/mℓ이다.

[0313] 수용체 결합 검사를 위해, CHO-hNK-2R의 막 준비물 4-mL을 40 mL 검사 완충액(50 mM Tris, pH 7.4, 3 mM 염화망간, 0.02% 소 혈청 알부민(BSA), 4 μg/mL 키모스타틴 포함)에 재현탁시켰다. 샘플당 200μL 균질물(40 μg 단백질)을 이용한다. 방사능활성 리간드는 [^{125}I]요오드히스티딜-뉴로키닌 A (New England Nuclear, NEX-252), 2200 Ci/mmol이다. 검사 완충액에서 리간드를 20 nCi/100㎕준비하였고; 검사시에 최종 농도는 20pM이다. 1 μM 엘레도이신을 이용하여 비-특이적 결합을 결정하였다. 표준 농도-반응 곡선에 엘레도이신 0.1 내지 1000 nM가 이용되었다.

[0314] 모든 샘플과 표준은 스크리닝(단일 약량)으로 10㎕ 디메틸설폭시드(DMSO)을 이용하여 배양물에 첨가하거나 IC50 결정을 위해서는 5㎕ DMSO을 이용하여 첨가한다. 배양물의 첨가 순서는 190 또는 195 μL 검사 완충액, 200 μL 균질물, 10 또는 5 μL 샘플/DMSO, 100 μL 방사능활성 리간드이다. 샘플은 실온에서 1시간 동안 배양하고 0.5% BSA를 포함하는 50 mM Tris buffer, pH 7.7에 2시간 동안 미리 적셔둔 필터를 통하여 세포 수득기 상에서 여과시켰다. 필터는 약 3 mL 냉각 50 mM Tris 완충액, pH 7.7으로 3회 세척한다. 필터 서클에는 12 x 75 mm 폴리스티렌 튜브가 천공되어 감마 카운터가 장착된다.

[0315] **방법 실시예 14. 구토 치료.**

[0316] 상기 내용에 추가하여, 여기에서 설명하는 화합물들은 급성, 지연 또는 예상구역 예를 포함하는 화학요법, 방사능요법, 독소, 임신, 전정기관 질환(vestibular disorders), 운동, 외과술, 편두통, 두개골내압 변화를 포함하는 구토 치료에 유용하다. 특히, 여기에서 설명하는 화합물은 암 화학요법에 통상적으로 사용되는 것들을 포함하는 항-신조직형성(세포독성) 물질에 의해 유도되는 구토 치료에 유용할 수 있다.

[0317] 이와 같은 화학요법 물질의 예로는 일킬화 물질 예를 들면 니트로겐 무스타드, 이텔렌이민 화합물, 알킬 설포네이트 및 알킬화 작용을 가지는 다른 화합물 예를 들면, 니트로조우레아, 시스플라틴, 다카르바진; 항대사물질 예를 들면, 폴린산, 퓨린 또는 피리미딘 길항물질; 유사분열 저해물질 예를 들면, 빈카 알칼로이드, 포도피라톡신 유도체 및 세포독성 항생제를 포함한다.

[0318] 화학요법적 물질의 특정 예로는 DJ. Stewart in NAUSEA AND VOMITING: RECENT RESEARCH AND CLINICAL ADVANCES, (. Kucharczyk et al, eds., 1991), at pages 177-203에서 설명하고 있다. 흔히 사용되는 화학요법 물질에는 시스플라틴, 다카르바진(DTIC), 닥티노마이신, 메틀로레타민(질소 무스타드), 스트렙토조신, 사이클로포스포아미드, 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 독소루비신, 다우노노루비신, 프라카르바진, 미토마이신, 시타라빈, 에토포시드, 메토트렉세이트, 5-플로오르우라실, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 클로람부실 등이 포함된다. RJ. Gralla et al, Cancer Treatment Reports, 68:163-172 (1984).

[0319] 여기에서 설명하는 화합물은 방사능 요법 예를 들면, 암 치료에 사용되는 방사능 요법 또는 방사능 중독에 의해 유도된 구토 치료에도 유용할 수 있고 수술후 메스꺼움 및 구토 치료에도 유용하다.

