



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월11일
(11) 등록번호 10-1999195
(24) 등록일자 2019년07월05일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 237/22 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07C 311/06 (2006.01) C07C 311/19 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01) C07K 5/06 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7003202</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년07월06일
심사청구일자 2017년07월05일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년02월06일</p> <p>(65) 공개번호 10-2014-0074275</p> <p>(43) 공개일자 2014년06월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2012/051588</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/005045
국제공개일자 2013년01월10일</p> <p>(30) 우선권주장
1111682.9 2011년07월07일 영국(GB)
61/505,305 2011년07월07일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
US20100022781 A1
US20060148901 A1</p> | <p>(73) 특허권자
칼비스타 파마슈티컬즈 리미티드
영국 에스피4 0비에프 윌트셔 포턴 다운 바이브룩
로드 포턴 사이언스 파크</p> <p>(72) 발명자
에반스 데이비드 마이클
영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 테트리큐스 사이
언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬즈 내
데이비 레베카 루이즈
영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 테트리큐스 사이
언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬즈 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|---|--|

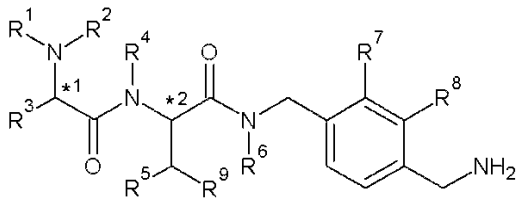
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **혈장 칼리크레인의 저해제로서의 벤질아민 유도체**

(57) 요약

본 발명은, R¹ 내지 R⁹이 본원에 정의된 바와 같이 정의되는 식 (I)의 화합물; 상기 화합물을 포함하는 조성물; 치료에 있어 (예컨대, 혈장 칼리크레인 활성이 관여하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 있어) 상기 화합물의 용도; 및 상기 화합물을 이용한 환자의 치료 방법을 제공한다.



(I)

(72) 발명자

에드워즈 한나 조이

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 테트리큐스 사이언스
스 파크 빌딩 227 칼비스타 과마슈티컬즈 내

루커 데이비드 필립

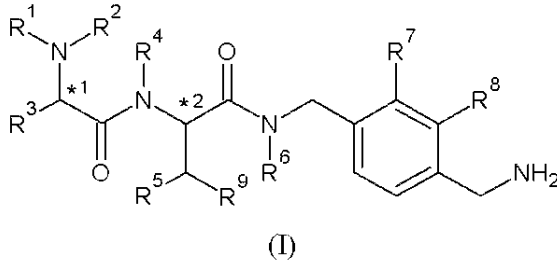
영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 테트리큐스 사이언스
스 파크 빌딩 227 칼비스타 과마슈티컬즈 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물 및 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 혼합물을 포함함), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물:



상기 식 I에서,

R¹은 H, 알킬, -CO알킬, -CO아릴, -CO헤테로아릴, -CO₂알킬, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂알킬, -SO₂아릴, -SO₂(CH₂)_hR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -CO사이클로알킬, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ 및 -CONR¹⁷R¹⁸로부터 선택되고;

R²는 H 및 알킬로부터 선택되고;

R³는 H, 알킬, -(CH₂)_d아릴, -(CH₂)_e헤테로아릴, -(CH₂)_f사이클로알킬, -(CH₂)_g헤테로사이클로알킬, -CH(사이클로알킬)₂, -CH(헤테로사이클로알킬)₂ 및 -(CH₂)₁아릴-O-(CH₂)_m-아릴로부터 선택되고;

R⁴ 및 R⁶는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

R⁵는 H, 알킬, 알콕시 및 OH로부터 선택되거나;

또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 원자와 함께 연결되어 5원 또는 6원 아자사이클로알킬 구조를 형성할 수 있으며;

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;

R⁹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 H 또는 알킬이고;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l 및 m은 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

k는 0, 1, 2 또는 3이고;

*1 및 *2는 키랄 센터를 나타내고;

알킬은 탄소수 10 이하 (C₁-C₁₀)의 선형 포화 탄화수소 또는 탄소수 3-10 (C₃-C₁₀)의 분지형 포화 탄화수소이고;

알킬은 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, 플루오로 및 NR¹¹R¹²으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

사이클로알킬은 탄소수 3-10의 1환식 또는 2환식의 포화 탄화수소이고; 사이클로알킬은 선택적으로 아릴기에 융합될 수 있거나; 또는 사이클로알킬은 아다만틸이고;

헤테로사이클로알킬은 C-연결된 또는 N-연결된 3 내지 10원의 포화된, 1환식 또는 2환식 고리이되, 상기 헤테로

사이클로알킬 고리는 가능한 경우 독립적으로 N, NR¹¹ 및 0로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 이중원자를 포함하며;

알콕시는 탄소수 1-6 (C₁-C₆)의 선형의 0-연결된 탄화수소 또는 탄소수 3-6 (C₃-C₆)의 분지형의 0-연결된 탄화수소이고; 알콕시는 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, 플루오로 및 NR¹¹R¹²으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 아릴은 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃ 및 NR¹¹R¹²로부터 선택적으로 선택되는 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

헤테로아릴은, 가능한 경우, 선택적으로 N, NR¹¹, S 및 O로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 고리 멤버를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원의 1환식 또는 2환식 방향족 고리이고; 헤테로아릴은 독립적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃, NR¹¹R¹² 및 NHR¹⁹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

R¹³은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁴은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

R¹⁵은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

R¹⁶은 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁷은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

R¹⁸은 -(CH₂)_mR²¹이 되, m은 0, 1, 2 또는 3이고, R²¹은 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁹은 -CO알킬, -CO아릴 또는 -CO헤테로아릴임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R⁹이 페닐 및 나프틸로부터 선택되되, 상기 페닐이 독립적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃ 및 NR¹¹R¹²로부터 선택되는 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환가능한 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R⁹이 페닐, 1-나프탈렌, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐 및 4-에톡시페닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

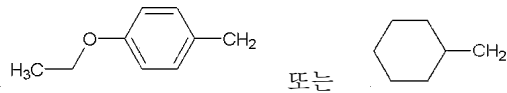
제1항에 있어서, 상기 R¹이 H, -CO아릴, -CO알킬, -CH₂COOH, -SO₂Ph 및 -SO₂CH₃으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R¹이 -CO알킬 및 -CO아릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R³이 하기 화합물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 7

제1항에 있어서, 상기 R⁴ 및 R⁶가 H 및 CH₃로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 키랄 센터 *1에 대한 입체화학적 배위가 R인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 키랄 센터 *2에 대한 입체화학적 배위가 S인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 a가 2이고, b, c, d, e, f, g, h, j, l 및 m이 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

{(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산;

(S)-N-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;

(S)-N-(4-아미노메틸-2-클로로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;

(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-프로피온아미드;

(S)-N-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;

(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-메틸-아미노-3-페닐-프로피온아미드;

{(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸}-메틸-아미노-아세트산;

(S)-N-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-메틸-아미노-3-페닐-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소부티르아미드;

나프탈렌-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페

닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,4-디클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디플루오로-벤즈아미드;

(R)-2-아미노-N-[(1S,2S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드;

(2S,3S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-하이드록시-3-페닐-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

티오펜-3-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

사이클로헥산카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

벤조[b]티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(4-클로로-벤젠설폰닐아미노)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-클로로-벤즈아미드

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;

(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(2-페닐아세틸아미노-아세틸아미노)-프로피오닐아미노]

-3-페닐-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-플루오로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-6-메틸-니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,6-디클로로-니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-5,6-디클로로-니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,3,6-트리플루오로-이소니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드;

2,4-디메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

2-메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

4-메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

푸란-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메톡시-이소니코틴아미드;

3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-프로폭시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에

틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]

-이소니코틴아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;

이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(1H-인돌-3-일)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(2-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;

3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-

(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-벤즈아미드;

3,5-디메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드;

및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

나프탈렌-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,4-디클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디플루오로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

티오펜-3-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

사이클로헥산카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(4-클로로-벤젠설폰닐아미노)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-클로로-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-플루오로-벤즈아미드;

3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-프로폭시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;

피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;

티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(1H-인돌-3-일)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;

및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 화합물이 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 또는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는,

혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물로서,

상기 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애가 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신장병, 심근병증, 신경병증, 염증성 장질환, 관절염, 염증, 패혈성 쇼크, 저혈압, 암, 성인의 호흡곤란 증후군, 범발성 혈관내 응혈 (disseminated intravascular coagulation), 심폐 우회술 및 수술 후 출혈로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애가 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성 (retinal vascular permeability)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 벤질아민 유도체, 상기 유도체를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 발명의 벤질아민 유도체는 혈장 칼리크레인의 저해제로서, 다양한 치료학적 용도, 특히 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성의 치료 용도를 가진다.

[0003] 혈장 칼리크레인은 키노젠으로부터 키닌을 방출시킬 수 있는 트립신 유사 세린 프로테아제이다 (K. D. Bhoola *et al.*, "kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant *et al.*, "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola *et al.*, *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1; 및 D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665-677). 이것은 케스케이이드에서의 역할이 브라디키닌의 분리나 효소적 절단에 참여하는 것은 아니지만, 선천적인 혈액 응고 케스케이이드를 구성하는 필수 구성원이다. 혈장 프리칼리크레인은 단일 유전자에 의해 코딩되며, 간에서 합성된다. 이것은 고분자량의 키노젠에 결합된 헤테로다имер 콤플렉스로서 혈장에서 순환하는 불활성의 혈장 프리칼리크레인 형태로 간세포에서 분비되며, 활성화되어 활성형의 혈장 칼리크레인이 된다. 키닌은 G 단백질-결합된 수용체를 통해 작용하는 강력한 염증 매개체이며, 키닌의 길항제 (예, 브라디키닌 길항제)가 다양한 장애를 치료하기 위한 강력한 치료학적 제제로서 이미 연구된 바 있다. (F. Marceau and D. Regoli, *Nature Rev.*, *Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852).

[0004] 혈장 칼리크레인은 다수의 염증성 장애에 작용하는 것으로 생각된다. 혈장 칼리크레인의 주된 저해제는 세르핀 C1 에스테라제이다. C1 에스테라제 저해제에 유전적인 결함이 있는 환자는 유전성 혈관부종 (HAE)을 앓게 되며, 그로 인해 얼굴, 손, 목, 위장관 및 생식기에 반복적으로 부종이 발생하게 된다. 급성 발병기에 생긴 물집에는 고분자량의 키노젠을 절단하는 혈장 칼리크레인이 다량으로 함유되어 있으며, 브라디키닌을 방출시켜 혈관 투과성을 증가시킨다. 거대 단백질 혈장 칼리크레인 저해제를 이용한 치료가 혈관 투과성 증가를 야기하는 브라디키닌의 방출을 방지함으로써 HAE를 효과적으로 치료하는 것으로 입증되었다 (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention

of blood loss in on-pump cardi thoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

[0005] 혈장 칼리크레인-키닌 시스템은 진행성 당뇨병성 황반 부종을 앓고 있는 환자들에서 비정상적으로 현저한 편이다. 최근에는, 혈장 칼리크레인이 당뇨병 랫에서 망막 혈관의 기능 장애에 기여하는 것으로 발표되었다 (A. Clermont *et al.* "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). 아울러, 혈장 칼리크레인 저해제인 ASP-440의 투여시, 당뇨병 랫에서 망막 혈관 투과성과 망막 혈류 이상이 모두 완화되었다. 즉, 혈장 칼리크레인 저해제는 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종으로 인한 망막 혈관 투과성을 완화하기 위한 치료제로서 유용할 것으로 기대되었다.

[0006] 합성한 소분자 혈장 칼리크레인 저해제들이 기존에 예를 들어, Garrett *et al.* ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher *et al.* ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" W003/076458), Szelke *et al.* ("Kininogenase inhibitors" W092/04371), D. M. Evans *et al.* (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke *et al.* ("Kininogen inhibitors" W095/07921), Antonsson *et al.* ("New peptides derivatives" W094/29335), J. Sturzbecher *et al.* (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, p1929-34 (1994)), Kettner *et al.* (US 5,187,157), N. Teno *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young *et al.* ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada *et al.* ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.* ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" W008/049595), Zhang *et al.* ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry 2*, p545-553 (2006)), Sinha *et al.* ("Inhibitors of plasma kallikrein" W008/016883), 및 Brandl *et al.* ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" W02012/017020)에서 개시되었다. 또한, Steinmetzer *et al.* ("serine protease inhibitors" W02012/004678)도 인간 플라스민과 혈장 칼리크레인의 저해제인 고리화된 펩타이드 유사체들을 개시하였다.

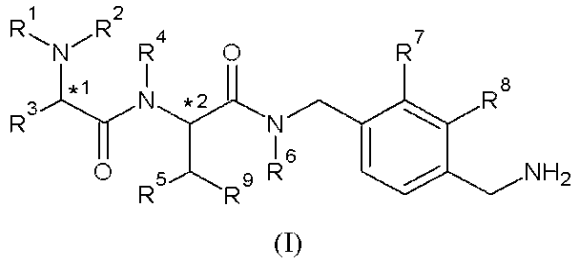
[0007] 현재까지, 소분자 혈장 칼리크레인 합성 저해제가 의학적인 용도로 허가된 적은 없다. 공지된 당해 기술 분야에서 개시된 분자들은 KLK1, 트롬빈 및 기타 세린 프로테아제와 같은 관련 효소에 대한 낮은 선택성과 낮은 경구 이용성 등의 문제점을 가지고 있다. 거대 단백질 혈장 칼리크레인 저해제에는, 에칼란티드 (Ecallantide)에 대해 보고된 바와 같이, 과민 반응 (anaphylactic reaction) 위험성이 존재한다. 이에, 혈장 칼리크레인을 선택적으로 저해하며, 과민 반응을 유도하지 않으며, 경구 이용가능한 화합물이 요구되고 있다. 아울러, 공지된 당해 기술 분야의 분자들은 극성이 높고 이온화 가능한 구아니딘 또는 아미딘 관능기를 특징으로 한다. 이러한 관능기는 장 투과성을 제한함으로써 경구 이용성을 제한할 수 있는 것으로 잘 알려져 있다.

[0008] 모두 혈장 칼리크레인과 관련있는 뇌 출혈, 신증, 심근병증 및 신경병증과 같은 기타 당뇨병 합병증들도 혈장 칼리크레인 저해제의 타겟으로 볼 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 혈장 칼리크레인의 저해제인 벤질아민 시리즈에 관한 것이다. 이들 화합물들은 혈장 칼리크레인에 대한 우수한 선택성을 가지고 있으며, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 유전성 혈관부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신증, 심근병증, 신경병증, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈성 쇼크, 저혈압, 암, 성인의 호흡곤란 증후군, 범발성 혈관내 응혈 (disseminated intravascular coagulation), 심폐 우회술 및 수술 후 출혈을 치료하는데 잠재적으로 유용하다. 아울러, 본 발명은 상기 저해제의 약학 조성물, 치료학적 제제로서의 화합물의 용도, 및 이들 조성물을 이용한 치료 방법에 관한 것이다.

[0010] 일 측면에서, 본 발명은 식 I의 화합물, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상이성질체, 부분 입체이성질체 및 이들의 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 혼합물 포함), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:

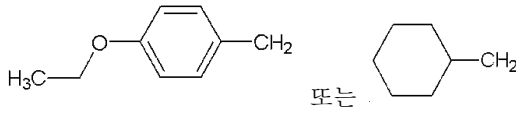


- [0011]
- [0012] 상기 식에서:
- [0013] R¹은 H, 알킬, -CO알킬, -CO아릴, -CO헤테로아릴, -CO₂알킬, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂알킬, -SO₂아릴, -SO₂(CH₂)_hR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -CO사이클로알킬, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ 및 -CONR¹⁷R¹⁸로부터 선택되고;
- [0014] R²는 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0015] R³는 H, 알킬, -(CH₂)_d아릴, -(CH₂)_e헤테로아릴, -(CH₂)_f사이클로알킬, -(CH₂)_g헤테로사이클로알킬, -CH(사이클로알킬)₂, -CH(헤테로사이클로알킬)₂ 및 -(CH₂)₁아릴-O-(CH₂)_m-아릴로부터 선택되고;
- [0016] R⁴ 및 R⁶는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0017] R⁵는 H, 알킬, 알콕시 및 OH로부터 선택되거나;
- [0018] 또는, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 원자와 함께 연결되어 5원 또는 6원 아자사이클로알킬 구조를 형성할 수 있으며;
- [0019] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;
- [0020] R⁹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0021] R¹⁰은 H 또는 알킬이고;
- [0022] a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l 및 m은 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [0023] k는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0024] *1 및 *2는 키랄 센터를 나타내고;
- [0025] 알킬은 탄소수 10 이하의 선형 포화 탄화수소 (C₁-C₁₀) 또는 탄소수 3-10의 분지형 포화 탄화수소 (C₃-C₁₀)이고; 알킬은 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, 플루오로 및 NR¹¹R¹²로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0026] 사이클로알킬은 탄소수 3-10의 1환식 또는 2환식의 포화 탄화수소이고; 사이클로알킬은 선택적으로 아릴기와 융합될 수 있거나; 또는 사이클로알킬은 아다만틸 (adamantyl)이고;
- [0027] 헤테로사이클로알킬은 C-연결된 또는 N-연결된 3 내지 10원의 포화된, 1환식 또는 2환식 고리이되, 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 가능한 경우 독립적으로 N, NR¹¹ 및 O로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 이종원자를 포함하며;
- [0028] 알콕시는 탄소수 1-6 (C₁-C₆)의 선형의 O-연결된 탄화수소 또는 탄소수 3-6 (C₃-C₆)의 분지형의 O-연결된 탄화수소이고; 알콕시는 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, 플루오로 및 NR¹¹R¹²으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

- [0029] 아틸은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 아틸은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃ 및 NR^{11,12}로부터 선택되는 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0030] 헤테로아틸은, 가능한 경우, 선택적으로 N, NR¹¹, S 및 O로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 고리 멤버를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원의 1환식 또는 2환식 방향족 고리이고; 헤테로아틸은 독립적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃, NR^{11,12} 및 NHR¹⁹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0031] R¹¹ 및 R¹²은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0032] R¹³은 아틸 또는 헤테로아틸이고;
- [0033] R¹⁴은 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;
- [0034] R¹⁵은 H, 알킬, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;
- [0035] R¹⁶은 H, 아틸 또는 헤테로아틸이고;
- [0036] R¹⁷은 H, 알킬, 아틸, 헤테로아틸 또는 헤테로사이클로알킬이고;
- [0037] R¹⁸은 -(CH₂)_mR²¹이되, m은 0, 1, 2 또는 3이고, R²¹은 H, 아틸 또는 헤테로아틸이고;
- [0038] R¹⁹은 -CO알킬, -CO아틸 또는 -CO헤테로아틸이다.
- [0039] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 정의된 식 (I)의 화합물의 프로드럭, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 정의된 식 (I)의 화합물의 N-산화물, 이의 프로드럭 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0041] 본 발명의 일부 화합물들은 용매화된 형태, 예컨대 수화된 형태 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있을 것으로 이해될 것이다. 본 발명은 이러한 용매화된 모든 형태를 포괄하는 것으로 이해된다.
- [0042] 일 측면에서, 본 발명은 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물의 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체 이성질체 (거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 라세믹 및 스칼레틱 혼합물 포함), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:
- [0043] R¹은 H, 알킬, -CO알킬, -CO아틸, -CO헤테로아틸, -CO₂알킬, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂알킬 및 -SO₂아틸로부터 선택되고;
- [0044] R²는 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0045] R³는 H, 알킬, -(CH₂)_d아틸, -(CH₂)_e헤테로아틸, -(CH₂)_f사이클로알킬, -(CH₂)_g헤테로사이클로알킬, -CH(사이클로알킬)₂ 및 -CH(헤테로사이클로알킬)₂로부터 선택되고;
- [0046] R⁴ 및 R⁶는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0047] R⁵는 H, 알킬, 알콕시 및 OH로부터 선택되거나;
- [0048] 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 원자와 함께 연결되어 5원 또는 6원 아자사이클로알킬 구조를 형성할 수 있으며;
- [0049] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN 및 할로로부터 선택되고;

- [0050] R^9 은 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0051] R^{10} 은 H 또는 알킬이고;
- [0052] a, b, c, d, e, f 및 g는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [0053] *1 및 *2는 키랄 센터를 나타내고;
- [0054] 알킬은 탄소수 10 이하 (C_1-C_{10})의 선형 포화 탄화수소 또는 탄소수 3-10 (C_3-C_{10})의 분지형 포화 탄화수소이고; 알킬은 (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_1-C_6)알콕시, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, 플루오로 및 $NR^{11}R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0055] 사이클로알킬은 탄소수 3-10의 1환식 또는 2환식의 포화 탄화수소이고; 사이클로알킬은 선택적으로 아릴기에 융합될 수 있으며;
- [0056] 헤테로사이클로알킬은 C-연결된 또는 N-연결된 3 내지 10원의 포화된, 1환식 또는 2환식 고리이되, 상기 헤테로 사이클로알킬 고리는 가능한 경우 독립적으로 N, NR^{11} 및 O로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 이종원자를 포함하며;
- [0057] 알콕시는 탄소수 1-6 (C_1-C_6)의 선형의 O-연결된 탄화수소 또는 탄소수 3-6 (C_3-C_6)의 분지형의 O-연결된 탄화수소이고; 알콕시는 (C_3-C_{10})사이클로알킬, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, 플루오로 및 $NR^{11}R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0058] 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 아릴은 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, $COOR^{11}$, CF_3 및 $NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택적으로 선택되는 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0059] 헤테로아릴은, 가능한 경우, 선택적으로 N, NR^{11} , S 및 O로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 고리 멤버를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원의 1환식 또는 2환식 방향족 고리이고; 헤테로아릴은 독립적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, $COOR^{11}$, CF_3 및 $NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0060] R^{11} 및 R^{12} 은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택됨.
- [0061] 다른 측면에서, 본 발명은 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체 이성질체 (거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 라세믹 및 스칼레믹 혼합물 포함), 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 포함한다:
- [0062] R^1 은 H, 알킬, -CO알킬, -CO아릴, -CO₂알킬, -CH₂CH₂OH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂알킬 및 -SO₂아릴로부터 선택되고;
- [0063] R^2 는 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0064] R^3 는 알킬, -CH₂아릴, -CH₂사이클로알킬 및 -CH(사이클로알킬)₂로부터 선택되고;
- [0065] R^4 및 R^6 는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;
- [0066] R^5 는 H, 알킬, 및 OH로부터 선택되거나;
- [0067] 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께 연결되어 5원 또는 6원 아자사이클로알킬 구조를 형성할 수 있으며;
- [0068] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, F 및 Cl로부터 선택되고;
- [0069] R^9 은 아릴이고;

