



등록특허 10-2790657



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월02일  
(11) 등록번호 10-2790657  
(24) 등록일자 2025년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/496* (2024.01) *A61K 31/4545* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 31/496* (2024.01)  
*A61K 31/4545* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7010875

(22) 출원일자(국제) 2018년09월17일  
심사청구일자 2021년09월16일

(85) 번역문제출일자 2020년04월14일

(65) 공개번호 10-2020-0071075

(43) 공개일자 2020년06월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051331

(87) 국제공개번호 WO 2019/055913  
국제공개일자 2019년03월21일

(30) 우선권주장  
62/559,113 2017년09월15일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌  
US20170174670 A1\*  
WO2014127350 A1\*  
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20(3),  
1337-1345, 2012.

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

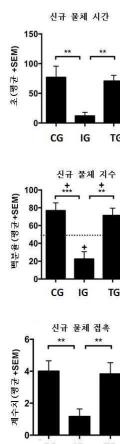
전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 성선영

## (54) 발명의 명칭 뇌 손상을 치료하기 위한 조성물 및 방법

**(57) 요약**

뇌 손상을 치료하기 위한 화합물 및 조성물, 방법 및 이의 용도가 본 명세서에 기재된다.

**대 표 도** - 도1

(52) CPC특허분류

*A61P 9/10* (2018.01)

(30) 우선권주장

62/584,343 2017년11월10일 미국(US)

62/658,758 2018년04월17일 미국(US)

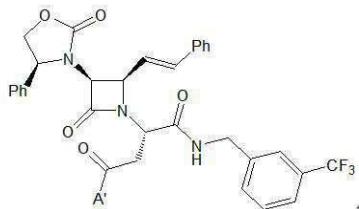
---

## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

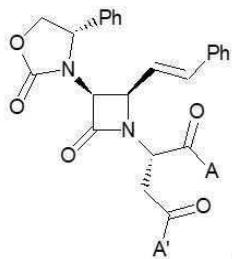
숙주 동물에서 외상성 뇌손상((traumatic brain injury)을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 하기 화학식의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합물로부터 선택된 선택적인 바소프레신 V1a 수용체 길항제를 포함하는, 약제학적 조성물:



(식 중, A' 는 표 1에 정의되어 있음)

[표 1]

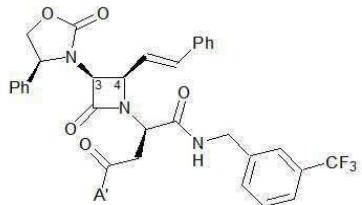
실시예	A'
44	4-(피페리디닐)피페리디닐
64	1-벤질피페리딘-4-일아미노



(식 중, A 및 A' 는 표 2에 정의되어 있음)

[표 2]

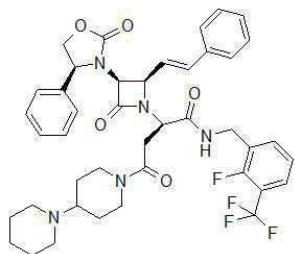
실시예	A	A'
132F	(R)-1-페닐에틸-1-아미노	4-(피페리디닐)피페리디닐



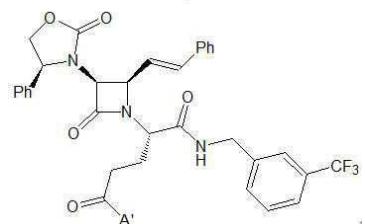
(식 중, A' 는 표 3에 정의되어 있음)

[표 3]

실시예	A'
133	4-(피페리디닐)피페리디닐



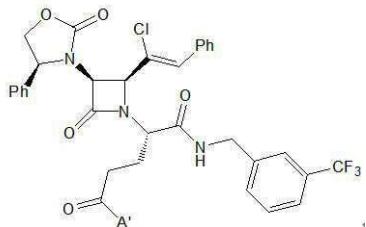
(실시예 222에 해당함)



(식 중, A' 는 표 4에 정의되어 있음)

[표 4]

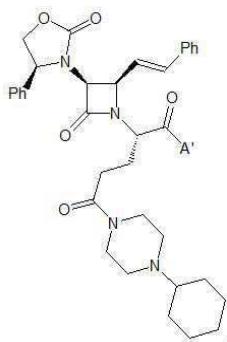
실시예	A'
35	4-(2-페닐에틸)피페라지닐
88	4-(피페리디닐)피페라지닐
91	4-(피롤리디닐)피페라지닐
95	4-벤질피페라지닐
96	4-(3,4-메틸렌디옥지벤질)피페라지닐
103	4-부틸피페라지닐
104	4-이소프로필피페라지닐
110	4-사이클로헥실피페라지닐
111	4-(2-사이클로헥실에틸)피페라지닐
112	4-[2-(모르폴린-4-일)에틸]피페라지닐
120	4-(사이클로헥실메틸)피페라지닐
120B	4-프로필-피페라지닐
120E	4-(피페리디닐메틸)피페리디닐
120H	4-사이클로헥실피페라지닐



(식 중, A' 는 표 5에 정의되어 있음)

[표 5]

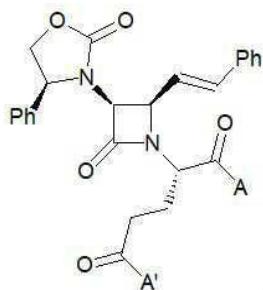
실시예	A'
226	4-사이클로헥실피페라지닐
229	4-n-부틸피페라지닐



(식 중, A' 는 표 6에 정의되어 있음)

[표 6]

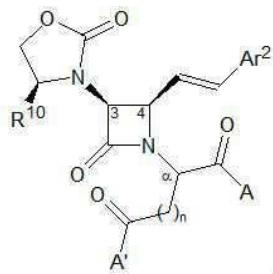
실시예	A'
172	(3-트리플루오로메톡시벤질)아미노
174	(3,5-다이클로로벤질)아미노
175	(2,5-다이클로로벤질)아미노
176	(2,3-다이클로로벤질)아미노
177	(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
179	(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)아미노
180	(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)아미노
182	(2-트리플루오로메틸벤질)아미노
185	(3,5-다이플루오로벤질)아미노
187	(3-클로로벤질)아미노
189	(3-나트로벤질)아미노
190	(3-브로모벤질)아미노
191	벤질아미노
193	(3-메틸벤질)아미노
203	(1S)-(3-메톡시페닐)에틸아미노
205	N-메틸-N-(3-트리플루오로메틸벤질)아미노
206	[(S)-α-메틸벤질]아미노
207	(1-페닐사이클로프로포-1-일)아미노
212	[(5-메틸푸르-2-일)메틸]아미노
213	(티엔-2-일메틸)아미노
214	[(S)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프트-1-일]아미노
215	[(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프트-1-일]아미노
216	(인단-1-일)아미노
217	(1-페닐사이클로펜트-1-일)아미노
219	(2,5-다이메톡시벤질)아미노
221A	N-메틸-3-Me-벤질아마이드
221B	N-메틸-2,3-Cl-벤질아마이드
221C	N-메틸-3-Cl-벤질아마이드
221D	N-메틸-3-Br-벤질아마이드
221F	(R)-1-(3-트리플루오로페닐)에틸아마이드
221G	1-페닐-사이클로헥실아마이드
221H	1-(2-플루오로페닐)-사이클로펜틸아마이드
221P	인단-2-일아미노



(식 중, A 및 A' 는 표 7에 정의되어 있음)

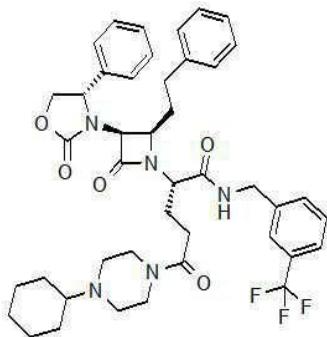
[표 7]

실시예	A	A'
221AM	1-(3-플루오로페닐)-사이클로펜틸아미노	4-사이클로헥실피페라지닐
221AP	1-(4-메틸페닐)-사이클로프로필아미노	4-사이클로헥실피페라지닐
221BD	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-에틸피페라지닐

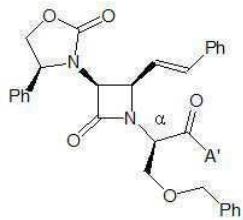
(식 중, R<sup>10</sup>, Ar<sup>2</sup>, n, a, A 및 A' 는 표 8에 정의되어 있음)

[표 8]

실시예	R <sup>10</sup>	Ar <sup>2</sup>	n	a	A	A'
241	Ph	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로펜틸피페라진-1-일
242	Ph	3-MeO-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
243	Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
244	Ph	3-Cl-Ph	2	L	1-페닐-사이클로펜트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
246	Ph	3-CF <sub>3</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
247	Ph	3-Cl-Ph	1	D	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일
249	Ph	3-NO <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
251	3-Cl-Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
252	Ph	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
256	3-Cl-Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일



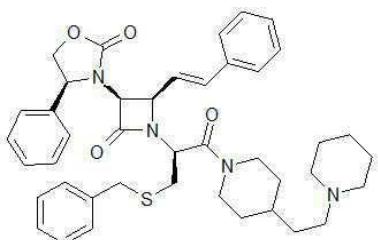
(실시예 236에 해당함)



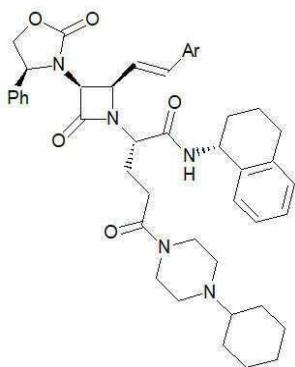
(식 중,  $A'$  및  $a$ 는 표 9에 정의되어 있음)

[豆 9]

질시예	A'	a
232	4-(피페리다닐)피페리다닐	D
2320	4-사이클로헥실피페라지닐	DL



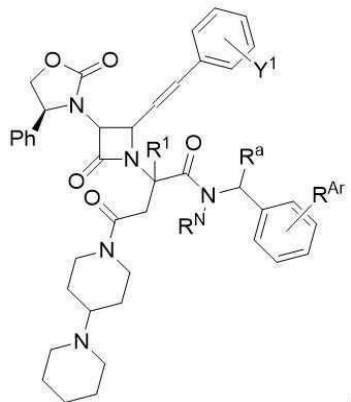
(실시예 238에 해당함)



(식 중, Ar은 표 10에 정의되어 있음)

[豆 10]

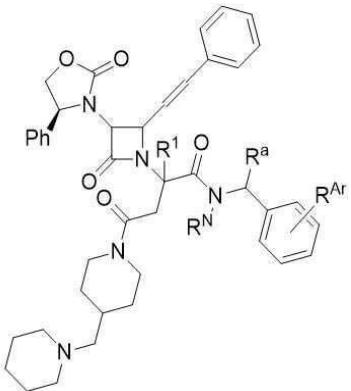
실시예	Ar
255	티엔-2-일



(식 중,  $Y^1$ ,  $R^N$ ,  $R^a$ ,  $R^{Ar}$  및  $R^1$ 은 표 11에 정의되어 있음)

[표 11]

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

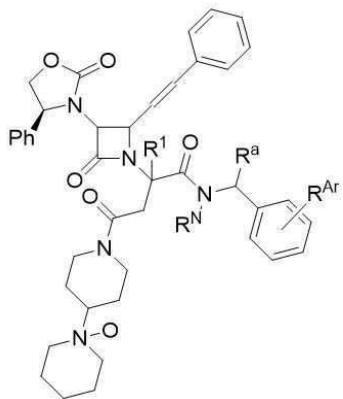


(식 중,  $R^N$ ,  $R^a$ ,  $R^{Ar}$  및  $R^1$ 은 표 12에 정의되어 있음)

[표 12]

실시예	$R^N$	$R^a$	$R^{Ar}$	$R^1$
599	Me	H	3-CF <sub>3</sub>	H
601	H	(R)-Me	H	H

및



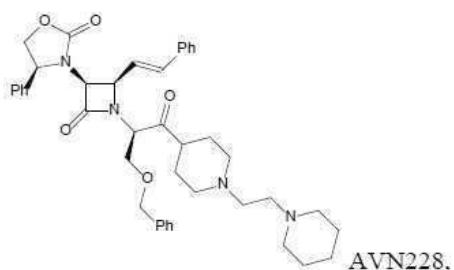
(식 중,  $R^N$ ,  $R^a$ ,  $R^{Ar}$  및  $R^1$ 은 표 13에 정의되어 있음)

[표 13]

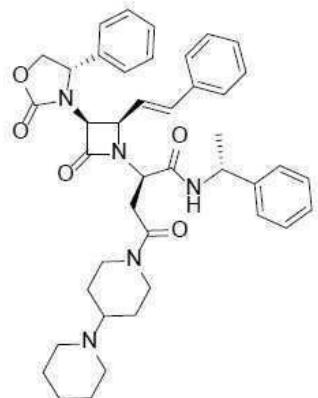
실시예	$R^N$	$R^a$	$R^{Ar}$	$R^1$
670	Me	H	3-CF <sub>3</sub>	H
672	H	(R)-Me	H	H

## 청구항 2

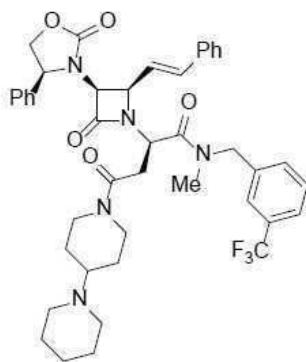
숙주 동물에서 외상성 뇌손상((traumatic brain injury)을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 하기 화학식의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합물로부터 선택된 선택적인 바소프레신 V1a 수용체 길항제를 포함하는, 약제학적 조성물:



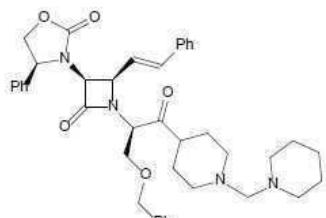
AVN228,



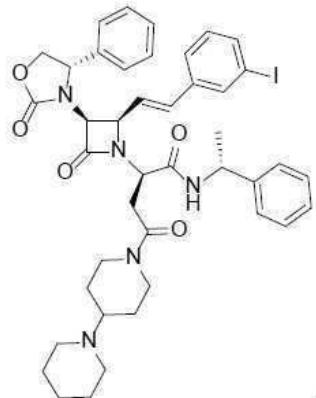
AVN246,



AVN251,



AVN296 및



AVN576

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 외상성 뇌손상(TBI)은 폭발성(blast) TBI, 반복적인 경증 TBI(repeated mild TBI: rmTBI), 뇌부종, 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy: CTE), 또는 뇌진탕인, 약제학적 조성물.

### 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

삭제

청구항 21

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 명세서에 기재된 본 발명은 뇌 손상을 치료하기 위한 화합물 및 조성물, 방법 및 이의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명은 뇌 손상을 치료하기 위한, 바소프레신 수용체 조절제, 및 조성물, 방법 및 이의 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 매년 2백 50만 명의 미국인이 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury: TBI)을 앓는다고 보고되어 있다. 이러한

손상은 50,000건의 사망 및 275,000건의 입원을 초래한다고 보고되어 있다. 또한, 이러한 손상은 환자당 550,000 달러의 평균 생애 비용을 초래한다고 보고되어 있으며, 1년 동안의 경제적 부담은 8억 6천만 달러인 것으로 예측된다. TBI는 미국에서 손상-관련 사망에 세 번째로 기여하며, 35세 미만 및 65세 초과의 인간에서 사망 및 장애의 선두적인 원인 중 하나이다.

[0003] 뇌 손상은 보통 뇌부종 및 부종에서 공통적인 특징을 갖는다. 보통 TBI의 2차 손상으로 지칭되는 뇌부종이 1차 손상에 이어지고, 이것은 이환율 및 사망률에 대한 주요 기여인자이다. 치료되지 않는 경우, 뇌 손상은 또한 중증 인지, 학습 및 기억 손상으로 이어질 수 있다. 또한, 뇌 손상은 운동 기능의 손실로 이어질 수 있다. 뇌부종은 뇌 외상뿐만 아니라 다른 질환 또는 병태, 예컨대, 뇌수막염 또는 뇌염으로부터 발생할 수 있는 다른 비외상성 원인, 예컨대, 허혈성 뇌졸중, 암 및 뇌 염증으로부터 초래할 수 있다. 돌봄 시에 이러한 중요한 캡을 매우 기 위해서는 단일 사고, 예컨대, 교통 사고, 낙상(falls) 등으로부터 발생한 폐쇄성 뇌(closed head), 비침투성의 중등도의 TBI를 비롯한 중등도 내지 중증 TBI의 효과를 완화시키거나 예방하는 치료가 필요하다. 필요하다. 따라서, 뇌 손상을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법이 현재 필요하다.

[0004] 본 명세서에 기재된 선택적인 아르기닌 바소프레신 V1a 수용체(V1aR) 길항제가 뇌 손상의 치료에 유용하다는 것을 발견하였다. 또한 예상치 못하게, 이러한 화합물은 부종, 뿐만 아니라 뇌 손상으로부터 발생한 인지, 기억 및 학습 부진의 치료에 효능이 있다는 것을 발견하였다. 본 명세서에 기재된 조성물, 방법 및 용도는 뇌 손상의 기원에 제한되지 않고, 대신에 머리의 충격, 빠른 가속 또는 감속, 충격파, 화학요법, 예컨대, CAR-T 요법 또는 또 다른 질환과의 동반질병(comorbidity)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 광범위한 원인으로부터 유래될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

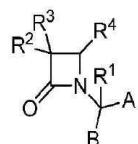
[0005] 아르기닌 바소프레신(Arginine vasopressin: AVP)은 뇌혈관저항(cerebral vascular resistance) 및 뇌수 투과성에 영향을 미치는 뇌에서의 화학 신호이다. 이론에 얹매이고자 함은 아니지만, 본 명세서는 AVP가 뇌혈관저항 및 뇌수 투과성에 영향을 미치는 뇌에서의 화학 신호이며, 머리 외상 또는 손상 이후의 병태생리학에 기여할 수 있다는 것을 시사한다. 이러한 뇌혈관 효과는 모든 포유동물 전체에서 피질 및 피질 하 뇌 면적에서 높게 발현되는 V1aR 수용체를 통해서 매개된다. 그러나, 뇌 손상의 전신 치료는 주변 V1aR 수용체의 경쟁적인 길항작용으로부터 발생하는 원치 않는 부작용, 예컨대, 뇌혈류의 감소, 혈압 또는 심혈관 기능의 다른 손실에 의해서 복잡해진다고 보고되어 있다(Krieg et al., J. Neurotrauma 32:221-27 (2015)).

### 발명의 내용

[0006] 본 명세서에 기재된 화합물은 혈압 또는 심혈관 기능에 임상적으로 유의한 악영향을 미치지 않으면서, 중추신경계(CNS)에서 치료적으로 유효한 용량으로 경구 투여하는 것을 비롯하여, 전신으로 투여될 수 있다는 것을 예기치 못하게 발견하였다.

[0007] 본 발명의 예시적인 일 실시형태에서, 선택적인 V1aR 길항제 및 조성물, 및 이러한 바소프레신 길항제의 사용 방법이 본 명세서에 기재된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 선택적인 V1aR 길항제 및 조성물, 및 숙주 동물에게 투여 시 1nM 내지 적어도 약 100nM의 범위의 CNS 농도를 달성하거나 생성시킬 수 있도록 구성된 이러한 V1aR 길항제의 사용 방법이 본 명세서에 기재된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 선택적인 V1aR 길항제 및 조성물, 및 숙주 동물에게 투여 시 1nM 내지 적어도 약 10nM, 또는 적어도 약 1nM의 범위의 CNS 농도를 달성하거나 생성시킬 수 있도록 구성된 이러한 V1aR 길항제의 사용 방법이 본 명세서에 기재된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 상당히 효력있고, 선택적인 V1aR 길항제 및 조성물, 및 숙주 동물에게 투여 시 적어도 약 100pM, 적어도 약 10pM, 또는 적어도 약 1pM의 범위의 CNS 농도를 달성하거나 생성시킬 수 있도록 구성된 이러한 V1aR 길항제의 사용 방법이 본 명세서에 기재된다.

[0008] 본 명세서에 기재된 선택적인 V1aR 길항제로 뇌 손상을 치료할 수 있다는 것을 본 명세서에서 발견하였다. 일 실시형태에서, 바소프레신 수용체 길항제는 하기 화학식 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0009] [0010] 식 중, A는 카복실산, 에스터 또는 아마이드이고;

[0011] B는 카복실산, 에스터 또는 아마이드이거나; 또는 B는 알코올 또는 티올 또는 이의 알킬, 아릴 또는 아실 유도

체를 비롯한 이의 유도체이며;

[0012]  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0013]  $R^2$ 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 사이아노, 폼일, 알킬카보닐 또는  $-CO_2R^8$ ,  $-CONR^8R^8'$  및  $-NR^8(COR^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체이되;  $R^8$  및  $R^8'$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬로부터 선택되거나; 또는  $R^8$ 과  $R^8'$ 는 부착된 질소 원자와 함께 취해져서 헤테로사이클릴기를 형성하고; 그리고  $R^9$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 및  $R^8R^8'N-(C_1-C_4\text{ 알킬})$ 로부터 선택되며;

[0014]  $R^3$ 은 선택적으로 치환된 아미노, 아마이도, 아실아마이도 또는 우레이도기이거나; 또는  $R^3$ 은 질소 원자에 부착된 질소-함유 헤테로사이클릴기이고; 그리고

[0015]  $R^4$ 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알켄일, 선택적으로 치환된 아릴할로알켄일 또는 선택적으로 치환된 아릴알킨일이다.

[0016] 또 다른 실시형태에서, 화합물 중 1종 이상을 함유하는 약제학적 조성물이 또한 본 명세서에 기재된다. 일 양상에서, 조성물은 뇌 손상을 갖는 숙주 동물을 치료하기 위한 치료적 유효량의 1종 이상의 화합물을 포함한다. 조성물은 다른 치료 활성 화합물 및/또는 1종 이상의 담체, 희석제, 부형제 등 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다른 구성성분 및/또는 성분을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 뇌 손상을 갖는 숙주 동물을 치료하기 위해서 화합물 및 약제학적 조성물을 사용하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 일 양상에서, 방법은 본 명세서에 기재된 화합물 중 1종 이상 및/또는 조성물을 숙주 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양상에서, 방법은 뇌 손상을 갖는 숙주 동물을 치료하기 위해서 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물 및/또는 조성물을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 뇌 손상을 갖는 숙주 동물을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 화합물 및 조성물의 용도가 본 명세서에 또한 기재된다. 일 양상에서, 의약은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물 및/또는 조성물을 포함한다.

[0017] 본 명세서에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 동일하거나 또는 상이한 작용 모드에 의해서 치료적으로 유효할 수 있는 화합물을 비롯한, 뇌 손상의 치료에 유용한 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 명세서에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 뇌 손상의 다른 증상, 예컨대, 통증, 염증, 구역, 구토, 흐린 시력(blurred vision), 현기증 등을 치료하기 위해서 투여되는 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 신규 물체 인지 시험(Novel Object Recognition Test)에 대한 결과를 나타낸 도면; 대조군(CG), 손상군(IG), 치료군(TG); \* ( $p<0.05$ ), \*\* ( $p<0.01$ ), \*\*\* ( $p<0.001$ ).

도 2A는 반스 미로 시험(Barnes Maze Test)에 대한 결과를 나타낸 도면; 대조군(CG), 손상군(IG), 치료군(TG); \* ( $p<0.05$ ), \*\* ( $p<0.01$ ).

도 2B는 일(day)로 나눈 반스 미로 시험에 대한 결과를 나타낸 도면; 대조군(●), 손상군(○), 치료군(□); \* ( $p<0.05$ ), \*\* ( $p<0.01$ ).

도 3은 손상군과 치료군을 비교한 휴지기 기능성 연결성(Resting State Functional Connectivity)을 나타낸 도면.

도 4A는 면적 G에 대한 손상군에서 관찰된 하이포연결성(hypoconnectivity)의 3D 조직화를 나타내는 글래스 브레인(glass brain)을 나타낸 도면.

도 4B는 면적 G에 대한 치료군에서 관찰된 초연결성(hyperconnectivity)의 3D 조직화를 나타내는 글래스 브레인을 나타낸 도면.

도 5는 측뇌실(lateral ventricle)의 스캔 및 부피를 나타낸 도면; 대조군(CG), 손상군(IG), 치료군(TG).

도 6은 면적 M에 대한 손상군 및 치료군에서 관찰된 하이포연결성의 3D 조직화를 나타내는 클래스 브레인을 나타낸 도면.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본 명세서에는 뇌 손상을 치료하기 위한 1종 이상의 V1aR 길항제의 용도가 기재된다. 본 명세서에 기재된 화합물은 폭발성(blast) 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury: TBI)을 비롯한 외상성 뇌 손상(TBI), 뇌부종, 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy: CTE), 지주막하 출혈, 뇌졸중, 뇌진탕 및 낙상(falls)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 뇌 손상을 앓고 있는 사람의 삶을 상당히 개선시킬 가능성을 가질 수 있다.

[0020]

본 발명의 몇몇 예시적인 실시형태는 하기 예시적인 조항에 의해서 기재된다:

[0021]

숙주 동물에서 뇌 손상을 치료하는 방법이 기재되며, 여기서 이 방법은 본 명세서에 기재된 1종 이상의 선택적인 V1aR 길항제를 포함하는 조성물을 숙주 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0022]

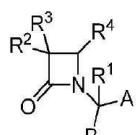
숙주 동물에서 뇌 손상을 치료하는 방법이 기재되며, 여기서 뇌 손상은 충격, 외상성 뇌 손상(TBI), 경증 TBI, 폭발성 TBI, 뇌부종, 만성 외상성 뇌병증(CTE), 지주막하 출혈, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 뇌진탕, 낙상 또는 이들의 조합에 의해서 적어도 부분적으로 유발되고, 여기서 이 방법은 본 명세서에 기재된 1종 이상의 선택적인 V1aR 길항제를 포함하는 조성물을 숙주 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0023]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 뇌 손상은 부종, 예컨대, 측뇌실 부종, 인지 결손, 학습 부진, 기억 결함 또는 운동 장애 또는 이들 중 임의의 것의 조합을 특징으로 하는, 방법.

[0024]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 길항제 중 1종 이상은 하기 화학식의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 방법:



[0025]

식 중, A는 카복실산, 에스터 또는 아마이드이고;

B는 카복실산, 에스터 또는 아마이드이거나; 또는 B는 알코올 또는 티올 또는 이들의 유도체이며;

[0028]

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

[0029]

R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 사이아노, 폼일, 알킬카보닐 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>' 및 -NR<sup>8</sup>(COR<sup>9</sup>)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체이되; R<sup>8</sup> 및 R<sup>8</sup>'는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sup>8</sup>과 R<sup>8</sup>'는 부착된 질소 원자와 함께 취해져서 헤테로사이클릴기를 형성하고; 그리고 R<sup>9</sup>는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 및 R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>'N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로부터 선택되며;

[0030]

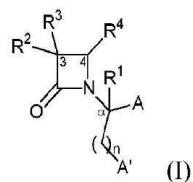
R<sup>3</sup>은 선택적으로 치환된 아미노, 아마이도, 아실아마이도 또는 우레이도기이거나; 또는 R<sup>3</sup>은 질소 원자에 부착된 질소-함유 헤테로사이클릴기이고; 그리고

[0031]

R<sup>4</sup>는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알켄일, 선택적으로 치환된 아릴할로알켄일 또는 선택적으로 치환된 아릴알킨일이다.

[0032]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 길항제 중 1종 이상은 하기 화학식의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 방법:



[0033]

식 중, A 및 A'는 각각 독립적으로  $-CO_2H$  또는 이의 에스터 또는 아마이드 유도체로부터 선택되고;

[0035]

n은 0 내지 약 3으로부터 선택되는 정수이며;

[0036]

$R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0037]

$R^2$ 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 사이아노, 폼일, 알킬카보닐 또는  $-CO_2R^8$ ,  $-CONR^8R'$  및  $-NR^8(COR^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체이되;  $R^8$  및  $R^8'$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬로부터 선택되거나; 또는  $R^8$ 과  $R^8'$ 는 부착된 질소 원자와 함께 취해져서 헤테로사이클을 형성하고; 그리고  $R^9$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 및  $R^8R^8'N-(C_1-C_4$  알킬)로부터 선택되며;

[0038]

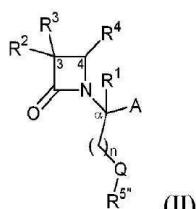
$R^3$ 은 선택적으로 치환된 아미노, 아마이도, 아실아마이도 또는 우레이도기이거나; 또는  $R^3$ 은 질소 원자에 부착된 질소-합유 헤테로사이클릴기이고; 그리고

[0039]

$R^4$ 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알켄일, 선택적으로 치환된 아릴할로알켄일 또는 선택적으로 치환된 아릴알킨일이다.

[0040]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 길항제 중 1종 이상은 하기 화학식의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 방법:



[0041]

식 중, A는  $-CO_2H$  또는 이의 에스터 또는 아마이드 유도체이고;

[0043]

Q는 산소이거나; 또는 Q는 황 또는 다이설파이드 또는 이의 산화된 유도체이며;

[0044]

n은 1 내지 3의 정수이고;

[0045]

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 화학식 I에 정의된 바와 같으며; 그리고

[0046]

$R^5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴알킬, 및 선택적으로 치환된 아미노알킬로부터 선택된다.

[0047]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는  $-CO_2R^5$ 이되;  $R^5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴( $C_1-C_4$  알킬) 및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)로부터 선택되는, 방법.

[0048]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 일치환된 아마이도, 이치환된 아마이도 또는 선택적으로 치환된 질소-합유 헤�테로사이클릴아마이도인, 방법.

[0049] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 헤테로사이클릴은 테트라하이드로퓨릴, 몰풀린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일 또는 퀴누클리딘일로부터 독립적으로 선택되며; 상기 몰풀린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일 또는 퀴누클리딘일은  $C_1-C_4$  알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬)로 선택적으로 N-치환되는, 방법. 본 명세서에 기재된 다양한 실시형태의 각각의 존재에서, 헤테로사이클릴은 각각의 예에서 독립적으로 선택된다는 것을 이해해야 한다.

[0050] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^6$ 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고  $R^7$ 은 각각의 예에서 알킬, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되는, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^6$ 과  $R^7$ 은 부착된 질소 원자와 함께 취해져서 선택적으로 치환된 헤테로사이클, 예컨대, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰풀린일, 피페라진일 및 호모피페라진일을 형성하되; 상기 피페라진일 또는 호모피페라진일은 또한  $R^{13}$ 으로 선택적으로 N-치환되고;  $R^{13}$ 은 각각의 예에서 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시카보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카보닐, 선택적으로 치환된 아릴알킬 및 선택적으로 치환된 아릴로일로부터 독립적으로 선택되는, 방법. 본 명세서에 기재된 다양한 실시형태의 각각의 존재에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각의 예에서 각각 독립적으로 선택된다는 것을 또한 이해해야 한다.

[0051] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및 A' 둘 다는 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 본 명세서에서 2차 아마이드로서도 지칭되는 2차 아민의 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및 A' 둘 다는 2차 아마이드인, 방법. 2차 아마이드는 질소에 부착된 환식 아민의 아마이드를 포함한다는 것을 이해해야 한다.

[0052] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 본 명세서에서 2차 아마이드로서도 지칭되는 2차 아민의 아마이드인, 방법.

[0053] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 길항제는 다이에스터, 산-에스터 또는 이산(diacid)이고, 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하되, A 및 A' 각각은 독립적으로 선택되는, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 길항제는 에스터-아마이드이되, A 및 A' 중 하나는 에스터이고, 나머지는 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 길항제는 다이아마이드이되, A 및 A' 각각은 일치환된 아마이드, 이치환된 아마이드 및 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로사이클아마이드로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

[0054] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 독립적으로 선택된 화학식  $C(O)NHX$ -의 일치환된 아마이드이되, X는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)로부터 선택되고, 각각의 헤테로사이클릴은 독립적으로 선택되는, 방법.

[0055] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 독립적으로 선택된 화학식  $C(O)NR^{14}X$ -의 이치환된 아마이드이되,  $R^{14}$ 는 하이드록시, 알킬, 알콕시카보닐 및 벤질로부터 선택되고; 그리고 X는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)로부터 선택되며, 각각의 헤테로사이클릴은 독립적으로 선택되는, 방법.

[0056] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 독립적으로 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로사이클의 아마이드인, 방법. 예시적인 질소-함유 헤테로사이클은 피롤리딘일, 피롤리딘오닐, 피페리딘일, 피페리딘오닐, 피페라진일, 호모피페라진일, 트라이아졸리딘일, 트라이아진일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 1,2-옥사진일, 1,3-옥사진일, 몰풀린일, 옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일 및 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-일을 포함하지만 이들로 제한되지 않으며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 이러한 선택적인 치환은 본 명세서에 정의된 바와 같은 기  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^6R^7N-$  및  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 포함한다.

[0057] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 독립적으로 선택적으로 치환된 2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일인, 방법.

[0058] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 독립적으로 선택적으로 치환된 1,2,3,4-테트

라하이드로아이소퀴놀린-2-일인, 방법.