[0320] **방법 실시예 15. 혈소판 응집 저해**

[0321] 바소프레신 V_2 수용체는 혈소판 응집을 중재하는 것으로 알려져 있다. 바소프레신 수용체 항진제는 혈소판을 응집시키지만, 바소프레신 V_2 수용체 길항제는 바소프레신 또는 바소프레신 항진제에 의해 침전된 혈소판 응집을 저해한다. 여기에서 설명하는 화합물의 길항 활성 정도는 다음에서 설명하는 검사 방법을 포함하는 통상적인 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0322] 정맥 천자를 통하여 건강한 지원자의 혈액을 수거하고, 헤파린과 혼합한다(60 mL 혈액에 0.4 mL 헤파린처리된

염 용액(4 mg 헤파린/mL 염)). 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)은 전체 혈액을 원심분리하여(150 x g) 준비하고, 인도메타신(3 μM)을 PRP에 첨가하여 트롬복산 중개된 방출 작용을 차단시킨다. PRP는 37℃에서 지속적으로 교반시키고, 응집을 개시하기 위해 아르기닌 바소프레신 (AVP) (30 nM)을 첨가후에는 광학밀도 변화가 있다. 화합물을 50% 디메틸설폭시드(DMSO)에 용해시키고, AVP 첨가전에 (10 μL/415 μL PRP)을 첨가한다. AVP-유도된 응집 저해도를 측정하고 IC_{50}을 계산한다.

[0323] 세척된 혈소판을 이용하는 연구에서, 50 mL 전혈을 10mL 시트레이트/헤파린 용액(85 mM 구연산나트륨, 64 mM 구연산, 111 mM 포도당, 5 units/mL헤파린) 및 상기에서 분리된 PRP와 혼합한다. 그 다음 PRP를 원심분리시키고 (150 x g), 펠렛은 10 μM 인도메타신을 포함하는 생리적 완충액(10 mM HEPES, 135 mM 염화나트륨, 5 mM 염화칼륨, 1 mM 염화망간)에 재현탁시킨다. 사람 피브리노겐(0.2 mg/mL) 및 염화칼슘(1 mM)을 교반된 혈소판에 첨가하고, 상기에서 설명하는 것과 같이 AVP (30 nM)로 응집을 개시하였다.

[0324] **방법 실시예 16. 골드 햄스터에서 측면 표지 거동(**flank marking behavior)

[0325] 불필요한 의식적인 동작을 실행하기 위해 희생자의 조절불능의 흥분과 일반적으로 연결된 다양한 증후에서 강박증(Obsessive-compulsive disease)이 나타난다. 임의 이성적 필요를 넘어선 요구, 명령, 세척 작용은 질병의 표출 특징이다. 괴로워하는 개체는 어느 것도 할 수 없으며 질병에 의해 요구되는 의식을 실행한다. 이러한 다양성에서 강박증은 현재 부족의 치료 방법 및 조성물로 치료하는 적절한 표적이 된다. 화학식 1의 화합물을 강박증 치료에 유용성은 다음의 검사에서 설명된다.

[0326] 골드 햄스터에서 특정 스테레오타입, 측면 표지 행동이 시상하부로 바소프레신 (10-100 nL, 1-100 μM)을 마이크로인젝션하여 유도할 수 있다(Ferris et ah, Science, 224, 521-523 (1984); Albers and Ferris, Regulatory 펩티드s, 12, 257-260 (1985); Ferris et al, European Journal of Pharmacology, 154, 153-159 (1988)). 방출된 자극 이후에 복부 측면 옆구리 상에 큰 피지선의 잡거나, 핥거나 긁음(grooming, licking, combing)으로써 행동이 개시된다. 옆구리를 핥거나 긁는 한 바탕의 행동이 너무 강력하면 옆구리 부분이 헝클어지고 침으로 젖어 있게 된다. 핥거나 긁는 한바탕의 행동 후에 햄스터는 측면 표시 행동을 보이는데, 임의 수직으로 서있는 표면에 등을 대고 측면을 비비는 행동을 함으로써 후각을 통한 소통과 관계된 일종의 냄새 표시이다(Johnston, Physio. Behav., 51, 437-448 (1985); Ferris et al, Physio. Behav., 40, 661- 664 (1987)), 바소프레신-유도된 측면 표식은 통상적으로 마이크로인젝션후 1분내에 유도된다(Ferris et ah, Science, 224, 521-523 (1984)). 행동은 바소프레신에 특이적인데 그 이유는 다른 신경 펩티드, 흥분성 아미노산 및 차테콜아민을 마이크로인젝션하여도 측면 표식을 유도하지 않기 때문이다(Ferris et ah, Science, 224, 521-523 (1984); Albers and Ferris, Regulatory peptides, 12, 257-260 (1985)). 또한, 측면 표식은 바소프레신 V_1 수용체에 특이적인데, 그 이유는 행동이 V_1 수용체 길항제에 의해 선택적으로 저해되며, V_1 수용체 항진제에 의해 선택적으로 활성화되기 때문이다(Ferris et ah, Neuroscience Letters, 55, 239-243 (1985); Albers et ah, Journal of Neuroscience, 6, 2085-2089 (1986); Ferris et ah, European Journal of Pharmacology, 154, 153-159 (1988)).