- [0070] R^{10} 은 H 또는 알킬이고;
- [0071] *1 및 *2는 키랄 센터를 나타내고;
- [0072] 알킬은 탄소수 최대 6의 선형의 포화 탄화수소 (C_1-C_6) 또는 탄소수 3-6의 분지형의 포화 탄화수소 (C_3-C_6)이고; 알킬은 (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_1-C_6)알콕시, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, 플루오로 및 $NR^{11}R^{12}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0073] 사이클로알킬은 탄소수 3-10의 1환식 또는 2환식의 포화 탄화수소이고;
- [0074] 알콕시는 탄소수 1-6의 선형의 0-연결된 탄화수소 (C_1-C_6) 또는 탄소수 3-6의 분지형의 0-연결된 탄화수소이고 (C_3-C_6); 알콕시는 (C_3-C_{10})사이클로알킬, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, 플루오로 및 $NR^{11}R^{12}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0075] 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 아릴은 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, $COOR^{11}$, CF_3 및 $NR^{11}R^{12}$ 으로부터 선택적으로 선택되는 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0076] R^{11} 및 R^{12} 은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택됨.
- [0077] 또한, 본 발명은 아래 측면들과 이들의 조합을 포함한다:
- [0078] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 H, 알킬, -CO알킬, -CO아릴, $-(CH_2)_aOH$, $-(CH_2)_bCOOR^{10}$, $-(CH_2)_cCONH_2$, -SO₂알킬 및 -SO₂아릴로부터 선택된다.
- [0079] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 H, 알킬, -CO알킬, -CO아릴, $-(CH_2)_aOH$, $-CH_2COOR^{10}$, $-CH_2CONH_2$, -SO₂알킬 및 -SO₂아릴로부터 선택되고; a는 1 또는 2이다.
- [0080] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 H, -CO아릴, -CO알킬, -CH₂COOH, -SO₂Ph 및 -SO₂CH₃로부터 선택된다.
- [0081] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 H, -CO에틸, 메틸, 메틸설포닐, -CO페닐, 페닐설포닐, -CH₂COOH, -CO-ⁱ프로필, 프로필, -CH₂COOCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂OH 및 -CONa프틸로부터 선택된다.
- [0082] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 -CO알킬 및 -CO페닐로부터 선택된다.
- [0083] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 H, -CO아릴, CO헤테로아릴, -CO알킬, -CH₂COOH, -SO₂Ph 및 -SO₂CH₃로부터 선택된다.
- [0084] 본 발명의 일 측면에서, R^1 은 -CO알킬, CO헤테로아릴 및 -CO아릴로부터 선택된다.
- [0085] 본 발명의 일 측면에서, R^2 는 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0086] 본 발명의 일 측면에서, R^2 는 H이다.
- [0087] 본 발명의 일 측면에서, R^3 는 알킬, $-(CH_2)_d$ 아릴, $-(CH_2)_f$ 사이클로알킬, 및 -CH(사이클로알킬)₂로부터 선택되고; 여기서 d 및 f는 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0088] 본 발명의 일 측면에서, R^3 는 알킬, -CH₂아릴, -CH₂사이클로알킬, 및 -CH(사이클로알킬)₂로부터 선택된다.
- [0089] 본 발명의 일 측면에서, R^3 는 -CH₂아릴, -CH₂사이클로알킬, 및 -CH(사이클로알킬)₂로부터 선택된다.
- [0090] 본 발명의 일 측면에서, R^3 는 하기로부터 선택된다:



- [0091]
- [0092] 본 발명의 일 측면에서, R⁴는 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0093] 본 발명의 일 측면에서, R⁴는 H이다.
- [0094] 본 발명의 일 측면에서, R⁵는 H, 알킬 및 OH로부터 선택된다.
- [0095] 본 발명의 일 측면에서, R⁵는 H 및 OH로부터 선택된다.
- [0096] 본 발명의 일 측면에서, R⁵는 H이다.
- [0097] 본 발명의 일 측면에서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 원자와 함께 연결되어 피롤리딘 모이어티를 형성한다.
- [0098] 본 발명의 일 측면에서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 원자와 함께 연결되어 피페리딘 모이어티를 형성한다.
- [0099] 본 발명의 일 측면에서, R⁶는 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0100] 본 발명의 일 측면에서, R⁶는 H이다.
- [0101] 본 발명의 일 측면에서, R⁷은 H, 메틸 및 할로로부터 선택된다.
- [0102] 본 발명의 일 측면에서, R⁷은 H, F 및 Cl로부터 선택된다.
- [0103] 본 발명의 일 측면에서, R⁷은 H이다.
- [0104] 본 발명의 일 측면에서, R⁸은 H, 메틸 및 할로로부터 선택된다.
- [0105] 본 발명의 일 측면에서, R⁸은 H, F 및 Cl로부터 선택된다.
- [0106] 본 발명의 일 측면에서, R⁸은 H 및 F로부터 선택된다.
- [0107] 본 발명의 일 측면에서, R⁸은 H이다.
- [0108] 본 발명의 일 측면에서, R⁹은 아릴이다.
- [0109] 본 발명의 일 측면에서, R⁹은 페닐 및 나프틸로부터 선택되되, 여기서 페닐은 독립적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃ 및 NR¹¹R¹²으로부터 선택되는 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0110] 본 발명의 일 측면에서, R⁹은 페닐이되, 여기서 페닐은 독립적으로 알킬, 할로 및 CF₃로부터 선택되는 최대 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 일 측면에서, R⁹은 페닐, 1-나프탈렌, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐 및 4-에톡시페닐로부터 선택된다.
- [0112] 본 발명의 일 측면에서, R⁹은 페닐, 헤테로아릴 및 나프틸로부터 선택되되, 여기서 페닐은 독립적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR¹¹, CF₃ 및 NR¹¹R¹²으로부터 선택되는 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0113] 본 발명의 일 측면에서, R⁹은 페닐, 1-나프탈렌, 3,4-디클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 피리드-3-일, 피리드-2-일, 피리드-4-일, 벤조티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 인돌-3-일 및 티아졸-4일로부터 선택된다.

- [0114] 본 발명의 일 측면에서, R¹⁰은 H 또는 메틸이다.
- [0115] 본 발명의 일 측면에서, 키랄 센터 *1에 대한 입체화학적 배위는 R이다.
- [0116] 본 발명의 일 측면에서, 키랄 센터 *2에 대한 입체화학적 배위는 S이다.
- [0117] 본 발명의 일 측면에서, a는 2이고, b, c, d, e, f 및 g는 1이다.
- [0118] 본 발명의 일 측면에서, a는 2이고, b, c, d, e, f, g, h, j, l 및 m은 1이다.
- [0119] 본 발명의 일 측면에서, k는 0 또는 1이다.
- [0120] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0121] (S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;
- [0122] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0123] {(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산;
- [0124] (S)-N-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;
- [0125] (S)-N-(4-아미노메틸-2-클로로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;
- [0126] (S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-프로피온아미드;
- [0127] (S)-N-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;
- [0128] (S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-메틸-아미노}-3-페닐-프로피온아미드;
- [0129] ({(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸}-메틸-아미노)-아세트산;
- [0130] (S)-N-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-메틸-아미노}-3-페닐-프로피온아미드;
- [0131] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0132] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소부티르아미드;
- [0133] 나프탈렌-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0134] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;
- [0135] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,4-디클로로-벤즈아미드;
- [0136] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- [0137] (R)-2-아미노-N-[(1S,2S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드;
- [0138] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드

드;

- [0139] (2S,3S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-하이드록시-3-페닐-프로피온아미드;
- [0140] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;
- [0141] 티오펜-3-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0142] 티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0143] 사이클로헥산카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0144] 이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0145] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0146] 벤조[b]티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0147] (R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(4-클로로-벤젠설폰닐아미노)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드;
- [0148] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-클로로-벤즈아미드;
- [0149] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-클로로-벤즈아미드
- [0150] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0151] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;
- [0152] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디클로로-벤즈아미드;
- [0153] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;
- [0154] (S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(2-페닐아세틸아미노-아세틸아미노)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드;
- [0155] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-플루오로-벤즈아미드;
- [0156] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-6-메틸-니코틴아미드;
- [0157] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-니코틴아미드;
- [0158] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,6-디클로로-니코틴아미드;
- [0159] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-5,6-디클로

로-니코틴아미드;

- [0160] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,3,6-트리플루오로-이소니코틴아미드;
- [0161] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드;
- [0162] 2,4-디메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0163] 2-메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0164] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0165] 4-메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0166] 푸란-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0167] 3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0168] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메톡시-이소니코틴아미드;
- [0169] 3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0170] 3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0171] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-프로폭시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0172] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0173] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0174] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0175] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0176] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0177] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0178] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0179] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0180] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤

즈아미드;

- [0181] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0182] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0183] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0184] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0185] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0186] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0187] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;
- [0188] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0189] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;
- [0190] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;
- [0191] 티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0192] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;
- [0193] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;
- [0194] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0195] (R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드;
- [0196] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;
- [0197] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0198] 티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0199] (R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드;
- [0200] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;
- [0201] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-

에틸]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드;

- [0202] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;
- [0203] 이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0204] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;
- [0205] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0206] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0207] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(1H-인돌-3-일)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0208] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;
- [0209] 3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0210] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(2-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0211] 3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0212] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0213] 3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0214] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0215] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;
- [0216] 3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0217] 3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0218] 3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0219] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-벤즈아미드;
- [0220] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-벤즈아미드;
- [0221] 3,5-디메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0222] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에

틸]-벤즈아미드;

- [0223] 3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0224] 3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0225] 3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0226] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0227] N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0228] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0229] N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드;
- [0230] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0231] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0232] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0233] 나프탈렌-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0234] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;
- [0235] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,4-디클로로-벤즈아미드;
- [0236] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- [0237] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0238] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0239] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0240] 나프탈렌-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0241] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드;
- [0242] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,4-디클로로-벤즈아미드;
- [0243] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드;
- [0244] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- [0245] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;

- [0246] 티오펜-3-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0247] 티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0248] 사이클로헥산카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0249] 이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0250] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0251] (R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드;
- [0252] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;
- [0253] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디클로로-벤즈아미드;
- [0254] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-클로로-벤즈아미드;
- [0255] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;
- [0256] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-플루오로-벤즈아미드;
- [0257] 3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0258] 3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0259] 3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0260] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-프로폭시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0261] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0262] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0263] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0264] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0265] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0266] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;

- [0267] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0268] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0269] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0270] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0271] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;
- [0272] 피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0273] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드;
- [0274] 티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0275] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드;
- [0276] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0277] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0278] 3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0279] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(1H-인돌-3-일)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드;
- [0280] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드;
- [0281] 3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0282] 3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드;
- [0283] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0284] 치료학적 용도
- [0285] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 혈장 칼리크레인의 강력한 선택적인 저해제이다. 이는 따라서 혈장 칼리크레인의 과다-활성이 원인인 질환 상태를 치료하는데 유용하다.
- [0286] 이에, 본 발명은 의약제에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0287] 또한, 본 발명은 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어 식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0288] 또한, 본 발명은 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.

- [0289] 또한, 본 발명은 식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0290] 일 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애는 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신증, 심근병증, 신경병증, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 폐 혈성 쇼크, 저혈압, 암, 성인의 호흡곤란 증후군, 범발성 혈관내 응혈 (disseminated intravascular coagulation), 심폐 우회술 및 수술 후 출혈을 포함한다.
- [0291] 다른 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 장애는 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성이다.
- [0292] 조합 요법 (Combination Therapy)
- [0293] 본 발명의 화합물은 다른 치료학적 제제와 조합하여 투여할 수 있다. 적합한 조합 요법은, 식 (I)의 화합물과, 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)를 저해하는 물질, 내피 성장 인자 (VEGF), 인테그린 알파5베타, 스테로이드, 혈장 칼리크레인을 저해하는 기타 제제 및 그외 염증 저해제로부터 선택되는 하나 이상의 물질의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료학적 제제에 대한 구체적인 예들은 EP2281885A와 S. Patel in *Retina*, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8에 기술된 것을 포함한다.
- [0294] 조합 요법이 사용되는 경우, 본 발명의 화합물들과 상기 조합 물질들은 동일하거나 다른 약학 조성물에 존재할 수 있으며, 각각, 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0295] 정의
- [0296] 용어 "알킬"은 하기를 비롯한 포화된 탄화수소를 포함한다:
- [0297] - 탄소수 10 이하 (C_1 - C_{10}), 탄소수 최대 6 (C_1 - C_6), 또는 탄소수 최대 4 (C_1 - C_4)의 선형 기. 이러한 알킬기의 예로는 C_1 - 메틸, C_2 - 에틸, C_3 - 프로필 및 C_4 - n-부틸이 있으나, 이로 한정되지 않는다.
- [0298] - 탄소수 3-6 (C_3 - C_{10}), 탄소수 최대 7 (C_3 - C_7) 또는 탄소수 최대 4 (C_3 - C_4)의 분지형 기. 이러한 알킬기의 예로는 C_3 - 이소-프로필, C_4 - sec-부틸, C_4 - 이소-부틸, C_4 - tert-부틸 및 C_5 -네오-펜틸이 있으나, 이로 한정되지 않는다.
- [0299] 상기 언급된 바와 같이 선택적으로 각각 치환된 것.
- [0300] 용어 "알콕시"는 하기를 비롯한 0-연결된 탄화수소를 포함한다:
- [0301] - 탄소수 1-6 (C_1 - C_6) 또는 탄소수 1-4 (C_1 - C_4)의 선형 기. 이러한 알콕시 기의 예로는 C_1 - 메톡시, C_2 - 에톡시, C_3 - n-프로폭시 및 C_4 - n-부톡시가 있으나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0302] - 탄소수 3-6 (C_3 - C_6) 또는 탄소수 3-4 (C_3 - C_4)의 분지형 기. 이러한 알콕시 기의 예로는 C_3 - 이소-프로폭시, C_4 - sec-부톡시 및 tert-부톡시가 있으나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0303] 상기 언급된 바와 같이 선택적으로 각각 치환된 것.
- [0304] 다르게 언급되지 않은 한, 할로는 Cl, F, Br 및 I로부터 선택된다.
- [0305] 사이클로알킬은 상기와 같이 정의된다. 사이클로알킬 기는 탄소수 3-10, 탄소수 4-10, 탄소수 5-10 또는 탄소수 4-6을 포함할 수 있다. 적합한 1환식 사이클로알킬 기의 예로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다. 적합한 2환식 사이클로알킬 기의 예로는 데카하이드로나프탈렌 및 옥타하이드로-1H-인텐을 포함한다. 아릴에 융합되는 경우, 적합한 사이클로알킬 기의 예로는 인다닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함한다.
- [0306] 헤테로사이클로알킬은 전술한 바와 같이 정의된다. 적합한 헤테로사이클로알킬 기의 예로는 옥시라닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, 모르폴리닐, N-메틸모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 아제파닐, 옥사제파닐 및 디아제파닐을 포함한다.
- [0307] 아릴은 전술한 바와 같이 정의된다. 전형적으로, 아릴은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 것이다.

선택적인 치환기는 상기 언급된 것들로부터 선택된다. 적합한 아릴기의 예로는 (각각 전술한 바와 같이 선택적으로 치환된) 페닐 및 나프틸을 포함한다.

- [0308] 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같이 정의된다. 적합한 헤테로아릴 기의 예로는 (선택적으로 전술한 바와 같이 언급된) 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐을 포함한다.
- [0309] 용어 "C-연결된"은, 예를 들어 "C-연결된 헤테로사이클로알킬"에서와 같이, 헤테로사이클로알킬 기가 고리 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0310] 용어 "N-연결된"은, 예를 들어 "N-연결된 헤테로사이클로알킬"에서와 같이, 헤테로사이클로알킬 기가 고리 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0311] 용어 "O-연결된"은, 예를 들어 "O-연결된 탄화수소 잔기"에서와 같이, 탄화수소 잔기가 고리 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0312] -CO알킬 및 -(CH₂)₆COOR¹⁰ 등의 기에서, "-"는 치환기가 분자의 나머지 부분에 결합되는 지점을 표시한다.
- [0313] "약제학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 적절한 경우, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. 예를 들어, (i) 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 기, 예를 들어 카르복시기를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염 또는 유기 아민과의 염, 예컨대, 디에틸아민, *N*-메틸-글루카민, 디에탄올아민 또는 아미노산 (예, 라이신) 등을 포함하며; (ii) 본 발명의 화합물이 아미노기 등의 염기성 기를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 사이트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 포스페이트, 에실레이트, 토실레이트, 벤젠설포네이트, 나프탈렌디설포네이트, 말리에이트, 아디페이트, 푸마레이트, 히푸레이트 (hippurate), 캄포레이트, 시나포에이트 (xinafoate), *p*-아세타미도벤조에이트, 디하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 숙시네이트, 아스코르베이트, 올레이트, 바이설페이트 등을 포함한다.
- [0314] 또한, 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이 형성될 수 있다.
- [0315] 적절한 염에 대한 리뷰로서, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)를 참조한다.
- [0316] "프로드럭"은 대사적 수단 (예, 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 생체내에서 본 발명의 화합물로 변환가능한 화합물을 지칭한다. 프로드럭을 형성하는데 적합한 기들은 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) 및 F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 379에 기술되어 있다.
- [0317] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태와 용매화된 형태 두가지로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물과 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 화학량론적인 함량으로 포함하는 분자 복합체를 기술하는데 사용된다. 용매가 물일 경우, 용어 '수화물'이 사용된다.
- [0318] 본 발명의 화합물이 한가지 이상의 기하학적, 광학적, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 호변이성질체 형태로 존재하는 경우, *cis*-형태 및 *trans*-형태, *E*-형태 및 *Z*-형태, *R*-, *S*- 및 *meso*-형태, 케토- 및 에놀-형태를 비제한적으로 포함한다. 다르게 언급되지 않은 한, 특정 화합물에 대한 언급은 이의 라세믹 및 다른 혼합물을 비롯하여, 이러한 이성질체 형태들을 모두 포함한다. 적절한 경우, 이들 이성질체는 공지된 방법 (예, 크로마토그래피 기법 및 재결정 기법)을 적용하거나 변형시켜 이의 혼합물로부터 분리할 수 있다. 적절한 경우, 이러한 이성질체들은 공지된 방법 (예, 비대칭적인 합성)을 적용하거나 변형시켜 제조할 수 있다.
- [0319] 본 발명의 맥락에서, 본원에서 "치료"라는 언급은 근치적 (curative), 고식적 (palliative) 또는 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다.
- [0320] 일반적인 방법
- [0321] 식 (I)의 화합물은 제안된 증상 처리에 대해 가장 적합한 투약 형태와 투여 경로를 선택하기 위해, 가용성 및 용액 안정성 (pH 전역에 대해), 투과성 등의 생체약리학적 특성에 대해 평가하여야 한다. 이는 단독으로 또는

본 발명의 한가지 이상의 다른 화합물과 조합하여, 또는 한가지 이상의 다른 약물과 조합하여 (또는 이들의 임의의 조합으로서) 투여할 수 있다. 일반적으로, 이는 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합한 제형으로서 투여될 것이다. 용어 '부형제'는 본원에서 제형에 기능성 (즉, 약물 방출 속도 제어) 및/또는 비-기능성 (즉, 가공 보조제 또는 희석제)을 부여할 수 있는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 기술하는데 사용된다. 부형제의 선택은 특별한 투여 방식, 부형제의 가용성 및 안정성 효과 및 투약 형태의 특성 등의 인자에 따라 크게 달라질 것이다.