[0059]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 피페리딘일의 독립적으로 선택된 아마이드인, 방법. 예시적인 선택적인 치환은 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬옥시알킬, 예컨대, (하이드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$ ,  $R^6R^7N$ -알킬, 예컨대,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬), 다이페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다.

[0060]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 독립적으로 선택된 피페리딘일인, 방법.

[0061]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 피페라진일의 독립적으로 선택된 아마이드인, 방법. 예시적인 선택적인 치환은 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬옥시알킬, 예컨대, (하이드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$ ,  $R^6R^7N$ -알킬, 예컨대,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬), 다이페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 독립적으로 선택된 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 피페라진일인, 방법.

[0062]

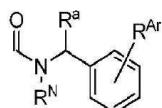
상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 호모피페라진일의 독립적으로 선택된 아마이드인, 방법. 예시적인 선택적인 치환은 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬옥시알킬, 예컨대, (하이드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$ ,  $R^6R^7N$ -알킬, 예컨대,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬), 다이페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 독립적으로 선택된 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 호모피페라진일인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 독립적으로 선택된 알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$  알킬)이 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 호모피페라진일인, 방법.

[0063]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A'는 일치환된 아마이도, 이치환된 아마이도 또는 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로사이클릴아마이도인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A'는  $-CO_2R^{5'}$ 이되;  $R^{5'}$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴( $C_1-C_4$  알킬) 및  $R^6R^7N-$ ( $C_2-C_4$  알킬)로부터 선택되고, 헤�테로사이클릴은 각각의 경우에 테트라하이드로퓨릴, 몰폴린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일 또는 퀴누클리딘일로부터 독립적으로 선택되며; 상기 몰폴린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일 또는 퀴누클리딘일은  $C_1-C_4$  알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬)로 선택적으로 N-치환되는, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^{5'}$ 는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아미노알킬, 예컨대  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)인, 방법.

[0064]

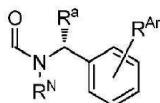
상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0065]

식 중,  $R^N$ 은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 아마이드 전구약물 형성기이고;  $R^a$ 는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며; 그리고  $R^Ar$ 은 수소 또는 하나 이상의 아릴 치환체, 예컨대, 비제한적으로 할로, 하이드록시, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 나이트로 등이다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^N$ ,

$R^a$  및  $R^{Ar}$  중 적어도 하나는 수소가 아닌, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^N$  및  $R^a$  중 적어도 하나는 수소가 아닌, 방법. 또 다른 실시형태에서, A은 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0067]

식 중,  $R^N$ ,  $R^a$  및  $R^{Ar}$ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0069]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 일치환된 아마이도, 이치환된 아마이도 및 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로사이클릴아마이도로부터 선택되는, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 선택적으로 치환된 1-테트라하이드로나프틸아민의 아마이드인, 방법.

[0070]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 화학식  $C(O)NHX$ 의 일치환된 아마이도로부터 독립적으로 선택되되, X는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N^-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)로부터 선택되고, 각각의 헤�테로사이클릴은 독립적으로 선택되는, 방법.

[0071]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 독립적으로 선택된 화학식  $C(O)NR^{14}X$ 의 이치환된 아마이도이 되,  $R^{14}$ 는 하이드록시, 알킬, 알콕시카보닐 및 벤질로부터 선택되고; 그리고 X는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴-( $C_1-C_4$  알킬),  $R^6R^7N^-$  및  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  알킬)로부터 선택되며, 각각의 헤�테로사이클릴은 독립적으로 선택되는, 방법.

[0072]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로사이클의 아마이드인, 방법. 예시적인 질소-함유 헤테로사이클은 피롤리딘일, 피롤리딘오닐, 피페리딘일, 피페리딘오닐, 피페라진일, 호모피페라진일, 트라이아졸리딘일, 트라이아진일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 1,2-옥사진일, 1,3-옥사진일, 몰폴린일, 옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일 및 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-일을 포함하지만 이들로 제한되지 않으며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 이러한 선택적인 치환은 본 명세서에 정의된 바와 같은 기  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^6R^7N^-$  및  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬)을 포함한다.

[0073]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일인, 방법.

[0074]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-일인, 방법.

[0075]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 피페리딘일의 아마이드인, 방법. 예시적인 선택적인 치환은 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬옥시알킬, 예컨대, (하이드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬),  $R^6R^7N^-$ ,  $R^6R^7N-$ 알킬, 예컨대,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬), 다이페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 피페리딘일인, 방법.

[0076]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 피페라진일의 아마이드인, 방법. 예시적인 선택적인 치환은 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬옥시알킬, 예컨대, (하이드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬),  $R^6R^7N^-$ ,  $R^6R^7N-$ 알킬, 예컨대,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬), 다이페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 피페라진일인, 방법.

[0077] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 선택적으로 치환된 호모페페라진일의 아마이드인, 방법. 예시적인 선택적인 치환은 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬옥시알킬, 예컨대, (하이드록시( $C_2-C_4$  알킬옥시))-( $C_2-C_4$  알킬),  $R^6R^7N-$ ,  $R^6R^7N-$ 알킬, 예컨대,  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  알킬), 다이페닐메틸, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴( $C_1-C_4$  알킬) 및 피페리딘-1-일( $C_1-C_4$  알킬)을 포함한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 호모페페라진일인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$  알킬)이 4-위치에서 치환되고, 질소에 부착된 호모페페라진일인, 방법.

[0078] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 질소에 부착된 헤테로사이클의 아마이드이되, 헤테로사이클은 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬로 치환되는, 방법.

[0079] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 1-나프틸메틸 또는 선택적으로 치환된 2-나프틸메틸 아민의 아마이드인, 방법. 선택적인 치환은 2,3-다이클로로, 2,5-다이클로로, 2,5-다이메톡시, 2-트라이플루오로메틸, 2-플루오로-3-트라이플루오로메틸, 2-플루오로-5-트라이플루오로메틸, 2-메틸, 2-메톡시, 3,4-다이클로로, 3,5-다이트라이플루오로메틸, 3,5-다이클로로, 3,5-다이메틸, 3,5-다이플루오로, 3,5-다이메톡시, 3-브로모, 3-트라이플루오로메틸, 3-클로로-4-플루오로, 3-클로로, 3-플루오로-5-트라이플루오로메틸, 4-클로로-3-트라이플루오로메틸, 4-플루오로-3-트라이플루오로메틸, 4-메틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0080] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 벤질-N-메틸아민의 아마이드인, 방법. 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (II)에서 A는 예컨대, n-부틸 및 t-부틸을 비롯한 선택적으로 치환된 벤질-N-부틸아민의 아마이드이다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 선택적으로 치환된 벤질-N-벤질아민의 아마이드인, 방법. 선택적인 치환은 2,3-다이클로로, 3,5-다이클로로, 3-브로모, 3-트라이플루오로메틸, 3-클로로, 3-메틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

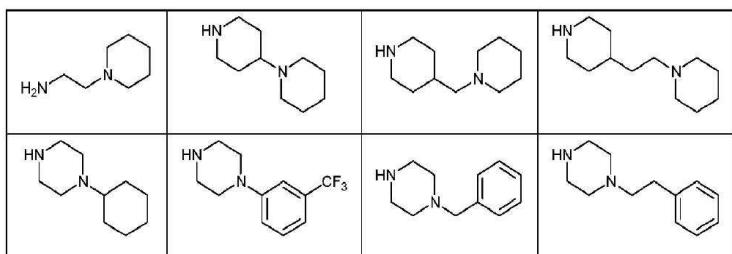
[0081] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 2-페닐프로필 또는 1-페닐벤질아민의 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 2-페닐프로필 또는 1-페닐벤질아민-N-메틸아민의 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 2-페닐- $\beta$ -알라닌 또는 이의 유도체, 1-페닐프로판올아민 등의 아마이드인, 방법. 선택적인 치환은 3-트라이플루오로메톡시, 3-메톡시, 3,5-다이메톡시, 2-메틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0082] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 선택적으로 치환된 1-페닐사이클로프로필, 1-페닐사이클로펜틸 또는 1-페닐사이클로헥실아민의 아마이드인, 방법. 선택적인 치환은 3-플루오로, 4-메톡시, 4-메틸, 4-클로로, 2-플루오로 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0083] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 2-퓨릴, 2-티엔일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜 등을 비롯한 선택적으로 치환된 헤테로아릴메틸아민의 아마이드인, 방법. 선택적인 치환은 5-메틸, 3-클로로, 2-메틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0084] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 1-, 2-, 4- 및 5-인단일아민, 1- 및 2-테트라하이드로나프틸아민, 인돌린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 부분적으로 불포화된 이환식 아릴의 아마이드이고, 이를 각각은 선택적으로 치환되는, 방법.

[0085] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A 및/또는 A'는 치환된 피페리딘 또는 피페라진의 아마이드인, 방법. 피페리딘 또는 피페라진 상의 치환체는 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 아릴알킬을 포함한다. 예시적인 피페리딘 및 피페라진은 하기 화학식을 포함한다:



[0086]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A'는 질소에 부착된 치환된 헤테로사이클의 아마이드인, 방법. 치환체는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 아릴알킬을 포함한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A'는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤�테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬로 치환된 질소에 부착된 헤�테로사이클의 아마이드인, 방법.

[0088]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A'는 선택적으로 치환된 아릴헤테로사이클릴아민, 아릴알킬헤테로사이클릴아민, 헤테로사이클릴알킬아민 또는 헤�테로아릴알킬아민의 아마이드인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A'는 피페리딘-1-일피페리딘 또는 피페리딘-1-일알킬피페리딘의 아마이드인, 방법. 또 다른 실시형태에서, 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알킬이다.

[0089]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 치환된 피페리딘 또는 피페라진의 아마이드인, 방법.

[0090]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, B는 알코올 또는 티올 또는 이들의 유도체, 예컨대, 이들의 알킬, 아릴 또는 아실 유도체인, 방법.

[0091]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, Q는 산소 또는 황인, 방법.

[0092]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 아릴알킬인, 방법.

[0093]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 벤질인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 알킬인, 방법.

[0094]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 1 또는 2인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 1인, 방법.

[0095]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 사이아노, 품일, 알킬카보닐 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 및 -CONR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>'로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체이되, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8</sup>'는 수소 및 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 알킬인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>2</sup>는 수소인, 방법.

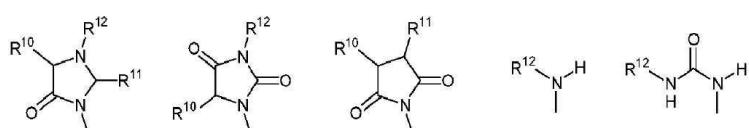
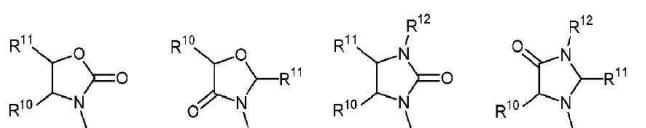
[0096]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>1</sup>은 메틸인, 방법.

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 둘 다는 수소인, 방법.

[0097]

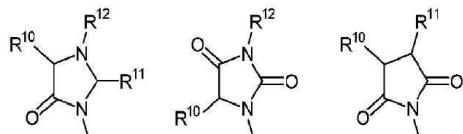
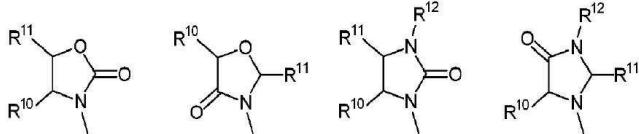
상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R<sup>3</sup>은 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0098]

[0099] 식 중,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬카보닐옥시, 다이페닐메톡시, 트라이페닐메톡시 등으로부터 선택되고;  $R^{12}$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시카보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카보닐, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴로일 등으로부터 선택된다.

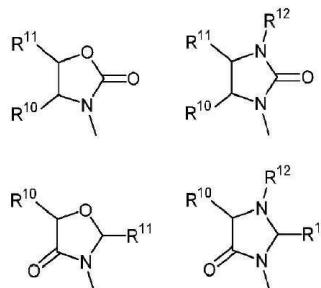
[0100] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$ 은 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0101]

[0102] 식 중,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

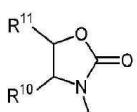
[0103] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$ 은 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0104]

[0105] 식 중,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

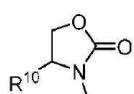
[0106] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$ 은 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0107]

[0108] 식 중,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0109] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$ 은 하기 화학식을 갖는, 방법:

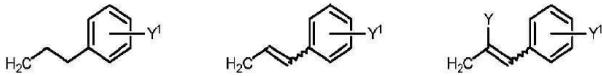


[0110]

[0111] 식 중,  $R^{10}$ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0112] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^{10}$ 은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이되, 이들 각각은 선택적으로 치환되거나, 또는  $R^{10}$ 은 선택적으로 치환된 아릴인, 방법.

[0113] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^4$ 는 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0114]

[0115] 식 중,  $Y^1$ 은 전자 끌개기(electron withdrawing group), 예컨대, 할로이고,  $Y^1$ 은 수소 또는 하나 이상의 아릴 치환체, 예컨대, 비제한적으로 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시 등이다. 화학식에서 이중 결합은 모두 또는 실질적으로 모두 (E)이거나, 모두 또는 실질적으로 모두 (Z)이거나 또는 이들의 혼합물일 수 있다는 것을 이해해야 한다. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식에서 이중 결합은 모두 실질적으로 모두 (E)인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $R^4$ 는 하기 화학식을 갖는, 방법:



[0116]

[0117] 식 중,  $Y^1$ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 또 다른 실시형태에서,  $Y^1$ 은 수소가 아니다.

[0118]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $n$ 은 1이고,  $\alpha$ -탄소의 입체 화학은 (S) 또는 (R)이거나, 또는 에피머 혼합물인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $n$ 은 1이고,  $\alpha$ -탄소의 입체 화학은 (R)인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $n$ 은 2이고,  $\alpha$ -탄소의 입체 화학은 (S)인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $n$ 은 1이고, Q는 산소이며,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (R)인, 방법. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,  $n$ 은 1이고, Q는 황이며,  $\alpha$ -탄소의 입체화학은 (S)인, 방법. 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은  $A = A'$ 이고,  $n = 0$ 인 경우를 제외하고는  $\alpha$ -탄소에서 카이럴이라는 것이 인지된다.

[0119]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 화합물은 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 25nM 미만 또는 약 10nM 미만의 바소프레신 V1a 수용체 결합 친화도( $IC_{50}$ )를 갖는, 방법.

[0120]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 화합물은 AVN228(실시예 233)인, 방법.

[0121]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 화합물은 AVN246(실시예 224)인, 방법.

[0122]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 화합물은 AVN251(실시예 225)인, 방법.

[0123]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 화합물은 AVN296(실시예 232E)인, 방법.

[0124]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 화합물은 AVN576(실시예 266)인, 방법.

[0125]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 약 160 내지 약 700mg의 총 1일 용량으로 포함하는, 방법.

[0126]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 약 160 내지 약 500mg의 총 1일 용량으로 포함하는, 방법.

[0127]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 약 160 내지 약 400mg의 총 1일 용량으로 포함하는, 방법.

[0128]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 약 160 내지 약 320mg의 총 1일 용량으로 포함하는, 방법.

[0129]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 약 160 내지 약 240mg의 총 1일 용량으로 포함하는, 방법.

[0130]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 형태는 경구 투여용인, 방법.

[0131]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 형태는 신속 방출형 또는 즉시 방출형 경구 투여용인, 방법.

[0132]

상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 형태는 비경구 투여용인, 방법.

[0133]

응급 상황에서, 신속 방출형 또는 즉시 방출형 경구 투여 및/또는 비경구 투여는 매우 짧은  $T_{max}$ 와 함께 높은

$C_{max}$ 를 제공할 것이라는 것을 이해해야 한다. 이론에 얹매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에서, 신속 방출형 또는 즉시 방출형 경구 투여 및/또는 비경구 투여는 치료되지 않고 남아있는 뇌에 대한 손상에 의해서 유발되는 하류 손상, 예컨대, 외상 이후에 수 분 내지 수 일에 일어나는 세포 과정 및 생화학적 캐스케이드로부터 발생하는 2차 손상 사례를 방지할 것이라고 여겨진다. 2차 손상 사례는 혈액-뇌 장벽에 대한 손상, 염증을 유발하는 인자의 방출, 자유 라디칼 오버로드, 흥분독성(excitotoxicity)(신경전달물질 글루타메이트의 과도한 방출), 칼슘 및 나트륨 이온의 뉴론 내로의 유입, 미토콘드리아의 이상기능, 신경세포체로부터 분리된 뇌의 백질 내의 손상된 액손, 뇌로의 혈류 변화, 예컨대, 허혈, 뇌저산소증, 뇌부종 및 상승된 두개골 압력을 포함한다.

[0134] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 q.d. 투여 프로토콜을 포함하는, 방법.

[0135] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 b.i.d. 투여 프로토콜을 포함하는, 방법.

[0136] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 투여 단계는 연장 방출형 투여 프로토콜을 포함하는, 방법.

[0137] 숙주 동물에서 뇌 손상 또는 장애를 치료하도록 조정되거나 치료할 수 있는 약제학적 조성물로서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물 및 선택적으로, 1종 이상의 담체, 희석제 또는 아주반트 또는 이들의 조합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0138] 숙주 동물에서 뇌 손상 또는 장애를 치료하도록 조정되거나 치료할 수 있는 단위 용량 또는 단위 투여 형태로서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물 및 선택적으로, 1종 이상의 담체, 희석제 또는 아주반트 또는 이들의 조합물을 포함하는, 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0139] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 총 약 80 내지 약 350mg 포함하는, 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0140] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 총 약 80 내지 약 250mg 포함하는, 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0141] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 총 약 80 내지 약 200mg 포함하는, 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0142] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 총 약 80 내지 약 160mg 포함하는, 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

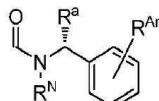
[0143] 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 중 어느 하나의 1종 이상의 화합물을 단일 형태 또는 분할된 형태로 총 약 80 내지 약 120mg 포함하는, 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0144] 경구 전달을 위해서 조정된 상기 조항 중 어느 하나의 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0145] 연장 방출형을 위해서 조정된 상기 조항 중 어느 하나의 단위 용량 또는 단위 투여 형태.

[0146] 상기 조항 각각 및 화학식 (I)의 본 명세서에 기재된 실시형태 각각에서, A, A', Y, Y<sup>1</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 등의 각각의 다양한 부류, 하위부류 및 종은 제한 없이 조합될 수 있고, 따라서 본 발명의 각각의 이러한 추가 실시형태는 이에 따라서 조합에 의해서 기재된다는 것을 이해해야 한다. 또한 상기 조항 각각 및 화학식 (II)의 본 명세서에 기재된 실시형태 각각에서, A, Q, Y, Y<sup>1</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup> 등의 각각의 다양한 부류, 하위부류 및 종은 제한 없이 조합될 수 있고, 따라서 본 발명의 각각의 이러한 추가 실시형태는 이에 따라서 조합에 의해서 기재된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 기재되며, 식 중,

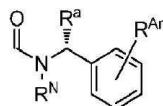
[0147] (a) A는 하기 화학식을 갖고

[0148] 

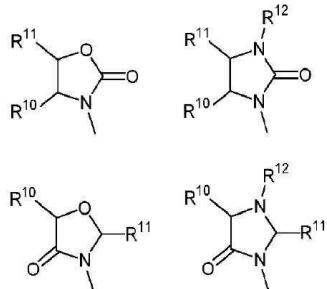
[0149] (식 중, R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup> 및 R<sup>Ar</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같고; n은 1임);

[0150] (b) n은 1이고, R<sup>1</sup>은 수소이고;

[0151] (c) A는 하기 화학식을 갖고



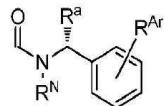
[0152]

[0153] (식 중, R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup> 및 R<sup>Ar</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같고; n은 1이이고, R<sup>1</sup>은 수소임);[0154] (d) R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 둘 다 수소이고;[0155] (e) R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 둘 다 수소이고; R3은 하기 화학식을 갖고

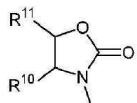
[0156]

[0157] (식 중, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 본 명세서에 정의된 바와 같음);

[0158] (f) A는 하기 화학식을 갖고



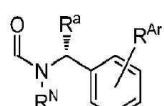
[0159]

[0160] (식 중, R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup> 및 R<sup>Ar</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같고; n은 1이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 둘 다 수소이고; R<sup>3</sup>은 하기 화학식을 갖고):

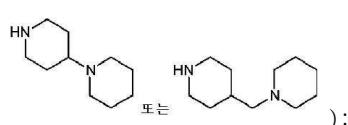
[0161]

[0162] 식 중, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같음);

[0163] (g) A는 하기 화학식을 갖고



[0164]

[0165] (식 중, R<sup>N</sup>, R<sup>a</sup> 및 R<sup>Ar</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같고; n은 1이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 둘 다 수소이고; A는 하기 화학식을 가짐

[0166]

그 등등이다.

[0168] 본 명세서에 기재된 예시적인 조항 및 실시형태에서, A 및/또는 A'는 카이럴 중심을 포함할 수 있고, 광학적으

로 순수한 거울상이성질체 중 어느 하나가 본 명세서에 기재된 화합물에 포함될 수 있고; 대안적으로 라세미체 형태가 사용될 수 있다. 예를 들어, 하기 거울상이성질체 중 어느 하나 또는 둘 다가 본 명세서에 기재된 화합물에 포함될 수 있다: (R)-1-(3-메톡시페닐)에틸아민, (R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸아민, (R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아민, (R)-1-인단일아민, (R)- $\alpha$ ,N-다이메틸벤질아민, (R)- $\alpha$ -메틸벤질아민, (S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아민, (S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸아민, (S)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아민, (S)-1-인단일아민 및 (S)- $\alpha$ -메틸벤질아민 등.

[0169] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 혈액-뇌-장벽(blood-brain-barrier: BBB)을 통과하며, 높은 CNS 투과성을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 뇌 손상을 치료하기 위해서 뇌에서 효능있는 용량 수준을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 뇌 손상을 치료하는데 있어서 임상적 효능에 필요한 것의 또는 그 초과의 혈장 수준을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 1일당 2회(b.i.d.) 투여에서 일관된 약동력학을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 1일당 1회(q.d.) 투여에서 일관된 약동력학을 나타낸다. 본 명세서에서 b.i.d. 및 q.d. 투여 둘 다는 환자 순응도를 향상시켜 전체적으로 향상된 임상적 효과를 야기하는데 중요한 특징일 수 있다고 여겨진다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 위 및 혈액에서 대사적으로 안정하다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 뇌 손상의 치료와 일치하는 생체내 및 시험관내 둘 모두에서 심혈관 안전성 프로파일을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 생체내에서 호흡기 안정성을 나타낸다.

[0170] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물 및 이를 함유하는 의약은 경구 투여를 비롯하여, 높은 혈장 수준 및 높은 뇌 수준을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 및 약제학적 조성물 및 이를 함유하는 의약은 경구 투여를 비롯하여 혈관 뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물 및 이를 함유하는 의약은 다른 미리 결정된 GPCR 또는 신경전달물질 관련 수용체, 스테로이드 수용체, 이온 채널, 2차 메신저 수용체, 프로스타글란딘 수용체, 성장 인자 및 호르몬 수용체, 다른 뇌 및 위장관 웨타이드 수용체 또는 다른 효소 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다른 미리 결정된 수용체에 대한 유의한 결합 또는 경쟁적인 결합 없이 높은 CNS 생체이용률 및 높은 친화도를 나타낸다. 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물 및 이를 함유하는 의약은 신경전달물질 관련 수용체, 스테로이드 수용체, 이온 채널, 2차 메신저 수용체, 프로스타글란딘 수용체, 성장 인자 및 호르몬 수용체, 뇌/장 웨타이드(바소프레신 1을 포함하지 않음) 및 효소를 비롯한 35개의 GPCR을 포함하는 64개의 수용체의 표준 패널(노바스크린(Novascreen) 패널)에 대해서 100nM에서 불활성이거나 또는 실질적으로 불활성이다.

[0171] 이론에 염매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에서 AVP 및 관련 웨타이드는 척추동물에서 화학 신호의 패밀리를 나타내고, 사회적 행동 및 감정의 제어에 중요한 기능을 제공한다. AVP는 모든 포유동물의 시상하부의 뉴런에서 합성된다. 그것은 정중융기의 신경 말단으로부터 방출되고, 뇌하수체로 수송되는데, 여기서 그것은 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotropic hormone: ACTH)의 방출을 향상시키고, 궁극적으로 AVP 수용체에서 그의 작용을 통해서 순환계에서 스트레스 호르몬의 수치를 향상시킨다. 뇌하수체의 신경 말단으로부터, AVP는 또한 일반적인 혈류에 도입되는데, 여기서 이것은 심혈관에 작용하여 심장 성능 및 신장에 영향을 미쳐 소변 부피를 감소시킨다. AVP 뉴런 및 신경 섬유는 또한 뇌의 변연계(limbic system) 전체에서 발견된다. AVP는 중추신경계 및 특정 말초 조직/부위 내의 특이적 G-단백질 커플링된 수용체(GPCR)에 결합함으로써 이의 생리학적 및 행동 효과를 발휘한다. 3개의 구별되는 AVP 수용체 하위유형이 식별되어 있다 -- V1a, V1b 및 V2. V1a는 변연계 및 피질에서 발견되는 우세한 AVP 수용체이고, V1b 수용체는 변연계 및 뇌하수체에 위치되지만, 그것은 V1a보다 덜 넓게 분포되어 있다. V2 수용체는 신장에 위치되지만, 그것은 바소프레신의 항이뇨 효과를 매개한다. 일반적으로 본 명세서에서 V2는 성인 동물 또는 인간의 신경계에서는 발현되지 않는다고 여겨진다.

[0172] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1a AVP 수용체에서 선택적으로 활성이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1a AVP 수용체에서 선택적으로 활성이고, 다른 AVP 수용체, 예컨대, AVP 수용체의 V1b 및/또는 V2 하위유형에서는 덜 활성이고/하거나 실질적으로 덜 활성이고/하거나 불활성이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체에 비해서 V1a 수용체에 대해서 10배 선택적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체에 비해서 V1a 수용체에 대해서 100배 선택적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체에 비해서 V1a 수용체에 대해서 1000배 선택적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1b 및/또는 V2 수용체에 비해서 V1a 수용체에 대해서 10,000배 선택적이다.

[0173] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 다른 G-단백질 커플링된 수용체(GPCR)에 비해서 V1a AVP 수용체에서 선택적으로 활성이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 V1a AVP 수용체에서 선택적으로 활성이고, 다른 GPCR에서 덜 활성이고/하거나 실질적으로 덜 활성이고/하거나 불활성이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 GPCR에 비해서 V1a 수용체에 대해서 10배 선택적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 GPCR에 비해서 V1a 수용체에 대해서 100배 선택적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 GPCR에 비해서 V1a 수용체에 대해서 1000배 선택적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 GPCR에 비해서 V1a 수용체에 대해서 10,000배 선택적이다.

[0174] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물 및 이를 함유하는 의약은 맥락 의존적인 특이적 행동 효과를 갖는다(예를 들어, 문헌[Ferris & Pogal Physiology and Behavior, 44:235-239 (1988)] 참고). 예를 들어, 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물 및 이를 함유하는 의약은 신경 정신과적 장애를 조절하는데 효과적이지만, 성행동에는 거의 또는 전혀 효과를 갖지 않는다.

[0175] 본 명세서에 기재된 상기 조항 각각 및 실시형태 각각에서, 화학식은 화합물의 모든 약제학적으로 허용 가능한 염을 나타내고, 포함할 뿐만 아니라 화합물 화학식의 임의의 및 모든 수화물 및/또는 용매화물을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 특정 작용기, 예컨대, 하이드록시, 아미노 등의 기는 물 및/또는 다양한 용매와 함께 화합물의 다양한 물리적 형태의 복합체 및/또는 배위 화합물을 형성한다는 것이 인지된다. 따라서, 상기 화학식은 약제학적으로 허용 가능한 용매화물을 비롯한 이러한 수화물 및/또는 용매화물의 기재인 것으로 이해되어야 한다.

[0176] 본 명세서에 기재된 조항 및 실시형태 각각에서, 또한 화학식은 개별적으로 그리고 임의의 및 모든 가능한 혼합물로 각각의 가능한 이성질체, 예컨대, 입체이성질체 및 기하 이성질체를 포함하고, 나타낸다는 것을 이해해야 한다. 상기 실시형태 각각 및 하기 실시형태 각각에서, 또한 화학식은 화합물의 임의의 및 모든 결정형, 부분 결정형 및 비결정형 및/또는 무정형을 포함하고 나타낸다는 것을 이해해야 한다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 용매 분자와 복합체를 형성한 본 명세서에 기재된 화합물을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물은, 화합물을 용매와 단순히 혼합함으로써 또는 화합물을 용매 중에 용해시킴으로써 용매와 이러한 복합체를 형성할 수 있다. 화합물이 약제로서 사용되려는 경우, 이러한 용매는 약제학적으로 허용 가능한 용매인 것이 인지된다. 추가로 화합물이 약제로서 사용되려는 경우, 용매화물을 형성하는 용매의 상대적인 양은 이러한 약제학적 용도에 대한 확립된 가이드라인 미만, 예컨대, ICH(International Conference on Harmonization) 가이드라인 미만이어야 한다는 것이 인지된다. 용매화물은 증발, 침전 및/또는 결정화에 의해서 과량의 용매로부터 단리될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 무정형이고, 다른 실시형태에서, 용매화물은 결정질이다.

[0178] 본 명세서에 기재된 화합물은 1종 이상의 카이럴 중심을 함유할 수 있거나, 달리는 다수의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 본 발명은 임의의 특정 입체화학 요건에 제한되지 않으며, 화합물 및 이를 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 의약은 광학적으로 순수할 수 있거나 또는 거울상이성질체의 라세미체 혼합물 및 다른 혼합물, 부분입체이성질체의 다른 혼합물 등을 비롯한 다양한 입체이성질체 혼합물 중 임의의 것일 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한 입체이성질체의 이러한 혼합물은 하나 이상의 다른 카이럴 중심에서 입체화학 구성의 혼합물을 포함하면서, 하나 이상의 카이럴 중심에서 단일 입체화학 구성을 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0179] 유사하게, 본 명세서에 기재된 화합물은 기하 중심, 예컨대, 시스, 트랜스, E 및 Z 이중 결합을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 본 발명은 임의의 특정 기하 이성질체 요건에 제한되지 않고, 화합물, 및 이를 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 의약은 순수할 수 있거나 또는 다양한 기하 이성질체 혼합물 중 임의의 것일 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한 기하 이성질체의 이러한 혼합물은 하나 초과의 다른 이중 결합에서 기하 이성질체의 혼합물을 포함하면서, 하나 이상의 이중 결합에서 단일 구성을 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 선택적으로 분지형인 탄소 원자의 쇄를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알켄일" 및 "알킨일"은 각각 선택적으로 분지형이고, 각각 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 탄소 원자의 쇄를 포함한다. 알킨일은 또한 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 특정 실시형태에서, 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 제한된 길이를 갖는 것이 이롭다는 것을 추가로 이해해야 한다. 예시로, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 이러한 특별하게 제한된 길이의 알킬기는 저급

알킬로 지칭될 수 있다. 특정 실시형태에서 알켄일 및/또는 알킨일은  $C_2-C_{24}$ ,  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$ , 및  $C_2-C_4$ , 및  $C_3-C_{24}$ ,  $C_3-C_{12}$ ,  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_6$ , 및  $C_3-C_4$  등을 포함하는 제한된 길이를 갖는 것이 이롭다는 것을 추가로 이해해야 한다. 예시로,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$ , 및  $C_2-C_4$ , 및  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_6$ , 및  $C_3-C_4$  등을 포함하는 이러한 특별하게 제한된 길이의 알켄일 및/또는 알킨일기는 저급 알켄일 및/또는 알킨일로 지칭될 수 있다. 본 명세서에서 더 짧은 알킬, 알켄일 및/또는 알킨일기가 화합물에 더 낮은 친유성을 부가할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 거동을 가질 것이라는 것이 인지된다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에, 알킬의 언급은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬, 선택적으로 저급 알킬을 지칭한다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에, 알켄일의 언급은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알켄일, 선택적으로 저급 알켄일을 지칭한다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에, 알킨일의 언급은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킨일, 선택적으로 저급 알킨일을 지칭한다는 것을 이해해야 한다. 예시적인 알킬, 알켄일 및 알킨일기는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등, 및 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합 또는 이들의 조합을 함유하는 상응하는 기이지만 이들로 제한되지 않는다.