[0327] 이 검사에서 모든 동물은 다자란 수컷 골드 햄스터(*Mesocricetus auratus*)로 체중은 약 160 gm이다. 이들 동물은 정위외과술(stereotaxic surgery)을 받고 거동 테스트전에 회복하도록 한다. Plexiglas™ 우리에서 햄스터들은 역광주기(14 hr 명, 10 hr 암, 19:00에 불을 켬)하에 있으며 물과 음식은 임의로 제공받는다.

[0328] 펜토바르비탈 마취하에 정위 외과술을 실행한다. 정위 좌표는 시상봉합(bregma)의 전면 1.1 mm, 두정(vertical)선으로부터 8° 각에서 중간시상봉합에 측면 1.8mm , 뇌경질막 아래 4.5 mm이다. 코 막대는 두귀사이 선에 위치시킨다. 일측면 26-가우지 가이드 캐뉼라를 그 부위로 낮추고 치과용 시멘트로 두개골에 고정시킨다. 가우지 캐뉼라는 가이드를 넘어 1mm 연장된 33-가우지 폐색구로 막혀있다. 마이크로인젝션에 이용되는 내부 캐뉼라는 가이드를 지나 3.0mm 연장되어 앞시상하부에 닿는다.

[0329] 햄스터에 150 nL 용적에 1 μM 바소프레신을 마이크로인젯션한다. 바소프레신은 테스트 화합물 200 mM, 20 mM, 2 mM와 함께 칵테일로 제공되거나 비이클(디메틸설폭시드)내에 단독으로 제공된다. 바소프레신과 테스트 화합물을 100% 디메틸설폭시드에 용해시킨다. 모든 주사는 앞시상하부로 향하게 한다. 깨끗한 우리에서 10분간 동물의 측면 표식을 기록한다. .

[0330] **방법 실시예 17. 세로토닌 재취입 저해물질과 복합 사용**

[0331] 본 발명의 다른 측면에는 강박성 장애, 공격성 질환 또는 우울을 치료하는데 이용하기 위해 화학식 1의 화합물

과 세로토닌 재취입 저해물질과 복합하여 사용하는 것이다. 세로토닌 재취입 저해물질로 유용한 화합물에는 다음의 것들이 포함되나 이에 국한시키지는 않는다:

[0332] 플루옥세틴(Fluoxetine), N-메틸-3-(p-트리플로오르메틸페녹시)-3-페닐프로필아민은 염화수소염의 형태로 시판되거나 두가지 이성체의 라셈체 혼합물로 시판된다. U.S. Patent No. 4,314,081에서는 이 화합물에 대해 언급하고 있다. Robertson et al, J. Med. Chem., 31, 1412 (1988)는 플루옥세틴의 R과 S 이성질체의 분리에 대해 설명하며 이들의 세로토닌 재취입 저해물질로의 활성이 서로 비슷하다는 것을 보여주었다. 이 문헌에서 "플루옥세틴(fluoxetine)"은 임의 산 첨가염 또는 자유 염기를 의미하는 것으로 이용될 수 있고, R 및 S 이성질체 라셈체 혼합물 또는 이들 중 하나를 포함한다;

[0333] 둘옥세틴(Duloxetine), N-메틸-3-(1-나프탈레일옥시)-3-(2-티에닐)프로판아민은 주로 염화수소 염 및 (+) 거울상체로 투여된다. U.S. Patent No. 4,956,388에서 처음으로 소개했는데 이의 높은 잠재능을 보여주었다. "둘옥세틴(Duloxetine)"은 임의 산 첨가염 또는 분자의 자유 염기를 말한다;