- [0322] 약제학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제 또는 용액제 등의 고체 또는 액체로서 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물을 전달하는데 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당해 기술 분야의 당업자라면 자명할 것이다. 이러한 조성물과 제조 방법은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)에서 확인할 수 있다.
- [0323] 이에, 본 발명은 약학 조성물 식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0324] 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성 등의 상태를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 환자의 눈 부위에 주사하기 적합한 형태로, 특히 유리체강내 (intravitreal) 주사에 적합한 형태로 투여할 수 있다. 이러한 용도에 적합한 형태는 적합한 수계 비히클 중의 본 발명의 화합물의 살균 용액 형태로 취해질 것으로 예상된다. 조성물은 주치의의 관리 하에 환자에게 투여할 수 있다.
- [0325] 또한, 본 발명의 화합물은 혈류로, 피하 조직으로, 근육으로 또는 내부 장기로 직접 투여할 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개강내, 근육내, 활액내 (intrasynovial) 및 피하를 포함한다. 적합한 비경구 투여 디바이스로는 바늘 (마이크로바늘 포함) 주입기, 바늘이 없는 주입기 및 주입 기법들을 포함한다.
- [0326] 비경구 제형으로는 전형적으로 수계 또는 오일계 용액제를 포함한다. 용액제가 수성인 경우, 당 (비제한적인 예로 글루코스, 만니톨, 소르비톨 등) 등의 부형제, 염, 탄수화물 및 완충화제 (바람직하게는 pH 3-9)는, 일부 경우에, 살균 비-수성 용액으로서, 또는 살균, 발열원이 제거된 물 등의 적정 비히클과 함께 사용되는 건조된 형태로서 보다 적절하게 제형화될 수 있다.
- [0327] 비경구 제형으로는 폴리에스테르 (즉, 폴리락트산, 폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리카프로-락톤, 폴리하이드록시부티레이트), 폴리오르토에스테르 및 폴리무수물 등의 분해성 폴리머로부터 유래된 임플란트를 포함할 수 있다. 이러한 제형은 외과적 절개를 통해 피하 조직, 근육 조직 또는 직접 특정 장기로 투여될 수 있다.
- [0328] 살균 조건에서의, 예컨대 동결 건조에 의한 비경구 제형의 제조는, 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있는 표준 약학 기법을 이용하여 쉽게 달성할 수 있다.
- [0329] 비경구 용액제의 제조에 사용되는 식 (I)의 화합물의 가용성은, 공용매 및/또는 계면활성제, 미셀 구조체 및 또는 사이클로덱스트린 등의 가용성-강화제의 투입 등의 적절한 제형화 기법을 사용함으로써, 높일 수 있다.
- [0330] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여할 수 있다. 경구 투여에는 연하 작용이 참여하여, 화합물이 위장관에 들어가고/들어가거나, 화합물이 입에서 직접 혈류로 들어가는 볼, 혈 또는 설하 투여될 수 있다.
- [0331] 경구 투여에 적합한 제형은 고체 플러그 (solid plug), 고체 미세입자, 반고체 및 액체 (다중상 또는 분산된 시스템), 예를 들어 정제; 멀티- 또는 나노-입자, 액체, 유제 또는 산제를 함유한 연질 또는 경질 캡슐제; 로젠제 (액체-충전된 제형 포함); 츄잉제; 껌제; 신속 분산 투약 형태; 필름제; 질좌약제(ovules); 스프레이제 및 볼/점막부착 패치를 포함한다.
- [0332] 또한, 경구 투여에 적합한 제형은 방출 프로파일이 지연형, 펄스형, 조절형, 지속형 또는 지연 및 지속형일 수 있는 즉시 방출 방식 또는 속도-유지 방식 (rate-sustaining manner) 또는 화합물의 치료학적 효능을 최적화하는 상기한 방식의 변형된 방식으로 본 발명의 화합물을 전달하도록 고안될 수 있다. 속도-유지 방식으로 화합물을 전달하는 방식은 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 방출을 조절하기 위해 상기 화합물과 함께 제형화될 수 있는 느린 방출 폴리머를 포함한다.
- [0333] 속도-유지 폴리머의 예로는 확산 또는 확산과 폴리머 분해의 조합에 의해 화합물을 방출하는데 이용할 수 있는, 분해성 및 비-분해성 폴리머를 포함한다. 속도-유지 폴리머의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐

피롤리돈, 크산툼 검 (xanthum gum), 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

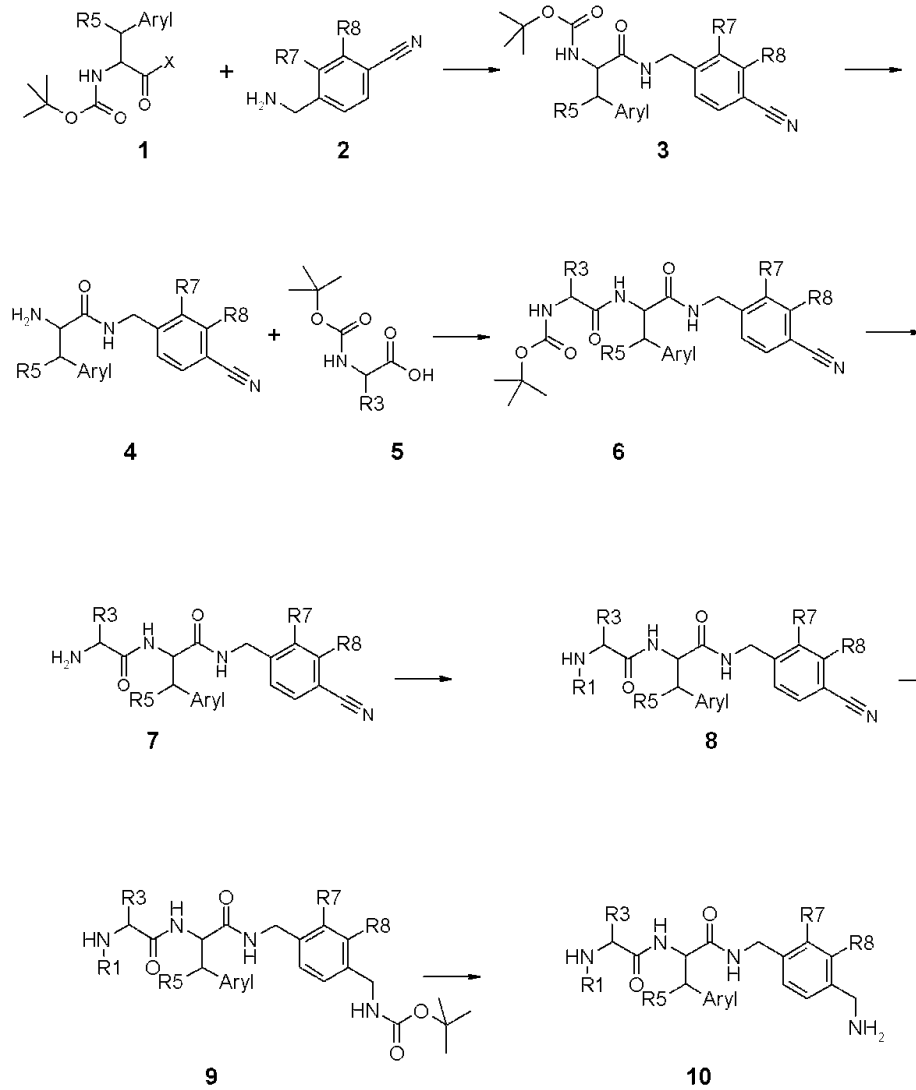
- [0334] 액체 (다중상 및 분산된 시스템 포함) 제형으로는 유제, 용액제, 시럽제 및 엘릭서제를 포함한다. 이들 제형은 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조된) 연질 또는 경질 캡슐제에 충전제로서 제시될 수 있으며, 전형적으로 담체, 예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적정 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 또한, 액체 제형은 예컨대 사세(sachet)로부터 고체의 재구성에 의해 제조할 수 있다.
- [0335] 또한, 본 발명의 화합물은 Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986에 기술된 바와 같이 즉시-용해, 즉시-붕해 투약 형태로 사용할 수 있다.
- [0336] 정제 제형은 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)에 기술되어 있다.
- [0337] 인간 환자에게 투여하기 위한, 본 발명의 화합물의 1일 총 투여량은 물론 투여 방식에 방식에 따라 전형적으로 0.01 mg - 1000 mg, 또는 0.1 mg - 250 mg, 또는 1 mg - 50 mg의 범위이다. 예를 들어, 유리체내 주사에 의해 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 드문 빈도로, 예컨대 1달에 1회로 투여될 것으로 예상된다. 이런 경우, 0.5 mg - 20 mg, 예를 들어, 1 mg - 10 mg의 투여량이 고려된다. 보다 자주, 예를 들어 1일 1회로 투여하는 경우, 0.005 mg - 0.02 mg의 훨씬 적은 용량이 고려된다.
- [0338] 총 투여량은 1회 투여 또는 분할 투여로 투여할 수 있으며, 의사의 재량에 따라 본원에 주어진 전형적인 범위를 벗어날 수도 있다. 이러한 투여량은 체중 약 60 kg - 70 kg의 평균 인간 개체를 기준으로 한다. 의사는 유아 또는 노년층 등의 이러한 범위에서 벗어난 개체에 대해서도 투여량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.
- [0339] 합성 방법
- [0340] 본 발명의 화합물은 아래 반응식과 실시예의 과정에 따라 적절한 물질을 이용하여 제조할 수 있으며, 후술된 구체적인 실시예로 추가로 예시된다. 아울러, 본원에 기재된 공정을 이용함으로써, 당해 기술 분야의 당업자라면 본원에 청구된 본 발명의 범위내에서 추가적인 화합물들을 쉽게 제조할 수 있다. 그러나, 실시예들에 예시된 화합물들은 본 발명으로서 간주되는 유일한 것을 형성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예들은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상세한 내용을 추가로 예시한다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 아래 제조용 공정의 공지된 다양한 조건들과 방법들을 이용하여 이들 화합물을 제조할 수 있음을 쉽게 알 것이다.
- [0341] 본 발명의 화합물은 본원에서 상기에 기술된 바와 같이 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 분리될 수 있다.
- [0342] 화합물의 제조를 유도하는 반응에 원치않은 관여를 방지하기 위해 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 중간산물에서 반응성 관능기 (예, 하이드록시, 아미노, 티오 또는 카르복시)를 보호하는 것이 필수적일 수 있다. 통상적인 보호기, 예를 들어, T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006에 기재된 것을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용하기 적합한 일반적인 아미노 보호기는 tert-부톡시 카르보닐 (Boc)이며, 이는 디클로로메탄 등의 유기 용매 중에 트리플루오로아세트산 또는 염화수소 등의 산으로 처리함으로써 쉽게 제거된다. 다른 예로, 아미노 보호기는 수소 분위기에서 팔라듐 촉매를 이용한 수소화에 의해 제거할 수 있는 벤질옥시카르보닐 (Z) 기, 또는 유기 용매 중의 디에틸아민 또는 피페리딘 등의 2차 유기 아민 용액으로 제거할 수 있는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 기일 수 있다. 카르복시 기는, 전형적으로, 수산화리튬 또는 수산화나트륨 등의 염기의 존재 중에 가수분해에 의해 모두 제거할 수 있는, 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸 등의 에스테르로서 보호된다. 또한, 벤질 보호기는 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화에 의해 제거할 수 있으며, tert-부틸기는 트리플루오로아세트산에 의해 제거할 수 있다. 다른 예로, 트리클로로에틸 에스테르 보호기는 아세트산 중에 아연을 이용하여 제거한다. 본원에 사용하기 적합한 통상적인 하이드록시기 보호기는 메틸 에테르이며, 탈보호 조건은 1-24시간 동안 48% Hbr 수용액에서의 환류 또는 1-24시간 동안 디클로로메탄 중에서 보란 트리브로마이드와의 교반을 포함한다. 다른 예로, 하이드록시 기가 벤질 에테르로서 보호되는 경우, 탈보호 조건은 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화를 포함한다.
- [0343] 일반식 I에 따른 화합물은 통상적인 합성 방법, 예를 들어, 비제한적인 예로서, 반응식 1에 개략적으로 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 전형적인 제1 단계에서, 아민 (2)을 표준 펩타이드 커플링 조건으로, tert-

부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기를 이용하여 적절하게 아민-보호된 활성화된 알과 아미노산 (1)에 융합시킨다. 활성화 기 (X)는 N-하이드록시숙신이미드일 수 있다. 이러한 기의 사용은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. R⁵ 또는 R⁹ (반응식 1에서 '아릴'로서 표시됨)이 아민 또는 카르복실산 등의 반응성 관능기를 가지는 경우, 이 기도 보호될 것이다. 다른 표준적인 펩타이드 커플링 방법은, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린과 같은 유기 염기의 존재 하에, 하이드록시벤조트리아졸 및 수용성 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드, 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸암모늄 헥사플루오로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 브로모-트리스피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트의 존재 중에서의, 아민과 산의 반응을 포함한다. 전형적인 제2 단계에서, 보호기는 기존에 공지된 표준적인 방법을 이용하여 제거한다.

[0344]

반응식 1에 예시된 경로는 추가적인 표준 펩타이드 커플링을 통해 제3 단계로 진행되며, 기존에 공지된 바와 같이 표준 조건을 이용한 Boc 보호기 제거를 통해 제4 단계로 진행된다. 제5 단계에서, 7에서 드러난 아민은 전형적으로 R1 기로 아킬화 또는 아실화될 수 있다. 아실화는 아실 클로라이드, 예컨대 아세틸 클로라이드 또는 벤조일 클로라이드와 같은 아실화제를, 염기, 전형적으로 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 3차 아민 염기의 존재 중에 처리함으로써 수행할 수 있다. 알킬화는 전형적으로 환원성 알킬화에 의해 또는 알킬 할라이드 처리에 의해 수행할 수 있다. 전형적으로, 환원성 알킬화 공정에서, 아민은 메탄올과 같은 적정 용매 중에서 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 아세톡시보로하이드라이드와 같은 적정 환원제의 존재 하에 실온에서 알데하이드 또는 케톤과의 반응을 허용한다. 이렇게 제조되는 니트릴 화합물 (8)은 수소화에 의해 환원될 수 있다. 8에서 10으로의 변환은, 실온에서 메탄올과 같은 적정 용매 중에서 코발트 또는 니켈 클로라이드와 같은 적정 전이 금속의 존재 중에 적정 보로하이드라이드를 이용한 환원 또는 하이드로클로르산과 같은 산의 존재 중에 차콜 상의 팔라듐 등의 적정 촉매의 존재 중에 메탄올과 같은 적정 용매 중에서의 수소화에 의한 니트릴의 직접 환원을 통해, 한 단계로 달성될 수 있다. 다른 예로, *tert*-부톡시카르보닐 (Boc) 보호된 아민 (9)을 분리한 다음 (예로, S. Caddick et al., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 3513에 기술된 방법을 이용함), 앞서 기술된 표준적인 수단에 의해 탈보호하여 아민 (10)을 수득할 수 있다.

[0345] 반응식 1



[0346]

도면의 간단한 설명

[0347] 도 1은 스프레그 다우리 랫에서 CA-I 자극된 RVP에 대한 실시예 3 및 CH-3457 (양성 대조군; 혈장 칼리크레인 저해제)의 저해 효과를 나타낸다.

도 2는 4.2 $\mu\text{g/mL}$ (210ng/eye)을 IVT 투여한 후 실시예 3의 눈 조직 농도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0348] 실시예

[0349] 본 발명은 하기 약어들과 정의들이 사용된 아래 비제한적인 실시예들을 통해 예시된다:

표 16

[0350]

Cha	3-사이클로헥실알라닌
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펍사이드
Et	에틸
EtOAc	에틸 아세테이트
hrs	시간
HOBt	하이드록시벤조트리아졸
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정

Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
min	분
MS	질량 스펙트럼
m/z	질량 대 전하 비율 (모 화합물(of parent), MH+, 다르게 언급되지 않는 한 이온)
NMR	진동수 400 MHz에서 기록하였음
Pet.Ether	끓는 점 60-80°C의 페트롤리움 에테르 분획
Ph	페닐
Phe	페닐알라닌
n-Pr	n-프로필
THF	테트라하이드로푸란
TFA	트리플루오로아세트산

[0351] 모든 반응은 달리 언급되지 않은 한 질소 분위기 하에 수행하였다.

[0352] ¹H NMR 스펙트럼은 중수소 용매를 기준물질로 하여 실온에서 Bruker Avance III (400MHz) 스펙트로미터에서 기록하였다.

[0353] 분자 이온은 Chromolith Speedrod RP-18e 컬럼, 50 x 4.6 mm을 이용하여 11분간 10% → 90%의 0.1% HCO₂H/MeCN 에서 0.1% HCO₂H/H₂O로의 선형 농도 구배로 유속 1.5 mL/min으로 수행하여 LCMS로 수득하였다. 데이터는 Thermofinnigan Surveyor LC 시스템와 조합하여 전자분무 이온화로 Thermofinnigan Surveyor MSQ 질량 스펙트로미터에서 수집하였다.

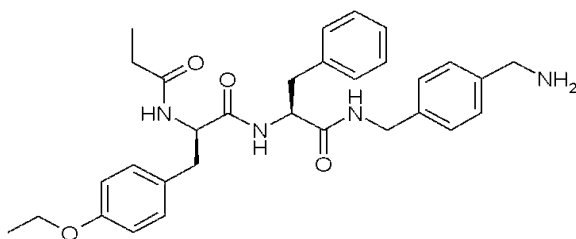
[0354] 화학명은 MDL 정보 시스템의 ISIS 드로우 패키지의 일부로 제공되는 Autonom 소프트웨어를 이용하여 구하였다.

[0355] 산물을 플래시 크로마토그래피로 정제하는 경우, '실리카'는 크로마토그래피의 실리카겔, 0.035 내지 0.070 mm (220 내지 440 mesh) (예, Merck silica gel 60)을 지칭하며, 질소의 적용 압력은 칼럼 용출시 10 이하 p.s.i 로 가압되었다. 역상 분취용 HPLC 정제는 Waters 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 이용하여 전형적으로 유속 20 mL/min으로 Waters 2525 바이너리 농도구배 펌핑 시스템으로 수행하였다.

[0356] 모든 용매들과 시판 시약들은 제공받은 그대로 사용하였다.

[0357] **실시예 1**

[0358] **(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드**



[0359]

[0360] **A. (S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르**

[0361] H-Phe-OMe.HCl (2.3g, 10.7mmol)을 CH₂Cl₂ (100 mL) 및 DMF (10 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. (R)-2-부톡실옥시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 (3.0g, 9.7mmol)을 첨가한 다음 HOBt (1.57g, 11.6mmol)와 트리에틸아민 (2.9g, 29.0mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (2.04g, 10.6mmol)을 그런 후 첨가하였다. 0°C에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 20% Pet.Ether (60-80°C), 80% EtOAc 용출 분획을 조합하여 진공 증발시켜, (S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-

프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르 (4.25g, 9.03mmol, 93%)로 확인되는 무색 오일을 수득하였다.

[0362] $[M+H]^+ = 471.27.$

[0363] **B. (S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온산**

[0364] (S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르 (2.5g, 5.3mmol)를 THF (100 mL)에 용해하였다. 리튬 하이드록사이드 일수화물 (668mg, 15.9mmol) 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하였다. 이 용액을 0.3M KHSO₄ (1x50 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, (S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온산 (2.095g, 4.58mmol, 86%)으로 확인되는 백색 고형물을 수득하였다.

[0365] $[M+H]^+ = 457.25.$

[0366] **C. [(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르**

[0367] 4-(아미노메틸)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (303mg, 1.80mmol)를 CH₂Cl₂ (50 mL) 및 DMF (5 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. (S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온산 (745mg, 1.63mmol)을 첨가한 다음, HOBt (265mg, 1.96mmol) 및 트리에틸아민 (495mg, 4.9mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (344mg, 1.8mmol)를 그런 후 첨가하였다. 0°C에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 용출물 20%Pet.Ether (60-80°C) + 80% EtOAc 분획을 합하고, 진공 증발시켜, [(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (493mg, 0.86mmol, 53%)로 동정되는 무색 오일을 수득하였다.

[0368] $[M+H]^+ = 571.29$

[0369] **D. (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드 하이드로클로라이드**

[0370] [(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (225mg, 0.39mmol)에 4M HCl/디옥산 (50 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 제거하여 (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (200mg, 0.39mmol, 100%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0371] $[M+H]^+ = 471.26$

[0372] **E. (S)-N-(4-시아노-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드**

[0373] (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (200mg, 0.37mol)를 디클로로메탄 (50 mL)에 용해하고, 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (111mg, 1.1mmol)을 첨가한 다음, 프로피오닐 클로라이드 (39mg, 0.40mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 18시간 후, 실온에서 반응 혼합물을 CHCl₃ (50 mL)로 희석하고, 이 용액을 포화 NaHCO₃ (1x20 mL), 물 (1x20 mL), 브린 (1x20 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 2% MeOH + 98% CHCl₃ 용출 분획을 합한 후, 진공 증발시켜, (S)-N-(4-시아노-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (189mg, 0.36mmol, 98%)로 동정되는 무색 오일을 수득하였다.

[0374] $[M+H]^+ = 527.27$

[0375] **F. [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-페**

틸)-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0376] (S)-N-(4-시아노-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (100mg, 0.19mmol)를 메탄올 (50 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (4.5mg, 0.0192mmol)와 디-tert부틸 디카보네이트 (83mg, 0.38mmol)를 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (50mg, 1.33mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온까지 0℃에서 교반하였다. 메탄올을 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 CHCl₃ (70 mL)에 용해하고, 포화 NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 1% MeOH, 99% CHCl₃로 용출시켜, [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (89mg, 0.14mmol, 74%)로 동정되는 무색 오일을 수득하였다.

[0377] [M+H]⁺ = 631.39

G. (S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

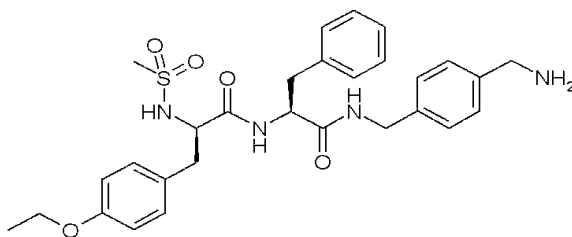
[0379] [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (89mg, 0.13mmol)를 트리플루오로아세트산 (20 mL)에 용해하였다. 이 용액을 1시간 실온에서 교반한 후, 용매를 진공 제거하여, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 Prep HPLC (Sunfire prep C18 OBD 컬럼, 19x250mm, 10 μ)로 정제하였다. 10% 0.1% TFA/MeCN -> 90% 0.1%TFA/H₂O를 20 mL/min로 35분간 사용하여 용출시켰다. 분획을 조합하고, 동결 건조하여, (S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (38mg, 0.056mmol, 42%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다

[0380] [M+H]⁺ = 531.31

[0381] ¹H NMR: (CD₃OD) 1.02 (3H, t, J=7.7Hz), 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.13-2.21 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 4.13 (2H, s), 4.37-4.50 (3H, m), 4.57-4.69 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.24-7.31 (5H, m), 7.41 (2H, d, J= 8.1Hz).

실시예 2

[R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피온아미드



[0384]

A. (R)-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피온아미드

[0386] (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (150mg, 0.30mmol)를 CH₂Cl₂ (20 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (37mg, 0.33mmol)를 첨가한 다음 트리에틸아민 (90mg, 0.89mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (50 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x20 mL), 물 (1x20 mL), 브린 (1x20 mL)으로 세척한 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실

리카)로 정제하고, 2% MeOH + 98% CHCl₃ 용출 분획을 합하고, 진공 증발시켜, (R)-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피온아미드 (110mg, 0.20mmol, 68%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0387] [M+H]⁺ = 549.11

[0388] B. [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0389] (R)-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피온아미드 (110mg, 0.20mmol)를 메탄올 (50 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (4.8mg, 0.02mmol)와 디-tert부틸 디카보네이트 (88mg, 0.4mmol)를 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (53mg, 1.4mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 0°C에서 실온까지 교반하였다. MeOH를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 CHCl₃ (70 mL)에 용해하고, 포화 NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 2% MeOH, 98% CHCl₃로 용출하여, [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (86mg, 0.13mmol, 66%)로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다.