[0181]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 선택적으로 분자형인 탄소 원자의 2가 쇄를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알켄일렌" 및 "알킨일렌"은 선택적으로 분자형이고, 각각 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 탄소 원자의 2가 쇄를 포함한다. 알킨일렌은 또한 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 특정 실시형태에서, 알킬렌은  $C_1-C_{24}$ ,  $C_1-C_{12}$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$ , 및  $C_1-C_4$ , 및  $C_2-C_{24}$ ,  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$ , 및  $C_2-C_4$  등을 포함하는 제한된 길이를 갖는 것이 이롭다는 것을 추가로 이해해야 한다. 예시로,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$ , 및  $C_1-C_4$ , 및  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$ , 및  $C_2-C_4$  등을 포함하는 이러한 특별하게 제한된 길이의 알킬렌기는 저급 알킬렌으로 지칭될 수 있다. 특정 실시형태에서, 알켄일렌 및/또는 알킨일렌은 각각  $C_2-C_{24}$ ,  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$ , 및  $C_2-C_4$ , 및  $C_3-C_{24}$ ,  $C_3-C_{12}$ ,  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_6$ , 및  $C_3-C_4$  등을 포함하는 제한된 길이를 갖는 것이 이로울 수 있다는 것을 추가로 이해해야 한다. 예시로,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$ , 및  $C_2-C_4$ , 및  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_6$ , 및  $C_3-C_4$  등을 포함하는 이러한 특별히 제한된 길이의 알켄일렌 및/또는 알킨일렌기는 저급 알켄일렌 및/또는 알킨일렌으로 지칭될 수 있다. 본 명세서에서 더 짧은 알킬렌, 알켄일렌 및/또는 알킨일렌기가 화합물에 더 낮은 친유성을 부가할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 거동을 가질 것이라는 것이 인지된다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에 알킬렌, 알켄일렌 및 알킨일렌의 언급은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬렌, 알켄일렌 및 알킨일렌, 선택적으로 저급 알킬렌, 알켄일렌 및 알킨일렌을 지칭한다는 것을 이해해야 한다. 예시적인 알킬기는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, 아이소프로필렌, n-부틸렌, 아이소부틸렌, sec-부틸렌, 펜틸렌, 1,2-펜틸렌, 1,3-펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌 등이지만 이들로 제한되지 않는다.

[0182]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 선택적으로 분자형이고, 쇄의 적어도 일부는 환식인 탄소 원자의 쇄를 포함한다. 사이클로알킬알킬은 사이클로알킬의 하위세트임을 이해해야 한다. 사이클로알킬은 다환식일 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2-메틸사이클로프로필, 사이클로펜틸 에트-2-일, 아다만틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알켄일"은 선택적으로 분자형이고, 적어도 하나의 이중 결합을 포함하고, 쇄의 적어도 일부는 환식인 탄소 원자의 쇄를 포함한다. 하나 이상의 이중 결합은 사이클로알켄일의 환식 부분 및/또는 사이클로알켄일의 비-환식 부분에 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 사이클로알켄일알킬 및 사이클로알킬알켄일은 각각 사이클로알켄일의 하위세트임을 이해해야 한다. 사이클로알킬은 다환식일 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 사이클로알켄일은 사이클로펜틸, 사이클로헥실에텐-2-일, 사이클로헵텐일프로펜일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 사이클로알킬 및/또는 사이클로알켄일을 형성하는 쇄는  $C_3-C_{24}$ ,  $C_3-C_{12}$ ,  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_6$  및  $C_5-C_6$ 을 포함하는 제한된 길이를 갖는 것이 이로울 수 있다는 것을 추가로 이해해야 한다. 본 명세서에서 각각 사이클로알킬 및/또는 사이클로알켄일을 형성하는 더 짧은 알킬 및/또는 알켄일 쇄가 화합물에 더 낮은 친유성을 부가할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 거동을 가질 것이라는 것이 인지된다.

[0183]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 탄소 및 적어도 하나의 헤테로원자 둘 다를 포함하고, 선택적으로 분자형인 원자의 쇄를 포함한다. 예시적인 헤테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 특정 변형에서, 예시적인 헤테로원자는 또한 인 및 셀레늄을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 헤테로사이클 및 헤테로사이클을 포함하는 용어 "사이클로헤테로알킬"은 탄소 및 적어도 하나의 헤테로원자 둘 다를 포함하는 원자의 쇄, 예컨대, 헤테로알킬을 포함하며, 쇄의 적어도 일부가 환식인 선택적으로 분자형이다. 예시적인 헤테

로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 특정 변형에서, 예시적인 헤테로원자는 또한 인 및 셀레늄을 포함한다. 예시적인 사이클로헤테로알킬은 테트라하이드로퓨릴, 피롤리딘일, 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일, 호모피페라진일, 퀴누클리딘일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0184] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 단환식 및 다환식 방향족 탄소환식기 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에 기재된 예시적인 방향족 탄소환식기는 페닐, 나프틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 방향족 복소환식기를 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 방향족 복소환식기는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 트라이아진일, 테트라진일, 퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 티엔일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 트라이아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤즈아이소티아졸릴 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0185] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 기  $\text{NH}_2$ , 알킬아미노 및 다이알킬아미노를 포함하며, 여기서 다이알킬아미노 내의 2개의 알킬기는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 알킬알킬아미노일 수 있다. 예시로, 아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 다이메틸아미노, 메틸에틸아미노 등을 포함한다. 또한, 아미노가 수식하거나 또는 아미노알킬 또는 아실아미노와 같이 또 다른 용어에 의해서 수식되는 경우, 용어 아미노의 상기 변형이 그 내에 포함되는 것을 이해해야 한다. 예시로, 아미노알킬은  $\text{H}_2\text{N}-\text{알킬}$ , 메틸아미노알킬, 에틸아미노알킬, 다이메틸아미노알킬, 메틸에틸아미노알킬 등을 포함한다. 예시로, 아실아미노는 아실메틸아미노, 아실에틸아미노 등을 포함한다.

[0186] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노 및 이의 유도체"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노, 및 알킬아미노, 알켄일아미노, 알킬일아미노, 헤테로알킬아미노, 헤테로알켄일아미노, 헤테로알킬일아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알켄일아미노, 사이클로헤테로알킬아미노, 사이클로헤테로알켄일아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 아릴알켄일아미노, 아릴알킬일아미노, 헤테로아릴아미노, 헤�테로아릴알킬아미노, 헤테로아릴알켄일아미노, 헤테로아릴알킬일아미노, 아실아미노 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 용어 "아미노 유도체"는 또한 유레아, 카바메이트 등을 포함한다.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시 및 이의 유도체"는  $\text{OH}$ , 및 알킬옥시, 알켄일옥시, 알킬일옥시, 헤테로알킬옥시, 헤테로알켄일옥시, 헤테로알킬일옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알켄일옥시, 사이클로헤테로알킬옥시, 사이클로헤테로알켄일옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알켄일옥시, 아릴알킬일옥시, 헤테로아릴옥시, 헤�테로아릴알킬옥시, 헤�테로아릴알켄일옥시, 아실옥시 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 용어 "하이드록시 유도체"는 또한 카바메이트 등을 포함한다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "티오 및 이의 유도체"는  $\text{SH}$ , 및 알킬티오, 알켄일티오, 알킬일티오, 헤테로알킬티오, 헤테로알켄일티오, 헤테로알킬일티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 사이클로헤테로알킬티오, 사이클로헤테로알켄일티오, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴알켄일티오, 아릴알킬일티오, 헤테로아릴티오, 헤�테로아릴알킬티오, 헤�테로아릴알켄일티오, 아실티오 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 용어 "티오 유도체"는 또한 티오카바메이트 등을 포함한다.

[0189] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아실"은 폼일, 및 알킬카보닐, 알켄일카보닐, 알킬일카보닐, 헤테로알킬카보닐, 헤테로알켄일카보닐, 헤테로알킬일카보닐, 사이클로알킬카보닐, 사이클로알켄일카보닐, 사이클로헤테로알킬카보닐, 사이클로헤테로알켄일카보닐, 아릴카보닐, 아릴알킬카보닐, 아릴알켄일카보닐, 아릴알킬일카보닐, 헤테로아릴카보닐, 헤�테로아릴알킬카보닐, 헤�테로아릴알켄일카보닐, 헤�테로아릴알킬일카보닐, 아실카보닐 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0190] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카보닐 및 이의 유도체"는 기  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{S})$ ,  $\text{C}(\text{NH})$  및 이의 치환된 아미노 유도체를 포함한다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카복실산 및 이의 유도체"는 기  $\text{CO}_2\text{H}$  및 이의 염 및 이의 에스터 및 아마이드 및  $\text{CN}$ 을 포함한다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "설펜산 또는 이의 유도체"는  $\text{SO}_2\text{H}$  및 이의 염 및 이의 에스터 및 아마이드를 포함한다.

[0193] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "설폰산 또는 이의 유도체"는  $\text{SO}_3\text{H}$  및 이의 염 및 이의 에스터 및 아

마이드를 포함한다.

[0194]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "설폰일"은 알킬설폰일, 알켄일설폰일, 알킨일설폰일, 헤테로알킬설폰일, 헤테로알켄일설폰일, 헤테로알킨일설폰일, 사이클로알킬설폰일, 사이클로알켄일설폰일, 사이클로알킨일설폰일, 사이클로헤테로알킬설폰일, 사이클로헤테로알켄일설폰일, 사이클로헤테로알킨일설폰일, 아릴설폰일, 아릴알킬설폰일, 아릴알켄일설폰일, 아릴알킨일설폰일, 헤테로아릴설폰일, 헤테로아릴알킬설폰일, 헤테로아릴알켄일설폰일, 헤테로아릴알킨일설폰일, 아실설폰일 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0195]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록실아미노 및 이의 유도체"는 NHOH, 및 알킬옥실NH 알켄일옥실NH 알킨일옥실NH 헤테로알킬옥실NH 헤테로알켄일옥실NH 헤테로알킨일옥실NH 사이클로알킬옥실NH 사이클로알켄일옥실NH 사이클로헤테로알킬옥실NH 사이클로헤테로알켄일옥실NH 아릴옥실NH 아릴알킬옥실NH 아릴알켄일옥실NH 아릴알킨일옥실NH 헤테로아릴옥실NH 헤테로아릴알킬옥실NH 헤테로아릴알켄일옥실NH 헤테로아릴알킨일옥실NH 아실옥시 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0196]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드라지노 및 이의 유도체"는 알킬NHNH, 알켄일NHNH, 알킨일NHNH, 헤테로알킬NHNH, 헤테로알켄일NHNH, 헤테로알킨일NHNH, 사이클로알킬NHNH, 사이클로알켄일NHNH, 사이클로헤테로알킬NHNH, 사이클로헤테로알켄일NHNH, 아릴NHNH, 아릴알킬NHNH, 아릴알켄일NHNH, 아릴알킨일NHNH, 헤테로아릴NHNH, 헤테로아릴알킬NHNH, 헤테로아릴알켄일NHNH, 헤테로아릴알킨일NHNH, 아실NHNH 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0197]

용어 "선택적으로 치환된"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 수소 원자를 선택적으로 치환된 라디칼 상의 다른 작용기로 대체하는 것을 포함한다. 이러한 다른 작용기는 예시로 아미노, 하이드록실, 할로, 티올, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 나이트로, 설폰산 및 이의 유도체, 카복실산 및 이의 유도체 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시로, 아미노, 하이드록실, 티올, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬 및/또는 설폰산 중 임의의 것은 선택적으로 치환된다.

[0198]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된 아릴" 및 "선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 수소 원자를 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 상의 다른 작용기로 대체하는 것을 포함한다. 이러한 다른 작용기는 예시로 아미노, 하이드록시, 할로, 티오, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 나이트로, 설폰산 및 이의 유도체, 카복실산 및 이의 유도체 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시로, 아미노, 하이드록시, 티오, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및/또는 설폰산 중 임의의 것은 선택적으로 치환된다.

[0199]

예시적인 치환체는 라디칼  $-(\text{CH}_2)_x\text{Z}^X$  (식 중, x는 0 내지 6의 정수이고,  $\text{Z}^X$ 는 할로겐, 하이드록시, 알칸오일옥시, 예컨대,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알칸오일옥시, 선택적으로 치환된 아로일옥시, 알킬, 예컨대,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬, 알콕시, 예컨대,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알콕시, 사이클로알킬, 예컨대,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  사이클로알킬, 사이클로알콕시, 예컨대,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  사이클로알콕시, 알켄일, 예컨대,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  알켄일, 알킨일, 예컨대,  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  알킨일, 할로알킬, 예컨대,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  할로알킬, 할로알콕시, 예컨대,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  할로알콕시, 할로사이클로알킬, 예컨대,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  할로사이클로알킬, 할로사이클로알콕시, 예컨대,  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  할로사이클로알콕시, 아미노,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬아미노,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ 알킬})\text{아미노}$ , 알킬카보닐아미노,  $\text{N}-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ 알킬})\text{알킬카보닐아미노}$ , 아미노알킬,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬아미노알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ 알킬})\text{아미노알킬}$ , 알킬카보닐아미노알킬,  $\text{N}-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ 알킬})\text{알킬카보닐아미노알킬}$ , 사이아노, 및 나이트로이거나; 또는  $\text{Z}^X$ 는  $-\text{CO}_2\text{R}^4$  및  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 로부터 선택되고, 여기서  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 각각의 경우에 수소,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬, 아릴- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬 및 헤테로아릴- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬로부터 각각 독립적으로 선택됨)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0200]

용어 "전구약물"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 일반적으로, 생물학적 시스템에 투여될 때, 하나 초과의 자발적 화학 반응(들), 효소-촉매된 화학 반응(들) 및/또는 대사 화학 반응(들) 또는 이들의 조합의 결과로서 생물학적 활성 화합물을 생성시키는 임의의 화합물을 지칭한다. 생체내에서, 전구약물은 보다 약리학적으로 활성인 약물을 해방시키거나 또는 재생시키도록 생체내에서 효소(예컨대, 에스터라제, 아미다제, 포스파타제 등), 단순한 생물화학, 또는 다른 과정에 의해 전형적으로 작용한다. 이러한 활성화는 전구약물의 투여 전에, 투여

이후에 또는 투여 동안 숙주에 투여되는 내인성 숙주 효소 또는 비-내인성 효소의 작용을 통해 일어날 수 있다. 전구약물 이용의 추가 상세사항은 미국 특허 제5,627,165호에 기재되어 있다. 전구약물은 목적, 예컨대, 표적화된 전달, 안전성, 안정성 등이 달성되자마자 본래 약물로 유리하게 전환되고, 그 이후에 전구약물을 형성하는 기의 방출된 잔류물의 차후의 급속한 제거가 일어나는 것으로 인지된다.

[0201]

전구약물은 화합물 상에 존재하는 하나 이상의 작용기, 예컨대,  $-OH-$ ,  $-SH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-NR_2$ 로 생체내에서 궁극적으로 절단되는 기를 부착함으로써 본 명세서에 기재된 화합물로부터 제조될 수 있다. 예시적인 전구약물은 카복실레이트 에스터(여기서 기는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카보닐옥시알킬뿐만 아니라 하이드록실, 티올 및 아민의 에스터이고, 여기서 부착된 기는 아실기, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 인산염 또는 살레이트임)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 활성 에스터로도 지칭되는 예시적인 에스터는 1-인단일, N-옥시석신이미드; 아실옥시알킬기, 예컨대, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸,  $\beta$ -아세톡시에틸,  $\beta$ -피발로일옥시에틸, 1-(사이클로헥실카보닐옥시)프로프-1-일, (1-아미노에틸)카보닐옥시메틸 등; 알콕시카보닐옥시알킬기, 예컨대, 에톡시카보닐옥시메틸,  $\alpha$ -에톡시카보닐옥시에틸,  $\beta$ -에톡시카보닐옥시에틸 등; 다이알킬아미노알킬기, 예컨대, 다이-저급 알킬아미노 알킬기, 예컨대, 다이메틸아미노메틸, 다이메틸아미노에틸, 다이에틸아미노메틸, 다이에틸아미노에틸 등; 2-(알콕시카보닐)-2-알케닐기, 예컨대, 2-(아이소부톡시카보닐)펜트-2-엔일, 2-(에톡시카보닐)부트-2-엔일 등; 및 락톤기, 예컨대, 프탈리딜, 다이메톡시프탈리딜 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0202]

추가의 예시적인 전구약물은 본 명세서에 기재된 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 증가시키기 위해서 작용화된 화학 모이어티, 예컨대, 아마이드 또는 인기를 함유한다. 아미노기를 위한 추가의 예시적인 전구약물은 ( $C_3-C_{20}$ )알칸오일; 할로- $(C_3-C_{20})$ 알칸오일; ( $C_3-C_{20}$ )알켄오일; ( $C_4-C_7$ )사이클로알칸오일; ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬( $C_2-C_{16}$ )알칸오일; 선택적으로 치환된 아로일, 예컨대, 비치환된 아로일 또는 할로겐, 사이아노, 트라이플루오로메탄설폰일옥시, ( $C_1-C_3$ )알킬 및 ( $C_1-C_3$ )알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해서 치환된 아로일(이들 각각은 선택적으로 1 내지 3개의 할로겐 원자 중 하나 이상으로 추가로 치환됨); 선택적으로 치환된 아릴( $C_2-C_{16}$ )알칸오일 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴( $C_2-C_{16}$ )알칸오일(예컨대, 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼은 비치환되거나 또는 할로겐, ( $C_1-C_3$ )알킬 및 ( $C_1-C_3$ )알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 이들 각각은 선택적으로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 추가로 치환됨); 및 헤테로아릴 모이어티 내에 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 알칸오일 모이어티 내에 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알칸오일(예컨대, 헤테로아릴 라디칼은 비치환되거나 또는 할로겐, 사이아노, 트라이플루오로메탄설폰일옥시, ( $C_1-C_3$ )알킬 및 ( $C_1-C_3$ )알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해서 치환되고, 이들 각각은 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 추가로 치환됨)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시된 기는 예시적이며, 철저한 것이 아니며, 종래의 공정에 의해서 제조될 수 있다.

[0203]

전구약물 자체는 유의한 생물학적 활성을 가질 수 없을 수도 있지만, 그 대신에 생물학적으로 활성이거나 또는 생물학적 활성 화합물의 전구체인 본 명세서에 기재된 화합물을 생성시키도록 생체내 투여 후, 하나 이상의 자발적 화학 반응(들), 효소-촉매된 화학 반응(들) 및/또는 대사 화학 반응(들), 또는 이들의 조합을 겪는다고 이해된다. 그러나, 일부 경우에, 전구약물은 생물학적으로 활성인 것으로 인지된다. 전구약물은 종종 향상된 경구생체이용률, 약력학적 반감기 등을 통해 약물 효능 또는 안전성을 향상시키는데 역할을 하는 것으로 또한 인지된다. 전구약물은 또한, 바람직하지 않은 약물 특성을 단순히 차폐하거나 또는 약물 전달을 개선시키는 기를 포함하는 본 명세서에 기재된 화합물의 유도체를 지칭한다. 예를 들어, 1종 이상의 본 명세서에 기재된 화합물은 임상적 약물 적용에서 약리학적, 약제학적, 또는 약동학적 장벽이 될 수 있는 차단되거나 최소화되는 것이 유리한 바람직하지 않은 특성, 예컨대, 낮은 경구 약물 흡수, 부위 특이성의 결여, 화학적 불안정, 독성 및 불량한 환자 용인(맛없는 맛, 냄새, 주사 부위에서 통증 등) 등을 나타낼 수 있다. 본 명세서에서, 전구약물, 또는 가역적인 유도체를 사용한 다른 전략은 약물의 임상적 적용의 최적화에서 유용할 수 있는 것으로 인지된다.

[0204]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이탈기"는 친핵체가 원자 상의 친전자성 부위에 부가될 수 있도록, 부착되는 원자 상의 친전자성 부위를 생성시키는 반응성 작용기를 지칭한다. 예시적인 이탈기는 할로겐, 선택적으로 치환된 페놀, 아실옥시기, 살포옥시기 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 이러한 이탈기는 알킬, 아실 등 상에 존재할 수 있는 것을 이해해야 한다. 이러한 이탈기는 또한, 예컨대, 이탈기가 아실 상에 존재하는 경우 본 명세서에서 활성화기로서 지칭될 수 있다. 또한, 종래의 웹타이드, 아마이드 및 에스터 커플링제,

예컨대, 그러나 비제한적으로 PyBop, BOP-C1, BOP, 펜타플루오로페놀, 아이소부틸클로로폼에이트 등은 카보닐기 상에 본 명세서에서 정의된 바와 같은 이탈기를 포함하는 다양한 중간체를 형성한다.

[0205] 본 명세서에서 개시된 모든 예에서, 임의의 변수에 대한 정수의 범위의 언급은 언급된 범위, 그 범위 내에 모든 개별 구성을 및 상기 변수에 대한 모든 가능한 하위범위를 기재하는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, n이 0 내지 8의 정수라는 언급은 그 범위, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 개별 값 및 선택 가능한 값을 기재하며, 예컨대, n은 0, 또는 n은 1, 또는 n은 2 등이다. 이에 더하여, n이 0 내지 8의 정수라는 언급은 또한, 각각의 모든 하위범위를 기재하고, 이들은 각각 추가 실시형태의 기초일 수 있고, 예컨대, n은 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 2 내지 8, 2 내지 7, 1 내지 3, 2 내지 4 등의 정수이다.

[0206] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화학 반응을 지칭하는 경우 용어 "처리하는", "접촉시키는" 또는 "반응시키는"은 일반적으로, 화학적 변환 또는 화학 반응이 발생하고/하거나 지정된 및/또는 원하는 산물을 생산하도록 허용하는 적절한 조건 하에서 2개 이상의 시약을 첨가하거나 또는 혼합하는 것을 의미한다. 지정된 및/또는 원하는 산물을 생산하는 반응은 초기에 첨가되었던 2가지 시약의 조합으로부터 반드시 직접적으로 발생할 필요는 없는 것을 이해해야 한다. 다시 말하면, 지정된 및/또는 원하는 산물의 형성으로 궁극적으로 이어지는 혼합물에서 생성되는 1종 이상의 중간체가 존재할 수 있다.

[0207] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 일반적으로, 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 임의의 산물뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 발생하는 임의의 산물을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 조성물은 본 명세서에 기재된 단리된 화합물로부터 또는 본 명세서에 기재된 화합물의 염, 용액, 수화물, 용매 화합물 및 다른 형태로부터 제조될 수 있는 것을 이해해야 한다. 이러한 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 무정형, 비-무정형, 부분적으로 결정형, 결정형, 및/또는 다른 형태학적 형태로부터 제조될 수 있는 것을 또한 이해해야 한다. 또한 이러한 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 수화물 및/또는 용매화물로부터 제조될 수 있는 것을 또한 이해해야 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물을 언급하는 이러한 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 형태학적 형태 및/또는 용매화물 또는 수화물 형태 또는 이들의 임의의 조합을 각각을 포함하는 것을 이해해야 한다. 이에 더하여, 이러한 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 공결정으로부터 제조될 수 있는 것을 이해해야 한다.

[0208] 예시로, 조성물은 1종 이상의 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이를 함유하는 조성물은 본 명세서에 기재된 방법에 적절한 임의의 종래의 투여 형태의 치료 유효량으로 제형화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이러한 제형을 비롯하여 이를 함유하는 조성물은 공지된 절차를 활용하여, 본 명세서에 기재된 방법을 위한 매우 다양한 종래의 경로에 의해서 그리고 매우 다양한 투여 포맷으로 투여될 수 있다(일반적으로 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21<sup>st</sup> ed., 2005)] 참고).

[0209] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료 유효량"은 치료될 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제의 양을 지칭한다. 일 양상에서, 치료 유효량은 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 유익/유해비로 질환 또는 질환의 증상을 치료하거나 또는 경감시킬 수 있는 양이다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물의 총 투여량은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 주치의에 의해 결정될 수 있는 것을 이해해야 한다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 치료-유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 이용된 구체적인 화합물의 활성; 이용된 구체적인 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이; 이용된 구체적인 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료의 지속 기간; 이용된 구체적인 화합물과 조합하여 또는 동시적으로 사용된 약물; 및 숙련된 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에게 널리 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0210] 치료 유효량은, 단일요법 또는 병용 요법을 지칭하는 지에 상관없이, 본 명세서에 기재된 화합물 중 하나 이상의 투여 동안 발생할 수 있는 임의의 독성, 또는 다른 바람직하지 않은 부작용과 관련하여 유리하게 선택되는 것으로 또한 인지된다. 추가로, 본 명세서에 기재된 공동 요법은 이러한 독성, 또는 다른 바람직하지 않은 부작용을 나타내는 화합물의 보다 낮은 용량의 투여를 허용할 수 있는 것으로 인지되고, 여기서 이러한 보다 낮은 용량은 공동 요법의 부재 하에서 투여되었을 경우보다 독성에서 역치 미만이거나 또는 치료 유효량에서 보다 낮다고 인지된다.

[0211] 본 명세서에 기재된 예시적인 투여량 및 투여 프로토콜에 더하여, 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 하나 또는 이들의 혼합물의 유효량은 공지된 기술의 사용에 의해 그리고/또는 유사한 환경 하에 획득된 결과를 관찰

함으로써 담당 진단자 또는 의사에 의해 쉽게 결정될 수 있는 것을 이해해야 한다. 유효량 또는 용량을 결정하는데 있어서, 인간을 비롯한 포유동물의 종, 이의 크기, 연령 및 전반적인 건강, 관련된 구체적인 질환 또는 장애, 질환 또는 장애의 침범 또는 심각도의 정도, 개별 환자의 반응, 투여된 특정 화합물, 투여 모드, 투여된 제제의 생체이용률 특징, 선택된 투여 요법, 병용 의약의 사용, 그리고 다른 관련 환경을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다수의 인자가 담당 진단자 또는 의사에 의해 고려된다.

[0212] 청구된 조합의 각각의 화합물의 투여량은 투여 방법, 치료될 질환, 질환의 중증도, 질환이 치료되거나 예방되는지의 여부, 그리고 치료될 개인의 연령, 체중 및 건강을 비롯한 여러 인자에 의존한다. 추가적으로, 특정 환자에 대한 약물유전체학(치료제의 약동학적, 약력학적 또는 효력 프로파일에 대한 유전자형의 효과) 정보가 사용된 투여량에 영향을 줄 수 있다.

[0213] 본 명세서에 기재된 방법에서, 공동 투여, 또는 조합물의 개별 성분은 동시기에, 동시에, 순차적으로, 별도로 또는 단일 약제학적 제형으로 임의의 적합한 수단에 의해서 투여될 수 있는 것을 이해해야 한다. 공동 투여되는 화합물 또는 조성물이 별개의 투여 형태로 투여되는 경우에, 각각의 화합물에 대해 하루에 투여되는 투여량의 수는 동일하거나 상이할 수 있다. 화합물 또는 조성물은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 화합물 또는 조성물은 동시적 또는 교대하는 요법에 따라서, 요법의 과정 동안 동일하거나 상이한 횟수로, 분할된 또는 단일 형태로 동시에 투여될 수 있다.

[0214] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "투여하는"은 경구(po), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 흡입, 협측, 안내, 설하, 질, 직장 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물을 숙주 동물에 도입하는 모든 수단을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 종래의 비독성 약제학적으로-허용 가능한 담체, 아주반트, 및/또는 비히클을 함유하는 단위 투여 형태 및/또는 제형으로 투여될 수 있다.

[0215] 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적 조성물을 제조하는데 있어서, 본 명세서에 기재된 다양한 형태 중 임의의 것에서 1종 이상의 화합물의 치료 유효량을 1종 이상의 부형제와 혼합하거나, 1종 이상의 부형제에 의해 희석하거나, 또는 캡슐, 샤퀘(sachet), 페이퍼, 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 에워쌀 수 있다. 부형제는 희석제로서 역할을 할 수 있고, 고체, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있는데, 이들은 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 제형 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 샤퀘, 카체(cachet), 엘리시르, 혼탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중에서), 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사용 용액, 그리고 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다. 조성물은 선택된 용량 및 투여 형태에 따라서, 약 0.1% 내지 약 99.9% 사이의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0216] 용어 "길항제"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 완전 또는 부분 길항제를 지칭한다. 임의의 내재하는 활성의 부분 길항제가 유용할 수 있지만, 부분 길항제는 적어도 약 50%의 길항제 효과, 또는 적어도 약 80%의 길항제 효과를 예시적으로 나타낸다. 이러한 용어는 또한 1종 이상의 바소프레신 수용체의 완전 길항제인 화합물을 포함한다. 본 명세서에 기재된 예시적인 방법은 바소프레신 수용체 길항제의 치료 유효량을 필요로 하는 것으로 인지되고; 따라서, 1종 이상의 바소프레신 수용체에서 부분 길항작용을 나타내는 화합물은 바소프레신 또는 바소프레신 효능제의 효과를 저해하는 충분한 길항제 활성을 나타내도록 더 높은 용량으로 투여될 수 있다.

[0217] 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물을 사용하여 뇌 손상의 하나 이상의 효과를 치료하거나 또는 개선시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법의 효과적인 사용은 질환의 동물 모델, 예컨대, 뮤린, 개, 돼지 및 비인간 영장류 동물 모델에 기초할 수 있다. 예를 들어, 인간에서 뇌 손상은 기능 상실 및/또는 증상의 발달을 특징으로 할 수 있다고 이해되고, 이들은 각각 동물, 예컨대, 마우스 및 다른 대용 시험 동물에서 유도될 수 있다. 특히 본 명세서에 기재된 마우스 모델은 본 명세서에 기재된 치료 유효량을 결정하기 위해, 본 명세서에 기재된 치료 방법 및 약제학적 조성물을 평가하는데 이용될 수 있다.

[0218] 본 명세서 인용된 각각의 간행물은 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0219] 하기 실시예는 본 발명의 구체적인 실시형태를 추가로 예시하지만; 하기 예시적인 실시예는 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

## 실시예

### 방법 실시예

[0222] 실시예. 제어된 퍼질 충격 손상 모델. 간략하면, 시험 동물을 먼저 아이소플루란(4.5%)으로 마취시키고, 삽관하

고,  $N_2O$ (66%),  $O_2$ (32%) 및 아이소플루란(1.5 내지 2.0%)의 기체 혼합물로 기계적으로 통기시킨다. 자가 조정 가열 패드를 사용하여 직장 온도를  $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지시킨다. 카테터를 대퇴 동맥 및 정맥에 배치한다. 데이터 획득 시스템을 사용하여 평균 동맥 혈압(mABP)을 연속적으로 모니터링하고, 동맥혈 기체 파라미터( $\text{pH}$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  및 혈장  $\text{Na}^+$  농도)를 15분 간격으로 획득한다. 대퇴 정맥을 사용하여 비히클, 다이메틸 셀록사이드(DMSO) 또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물을 투여한다. 동물을 정위 프레임(stereotactic frame)에 고정시킨다. 중간선 두피 절개를 수행하고, 피부 및 골막은 두개골 표면으로부터 수축된다. 중간선에 대해서 우측 1-mm 측면상의 정수리(Bregma)와 람다(Lambda) 사이의 중간에서 10-mm-직경의 개두술을 수행한다. 수직면으로부터 임의의 각도(예를 들어,  $10^\circ$ )로 장착된 공압 충격기(pneumatic impactor)(예를 들어, 5-mm 직경)를 사용하여 손상을 생성시킨다. 단일 충격(예를 들어, 6m/s의 속도; 변형 깊이 3.0mm; 체류 시간, 0.3초)을 우측 두정엽(parietal cortex)에 전달한다. 손상 후, 절개된 두개골 부분을 대체하고, 본 왁스(bone wax)로 밀봉하고, 피부 절개부를 폐쇄한다. 샘(Sham) 수술 동물을 공압 충격기로부터의 임의의 손상 없이 동일한 수술 절차에 노출시킨다. 추가의 상세사항은 문헌[Dixon et al., "A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat" J Neurosurg 67:110-119 (1987) 및 Taya et al., "Modulation of AQP4 expression by the selective V1a receptor antagonist, SR49059, decreases trauma-induced brain edema" Acta Neurochir 102 (Suppl.): S425-S429 (2008)]에 기재되어 있다.

[0223]

실시예. 모멘텀 교환 충격 모델. 본 모델은 일부 두부 손상 모델, 예컨대, 제어된 피질 충격 손상 모델보다 이로운 번역 차이를 특징으로 한다. 예를 들어, 두부, 경부(neck) 및 신체는 충격으로 이동될 수 있고, 두부 이동 및 에너지 전달 속도를 계산하여, 약간 등급화하여 중등도 내지 중증 뇌진탕의 범위를 제공할 수 있다. 타박상의 신경방사선학적 증거와 함께 중간 충격으로 연구를 수행한다. 수컷 래트에게 1일 2회 뇌진탕을 일으킨다. 추가의 상세사항은 문헌[Viano et al., "Evaluation of three animal models for concussion and serious brain injury" Ann Biomed Eng. 40(1):213-26 (2012)]에 기재되어 있다. 첫 번째 뇌진탕 24시간 이내에 시험 동물에게 비히클 또는 시험 화합물, 예컨대, 혈액 뇌 장벽을 관통하는 고도로 선택적인 V1a 수용체 길항제를 제공한다. 샘 비-뇌진탕 시험 동물에게 비히클 또는 시험 화합물을 제공한다. 시험 동물을 1일 2회 5일의 연속 일 동안 시험한다. 뇌진탕 후 2주째에, 예를 들어, 반스 미로 및/또는 신규 인식 모델을 사용하여 인지 거동을 평가한다. 또한, 예를 들어, 빔 워크(beam walk) 및/또는 로터로드 시험(rotarod test)을 사용하여 운동 거동을 평가한다. 각각의 경우에, 신경방사선학적 MRI를 또한 수행한다.