[0334] 벤라확신(Venlafaxine)이 문헌에 공지되어 있는데, 이의 합성 및 세로토닌 및 노르에피네프린 재취입 저해물질로서의 활성은 U.S. Patent No. 4,761 ,501에서 설명하고 있다. 벤라확신은 이 특허에서 화합물 A로 정의된다;

[0335] 밀나씨프란(Milnacipran), (N,N-디에틸-2-아미노메틸-1-페닐사이클로프로판카르복시아미드)는 U.S. Patent No. 4,478,836에서 설명하고 있으며 이는 실시예 4의 밀나씨프란으로 준비된다. 이 특허에서는 항우울제로 설명된다. Moret et al., Neuropharmacology, 24, 1211-19 (1985)에서는 세로토닌 및 노르에피네프린 재취입 저해물질로써의 약리학적 활성을 설명한다;

[0336] 씨탈로프람(Citalopram), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플로오르닐)-1,3-디하이드로-5-이소벤조퓨란카르보니트릴이 U.S. Patent No. 4,136,193에서 세로토닌 재취입 저해물질로 설명되고 있다. 이의 약리학은 Christensen et al., Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977)에서 설명하고 있으며, 우울증에 대한 이의 임상 효과에 대한 보고는 Dufour et al., Int. Clin. PsychopharmacoL, 2, 225 (1987), 그리고 Timmerman et al., ibid., 239에서 볼 수 있다;

[0337] 플루복사민(Fluvoxamine), 5-메톡시-1-[4-(트리플로오르메틸)페닐]-1-펜타논O-(2-아미노에틸)옥심은 U.S. Patent No. 4,085,225에서 설명하고 있다. 이 약물에 대한 과학 문헌들은 Claassen et al, Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); 그리고 De Wilde et al, J. Affective Disord., 4, 249 (1982); 그리고 Benfield et al, Drugs, 32, 313 (1986)에 공개되었다;

[0338] 파르옥세틴(Paroxetine), 트란스-(-)-3-[(1,3-벤조디옥솔-5-일옥시)메틸]-4-(4-플로오르페닐)피페리딘은 U.S. Patent Nos. 3,912,743 및 4,007,196에서 설명하고 있다. 이 약물의 활성에 대한 보고서는 Lassen, Eur. J. Pharmacol, 47, 351 (1978); Hassan et al, Brit. J. Clin. Pharmacol, 19, 705 (1985); Laursen et al, Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985); and Battegay et al, Neuropsychobiology, 13, 31 (1985)에서 보고하고 있다; 그리고

[0339] 세르트랄린(Sertraline), (1S-cis)-4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-N-메틸-1-나프틸아미노 하이드로클로라이드는 U.S. Patent No. 4,536,518에서 세로토닌 재취입 저해물질로 공개되었으며 항우울제로 시판된다. 상기 언급된 모든 특허는 참고문헌으로 첨부한다.

[0340] 본 발명의 이와 같은 측면의 보조 요법은 여기에서 설명하는 바소프레신 V1a 길항제와 세로토닌 재취입 저해물질을 동시에 신체에서 화합물의 효과적인 수준을 제공하는 방식으로 함께 투여하여 실행한다. 관련 모든 화합물은 경구로 이용가능하며 통상 경구 투여하고, 부속적인 복합물의 경구 투여가 적절하다. 단일 약형으로 함께 투여될 수도 있고 별도로 투여될 수도 있다.

[0341] 본 발명의 측면은 세로토닌 재취입 저해물질을 투여함으로써 바소프레신 V_{1a} 길항제의 투여 효과로써 관찰된 바소프레신 농도에 감소 작용을 제공한다. 본 발명의 이와 같은 측면은 우울 및 강박 질환 치료에 특히 적절하다. 이와 같은 질환은 세로토닌 재취입 저해물질 단독으로만 치료에 대해 저항성이 있을 수 있다.

[0342] 임의 조제 없이 여기에서 설명된 방법을 이용한 화합물을 직접 투여할 수도 있지만 통상 화합물은 약학적으로 수용가능한 부형제와 최소 한 가지 활성 성분으로 구성된 약학 조성물의 형태로 투여된다. 이와 같은 조성물은 다양한 경로, 예를 들면 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥, 근육, 비강을 통하여 투여될 수 있다. 여기에서 설명되는 방법에 이용되는 많은 화합물이 주사 및 경구 조성물로 효과가 있다. 이와 같은 조성물은 제약 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있고 최소 한 가지 활성 화합물을 포함한다. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,

(16th ed. 1980).