[0390] [M+H]⁺ = 653.23, 675.19 (M+Na).

[0391] C. (R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

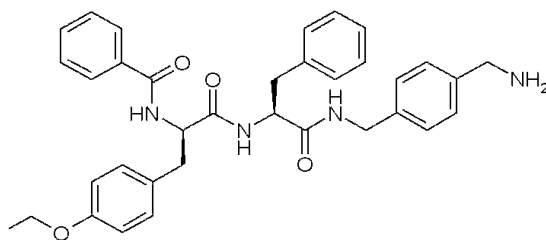
[0392] [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (86mg, 0.13mmol)에 트리플루오로아세트산 (20 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 Prep HPLC (Sunfire prep C18 OBD 컬럼, 19x250mm, 10 μ)로 정제하였다. 10 → 90%의 0.1% TFA/MeCN → 0.1% TFA/H₂O를 35분간 20 mL/min으로 용출시켰다. 분획을 합하고 동결 건조하여, (R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메탄설포닐아미노-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (28mg, 0.042mmol, 32%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0393] [M+H]⁺ = 553.08

[0394] ¹H NMR: (CD₃OD) 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 2.60 (3H, s), 2.69-2.75 (1H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J=13.7, 6.5Hz), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz), 4.13 (3H, m), 4.39 (2H, s), 4.62 (1H, dd, J=8.1, 6.6Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (2H, t, J=6.6Hz), 7.25-7.32 (5H, m), 7.41 (2H, d, J= 8.1Hz).

[0395] **실시예 3**

[0396] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드



[0397]

[0398] A. {(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸}-카르복산 벤질 에스테르

[0399] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 (4.25g, 10.72mmol)를 CH₂Cl₂ (100 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 1-(N-Boc-아미노메틸)-4-(아미노메틸)벤젠

(2.79g, 11.79mmol)을 첨가한 다음, 트리에틸아민 (3.25g, 32.16mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발하여, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 Pet.Ether (60-80°C) 및 EtOAc로 트리투레이션하여, {(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸}-카르복산 벤질 에스테르 (3.88g, 7.49mmol, 70%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0400] [M+H]⁺ = 518.28, 540.32 (M+Na).

[0401] **B. {4-[(S)-2-아미노-3-페닐-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르복산 tert-부틸 에스테르**

[0402] {(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸}-카르복산 벤질 에스테르 (3.66g, 7.08mmol)를 메탄올 (200 mL)에 용해하였다. 이 용액을 대기압 및 실온에서 1시간 동안 10% Pd/C (500mg) 상에서 수소화한 다음, 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 잔류물을 메탄올 (30 mL)로 세척한 후, 여과물을 조합하고, 진공 증발시켜, {4-[(S)-2-아미노-3-페닐-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2.627g, 6.85mmol, 97%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0403] [M+H]⁺ = 384.37

[0404] **C. (R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산**

[0405] (R)-2-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 (4.0g, 12.93mmol)을 디옥산 (150 mL) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하여, (R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 하이드로클로라이드 (3.18g, 12.9mmol, 100%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0406] [M+H]⁺ = 210.18

[0407] **D. (R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산**

[0408] (R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 하이드로클로라이드 (3.17g, 12.9mmol)를 소듐 하이드록사이드 (1.14g, 28.38mmol) 수용액 (100 mL)에 용해하였다. 디옥산 (100 mL) 중의 벤질 클로로포르메이트 (2.64g, 15.48mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 후, 디옥산을 진공 제거하였다. 수계 잔류물을 디에틸 에테르 (1x 100 mL)로 세척하고, 1M HCl로 pH 2로 산성화한 다음, 클로로포름 (2x200 mL)으로 추출하였다. 조합한 추출물을 물 (1x50 mL), 브린 (1x50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, (R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 (4.0g, 11.65mmol, 90%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0409] [M+H]⁺ = 344.20.

[0410] **E. [(R)-1-((S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르복산 벤질 에스테르**

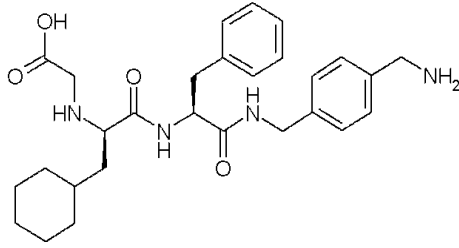
[0411] {4-[(S)-2-아미노-3-페닐-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2.63g, 6.86mmol)를 CH₂Cl₂ (100 mL) 및 DMF (5 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. (R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 (2.59g, 7.54mmol)을 첨가한 다음, HOBt (1.11g, 8.23mmol) 및 트리에틸아민 (2.08g, 20.57mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (1.45g, 7.54mmol)를 그런 후 첨가하였다. 0°C에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x50 mL), 물 (1x50 mL), 브린 (1x50 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 Pet.Ether (60-80°C)로 트리투레이션하여, [(R)-1-((S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르복산 벤질 에스테르 (3.55g, 5.01mmol, 73%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0412] [M+H]⁺ = 709.34.

[0413] **F. [4-((S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질}-카르복산 tert-부틸 에스테르**

- [0414] [(R)-1-((S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일)-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 벤질 에스테르 (3.55g, 5.00mmol)를 메탄올 (200 mL)에 용해하였다. 이 용액을 대기압 및 실온에서 1시간 동안 10% Pd/C (500mg) 상에서 수소화한 다음, 촉매를 셀라이트로 여과 제거하고, 잔류물을 메탄올 (30 mL)로 세척한 후, 조합한 여과물을 진공 증발하여, [4-((S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.8g, 4.87mmol, 97%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0415] [M+H]⁺ = 575.37.
- [0416] **G. [4-((S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르**
- [0417] [4-((S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.45g, 5.99mmol)를 디클로로메탄 (150 mL)에 용해하였다. 벤조일 클로라이드 (1.01g, 7.19mmol)를 첨가한 다음, 트리에틸아민 (1.82g, 17.98mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, CHCl₃ (150 mL)로 희석한 다음, 이 용액을 0.3M KHSO₄ (1x50 mL), 포화 NaHCO₃ (1x50 mL), 물 (1x50 mL), 브린 (1x50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 Pet.Ether (60-80°C) 및 EtOAc로 트리튜레이션하여, [4-((S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.06g, 4.51mmol, 75%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0418] [M+H]⁺ = 679.34.
- [0419] **H. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드**
- [0420] [4-((S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.86g, 4.21mmol)를 디옥산 (150 mL) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 에탄올로부터 석출시켜, N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드 (2.1g, 3.41mmol, 81%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0421] [M+H]⁺ = 579.34
- [0422] ¹H NMR: (CD₃OD), 1.40 (3H, t, J= 6.9 Hz), 2.91-2.99 (3H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 4.02 (2H, q, J= 6.9 Hz), 4.08 (2H, s), 4.41 (1H, d, J= 15.5 Hz), 4.51 (1H, d, J= 15.5 Hz), 4.66-4.69 (2H, m), 6.82 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.25-7.38 (7H, m), 7.44-7.59 (3H, m), 7.72 (2H, d, J= 7.8 Hz).
- [0423] **실시예 3b**
- [0424] **N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드**
- [0425] [4-((S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (10.0g, 14.7mmol)를 실온에서 수소 클로라이드 / 에틸 아세테이트 (3.7M, 250 mL) 중에 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척한 다음 건조하여 고형물 (7.9g)을 수득하였다. 고형물 일부 (0.106g)를 아세트니트릴 (2.1 mL)과 물 (0.32 mL) 혼합물에 현탁하고, 77°C로 가열하였다. 용해가 관찰될 때까지 물 (0.05 mL)을 추가로 연속적으로 혼합물에 첨가하였다. 교반한 혼합물을 그런 후 실온으로 밤새 냉각시켰다. 수득되는 고형물을 여과에 의해 분리하고, 40°C에서 진공 건조하여, N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드 (0.067g, 3.41mmol, 81%)를 수득하였다. ¹H NMR (CD₃OD)이 실시예 3의 단계 H와 동일하였다.
- [0426] **실시예 4**

[0427] {(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산



[0428]

[0429] A. [(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0430] 4-아미노메틸벤조니트릴 하이드로클로라이드 (1.53g, 9.1mmol)를 CH₂Cl₂ (100 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐프로피온산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 (3.00g, 8.3mmol)를 첨가한 다음 트리에틸아민 (2.51g, 25mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 EtOAc/Pet.Ether (60-80℃)로부터 결정화하여, [(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.71g, 7.1mmol, 86%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0431] [M+H]⁺ = 380.13

[0432] B. (S)-2-아미노-N-(4-시아노-벤질)-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드

[0433] [(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.71g, 7.1mmol)에 4M HCl/디옥산 (150 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 제거하여 (S)-2-아미노-N-(4-시아노-벤질)-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (2.24g, 7.1mmol, 99%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0434] [M+H]⁺ = 280.14

[0435] C. {(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0436] (S)-2-아미노-N-(4-시아노-벤질)-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (500mg, 1.58mmol)를 CH₂Cl₂ (30 mL) 및 DMF (3 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. Boc-DCha-OH (473mg, 1.74mmol)를 첨가한 다음, HOBt (257mg, 1.74mmol) 및 트리에틸아민 (481mg, 4.75mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보다이미드 (339mg, 1.74mmol)를 그런 후 첨가하였다. 0℃에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 60% 사이클로헥산 + 40% EtOAc 용출 분획을 합하고, 진공 증발시켜, {(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (799mg, 1.50mmol, 95%)로 동정되는 폼형의 백색 고형물을 수득하였다.

[0437] [M+H]⁺ = 533.18

[0438] D. (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-프로피온아미드 하이드로클로라이드

[0439] {(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (799mg, 1.5mmol)에 4M HCl/디옥산 (50 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 제거하여 (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (703mg, 1.5mmol, 100%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0440] [M+H]⁺ = 433.06

[0441] E. {(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산

tert-부틸 에스테르

[0442] (R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-프로피온아미드 하이드로클로라이드 (290mg, 0.62mmol)를 아세트니트릴 (10 mL)에 용해하였다. tert-부틸브로모아세테이트 (144mg, 0.74mmol)를 첨가한 다음 디이소프로필에틸아민 (160mg, 1.24mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일간 60°C에서 교반한 다음, 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 25% Pet.Ether (60-80°C) + 75% EtOAc 용출 분획을 합하고, 진공 증발시켜, {(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산 tert-부틸 에스테르 (240mg, 0.44mmol, 71%)로 동정되는 무색 오일을 수득하였다.

[0443] [M+H]⁺ = 547.30.

[0444] **F. ((R)-1-[(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르**

[0445] {(R)-1-[(S)-1-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산 tert-부틸 에스테르 (240mg, 0.44mmol)를 메탄올 (25 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (10.4mg, 0.44mmol)와 디-tert부틸 디카보네이트 (192mg, 0.88mmol)를 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (116mg, 3.1mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 0°C에서 실온으로 교반하였다. MeOH을 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 CHCl₃ (70 mL)에 용해하고, 포화 NaHCO₃ (1x30 mL), 물 (1x30 mL), 브린 (1x30 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 40% Pet.Ether (60-80°C) + 60% EtOAc로 용출시켜, ((R)-1-[(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (65mg, 0.10mmol, 23%)로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다.

[0446] [M+H]⁺ = 651.44.

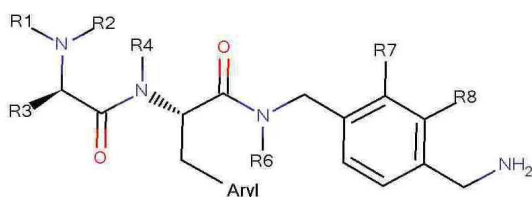
[0447] **G. ((R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노)-아세트산 디트리플루오로아세테이트**

[0448] ((R)-1-[(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (65mg, 0.1mmol)에 트리플루오로아세트산 (4 mL)과 CH₂Cl₂ (2 mL)를 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 Prep HPLC (Sunfire prep C18 OBD 컬럼, 19x250mm, 10 μ)로 정제하였다. 10 → 90%의 0.1% TFA/MeCN → 0.1% TFA/H₂O를 35분간 20 mL/min으로 사용하여 용출시켰다. 분획을 합하고, 동결 건조하여, {(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산 디트리플루오로아세테이트 (46mg, 0.064mmol, 64%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0449] [M+H]⁺ = 495.28

[0450] ¹H NMR: (CD₃OD) 0.78-0.98 (2H, m), 1.10-1.25 (4H, m), 1.53-1.70 (7H, m), 2.97 (1H, dd, J=14.0, 10.5Hz), 3.25 (1H, dd, J=14.1, 5.2Hz), 3.74 (2H, s), 4.01 (1H, dd, J=8.1, 6.1Hz), 4.15 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.76 (1H, dd, J=10.5, 5.2Hz), 7.28-7.38 (7H, m), 7.45 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.83 (1H, t, J= 5.9Hz).

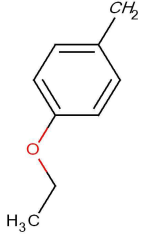
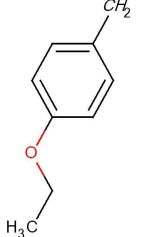
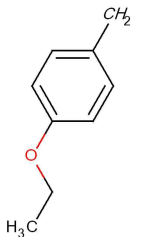
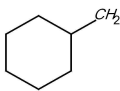
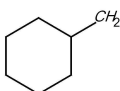
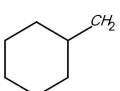
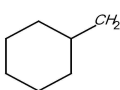
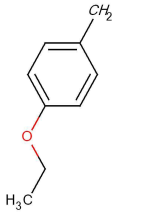
[0451] 표 1-5의 화합물들을 (상기) 실시예 1-4 및 (하기) 199-201에 기술된 바와 같이 합성하였다.

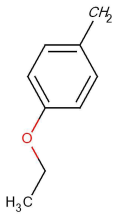
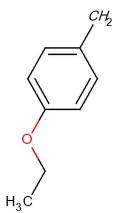
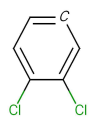
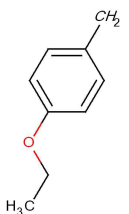
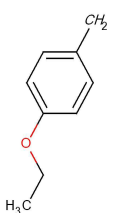
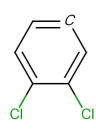
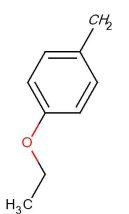
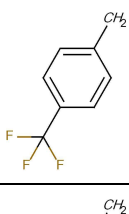
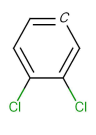
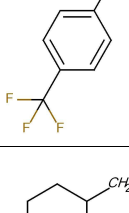
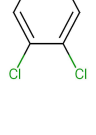
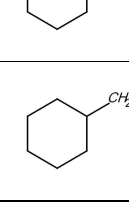
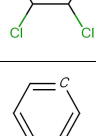




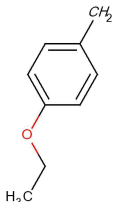
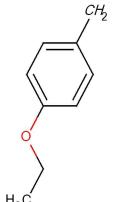
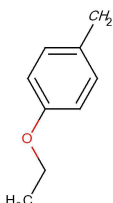
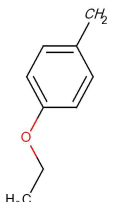
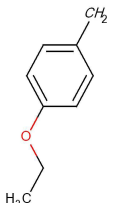
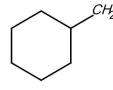
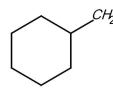
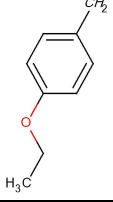
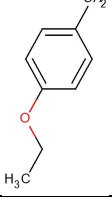
[0452]

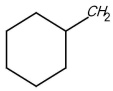
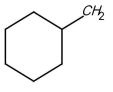
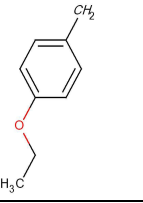
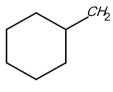
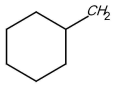
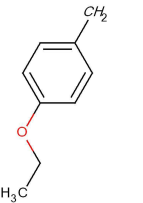
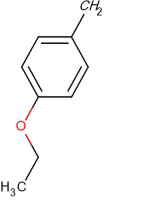
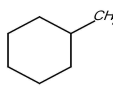
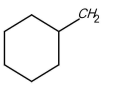
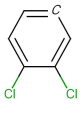
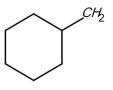
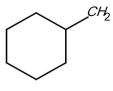
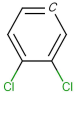
표 1

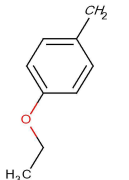
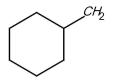
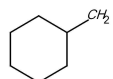
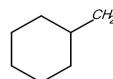
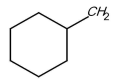
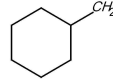
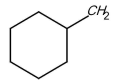
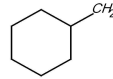
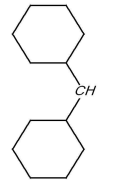
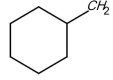
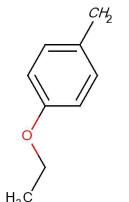
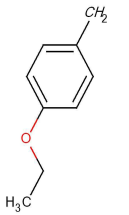
[0453]

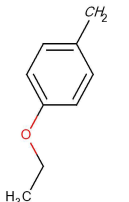
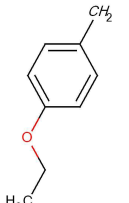
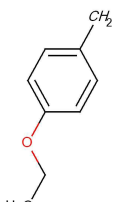
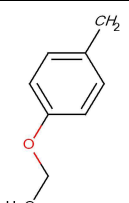
실시예 번호	R1	R2	R3	R4	Aryl	R6	R7	R8	m/z
5	H	H		H	페닐	H	H	H	475.3
6	H	H		H	페닐	H	H	F	493.3
7	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	페닐	H	H	F	549.3
8	H	H		H	페닐	H	H	H	315.2
9	CH ₃	CH ₃		H	페닐	H	H	H	465.3
10	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	페닐	H	H	H	493.2
11	CH ₃ SO ₂	H		H	페닐	H	H	H	515.2
12	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	페닐	H	C1	H	565.1

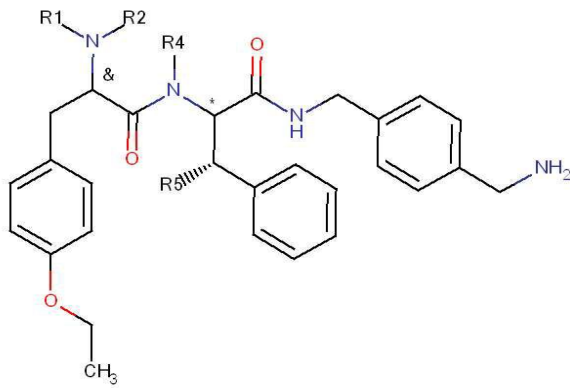
13	CH ₃	CH ₃		H	페닐	H	H	H	503.2
14	H	H		H		H	H	H	543.2 및 545.2
15	PhSO ₂	H		H	페닐	H	H	H	615.2
16	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	599.1 및 601.2
17	HOOCCH ₂	H		H	페닐	H	H	H	533.2
18	H	H		H		H	H	H	567.1 및 569.1
19	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	623.2 및 625.2
20	H	H		H		H	H	H	505.2 및 507.2
21	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	561.2 및 563.2
22	PhCO	H	CH ₃	H	페닐	H	H	H	459.2

23	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	페닐	H	H	C1	565.1
24	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	페닐	CH ₃	H	H	545.3
25	H	H		CH ₃	페닐	H	H	H	489.2
26	CH ₃ CH ₂ CO	H		CH ₃	페닐	H	H	H	545.2
27	CH ₃	H		H	페닐	H	H	H	489.3
28	HOOCCH ₂	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	페닐	H	H	H	455.3
29	HOOCCH ₂	CH ₃		H	페닐	H	H	H	509.3
30	HOOCCH ₂	H		CH ₃	페닐	H	H	H	509.3
31	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃		H	페닐	H	H	H	545.3
32	CH ₃ CH ₂ CO	H		CH ₃	페닐	H	H	F	563.3

33	CH ₃	H		H	페닐	H	H	H	451.4
34	HOOCCH ₂	H		CH ₃	페닐	H	H	F	527.3
35	n-Pr	H		CH ₃	페닐	H	H	H	531.4
36	HOOCCH ₂	H		H	페닐	CH ₃	H	H	509.3
37	n-Pr	H		H	페닐	H	H	H	479.4
38	PhCO	H		CH ₃	페닐	H	H	H	593.3
39	CH ₃ CO	H		CH ₃	페닐	H	H	H	531.3
40	CH ₃	H		H	페닐	H	H	F	469.3
41	CH ₃	H		H		H	H	F	537.2 및 539.2
42	HOOCCH ₂	CH ₃		H	페닐	H	H	F	527.3
43	HOOCCH ₂	CH ₃		H		H	H	F	595.3 및 597.3

44	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}$	H		CH_3	페닐	H	H	H	559.3
45	n-Pr	CH_3		H	페닐	H	H	H	493.4
46	$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2$	H		H	페닐	H	H	H	509.3
47	$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2$	CH_3		H	페닐	H	H	H	523.3
48	NH_2COCH_2	CH_3		H	페닐	H	H	H	508.3
49	HOCH_2CH_2	CH_3		H	페닐	H	H	H	495.4
50	NH_2COCH_2	H		H	페닐	H	H	H	494.3
51	HOCH_2CH_2	H		H	페닐	H	H	H	481.3
52	H	H		H	페닐	H	H	H	519.3
53	n-Pr	n-Pr		H	페닐	H	H	H	521.3
54	1-NaphCO	H		H	페닐	H	H	H	629.3
55	4-C1-PhCO	H		H	페닐	H	H	H	613.3

56	4-CF ₃ -PhCO	H		H	페닐	H	H	H	647.3
57	4-Ph-PhCO	H		H	페닐	H	H	H	655.3
58	2,4-diCl-PhCO	H		H	페닐	H	H	H	647.3
59	3,4-diF-PhCO	H		H	페닐	H	H	H	615.3