[0224]

실시예. 영상화 신경해부학. 각각의 영상화 세션의 시작 시에, RARE 펄스 시퀀스(20 슬라이스; 1mm; 시계(field of vision)[FOV] 3.0cm; 256 X 256; 반복 시간[TR] 2.5초; 에코 시간[TE] 12.4msec; NEX 6; 6.5분 획득 시간)을 사용하여 고분해능 해부학적 데이터 세트를 수집한다.

[0225]

실시예. 부종의 T2 릴랙소메트리(Relaxometry) 측정. MRI를 손상 24 내지 28일 후에 수행하여 T2 릴랙소메트리를 사용하여 측뇌실 내의 부종 부피를 특징규명하였다. 영상화 시간은 찰스 리버(Charles River)에 의한 TBI 평가에 사용된 래트 모델에 기초하였다. 멀티-슬라이스 멀티-에코(multi-slice multi-echo: MSME) 펄스 시퀀스를 사용하여 영상을 획득한다. 에코 시간(TE)은 예시로 11ms이고, 2500ms의 회수 시간(TR)을 사용한 영상화 동안 16회의 에코를 획득한다. 시계[FOV] 3cm<sup>2</sup>, 데이터 매트릭스 =  $256 \times 256 \times 20$  슬라이스, 두께 = 1mm로 영상을 획득한다. 종 완화 시간(longitudinal relaxation time)(T2)에 대한 값을 ParaVision 5.1 소프트웨어를 사용하여 모든 슬라이스로부터 획득한다. T2를 사용하여 측뇌실 내의 부종 부피를 특징규명한다. 뇌실 부피의 분절화 및 정량을 위해서 T2 값을 사용한다. T2 값을 Paravision 5.1 소프트웨어로부터 획득된 식;  $y = A + C \exp(-t/T2)$  (S.D. 가중)을 사용하여 계산하고, 식 중, A = 절대 편향(absolute bias), C = 신호 강도, t = 에코 시간, 및 T2 = 스핀-스핀 완화 시간이다. 뇌실은 3개의 1mm 세션에 걸친 T2 맵 상의 고강도 신호(hyperintensity)로서 식별된다. itk-SNAP의 스네이크 영역(snake region) 성장 알고리즘을 사용하여 부피를 계산한다 ([www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)). 역치는 예시로 절대 픽셀 강도로서 6300 내지 9000으로 설정된다. 뇌실 내에 점을 시팅하고, 분절화가 완결될 때까지 알고리즘을 수행한다.

[0226]

실시예. 휴지기 기능성 연결성. 스핀-에코 트리플-샷 EPI 시퀀스(영상화 파라미터: 매트릭스 크기 =  $96 \times 96 \times 20$ , TR/TE=3000/15msec, 복셀 크기= $0.312 \times 0.312 \times 0.12\text{mm}$ , 슬라이스 두께 = 1mm)를 사용하여 휴지기 fMRI 스캔을 수집한다. 기능성 신경영상의 분석(Analysis of Functional NeuroImages)(AFNI\_17.1.12, <http://afni.nimh.nih.gov/afni/>), FMRIB 소프트웨어 라이브러리(FSL, v5.0.9, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), DRAMMS(Deformable Registration via Attribute Matching and Mutual-Saliency Weighting 1.4.1, <https://www.cbica.upenn.edu/sbia/software/dramms/index.html>) 및 MATLAB(매쓰

워크사(Mathworks), 미국 매사추세츠주 나틱 소재)을 조합함으로써 사전처리를 예시로 달성한다. 휴지기 기능 영상에 대한 뇌 조직 마스크를 3DSlicer(<https://www.slicer.org/>)를 사용하여 그리고, 두개골-스트리핑에 적용한다. DRAMMS를 통한 아핀(affine) 등록을 사용하여 MRI Rat Brain Template(에캅 솔류션즈사(Ekam Solutions LLC), 미국 매사추세츠주 보스톤 소재)에 기능성 데이터를 등록함으로써 정규화를 완결한다. 영역-대-영역 기능성 연관성 방법을 예시로 수행하여 자발적인 BOLD 변동에서 상관관계를 측정한다. 네트워크는 노드 및 에지로 구성되고; 노드는 관심대상 뇌 영역(ROI)이고, 에지는 영역 사이의 연결부이다. 노드는 적절한 MRI RAT Brain Atlas로부터 분류화된 ROI를 사용하여 정의된다. 예시로, 171개의 노드가 정의된다. 뉴슨스 회귀(nuisance regression) 절차를 사용한 잔류 영상에 기초하여 각각의 노드에서 복셀 시간 시리즈 데이터를 평균낸다. 모든 쌍의 노드(171개 노드에 대해서 14535쌍)에 걸친 피어슨 상관관계 계수를 모든 3개의 군 중에서 각각의 대상체에 대해서 계산하여 지역간 측두부 상관관계를 평가한다.  $r$ -값(-1 내지 1의 범위)을 피서 Z 변환을 사용하여  $z$ -변환시켜 정상 상태를 개선시킨다. 171개 노드의 경우, 에지의 강도를 나타내는 각각의 엔트리를 사용하여  $171 \times 171$  대칭 연결성 매트릭스를 생성시킨다. 군-수준 분석을 수행하여 대조군, 하나의 히트 및 3개의 히트군에서 기능성 연결성을 조사한다. 1-군 t-검정으로부터의 생성된 Z-점수 매트릭스를 K-최근접 이웃 클러스터링 방법을 사용하여 클러스터링하여 노드가 함께 클러스터링되는 방법 및 휴지기 네트워크를 형성하는 방법을 식별한다.  $|Z|=2.3$ 의 Z-점수 역치를 적용하여 가시화 목적을 위해서 비논리적이고 약한 노드 연결을 제거한다.

[0227] 실시예. 본 명세서에 기재된 화합물을 사용한 모멘텀 교환 충격 모델에서의 처리. 65일령의 수컷 수프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)(n=19; 250 내지 270g)를 찰스 리버사(미국 매사추세츠주 위세스터 소재)로부터 입수한다. 시험 동물을 12:12시간 명:암 사이클에서 유지시키고, 0700시에 라이트를 켜고, 자유식으로 음식 및 물에 접근하게 한다. 본 연구에서 사용된 프로토콜은 노쓰이스턴 대학교의 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 규제를 따른다.

[0228] 공압 드라이브를 반복한다: Viano에 의해서 기재되고, 일관되게 재생산된 바와 같은 50g의 컴팩터, 각각 경증, 중등도 및 중증 두부 손상에 대해서 기재된 7.4, 9.3 및 11.2m/s 충격 속도. 본 명세서에 기재된 데이터는 고속 비디오 레코딩을 사용하여 결정된 바와 같은, 9.12미터/초의 충격 속도로부터 입수된다.

[0229] 생후 (P)70에 시작하여, 동물을 3개의 군(n = 6-7/군; 삼 대조군(대조군, CG), 손상군(IG) 및 치료군(TG))으로 나누고, 이의 두부 충격 및 약물 요법을 시작한다. 모든 군을 산소 중의 4% 아이소플루란으로 마취시키고, 손상군 및 치료군에게 P70에 애니멀 이미징 리서치사(Animal Imaging Research)(AIR; 미국 매사추세츠주 홀덴 소재)로부터의 맞춤 설정(custom setup)을 사용하여 2회의 총 두부 충격 중 첫 번째 것을 제공한다. 제1 충격 다음날(P71), 시험 화합물, 예컨대, AVN576을 치료군 및 삼 대조군에 투여한다. 또한, 비히클 단독 대조군(VCG)에게 염수를 투여한다. 대조군 및 치료군에게 0700 및 1400(10mg/kg으로 IP)에 일 단위로 2회 모든 투여를 재투여 한다. 약물 요법을 다음 4일(총 5일) 동안 계속한다. 제2 두부 충격을 P72에 첫 번째 충격 2일 이후에 전달한다. 충격 2주 후, 동물을 영상화하고, 인지 및 운동 거동에 대해서 시험한다. 수행된 모든 평가에서, 시험 화합물을 제공받은 삼 대조군(CG)과 비히클을 제공받은 비히클-단독 삼 대조군(VCG) 간에 유의한 차이가 존재하지 않았다.

[0230] 뇌진탕이 있는 미처리 동물(손상군)은, 인지 거동에서의 유의한 부진, 기능성 연결성의 변경된 패턴 및 후뇌 및 편도체에 국지화된 비등방성의 지수를 나타내었다. 뇌진탕이 있고, 실시예 266(AVN576)으로 치료된 치료군 동물은 학습 및 기억에서 부진을 나타내지 않았고, 삼 대조군에 비해서 유의한 차이가 존재하지 않았다. 유사하게, 대조군과 치료군 간의 전체 운동 거동에서 유의한 차이가 존재하지 않았다. 치료군 동물은 또한 학습, 인지, 기억 및 집중과 연관된 네트워크 회로에서 심지어 대조군에 비해서 향상된 기능성 연결성을 나타내었다.

[0231] 모멘텀 교환 모델을 사용한 반복적인 중증도 외상성 뇌 손상은 타박상의 명백한 신경방사선학적 증거, 염증의 정후 및 백질 손상을 생성하였다. 미처리 동물에서의 뇌에 대한 손상은 인지, 학습 및 기억에서 유의한 부진을 초래하였다.

[0232] 미처리 시험 동물에서의 뇌에 대한 손상은 증가된 염증 및 부종을 나타내는 확대된 측뇌실 부피와 연관되었다. 5일 동안의 본 명세서에 기재된 화합물로의 처리는 측뇌실의 부종 확대가 감소되었다. 치료군 동물은 또한 충격 부위 근처의 손상-유발 부종의 상당한 감소를 나타내었다. 치료군과 대조군 간에 통계학적 차이가 존재하지 않았는데, 이는 충격으로부터의 완전한 회복 또는 치유를 나타낸다. 부종의 완전한 회복/치유는 확실히 예상치 못한 것이었다. 전체 뇌수 함량은 다른 연구에서 1 내지 2% 감소된다고 보고되어 있지만, 구체적인 부종의 감소도, 기준선으로의 완전한 회복도 보고되어 있지 않다(Kleindienst et al., Acta Neurochir 155:151-64 (2013); Marmarou et al. Brain Research 1581:89-102 (2014)).

[0233] 미처리 시험 동물에서의 뇌에 대한 손상은 또한 중요한 뇌 네트워크, 예컨대, 해마 신경회로에서 하이포연결성을 초래하였다. 본 명세서에 기재된 화합물로의 치료는 해마 신경회로에서 초연결성을 촉진시켰다. 첫 번째 뇌 진탕 후 24시간 이내에 본 명세서에 기재된 화합물로 치료하는 것은 뇌 손상 이후에 일어나는 인지 결손, 학습 부진, 기억 결함을 예방하였고, 이로부터의 완전한 회복을 제공하였다. 치료군은 대조군과 상당한 차이가 존재하지 않는 거동 척도를 나타내었는데, 이는 충격으로부터의 완전한 회복 또는 치유를 나타낸다. 인지 결손, 학습 부진 및 기억 결함으로부터의 완전한 회복/치유는 확실히 예상치 못한 것이었다. 뇌 손상으로부터 발생하는 인지 결손, 학습 부진 또는 기억 결함이 Va1R 길항작용에 의해서 개선된다는 것은 이전에는 보고되어 있지 않다.

[0234] 이론에 얹매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에 기재된 화합물은 두부 손상에 의해서 유발되는 염증 및 부종을 감소시킬 뿐만 아니라 기능성 연결성의 신경적응 변화를 촉진시켜 외상을 보상함으로써 중등도 내지 중증 뇌 손상의 인지 및 신경생물학적 효과를 치료할 수 있다는 것을 시사한다. 예를 들어, 치료군 동물은 손상되지 않았지만, 치료제를 제공받은 삼 대조군 동물에 비해서도 초연결성을 나타내었다. 관찰된 초연결성은 대조군이 나타내는 디폴트 모드 네트워크에 대한 것이며, 여기서 손상군은 상당한 초연결성을 나타낸다. 이론에 얹매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에 기재된 화합물로의 치료로부터 초래한 초연결성은 뇌 손상에 대한 반응에 대해서 기능을 보존하는 통합 뉴런 네트워크(integrated neural network)의 재조직화를 반영할 수 있다는 것을 시사한다. 추가로, 방해된 연결성은 미만성 축삭 손상(diffuse axonal injury)을 나타내고, 따라서, 충격 모델, 예컨대, rmTBI에 대해서 본 명세서에서 획득된 결과는 외상성 뇌 손상, 폭발성 TBI, 뇌부종, 만성 외상성 뇌병증(CTE), 지주막하 출혈, 뇌출증, 혀혈성 뇌출증, 뇌진탕 및 낙상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 뇌손상에 적용 가능하다.

[0235] 실시예. 신규 물체 인지 시험 결과. 본 시험은 일화적 학습(episodic learning) 및 기억-관련 자극 인식을 평가한다. 도 1은 손상군(IG)이 신규 물체를 조사하는 기회(전체 물체 조사의 50%)와 비교할 때, 유의하게 더 적은 시간(인지 지수)을 소모하였다는 것을 나타낸다( $t(5) = 3.393, p < 0.05$ ). 이에 반해서, 대조군(CG)( $t(6) = 3.08, p < 0.05$ ) 및 치료군(TG)( $t(5) = 2.61, p < 0.05$ ) 군은 신규 물체에 대해서 기회 시간량보다 상당히 더 많은 시간을 소모하였다. 군을 비교하는 경우, 모든 군은 손상군과 비교할 때 신규 물체에서 유의하게 더 긴 시간 배분율을 소모하였다(CG:  $P = 0.0006$ , TG:  $P = 0.003$ ; 일측 ANOVA 이후의 터키 사후 검정(Tukey post hoc),  $F_{(3,21)} = 9.14, P = 0.0005$ ). 유사하게, 대조군( $P = 0.006$ ) 및 치료군( $P = 0.02$ )은 손상군 동물과 비교할 때 신규 물체에서 유의하게 더 긴 총 시간을 소모하였다(일측 ANOVA,  $F_{(3,21)} = 5.78, P = 0.005$ ). 탐색 지수(두 물체의 신규 탐색 예/총 탐색 예)는, 군이 AVN576 노출의 함수로서 상이하게 거동하였음을 나타내었으며(일측 ANOVA,  $F_{(3,21)} = 4.48, P = 0.01$ ), 대조군 단독 동물은 손상군 동물보다 유의하게 더 수의 탐색 예를 나타내며( $P = 0.01$ ), 치료군 동물은 유의성에 대한 경향성 만을 나타낸다( $P = 0.06$ ).

[0236] 실시예. 반스 미로 시험 결과. 본 시험은 공간 학습 및 기억을 평가한다. 손상군은 인지의 행동 척도에서 유의한 결손을 가졌지만, 치료군은 도 2A 및 도 2B에 도시된 바와 같이, 학습 및 기억에서 어떠한 결손도 나타내지 않았고, 각각의 대조군(CG 및/또는 VCG)과 상이하지 않았다.

[0237] 획득일에 걸쳐서 쓰러진 경우, 반스 미로 시험은, IG 동물이 각각의 대조군(VCG:  $P = 0.03$ , CG:  $P = 0.01$ ) 및 치료군( $P = 0.04$ ; 일측 ANOVA 후의 터키 사후 검정,  $F_{(3,21)} = 4.88, P = 0.009$ )보다 목표 상자를 찾는데 더 긴 지연 시간을 가졌다는 것을 나타내었다. 유사하게, 손상군 동물은 두 CG( $P = 0.009$ ) 및 TG 동물( $P = 0.03$ )과 비교할 때 목표 상자를 찾기 전에 미로를 탐색하는데 상당히 더 긴 거리를 이동하였다. 손상군 동물은 또한 CG 동물( $P = 0.03$ ) 및 TG 동물( $P = 0.03$ ; 일측 ANOVA 이후의 터키 사후 검정,  $F_{(3,21)} = 3.95, P = 0.02$ )과 비교할 때 잘못된 구멍(오류 기간)을 탐색하는데 상당히 더 긴 시간을 소모하였다. 이동한 거리의 평가는 동일한 결과를 제공하였다(데이터 나타내지 않음). 오류 기간이 일에 걸쳐서 나뉜 경우, 군들 간의 추가 차이 및 수 일에 걸친 추가 차이가 존재한다(혼합 설계 ANOVA, 일의 주효과:  $F_{(3,63)} = 9.10, P < 0.0001$ ; 및 군:  $F_{(3,21)} = 3.95, P = 0.02$ ). 손상군 동물은 1일에 CG 동물( $P = 0.07$ )에 비해서; 그리고 2일에 CG 동물( $P = 0.01$ ) 및 TG 동물( $P = 0.02$ )에 비해서 상당히 더 큰 오류를 나타내었다. 이동하고, 일에 걸쳐서 나뉜 거리의 평가는 동일한 결과를 제공하였다(데이터 나타내지 않음).

[0238] 실시예. 휴지기 기능성 연결성. 도 3은 손상군과 치료군을 비교한 휴지기 기능성 연결성(rsFC)에 대한 166개의 래트 뇌 면적의 상관관계 매트릭스를 나타낸다. 유의한 상관관계를 갖는 뇌 면적은 보통 클러스터로서 나타나는데, 그 이유는 그것이 신경해부학 및 기능에서 근접하기 때문이다. 클러스터는 하기 면적을 포함한다:

[0239] A: 시상하부

[0240] B: 배측 해마 - CA1, CA3, 치상(dentate)

[0241] C: 시상

[0242] D: 감각 운동 CTX 및 배측 선조체(Dorsal Striatum) - (운동 CTX, 전측 대상회(anterior cingulate), 일차 SS CTX), 배측 선조체

[0243] E. 전두전부(prefrontal) CTX 및 복측 선조(Ventral Striatum) - (변연전(prelimbic) ctx, 변연계하(infralimbic) ctx, 복측 및 측 오비탈), (복측 선조)

[0244] F. 편도체 및 배모양(Piriform)/섬형(Insular) CTX

[0245] G. 복측 해마(Ventral Hippocampus) 및 측두부 CTX - CA1, CA3, 치상

[0246] H. 소뇌 - 모든 엽, Crus1 및 2, 내측 소뇌 n., (실정(fastigial))

[0247] I. 망상 활성계 수질(Reticular Activating System Medulla) 및 소뇌 - (개입(interpose) n., 연결, 제10 엽), (거대세포(gigantocellularis), 부완(parabrachial), 파보세포 망상(parvocellular reticular), 고립로(solitary tract) n. 전정(vestibular) n., 주감각 n. 삼차신경)

[0248] J. 소뇌 및 수질 및 내후각(Entorhinal) CTX - (정중옆 소엽, 부타래엽(para편엽) 소뇌, 편엽(flocculus)), (복측 해마이행부(ventral Hippocampus subiculum), 내후각 ctx, 바깥후각(ectorrhinal cortex) ctx), (정중 솔기(median raphe), 청반(locus ceruleus), 능형체(trapezoid body), 후내방 피개(dorsomedial tegmentum), 전측(facial) n. 서브 청반(sub coeruleus), 교뇌 그물(pontine reticular) n. 와우 n. 배측 거대세포성(dorsal paragigantocellularis))

[0249] K. 중뇌 도파민 - 흑질 치밀층(substantia nigra compacta), 흑질 망상(substantia nigra reticularis), 복측 피개(ventral tegmentum)

[0250] L. 시상하부 연결부, 편도체

[0251] M. 망상 활성계 연결부, 소뇌 연결부, 봉선(Raphe) 연결부, 해마, 망상 활성계

[0252] N. 편도체 연결부, 수질

[0253] O. 중뇌 도파민 연결부, 복측 해마

[0254] P. 중뇌 도파민 연결부, 시상하부

[0255] 대각선은 상이한 실험군을 분리하고, 굀셀 위치는 대각선을 가로지르는 거울상이다(면적 G 및 M은 그림에서 화살표로 나타냄). 면적 A 내지 P는 기능성 상관관계를 갖는 뇌 영역의 강조된 클러스터를 나타내고, 대조군에서 디폴트 모드 네트워크를 도시한다(데이터 나타내지 않음). 유의한 상관관계를 갖는 뇌 면적은 또한 클러스터로서 나타날 수 있는데, 그 이유는 그것이 신경해부학 및 기능에서 근접하기 때문이다. 일반적으로, 손상군 네트워크는 하이포연결성을 나타내는 반면, 치료군 네트워크는 초연결성을 나타낸다는 것이 관찰된다. 손상군 네트워크는 또한 대조군에 비해서 하이포연결성을 나타낸다(데이터 나타내지 않음). 치료군 네트워크는 또한 대조군에 비해서 초연결성을 나타낸다(데이터 나타내지 않음).

[0256] 도 3의 면적 G를 참고하면, 복측 해마는 대조군에 비해서 손상군에서 하이포연결성을 나타내는 반면(데이터 나타내지 않음), 치료군은 손상군 및 대조군에 비해서 초연결성을 나타낸다는 것이 관찰된다. 대조군을 비롯한 구체적인 네트워크 연결부를 하기 표에 나타낸다.

면적 G - 해마/편도체/측두부 피질; 대조군(CG), 손상군(IG), 치료군(TG).

뇌 영역		CG	IG	TG
복측 해마	복측 CA1	X	X	X
	복측 CA2	X	X	X
	복측 치상	X	X	X
인접한 편도체	피질 편도체	X	X	
	기저 편도체	X		X
	사이 편도체	X	X	X
	내측 편도체	X		X
	중심 편도체	X		X
	측 편도체	X	X	X
변연 피질 (Limbic cortex)	미측 배모양 피질 (caudal piriform cortex)	X	X	X
	문측 배모양 피질 (rostral piriform cortex)			X
	내측 배모양 (endopiriform)			X
	피질			
	측두부 피질	X		X
	내후각 피질	X	X	X
중뇌의 망상핵	복측 해마이행부	X	X	X
	망상핵 중뇌	X		X
기타 뇌 영역	뇌각뇌교			X
	피개 (pedunculopontine tegmentum)			
	교뇌 그물 핵			X
	소세포 망상핵			X
	부완핵			X
	정중 출기	X	X	
	수도주변 회백질			X
기타 뇌 영역	복측 피개 면적 (ventral tegmental area)			X
	후질 치밀층			X
	후질 망상			X

[0257]

[0258] 이러한 뇌 면적 및 연결성의 차이의 3D 조작화는 또한 도 4A(손상군) 및 도 4B(치료군)에서 클래스 브레인에 의해서 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 복측 해마의 주요 노드, 특히 중뇌의 편도체, 변연 피질 및 망상 n.에 대해서 손상군에서 연결성 및 치료군에서 초연결성의 손실이 존재한다. 초연결성은 또한 복측 해마 및 측두부 피질의 주요 노드에 대해서 치료군에서 관찰된다.

[0259]

휴지기 기능성 연결성 분석은 뇌 손상의 인지 및 감정 증상에 관련된 외상에 의해서 손상된 뇌 조직화에서의 미묘한 변경을 식별하는데 유용하다. 손상군에서 클러스터링 및 연결성의 손실은 경로 길이 또는 총 신경 연결부 (aggregate neural connection)를 단축시켜 신호 전달의 대사 비용을 감소시킨다. 치료하지 않는 경우, 편도체는 복측 해마 및 인접한 면적으로부터 상당히 절단된다. 하이포연결성은 인지 손상 및 신경변성과 밀접하게 연관되어 있는 것으로 널리 확립되어 있다. 면적 G는 인지, 학습 및 기억과 연관된다. 치료군에서 관찰된 초연결성은 뇌 손상에 대한 반응에 대해서 기능을 보존하도록 통합 뉴런 네트워크의 재조직화를 반영할 수 있다.

[0260]

도 3의 면적 M을 참고하면, 해마는 대조군에 비해서 손상군에서 하이포연결성을 나타내는 반면(데이터 나타내지 않음), 치료군은 손상군 및 대조군에 비해서 초연결성을 나타낸다는 것이 관찰된다. 대조군을 비롯한 구체적인 네트워크 연결부를 하기 표에 나타낸다.

면적 M - 해마/망상 활성계: 대조군(CG), 손상군(IG), 치료군(TG).

뇌 영역		CG	IG	TG
망상 활성계	주간각 핵 삼차신경	X	X	X
	소세포 망상핵	X	X	X
	거대세포 망상핵	X	X	X
	부완핵	X	X	X
운동계	대봉선 (raphe magnus)	X		X
	회봉선 (raphe obscurus)	X	X	X
	올리브 핵 (olivary nuclei)	X	X	X
	올리브주변 핵 (periolivary nuclei)			X
	치상 핵 소뇌	X	X	X
	제 1 소뇌 소엽	X	X	X
	대뇌 다리사이 핵 (interpeduncular nuclei)			X
	내측 즐상 (medial geniculate)			X
배측 해마	측두부 피질		X(*)	X
	CA1 복측 해마			X
	CA3 복측 해마			X
	치상, 복측 해마			X

(\*) 낮은 수준의 연결성이 관찰됨.

[0261]

이러한 뇌 면적 및 연결성의 차이의 3D 조작화는 또한 도 6에서 클래스 브레인에 의해서 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 복측 해마의 주요 노드 및 망상 활성계에 대해서 손상군에서 연결성 및 치료군에서 초연결성의 손실이 존재한다.

[0263]

치료하지 않는 경우, 망상 활성계는 복측 해마 및 인접한 면적으로부터 상당히 절단된다. 하이포연결성은 인지 손상, 기억 및 집중과 밀접하게 연관되어 있는 것으로 널리 확립되어 있다. 면적 M은 인지, 학습 및 기억과 연관된다. 대조군과의 비교를 비롯한 치료군에서 관찰된 초연결성은 뇌 손상에 대한 반응에 대해서 기능을 보존하도록 통합 뉴런 네트워크의 재조직화를 반영할 수 있고, 기능의 회복으로 이어지는 치료 이익을 제공한다.

[0264]

실시예. 부종 및 뇌실 부피. 도 5는 단측(single tailed) T-검정을 사용하여 계산 및 비교된 충격의 수준에서의 측뇌실(해마 주름모양 돌기(hippocampal fimbria)/격막(septum))의 부피를 나타낸다. 대조군과 비교할 때 손상군에서 뇌실 부피에서 유의한 증가가 존재한다. 치료군은 완전 반응/치유를 나타내었는데, 여기서 뇌실 부피는 정상 수준으로 복귀되며, 대조군과 치료군 간에 어떠한 유의한 차이도 존재하지 않는다.

[0265]

실시예. 운동 행동. 표준 균형 빔 성능 시험을 사용하면, 균형 빔 과제를 위한 전체 발 디폴트 빈도(일측 ANOVA,  $F_{(3,21)} = 1.42$ ,  $P = 0.26$ ) 또는 전체 빔 횡단 시간(일측 ANOVA,  $F_{(3,21)} = 2.40$ ,  $P = 0.1$ )에서 어떠한 차이도 존재하지 않았다. 그러나, 넓은 분절 및 중간 분절당 디폴트에서 유의한 차이가 존재하였다( $p < 0.0001$ ). 표준 로터로드 성능 시험을 사용하면, 손상군 동물은 대조군( $105.4 \pm 7.6$  sec,  $P = 0.01$ )과 비교할 때 떨어지기 까지 유의하게 더 짧은 지연 시간을 나타내었다( $69.8 \pm 5.5$ 초). 치료군은 유의성에 대한 경향성으로( $P = 0.2$ ), 떨어지기 까지의 지연 시간에서 개선을 나타내었다( $84.0 \pm 9.0$ 초). 그러나, NOR 시험에서 관찰된 차이는 변경된 운동 행동의 함수인 것으로 보이지 않으며; 임의의 운동 손상으로 인해서 임의의 군에서 이동 거리의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(일측 ANOVA,  $F_{(3,21)} = 1.22$ ,  $P = 0.32$ ).

[0266]

실시예. 인간 바소프레신 V<sub>1a</sub> 수용체 결합 검정. CHO 세포에서 인간 V<sub>1a</sub> 수용체를 발현하는 세포주(이하 hV<sub>1a</sub> 세포주로 지칭)를 닉터 마이클 브라운슈타인(Dr. Michael Brownstein, NIMH, 미국 메릴랜드주 베데스다 소재)으로부터 입수하였다. hV<sub>1a</sub> cDNA 서열은 문헌[Thibonnier et al., Journal of Biological Chemistry, 269, 3304-3310 (1994)]에 기재되어 있으며, 발현 방법은 문헌[Morel et al. (1992)]에 기재된 바와 동일하였다. hV<sub>1a</sub> 세포주를 10% 우테아 혈청 및 250ug/ml G418(깁코사(Gibco), 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)을 함유하는 알파-MEM 중에서 성장시켰다. 경쟁 결합 검정을 위해서, hV<sub>1a</sub> 세포를 컨플루언시 플라스크부터 1:10 희석으로 6웰 배양 플레이트에 플레이팅하고, 적어도 2일 동안 배양물 중에서 유지시켰다. 이어서, 배양 배지를 제거하고, 세포를 2ml 결합 완충제(25mM Hepes, 0.25% BSA, 1× DMEM, PH = 7.0)로 세척하였다. 각각의 웰에, 1nM <sup>3</sup>H-AVP를 함유하는 990μl의 결합 완충제를 첨가하고, 그 다음 DMSO 중에 용해된 10μl 시리즈의 희석된 실시예 화합물을

첨가하였다. 모든 인큐베이션은 3회 반복물로 수행되었고, 용량 저해 곡선은 IC<sub>50</sub>을 포함하여 전체 결합(DMSO) 및 5개 농도(0.1, 1.0, 10, 100 및 1000nM)의 시험 작용제로 이루어졌다. 100nM의 차가운 AVP(시그마사(Sigma))를 사용하여 비특이적 결합을 평가하였다. 세포를 45분 동안 37°C에서 인큐베이션시키고, 검정 혼합물을 제거하고, 각각의 웰을 PBS(pH = 7.4)로 3회 세척하였다. 1mL 2% SDS를 웰당 첨가하고, 플레이트를 30분 동안 정치시켰다. 웰 내의 전체 내용물을 신틸레이션 바이알로 옮겼다. 각각의 웰을 0.5mL PBS로 헹구고, 이어서 이것을 상응하는 바이알에 첨가하였다. 이어서, 신틸레이션 유체(Ecoscint, 내셔널 다이아그노스틱스(National Diagnostics), 미국 조지아주 아틀란타 소재)를 바이알당 3mL로 첨가하였다. 샘플을 액체 신틸레이션 카운터(Beckman LS3801)로 계수하였다. Prism Curve 피팅 소프트웨어에 의해서 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

[0267] DMSO 중에 용해된 상기 실시예에 예시된 알칸다이산 에스터 및 아마이드 모두를 본 검정에서 시험하였다. 문헌 [Thibonnier et al. (1994)]에 기재된 방법에 따라서 결합 곡선을 생성시켰다. [<sup>3</sup>H]-AVP를 hV1a 세포 배양물에 첨가하고, 그 다음 각각의 시험 화합물의 10배 희석물을 첨가하였다. 모든 활성 화합물은 용량-의존적인 경쟁 결합 곡선을 나타내었고, 인간 V<sub>1a</sub> 수용체를 발현하는 CHO 세포(hV1a 세포주)에서 V<sub>1a</sub> 수용체에 대한 높은 친화도 결합의 IC<sub>50</sub> 및 K<sub>i</sub> 값을 특징을 가졌다. 예를 들어, 실시예 225는 IC<sub>50</sub>(1.86 대지 2.13nM) 및 K<sub>i</sub>(1.14 대지 1.30nM) 값으로 용량-의존적인 경쟁 결합 곡선을 나타내었다.

[0268] 예시적인 화합물에 대한 결합 친화도(IC<sub>50</sub>) 및 저해 상수(K<sub>i</sub>)를 하기 표에 나타낸다.