[0343] 여기에서 설명하는 방법에 이용되는 약학 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 주로 부형제와 혼합되거나, 부형제로 희석되거나 또는 캡슐, 사셋, 페이퍼 또는 다른 용기 형태로 될 수 있는 캐리어 내에 포집될 수 있다. 부형제가 희석제로 사용되는 경우 고체, 반고체 또는 액체 물질이 될 수 있으며 이는 활성 성분에 대해 비이클, 캐리어 또는 매체로 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠, 사셋, 교갑, 엘릭시르, 현탁액, 용액, 시럽, 에어로졸(고형 또는 액체 매체), 활성 화합물을 최대 10중량% 포함하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사용액, 멸균 포장 분말의 형태가 될 수 있다.

[0344] 조제물을 준비하는데 있어서, 다른 성분과 복합하기 전에 적절한 크기를 제공하기 위해 활성 화합물을 분쇄하는 것이 필수적이다. 이와 같은 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우 일반적으로 200 메쉬 미만의 입자 크기로 간다(mill). 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우에, 입자 크기는 약 400 메쉬 정도로 조제물에 균질하게 분배되도록 가는 것이 일반적이다.

[0345] 적절한 부형제의 일부 실시예에는 락토즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘염, 알지네이트, 트라가탄, 젤라틴, 실리케이트 칼슘, 미소결정 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로오스 등이 포함된다. 조제물에는 추가로 다음이 포함될 수 있다: 윤활 물질 예를 들면 활석, 스테아레이트 마그네슘, 미네랄 오일; 습윤제; 에멀젼화 및 현탁제; 보존제 예를 들면 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트; 감미제; 향료. 여기에서 설명하는 조성물은 당분야에 공지된 과정을 이용하여 환자에게 투여한 후에 활성 성분들이 신속, 지연 또는 서방출할 수 있도록 조제될 수 있다.

[0346] 조성물은 적절하게는 단위 약형으로 조제되는데, 각 약형에는 약 0.05 내지약 100 mg, 좀더 통상적으로는 약 1.0 내지 30 mg의 활성 성분을 포함한다. "단위 약형"이란 사람 및 다른 포유류에 1회 약량으로 적절한 물리적인 분리 단위를 말하는 것으로써, 각 단위에는 원하는 치료 효과를 얻기 위해 미리 계산된 양의 활성 물질과 적절한 약학 보조제를 포함한다. 활성 화합물은 다양한 약량 범위에서 일반적으로 효과를 가진다. 예를 들면, 일일 약량은 체중kg 당 약 0.01 내지 약 30 mg/kg이 된다. 다양한 예시적인 변화에서, 일일 약량은 약 0.02 내지 약 10 mg/kg, 약 0.02 내지 약 1 mg/kg 또는 약 0.02 내지 약 0.1 mg/kg의 범위에 속한다. 이와 같은 약량 범주는 임의 환자 또는 포유류의 치료에 이용될 수 있다. 또한, 성인 사람을 치료하는 경우에 예시적인 약량 범위는 약 0.02 내지 약 15 mg/kg, 또는 약0.1 내지 약 10 mg/kg/day의 범위로 일회 또는 분배되어 제공된다. 그러나 실질적으로 투여되는 화합물의 양은 의사가 관련 상황 예를 들면 치료 질병 상태, 투여 경로, 투여되는 실질적인 화합물, 환자의 나이, 체중, 약량 반응, 증상의 중증도 등에 따라 결정할 수 있다. 따라서, 상기 약량 범위는 설명을 위한 예시일 뿐 어떠한 방식으로건 본 발명을 이에 제한시키고자 함은 아니다. 일부 경우에 상기 범위 이하의 약량으로 제한하는 것이 적합할 수도 있고, 다른 경우에는 임의 유해한 부작용이 없는 경우에는 더 많은 약량을 이용하는 경우도 있다. 더 많은 약량은 투여하는 알에 몇 회의 소량 약량으로 나누어 투여할 수도 있다는 것을 이해할 것이다.

[0347] 여기에서 설명하는 투여에 이용되는 조제물의 타입은 이용되는 특정 화합물, 투여 경로로부터 원하는 약학 프로파일, 화합물, 환자의 상태에 따라 달라질 수 있다.