[0454]

표 2

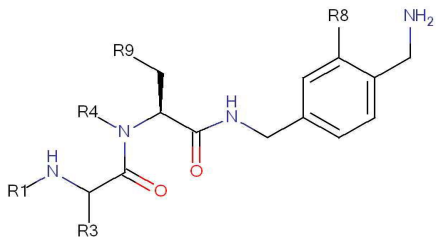
[0455]

실시예 번호	*	&	R1	R2	R4	R5	m/z
60	분리되지만, 검증 안됨	R	H	H	H	OH	491.2
61		R	H	H	H	OH	491.2
62	분리되지만, 검증 안됨	R	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	OH	547.2
63		R	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	OH	547.3
64	분리되지만, 검증 안됨	R	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃ CH ₂	H	559.3
65		R	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃ CH ₂	H	559.3
66	S	S	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃	H	H	545.3

표 3

[0456]

실시예 번호		m/z
67		557.17

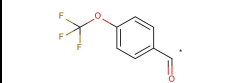
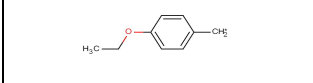
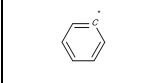
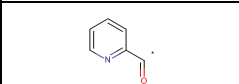
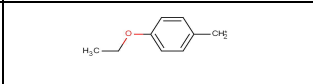
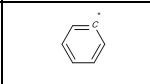
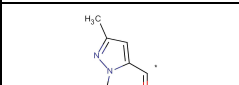
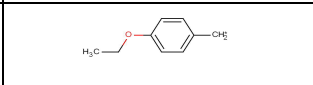
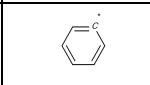
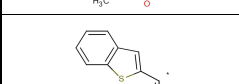
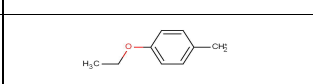
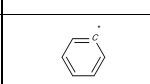
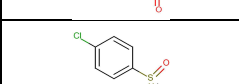
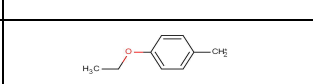
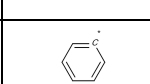
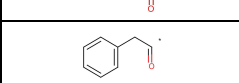
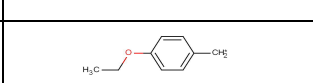
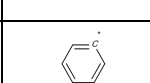
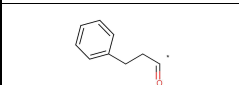
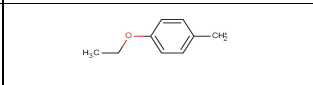
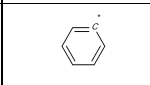
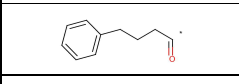
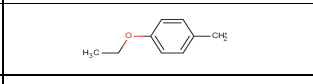
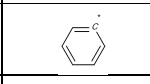
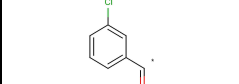
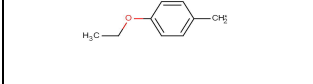
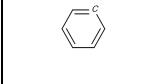
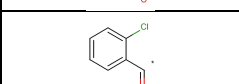
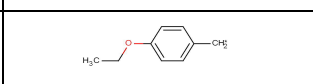
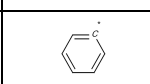
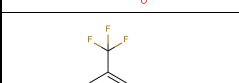
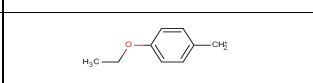
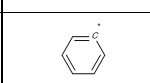
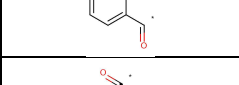

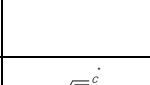
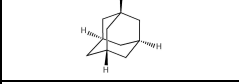
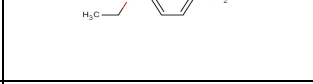
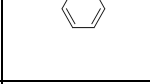
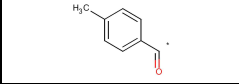
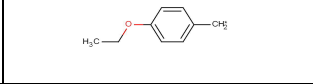
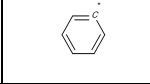
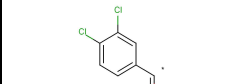
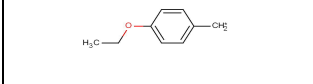
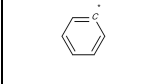
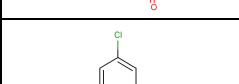
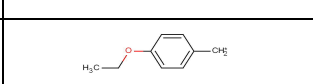
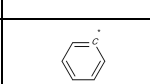
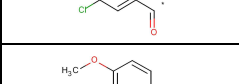
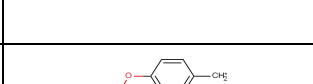
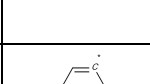
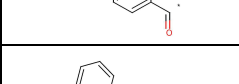
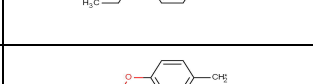
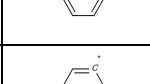
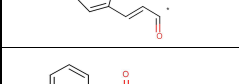
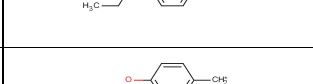
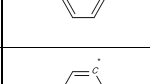
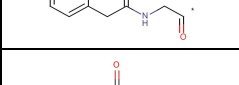
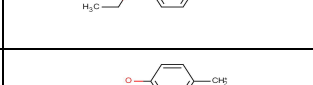
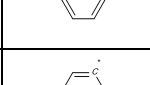



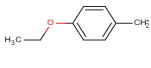


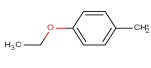


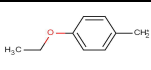


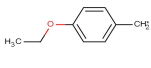


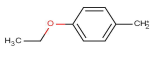


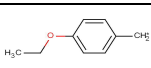


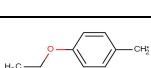


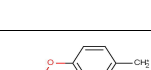





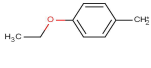


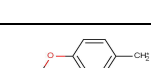


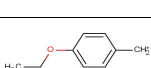





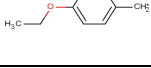


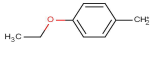


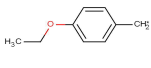


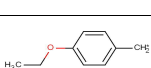


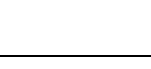


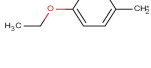


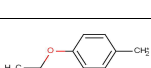

[0457]


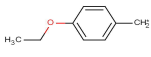


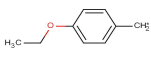


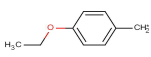


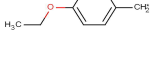


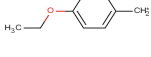


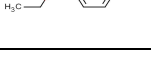





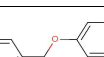


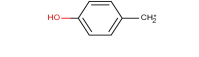


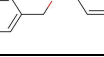


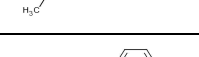


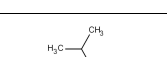


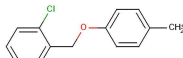





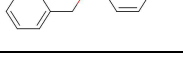





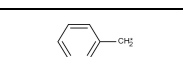







표 4


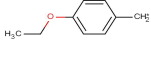


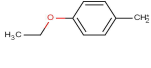


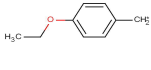


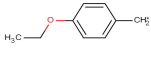


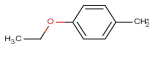


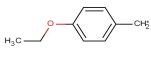


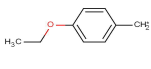


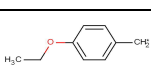


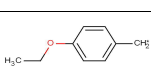


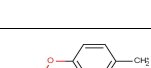


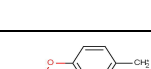


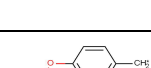


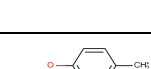


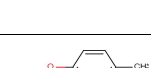


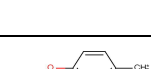


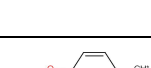


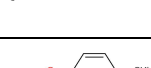


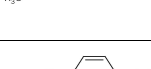

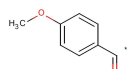
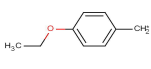


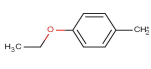

[0458]

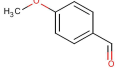
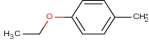


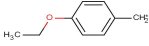


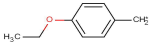


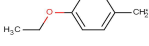


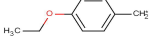


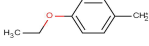


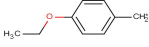


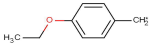


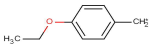


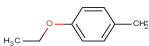


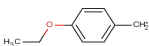


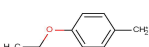


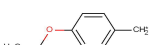


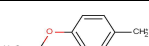


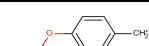


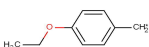


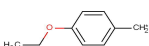


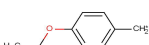


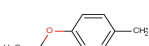

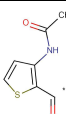
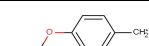


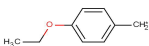

실시예 번호	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
68			H	H		607.99
69			H	H		594.04
70			H	H		580.19
71			H	H		580.18
72			H	H		585.15
73			H	H		585.15
74			H	H		542.95
75			H	H		585
76			H	H		572.99
77			H	H		560.28
78			H	H		602.26
79			H	H		570.13


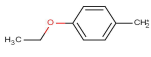


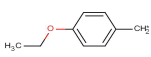


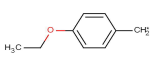


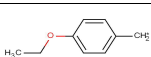


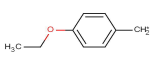


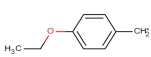


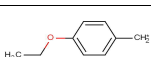

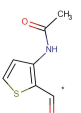
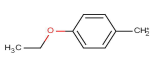


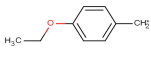


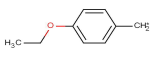


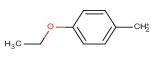


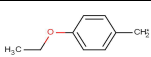

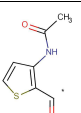
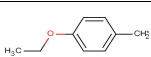


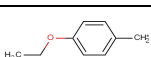

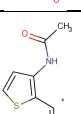
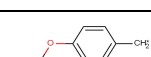


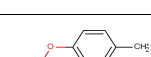

80			H	H		663.12
81			H	H		580.18
82			H	H		597.2
83			H	H		635.14
84			H	H		649.13
85			H	H		594.10
86			H	H		607.18
87			H	H		621.2
88			H	H		613.1
89			H	H		613.1
90			H	H		647.1
91			H	H		637.21
92			H	H		594.12
93			H	H		647.05
94			H	H		647.05
95			H	H		610.11
96			H	H		605.17
97			H	H		650.16
98			H	H		636.16
99			H	H		597.14

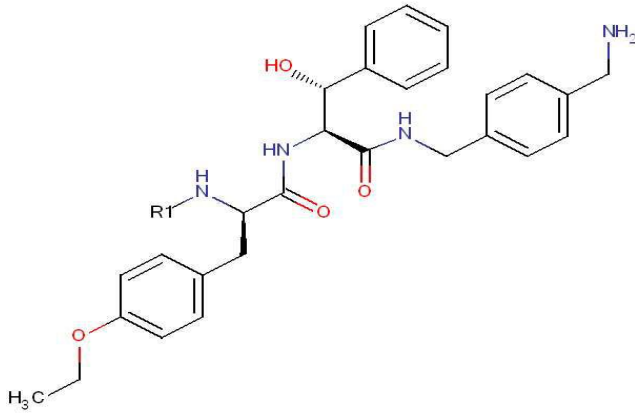
100			H	H		629.15
101			H	H		686.14
102			H	H		628.1
103			H	H		636.1
104			H	H		594.04
105			H	H		594.06
106			H	H		648.09
107			H	H		648.07
108			H	H		633.87
109			H	H		585.12
110			H	H		649.92 (M+Na)
111			H	H		613.95
112			H	H		599.92
113			H	H		597.75
114			H	H		644.13
115			H	H		664.06
116			H	H		618.97
117			H	H		600.06
118			H	H		569.04
119			H	H		599.04

120			H	H		610.01
121			H	H		610.06
122			H	H		615.05
123			H	H		610.07
124			H	H		582.06
125			H	H		600.57
126			H	H		541.21
127			H	H		569.11
128			H	H		675.1
129			H	H		551.15
130			H	H		659.12
131			H	H		594.05
132			H	H		642.12
133			H	H		501.21
134			H	H		709.12
135			H	H		548.94
136			H	H		659.12
137			H	H		566.09
138			H	H		565.1
139			H	H		535.11

140			H	H		580.06
141			H	H		647.04 및 649.06
142			H	H		612.94
143			H	H		596.93
144			H	H		646.96
145			H	H		580.13
146			H	H		608.97
147			H	H		579.95
148			H	H		646.97
149			H	H		618.93 (M+Na)
150			H	H		606.88 (M+Na)
151			H	H		584.98
152			H	H		586.03
153			H	H		635.05
154			H	F		596.93
155			H	Cl		612.92
156			H	CF ₃		646.9
157			H	H		586.26
158			H	H		610.02
159			H	Cl		614.29

160			H	H		610.35
161			H	H		616.03
162			H	H		585.98
163			H	H		614.05
164			H	H		616.05
165			H	H		648.04 및 650.04
166			H	H		532.04
167			H	F		598.03
168			H	F		598.04
169			H	H		653.00 및 654.99
170			H	H		532.04
171			H	H		648.02 및 650.04
172			H	H		653.02
173			H	H		614.30
174			H	H		571.02
175			H	H		620.26
176			H	H		641.37 (M+Na)
177			H	H		569.48
178			H	H		636.36
179			H	H		642.3
180			H	H		597.35

181			H	H		600.32
182			H	Me		593.29
183			H	H		607.26
184			H	H		625.22
185			H	H		600.32
186			H	H		638.19
187			H	H		588.09
188			H	H		698.15
189			H	H		594.02
190			H	H		594.07
191			H	H		596.18
192			H	Me		594.05
193			H	H		648.16
194			H	H		656.47
195			H	H		605.52
196			Me	H		633.18



[0459]

표 5

[0460]

실시예 번호	R1	m/z
197		594.48
198		635.06

표 6

[0461]

실시예 번호	명칭
5	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
6	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
7	(S)-N-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
8	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-프로피온아미드
9	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-디메틸아미노-프로피온아미드
10	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-((R)-3-사이클로헥실-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피온아미드
11	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-메탄설폰닐아미노-프로피온아미드
12	(S)-N-(4-아미노메틸-2-클로로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
13	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-디메틸아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
14	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
15	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-벤젠설폰닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
16	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-프로피온아미드
17	[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸아미노]-아세트산
18	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온아미드
19	((R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-2-프로피오닐아미노-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온아미드
20	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-3-사이클로헥실-프로피온아미드

21	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-3-사이클로헥실-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드
22	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-에틸]-벤즈아미드
23	(S)-N-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
24	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-N-메틸-3-페닐-프로피온아미드
25	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-N-메틸-프로피온아미드
26	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-메틸-아미노-3-페닐-프로피온아미드
27	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-메틸아미노-프로피온아미드
28	{(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-3-메틸-부틸아미노}-아세트산
29	{[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸]-메틸-아미노}-아세트산
30	{[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산
31	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(메틸-프로피오닐-아미노)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
32	(S)-N-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-메틸-아미노-3-페닐-프로피온아미드
33	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-메틸아미노-프로피온아미드
34	{[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산
35	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-N-메틸-2-프로필아미노-프로피온아미드
36	{[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산
37	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-프로필아미노-프로피온아미드
38	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
39	(R)-2-아세틸아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-N-메틸-프로피온아미드
40	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-메틸아미노-프로피온아미드
41	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-3-사이클로헥실-2-메틸아미노-프로피온아미드
42	{[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸]-메틸-아미노}-아세트산
43	{[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸]-메틸-아미노}-아세트산
44	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소부티르아미드
45	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-(메틸-프로필-아미노)-프로피온아미드
46	{(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산 메틸 에스테르
47	{(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸아미노}-아세트산 메틸 에스테르
48	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(카르바모일메틸-메틸-아미노)-3-사이클로헥실-프로피온아미드
49	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-아미노]-프로피온아미드
50	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(카르바모일메틸-아미노)-3-사이클로헥실-프로피온아미드
51	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-(2-하이드록시-에틸아미노)-프로피온아미드
52	(R)-2-아미노-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3,3-디사이클로헥실-프로피온아미드

53	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-사이클로헥실-2-디프로필아미노-프로피온아미드
54	나프탈렌-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
55	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드
56	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드
57	Bi 페닐-4-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
58	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,4-디클로로-벤즈아미드
59	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디플루오로-벤즈아미드
60	(R)-2-아미노-N-[(1R,2S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
61	(R)-2-아미노-N-[(1S,2S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
62	(2R,3S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-하이드록시-3-페닐-프로피온아미드
63	(2S,3S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐아미노]-3-하이드록시-3-페닐-프로피온아미드
64	(R)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-에틸-아미노-3-페닐-프로피온아미드
65	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-에틸-아미노-3-페닐-프로피온아미드
66	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(S)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(메틸-프로피오닐-아미노)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
67	(2S,3R)-1-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피오닐]-3-페닐-피롤리딘-2-카르복실산4-아미노메틸-벤질아미드
68	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(3-벤질-우레이도)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
69	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-(3-페닐-우레이도)-프로피온아미드
70	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드
71	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드
72	티오펜-3-카르복실산-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
73	티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
74	사이클로프로판카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
75	사이클로헥산카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
76	헥사노익산 [(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
77	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-(3-이소프로필-우레이도)-프로피온아미드
78	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-(3-헥실-우레이도)-프로피온아미드
79	이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
80	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-트리플루오로메톡시-벤즈아미드
81	피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
82	2,5-디메틸-2H-피라졸-3-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
83	벤조[b]티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
84	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(4-클로로-벤젠설폰닐아미노)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드

85	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-페닐아세틸아미노-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
86	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(3-페닐-프로피오닐아미노)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
87	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-페닐-부티르아미드
88	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-클로로-벤즈아미드
89	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-클로로-벤즈아미드
90	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드
91	아다만탄-1-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
92	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드
93	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,4-디클로로-벤즈아미드
94	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸carbamoyl]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,5-디클로로-벤즈아미드
95	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드
96	(E)-N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-페닐-아크릴아미드
97	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(2-페닐아세틸아미노-아세틸아미노)-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
98	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸카르바모일]-메틸}-벤즈아미드
99	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-플루오로-벤즈아미드
100	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-페닐메탄설폰닐아미노-프로피온아미드
101	(S)-N-(4-아미노메틸-벤질)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-[2-(톨루엔-4-설폰닐아미노)-아세틸아미노]-프로피오닐아미노]-3-페닐-프로피온아미드
102	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-[3-(4-클로로-페닐)-우레이도]-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
103	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-2-(3-벤질-3-에틸-우레이도)-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온아미드
104	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-6-메틸-니코틴아미드
105	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-니코틴아미드
106	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,6-디클로로-니코틴아미드
107	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-5,6-디클로로-니코틴아미드
108	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2,3,6-트리플루오로-이소니코틴아미드
109	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드
110	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-클로로-6-메틸-이소니코틴아미드
111	2,4-디메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
112	2-메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
113	2,5-디메틸-옥사졸-4-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
114	2-메틸-퀴놀린-6-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
115	7-클로로-퀴놀린-3-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
116	3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드

117	4-메틸-티아졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
118	푸란-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
119	3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
120	6-메톡시-피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
121	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-5-메톡시-니코틴아미드
122	3-메톡시-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
123	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메톡시-이소니코틴아미드
124	3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
125	3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
126	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-사이클로헥실-에틸}-벤즈아미드
127	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-벤즈아미드
128	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(4-클로로-벤질옥시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드
129	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
130	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(4-플루오로-벤질옥시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드
131	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-프로폭시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
132	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
133	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-3-메틸-부틸}-벤즈아미드
134	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,6-디클로로-벤질옥시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드
135	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-p-tolyl-에틸]-벤즈아미드
136	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드
137	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(6-메톡시-피리딘-3-일)-에틸]-벤즈아미드
138	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
139	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-페닐-에틸}-벤즈아미드
140	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
141	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
142	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
143	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
144	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
145	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
146	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
147	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
148	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드

149	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
150	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
151	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
152	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
153	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
154	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
155	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
156	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-트리플루오로메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
157	피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
158	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드
159	피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-클로로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
160	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메톡시-벤즈아미드
161	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드
162	티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
163	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드
164	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드
165	피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
166	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드
167	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드
168	피리딘-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-플루오로-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
169	티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
170	(R)-N-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸]-3-(4-에톡시-페닐)-2-프로피오닐아미노-프로피온아미드
171	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드
172	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드
173	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-클로로-벤즈아미드
174	이속사졸-5-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
175	3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
176	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(1H-인돌-3-일)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
177	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
178	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-이소니코틴아미드
179	3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
180	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(2-플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드

181	3-메틸-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
182	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
183	3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
184	3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
185	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드
186	3-메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
187	3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티아졸-4-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
188	3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
189	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-벤즈아미드
190	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-벤즈아미드
191	3,5-디메틸-1H-피롤-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
192	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-3-메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
193	3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
194	3-아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
195	3-아세틸아미노-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-벤조[b]티오펜-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
196	3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸]-메틸-카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드
197	N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드
198	3-클로로-티오펜-2-카르복실산[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-하이드록시-2-페닐-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-아미드

[0462] 실시예들의 NMR 데이터

표 7

[0463]