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

실시예	V <sub>1a</sub> 결합 친화도 IC <sub>50</sub> (nM)	V <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> (nM)
215	0.61	0.38
216	1.83	1.12
217	3.17	1.94
218	7.7	4.7
219	0.63	0.39
220	5.3	3.26
221	5.1	3.1
221A	2.71	1.66
221B	0.59	0.36
221C	3	1.84
221D	2.41	1.48
221E	20.2	12.4
221F	1.7	1.04
221G	1.5	0.93
221H	4	2.5
221I	12	7.4
221K	~ 5	-
2210	8.4	5.1
221P	1.7	1.1
221Q	18.1	11.1
221R	5.13	3.14
221S	5.03	3.08
221X	11.6	7.2
221Y	7.6	4.7
221AB	< 10	-
221AC	< 10	-
221AD	~ 50	-
221AE	~ 50	-
221AI	~ 50	-
221AL	~ 100	-
221AM	-	2.7
221AP	-	3.8
221AO	~ 100	-
221AQ	~ 50	-
221AS	~ 20	-

실시예	$V_{1a}$ 결합 친화도 $IC_{50}$ (nM)	$V_{1a} I_i$ (nM)
109	~ 100	-
110	0.49	0.27
111	1.31	0.82
112	1.34	0.8
120	0.75	0.46
120A	16.2	9.9
120B	2.93	1.79
120E	3.2	1.95
120H	2.75	1.68
132D	6.3	3.9
132F	4.8	3
133	2.43	1.49
134A	12.9	7.9
134B	44.8	27.5
134C	9.1	5.58
134G	6	3.7
134J	5.29	3.25
135	~ 50	-
136	11	33
137	17	10.5
138	21	13
139	9.5	5.84
172	4.5	2.78
173	< 100	-
174	1.46	0.89
175	4.56	2.79
176	0.61	0.38
177	0.67	0.41
178	< 50	-
179	0.81	0.51
180	0.33	0.2
181	< 50	-
182	1.52	0.93

실시예	$V_{1a}$ 결합 친화도 $IC_{50}$ (nM)	$V_{1a} I_i$ (nM)
221AX	83	51
221AY	~ 30	-
221BD	2.7	1.66
221BI	56	35
222	1.83	1.13
224 (SRB246) (AVN246)	0.49	0.3
225 (SRB251) (AVN251)	1.08	0.66
225-HC1	-	1.36
225-MeI	4.8	3
226	0.49	0.3
227	11	6.71
228	13.6	8.35
229	1.53	0.94
230	7.07	4.33
230F	~ 100	-
230L	12.7	7.8
231	6.12	3.75
232	1.37	0.84
232D	2.04	1.25
232E (SRB296) (AVN296)	0.28	0.17
233 (SRB228) (AVN228)	0.56	0.34
233A	-	11.6
234	2.37	1.45
234A	8.6	5.25
235	37	23
236	1.68	1.03
236A	9	5.5
238	0.11	0.07
239	6.6	4
240	25	15.5
241	2.0	1.24
242	2.2	1.36
243	0.5	0.3

실시예	$V_{1b}$ 결합 친화도 $IC_{50}$ (nM)	$V_{1b}$ $K_i$ (nM)
183	< 10	-
184	< 10	-
185	1.27	0.82
186	< 10	-
187	1	0.66
188	7.26	4.45
189	1.7	1.04
190	0.88	0.54
191	2.92	1.79
192	< 10	-
193	1.17	0.72
194	< 100	-
195	< 50	-
196	< 100	-
198	~ 100	-
199	< 10	-
200	5.08	3.11
201	10.5	6.43
203	2.46	1.5
204	6	3.7
205	0.34	0.21
206	1.58	0.97
207	4.48	2.74
208	16.3	10
209	16	9.8
210	29.5	18.1
211	5.37	3.29
212	0.95	0.58
213	0.78	0.48
214	1.86	1.14

실시예	$V_{1b}$ 결합 친화도 $IC_{50}$ (nM)	$V_{1b}$ $K_i$ (nM)
244	3.4	2.1
245	1.1	0.68
246	2.1	1.3
247	0.6	0.39
248	5.3	3.3
249	1.7	1
250	6.5	4
251	0.5	0.3
252	1.8	1.1
253	9.5	5.8
254	10	6.2
255	1.9	1.2
256	2.8	1.7
266 (SRX576) (AVN576)	1.8	1.1
559	0.12	0.073
594	-	19
597	6.2	3.8
599	1.2	0.73
600	14.4	8.8
601	1	0.62
606	0.53	0.32
617	-	0.69
623	-	0.85
626	-	0.27
670	-	3.1
672	-	1.1
677	-	3
682	-	0.9
778	-	0.63

[0271]

실시예. 인간 바소프레신  $V_{1b}$  수용체-발현 세포. 인간 바소프레신 수용체 1b(hV1b) cDNA(문헌[Lolait et al.,

"Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 92:6783-7 (1995); de Keyzer et al., "Cloning and characterization of the human V3(V1b) pituitary vasopressin receptor" FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto et al., "Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor" J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994)] 참고)를 포유동물 발현 벡터 PCI-neo(프로메가사(Promega)) 내에 EcoR1 부위에 삽입하였다. hV1b cDNA를 보유한 재조합 플라스미드를 형질전환된 이.콜라이(*E. Coli*) 클론으로부터 식별하였고, 중국 햄스터 난소 세포(CHO-K1, ATCC)의 형질주입을 위해서 사용하였다. 퓨젠(Fugene)-6 매개된 형질주입 기술(베링거 만하임사(Boehringer Mannheim))을 사용하여, 2마이크로그램의 hV1b 수용체 DNA를 6웰 플레이트에서 배양된  $10^5$ 개의 CHO 세포 내에 도입하였다. 형질주입 24시간 후, 이어서 세포를 배양 배지에 보충된 G-418(0.25mg/ml)의 선택 하에서 배양하였다. 3일 후, 제한 희석을 수행하여 96웰 플레이트 내에 단일 세포 클론을 얻었다. 성장 2주 기간 후에, 단클론을 12웰 플레이트의 2개 세트로 확장시켰다. 컨플루언스에 도달될 때, 하나의 세트의 웰을 트라이抨-표지된 아르기닌-바소프레신(NEN)에 결합하는 능력에 대해서 검정하였다. 스크리닝된 60개의 클론 중에서 9개의 양성 클론이 먼저 식별되었고, 최고 AVP 결합을 나타낸 클론을 hV1b 친화도 스크리닝에 대한 영구적인 세포주로서 저장하였다.

[0273]

실시예. 인간 또는 래트 바소프레신  $V_{1b}$  세포-기반 수용체 결합 검정.  $V_{1b}$  세포주(인간 또는 래트  $V_{1b}$  수용체를 발현하는 세포)를 75cm<sup>2</sup> 플라스크 내에서 10% 우테아 혈청 및 250ug/ml G418(깁코사, 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)이 보충된 알파-MEM 배지 중에서 성장시켰다. 경쟁 결합 검정의 경우, hV1b 세포를 효소-무함유, PBS 기반 세포 해리 용액(스페셜티 미디어사(Specialty Media), 미국 뉴저지주 필리피스버그 소재)으로 제조사의 프로토콜에 따라서 해리시켰다. 세포를 12웰 배양 플레이트 내에 하나의 플라스크 대 18개의 플레이트의 비율(비율은 컨플루언시 정도에 따라서 조정되어야 함)로 플레이팅하고, 2 내지 3일 동안 배양물 중에서 유지시켰다.

이어서, 배양 배지를 제거하고, 세포를 2ml 결합 완충제(25mM Hepes, 0.25% BSA, 1×DMEM, pH = 7.0)로 실온에서 세척하였다. 각각의 웰에, 1nM  $^3\text{H}$ -AVP를 함유하는 990ul의 결합 완충제를 첨가하고, 그 다음 모두 DMSO 중에 용해된, 10ul 시리즈의 희석된 시험 화합물 또는 차가운 AVP를 첨가하였다. 모든 인큐베이션은 3회 반복물로 수행되었고, 용량 저해 곡선은 IC<sub>50</sub>을 포함하여 전체 결합(DMSO 단독) 및 5개 농도(0.1, 1.0, 10, 100 및 1000nM)의 시험 작용제 또는 차가운 AVP로 이루어졌다. 세포를 습윤 인큐베이터 내에서 30분 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 이어서, 검정 혼합물을 제거하고, 각각의 웰을 PBS(pH = 7.4)로 3회 세척하였다. 세척 후, 1ml 2% SDS를 웰당 첨가하고, 플레이트를 15분 동안 RT에서 정치시켰다. 플레이트를 약하게 두드려서 용해된 세포가 떨어지게 한다. 웰 내의 전체 내용물을 신틸레이션 바이알로 옮겼다. 이어서, 각각의 웰을 0.5ml PBS로 헹구고, 상응하는 바이알에 첨가하였다. 이어서, 신틸레이션 유체(Ecoscint, 내셔널 다이아그노스틱스, 미국 조지아주 아틀란타 소재)를 바이알당 3ml로 첨가하였다. 샘플을 액체 신틸레이션 카운터(Beckman LS3801)로 계수하였다. Prism Curve 피팅 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 및 Ki를 계산하였다. 상기 표에 나타낸 예시적인 화합물은 100nM 초과 또는 1000nM 초과의 결합 상수를 나타낸다. 예시적인 저해 데이터(Ki, nM)를 선택된 실시예 화합물에 대해서 하기 표에 나타낸다.

수용체	실시예 224 (AVN246)	실시예 225 (AVN251)	실시예 266 (AVN576)
V <sub>1a</sub>	0.30	0.66	1.1
V <sub>1b</sub>	>1000	>1000	>100
V <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000

[0274]

[0275] 실시예. 포스파티딜이노시톨 턴오버(V<sub>1a</sub>)의 저해. 바소프레신의 생리학적 효과는 특정 G-단백질 커플링된 수용체를 통해서 매개된다. V<sub>1a</sub>R은 G 단백질의 G<sub>q</sub>/G<sub>11</sub> 패밀리에 커플링되고, 포스파티딜이노시톨 턴오버를 매개한다. 하기 단락에 기재된 절차에 의해서 포스파티딜이노시톨의 바소프레신-매개된 턴오버를 저해하는 능력에 의해서 본 발명의 화합물의 효능제 또는 길항제 특징을 결정할 수 있다. 예시적인 화합물, 실시예 35, 44, 88, 110 및 133을 이러한 검정으로 시험하였고, 바소프레신 V<sub>1a</sub> 길항제인 것을 발견하였다.

[0276]

실시예. 바소프레신 V<sub>1b</sub>-매개된 포스파티딜이노시톨 턴오버의 저해, 길항제 활성에 대한 기능성 검정 바소프레신의 생리학적 효과는 특정 G-단백질 커플링된 수용체를 통해서 매개된다. 바소프레신 V<sub>1b</sub> 수용체는 G 단백질에 커플링되며, 이것은 cAMP에 커플링된다. 하기 단락에 기재된 절차를 비롯한, 종래의 방법에 의해서 포스파티딜이노시톨의 바소프레신-매개된 턴오버를 저해하는 능력에 의해서 본 명세서에 기재된 화합물의 효능제 또는 길항제 특징을 결정할 수 있다.

[0277]

세포 배양 및 세포의 표지 검정 3일 전에, hV<sub>1a</sub> 또는 hV<sub>1b</sub> 세포의 컨플루언트 근처의 배양물을 해리시키고, 6웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고, 약 100개의 웰을 각각의 75cm<sup>2</sup> 플라스크로부터 시딩하였다(12:1 분할비에 동등함). 각각의 웰은 2  $\mu\text{Ci}$ 의 [ $^3\text{H}$ ]미오-이노시톨(어메리칸 라디오레이블드 케미컬즈사(American Radiolabeled Chemicals), 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 함유한 1ml의 성장 배지를 함유하였다.

[0278]

인간 또는 래트 V<sub>1b</sub> 수용체를 발현하는 세포를 10% 우테아 혈청 및 0.25mg/ml의 G418을 함유하는 알파-변형된 최소 필수 배지 중에서 성장시킨다. 검정 3일 전에, 컨플루언트 근처의 배양물을 해리시키고, 6웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고, 약 100개의 웰을 각각의 75cm<sup>2</sup> 플라스크로부터 시팅한다(12:1 분할비에 동등함). 각각의 웰은 2  $\mu\text{Ci}$ 의 [ $^3\text{H}$ ] 미오-이노시톨(어메리칸 라디오레이블드 케미컬즈사, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 함유한 1ml의 배양 배지를 함유한다.

[0279]

인큐베이션(V<sub>1a</sub> 및 V<sub>1b</sub>). 모든 검정은 기저 및 10nM AVP(둘 다 n = 6)를 제외하고는 3회 반복물로 수행하였다. AVP((아르기닌 바소프레신), 페닌슐라 랩스사(Peninsula Labs), 미국 캘리포니아주 벨몬트 소재(#8103))를 0.1N 아세트산 중에 용해시켰다. 시험 작용제를 DMSO 중에 용해시키고, DMSO 중에 최종 시험 농도의 200배로 희석시킨다. 시험 작용제 및 AVP(또는 상응하는 부피의 DMSO)를 검정 완충제(50mM 글루코스, 10mM LiCl, 15mM HEPES pH 7.4, 10  $\mu\text{M}$  포스포르아미돈 및 100  $\mu\text{M}$  바시트라신을 함유하는 타이로드 균형 염 용액(Tyrode's balanced salt solution)) 1ml를 함유하는 12×75mm 유리 튜브에 DMSO 중의 5 $\mu\text{l}$ 로서 별개로 첨가하였다. 인큐베이션의 순서는 무작위였다. 사전표지된 배지를 제거하고, 1ml의 0.9% NaCl로 1회 단총을 세척하고, 검정 튜브의 내용물을

상응하는 웰로 옮김으로써 인큐베이션을 시작하였다. 플레이트를 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 배지를 제거하고, 500μl의 얼음 냉각 5%(w/v) 트라이클로로아세트산을 첨가하고, 웰을 15분 동안 정치시킴으로써 인큐베이션을 중단시켰다.

[0280]  $[^3\text{H}]$ 이노시톨 인산염( $\text{V}_{1a}$  및  $\text{V}_{1b}$ )의 측정. BioRad Poly-Prep Econo-Column을 0.3ml의 AG 1 X-8 100-200 폼에이트 형태 수지로 패킹하였다. 수지를 1:1로 물과 혼합하고, 0.6ml를 각각의 칼럼에 첨가하였다. 이어서 칼럼을 10ml 물로 세척하였다. 신틸레이션 바이알(20ml)을 각각의 칼럼 아래에 놓았다. 각각의 웰에 대해서, 내용물을 미니 칼럼으로 옮기고, 그 후 웰을 0.5ml 중류수로 세척하고, 이것을 또한 미니칼럼에 첨가하였다. 이어서 칼럼을 5ml의 5mM 미오-이노시톨로 2회 세척하여 유리 이노시톨을 용리시켰다. 분취물(1ml)을 20ml 신틸레이션 바이알로 옮기고, 10ml의 Beckman Ready Protein Plus를 첨가하였다. 미오-이노시톨 세척을 완결한 후, 빈 신틸레이션 바이알을 칼럼 아래에 놓고,  $[^3\text{H}]$ 이노시톨 인산염을 0.1N 폼산을 함유하는 0.5M 포름산암모늄 1ml를 3회 첨가하여 용리시켰다. 보다 대사 불활성인 테트라키스-, 펜타키스- 및 헥사-인산염을 용리시키지 않으면서, 용리 조건을 최적화하여 이노시톨 모노-, 비스- 및 트리스인산염을 회수하였다. 각각의 샘플에 10ml의 높은 염 농력 신틸레이션 유체, 예컨대, Tru-Count High Salt Capacity 또는 Packard Hionic-Fluor를 첨가하였다. 1ml의 2% 소듐도데실 설레이트(SDS)를 각각의 웰에 첨가하고, 웰을 적어도 30분 동안 정치시켜 이노시톨 지질을 측정하였고, 용액을 20ml 신틸레이션 바이알로 옮기고, 이어서 이것에 10ml Beckman Ready Protein Plus 신틸레이션 유체를 첨가하였다. 샘플을 Beckman LS 3801 액체 신틸레이션 카운터에서 10분 동안 계수하였다. 각각의 웰에 대한 총 이노시톨 혼입을 유리 이노시톨, 이노시톨 인산염 및 이노시톨 지질의 합으로서 계산하였다.

[0281] 데이터 분석( $\text{V}_{1a}$  및  $\text{V}_{1b}$ ): 농도-저해 실험. 4-파라미터 로지스틱 함수에 대한 비선형 최소 제곱법 곡선 피팅에 대해서 AVP에 대한 농도-반응 곡선 및 시험 작용제 대 10nM AVP에 대한 농도-제한 곡선을 분석하였다. 기저 및 최대 이노시톨 인산염에 대한 파라미터,  $\text{EC}_{50}$  또는  $\text{IC}_{50}$  및 힐 계수(Hill coefficient)를 변화시켜 최적 뒷을 달성하였다. 표준 편차가 방사능의 dpm에 비례한다는 가정 하에 곡선 피팅을 가중시켰다. AVP에 대한 완전 농도-반응 곡선을 각각의 실험에서 수행하였다.  $\text{IC}_{50}$  값을  $K_i$  값으로 전환시켰는데, 이것은 동일한 실험에서의 AVP에 대한  $\text{EC}_{50}$ 을 기반으로, 청-프루소프 방정식(Cheng-Prusoff equation)의 적용에 의해서, 신호전달 분자 IP3의 생산에서의 AVP에 대한 길항 활성을 반영한다. 이노시톨 인산염을  $10^6$ dpm의 총 이노시톨 혼입당 dpm으로서 표현하였다.

[0282] 데이터 분석( $\text{V}_{1a}$  및  $\text{V}_{1b}$ ): 경쟁성 실험. 시험 작용제의  $\text{V}_{1a}$  경쟁성을 시험하기 위한 실험은 시험 작용제의 2개 이상의 농도의 부재 및 존재 하에서의 AVP에 대한 농도-반응 곡선으로 이루어졌다. 시험 작용제에 의한  $\text{V}_{1b}$  경쟁을 시험하기 위한 실험은 시험 작용제의 적어도 5개의 농도의 부재 및 존재 하에서의 AVP에 대한 농도-반응 곡선으로 이루어진다. 데이터를 경쟁적 로지스틱 방정식에 피팅하였다:

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

[0283]

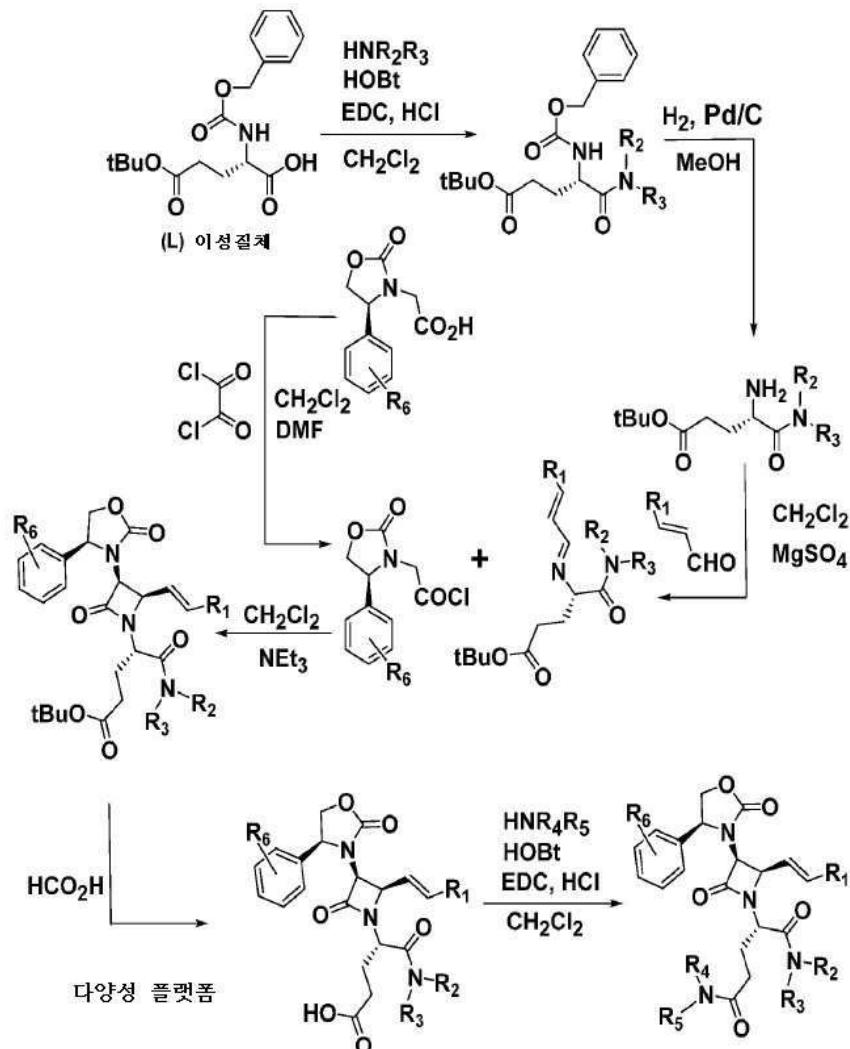
식 중 Y는 이노시톨 인산염의 dpm이고, B는 기저 이노시톨 인산염의 농도이며, M은 이노시톨 인산염의 농도의 최대 증가이고, A는 효능제(AVP)의 농도이며, E는 효능제에 대한  $\text{EC}_{50}$ 이고, D는 길항제(시험 작용제)의 농도이며, K는 길항제에 대한  $K_i$ 이고, Q는 협동작용(힐 계수)이다.

[0285] 화합물 실시예 225는  $\text{IC}_{50}$ (2.68nM) 및  $K_i$ (0.05nM)로 AVP의 작용의 용량-의존적인 억제를 생성한다. 이러한 값은 실시예 225의 높은 친화도 결합 및 인간  $\text{V}_{1a}$  수용체를 통한 이노시톨 지질 합성의 저해와 일관된다.

[0286] 실시예. 약동력학. 본 명세서에 기재된 화합물은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 본 명세서에 기재된 화합물은 혈액-뇌-장벽을 통과하여, CNS에서 치료 유효 농도를 달성한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 q.d., b.i.d. 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 매우 다양한 프로토콜에 따라서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은 q.d., b.i.d.를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 프로토콜에 따라서 투여될 때  $\text{C}_{\text{max}}$  및 AUC에서 용량-관련 증가를 나타낸다. 예를 들어, b.i.d. 투여는 AVN246의 경우 1.7배 축적 및 개선된  $T_{1/2}$ 를 나타낸다.

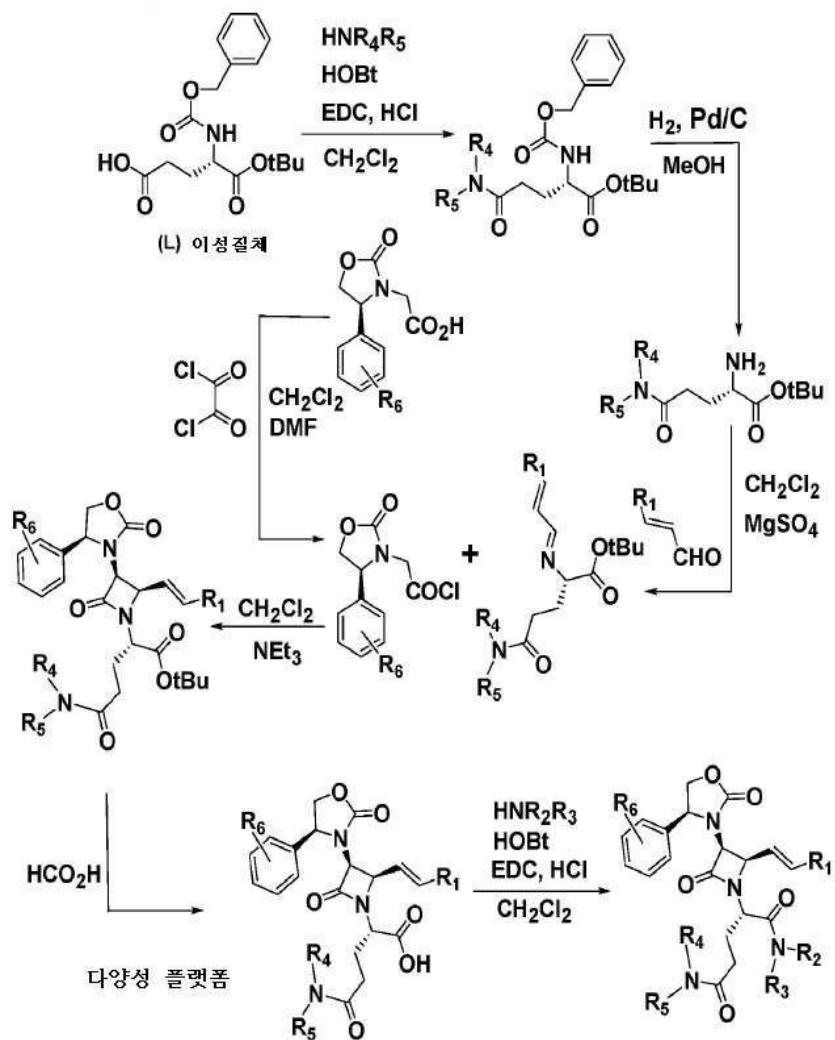
[0287] 실시예. 일반적인 합성 경로. 원위 아마이드 부위에서의 합성 변경을 허용하는 근위 아마이드 접근법; 근위 아

마이드를 먼저 설정하고, 그 다음 병렬 합성에 의해서 원위 아미드 다양성을 설정한다.



[0288]

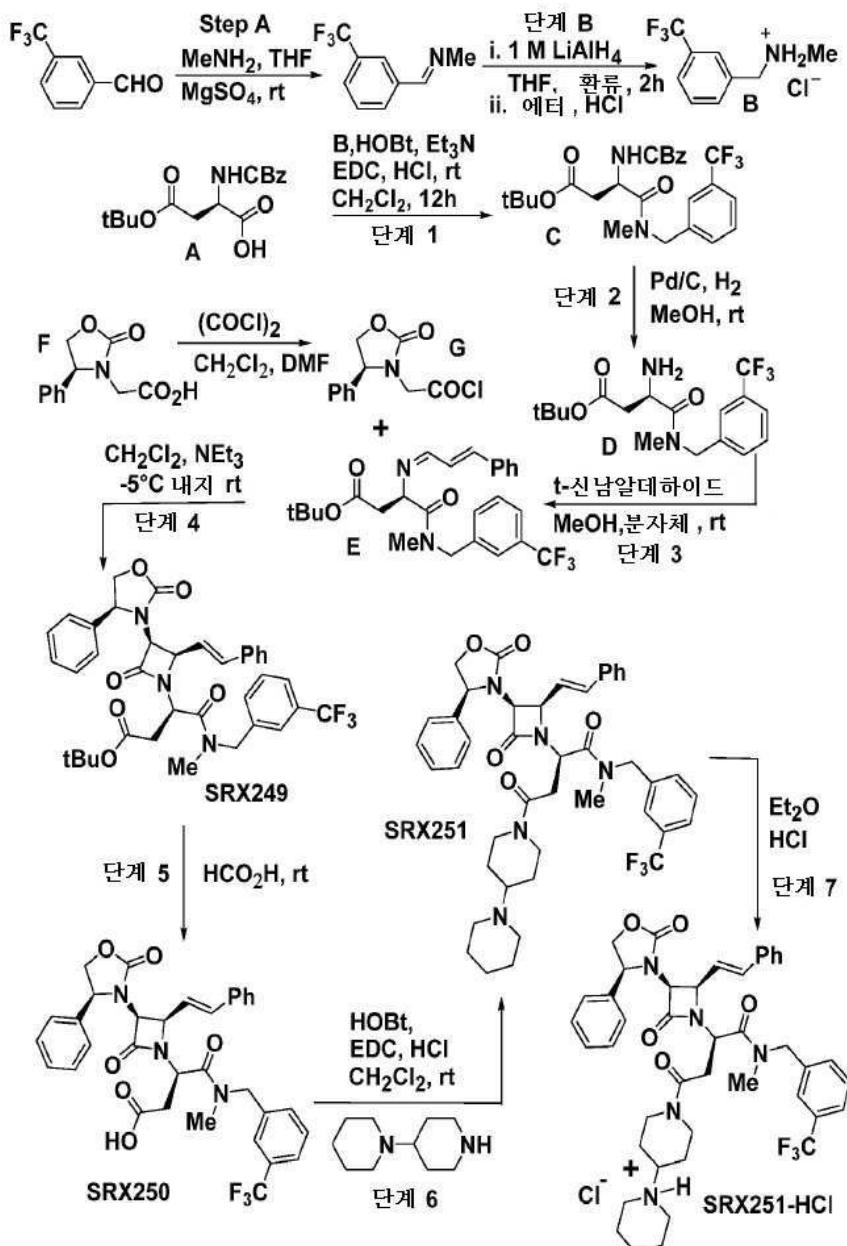
근위 부위에서의 합성 변경을 허용하는 원위 아미드 접근법; 원위 아미드를 먼저 설정하고, 그 다음 병렬 합성에 의해서 근위 아미드 다양성을 설정한다.



[0290]

[0291]

AVN251(SRX251) 및 AVN251 ·  $\text{HCl}$ 의 합성을 하기에 나타낸다. 출발 물질을 적절하게 선택하여 유사한 방식으로 모든 다른 화합물을 제조한다.



[0292]

[0293]

본 명세서에 기재된 화합물의 제조를 위한 추가 상세사항 및 대안은 개시내용이 전체적으로 참조에 의해 혼입된 미국 특허 제7,119,083호에 기재되어 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은 미국 특허 제7,119,083호에 기재된 방법에 따라서 제형화 및 투여될 수 있다. 추가 상세사항은 문헌[Guillon, C.D., et al., Azetidinones as vasopressin V1a antagonists. Bioorg Med Chem, 15(5):2054-80 (2007)]에 기재된 바와 같다.

[0294]

#### 화합물 실시예

[0295]

실시예 1. (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드. 200ml 디아클로로메탄 중의 1.0당량의 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산(Evans, 미국 특허 제4,665,171호) 및 1.3당량의 옥살릴 클로라이드의 용액을 촉매량의 무수 다이메틸폼아마이드(85μl/밀리당량의 아세트산 유도체)로 처리하였고, 격렬한 기체 분출이 생성되었다. 45분 후 모든 기체 분출이 중단되었고, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 진공 하에서의 2시간 동안 건조시킨 후 화백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0296]

실시예 1A. (4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드. (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산 대신에 (4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 절차에 따라서 실시예 1A를 제조하였다(문헌[Evans & Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:3783 (1985)] 참고).

[0297]

실시예 1B. 메틸 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세테이트. 20ml의 무수 메탄올 중의 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세트산(1g, 4.52mmol)(미국 특허 제4,665,171호에서 Evans에 따라서 제조됨)의 용액을 시간 단위로

5당량, 총 20당량의 아세틸 클로라이드로 처리하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하였다. MeOH의 증발 후 회득된 잔류물을 30mℓ의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 재용해시키고, 50mℓ의 포화 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 로 처리하였다. 유기층을 증발시키고, 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ) 무색 오일로서 표제 화합물을 산출하였다(1.001g, 94%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.37 (d,  $J=18.0$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.13 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J=18.0$  Hz, 1H), 4.69 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.04 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.36–7.42 (m, 3H).

[0298] 실시예 1C. 메틸 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로판오에이트. 10mℓ의 무수 THF 중의 메틸 (4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세테이트(1g, 4.25mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 THF 중의 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 1M 용액 4.68mℓ(4.68mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 약  $-70^\circ\text{C}$ 에서 교반하였고, 그 다음 MeI(1.59 mℓ, 25.51mmol)를 첨가하였다. 아제티딘온의 전환 완결 후, 반응을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 반응정지시키고,  $\text{EtOAc}$ 와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 포화 수성 아황산수소나트륨 및 포화 수성  $\text{NaCl}$ 로 순차적으로 세척하였다. 생성된 유기층을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 증발시켜 표제 화합물(부분입체이성질체의 혼합물)을 백색 고체로서 제공하였다(1.06g, 93%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07/1.53 (d/d,  $J=7.5$  Hz, 3H), 3.59/3.74 (s/s, 3H), 3.85/4.48 (q/q,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.10–4.14 (m, 1H), 4.60–4.64/4.65–4.69 (m/m, 1H), 4.88–4.92/4.98–5.02 (m/m, 1H), 7.24–7.40 (m, 5H).

[0299] 실시예 1D. 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로판산. 35mℓ의 MeOH 중의 메틸 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로판오에이트(1g, 4.01mmol)의 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 물 중의 0.84M의 LiOH 용액 14.3mℓ(12.04mmol)를 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 3시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 아제티딘온의 가수분해 완결 후, MeOH를 증발에 의해서 제거하고, 조 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 용해시키고, 포화 수성  $\text{NaCl}$ 로 처리하였다. 생성된 유기층을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물(라세미체 혼합물)을 제공하였다(0.906g, 96%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13/1.57 (d/d,  $J=7.5$  Hz, 3H), 3.75/4.50 (q/q,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.62–4.72 (m, 1H), 4.92–5.03 (m, 1H), 7.32–7.43 (m, 5H).

[0300] 실시예 1E. 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로판오일 클로라이드. 200mℓ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150mℓ/g 프로판산 유도체) 중의 1당량의 실시예 1D 및 1.3당량의 옥살릴 클로라이드의 용액을 촉매량의 무수 DMF(85 $\mu\text{l}/\text{mmole}$  프로판산 유도체)로 처리하였고, 격렬한 기체 분출이 생성되었다. 45분 후 모든 기체 분출이 중단되었고, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 진공 하에서 2시간 동안 건조시킨 후 회백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0301] 실시예 2. 활성화된 에스터 유도체로부터 아마이드 형성에 대한 일반적인 절차. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. 20mℓ의 무스 테트라하이드로퓨란 중의 N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(1.95g, 4.64mmol, 어드밴스트 캠테크사)의 용액을 0.68mℓ(4.74mmol)의 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민으로 처리하였다. 완결 시(TLC, 60:40 헥산/에틸 아세테이트), 혼합물을 증발시키고, 생성된 오일을 다이클로로메탄과 중탄산나트륨의 포화 수성 용액 간에 분배시켰다. 유기층을 증발시켜 2.23g(정량 수율)의 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H), 2.61 (dd,  $J=6.5$  Hz,  $J=17.2$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J=3.7$  Hz,  $J=17.0$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=15.3$  Hz, 1H), 4.50–4.57 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.96–5.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 5H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 2H).