[0348] **조제 실시예 1.**

[0349] **다음의 성분을 포함하는 경질 젤라틴 캡슐 조제:**

[0350]

성분	양(mg/캡슐)
화학식 1의 화합물	30.0
전분	305.0
스테아레이트 마그네슘	5.0

[0351] 상기 성분들을 혼합하여 경질 젤라틴 캡슐에 넣어 340 mg 양을 만든다.

[0352] **조제 실시예 2. 하기 성분들을 이용한 정제 조성물 조제.**

[0353]

성분	양(mg/캡슐)
화학식 1의 화합물	25.0
셀룰로오스, 미소결정	200.0
콜로이드성 이산화실리콘	10.0
스테아린 산	5.0

[0354] 성분들을 혼합하고, 압착하여 정제를 만들고 각 정제는 240mg이다.

[0355] **조제 실시예 3.**

[0356] **다음의 성분들을 포함하는 건조 분말 흡입기 조제물을 만든다:**

[0357]

성분	중량%
화학식 1의 화합물	5
락토즈	95

[0358] 활성 혼합물을 락토즈와 혼합하고, 이 혼합물을 건조 분말 흡입 장치에 첨가한다.

[0359] **조제 실시예 4.**

[0360] 정제, 활성 성분을 30mg 함유하는 각 정제는 다음과 같이 만든다:

[0361]

성분	양(mg/정제)
화학식 1의 화합물	30.0mg
전분	45.0mg
미소결정 셀룰로오스	35.0mg
폴리비닐피롤리돈(물에 10% 용액)	4.0mg
카르복시메틸 나트륨 전분	4.5mg
스테아레이트 마그네슘	0.5mg
활석	1.0mg
합	120mg

[0362] 활성 성분, 전분, 셀룰로오스를 No. 20 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈 용액을 생성된 분말과 혼합하고, 이를 다시 16 메쉬 U.S. 체를 통과시킨다. 생성된 과립들을 50-60℃에서 건조시키고 16 메쉬 U.S. 체를 통과시킨다. 사전에 30 메쉬 U.S. 체를 통과시킨 카르복시메틸 나트륨 전분, 스테아레이트 마그네슘, 활석을 과립에 혼합시키고, 혼합 후에 정제기계에서 압착하여 120mg의 중량을 가지는 정제를 만든다.

[0363] **조제 실시예 5.**

[0364] 캡슐, 약물을 40mg 함유하는 각 캡슐은 다음과 같이 만든다:

[0365]

성분	양(mg/캡슐)
화학식 1의 화합물	40.0mg
전분	109.0mg
스테아레이트 마그네슘	1.0mg
합	150.0mg

[0366] 활성 성분, 전분, 셀룰로오스, 스테아레이트 마그네슘을 No. 20 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합한 후 150mg양의 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

[0367] **조제 실시예 6.**

[0368] 좌약, 활성성분을 25mg 함유하는 각 좌약은 다음과 같이 만든다:

[0369]

성분	양(mg)
화학식 1의 화합물	25mg
포화 지방산 글리세리드	2,000mg

[0370] 활성 성분을 No. 60 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 최저 열 장치(minimum heat necessary)를 이용하여 사전에 용융시킨 포화 지방산 글리세리드에 현탁시켰다. 그 다음 혼합물을 2.0g 용량의 좌약 몰드에 붓고, 식도록 한다.

[0371] **조제 실시예 7.**

[0372] 현탁액, 5.0ml 당 약물을 50mg 함유하는 현탁액은 다음과 같이 만든다:

[0373]

성분	양(mg)
화학식 1의 화합물	50.0mg
산탄 검	4.0mg
카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨(11%) 미소결정 셀룰로오스 (89%)	50.0mg
슈크로즈	1.75mg
벤조에이트 나트륨	10.0mg
향 및 색	q.v.
정제수	5.0ml

[0374] 약물, 슈크로즈, 산탄 검을 혼합하고, No. 10 메쉬 U.S. 채를 통과시키고, 사전에 만들어둔 미소결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨 수용액과 혼합한다. 벤조에이트 나트륨, 향료 및 발색제를 약간의 물로 희석시키고 교반시키면서 첨가한다. 충분한 양의 물을 첨가하여 원하는 용적을 만든다.