실시예 번호	용매	NMR (ppm)
5	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.80-2.91 (2H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.96-4.10 (3H, m), 4.14 (2H, s), 4.31-4.36 (1H, m), 4.47-4.52 (1H, m), 4.66-4.70 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.40 (7H, m), 7.42 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.73-8.76(1H, m)
6	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.80-2.89 (2H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 4.03-4.13 (3H, m), 4.21 (2H, s), 4.32-4.38 (1H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.03 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 7.26-7.37 (5H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, m)
7	CD ₃ OD	δ 1.02 (3H, t, J=7.7Hz), 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.13-2.21 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.81-2.92 (3H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 4.13 (2H, s), 4.37-4.50 (3H, m), 4.57-4.69 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17-7.27 (4H, m), 7.30-7.35 (3H, m), 7.46-7.49 (1H, m)
8	CD ₃ OD	δ 0.82-0.94 (2H, m), 1.19-1.28 (4H, m), 1.42-1.48 (2H, m), 1.64-1.71 (5H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.88 (1H, q, J=7.6Hz), 4.15 (2H, s), 4.39 (1H, d, J=15.3Hz), 4.52 (1H, d, J=15.3Hz), 4.76-4.79 (1H, m), 7.33-7.37 (7H, m), 7.44 (2H, d, J= 8.1Hz)
9	CD ₃ OD	δ 0.84-1.03 (4H, m), 1.13-1.23 (2H, m), 1.52-1.77 (7H, m), 2.93 (6H, s), 2.96-3.02 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.81 (1H, q, J=3.9Hz), 4.15 (2H, s), 4.47 (2H, q, J=15.4Hz), 4.76 (1H, dd, J=5.3, 10.5Hz), 7.29-7.40 (7H, m), 7.45 (2H, d, J=8.2Hz)

10	CD ₃ OD	δ 0.84-0.92 (2H, m), 1.03 (3H, t, J=7.7Hz), 1.11-1.20 (4H, m), 1.35-1.39 (2H, m), 1.64-1.67 (5H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.39-3.42 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.21-4.26 (1H, m), 4.41-4.42 (1H, m), 4.44-4.57 (1H, m), 4.69-4.75 (1H, m), 7.27-7.44 (9H, m), 8.08(1H, d, J=5.8Hz), 8.49 (1H, d, J= 8.3Hz), 8.63-8.70 (1H, m)
11	CD ₃ OD	δ 0.85-0.95 (2H, m), 1.21-1.40 (6H, m), 1.70-1.79 (5H, m), 2.85 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=10.0, 14.0Hz), 3.29 (1H, dd, J=5.5, 14.0Hz), 3.98 (1H, dd, J= 5.6, 8.8Hz), 4.14 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.71 (1H, dd, J=5.4, 10.0Hz), 7.27-7.35 (7H, m), 7.42 (2H, d, J= 8.1Hz)
12	CD ₃ OD	δ 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 2.15-2.23 (2H, m), 2.74-2.90 (3H, m), 2.97-3.21(2H, m), 3.98-4.13 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.35-4.58 (3H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.12-7.42 (9H, m), 7.55 (1H, d, J= 1.6Hz)
13	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.61-2.66 (1H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.00 (6H, s), 3.02-3.08 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J= 12.9, 4.9Hz), 3.98-4.06 (3H, m), 4.14 (2H, s), 4.19-4.21 (1H, m), 4.33-4.45 (2H, m), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 6.89-7.05 (2H, m), 7.12 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.22-7.27 (5H, m), 7.40 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.61-8.64 (1H, m)
14	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.82-2.92 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 4.04-4.13 (3H, m), 4.15 (2H, s), 4.30-4.35 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.29 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.43-7.46 (4H, m), 8.74 (1H, t, J= 5.8Hz)
15	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.54-2.60 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.36-4.49 (2H, m), 4.54-4.58 (1H, m), 6.69-6.72 (2H, m), 6.91 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.24-7.32 (5H, m), 7.41-7.45 (4H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.64-7.66 (2H, m).
16	CD ₃ OD	δ 1.03 (3H, t, J=7.6Hz), 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.14-2.24 (2H, m), 2.75-2.94 (3H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz), 4.14 (2H, s), 4.36-4.51 (3H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 6.81-6.84 (2H, m), 7.03-7.09 (3H, m), 7.33 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.38-7.43 (4H, m)
17	CD ₃ OD	δ 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 2.49-2.54 (1H, m), 2.74-2.83 (3H, m), 3.32 (2H, s), 3.81 (2H, q, J=7.0Hz), 3.88 (2H, s), 3.90-3.94 (1H, m), 4.08-4.21 (2H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.60-6.65 (2H, m), 6.77-6.82 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.01-7.11 (5H, m), 7.17 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.43 (1H, t, J= 6.0Hz)
18	CD ₃ OD	δ 2.82-2.88 (1H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.21-4.34 (2H, m), 4.49-4.54 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.29 (2H, d, J=8.1Hz), 7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 7.43-7.48 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=8.2Hz), 8.76 (1H, t, J=5.8Hz)
19	CD ₃ OD	δ 1.02 (3H, t, J=7.6Hz), 2.19 (2H, q, J=7.6Hz), 2.86-2.94 (2H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.37-4.50 (2H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J= 8.3, 2.0Hz), 7.32-7.37 (4H, m), 7.42-7.45 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.2Hz)
20	CD ₃ OD	δ 0.82-0.99 (2H, m), 1.15-1.30 (4H, m), 1.44-1.54 (2H, m), 1.62-1.73 (5H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.90 (1H, t, J=7.1Hz), 4.16 (2H, s), 4.38-4.55 (2H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1Hz), 7.43-7.52 (4H, m)
21	CD ₃ OD	δ 0.85-0.94 (2H, m), 1.02-1.22 (7H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 1.62-1.69 (5H, m), 2.16-2.27 (2H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.18-4.24 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.38-7.51 (6H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.59 (1H, d, J=8.5Hz), 8.69 (1H, t, J=6.0Hz)
22	CD ₃ OD	δ 1.30 (3H, d, J=7.1Hz), 2.92-2.98 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=4.9Hz), 4.09 (2H, s), 4.41-4.48 (2H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 7.24-7.34 (5H, m), 7.38 (4H, s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=8.2Hz), 8.56 (1H, d, J=5.3Hz), 8.66 (1H, t, J=6.0Hz)
23	CD ₃ OD	δ 1.03 (3H, t, J=7.6Hz), 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.16-2.22 (2H, m), 2.73-2.93 (3H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz),), 4.28 (2H, s), 4.37-4.48 (3H, m), 4.60-4.64 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J= 8.7Hz), 7.17 (2H, t, J=6.6Hz), 7.29-7.33 (4H, m), 7.46 (2H, dd, J=9.6, 1.4Hz)
24	CD ₃ OD	δ 1.08 (3H, t, J=7.7Hz), 1.38-1.42 (3H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.71-3.07 (7H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.54-4.58 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 5.09-5.15 (1H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.08-7.21 (4H, m), 7.26-7.38 (4H, m), 7.42 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.29 (1H, d, J= 7.8Hz), 8.35 (1H, d, J= 8.3Hz)
25	CD ₃ OD	δ 1.41 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.56-2.68 (2H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.39-3.41 (1H, m), 4.05 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.14 (2H, s), 4.33-4.38 (1H, m), 4.49-4.55 (2H, m), 5.52-5.56 (1H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.02 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.28-7.39 (7H, m), 7.43 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.53 (1H, t, J= 5.8Hz)

26	CD ₃ OD	δ 1.05 (3H, t, J= 7.6Hz), 1.39 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.15-2.23 (2H, m), 2.51-2.63 (2H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.39-3.41 (1H, m), 4.01 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.13 (2H, s), 4.38-4.50 (2H, m), 4.83-4.87 (1H, m), 5.47-5.51 (1H, m), 6.78-6.82 (2H, m), 7.01 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.22-7.40 (7H, m), 7.43 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.19 (1H, d, J= 6.8Hz), 8.34 (1H, t, J= 6.0Hz)
27	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.66 (3H, s), 2.78-2.90 (1H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 4.02-4.10 (3H, m), 4.14 (2H, s), 4.34-4.47 (2H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.26-7.34 (5H, m), 7.42 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.69 (1H, t, J= 5.8Hz)
28	CD ₃ OD	δ 0.81-0.83 (6H, m), 1.10-1.18 (1H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 1.58-1.65 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.92-3.96 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.48-4.53 (2H, m), 4.75-4.79 (1H, m), 7.27-7.40 (7H, m), 7.46 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.83 (1H, t, J= 5.9Hz)
29	CD ₃ OD	δ 0.70-1.03 (6H, m), 1.37-1.69 (7H, m), 2.81-2.87 (4H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.72-3.96 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.26-4.37 (2H, m), 4.58-4.62 (1H, m), 7.13-7.24 (7H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.72 (1H, t, J= 5.9Hz)
30	CD ₃ OD	δ 0.75-0.93 (3H, m), 1.20-1.31 (5H, m), 1.54-1.81 (5H, m), 3.02 (3H, s), 3.08-3.17 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.15 (2H, s), 4.45-4.53 (3H, m), 5.65-5.71 (1H, m), 7.27-7.39 (5H, m), 7.41 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.48 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.67 (1H, t, J= 5.9Hz)
31	CD ₃ OD	δ 0.67-0.71 and 0.77-0.80 (3H, m), 1.19-1.24 (3H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.65-2.83 (5H, m), 2.91-3.09 (2H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.17-4.32 (2H, m), 4.43-4.54 (1H, m), 4.77-4.82 (1H, m), 6.62-6.69 (2H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 6.98-7.20 (7H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.69 (1H, d, J= 7.9Hz), 8.26-8.29 and 8.40-8.43 (1H, m)
32	CD ₃ OD	δ 1.02-1.10 (3H, m), 1.40 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.11-2.24 (2H, m), 2.51-2.63 (2H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.36-3.41 (1H, m), 3.98-4.03 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.38-4.51 (2H, m), 4.85 (1H, t, J= 7.3Hz), 5.46-5.50 (1H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.21-7.36 (5H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 8.43 (1H, t, J= 6.1Hz)
33	CD ₃ OD	δ 0.63-0.80 (2H, m), 0.87-1.08 (4H, m), 1.32-1.54 (7H, m), 2.50 (3H, s), 2.79-2.85 (1H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.27-4.36 (2H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 7.13-7.24 (7H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.71 (1H, t, J= 5.9Hz), 8.80 (1H, d, J= 7.6Hz)
34	CD ₃ OD	δ 0.75-0.91 (3H, m), 1.20-1.33 (5H, m), 1.55 (1H, d, J= 12.3Hz), 1.62-1.71 (3H, m), 1.80 (1H, d, J= 12.5Hz), 3.02 (3H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.83-3.87 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.46-4.52 (3H, m), 5.66-5.72 (1H, m), 7.21-7.41 (7H, m), 7.52 (1H, t, J= 7.8Hz), 8.77 (1H, t, J= 6.0Hz)
35	CD ₃ OD	δ 0.83 (3H, t, J= 7.4Hz), 1.24-1.30 (3H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.65-2.89 (5H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.16-4.22 (1H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 4.47-4.50 (1H, m), 5.29 (1H, t, J= 8.1Hz), 6.67-6.75 (2H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 7.09 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.15-7.29 (7H, m), 8.42 (1H, t, J= 6.0Hz)
36	CD ₃ OD	δ 1.15-1.30 (6H, m), 1.52-1.76 (7H, m), 2.89-3.02 (4H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 4.12-4.14 (2H, m), 4.48-4.59 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 7.19-7.49 (9H, m)
37	CD ₃ OD	δ 0.62-1.08 (9H, m), 1.34-1.66 (9H, m), 2.71-2.86 (3H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.27-4.37 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 7.13-7.27 (7H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.68 (1H, t, J= 5.9Hz)
38	CD ₃ OD	δ 1.39 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.66-2.71 (1H, m), 2.79-2.94 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.38-3.43 (1H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 5.03-5.09 (1H, m), 5.52-5.56 (1H, m), 6.78-6.86 (2H, m), 7.05-7.18 (2H, m), 7.20-7.71 (12H, m), 7.73-7.81 (2H, m), 8.37 (1H, t, J= 6.0Hz), 8.58 (1H, d, J= 6.7Hz)
39	CD ₃ OD	δ 1.39 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.93 (3H, s), 2.50-2.63 (2H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.33-4.51 (2H, m), 4.82-4.89(1H, m), 5.46-5.50 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.09-7.36 (7H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 8.29 (1H, t, J= 6.0Hz)
40	CD ₃ OD	δ 0.61-0.81 (2H, m), 0.88-1.05 (4H, m), 1.34-1.54 (7H, m), 2.51 (3H, s), 2.80-2.86 (1H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.67-3.70 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.27-4.37 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.13-7.24 (5H, m), 7.34 (1H, t, J= 7.9Hz), 8.73 (1H, t, J= 6.0Hz)
41	CD ₃ OD	δ 0.73-1.25 (6H, m), 1.50-1.69 (7H, m), 2.67 (3H, s), 2.94-3.00 (1H, m), 3.24-3.29 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.44-4.54 (2H, m), 4.76-4.80 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J= 8.3, 2.0 Hz), 7.45-7.56 (3H, m), 8.91 (1H, t, J= 5.9Hz), 8.97 (1H, d, J= 7.7Hz)

42	CD ₃ OD	δ 0.83-1.19 (6H, m), 1.53-1.85 (7H, m), 2.94-3.08 (4H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.87-4.08 (3H, m), 4.22 (2H, s), 4.38-4.55 (2H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.28-7.39 (5H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 8.93 (1H, t, J= 6.0Hz), 9.05 (1H, d, J= 7.2Hz)
43	CD ₃ OD	δ 0.78-0.97 (4H, m), 1.03-1.20 (2H, m), 1.47-1.50 (1H, m), 1.54-1.63 (5H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.19-3.24 (1H, m), 3.98-4.13 (3H, m), 4.19 (2H, s), 4.38-4.52 (2H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J= 8.3, 2.0 Hz), 7.37-7.52 (3H, m), 8.92 (1H, t, J= 5.9Hz), 9.08 (1H, d, J= 7.3Hz)
44	CD ₃ OD	δ 1.01-1.05 (6H, m), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 2.36-2.62 (3H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.37-3.42 (1H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.39-4.50 (2H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 5.48-5.52 (1H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.22-7.36 (7H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.37 (1H, t, J= 6.0Hz)
45	CD ₃ OD	δ 0.71-1.03 (9H, m), 1.36-1.63 (9H, m), 2.75 (3H, s), 2.81-3.11 (4H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.31-4.33 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 7.14-7.24 (7H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.71 (1H, t, J= 5.8Hz)
46	CD ₃ OD	δ 0.78-0.97 (2H, m), 1.09-1.25 (4H, m), 1.54-1.69 (7H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.24-3.29 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.94 (2H, d, J= 2.5Hz), 3.99-4.04 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.43-4.53 (2H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 7.25-7.38 (7H, m), 7.46 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.83 (1H, t, J= 5.9Hz)
47	CD ₃ OD	δ 0.72-1.14 (6H, m), 1.40-1.73 (7H, m), 2.85-2.91 (4H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.93-3.96 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.07-4.18 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.63-4.67 (1H, m), 7.17-7.27 (7H, m), 7.35 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.73 (1H, t, J= 5.9Hz), 8.92 (1H, d, J= 7.3Hz)
48	CD ₃ OD	δ 0.87-1.17 (6H, m), 1.54-1.79 (7H, m), 2.89 (3H, s), 2.95-3.02 (1H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.79-3.99 (3H, m), 4.15 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.74-4.78 (1H, m), 7.29-7.39 (7H, m), 7.46 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.84 (1H, t, J= 5.8Hz)
49	CD ₃ OD	δ 0.75-1.08 (6H, m), 1.41-1.76 (7H, m), 2.85-2.91 (4H, m), 3.11-3.36 (3H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 4.04 (2H, s), 4.31-4.41 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 7.18-7.29 (7H, m), 7.35 (2H, d, J= 8.2Hz), 8.76(1H, t, J= 5.9Hz)
52	CD ₃ OD	δ, 0.74-0.88 (4H 0.78-2.10 (23H, m), 2.92-3.08 (1H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 4.07 (1H, d, 4.2Hz), 4.15 (2H, s), 4.42 (1H, dd, J=15.3, 5.5Hz), 4.52 (1H, dd, J=15.3, 6.0Hz), 4.66 (1H, dd, J=10.2, 5.2Hz), 7.20-7.48 (9H, m), 8.87 (1H, t, J=6.0Hz)
53	CD ₃ OD	δ 0.83-1.19 (12H, m), 1.50 (1H, d, J=12.2 Hz), 1.60-1.79 (10H, m), 2.98 (1H, dd, J=10.6, 14.2 Hz), 3.14-3.28 (5H, m), 3.91 (1H, dd, J=3.4, 11.7 Hz), 4.15 (2H, s), 4.47-4.49 (2H, m), 4.77 (1H, dd, J=5.2, 10.5 Hz), H, s7.36-7.41(6H (7H, m), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.89-8.92 (1H, m)
54	CD ₃ OD	δ 1.44 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.81-2.87 (1H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 4.03-4.09 (4H, m), 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.84-4.89 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.17-7.51 (13H, m), 7.85 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.90 and 8.00 (total 1H, each dd, J= each 7.2 Hz), 8.43 (1H, d, J= 8.1 Hz), 8.63 (1H, t, J= 5.9 Hz), 8.75 (1H, t, J= 7.0 Hz)
55	CD ₃ OD	δ 1.25 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.77-2.83 (H3H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.85-3.97 (4H, m), 4.22-4.26 (1H, m), 4.27-4.39 (1H, m), 4.48-4.54 (2H, m), 6.66-6.68 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.01-7.03 (2H, m), 7.11-7.29 (9H, m), 7.31 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.36-8.44 (2H, m)
56	CD ₃ OD	δ 1.25 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.75-2.83 (4H, m), 2.87-2.99 (1H, m), 3.85-3.89 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.22-4.39 (2H, m), 4.53-4.57 (H1H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02-7.04 (2H, m), 7.11-7.22 (7H, m), 7.60 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.71 (2H, d, J= 8.2 Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.42 (1H, t, J= 5.8 Hz)
57	CD ₃ OD	δ 1.41 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.91-3.04 (4H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 4.01-4.07 (4H, m), 4.40 (1H, d, J= 15.4 Hz), 4.53 (1H, d, J= 15.4 Hz), 4.67-4.71 (2H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.27-7.37 (9H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 7.70-7.73 (4H, m), 7.80-7.82 (1H, m)
58	CD ₃ OD	δ 1.42 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.80-2.98 (4H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, s), 4.39-4.46 (2H, m), 4.68-4.76 (2H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.26-7.32 (6H, m), 7.39-7.41 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.54 (1H, t, J = 5.9 Hz)
59	CD ₃ OD	δ 1.25 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.77-2.81 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.93 (2H, s), 4.26-4.30 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.48-4.55 (2H, m), 6.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.01-7.03 (2H, m), 7.09-7.22 (8H, m), 7.42-7.45 (2H, m), 8.22 (1H, d, J= 8.1 Hz), 8.41 (1H, t, J= 5.8 Hz)
60	CD ₃ OD	δ 1.23 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.81-2.87 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.85-3.91 (2H, m), 3.94 (2H, s), 3.96-4.04 (2H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.53 (1H, d, J= 7.0Hz), 4.84 (1H, d, J= 7.1Hz), 6.70-6.74 (2H, m), 6.88 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.13-7.23 (5H, m), 7.27-7.31 (2H, m)

61	CD ₃ OD	δ 1.43 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.68-2.74 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 4.06 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.14 (2H, s), 4.21-4.24 (1H, m), 4.42-4.50 (2H, m), 4.75 (1H, d, J= 4.4Hz), 5.28 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.85-6.89 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.5 (2H, d, J= 7.3Hz)
62	CD ₃ OD	δ 0.93 (3H, t, J= 7.7Hz), 1.25 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.01-2.11 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 3.86 (2H, q, J= 7.0Hz), 3.99 (2H, s), 4.22-4.32 (2H, m), 4.41-4.43 (1H, m), 4.46 (1H, d, J= 4.0Hz), 5.13 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.64-6.67 (2H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.14-7.33 (9H, m)
63	CD ₃ OD	δ 1.00 (3H, t, J= 7.6Hz), 1.43 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.13-2.19 (2H, m), 2.61-2.66 (1H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 4.04 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.14 (2H, s), 4.45-4.65 (4H, m), 5.37 (1H, d, J= 3.0Hz), 6.77-6.81 (2H, m), 7.01 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.28-7.45 (9H, m), 8.00 (1H, d, J= 6.9Hz), 8.23 (1H, d, J= 8.4Hz), 8.51 (1H, t, J= 6.0Hz)
64	CD ₃ OD	δ 0.98 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.06-1.13 (3H, m), 1.40 (3H, t, J= 7.0Hz), 2.19-2.24 (2H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.51-3.60 (1H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.35-4.48 (2H, m), 4.78-4.89 (1H, m), 5.12-5.21 (1H, m), 6.79-6.83 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.26-7.38 (7H, m), 7.41 (2H, d, J= 8.1Hz), 8.21 (1H, t, J= 6.1Hz)
65	CD ₃ OD	δ 0.96-1.10 (6H, m), 1.33-1.44 (3H, m), 2.10-2.27 and 2.41-2.46 (total 3H, m), 2.74-2.97 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.92-4.08 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.34-4.50 (2H, m), 4.60-4.64 and 4.78-4.82 (1H, m), 4.94-4.98 and 5.08-5.12(total 1H, m), 6.80-6.89 (2H, m), 7.09-7.42 (11H, m), 8.11 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.45 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.77 (1H, t, J=5.8 Hz)
66	CD ₃ OD	δ 0.82-0.86 and 0.96-1.00 (total 3H, m), 1.38-1.43 (3H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.84-3.02 (2H, m), 3.11-3.28 (2H, m), 3.99-4.06 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.39-4.51 (2H, m), 4.64-4.79 (1H, m), 5.22-5.26 (1H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.22-7.37 (7H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.76 (1H, d, J= 7.9Hz), 8.45-8.47 and 8.59-8.62 (total 1H, m)
67	CD ₃ OD	δ 1.00 (3H, t, J=7.7Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.72 (1H, m), 2.08-2.31 (3H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 3.91-3.97 (1H, m), 4.03-4.07 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.10-4.16 (1H, m), 4.31-4.34 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=4.9Hz), 4.51-4.57 (1H, m), 4.82-4.86 (1H, m), H, s6.91-6.97 (4H, m), 7.25-7.36 (7H, m), 7.42 (2H, d, J=8.2Hz), 8.35-8.50 (1H, m)
68	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.43 (1H, dd, J = 13.7, 8.0Hz), 2.63 (1H, dd, J = 13.8, 4.7Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.6, 10.4Hz), 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.4Hz), 3.91-3.96 (4H, m), 4.07 (1H, dd, J = 15.4, 5.8Hz), 4.15 (1H, dd, J = 15.4, 6.0Hz), 4.23-4.26 (2H, m), 4.32-4.37 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 6.09 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.58 (1H, t, J = 6.0Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.08-7.38 (11H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.28 (3H, br s), 8.48 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.62 (1H, t, J = 6.0Hz).
69	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.47-2.50 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.9, 4.6Hz), 2.79 (1H, dd, J = 13.6, 10.5Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.7, 4.3Hz), 3.90-3.97 (4H, m), 4.23-4.33 (2H, m), 4.43-4.53 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.13-7.32 (11H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.23 (2H, br s), 8.58-8.63 (2H, m), 8.77 (1H, s).
70	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.5, 10.6Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.8, 4.0Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13.5, 10.2Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.6, 4.9Hz), 3.89-4.01 (4H, m), 4.27 (1H, dd, J = 15.4, 5.8Hz), 4.34 (1H, dd, J = 15.4, 6.1Hz), 4.55-4.68 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.07-7.32 (8H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.9, 5.2Hz), 8.13-8.59 (4H, m), 8.63 (2H, m), 8.81 (1H, dd, J = 5.1, 1.3Hz), 8.99-9.01 (2H, m).
71	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.64 (1H, dd, J = 13.5, 10.8Hz), 2.72 (1H, dd, J = 13.6, 3.8Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13.5, 10.2Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.6, 4.7Hz), 3.80-4.01 (4H, m), 4.27 (1H, dd, J = 15.4, 5.8Hz), 4.34 (1H, dd, J = 15.4, 6.0Hz), 4.58-4.68 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.17-7.27 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.85 (2H, d, J = 5.9Hz), 8.14-8.50 (3H, m), 8.64 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.67 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.80 (2H, d, J = 6.0Hz), 9.03 (1H, d, J = 8.3Hz).
72	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.62-2.64 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 13.6, 10.0Hz), 3.03 (1H, dd, J = 13.4, 4.5Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.96 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 4.54-4.61 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.16-7.25 (7H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.43 (1H, dd, J = 5.0, 1.3Hz), 7.53 (1H, dd, J = 5.0, 3.0Hz), 8.11 (1H, dd, J = 2.8, 1.0), 8.20 (2H, br s), 8.33 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.60 (1H, t, J = 6.0Hz).