[0302] N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터를 적절한 아미노산 유도체에 의해서 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 2의 절차에 따라서 실시예 2A 내지 2C 및 3 내지 5를 제조하였다.

[0303] 실시예 2A. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(5.0g, 12mmol, 어드밴스트 캠테크사) 및 4-(페닐에틸)페페라진 2.27mℓ(11.9mmol)는 5.89g(정량 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.45–2.80 (m, 10H), 3.50–3.80 (m, 4H), 4.87–4.91 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.62–5.66 (m, 1H), 7.17–7.33 (m, 10H).

[0304] 실시예 2B. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥

시카보닐-L-글루탐산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(4.83g, 11.1mmol, 어드밴스트 캠테크사) 및 3-(트라이플루오로메틸)벤질아민 1.63ml(11.4mmol)은 5.41g(98%)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.19-4.25 (s, 1H), 4.46-4.48 (m, 2H), 5.05-5.08 (m, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H).

[0305] 실시예 2C. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(5.0g, 12mmol, 어드밴스트 캠테크사) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.19ml(11.5mmol)는 5.87g(정량 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (s, 9H); 1.64-1.73 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.23-2.40 (m, 2H); 2.42-2.68 (m, 6H); 2.75-2.85 (m, 2H); 3.61-3.74 (m, 4H); 4.66-4.73 (m, 1H); 5.03-5.12 (m, 2H); 5.69-5.72 (m, 1H); 7.16-7.34 (m, 10H).

[0306] 실시예 3. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(5.0g, 12mmol, 어드밴스트 캠테크사) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.27ml(11.9mmol)는 5.89g(정량 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.45-2.80 (m, 10H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.87-4.91 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 10H).

[0307] 실시예 4. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(4.83g, 11.1mmol, 어드밴스트 캠테크사) 및 3-(트라이플루오로메틸)벤질아민 1.63ml(11.4mmol)은 5.41g(98%)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.19-4.25 (s, 1H), 4.46-4.48 (m, 2H), 5.05-5.08 (m, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H).

[0308] 실시예 5. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -N-하이드록시석신이미드 에스터(5.0g, 12mmol, 어드밴스트 캠테크사) 및 4-(페닐에틸)피페라진 2.19ml(11.5mmol)는 5.87g(정량 수율)의 표제 화합물을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (s, 9H); 1.64-1.73 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.23-2.40 (m, 2H); 2.42-2.68 (m, 6H); 2.75-2.85 (m, 2H); 3.61-3.74 (m, 4H); 4.66-4.73 (m, 1H); 5.03-5.12 (m, 2H); 5.69-5.72 (m, 1H); 7.16-7.34 (m, 10H).

[0309] 실시예 5A. N-[(9H-플루오렌-9-일)메톡시카보닐]-0-(벤질)-D-세린 t-부틸 에스터. 0°C에서 밀폐된 플라스크 내에서 다이클로로메탄(8ml) 중의 N-[(9H-플루오렌-9-일)메톡시카보닐]-0-(벤질)-D-세린(0.710g, 1.70mmole)을 t-부틸 아세테이트(3ml) 및 진한 황산(40 $\mu$ l)으로 처리하였다. 완결 시(TLC), 반응을 다이클로로메탄(10ml) 및 포화 수성 중탄산칼륨(15ml)으로 반응정지시켰다. 유기층을 중류수로 세척하고, 중발시켰다. 생성된 잔류물을 폴래시 칼럼 크로마토그래피(98:2 다이클로로메탄/메탄올)로 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 산출하였다(0.292g, 77%);  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.44 (s, 9H); 3.68 (dd, J=2.9 Hz, J=9.3 Hz, 1H); 3.87 (dd, J=2.9 Hz, J=9.3 Hz, 1H); 4.22 (t, J=7.1 Hz, 1H); 4.30-4.60 (m, 5H); 5.64-5.67 (m, 1H); 7.25-7.39 (m, 9H); 7.58-7.61 (m, 2H); 7.73-7.76 (m, 2H).

[0310] 실시예 5B. 0-(벤질)-D-세린 t-부틸 에스터. 다이클로로메탄(5ml) 중의 실시예 5A(0.620g, 1.31mmol)를 5시간 동안 트리스(2-아미노에틸)아민(2.75ml)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 인산염 완충액(pH=5.5)으로 2회, 포화 수성 중탄산칼륨으로 1회 세척하고, 중발시켜 0.329g(정량 수율)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.44 (s, 9H); 3.48 (dd, J=J'=4.2 Hz, 1H); 3.61 (dd, J=4.0 Hz, J=9.2 Hz, 1H); 3.72 (dd, J=4.6 Hz, J=9.2 Hz, 1H); 4.47 (d, J=12.0 Hz, 1H); 4.55 (d, J=12.0 Hz, 1H); 7.26-7.33 (m, 5H).

[0311] 실시예 6. 카복실산으로부터 아마이드 형성에 대한 일반적인 절차. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. 3 내지 4ml의 다이클로로메탄 중의 1g(2.93mmol)의 N-벤질옥시

카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물(노바바이오켐사(Novabiochem))의 용액을 0.46m $\ell$ (3.21mmol)의 3-(트라이플루오로메틸)벤질아민, 0.44g(3.23mmol)의 1-하이드록시-7-벤조트라이아졸, 및 0.62g(3.23mmol)의 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이아미드 염산염으로의 순차적인 침가에 의해서 처리하였다. 주변 온도에서 적어도 12시간 후 또는 박막 크로마토그래피(95:5 다이클로로메탄/메탄올 용리액)에 의해서 결정할 때 완결 시까지, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 증류수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 중발시켜 1.41g(정량 수율)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.61 (dd, J=6.5 Hz, J=17.2 Hz, 1H); 2.98 (dd, J=4.2 Hz, J=17.2 Hz, 1H); 4.41 (dd, J=5.9 Hz, J=15.3 Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.96-6.01 (m, 1H); 6.91-7.00 (m, 1H); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.39-7.43 (m, 2H); 7.48-7.52 (m, 2H).

[0312] N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 적절한 아미노산 유도체에 의해서 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차에 따라서 실시예 7-7H를 제조하였다.

[0313] 실시예 7. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터(1.14g, 3.37mmol) 및 0.53m $\ell$ (3.70mmol, 노바바이오켐사)의 3-(트라이플루오로메틸)벤질아민은 1.67g(정량 수율)의 실시예 7을 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0314] 실시예 7A. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\alpha$ -t-부틸 에스터  $\gamma$ -(4-사이클로헥실)피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\alpha$ -t-부틸 에스터(1.36g, 4.03mmol) 및 0.746g(4.43mmol)의 1-사이클로헥실피페라진은 1.93g(98%)의 실시예 7A를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.02-1.12 (m, 5H); 1.43 (s, 9H), 1.60-1.64 (m, 1H); 1.80-1.93 (m, 5H); 2.18-2.52 (m, 8H); 3.38-3.60 (m, 4H); 4.20-4.24 (m, 1H); 5.03-5.13 (m, 2H); 5.53-5.57 (m, 1H); 7.28-7.34 (m, 5H).

[0315] 실시예 7B. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물(노바바이오켐사)(0.25g, 0.73mmol) 및 0.12m $\ell$ 의 (2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아민은 0.365g(정량 수율)의 실시예 7B를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (s, 9H); 2.59 (dd, J=6.5 Hz, J=17.0 Hz, 1H); 2.95 (dd, J=4.3 Hz, J=17.0 Hz, 1H); 4.46-4.56 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 5.94-5.96 (m, 1H); 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.47-7.52 (m, 2H).

[0316] 실시예 7C. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물(노바바이오켐사)(0.25g, 0.73mmol) 및 0.094m $\ell$ 의 (S)- $\alpha$ -메틸벤질아민은 0.281g(90%)의 실시예 7C를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (s, 9H); 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); 2.61 (dd, J=7.0 Hz, J=17.0 Hz, 1H); 2.93 (dd, J=4.0 Hz, J=17.5 Hz, 1H); 4.50-4.54 (m, 1H); 5.04-5.14 (m, 3H); 5.94-5.96 (m, 1H); 6.76-6.80 (m, 1H); 7.21-7.37 (m, 10H).

[0317] 실시예 7D. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물(노바바이오켐사)(0.25g, 0.73mmol) 및 0.094m $\ell$ 의 (R)- $\alpha$ -메틸벤질아민은 0.281g(90%)의 실시예 7D를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (s, 9H); 1.43 (d, J=6.9 Hz, 3H); 2.54 (dd, J=7.3 Hz, J=17.2 Hz, 1H); 2.87 (dd, J=4.1 Hz, J=17.3 Hz, 1H); 4.46-4.50 (m, 1H); 4.99-5.15 (m, 3H); 5.92-5.96 (m, 1H); 6.78-6.82 (m, 1H); 7.21-7.33 (m, 10H).

[0318] 실시예 7E. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\gamma$ -t-부틸 에스터(0.303g, 0.89mmol, 노바바이오켐사) 및 0.168g(0.89mmol)의 N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아민은 0.287g(65%)의 실시예 7E를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H); 2.55 (dd, J=5.8 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 2.81 (dd, J=7.8 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 3.10 (s, 3H); 4.25 (d, J=15.0 Hz, 1H); 4.80 (d, J=15.5 Hz, 1H); 5.01-5.13 (m, 3H); 5.52-5.55 (m, 1H); 7.25-7.52 (m, 10H).

[0319] 실시예 7F. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물(노바바이오켐사)(84mg, 0.25mmol) 및 47mg의 (S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸아민은 122mg(정량 수율)의 실시예 7F를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7F는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0320] 실시예 7G. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물(노바바이오켐사)(150mg, 0.44mmol) 및 83mg의 (R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸아민은 217mg(정량 수율)의 실시예 7G를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7G는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0321] 실시예 7H. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\alpha$ -메틸 에스터  $\gamma$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\alpha$ -메틸 에스터(508mg, 1.72mmol) 및 317mg(1.81mmol)의 3-(트라이플루오로메틸)벤질아민은 662mg(85%)의 실시예 7H를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 7H는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0322] 실시예 8. 벤질옥시카보닐 아민의 수소화에 대한 일반적인 절차. L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. 30mL의 메탄을 중의 2.23g(4.64mmol)의 N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 팔라듐(활성탄 상의 5% wt., 0.642g)의 혼탁액을 박막 크로마토그래피(95:5 다이클로로메탄/메탄올 용리액)에 의해서 결정할 때 완전한 전환 시까지 수소 분위기 하에서 유지시켰다. 반응을 여과시켜 탄소 상의 팔라듐을 제거하고, 여과액을 증발시켜 1.52g(96%)의 표제 화합물을 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.26 (brs, 2H); 2.63-2.71 (m, 1H); 2.82-2.87 (m, 1H); 3.75-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.90 (brs, 1H).

[0323] N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드를 적절한 아미노산 유도체에 의해서 대체한 것을 제외하고는 실시예 8의 절차에 따라서 실시예 9-13P를 제조하였다.

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

[0325] 실시예 10. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(1.41g, 2.93mmol)은 0.973g(96%)의 실시예 10을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.21 (brs, 2H); 2.67 (dd, J=7.1 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 2.84 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.73-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.83-7.87 (m, 1H).

[0326] 실시예 11. L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(5.41g, 10.9mmol)는 3.94g(정량 수율)의 실시예 11을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.73-1.89 (m, 3H); 2.05-2.16 (m, 1H); 2.32-2.38 (m, 2H); 3.47 (dd, J=5.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.36-7.54 (m, 4H); 7.69-7.77 (m, 1H).

[0327] 실시예 12. L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]피페라진아마이드(5.86g, 11.50mmol)는 4.28g(99%)의 실시예 12를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 2.55-2.90 (m, 9H); 3.61-3.82 (m, 4H); 4.48-4.56 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 5H).

[0328] 실시예 13. D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(1.667g, 3.37mmol)는 1.15g(94%)의 실시예 13을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.80-2.20 (m, 4H); 2.31-2.40 (m, 2H); 3.51-

3.59 (m, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 4H); 7.71-7.79 (m, 1H).

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

[0330] 실시예 13B. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(0.36g, 0.72mmol)는 0.256g(92%)의 실시예 13B를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.50 (brs, 2H); 2.74 (dd, J=7.0 Hz, J=16.5 Hz, 1H); 2.86 (dd, J=4.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.89 (brs, 2H); 4.47-4.57 (m, 2H); 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.48 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.56 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.97-8.02 (m, 1H).

[0331] 실시예 13C. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)- $\alpha$ -메틸]벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드(0.275g, 0.65mmol)는 0.17g(90%)의 실시예 13C를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (s, 9H); 1.47 (d, J=6.9 Hz, 3H); 1.98 (brs, 2H); 2.49 (dd, J=7.9 Hz, J=17.7 Hz, 1H); 2.83 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.69 (brs, 1H); 4.99-5.10 (m, 1H); 7.19-7.33 (m, 5H); 7.65-7.68 (m, 1H).

[0332] 실시예 13D. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드(0.273g, 0.64mmol)는 0.187g(정량 수율)의 실시예 13D를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (s, 9H); 1.46 (d, J=6.9 Hz, 3H); 1.79 (brs, 2H); 2.51 (dd, J=7.8 Hz, J=17.5 Hz, 1H); 2.87 (dd, J=3.6 Hz, J=16.9 Hz, 1H); 4.19 (brs, 1H); 4.99-5.11 (m, 1H); 7.18-7.34 (m, 5H); 7.86-7.90 (m, 1H).

[0333] 실시예 13E. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)]아마이드(0.282g, 0.57mmol)는 0.195g(95%)의 실시예 13E를 회백색 오일로서 제공하였다. 실시예 13E는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0334] 실시예 13F. L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드(5.89g, 11.9mmol)는 4.24g(98%)의 실시예 13F를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.61-2.95 (m, 10H); 3.60-3.90 (m, 4H); 4.35-4.45 (m, 1H); 7.17-7.29 (m, 5H).

[0335] 실시예 13G. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(1.41g, 2.93mmol)는 0.973g(96%)의 실시예 13G를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (s, 9H); 2.21 (brs, 2H); 2.67 (dd, J=7.1 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 2.84 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.73-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.83-7.87 (m, 1H).

[0336] 실시예 13H. L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(5.41g, 10.9mmol)는 3.94g(정량 수율)의 실시예 13H를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.73-1.89 (m, 3H); 2.05-2.16 (m, 1H); 2.32-2.38 (m, 2H); 3.47 (dd, J=5.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.36-7.54 (m, 4H); 7.69-7.77 (m, 1H).

[0337] 실시예 13I. L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드(5.86g, 11.50mmol)는 4.28g(99%)의 실시예 13I를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 2.55-2.90

(m, 9H); 3.61-3.82 (m, 4H); 4.48-4.56 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 5H).

[0338] 실시예 13J. D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(1.667g, 3.37mmol)는 1.15g(94%)의 실시예 13J를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (s, 9H); 1.80-2.20 (m, 4H); 2.31-2.40 (m, 2H); 3.51-3.59 (m, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 4H); 7.71-7.79 (m, 1H).

[0339] 실시예 13K. L-글루탐산  $\alpha$ -t-부틸 에스터  $\gamma$ -(4-사이클로헥실)피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-글루탐산  $\alpha$ -t-부틸 에스터  $\gamma$ -(4-사이클로헥실)피페라진아마이드(1.93g, 3.96mmol)는 1.30g(93%)의 실시예 13 K를 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.02-1.25 (m, 5H); 1.41 (s, 9H); 1.45-1.50 (m, 1H); 1.56-1.60 (m, 1H); 1.69-1.80 (m, 6H); 3.30 (dd, J=4.8 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 3.44 (t, J=9.9 Hz, 2H); 3.56 (t, J=9.9 Hz, 2H).

[0340] 실시예 13L. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(0.36g, 0.72mmol)는 0.256g(92%)의 실시예 13L을 회백색 오일로서 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.50 (brs, 2H); 2.74 (dd, J=7.0 Hz, J=16.5 Hz, 1H); 2.86 (dd, J=4.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.89 (brs, 2H); 4.47-4.57 (m, 2H); 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.48 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.56 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.97-8.02 (m, 1H).

[0341] 실시예 13M. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드(120mg, 0.24mmol)는 91mg(91%)의 실시예 13M을 회백색 오일로서 제공하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0342] 실시예 13N. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드(217mg, 0.44mmol)는 158mg(정량 수율)의 실시예 13N을 회백색 오일로서 제공하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0343] 실시예 13O. D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)]아마이드(0.282g, 0.57mmol)는 0.195g(95%)의 실시예 13O를 회백색 오일로서 제공하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0344] 실시예 13P. D-글루탐산  $\alpha$ -메틸 에스터  $\gamma$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-글루탐산  $\alpha$ -메틸 에스터  $\gamma$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(764mg, 1.69mmol)는 516mg(96%)의 실시예 13P를 회백색 오일로서 제공하였다, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0345] 실시예 14. 이민 및 아세틸 클로라이드로부터의 2-아제티딘온의 형성을 위한 일반적인 절차.

[0346] 단계 1: 아미노산 유도체로부터의 이민의 형성을 위한 일반적인 절차. 다이클로로메탄 중의 1당량의  $\alpha$ -아미노산 에스터 또는 아마이드의 용액을 예컨대, 출발  $\alpha$ -아미노산 에스터 또는 아마이드 1그램 당 건조제 약 2그램의 양으로, 1당량의 적절한 알테하이드 및 건조제, 황산마그네슘 또는 실리카겔로 순차적으로 처리하였다. 박막 크로마토그래피에 의해서 측정하는 경우 반응물 모두가 소모될 때까지 반응을 주변 온도에서 교반하였다. 반응은 전형적으로 1시간 이내에 완결된다. 이어서 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 다이클로로메탄으로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 목적하는 이민을 제공하였고, 이것을 후속 단계에서 그대로 사용한다.

[0347] 단계 2: 이민 및 아세틸 클로라이드의 2+2 부가환화를 위한 일반적인 절차. 이민(10m<sup>l</sup> 다이클로로메탄/1그램 이민)의 다이클로로메탄 용액을 0°C까지 냉각시킨다. 이러한 냉각된 용액에 1.5당량의 적절한 아민, 전형적으로 트라이에틸아민을 첨가하고, 그 다음 실시예 1에 기재된 바와 같이(10m<sup>l</sup> 다이클로로메탄/1 gm 적절한 아세틸 클로라이드) 1.1당량의 적절한 아세틸 클로라이드의 다이클로로메탄 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐서 주변 온도까지 가온시키고, 이어서 염화암모늄의 포화 수성 용액을 첨가하여 반응정지시킨다. 생성된 혼합

물을 물과 다이클로로메탄 간에 분배시킨다. 층을 분리시키고, 유기층을 1N 염산, 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감암 하에서 농축시킨다. 잔류물을 추가 반응을 위해서 직접 사용할 수 있거나, 필요한 경우 크로마토그래피에 의해서 또는 적절한 용매계로부터의 결정화에 의해서 정제시킨다. 각각의 경우에, 2+2 반응 이후에,  $\beta$ -락탐의 입체화학을 원이 색법/광학 회전 분산(circular dichroism/optical rotary dispersion: CD/ORD)에 의해서 확인할 수 있다. 예시로, 이전 합성으로부터의 ( $\alpha$ R,3S,4R) 및 ( $\alpha$ S,3S,4R)  $\beta$ -락탐 플랫폼 입체화학 구성의 예를 CD/ORD 표준으로서 사용할 수 있다.

[0348] 실시예 15. *tert*-부틸 [3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 실시예 14의 절차를 사용하여, 4.53g(34.5mmol)의 글리신 *tert*-부틸 에스터 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 5.5g(30%)의 실시예 15를 무색 결정(재결정화, *n*-클로로부탄)으로서 제공하였다; mp 194-195°C.

[0349] 실시예 16. 아제티딘-2-온-1-일아세테이트의 아실화를 위한 일반적인 절차. 테트라하이드로퓨란(아제티딘온 중의 0.22M) 중의 (아제티딘-2-온-1-일)아세테이트의 용액을 -78°C까지 냉각시키고, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(2.2당량)로 처리한다. 생성된 음이올을 적절한 아실 할라이드(1.1당량)로 처리한다. 아제티딘온의 전환 완결 후, 반응을 포화 수성 염화암모늄으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트와 물 간에 분배시킨다. 유기상을 1N 염산, 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨으로 순차적으로 세척하였다. 생성된 유기층을 건조시키고(황산마그네슘), 중발시킨다. 잔류물을 적절한 용리액, 예컨대, 3:2 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해서 정제시킨다.

[0350] 실시예 17. 2,2,2-트라이클로로에틸 2(RS)-(tert-부톡시카보닐)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트.

[0351] 실시예 16의 절차를 사용하여, 9.0g(20mmol)의 실시예 15를 4.2g(20mmol)의 트라이클로로에틸클로로폼에이트로 아실화시켜 7.0g(56%)의 실시예 17을 제공하였다; mp 176-178°C.

[0352] 실시예 18. 2(RS)-(tert-부톡시카보닐)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. THF 중의 0.20g(0.32mmol)의 실시예 17 및 52 $\mu$ l(0.36mmol)의 (3-트라이플루오로메틸벤질)아민의 용액을 환류 하에서 가열시켰다. 전환 완결 시(TLC), 용매를 증발시키고, 잔류물을 재결정화시켜(클로로폼/헥산) 0.17g(82%)의 실시예 18을 백색 고체로서 제공하였다; mp 182-184°C.

[0353] 실시예 18A. 2(RS)-(tert-부톡시카보닐)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. (3-트라이플루오로메틸벤질)아민 대신에 2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤질아민을 사용하여 실시예 18의 절차에 따라서 실시예 18A를 제조하였다. 실시예 18A를 백색 고체로서 수득하였고(140mg, 41%), 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0354] 실시예 19-25AF를 실시예 14의 절차에 따라서 제조하였는데, 여기서 적절한 아미노산 유도체 및 알데하이드를 단계 1에서 사용하였고, 적절한 아세틸 클로라이드를 단계 2에서 사용하였다.

[0355] 실시예 19. 2(S)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 1.52g(4.39mmol)의 L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 2.94g의 주황-갈색 오일을 제공하였고 플래시 칼럼 크로마토그래피(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 정제 후에, 2.06g(70%)의 실시예 19를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.46 (dd,  $J=11.1$  Hz,  $J=16.3$  Hz, 1H); 3.18 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=16.4$  Hz, 1H); 4.12-4.17 (m, 1H); 4.26 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.45 (dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=14.9$  Hz, 1H); 4.54 (dd,  $J=5.3$  Hz,  $J=9.8$  Hz, 1H); 4.58-4.66 (m, 3H); 4.69-4.75 (m, 1H); 4.81 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=11.1$  Hz, 1H); 6.25 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.14-7.17 (m, 2H); 7.28-7.46 (m, 11H); 7.62 (s, 1H); 8.27-8.32 (m, 1H).

[0356] 실시예 19A. 2(S)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티

딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 2-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1A)를 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드 대신에 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19의 방법에 따라서 실시예 19A를 제조하였다. 실시예 19A를 색 고체로서 수득하였다(41mg, 13%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H); 3.11 (dd,  $J=3.7$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 3.20 (dd,  $J=10.6$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 4.02 (dd,  $J=3.7$  Hz,  $J=10.6$  Hz, 1H); 4.10-4.17 (m, 1H); 4.24 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.4652-4.574 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=15.1$  Hz, 1H); 4.58-4.76 (m, 4H); 6.27 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.79 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.23-7.53 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.51-8.55 (m, 1H).

[0357]

실시예 20. 2(S)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 3.94g(10.93mmol)의 L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 5.53g(75%)의 실시예 20를 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.18-2.49 (m, 3H); 4.14-4.19 (m, 1H); 4.30 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H); 4.44 (dd,  $J=6.1$  Hz,  $J=14.9$  Hz, 1H); 4.56-4.67 (m, 4H); 4.71-4.75 (m, 1H); 6.26 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.16-7.18 (m, 2H); 7.27-7.49 (m, 11H); 7.60 (s, 1H); 8.08-8.12 (m, 1H).

[0358]

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

[0359]

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

[0360]

실시예 23. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 0.973g(2.81mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 1.53g(82%)의 실시예 23을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H); 3.10 (dd,  $J=3.7$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 3.20 (dd,  $J=10.7$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 4.02 (dd,  $J=3.6$  Hz,  $J=10.6$  Hz, 1H); 4.11-4.17 (m, 1H); 4.24 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.46 (dd,  $J=5.8$  Hz,  $J=15.1$  Hz, 1H); 4.58-4.67 (m, 3H); 4.70-4.76 (m, 1H); 6.27 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.79 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.25-7.50 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.50-8.54 (m, 1H).

[0361]

실시예 23A. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 2-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1A)를 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드 대신에 사용한 것을 제외하고는, 실시예 23의 방법에 따라서 실시예 23A를 제조하였다. 실시예 23A를 백색 고체로서 수득하였다(588mg, 49%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H); 2.47 (dd,  $J=11.2$  Hz,  $J=16.3$  Hz, 1H); 3.18 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=16.3$  Hz, 1H);

4.15 (t,  $J=8.25$ , Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.45 (dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=15.0$  Hz, 1H); 4.52-4.57 (m, 3H); 4.63 (t,  $J=9$  Hz, 1H); 4.70 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 4.81 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=10.8$  Hz, 1H); 6.25 (dd,  $J=9.8$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.15-7.17 (m, 2H); 7.27-7.51 (m, 11H); 7.62 (s, 1H); 8.27-8.32 (m, 1H).

[0362]

실시예 24. 2(R)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 1.15g(3.20mmol)의 D-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 1.84g(85%)의 실시예 24를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.37 (s, 9H); 2.23-2.39 (m, 4H); 3.71-3.75 (m, 1H); 4.13-4.18 (m, 1H); 4.31 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.44-4.51 (m, 2H); 4.56-4.68 (m, 2H); 4.71-4.76 (m, 1H); 6.26 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.25-7.52 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.25-8.30 (m, 1H).

[0363]

실시예 25. 2(S)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(4-사이클로헥실)피페라진아마이드. 2.58g(5.94mmol)의 L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(4-사이클로헥실)피페라진아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(95:5 다이클로로메탄/메탄올) 정제 후 3.27g(94%)의 실시예 25를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.32 (s, 9H); 1.10-1.18 (m, 1H); 1.20-1.31 (m, 2H); 1.38-1.45 (m, 2H); 1.61-1.66 (m, 1H); 1.84-1.89 (m, 2H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.04-2.14 (m, 3H); 2.20-2.24 (m, 1H); 2.29-2.35 (m, 1H); 2.85-2.92 (m, 1H); 3.24-3.32 (m, 1H); 3.36-3.45 (m, 2H); 3.80-3.86 (m, 1H); 4.08 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.27 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.31-4.55 (m, 4H); 4.71 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.83-4.90 (m, 1H); 6.18 (dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.67 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.25-7.44 (m, 10H); 8.22 (brs, 1H).

[0364]

실시예 25A. tert-부틸 2(S)-(2-(4-사이클로헥실피페라진일카보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 1.282g(3.63mmol)의 L-글루탐산  $\alpha$ -t-부틸 에스터  $\gamma$ -(4-사이클로헥실)피페라진아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(50:50 헥산/에틸 아세테이트) 후 1.946g(80%)의 실시예 25A를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.15-1.26 (m, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.55-1.64 (m, 2H); 1.77-1.83 (m, 3H); 2.22-2.35 (m, 2H); 2.40-2.50 (m, 6H); 2.75-2.79 (m, 1H); 3.43-3.48 (m, 1H); 3.56-3.60 (m, 2H); 3.75-3.79 (m, 1H); 4.10 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.31-4.35 (m, 2H); 4.58 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.73 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H); 6.17 (dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.27-7.42 (m, 10H).

[0365]

실시예 25B. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 0.256g(0.70mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 0.287g(60%)의 실시예 25B를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (s, 9H); 3.12 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 3.20 (dd,  $J=10.4$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 4.05 (dd,  $J=3.9$  Hz,  $J=10.4$  Hz, 1H); 4.14 (dd,  $J=J'=8.2$  Hz, 1H); 4.25 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.59-4.67 (m, 4H); 4.74 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 6.36 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.83 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.02-7.07 (m, 1H); 7.28-7.55 (m, 12H); 8.44-8.48 (m, 1H).

[0366]

실시예 25C. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[S]- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. 0.167g(0.57mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 [S]- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 0.219g(63%)의 실시예 25C를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35 (s, 9H); 1.56 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H); 2.97 (dd,  $J=3.5$  Hz,  $J=18.0$  Hz, 1H); 3.15 (dd,  $J=11.0$  Hz,  $J=17.5$  Hz, 1H); 4.01 (dd,  $J=3.0$  Hz,  $J=11.0$  Hz, 1H); 4.14 (t,

J=8.5 Hz, 1H); 4.24 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.57 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.64 (t, J=8.8 Hz, 1H); 5.07 (t, J=8.5 Hz, 1H); 5.03-5.09 (m, 1H); 6.43 (dd, J=9.5 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.83 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.16-7.20 (m, 1H); 7.27-7.49 (m, 14H); 8.07-8.10 (m, 1H).

[0367]

실시예 25D. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. 0.187g(0.46mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 [(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 0.25g(64%)의 실시예 25D를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36 (s, 9H); 1.59 (d, J=7.1 Hz, 3H); 3.10 (dd, J=3.5 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.22 (dd, J=10.9 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.93 (dd, J=3.5 Hz, J=10.8 Hz, 1H); 4.14 (t, J=8.1 Hz, 1H); 4.24 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.58 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.65 (t, J=8.7 Hz, 1H); 4.74 (t, J=8.2 Hz, 1H); 5.06-5.14 (m, 1H); 6.32 (dd, J=9.5 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.74 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.19-7.43 (m, 15H); 8.15-8.18 (m, 1H).

[0368]

실시예 25E. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 0.195g(0.41mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)]아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 0.253g(69%)의 실시예 25E를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36 (s, 9H); 2.53 (dd, J=4.0 Hz, J=17.0 Hz, 1H); 3.06 (dd, J=10.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.13 (s, 3H); 4.12 (dd, J=8.0 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.26 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.38 (d, J=15.0 Hz, 1H); 4.46 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.56 (t, J=6.8 Hz, 1H); 4.70-4.79 (m, 2H); 5.27 (dd, J=4.0 Hz, J=11.0 Hz, 1H); 6.22 (dd, J=9.3 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.73 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.33-7.45 (m, 14H).

[0369]

실시예 25F. 2(S)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-클로로스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 1.62g(4.44mmol)의 L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및  $\alpha$ -클로로신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 0.708g(22%)의 실시예 25F를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35 (s, 9H); 1.68 (brs, 1H); 2.19-2.35 (m, 2H); 2.40-2.61 (m, 2H); 4.13 (dd, J=7.5 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.22 (t, J=7.0 Hz, 1H); 4.34 (d, J=4.5 Hz, 1H); 4.45 (dd, J=5.5 Hz, J=15.0 Hz, 1H); 4.51-4.60 (m, 3H); 4.89 (dd, J=7.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.28-7.54 (m, 14H).

[0370]

실시예 25G. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2'-메톡시스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 0.34g(0.98mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드 및 2'-메톡시신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 0.402g(59%)의 실시예 25G를 제공하였다;  $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35 (s, 9H); 1.68 (brs, 1H); 2.19-2.35 (m, 2H); 2.40-2.61 (m, 2H); 4.13 (dd, J=7.5 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.22 (t, J=7.0 Hz, 1H); 4.34 (d, J=4.5 Hz, 1H); 4.45 (dd, J=5.5 Hz, J=15.0 Hz, 1H); 4.51-4.60 (m, 3H); 4.89 (dd, J=7.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.28-7.54 (m, 14H).

[0371]

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

[0372]

실시예 25I. tert-부틸 2(S)-(2-(4-사이클로헥실피페라진일카보닐)메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-

3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 0.3g(0.88mmol)의 L-아스파트산  $\alpha$ -t-부틸 에스터  $\gamma$ -(4-사이클로헥실)페페라진아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(50:50 헥산/에틸 아세테이트) 후 464mg(80%)의 실시예 25I를 백색 고체로서 제공하였다. 실시예 25I는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0373] 실시예 25J. *tert*-부틸 3(R)-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-3-메틸-4(R)-(스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]-3-[(3-트라이플루오로메틸)페닐메틸아미노카보닐]프로판오에이트. 0.307g(0.89mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드(실시예 20) 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)프로판오일 클로라이드(실시예 1E)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 70%/EtOAc 30%) 정제 후 120mg(20%)을 제공하였다;  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); 3.09 (dd,  $J=3.0$  Hz,  $J=18.0$  Hz, 1H); 3.33 (dd,  $J=12.5$  Hz,  $J=18.0$  Hz, 1H); 4.01 (dd,  $J=3.0$  Hz,  $J=11.5$  Hz, 1H); 4.04 (dd,  $J=3.5$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.42 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H); 4.45-4.51 (m, 3H); 4.61-4.66 (m, 1H); 4.75 (dd,  $J=3.5$  Hz,  $J=8.5$  Hz, 1H); 6.23 (dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=15.5$  Hz, 1H); 6.78 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H); 7.23-7.53 (m, 13H); 7.64 (s, 1H).