[0375] **조제 실시예 8.**

[0376] 캡슐, 약물을 15mg 함유하는 각 캡슐은 다음과 같이 만든다:

[0377]

성분	양(mg/캡슐)
화학식 1의 화합물	15.0mg
전분	407.0mg
스테아레이트 마그네슘	3.0mg
합	425.0mg

[0378] 활성 성분, 전분, 셀룰로오스, 스테아레이트 마그네슘을 No. 20 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합한 후 425mg양의 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

[0379] **조제 실시예 9.**

[0380] 정맥주사용 조제물은 다음과 같이 만든다:

[0381]

성분	양(mg)
화학식 1의 화합물	250.0mg
등장성 소금물	1,000ml

[0382] **조제 실시예 10.**

[0383] 국소 조제물은 다음과 같이 만든다:

[0384]

성분	양(mg)
화학식 1의 화합물	1-10g
에멀젼화 왁스	30g
액체 파라핀	20g
백색 소프트 파라핀	100g

[0385] 백색 소프트 파라핀은 녹을 때까지 가열한다. 액체 파라핀과 에멀젼화 왁스를 결합시키고 용해될 때까지 교반시킨다. 활성 성분을 첨가하고 분산될 때까지 교반한다. 혼합물은 고형화될 때까지 냉각시킨다.

[0386] **조제 실시예 11.**

[0387] 설하 또는 볼 정제, 활성 성분 10mg을 포함하는 각 정제는 다음과 같이 만든다:

[0388]

성분	양(mg/정제)
화학식 1의 화합물	10.0mg
글리세롤	210.5mg
물	143.0mg
구연산나트륨	4.5mg
폴리비닐 알코올	26.5mg
폴리비닐피롤리돈	15.5mg
합	410.0mg

[0389] 글리세롤, 물, 구연산나트륨, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈을 연속 교반과 온도를 약 90℃로 유지시키면서

함께 혼합한다. 폴리머가 용액으로 될 때, 생성된 용액을 50-55℃로 냉각시키고, 약물을 서서히 혼합시킨다. 균질화된 혼합물을 비활성 물질로 만들어진 형틀에 붓고 두께가 2-4 ㎜인 약물을 함유하는 확산 매트릭스를 만든다. 이와 같은 확산 매트릭스를 적절한 크기를 가지는 개별 정제로 커팅한다.

[0390] **조제 실시예 12.**

[0391] 여기에서 설명하는 방법에서, 다른 예시적인 조제물은 경피 운반 장치(“패취”)를 이용한다. 이와 같은 경피 패취를 이용하여 조절된 양으로 여기에서 설명하는 화학물의 불연속적 주입을 제공한다. 약학 물질 운반을 위해 이용되는 구조는 당분야에 공지되어 있다. 1991년 6월 11일자 허여된 U.S. Patent No. 5,023,252를 참조한다. 이와 같은 패취로 약학 조성물을 연속적, 맥박에 따라 또는 요구에 따라 운반될 수 있다.

[0392] **조제 실시예 13.**

[0393] 뇌로 직간접적으로 약학 조성물을 도입시키는 것이 필요하거나 바람직하다. 혈관-뇌 장벽을 통과하기 위해 숙주 개체의 심실계로 약물 운반 패취를 정위시키는 직접적인 기술이 이용된다. 특정 신체의 부위로 생물학적 인자들의 운반을 위해 이용되는 이와 같은 이식가능한 운반계중에 하나가 U.S. Patent No. 5,011,472에서 설명하고 있다.

[0394] **조제 실시예 14.**

[0395] 일반적으로 선호되는 간접 기술은 친수성 약물의 액체-용해가능한 약물 또는 프로드럭으로 전환시킴으로써 약물 약효잠재성(latentiation)을 제공하는 조성물을 조제하는 것과 연관된다. 약효잠재성은 일반적으로 약물에 있는 하이드록시, 카르보닐, 황화물 및 1차 아민기를 차단하여 혈액-뇌 장벽을 통과시키도록 하여 얻어진다. 또는 친수성 약물의 운반은 혈액-뇌 장벽을 일시적으로 고장성 용액(hypertonic solutions)을 이용하여 강화시킬 수 있다.

[0396] 발명은 상기 설명에 근거하여 설명되었지만, 이와 같은 설명 및 예시는 설명을 위함이며 이에 한정하고자 함은 아니다. 여기에서 설명하는 구체예는 예시이며 본 발명의 범위 내에 모든 변화 및 수정도 보호됨을 인지할 것이다.

도면

도면1