73	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.48-2.68 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 13.6, 10.1Hz), 3.03 (1H, dd, J = 13.6, 4.7Hz), 3.89-3.96 (4H, m), 4.24-4.34 (2H, m), 4.53-4.62 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.10-7.27 (9H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.71 (1H, dd, J = 4.9, 0.9Hz), 7.82 (1H, dd, J = 3.6, 2.8Hz), 8.20 (3H, br s), 8.56 (2H, dd, J = 10.5, 9.1Hz), 8.62 (1H, t, J = 6.0Hz).
74	d ⁶ -DMSO	δ : 0.48-0.57(4H,m), 1.29(3H,t,J= 7.0Hz), 1.56-1.62(1H,m), 2.43-2.49(1H,m), 2.54-2.59(1H,m), 2.73-2.79(1H,m), 3.00-3.05(1H,m), 3.92-3.97(4H,m), 4.20-4.33(2H,m), 4.38-4.43(1H,m), 4.47-4.53(1H,m), 6.73(2H,d,J= 8.6Hz), 6.98(2H,d,J= 8.6Hz), 7.16-7.26(7H,m), 7.38(2H,d,J= 8.1Hz), 8.23(1H,d,J= 7.7Hz), 8.28(2H,s), 8.48(1H,d,J= 8.6Hz), 8.54(1H,t,J =6.0Hz).
75	d ⁶ -DMSO	δ : 0.96-1.15(5H,m), 1.20(3H,t,J= 7.0Hz), 1.36-1.55(5H,m), 1.96-2.01(1H,m), 2.34-2.41(1H,m), 2.51-2.56(1H,m), 2.67-2.73(1H,m), 2.92-2.97(1H,m), 3.86(2H,q,J= 7.0Hz), 3.90(2H,s), 4.15-4.24(2H,m), 4.27-4.32(1H,m), 4.41-4.47(1H,m), 6.64(2H,d,J= 8.6Hz), 6.88(2H,d,J= 8.6Hz), 7.08-7.18(7H,m), 7.30(2H,d,J= 8.1Hz), 7.66(1H,d,J= 8.0Hz), 8.17(2H,s), 8.29(1H,d,J= 8.5Hz), 8.51(1H,t,J =6.0Hz).
76	d ⁶ -DMSO	δ : 0.78(3H,t,J= 7.3Hz), 0.99-1.05(2H,m), 1.12-1.21(2H,m), 1.26-1.36(5H,m), 1.91-2.03(2H,m), 2.38-2.44(1H,m), 2.56-2.61(1H,m), 2.74-2.80(1H,m), 2.99-3.04(1H,m), 3.93(2H,q,J= 7.0Hz), 3.97(2H,s), 4.23-4.33(2H,m), 4.39-4.44(1H,m), 4.50-4.56(1H,m), 6.72(2H,d,J= 8.6Hz), 6.98(2H,d,J= 8.6Hz), 7.15-7.26(7H,m), 7.38(2H,d,J= 8.1Hz), 7.88(1H,d,J= 8.0Hz), 8.22(2H,s), 8.42(1H,d,J= 8.6Hz), 8.58(1H,t,J =6.0Hz).
77	d ⁶ -DMSO	δ : 0.93 (3H, d, J = 4.2Hz), 0.95 (3H, d, J = 4.1Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.7, 8.0Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.8, 4.7Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.6, 10.5Hz), 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.2Hz), 3.50-3.58 (1H, m), 3.70-4.01 (4H, m), 4.25-4.30 (3H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 5.82 (1H, d, J = 7.6Hz), 5.99 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.16-7.26 (7H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.37 (2H, br s), 8.46 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0Hz).
78	d ⁶ -DMSO	δ : 0.83 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.16-1.30 (11H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.8, 8.0Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.6, 4.6Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.7, 10.5Hz), 2.83-2.90 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 13.7, 4.2Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.95 (2H, m), 4.26-4.32 (3H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 5.91 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.09 (1H, t, J = 5.6Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.16-7.26 (7H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.35 (2H, br s), 8.45 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0Hz).
79	d ⁶ -DMSO	δ : 1.34(3H,t,J= 7.0Hz), 2.65-2.79(2H,m), 2.85-2.91(1H,m), 3.09-3.13(1H,m), 3.99(2H,q,J= 7.0Hz), 4.04(2H,s), 4.32-4.42(2H,m), 4.65-4.73(2H,m), 6.80(2H,d,J= 8.6Hz), 7.15(2H,d,J= 1.9Hz), 7.16(1H,s), 7.22-7.34(7H,m), 7.44(2H,d,J= 8.1Hz), 8.29(2H,s), 8.68-8.72(2H,m), 8.77(1H,d,J= 1.8Hz), 8.96(1H,d,J = 8.6Hz).
80	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 7.0Hz), 2.61-2.72(2H,m), 2.79-2.84(1H,m), 3.02-3.07(1H,m), 3.92(2H,q,J= 7.0Hz), 3.96(2H,s), 4.25-4.37(2H,m), 4.56-4.63(2H,m), 6.75(2H,d,J= 8.6Hz), 7.14(2H,d,J= 8.6Hz), 7.16-7.25(7H,m), 7.37(2H,d,J= 8.1Hz), 7.42(2H,d,J= 8.2Hz), 7.85-7.88(2H,m), 8.21(2H,s), 8.56-8.64(3H,m).
81	d ⁶ -DMSO	δ : 1.25 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.68 (1H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 13.6, 4.4Hz), 3.86-4.01 (4H, m), 4.28 (2H, d, J = 6.0Hz), 4.50-4.56 (1H, m), 4.74-4.79 (1H, m), 6.59 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.17-7.38 (8H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.96-7.99 (2H, m), 8.33 (3H, br s), 8.48 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.61 (1H, dt, J = 4.7, 1.2Hz), 8.66 (1H, t, J = 6.0Hz), 8.71 (1H, d, J = 8.5Hz).
82	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.13 (3H, s), 2.57-2.69 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 13.6, 10.0Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.6, 4.7Hz), 3.78 (3H, s), 3.91 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.92-3.99 (2H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.50-4.62 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.17-7.25 (7H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.25 (2H, br s), 8.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.60 (1H, t, J = 6.0Hz).
83	d ⁶ -DMSO	δ : 1.25 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.61-2.70 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 13.5, 10.1Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.6, 4.7Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.94 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 4.58-4.64 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.14-7.25 (9H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.42-7.45 (2H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.27 (2H, br s), 8.63-8.67 (2H, m), 8.84 (1H, d, J = 8.4Hz).
84	d ⁶ -DMSO	δ : 1.31(3H,t,J= 7.0Hz), 2.21-2.27(1H,m), 2.35-2.39(1H,m), 2.67-2.72(1H,m), 2.90-2.95(1H,m), 3.94(2H,q,J= 7.0Hz), 3.99(3H,s), 4.22-4.27(1H,m), 4.38-4.44(1H,m), 4.49-4.55(1H,m), 6.63(2H,d,J= 8.6Hz), 6.93(2H,d,J= 8.6Hz), 7.13-7.25(7H,m), 7.31-7.34(2H,m), 7.38-7.42(4H,m), 8.10(1H,s), 8.20(2H,s), 8.48(1H,d,J= 8.8Hz), 8.56(1H,t,J = 6.0Hz).

85	d ⁶ -DMSO	δ : 1.30 (3H, t, J= 6.96Hz), 2.38-2.42 (1H, m), 2.58-2.62 (1H, m), 2.73-2.79 (1H,m), 2.99-3.03 (1H,m), 3.91-3.95 (4H, m), 4.24-4.25 (2H, m), 4.41-4.46 (1H,m), 4.51-4.57 (1H,m), 6.67 (2H, d, J= 8.69Hz), 6.89 (2H, d, J= 8.64Hz), 7.07 (2H, d, J= 1.8Hz), 7.17-7.25 (10H,m), 7.37 (2H, t, J= 8.08Hz), 8.14 (1H, t, J= 8.12Hz), 8.26 (3H,s, br), 8.49 (1H, d, J = 8.57Hz), 8.56-8.59 (1H, m).
86	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.92Hz), 2.26-2.35 (2H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.49 (2H, s), 2.56-2.65 (2H,m), 2.74-2.80 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.93-3.96 (3H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 4.41-4.46 (1H,m), 4.49-4.55 (1H, m), 6.70 (2H, d, J= 8.48Hz), 6.92 (2H, d, J= 8.48Hz), 7.08 (2H, d, J= 7.16Hz), 7.18-7.24 (10H, m), 7.38 (2H, t, J= 8.0Hz), 8.00 (1H, d, J= 8.00Hz), 8.28 (3H,s, br), 8.46 (1H, d, J = 8.48Hz), 8.57 (1H, t, J= 5.92Hz).
87	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.92Hz), 1.51-1.58 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.39-2.45 (2H, m), 2.49 (2H, s), 2.56-2.65 (2H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.86-3.97 (4H, m), 4.29-4.34 (3H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 6.66 (2H, d, J= 8.21Hz), 6.96 (2H, d, J= 8.17Hz), 7.17-7.34 (10H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 8.02-8.11 (1H, m), 8.26 (3H,s, br), 8.34-8.56 (2H, m).
88	d ⁶ -DMSO	δ : 1.33 (3H,t,J= 6.93Hz), 2.71-2.75 (2H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.09-3.14 (1H,m), 3.98-4.03 (4H, m), 4.32-4.43 (2H, m), 4.63-4.69 (2H,m), 6.82 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.27-7.31 (7H,m), 7.44 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.51-7.54 (1H,m), 7.63-7.65 (1H,m), 7.77 (1H, d, J= 7.84Hz), 7.86 (1H, d, J= 1.68Hz), 8.35 (3H,s, br), 8.63-8.74 (3H, m).
89	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29 (3H, t, J= 6.88Hz), 2.52-2.58 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.81-2.84 (1H, m), 3.02-3.07 (1H,m), 3.95-3.98 (4H, m), 4.24-4.36 (2H, m), 4.58-4.63 (2H,m), 6.76 (2H, d, J= 8.56Hz), 7.08 (2H, d, J= 8.56Hz), 7.14-7.25 (9H, m), 7.33-7.43 (4H,m), 8.285 (3H,s, br), 8.47 (2H, t, J= 7.84Hz), 8.62 (1H, t, J= 5.764Hz).
90	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H,t,J= 6.89Hz), 2.61-2.74 (2H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.58-4.67 (2H,m), 6.74 (2H, d, J= 8.56Hz), 7.15-7.24 (9H, m), 7.37 (2H, d, J= 8.12Hz), 7.68 (1H, t, J= 7.80Hz), 7.87 (1H, d, J= 7.89Hz), 8.03 (1H, d, J= 7.89Hz), 8.09 (1H, s) 8.28 (3H,s, br), 8.48-8.65 (2H, m), 8.82 (1H, d, J= 8.28Hz).
91	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J= 6.88Hz), 1.55-1.61 (11H, m), 1.89 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.62-2.72 (2H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 3.01-3.05 (1H,m), 3.91-3.96 (4H, m), 4.23-4.39 (3H, m), 4.49-4.54 (1H,m), 6.69 (2H, d, J= 8.36Hz), 6.88 (2H, d, J= 8.37Hz), 7.19-7.25 (8H, m), 7.39 (2H, d, J = 7.84Hz), 8.32-8.38 (3H,m), 8.65-8.68 (1H, m).
92	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.32 (3H, s), 2.67 (2H,d, J = 7.20Hz), 2.78-2.84 (1H,m), 3.02-3.07 (1H,m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.27-4.36 (2H, m), 4.57-4.60 (2H,m), 6.73 (2H, d, J= 8.57Hz), 7.12 (2H, d, J= 8.57Hz), 7.21-7.24 (9H,m), 7.36 (2H, t, J= 8.08Hz), 7.65 (2H, t, J= 8.17Hz), 8.25 (3H,s, br), 8.37 (1H, d, J = 8.08Hz), 8.54 (1H, d, J= 8.60Hz), 8.59-8.62 (1H, m).
93	d ⁶ -DMSO	δ : 1.33 (3H,t,J= 6.97Hz), 2.67-2.79 (2H,m), 2.86-2.91 (1H,m), 3.093-3.14 (1H, m), 3.98-4.04 (4H, m), 4.32-4.44 (2H, m), 4.63-4.70 (2H, m), 6.81 (2H, d, J= 8.57Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.60Hz), 7.27-7.32 (8H,m), 7.44 (2H, t, J= 8.08Hz), 7.79 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.38 (3H,s, br), 8.63-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d, J= 8.28Hz).
94	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.61-2.71 (2H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.92-3.96 (4H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.57-4.64 (2H, m), 6.75 (2H, d, J= 8.64Hz), 7.14 (2H, d, J= 8.56Hz), 7.21-7.25 (8H,m), 7.36 (2H, d, J = 8.08Hz), 7.76-7.79 (3H,m), 8.24 (3H,s, br), 8.59 (1H, t, J = 6.32Hz), 8.78 (1H, d, J= 8.24Hz).
95	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.97Hz), 2.65-2.69 (2H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.797 (3H, s), 3.91-3.95 (4H, m), 4.25-4.34 (2H, m), 4.53-4.59 (2H,m), 6.73 (2H, d, J= 8.57Hz), 6.95 (2H, d, J= 8.88Hz), 7.13 (2H, d, J= 8.64Hz), 7.18-7.24 (7H,m), 7.37 (2H, d, J= 8.12Hz), 7.74 (2H, t, J= 8.85Hz), 8.29 (3H,s, br), 8.34 (1H, d, J = 8.60Hz), 8.54 (1H, d, J= 8.60Hz), 8.61 (1H, t, J= 5.96Hz).
96	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J= 6.92Hz), 2.61-2.66 (2H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.90-3.95 (4H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 4.52-4.62 (2H, m), 6.67-6.73 (3H, m), 6.97 (2H, d, J= 8.53Hz), 7.18-7.27 (10H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.50 (2H, d, J= 6.73Hz), 8.21 (4H, d, J= 8.00Hz), 8.59 (2H, t, J = 7.24Hz).
97	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.88Hz), 2.40-2.46 (1H, m), 2.59-2.64 (1H, m), 2.73-2.79 (1H,m), 2.98-3.03 (1H,m), 3.43 (2H, s), 3.51-3.57 (1H,m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.92-3.97 (4H, m), 4.24-4.33 (2H, m), 4.43-4.54 (2H,m), 6.68 (2H, d, J= 8.56Hz), 6.88 (2H, d, J= 8.57Hz), 7.20-7.26 (12H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.08Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.21Hz), 8.20-8.27 (4H, m), 8.47 (1H, d, J = 8.50Hz), 8.57 (1H, t, J= 5.97Hz).

98	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.47-2.49 (1H, m), 2.62-2.66 (1H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.85-3.91 (3H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.44-4.54 (2H, m), 6.61 (2H, d, J= 8.64Hz), 6.83 (2H, d, J= 8.60Hz), 7.18 (2H, d, J= 8.05Hz), 7.26-7.27 (5H, m), 7.36 (2H, d, J= 8.12Hz), 7.46 (2H, d, J= 7.68Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.84 (2H, t, J= 7.126Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.08Hz), 8.30 (3H, s, br), 8.50 (1H, d, J = 8.53Hz), 8.57 (1H, t, J= 5.93Hz), 8.73 (1H, t, J = 5.84).
99	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.65-2.67 (2H, m), 2.78-2.84 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.55-4.61 (2H, m), 6.74 (2H, d, J= 8.60Hz), 7.14 (2H, d, J= 8.64Hz), 7.21-7.28 (9H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.12Hz), 7.80-7.83 (2H, m), 8.23 (3H, s, br), 8.53-8.583 (3H, m).
100	d ⁶ -DMSO	δ : 1.36(3H,t,J= 7.0Hz), 2.50-2.56(1H,m), 2.59-2.63(1H,m), 2.82-2.88(1H,m), 3.02-3.07(1H,m), 3.79-3.85(1H,m), 3.97(2H,s), 4.03(2H,q,J= 7.0Hz), 4.16-4.21(2H,m), 4.32(2H,d,J= 5.8Hz), 4.63-4.69(1H,m), 6.87(2H,d,J= 8.6Hz), 7.15(2H,d,J= 8.6Hz), 7.20-7.35(14H,m), 7.47-7.57(1H,m), 7.73-7.81(2H,m), 8.61-8.66(2H,m).
101	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.92Hz), 2.36 (3H, s), 2.38-2.42 (1H, m), 2.56-2.60 (1H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.27-4.32 (2H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 6.66 (2H, d, J= 8.61Hz), 6.79 (2H, d, J= 8.60Hz), 7.20 (2H, d, J= 6.21Hz), 7.26-7.29 (6H, m), 7.32-7.40 (4H, m), 7.62 (2H, d, J= 8.28Hz), 7.80-7.88 (2H, m), 8.29 (3H, s, br), 8.52 (1H, d, J = 8.52Hz), 8.59-8.62 (1H, m).
102	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27(3H,t,J= 7.0Hz), 2.42-2.47(1H,m), 2.64-2.69(1H,m), 2.75-2.81(1H,m), 3.04-3.08(1H,m), 3.92(2H,q,J= 7.0Hz), 3.96(2H,s), 4.28(2H,d,J= 5.8Hz), 4.43-4.53(2H,m), 6.23(1H,d,J= 7.7Hz), 6.65(4H,s), 7.17-7.23(5H,m), 7.26-7.36(8H,m), 8.19(2H,s), 8.63-8.65(2H,m), 8.91(1H,s).
103	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 1.31-1.43 (7H, m), 2.68 (2H, d, J= 7.47Hz), 2.79-2.84 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 4.06 (2H, d, J= 6.40Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 4.56-4.63 (2H, m), 6.75 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.13-7.22 (12H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.90Hz), 8.45-8.52 (3H, m).
104	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.65-2.75 (2H, m + 3H, s), 2.82-2.86 (1H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 4.24-4.36 (2H, m), 4.57-4.69 (2H, m), 6.73 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.14 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.17-7.24 (6H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.79 (1H, d, J= 7.84Hz), 8.44 (3H, s, br), 8.49-8.52 (1H, m), 8.65-8.69 (2H, m), 9.00 (1H, d, J= 1.68Hz), 9.14 (1H, d, J= 1.68Hz).
105	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.42 (3H, s), 2.75-2.86 (3H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.95-3.97 (4H, m), 4.25-4.37 (2H, m), 4.61-4.74 (2H, m), 6.78 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.09 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.21-7.27 (6H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.76-7.80 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m), 8.42 (3H, s, br), 8.67-8.73 (3H, m), 8.94 (1H, d, J= 1.68Hz).
106	d ⁶ -DMSO	δ : 1.13 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.70-2.84 (3H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.95-3.98 (4H, m), 4.24-4.36 (2H, m), 4.59-4.69 (2H, m), 6.76 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.04 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.16-7.26 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.61 (2H, s), 8.33 (3H, s, br), 8.58-8.60 (1H, m), 8.64-8.67 (1H, m), 8.78 (1H, d, J= 1.68Hz).
107	d ⁶ -DMSO	δ : 1.24 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.56-2.62 (1H, m), 2.69-2.73 (1H, m), 2.78-2.84 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.89-3.95 (4H, m), 4.24-4.37 (2H, m), 4.58-4.67 (2H, m), 6.75 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.13 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.16-7.25 (8H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.07Hz), 8.26 (3H, s, br), 8.59-8.64 (1H, m), 8.65 (1H, d, J= 1.68Hz), 8.94 (1H, d, J= 1.68Hz).
108	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.26-4.33 (2H, m), 4.59-4.62 (2H, m), 6.74 (2H, d, J= 8.52Hz), 6.98 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.23-7.29 (7H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 8.05 (1H, s, br), 8.23 (3H, s, br), 8.65-8.69 (1H, m), 8.85 (1H, d, J= 1.68Hz).
109	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.36-2.40 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 4.52-4.54 (2H, m), 6.68 (2H, d, J= 8.52Hz), 6.84 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.19-7.24 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.07Hz), 8.35 (3H, s, br), 8.59-8.63 (2H, m).
110	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.47 (3H, s), 2.49-2.50 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.91-3.95 (4H, m), 4.28-4.37 (2H, m), 4.57-4.66 (2H, m), 4.79-4.80 (2H, m), 6.74 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.14 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.16-7.23 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.55 (2H, d, J= 7.84Hz), 8.40 (2H, s, br), 8.63-8.67 (1H, m), 8.91 (1H, d, J= 1.68Hz).
111	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.30 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.61-2.72 (2H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 4.29-4.35 (2H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 6.73 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.03 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.15-7.27 (7H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.07Hz), 8.07 (1H, d, J= 7.84Hz), 8.42 (2H, s, br), 8.62-8.66 (2H, m).