[0374] 실시예 25K. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(프로프-1-엔일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 0.289g(0.83mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 크로톤알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(99:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH) 정제 후 381mg(76%)의 실시예 25K를 제공하였다;  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H), 1.69 (dd,  $J=2$  Hz,  $J=6.5$  Hz, 3H); 3.08 (dd,  $J=3.3$  Hz,  $J=17.8$  Hz, 1H); 3.18 (dd,  $J=11$  Hz,  $J=17.5$  Hz, 1H); 3.94 (dd,  $J=3.5$  Hz,  $J=11$  Hz, 1H); 4.12 (d,  $J=5$  Hz, 1H); 4.15 (dd,  $J=7$  Hz,  $J=8$  Hz, 1H); 4.35 (dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=9.8$  Hz, 1H); 4.44 (dd,  $J=6$  Hz,  $J=15$  Hz, 1H); 4.61 (dd,  $J=6$  Hz,  $J=15$  Hz, 1H); 4.67-4.75 (m, 2H); 5.52-5.58 (m, 1H); 5.92-6.00 (m, 1H); 7.33-7.60 (m, 9H); 8.47-8.50 (m, 1H).

[0375] 실시예 250. 메틸 2(S)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 433mg(1.99mmol)의 L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -메틸 에스터 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 682mg(64%)의 실시예 250를 제공하였다;  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (s, 9H); 2.10-2.26 (m, 1H); 2.30-2.41 (m, 3H); 3.66 (s, 3H); 3.95-3.99 (m, 1H); 4.16 (dd,  $J=7.5$  Hz,  $J=9$  Hz, 1H); 4.38 (dd,  $J=5$  Hz,  $J=9$  Hz, 1H); 4.55 (d,  $J=5$  Hz, 1H); 4.61 (t,  $J=9$  Hz, 1H); 4.86 (dd,  $J=7.5$  Hz,  $J=9$  Hz, 1H); 6.00 (dd,  $J=9$  Hz,  $J=16$  Hz, 1H); 6.60 (d,  $J=16$  Hz, 1H); 7.26-7.43 (m, 10H).

[0376] 실시예 25M. *tert*-부틸 2(S)-(메톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 428mg(1.97mmol)의 L-글루탐산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -메틸 에스터 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 864mg(82%)의 실시예 25M을 제공하였다;  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H); 2.12-2.27 (m, 1H); 2.32-2.55 (m, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.72 (dd,  $J=4.6$  Hz,  $J=10.4$  Hz, 1H); 4.12-4.17 (m, 1H); 4.34 (dd,  $J=5$  Hz,  $J=9$  Hz, 1H); 4.50 (d,  $J=5$  Hz, 1H); 4.60 (t,  $J=8.9$  Hz, 1H); 4.81-4.86 (m, 1H); 6.06 (dd,  $J=9$  Hz,  $J=16$  Hz, 1H); 6.59 (d,  $J=16$  Hz, 1H); 7.25-7.42 (m, 10H).

[0377] 실시예 25P. 메틸 2(S)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 424mg(2.09mmol)의 L-아스파트산  $\gamma$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -메틸 에스터 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /헥산으로부터의 재결정화 후 923mg(85%)의 실시예 25P를 제공하였다;  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (s, 9H); 2.77 (dd,  $J=7.5$  Hz,  $J=16.5$  Hz, 1H); 3.00 (dd,  $J=7$  Hz,  $J=16.5$  Hz, 1H); 4.16 (dd,  $J=7.5$  Hz,  $J=9$  Hz, 1H); 4.41-4.48 (m, 2H); 4.55 (d,  $J=5$  Hz, 1H); 4.60 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.86 (dd,  $J=7.5$  Hz,  $J=9$  Hz, 1H); 5.93 (dd,

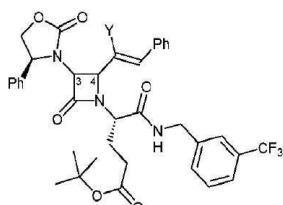
$J=9.5$  Hz,  $J=15.5$  Hz, 1H); 6.61 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H); 7.25–7.43 (m, 10H).

[0378] 실시예 25L. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. 160mg(0.44mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제 (70:30 헥산/EtOAc) 후 166mg(55%)의 실시예 25L을 제공하였다. 실시예 25L은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0379] 실시예 25N. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. 120mg(0.22mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -[(S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(70:30 헥산/EtOAc) 정제 후 75mg(50%)의 실시예 25N을 제공하였다. 실시예 25N은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0380] 실시예 25Q. 메틸 2(R)-(2-(3-트라이플루오로메틸벤질)아미노카보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트. 517mg(1.62mmol)의 D-글루탐산  $\alpha$ -메틸 에스터  $\gamma$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(50:50 헥산/EtOAc) 정제 후 527mg(51%)의 실시예 25Q를 제공하였다. 실시예 25Q는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

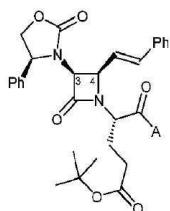
[0381] 하기 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다:



[0382]

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

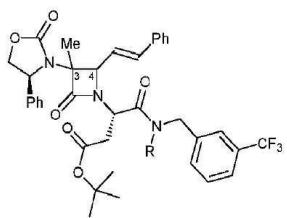
[0383]



[0384]

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

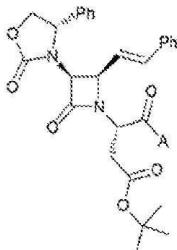
[0385]



[0386]

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

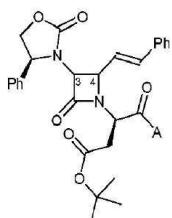
[0387]



[0388]

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

[0389]



[0390]

실시예	C(3)-C(4) 입체화학	A	A'
25AB	(3S,4R)	$\alpha, \alpha$ -다이메틸벤질아미노	t-부틸 에스터
25AC	결정되지 않음	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	t-부틸 에스터
25AD	결정되지 않음	(R)- $\alpha$ -메틸벤질아미노	t-부틸 에스터
25AE	(3S,4R)	(R)- $\alpha$ ,N-다이메틸벤질아미노	t-부틸 에스터

[0391]

[0392] 실시예 25AF. t-부틸 2(S)-(2-(3-트라이플루오로메틸벤질)아미노카보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세테이트.

[0393]

실시예 26. *tert*-부틸 에스터의 가수분해를 위한 일반적인 절차. 폼산 중의 *tert*-부틸 에스터 유도체의 용액(전형적으로 10ml 중의 1g)을 박막 크로마토그래피(다이클로로메탄 95%/메탄 5%)에 의해서 추가의 에스터가 검출되지 않을 때까지 주변 온도에서 교반하며, 전형적인 반응 시간은 대략 3시간이다. 폼산을 감압 하에서 증발시키고; 생성된 고체 잔류물을 다이클로로메탄과 포화 수성 중탄산나트륨 간에 분배시킨다. 유기층을 증발시켜 회백색 고체를 제공하고, 이것을 추가 반응을 위해서 직접 사용하거나 또는 바람직한 경우 적절한 용매계로부터의 재결정화시킬 수 있다.

[0394]

실시예 26에서 사용된 절차에 따라서 적절한 *tert*-부틸 에스터로부터 실시예 27 내지 34AE를 제조하였다.

[0395]

실시예 27. 2(R,S)-(카복시)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 18(0.30g, 0.46mmol)를 가수분해시켜 0.27g(정량 수율)의 실시예 27을 회백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.17-5.28 (m, 9H); 6.21-6.29 (m, 1H), 6.68-6.82 (m, 1H); 7.05-7.75 (m, 13H); 9.12-9.18 (m, 1H).

[0396] 실시예 28. 2(S)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 19(1.72g, 2.59mmol)를 가수분해시켜 1.57g(정량 수율)의 실시예 28을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (dd,  $J=9.3$  Hz, 1H); 3.09-3.14 (m, 1H); 4.10-4.13 (m, 1H); 4.30 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H); 4.39-4.85 (m, 6H); 6.20 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.7$  Hz, 1H); 6.69 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.12-7.15 (m, 2H); 7.26-7.50 (m, 11H); 7.61 (s, 1H); 8.41-8.45 (m, 1H).

[0397] 실시예 28A. 2(S)-(카복시메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 19A(41mg, 0.06mmol)를 가수분해시켜 38mg(정량 수율)의 실시예 28A를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.26 (d,  $J=7$  Hz, 1H); 4.03 (t,  $J=7$  Hz, 1H); 4.16 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H); 4.46 (dd,  $J=5.7$  Hz,  $J=15.1$ , 1H); 4.53-4.75 (m, 5H); 6.25 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.7$  Hz, 1H); 6.77 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H); 7.28-7.53 (m, 13H); 7.64 (s, 1H); 8.65-8.69 (m, 1H).

[0398] 실시예 29. 2(S)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 20 (4.97g, 7.34mmol)를 가수분해시켜 4.43g(97%)의 실시예 29를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.92-2.03 (m, 1H); 2.37-2.51 (m, 3H); 4.13-4.19 (m, 1H); 3.32 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.35-4.39 (m, 1H); 4.44 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=14.9$  Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 4.61-4.67 (m, 1H); 4.70-4.76 (m, 1H); 6.24 (dd,  $J=9.6$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18-7.47 (m, 14H).

[0399] 실시예 30. 2(S)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드. 실시예 21 (1.88g, 2.78mmol)를 가수분해시켜 1.02g(60%)의 실시예 30을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=16.5$  Hz, 1H); 2.75-2.85 (m, 1H); 3.00 (dd,  $J=8.2$  Hz,  $J=16.6$  Hz, 1H); 3.13-3.26 (m, 4H); 3.37-3.56 (m, 4H); 3.86-4.00 (m, 1H); 4.05-4.11 (m, 1H); 4.24 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.46-4.66 (m, 1H); 4.65-4.70 (m, 1H); 5.10-5.15 (m, 1H); 6.14 (dd,  $J=9.3$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.22-7.41 (m, 15H); 12.02 (s, 1H).

[0400] 실시예 31. 2(S)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-(2-페닐에틸)]페페라진아마이드. 실시예 22(0.383g, 0.55mmol)를 가수분해시켜 0.352g(정량 수율)의 실시예 31을 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93-2.01 (m, 1H); 2.07-2.36 (m, 6H); 2.82-2.90 (m, 1H); 3.00-3.20 (m, 4H); 3.36-3.54 (m, 4H); 3.74-3.82 (m, 1H); 4.06-4.11 (m, 1H); 4.29 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.33-4.46 (m, 2H); 4.50-4.58 (m, 2H); 4.67-4.72 (m, 1H); 4.95-5.00 (m, 1H); 6.18 (dd,  $J=9.2$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.67 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.19-7.42 (m, 15H); 8.80 (brs, 1H).

[0401] 실시예 32. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 23(1.51g, 2.27mmol)을 가수분해시켜 1.38g(정량 수율)의 실시예 32를 회백색 고체로서 제공하였다.

[0402] 실시예 32A. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(R)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(S)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 23A(550mg, 0.83mmol)를 가수분해시켜 479mg(95%)의 실시예 32A를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 32A는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0403] 실시예 33. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 24(0.604g, 0.89mmol)를 가수분해시켜 0.554g(정량 수율)의 실시예 33을 회백색 고체로서 제공하였다.

[0404] 실시예 34. 2(S)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(4-사이클로헥실)페페라진아마이드. 실시예 25(0.537g, 0.80mmol)를 가수분해시켜 0.492g(정량 수

율)의 실시예 34를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09–1.17 (m, 1H); 1.22–1.33 (m, 2H); 1.40–1.47 (m, 2H); 1.63–1.67 (m, 1H); 1.85–1.90 (m, 2H); 1.95–2.00 (m, 1H); 2.05–2.15 (m, 3H); 2.20–2.24 (m, 1H); 2.30–2.36 (m, 1H); 2.85–2.93 (m, 1H); 3.25–3.33 (m, 1H); 3.36–3.46 (m, 2H); 3.81–3.87 (m, 1H); 4.08 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.28 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.33–4.56 (m, 4H); 4.70 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.83–4.91 (m, 1H); 6.17 (dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.67 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.25–7.44 (m, 10H); 8.22 (brs, 1H).

[0405] 실시예 34A. 2(S)-(2-(4-사이클로헥실피페라진일카보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25A(0.787g, 1.28mmol)를 가수분해시켜 0.665g(92%)의 실시예 34A를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05–1.13 (m, 1H); 1.20–1.40 (m, 5H); 1.60–1.64 (m, 1H); 1.79–1.83 (m, 2H); 2.00–2.05 (m, 2H); 2.22–2.44 (m, 3H); 2.67–2.71 (m, 1H); 2.93–3.01 (m, 4H); 3.14–3.18 (m, 1H); 3.38–3.42 (m, 1H); 3.48–3.52 (m, 1H); 3.64–3.69 (m, 1H); 4.06–4.14 (m, 2H); 4.34–4.43 (m, 2H); 4.56 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.73 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H); 6.15 (dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.25–7.42 (m, 10H).

[0406] 실시예 34B. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)카복스아마이드. 실시예 25B(0.26g, 0.38mmol)를 가수분해시켜 0.238g(정량 수율)의 실시예 34B를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H); 4.06 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H); 4.15 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H); 4.27 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H); 4.56–4.76 (m, 5H); 6.34 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.7$  Hz, 1H); 6.80 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H); 7.06 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H); 7.31–7.54 (m, 12H); 8.58 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H).

[0407] 실시예 34C. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. 실시예 25C(0.215g, 0.35mmol)를 가수분해시켜 0.195g(정량 수율)의 실시예 34C를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H); 3.10 (dd,  $J=4.5$  Hz,  $J=17.9$  Hz, 1H); 3.18 (dd,  $J=9.8$  Hz,  $J=17.9$  Hz, 1H); 4.00 (dd,  $J=4.5$  Hz,  $J=9.7$  Hz, 1H); 4.14 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H); 5.02–5.09 (m, 1H); 6.41 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.78 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H); 7.26–7.43 (m, 12H); 8.29 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H).

[0408] 실시예 34D. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. 실시예 25D(0.22g, 0.35mmol)를 가수분해시켜 0.20g(정량 수율)의 실시예 34D를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H); 3.25 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H); 3.92 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H); 4.15 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 4.26 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.52 (dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=9.3$  Hz, 1H); 4.65 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.72 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H); 5.07–5.28 (m, 1H); 6.29 (dd,  $J=9.5$  Hz,  $J=15.6$  Hz, 1H); 6.71 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.20–7.43 (m, 13H); 8.31 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H).

[0409] 실시예 34E. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 25E(0.253g, 0.37mmol)를 가수분해시켜 0.232g(정량 수율)의 실시예 34E를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.07–3.15 (m, 4H); 4.13 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 4.30 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H); 4.46–4.78 (m, 5H); 5.23 (dd,  $J=4.6$  Hz,  $J=9.7$  Hz, 1H); 6.20 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=15.9$  Hz, 1H); 6.73 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H); 7.25–7.43 (m, 15H).

[0410] 실시예 34F. 2(S)-(카복시에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-클로로스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 25F(0.707g, 0.99mmol)를 가수분해시켜 0.648g(99%)의 실시예 34F를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22–2.28 (m, 2H); 2.49–2.64 (m, 2H); 4.09 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H); 4.25–4.62 (m, 6H); 4.87 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.25–7.66 (m,

15H).

[0411] 실시예 34G. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2'-메톡시스터르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 25G(0.268g, 0.39mmol)를 가수분해시켜 0.242g(98%)의 실시예 34G를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.26 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 4.14 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 4.25 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H); 4.51 (dd,  $J=5.9$  Hz,  $J=15.5$  Hz, 1H); 4.53-4.66 (m, 4H); 6.36 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 8.88 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H); 6.70 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 7.18 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H); 7.25-7.48 (m, 10H); 7.48 (s, 1H); 8.66-8.69 (m, 1H).

[0412] 실시예 34H. (2R)-(벤질옥시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25H(0.16g, 0.28mmol)를 가수분해시켜 0.144g(정량 수율)의 실시예 34H를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=9.5$  Hz, 1H); 3.82 (dd,  $J=5.5$  Hz,  $J=9.5$  Hz, 1H); 4.11 (dd,  $J=7.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.33 (s, 2H); 4.50 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.57 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H); 4.67 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=5.0$  Hz, 1H); 4.69 (dd,  $J=5.0$  Hz,  $J=9.5$  Hz, 1H); 4.75 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H); 6.17 (dd,  $J=9.3$  Hz,  $J=15.8$  Hz, 1H); 6.55 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.09-7.12 (m, 2H); 7.19-7.42 (m, 13H).

[0413] 실시예 34I. 2(S)-(2-(4-사이클로헥실페라진일카보닐)메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25I (737mg, 1.12mmol)를 가수분해시켜 640mg(95%)의 실시예 34I를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 34I는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0414] 실시예 34J. 3(R)-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-3-메틸-4(R)-(스터르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]-3-[(3-트라이플루오로메틸)페닐메틸아미노카보닐]프로판산. 실시예 26의 일반적인 방법을 사용하여, 120mg(0.18mmol)의 실시예 25J를 가수분해시켜 108mg(98%)의 실시예 34J를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 3H); 3.25 (dd,  $J=3.5$  Hz,  $J=18.0$  Hz, 1H); 3.36 (dd,  $J=10.8$  Hz,  $J=18.2$  Hz, 1H); 4.01 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=10.5$  Hz, 1H); 4.05 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H); 4.33 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H); 4.44-4.51 (m, 3H); 4.61-4.66 (m, 1H); 4.73 (dd,  $J=3.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H); 6.19 (dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=16.0$  Hz, 1H); 6.74 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.22-7.54 (m, 13H); 7.65 (s, 1H).

[0415] 실시예 34K. 2(R)-(카복시메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(프로펜-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 실시예 26의 일반적인 방법을 사용하여, 160mg(0.27mmol)의 실시예 25K를 가수분해시켜 131mg(90%)의 실시예 34K를 회백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69 (dd,  $J=1$  Hz,  $J=6.5$  Hz, 3H); 3.23 (d,  $J=7$  Hz, 1H); 3.93 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H); 4.14-4.20 (m, 3H); 4.29 (dd,  $J=5$  Hz,  $J=9.5$  Hz, 1H); 4.43 (dd,  $J=6$  Hz,  $J=15$  Hz, 1H); 4.61 (dd,  $J=6.5$  Hz,  $J=15$  Hz, 1H); 4.66-4.74 (m, 2H); 5.50-5.55 (m, 1H); 5.90-5.98 (m, 1H); 7.32-7.60 (m, 9H); 8.60-8.64 (m, 1H).

[0416] 실시예 34L. 2(R)-(카복실메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. 실시예 25L(166mg, 0.24mmol)을 가수분해시켜 152mg(정량 수율)의 실시예 34L을 회백색 고체로서 제공하였고; 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0417] 실시예 34M. 2(S)-(메톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25M(875mg, 1.64mmol)을 가수분해시켜 757mg(97%)의 실시예 34M을 회백색 고체로서 제공하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0418] 실시예 34N. 2(R)-(카복실메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. 실시예 25N(38.5mg, 0.057mmol)을 가수분해시켜 35mg(정량 수율)의 실시예 34N을 회백색 고체로서 제공하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0419] 실시예 34O. 2(S)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티

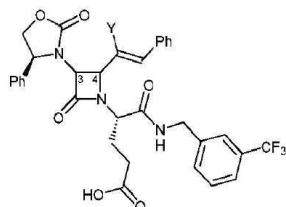
딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 250(97mg, 0.18mmol)를 메탄올/테트라하이드로프uran(2.5mL/2mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬(물 중의 0.85M 용액 0.85mL; 0.72mmol)과 6시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응을 15mL의 다이클로로메탄으로 희석시키고, 수성층의 pH가 5(표준 pH 페이퍼에 의해서 측정)에 도달할 때까지 수성 염산(1M)을 첨가하였다. 이어서, 유기층을 분리시키고, 건조물로 증발시켜 84mg(89%)의 실시예 340를 회백색 고체로서 제공하였다. 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0420] 실시예 34P. 2(S)-(tert-부톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25P(200mg, 0.39mmol)를 실시예 340에 대해서 사용된 방법에 따라서 가수분해시켜 155mg(88%)의 실시예 34P를 회백색 고체로서 제공하였다; 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

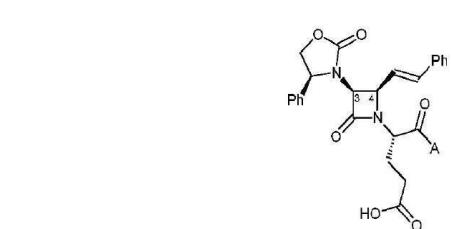
[0421] 실시예 34Q. 2(R)-(2-(3-트라이플루오로메틸벤질)아미노-1-일카보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산. 실시예 25Q(150mg, 0.24mmol)를 실시예 340에 대해서 사용된 방법에 따라서 가수분해시켜 143mg(97%)의 실시예 34Q를 회백색 고체로서 제공하였다, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0422] 실시예 34R. 2(R)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(RS)-2-티엔일메틸)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. 290mg(0.84mmol)의 D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-티오펜-아세틸 클로라이드와 합하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제(70:30 헥산/에틸 아세테이트) 후 42mg(8%)의 실시예 34R을 제공하였다, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0423] 하기 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다:



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

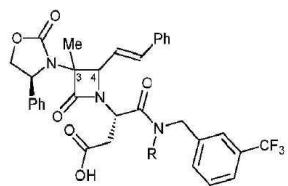


실시예	A
34V	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아마이드
34W	1-페닐-사이클로펜틸아마이드

[0425]

[0426]

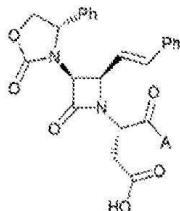
[0427]



[0428]

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

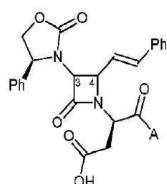
[0429]



[0430]

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

[0431]



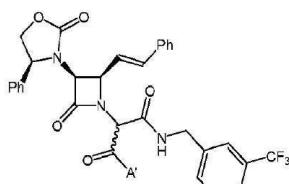
[0432]

실시예	C(3)-C(4) 입체화학	A
34AB	(3S,4R)	$\alpha, \alpha$ -다이메틸벤질아미노
34AC	결정되지 않음	N-페닐-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
34AD	결정되지 않음	(R)- $\alpha$ -메틸벤질아미노
34AE	(3S,4R)	(R)- $\alpha$ ,N-다이메틸벤질아미노

[0433]

[0434]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 27로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 36 내지 42A를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0435]

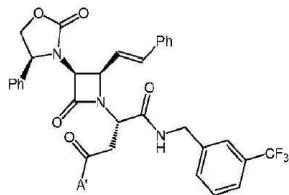
실시예	A'
36	2-(피페리딘일)메틸아미노
37	4-(피페리딘일)피페리딘일
38	4-(2-페닐에틸)피페라진일
39	1-벤질피페리딘-4-일아미노
40	4-부틸피페라진일
41	4-아이소프로필피페라진일
42	4-사이클로헥실피페라진일
42A	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페리딘일

[0436]

[0437]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 28로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤

질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 43 내지 86A를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0438]

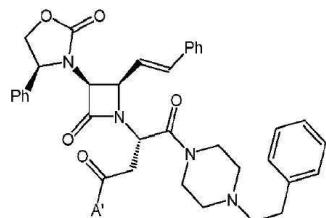
실시예	A'
43	2-(피페리딘일)에틸아미노
44	4-(피페리딘일)피페리딘일
45	4-(페닐에틸)피페라진일
46	퓨르-2-일메틸아미노
47	4-(피롤리딘일)피페라진일
48	4-(3-트라이플루오로메틸페닐)피페라진일
49	4-(벤질옥시카보닐)피페라진일
50	4-[2-(2-하이드록시시에톡시)에틸]피페라진일
51	4-벤질피페라진일
52	4-(3,4-메틸렌다이옥시벤질)피페라진일
53	4-페닐피페라진일
54	4-(3-페닐프로포-2-엔일)피페라진일
55	4-에틸피페라진일
56	2-(다이메틸아미노)에틸아미노
57	4-(피롤리딘일카보닐메틸)피페라진일
58	4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진일
59	4-부틸피페라진일
60	4-아이소프로필피페라진일
61	4-피리딜메틸아미노
62	3-(다이메틸아미노)프로필아미노
63	1-벤질피페리딘-4-일아미노
64	N-벤질-2-(다이메틸아미노)에틸아미노
65	3-피리딜메틸아미노
66	4-(사이클로헥실)피페라진일
67	4-(2-사이클로헥실에틸)피페라진일
68	4-[2-(몰폴린-4-일)에틸]피페라진일
69	4-(4- <i>tert</i> -부틸벤질)피페라진일
70	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페라진일
71	4-[3-(피페리딘일)프로필]피페라진일
72	4-[2-(N,N-다이프로필아미노)에틸]피페라진일
73	4-[3-(N,N-다이에틸아미노)프로필]피페라진일
74	4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진일
75	4-[3-(피롤리딘일)프로필]피페라진일
76	4-(사이클로헥실헤틸)피페라진일
77	4-사이클로펜틸피페라진일
78	4-[2-(피롤리딘일)에틸]피페라진일
79	4-[2-(티엔-2-일)에틸]피페라진일
80	4-(3-페닐프로필)피페라진일
81	4-[2-(N,N-다이에틸아미노)에틸]피페라진일
82	4-벤질호모피페라진일
83	4-(비스페닐메틸)피페라진일
84	3-(4-페닐피페라진일)프로필아미노
85	(+)-3(S)-1-벤질피롤리딘-3-일아미노
86	2-피리딜메틸아미노
86A	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페리딘일
86B	1-벤질피페리딘-4-일아미노 N-옥사이드

[0439]

실시예 86B. 실시예 63(44mg, 0.06mmol)을 4ml 다이클로로메탄에 용해시키고, TLC(다이클로로메탄 94%/메탄 6%, UV 검출)에 의해서 평가할 때 반응이 완결될 때까지 3-클로로페옥시벤조산(12mg, 0.07mmol)과 반응시켰다. 반응을 수성 아황산나트륨으로 반응정지시키고, 다이클로로메탄층을 5% 수성 중탄산나트륨 및 중류수로 세척하였다. 다이클로로메탄층의 증발은 실시예 86B를 회백색 고체로서 제공하였고(35mg, 78%), 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0441]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스터 일수화물을 실시예 30으로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 121 내지 132를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

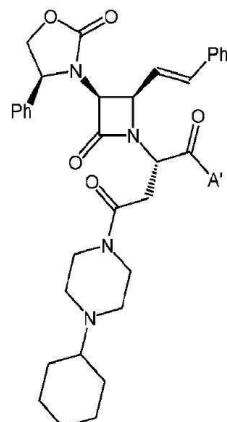


[0442]

실시예	A'
121	3-트라이플루오로메틸벤질아미노
122	몰폴린-4-일아미노
123	2-(다이메틸아미노)에틸아미노
124	3-(다이메틸아미노)프로필아미노
125	사이클로헥실아미노
126	피페리딘일
127	2-페톡시에틸아미노
128	아이소프로필아미노
129	아이소부틸아미노
130	에틸아미노
131	다이메틸아미노
132	메틸아미노

[0443]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스터 일수화물을 실시예 341로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸) 벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 132A 내지 132B를 제조하였다; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0445]

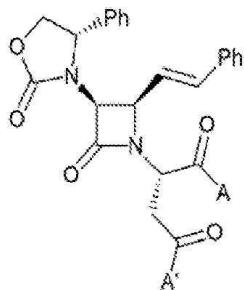
실시예	A'
132A	(2,3-다이클로로벤질)아미노
132B	1-페닐사이클로헥실아미노

[0446]

실시예 132C 2(S)-(tert-부톡시카보닐메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일] 아세트산 N-(4-사이클로헥실)페페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34P로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸) 벤질 아민을 1-사이클로헥실-페페라진으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 132C를 제조하였다. 실시예 132C는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0448]

하기 표에 나타낸 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.

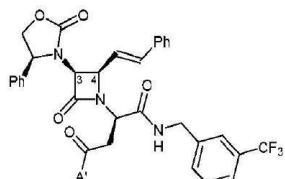


[0449]

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

[0450]

[0451] N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 32로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 133 내지 134G를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0452]

실시예	A'
133	4-(피페리딘일)피페리딘일
134	4-(2-페닐에틸)피페라진일
134A	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페리딘일
134B	4-(피롤리딘일)피페라진일
134C	1-벤질피페리딘-4-일아미노
134D	(피리딘-3-일메틸)아미노
134E	3-(다이메틸아미노)프로필아미노
134F	3-(S)-(1-벤질피롤리딘-3-일)아미노
134G	4-[피페리딘일]메틸]피페리딘일
134H	4-(피페리딘일)피페리딘일N-옥사이드

[0453]

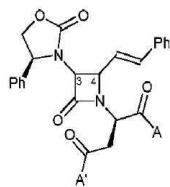
[0454] 실시예 134H. 실시예 133을 실시예 110으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 86B의 절차를 사용하여 실시예 134H를 제조하였다. 실시예 134H를 회백색 고체로서 수득하였고(48mg, 94%), 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0455]

실시예 134I. 2(R)-[[4-(피페리딘일)피페리딘일]카복시메틸]-2-[3(S)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 32A로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 134I를 제조하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0456]

하기 표에 나타낸 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.



[0457]

실시예	C(3)-C(4) 입체화학	A	A'
134J	(3S,4R)	α, α -다이메틸벤질아미노	4-(피페리딘일)피페리딘일
134K	(3S,4R)	α, α -다이메틸벤질아미노	1-벤질피페리딘-4-일아미노
134L	결정되지 않음	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-(피페리딘일)피페리딘일
134M	(3S,4R)	N-메틸-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	3-(피페리딘일)피페리딘일
134N	결정되지 않음	(R)-α-메틸벤질아미노	4-(피페리딘일)피페리딘일
134O	(3S,4R)	(R)-α, N-다이메틸벤질아미노	4-(피페리딘일)피페리딘일

[0458]

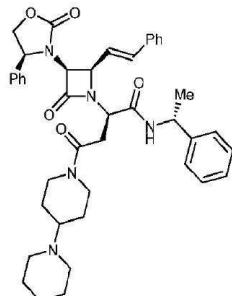
실시예 222. 2(R)-[[4-(피페리딘일)피페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)카복스아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산 β-t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34B로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 222를 제조하였고; 실시예 222는 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0460]

실시예 223. 2(R)-[[4-(피페리딘일)피페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[S]-α-메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산 β-t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34C로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 223을 제조하였고; 실시예 223은 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0461]

실시예 224.

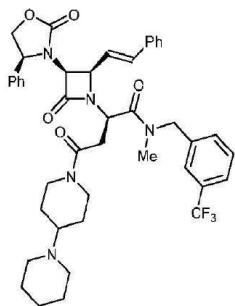


[0462]

2(R)-[[4-(피페리딘일)피페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(R)-α-메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산 β-t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34D로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 224를 제조하였고; 실시예 223은 배정된 구조와 일치하는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0464]

실시예 225.



[0465]

[0466] 2(R)-[[4-(페페리딘일)페페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34E로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(페페리딘일)페페리딘으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 225를 제조하였고; 실시예 223은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다:  $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 에 대한 계산치: C, 66.91; H, 6.27; N, 9.07; 실측치. C, 66.68; H, 6.25; N, 9.01.

[0467] 실시예 225 염산염. 실시예 225(212.5mg)를 30mL 무수 Et<sub>2</sub>O에 용해시켰다. 무스 HCl을 이 용액을 통해서 베블링 시켰고, 회백색 침전물이 신속하게 형성되었다. 추가의 침전물 형성이 관찰되지 않았을 때(약 5분) HCl 침가를 중단하였다. 흡입 여과에 의해서 고체를 단리시키고, 15mL의 무스 Et<sub>2</sub>O로 2회 세척하고, 건조시켜 213.5mg(수율 96%)의 회백색 고체를 제공하였다; C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산치: C, 63.89; H, 6.11; N, 8.66; Cl, 4.39; 실측치. C, 63.41; H, 5.85; N, 8.60; Cl, 4.86.

[0468] 실시예 225A. 2(R)-[4-[2-(페페리딘일)에틸]페페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34C로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-[2-(페페리딘일)에틸]페페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 225A를 제조하였다. 실시예 225A는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

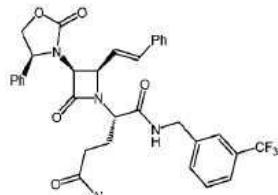
[0469] 실시예 225B. 2(R)-[4-[2-(페페리딘일)에틸]페페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)- $\alpha$ -메틸벤질]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34D로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-[2-(페페리딘일)에틸]페페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 225B를 제조하였다. 실시예 225B는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0470] 실시예 225C. 2(R)-[[4-(피페리딘일)피페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34L로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 225C를 제조하였다. 실시예 225C는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0471] 실시예 225D. 2(R)-[[4-(페페리딘일)페페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[ (S)-1-(3-트라이플루오로메틸페닐)에틸]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34N으로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(페페리딘일)페페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 225D를 제조하였다. 실시예 225D는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0472] N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 29로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 87

내지 120E를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0473]

실시예	A'
87	2-(피페리딘일)에틸아미노
88	4-(피페리딘일)피페리딘일
89	2-(파리드-2-일)에틸아미노
90	몰폴린-4-일아미노
91	4-(파롤리딘일)피페라진일
92	4-(3-트라이플루오로페닐)피페라진일
93	4-(벤질옥시카보닐)피페라진일
94	4-[2-(2-하이드록실에톡시)에틸]피페라진일
95	4-벤질피페라진일
96	4-(3,4-메틸렌다이옥시벤질)피페라진일
97	4-페닐피페라진일
98	4-(3-페닐프로프-2-엔일)피페라진일
99	4-에틸피페라진일
100	2-(다이메틸아미노)에틸아미노
101	4-(파롤리딘일카보닐메틸)피페라진일
102	4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진일
103	4-부틸피페라진일
104	4-아이소프로필피페라진일
105	4-피리딜메틸아미노
106	3-(다이메틸아미노)프로필아미노
107	1-벤질피페리딘-4-일아미노
108	N-벤질-2-(다이메틸아미노)에틸아미노
109	3-피리딜메틸아미노
110	4-사이클로헥실피페라진일
111	4-(2-사이클로헥실에틸)피페라진일
112	4-[2-(몰폴린-4-일)에틸]피페라진일
113	4-(4-tert-부틸벤질)피페라진일
114	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페라진일
115	4-[3-(피페리딘일)프로필]피페라진일
116	4-[2-(다이아이소프로필아미노)에틸]피페라진일
117	4-[3-(다이에틸아미노)프로필]피페라진일
118	4-(2-다이메틸아미노에틸)피페라진일
119	4-[3-(파롤리딘일)프로필]피페라진일
120	4-(사이클로헥실메틸)피페라진일
120A	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페리딘일
120B	4-프로필-피페라진일
120C	4-[N-(아이소프로필)아세트아마이드-2-일]피페라진일
120D	3-벤질-헥사하이드로-(1H)-1,3-다이아제핀일
120E	4-(피페리딘일메틸)피페리딘일
120F	4-사이클로헥실피페라진일 N-옥사이드
120G	메톡시
120H	4-사이클로헥실피페라진일

[0474]

실시예 120F. 실시예 63을 실시예 110으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 86B의 절차를 사용하여 실시예 120F를 제조하여 회백색 고체를 제공하였다(54.5mg, 98%). 실시예 120F는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0476]

실시예 120G. 2(S)-(메톡시카보닐에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34M으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 120G를 제조하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

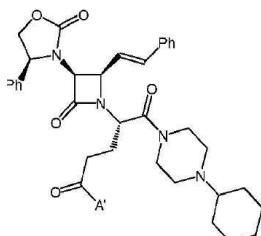
[0477]

실시예 35. 2(S)-[4-(2-페닐에틸)피페라진일-카보닐에틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트

산  $\beta$ -*t*-부틸 에스터 일수화물을 실시예 29의 카복실산으로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(2-페닐에틸)피페라진으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21-2.23 (m, 1H); 2.25-2.45 (m, 6H); 2.52-2.63 (m, 3H); 2.72-2.82 (m, 2H); 3.42-3.48 (m, 2H); 3.52-3.58 (m, 1H); 4.13-4.18 (m, 1H); 4.26 (dd, J=5.1 Hz, J=8.3 Hz, 1H); 4.29 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.44 (dd, J=6.0 Hz, J=15.0 Hz, 1H); 4.54 (dd, J=6.2 Hz, J=14.9 Hz, 1H); 4.61-4.68 (m, 2H); 4.70-4.75 (m, 1H); 6.27 (dd, J=9.6 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.73 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.16-7.60 (m, 19H); 8.07-8.12 (m, 1H); FAB<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>/z 794; C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대한 원소 분석 계산치: C, 68.08; H, 5.84; N, 8.82; 실측치: C, 67.94; H, 5.90; N, 8.64.

[0478]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 141 내지 171을 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



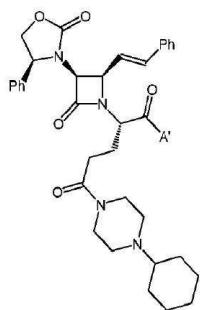
[0479]

실시예	A'
141	벤질아미노
142	(2-메틸벤질)아미노
143	(3-메틸벤질)아미노
144	(4-메틸벤질)아미노
145	( $\alpha$ -메틸벤질)아미노
146	N-벤질-N-메틸아미노
147	N-벤질-N-( <i>t</i> -부틸)아미노
148	N-벤질-N-부틸아미노
149	(3,5-다이메틸벤질)아미노
150	(2-페닐에틸)아미노
151	다이메틸아미노
152	(3-트라이플루오로메톡시벤질)아미노
153	(3,4-다이클로로벤질)아미노
154	(3,5-다이클로로벤질)아미노
155	(2,5-다이클로로벤질)아미노
156	(2,3-다이클로로벤질)아미노
157	(2-플루오로-5-트라이플루오로메틸벤질)아미노
158	(4-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
159	(3-플루오로-5-트라이플루오로메틸벤질)아미노
160	(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
161	(4-클로로-3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
162	인단-1-일아미노
163	4-(2-하이드록시벤즈이미다졸-1-일)-피페리딘일
164	3( <i>S</i> )-( <i>tert</i> -부틸아미노카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-일
165	(3,3-다이메틸부틸)아미노
166	4-하이드록시-4-페닐피페리딘일
167	(사이클로헥실메틸)아미노
168	(2-페녹시에틸)아미노
169	3,4-메틸렌다이옥시벤질아미노
170	4-벤질피페리딘일
171	(3-트라이플루오로메틸페닐)아미노

[0480]

[0481]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -*t*-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34A로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 172 내지 221R를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0482]

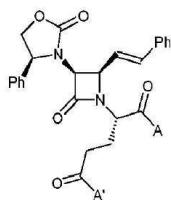
실시예	A'
172	(3-트라이플루오로메톡시벤질)아미노
173	(3,4-다이클로로벤질)아미노
174	(3,5-다이클로로벤질)아미노
175	(2,5-다이클로로벤질)아미노
176	(2,3-다이클로로벤질)아미노
177	(2-플루오로-5-트라이플루오로메틸벤질)아미노
178	(4-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
179	(3-플루오로-5-트라이플루오로메틸벤질)아미노
180	(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
181	(4-클로로-3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
182	(2-트라이플루오로메틸벤질)아미노
183	(3-메톡시벤질)아미노
184	(3-플루오로벤질)아미노
185	(3,5-다이플루오로벤질)아미노
186	(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노
187	(3-클로로벤질)아미노
188	[3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질]아미노
189	(3-나이트로벤질)아미노
190	(3-브로모벤질)아미노
191	벤질아미노
192	(2-메틸벤질)아미노
193	(3-메틸벤질)아미노
194	(4-메틸벤질)아미노
195	( $\alpha$ -메틸벤질)아미노
196	(N-메틸벤질)아미노
197	(N- <i>tert</i> -부틸벤질)아미노
198	(N-부틸벤질)아미노
199	(3,5-다이메틸벤질)아미노
200	(2-페닐에틸)아미노
201	(3,5-다이메톡시벤질)아미노
202	(1R)-(3-메톡시페닐)에틸아미노
203	(1S)-(3-메톡시페닐)에틸아미노
204	( $\alpha$ , $\alpha$ -다이메틸벤질)아미노
205	N-메틸-N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아미노
206	[(S)- $\alpha$ -메틸벤질]아미노
207	(1-페닐사이클로프로프-1-일)아미노
208	(파리딘-2-일메틸)아미노
209	(파리딘-3-일메틸)아미노
210	(파리딘-4-일메틸)아미노
211	(퓨로-2-일메틸)아미노
212	[(5-메틸퓨로-2-일)메틸]아미노
213	(타엔-2-일메틸)아미노
214	[(S)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프트-1-일]아미노
215	[(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프트-1-일]아미노
216	(인단-1-일)아미노
217	(1-페닐사이클로펜트-1-일)아미노
218	( $\alpha$ , $\alpha$ -다이메틸-3,5-다이메톡시벤질)아미노

[0483]

실시예	A'
219	(2,5-다이메톡시벤질)아미노
220	(2-메톡시벤질)아미노
221	( $\alpha$ , $\alpha$ , 2-트라이메틸벤질)아미노
221A	N-메틸-3-Me-벤질아마이드
221B	N-메틸-2,3-Cl-벤질아마이드
221C	N-메틸-3-Cl-벤질아마이드
221D	N-메틸-3-Br-벤질아마이드
221E	N-메틸-3,5-Cl-벤질아마이드
221F	(R)-1-(3-트라이플루오로페닐)에틸아마이드
221G	1-페닐-사이클로헥실아마이드
221H	1-(2-플루오로페닐)-사이클로펜틸아마이드
221I	1-(4-플루오로페닐)-사이클로펜틸아마이드
221J	4-CF <sub>3</sub> -벤질아마이드
221K	$\alpha$ -페닐-벤질아마이드
221L	3-페닐-벤질아마이드
221M	di 벤질아마이드
221N	1-나프트알렌-메틸아마이드
221O	1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린아마이드
221P	인단-2-일아미노
221Q	$\alpha$ -(2-OH-에틸)벤질아마이드
221R	(S)-인단-1-일아미노

[0484]

[0485] 하기 표에 나타낸 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.



[0486]

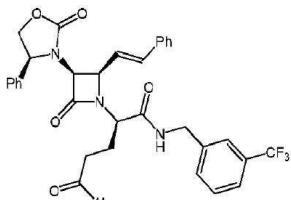
실시예	A	A'
221S	(R)-1-인단일아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221T	(αR)-α-(t-부톡시카보닐메틸)벤질아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221U	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(2-몰풀린ο-에틸)-피페라진일
221V	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	2-다이메틸아미노에틸아미노
221W	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(2-페닐에틸)-호모피페라진일
221X	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	2-(1-피페리딜)에틸아미노
221Y	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	(S)-2-(1-피롤리딘일메틸)피롤리딘일
221Z	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	2-(1-피롤리딘일)에틸아미노
221AA	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘일
221AB	3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-n-부틸피페라진일
221AC	3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-에틸피페라진일
221AD	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	(R)-1-벤질피롤리딘-3-일아미노
221AE	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	퀴뉴클리딘-3-일아미노
221AF	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-메틸호모피페라진일
221AG	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	2-피롤릴페닐아미노
221AH	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	몰풀린-4-일에틸아미노
221AI	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	(S)-1-에틸피롤리딘-2-일아미노메틸
221AJ	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	(R)-1-에틸피롤리딘-2-일아미노메틸
221AK	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	(S)-1-부톡시카보닐피롤리딘-3-일아미노
221AL	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	퀴놀린-3-일아미노
221AM	1-(3-플루오로페닐)-사이클로펜틸아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AN	1-(4-클로로페닐)-사이클로프로필아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AO	1-(4-메톡시페닐)-사이클로프로필아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AP	1-(4-메틸페닐)-사이클로프로필아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AQ	1-(4-클로로페닐)-사이클로펜틸아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AS	1-(4-메틸페닐)-사이클로펜틸아미노	4-사이클로헥실피페라진일

[0487]

221AT	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	3-(4-클로로페닐)아이속사졸린-5-일아미노
221AU	1-페닐사이클로펜틸아미노	4-(1-피롤리딜)피페리딘일
221AV	인돌린일	4-사이클로헥실피페라진일
221AW	5-인단일아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AX	1-페닐사이클로펜틸아미노	4-[3-((R)-Boc-아미노)-1-피롤리딜]피페리딘일
221AY	4-인단일아미노	4-사이클로헥실피페라진일
221AZ	1-페닐사이클로펜틸아미노	(3R)-4-(3-클로로암모늄피롤리딘일)피페리딘일
221BA	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(2-플루오로페닐)피페라진일
221BB	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(3-클로로페닐)피페라진일
221BC	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(4-플루오로페닐)피페라진일
221BD	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-에틸피페라진일
221BE	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-페닐피페라진일
221BF	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-벤질피페라진일
221BG	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-메틸피페라진일
221BH	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(2-메톡시페닐)피페라진일
221BI	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(3-OH-n-프로필)피페라진일
221BJ	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아미노	4-(4-하이드록시페닐)피페라진일

[0488]

[0489] N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 33으로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 135 내지 140을 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.



[0490]

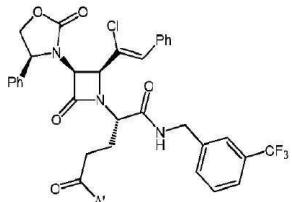
실시예	A'
135	4-(피페리딘일)피페리딘일
136	4-(2-페닐에틸)피페라진일
137	4-부틸피페라진일
138	4-아이소프로필피페라진일
139	4-사이클로헥실피페라진일
140	4-(사이클로헥실메틸)피페라진일

[0491]

[0492] 실시예 140A. 2(R)-(2-(3-트라이플루오로메틸벤질)아미노-1-일카보닐)에틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(4-사이클로헥실)피페라진아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34F로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질아민을 1-사이클로헥실-피페라진으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 140A를 제조하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0493]

[0493] N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34F로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 226 내지 230C를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

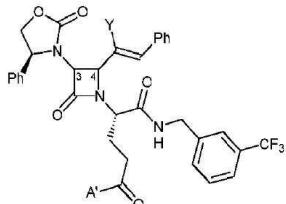


[0494]

실시예	A'
226	4-자이클로헥실피페라진일
227	4-(피롤리딘일)피페라진일
227A	4-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에틸]피페라진일
227B	4-벤질피페라진일
227C	4-(3,4-메틸렌다이옥시벤질)피페라진일
228	4-에틸피페라진일
229	4-n-부틸피페라진일
230	4-아이소프로필피페라진일
230A	1-벤질피페리딘-4-일아미노
230B	4-(2-자이클로헥실에틸)피페라진일
230C	4-[2-(몰폴린-4-일)에틸]피페라진일

[0495]

[0496] 하기 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다:



[0497]

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

[0498]

[0499]

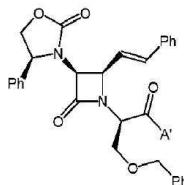
실시예 86C. 2(S)-[4-(피페리딘일)피페리딘일]탄소y메틸]-2-[3(S)-(4(R)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 28A로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 86C를 제조하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0500]

실시예 231. 2(R)-[4-(피페리딘일)피페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2'-메톡시스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34G로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 231을 제조하였고, 이것은 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0501]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34H로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 적절한 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 하기 표에 나타낸 실시예 232 내지 233A를 제조하였고; 모든 열거된 실시예는 배정된 구조와 일치하는  $^1$ H NMR 스펙트럼을 나타내었다.

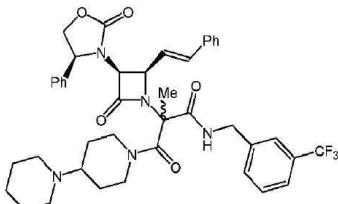


[0502]

실시예	A'	α
232	4-(피페리딘일)피페리딘일	D
232A	(3-트라이플루오로벤질)아미노	D
232B	4-(3-트라이플루오로메틸페닐)피페라진일	D 또는 L
232C	4-(3-트라이플루오로메틸페닐)피페라진일	D 또는 L
232D	4-사이클로헥실페라진일	DL
232E	4-(피페리딘일메틸)피페리딘일	D
233	4-[2-(피페리딘일)에틸]피페리딘일	D
233A	4-[(1-피페리딜)메틸]피페리딘아마이드	D

[0503]

실시예 234. (2RS)-[4-(피페리딘일)피페리딘일카보닐]-2-메틸-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드.

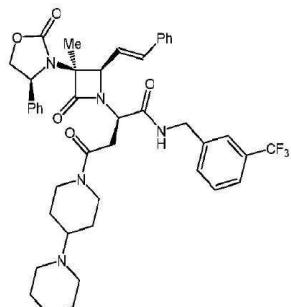


[0505]

-78°C에서 테트라하이드로퓨란(4ml) 중의 실시예 37(50mg, 0.067mmol)을 수소화나트륨(4mg, 0.168mmol) 및 메틸아이오다이드(6μl, 0.094mmol)로 순차적으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도까지 서서히 가온시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 다이클로로메탄과 물 간에 분배시키고, 유기층을 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(95:5 클로로포름/메탄올)에 의해서 정제시켜 28mg(55%)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다; MS (ES<sup>+</sup>): m/z=757 (M<sup>+</sup>).

[0507]

실시예 234A. 4-(피페리딘일)-피페리딘일 3(R)-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-3-메틸-4(R)-(스티르-2-일)아제티딘-2-온-1-일]-3-[3-트라이플루오로메틸]페닐메틸아미노카보닐]프로판산.



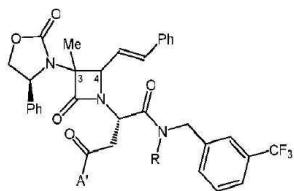
[0508]

[0509]

N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34J의 카복실산으로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여, 표제 화합물을 정량 수율로 제조하였다; MS (m+H)<sup>+</sup> 772.

[0510]

하기 표에 나타낸 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.



[0511]

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

[0512]

실시예 235. 2(S)-[(1-벤질피페리딘-4-일)아미노]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-페닐에트-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드를 실시예 63(50mg, 0.064mmol)으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 8의 절차를 사용하여 실시예 235를 제조하여 40mg(80%)의 실시예 235를 회백색 고체로서 제공하였다; 실시예 235는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0514]

실시예 236. (2S)-[(4-사이클로헥실피페라진일)카보닐에틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-페닐에트-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드를 실시예 110(50mg, 0.065mmol)으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 8의 절차를 사용하여 실시예 236을 제조하여 42mg(84%)의 실시예 236를 회백색 고체로서 제공하였다; 실시예 236은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0515]

실시예 236A. (2S)-[(4-사이클로헥실피페라진일)카보닐에틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-페닐에트-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일]아마이드. N-벤질옥시카보닐-L-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터  $\alpha$ -(3-트라이플루오로메틸)벤질아마이드를 실시예 215(76mg, 0.10mmol)로 대체한 것을 제외하고는 실시예 8의 절차를 사용하여 실시예 236A를 제조하여 69mg(90%)의 실시예 236A를 회백색 고체로서 제공하였다. 실시예 236A는 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0516]

실시예 237. 2(R)-[[4-(피페리딘일)피페리딘일]카보닐메틸]-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(프로펜-1-일)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-(3-트라이플루오로메틸벤질)아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 실시예 34K로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-(피페리딘일)피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 실시예 237을 제조하였다. 실시예 237은 배정된 구조와 일치하는  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 나타내었다.

[0517]

실시예 238. (2S)-(벤질티오메틸)-2-[3(S)-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일)-4(R)-(2-스티릴)아제티딘-2-온-1-일]아세트산 N-[4-[2-(피페리드-1-일)에틸]피페리딘-1-일]아마이드. N-벤질옥시카보닐-D-아스파트산  $\beta$ -t-부틸 에스터 일수화물을 상응하는 벤질 보호된 시스테인 유사체로 대체하고, 3-(트라이플루오로메틸)벤질 아민을 4-[2-(피페리드-1-일)에틸]피페리딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 6의 절차를 사용하여 본 실시예를 제조하였다.

[0518]

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

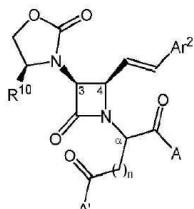
[0519]

단계 2. (S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리딜)에틸)]피페리디넨아마이드, 이염산염. N-t부틸옥시카보닐-(S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리딜)에틸)]피페리디넨아마이드(0.453g, 0.93mmole)를 무수 메탄올(15mL) 중에서 아세틸 클로라이드(0.78mL, 13.80mmole)와 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 건조물로 증발시킴으로써 표

제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.417g, 97%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.94–1.29 (m, 2H); 1.49–1.57 (m, 1H); 1.62–1.95 (m, 10H); 2.65–2.80 (m, 2H); 2.81–2.97 (m, 4H); 3.01–3.14 (m, 2H); 3.50–3.60 (m, 3H); 3.81–3.92 (m, 2H); 4.41–4.47 (m, 2H); 7.25–7.44 (m, 5H).

[0520] 단계 3. 본 명세서에 기재된 일반적인 절차를 사용하여, 트라이에틸아민(0.26mL, 1.87mmole)의 존재 하에서 (S)-(벤질)-D-시스테인-[4-(2-(1-피페리딜)에틸)]피페리디넨아마이드, 이염산염(0.417g, 0.90mmole) 및 신남알데하이드로부터 제조된 이민을 2-(4(S)-페닐옥사졸리딘-2-온-3-일) 아세틸 클로라이드(실시예 1)와 합하여 다이클로로메탄/헥산으로부터의 재결정화 후 0.484g(76%)의 실시예 238을 회백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89–1.06 (m, 2H); 1.40–1.44 (m, 5H); 1.57–1.67 (m, 6H); 2.25–2.43 (m, 6H); 2.45–2.59 (m, 2H); 2.71–2.88 (m, 2H); 3.55–3.70 (m, 3H); 4.11–4.17 (m, 1H); 4.37–4.47 (m, 2H); 4.54–4.61 (m, 1H); 4.64–4.69 (m, 1H); 4.76–4.84 (m, 2H); 6.05–6.19 (m, 1H); 6.66–6.71 (m, 1H); 7.12–7.40 (m, 15H).

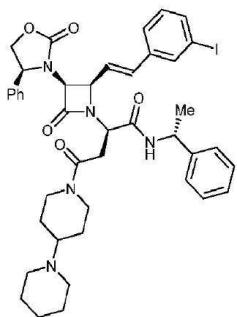
[0521] 하기 화합물이 기재된다:



[0522]

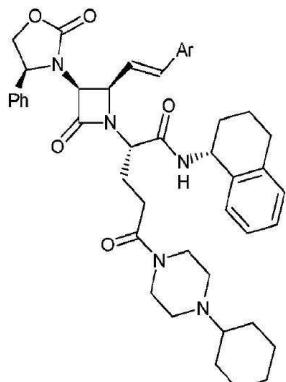
실시예	$\text{R}^{10}$	$\text{Ar}^2$	n	$\alpha$	A	A'
239	Ph	Ph	2	L	1-Ph-사이클로펜틸아미노	4-에틸피페라진-1-일
240	Ph	Ph	2	L	1-Ph-사이클로펜틸아미노	4-벤질피페라진-1-일
241	Ph	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로펜틸피페라진-1-일
242	Ph	3-MeO-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
243	Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
244	Ph	3-Cl-Ph	2	L	1-페닐-사이클로펜트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
246	Ph	3-CF <sub>3</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
247	Ph	3-C1-Ph	1	D	N-페닐-3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일
248	Ph	3-CN-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
249	Ph	3-NO <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
250	Ph	2-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
251	3-Cl-Ph	3-C1-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
252	Ph	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
253	Ph	Ph	1	L	(S)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일
256	3-Cl-Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-에틸아미노	4-(1-피페리딜)피페리딘-1-일

[0523]



[0524] 실시예 266 (AVN576)

[0525] 하기 화합물이 기재된다:

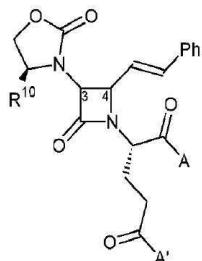


[0526]

실시예	Ar
257	벤조티오펜-7-일
254	퓨르-2-일
255	티엔-2-일

[0527]

[0528] 하기 화합물이 기재된다:

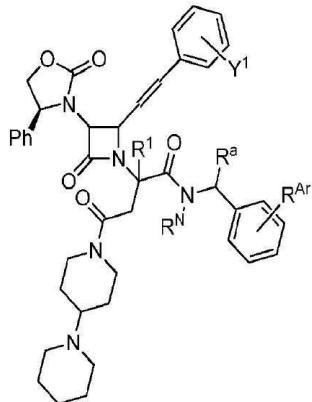


[0529]

실시예	R <sup>10</sup>	입체화학	A	A'
258	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-사이클로헵틸피페라진-1-일
259	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-1-일아미노	4-(테트라하이드로티오피란-4-일)피페라진-1-일
260	Ph	(3R,4S)	3-CF <sub>3</sub> -벤질아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일
261	Ph	(3S,4R)	4-페닐피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
262	Ph	(3S,4R)	4-(2-사이클로헥실에틸)피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
263	Ph	(3S,4R)	4-(피리드-2-일)피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
264	Ph	(3S,4R)	4-(2-티엔-2-일에틸)피페라진-1-일	3-F-5-CF <sub>3</sub> -벤질아미노
265	3-C1-Ph	(3S,4R)	(R)-α-메틸벤질아미노	4-사이클로헥실피페라진-1-일

[0530]

[0531] 하기 화합물이 기재된다:



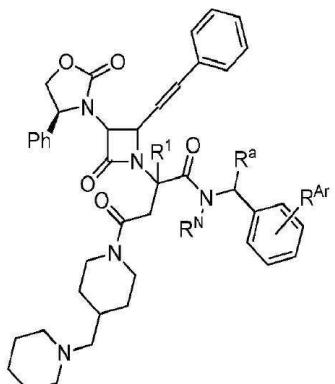
[0532]

실시예	Y1	RN	Ra	RAr
559	3-C1	H	(R)-Me	H
594	4-OH	H	(R)-Me	H
597	3-NO <sub>2</sub>	H	(R)-Me	H
600	3-NH <sub>2</sub>	H	(R)-Me	H
606	3-Br	H	(R)-Me	H
633	3-F	H	(R)-Me	H
778	3-Me	H	(R)-Me	H
623	H	H	(R)-CF <sub>3</sub>	H
626	H	H	(S)-CF <sub>3</sub>	H
682	H	H	H	2-Br
677	H	H	H	2-F
617	3-Br	Me	H	3-CF <sub>3</sub>

[0533]

[0534]

하기 화합물이 기재된다:



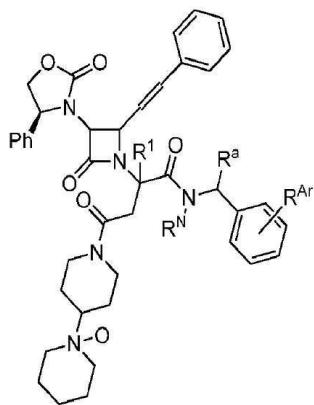
[0535]

실시예	RN	Ra	RAR
599	Me	H	3-CF3
601	H	(R)-Me	H

[0536]

[0537]

하기 화합물이 기재된다:



[0538]

실시예	RN	Ra	RAR
670	Me	H	3-CF3
672	H	(R)-Me	H

[0539]

[0540]

하기 표는 FAB<sup>+</sup>를 사용한 질량 스펙트럼 분석에 의해서 상응하는 (M+H)<sup>+</sup> 모 이온을 관찰함으로써 추가로 특징규명된 선택된 화합물을 예시한다.

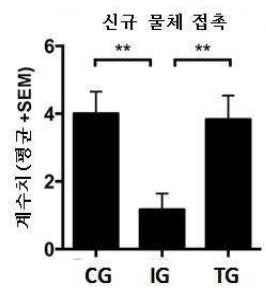
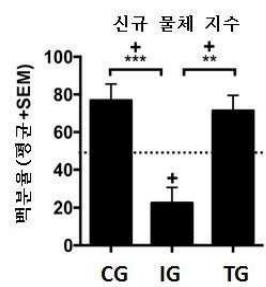
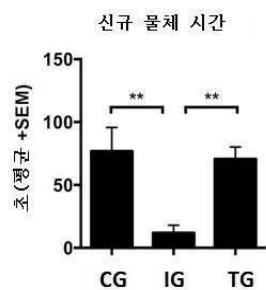
실시예	(m+H) <sup>+</sup> /z
37	744
38	766
39	766
40	718
41	704
42	744
42A	772
44	758
63	780
85	766
86A	786
86C	758
88	772
91	759
95	780
96	824
104	732
110	772
111	800
112	803
120	786
120A	800
120B	732
120E	788
132B	758
133	758
134A	786
134C	780
134H	772
136	794
137	746
138	732
139	772
174	772
175	772
176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

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

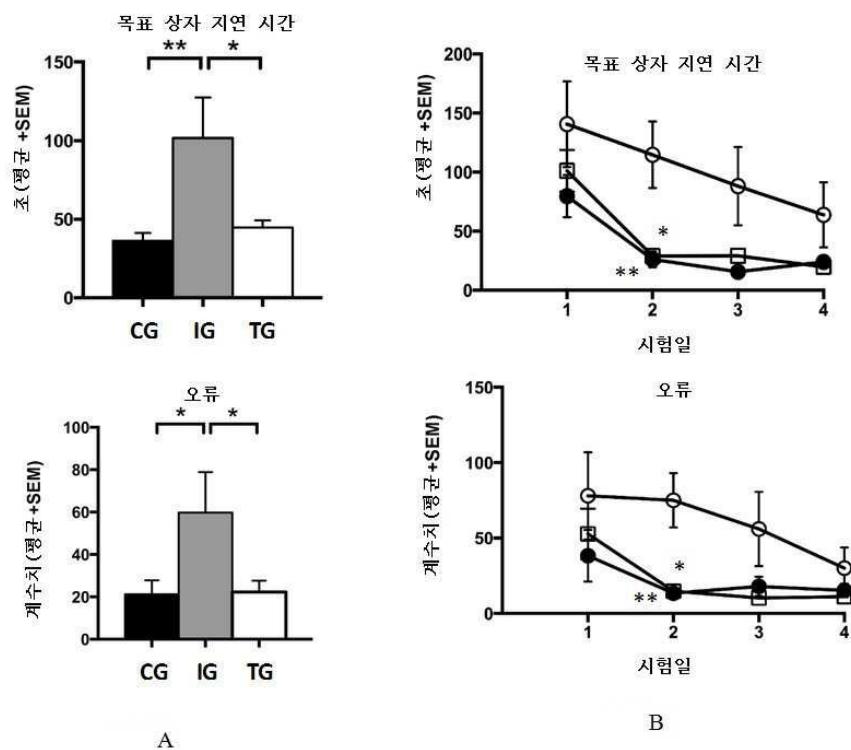
[0541]

## 도면

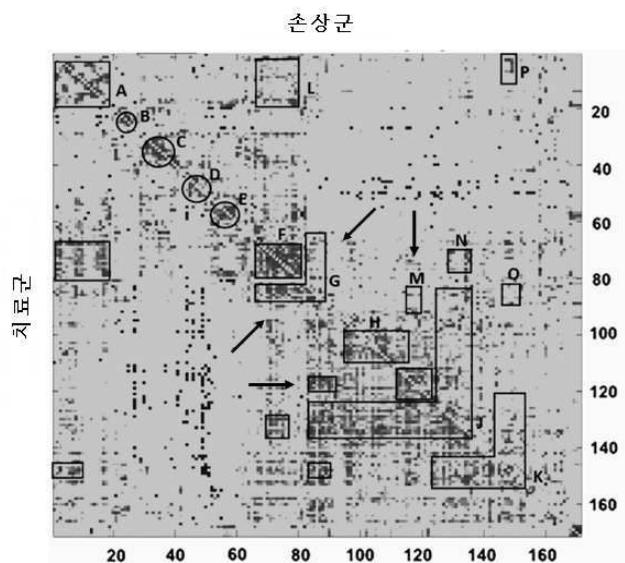
## 도면1



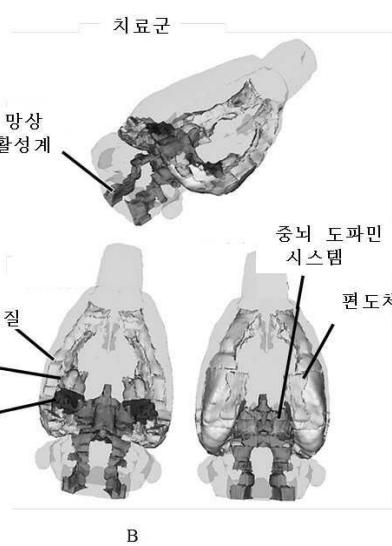
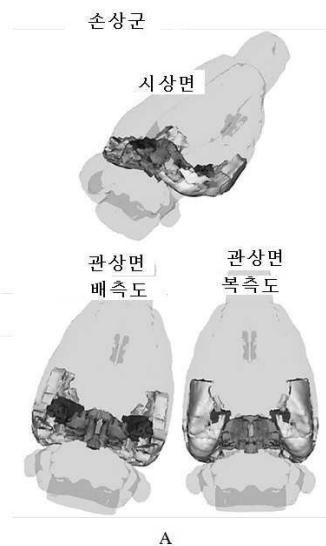
## 도면2



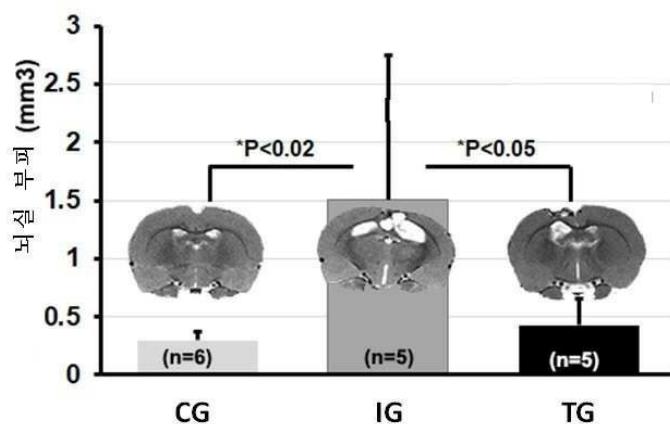
## 도면3



## 도면4



## 도면5



도면6