112	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.66 (3H, s), 2.77-2.84 (3H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.87-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, d), 4.49-4.55 (1H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 6.61 (2H, d, J= 8.52Hz), 6.67 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.19-7.30 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.84Hz), 8.06 (1H, s), 8.41 (2H,s, br), 8.65-8.70 (2H, m).
113	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J= 6.93Hz), 2.36 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.63-2.68 (1H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.04-3.08 (1H,m), 3.88-3.96 (4H, m), 4.29 (2H, d), 4.48-4.54 (1H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.62 (2H, d, J= 8.52Hz), 6.65 (2H, d, J= 8.68Hz), 7.17-7.24 (6H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.07Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.84Hz), 8.40 (3H,s, br), 8.64-8.66 (2H, m).
114	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 7.07Hz), 2.09 (3H, s), 2.67-2.77 (2H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.92-3.97 (4H, m), 4.31-4.40 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 6.77 (2H, d, J= 8.34Hz), 7.17-7.29 (10H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.87 (1H, d, J= 8.55Hz), 8.26-8.36 (4H, m), 8.62 (1H, s), 8.68-8.71 (2H, m), 8.88-8.95 (1H, m).
115	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J= 6.36Hz), 2.66-2.87 (3H, m), 3.05-3.10 (1H,m), 3.92-3.97 (4H, m), 4.31-4.38 (2H, m), 4.38-4.40 (2H, m), 4.59-4.63 (1H,m), 4.69-4.75 (1H,m), 6.77 (2H, d, J= 7.95Hz), 7.14 (2H, d, J= 7.95Hz), 7.16-7.23 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.82Hz), 7.55 (2H, d, J= 7.95Hz), 7.74 (1H, d, J= 11.13Hz), 8.40 (3H,s, br), 8.63-8.67 (1H, m), 8.91 (1H, d, J= 2.69Hz), 9.05 (1H, J = 8.68Hz), 9.20 (1H, d, J = 2.2Hz).
116	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H, t, J= 6.57Hz), 2.61-2.67 (1H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.08-3.12 (1H,m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.57Hz), 4.53-4.58 (1H,m), 4.67-4.71 (1H, m), 6.66 (2H, d, J= 8.09Hz), 6.74 (2H, d, J= 8.23Hz), 7.14 (1H, d, J= 5.47Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m),7.39 (2H, d, J = 8.09Hz), 7.82 (1H, d, J= 7.66Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.47Hz), 8.35 (3H,s, br), 8.69(1H, t, J = 6.57Hz), 8.76 (1H, d, J= 8.21Hz).
117	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.38 (3H, s), 2.62 (1H, d, J = 10.3 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.3 Hz, 4.2 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 10.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 4.5 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.26 - 4.37 (2H, m), 4.52 - 4.62 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 - 7.12 (1H, m), 7.23 - 7.28 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.26 (2H, br.s), 8.62 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.01 (1H, s)
118	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.64 - 2.67 (2H, m), 2.81(1H, dd, J = 13.5 Hz, 10.1 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 13.5, 4.6 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.97 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.30 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 3.5 Hz), 4.54 - 4.63 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 1.9 Hz), 6.7 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.16 - 7.28 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (2H, br.s), 8.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz)
119	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.22 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 9.3 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 4.2 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 10.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 4.5 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, br.s), 4.31 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.52 - 4.59 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.91(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 - 7.21 (1H, m), 7.23 - 7.30 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (2H, br.s), 8.62 (2H, d, J = 9.6 Hz)
120	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27(3H,t,J= 7.0Hz), 2.70-2.75(1H,m), 2.80-2.86(2H,m), 3.07-3.11(1H,m), 3.88(3H,s), 3.92(2H,q,J= 6.9Hz), 3.97(2H,q,J= 5.7Hz), 4.31(2H,d,J= 6.1Hz), 4.52-4.58(1H,m), 4.67-4.72(1H,m), 6.65(2H,d,J= 8.6Hz), 6.76(2H,d,J= 8.4Hz), 7.05-7.04(1H,m), 7.21-7.34(7H,m), 7.37(2H,d,J= 8.1Hz), 7.53-7.55(1H,m), 7.82-7.88(1H,m), 8.23(2H,s), 8.27(1H,d,J= 8.1Hz), 8.67(1H,t,J= 5.9Hz), 8.71(1H,d,J= 8.4Hz).
121	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H,t,J= 6.9Hz), 2.66-2.75(2H,m), 2.80-2.86(1H,m), 3.03-3.08(1H,m), 3.87(3H,s), 3.91-4.00(4H,m), 4.30-4.38(2H,m), 4.59-4.68(2H,m), 6.77(2H,d,J= 8.6Hz), 7.16(1H,s), 7.18-7.21(2H,m), 7.23-7.27(6H,m), 7.38(2H,d,J= 8.2Hz), 7.70(1H,t,J= 4.2Hz), 8.24(2H,s), 8.44(1H,d,J= 2.9Hz), 8.51(1H,d,J= 1.6Hz),, 8.62-8.64(2H,m), 8.79(1H,d,J= 8.4Hz).
122	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29(3H,t,J= 7.0Hz), 2.56-2.62(1H,m), 2.73-2.84(2H,m), 3.07-3.11(1H,m), 3.89(3H,s), 3.94(2H,q,J= 7.0Hz), 3.98(2H,s), 4.30(2H,d,J= 6.0Hz), 4.49-4.55(1H,m), 4.65-4.70(1H,m), 6.67(4H,s), 7.11(1H,d,J= 5.4Hz), 7.20-7.25(3H,m), 7.29-7.35(4H,m), 7.37(2H,d,J= 8.1Hz), 7.47(1H,d,J= 7.4Hz), 7.72(1H,d,J= 5.5Hz), 8.18(2H,s), 8.63(1H,t,J= 6.0Hz), 8.67(1H,d,J= 8.5Hz).
123	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H,t,J= 7.0Hz), 2.58-2.70(2H,m), 2.79-2.85(1H,m), 3.03-3.08(1H,m), 3.87(3H,s), 3.93(2H,q,J= 7.0Hz), 3.99(2H,q,J= 5.5Hz), 4.26-4.38(2H,m), 4.59-4.65(2H,m), 6.76(2H,d,J= 8.6Hz), 7.08(1H,s), 7.15(2H,d,J= 8.3Hz), 7.18-7.27(8H,m), 7.36(2H,d,J= 8.0Hz), 8.19(2H,s), 8.25(1H,d,J= 5.2Hz), 8.59-8.62(2H,m), 8.72(1H,d,J= 8.1Hz).

124	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H, t, J= 6.84Hz), 2.13 (3H, s), 2.56-2.59 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.78-2.84 (1H, m), 3.05-3.10 (1H,m), 3.91-4.00 (4H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.82Hz), 4.52-4.64 (2H,m), 5.91 (1H, s) 6.71 (2H, d, J= 8.66Hz), 6.77 (1H, t, J= 2.36Hz), 6.92 (2H, d, J= 7.78Hz), 7.18-7.28 (8H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.49Hz), 8.09 (3H,s, br), 8.60-8.64(2H, m).
125	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.67 - 2.69 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 10.0 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 6.4 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.97 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.31 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.47 - 4.57 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 - 7.27 (10H m), 7.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.28 (2H, br.s), 8.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, t, J = 6.0 Hz)
126	d ⁶ -DMSO	δ : 0.80-0.85(2H,m), 1.02-1.12(4H,m), 1.22-1.32(1H,m), 1.41-1.48(1H,m), 1.53-1.62(5H,m), 2.76-2.82(1H,m), 3.09-3.13(1H,m), 3.95(2H,s), 4.28-4.35(2H,m), 4.37-4.43(1H,m), 4.46-4.52(1H,m), 7.15-7.27(7H,m), 7.34-7.37(2H,m), 7.39-7.46(2H,m), 7.48-7.54(1H,m), 7.80-7.83(2H,m), 8.21(2H,s), 8.51(2H,d,J= 7.8Hz), 8.59(1H,t,J= 6.1Hz).
127	d ⁶ -DMSO	δ : 2.62-2.69 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.96-3.01(1H, m), 3.87 (2H, d, J= 4.56Hz), 4.22-4.25 (2H, m), 4.49-4.61 (2H,m), 7.10-7.22 (10H, m), 7.30-7.36 (4H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 6.61Hz), 8.30 (3H,s, br), 8.47 (1H, d, J= 8.82Hz), 8.56-8.62 (2H, m).
128	d ⁶ -DMSO	δ : 2.70 (2H, d, J = 7.21Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.95 (2H, d, J= 8.78Hz), 4.27-4.36 (2H, m), 4.55-4.63 (2H,m), 6.84 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.05-7.29 (12H, m), 7.37-7.44 (6H, m), 7.74 (2H, d, J= 7.52Hz), 8.34 (3H,s, br), 8.50 (1H, d, J= 7.57Hz), 8.58 (1H, d, J= 8.77Hz), 8.63-8.66 (2H, m).
129	d ⁶ -DMSO	δ : 2.61-2.63 (2H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.88 (2H, d, J= 6.26Hz), 4.18-4.29 (2H, m), 4.47-4.54 (2H,m), 4.91 (1H, s), 6.76 (2H, d, J= 8.18Hz), 7.07-7.18 (9H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.24 (3H,s, br), 8.42 (1H, d, J= 8.17Hz), 8.50 (1H, d, J= 8.02Hz), 8.53-8.58 (1H, m).
130	d ⁶ -DMSO	δ : 2.65 (2H, d, J = 5.97Hz), 2.79-2.85 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.55 (2H, s, br), 6.58 (2H, d, J= 7.55Hz), 7.01 (2H, d, J= 7.12Hz), 7.18-7.24 (10H, m), 7.37-7.50 (7H, m), 7.74 (2H, d, J= 7.10Hz), 8.32 (3H,s, br), 8.46 (1H, d, J= 9.60Hz), 8.53 (1H, d, J= 9.60Hz), 8.61 (1H, s).
131	d ⁶ -DMSO	δ : 1.43 (3H, t, J= 6.97Hz), 2.88 (2H, d, J= 6.67Hz), 2.95-3.06 (2H, m), 3.14-3.23 (2H, m), 4.06-4.12 (2H, m), 4.39-4.49 (2H, m), 4.75-4.78 (2H, m), 6.91 (2H, d, J= 8.95Hz), 7.31 (2H, m), 7.37-7.46 (9H, m), 7.54-7.67 (5H, m), 7.89-7.98 (2H, m), 8.46 (2H, s, br), 8.65-8.81 (3H, m).
132	d ⁶ -DMSO	δ : 2.68 (2H, d, J = 7.36Hz), 2.79-2.98 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.21-4.32 (2H, m), 4.59-4.61 (2H,m), 5.00 (2H, s), 6.84 (2H, d, J= 8.15Hz), 7.14-7.24 (12H, m), 7.35-7.40 (5H, m), 7.67-7.76 (2H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 8.24 (1H,s, br), 8.47-8.64 (4H, m).
133	d ⁶ -DMSO	δ : 0.81(3H,d,J= 6.3Hz), 0.87(3H,d,J= 6.3Hz), 1.27-1.39(2H,m), 1.45-1.52(1H,m), 2.81-2.87(1H,m), 3.20-3.24(1H,m), 4.02(2H,s), 4.35-4.44(3H,m), 4.52-4.58(1H,m), 7.22-7.35(7H,m), 7.43(2H,d,J= 8.1Hz), 7.48-7.52(2H,m), 7.58-7.64(1H,m), 7.87-7.89(2H,m), 8.30(2H,s), 8.59-8.69(3H,m).
134	d ⁶ -DMSO	δ : 2.70 (2H, d, J = 7.36Hz), 2.78-2.84 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.11-4.34 (2H, m), 4.59-4.63 (2H,m), 5.14 (2H, s), 6.90 (2H, d, J= 8.21Hz), 7.11-7.30 (11H, m), 7.36-7.54 (5H, m), 7.67-7.75 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.47-8.58 (4H, m).
135	d ⁶ -DMSO	δ : 2.20 (3H, s), 2.71 (2H, d, J = 7.81Hz), 2.79-2.85 (1H, m), 3.03-3.07(1H,m), 3.93-3.96 (2H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.55-4.65 (2H,m), 7.00 (2H, d, J= 9.01Hz), 7.12 (2H, d, J= 7.78Hz), 7.18 (2H, d, J= 7.79Hz), 7.22-7.24 (4H, m), 7.38 (2H, d, J= 6.49Hz), 7.42 (2H, d, J= 7.79Hz), 7.48-7.50 (1H, m), 7.74-7.76 (2H,m), 8.33 (3H,s, br), 8.51 (1H, d, J= 7.79Hz), 8.58 (1H, d, J= 7.79Hz), 8.62-8.65 (1H, m).
136	d ⁶ -DMSO	δ : 2.70 (2H, d, J = 7.28Hz), 2.74-2.85 (1H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.27-4.36 (2H, m), 4.58-4.62 (2H,m), 5.03 (2H, s), 6.85 (2H, d, J= 8.21Hz), 7.15-7.24 (11H, m), 7.37-7.52 (5H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.22Hz), 8.34 (3H, s, br), 8.50(1H, d, J= 7.02Hz), 8.58(1H, d, J= 9.38Hz), 8.62-8.65 (1H, m).
137	d ⁶ -DMSO	δ : 2.66-2.69 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 13.5, 10.0Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.6, 4.7Hz), 3.69 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.23-4.33 (2H, m), 4.58-4.67 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.07-7.25 (11H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.75 (2H, d, J = 7.2Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8Hz),8.49-8.57 (3H, m).
138	d ⁶ -DMSO	δ : 2.69-2.71 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 3.03-3.07(1H,m), 3.67 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.26-4.32 (2H, m), 4.55-4.63 (2H,m), 6.76 (2H, d, J= 8.52Hz), 7.14-7.25 (9H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.48-7.52 (1H,m), 7.74-7.76 (2H,m), 8.29 (3H,s, br), 8.56 (1H, d, J= 1.68Hz), 8.613-8.64 (2H, m).

139	d ⁶ -DMSO	δ : 2.82-2.85 (3H, m), 3.03-3.08 (1H,m), 3.93-3.98 (2H, m), 4.26-4.31 (2H, m), 4.56-4.69 (2H,m), 7.11-7.26 (12H, m), 7.37-7.43 (4H, m), 7.48-7.51 (1H,m), 7.73-7.75 (2H,m), 8.32 (3H,s, br), 8.53-8.65 (2H, m).
140	d ⁶ -DMSO	δ : 1.09 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.50-2.66 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 13.4, 10.4Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.74 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.09-4.15 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 6.57 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.16-7.35 (5H, m), 7.53-7.58 (4H, m), 7.95-8.20 (3H, br m), 8.48-8.56 (3H, m), 8.64 (1H, d, J = 8.5Hz).
141	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 7.0Hz), 2.65-2.84(3H,m), 3.03-3.08(1H,m), 3.92(2H,q,J= 7.0Hz), 3.96(2H,s), 4.27-4.35(2H,m), 4.57-4.63(2H,m), 6.75(2H,d,J= 8.7Hz), 7.16(2H,d,J= 8.6Hz), 7.23(1H,dd,J= 8.3,1.7Hz), 7.27(2H,d,J= 8.1Hz), 7.37-7.51(6H,m), 7.55(1H,d,J= 1.8Hz), 7.73-7.75(2H,m), 8.24(2H,s), 8.50(1H,d,J= 8.1Hz), 8.67-8.71(2H,m).
142	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 6.9Hz), 2.67-2.83(3H,m), 3.01-3.05(1H,m), 3.89-3.95(4H,m), 4.27-4.35(2H,m), 4.53-4.63(2H,m), 6.75(2H,d,J= 8.5Hz), 7.14(2H,d,J= 8.5Hz), 7.20-7.26(5H,m), 7.37-7.44(4H,m), 7.50(1H,t,J= 7.3Hz), 7.66-7.72(1H,m), 7.75(2H,d,J= 7.4Hz), 8.31(2H,s), 8.53(1H,d,J= 8.1Hz), 8.62(1H,d,J= 8.7Hz), 8.69(1H,t,J= 5.9Hz).
143	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 6.93Hz), 2.70 (2H, d, J = 7.52Hz), 2.89-2.95 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.38Hz), 4.56-4.66 (2H,m), 6.74 (2H, d, J = 8.52Hz), 7.12 (2H, d, J = 6.93Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.72Hz), 7.38-7.44 (5H, m), 7.50-7.54 (3H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.31Hz), 8.34 (3H, s, br), 8.51 (1H, d, J = 8.32Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.32Hz), 8.68-8.71 (1H, m).
144	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 6.93Hz), 2.65 (2H, d, J = 6.98Hz), 2.89-2.95 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.91-3.96 (2H, m), 4.32 (2H, J = 5.82Hz), 4.57-4.66 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.54Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.08Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.01Hz), 7.39-7.44 (8H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 8.44-8.50 (4H, m), 8.72-8.76 (2H, m).
145	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.64 (2H, d, J = 7.2Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13.5, 10.3Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.6, 4.2Hz), 3.81 (2H, s), 3.92 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.26-4.35 (2H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 5.70-6.60 (2H, br s), 6.75 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.14-7.34 (7H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.2Hz), 8.39 (1H, dd, J = 4.8, 1.4Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.6Hz), 8.52 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.62 (1H, t, J = 6.0Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.8Hz).
146	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 7.0Hz), 2.69-2.77(3H,m), 2.94-2.99(1H,m), 3.65(3H,s), 3.92(2H,q,J= 7.0Hz), 3.96(2H,s), 4.25-4.35(2H,m), 4.49-4.54(1H,m), 4.57-4.63(1H,m), 6.75(4H,dd,J= 8.6,1.7Hz), 7.13-7.18(4H,m), 7.25(2H,d,J= 8.1Hz), 7.36(2H,d,J= 8.1Hz), 7.40-7.44(2H,m),7.48-7.52(1H,m), 7.72-7.75(2H,m), 8.19(2H,s), 8.48-8.53(2H,m), 8.62(1H,t,J= 6.0Hz).
147	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.69 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.83 (1H, dd J = 13.6, 10.0 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.5 Hz), 3.87 (2H,s), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26-4.31(2H, m), 4.55-4.60 (1H, m), 4.62-4.67 (1H, m), 6.51-6.79 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.13-7.19 (3H, m), 7.20-7.22 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.40-7.44 (3H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.36-8.39 (2H, m), 8.50-8.61 (3H, m).
148	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 6.93Hz), 2.70 (2H, d, J = 7.09Hz), 2.89-2.95 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.31-4.32 (2H, m), 4.56-4.66 (2H,m), 6.74 (2H, d, J = 7.19Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.40Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.40Hz), 7.38-7.44 (5H, m), 7.50-7.54 (3H, m), 7.74-7.76 (2H, m), 8.35 (3H, s, br), 8.51 (1H, d, J = 7.2Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.40Hz), 8.68-8.71 (1H, m).
149	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 6.93Hz), 2.67-2.69 (2H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 3.06-3.10 (1H,m), 3.59 (2H, s, br), 3.89-3.98 (4H, m), 4.22-4.33 (2H, m), 4.57-4.62 (2H,m), 6.74 (2H, d, J = 8.52Hz), 7.13-7.16 (7H, m), 7.22-7.27 (2H,m), 7.35-7.41 (3H,m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.72-7.81 (2H,m), 8.29-8.32 (1H,m), 8.48-8.53 (1H, m), 8.54-8.64 (1H, m).
150	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80 - 2.87 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J = 14.7, 9.4 Hz), 3.27 (2H, dd, J = 14.8, 4.3 Hz), 3.32 (2H, br.s), 3.69 (1H, s), 3.94 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.27 - 4.30 (2H, m), 4.53 - 4.58 (1H, m), 4.60 - 4.66 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 - 6.90 (2H, m), 7.12 - 7.24 (6H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.50 (1H, q, J = 7.3 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.51 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.57 (2H, m)
151	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.77 (2H, br.s), 2.89 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14.1, 4.4 Hz), 3.33 (3H, br.s), 3.65 (1H, br.s), 3.94 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.28 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 - 4.58 (1H, m), 4.60 - 4.65 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.15 (3H, br.s), 7.18 - 7.23 (4H, m), 7.38 - 7.41 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.50 (1H, br.s), 8.57 (2H, d, J = 6.2 Hz)

152	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.67 (1H, t, J = 1.6 Hz), 2.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 14.5 Hz, 9.7 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 14.6 Hz, 4.7 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.96 - 3.99 (2H, m), 4.31(2H, t, J = 5.7 Hz), 4.58 (1H, q, J = 7.5 Hz), 4.70 (1H, td, J = 9.1 Hz, 4.6 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.05 (2H, br.s), 8.55 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.95 (1H, d, J = 1.8 Hz)
153	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.66 - 2.72 (3H, m), 3.10 (1H, dd, J = 14.4 Hz, 9.8 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.33 (2H, qd, J = 14.5 Hz, 6.0 Hz), 4.61 (1H, td, J = 8.7 Hz, 4.9 Hz), 4.72 (1H, td, J = 9.1 Hz, 4.7 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (3H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 - 7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (2H, br.s), 8.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.66 - 8.72 (2H, m)
154	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 7.0Hz), 2.70(2H,d,J= 7.3Hz), 2.79-2.85(1H,m), 3.03-3.08(1H,m), 3.94(2H,q,J= 7.0Hz), 4.00(2H,s), 4.27-4.39(2H,m), 4.54-4.62(2H,m), 6.75(2H,d,J= 8.6Hz), 7.07-7.25(9H,m), 7.41-7.52(4H,m), 7.70-7.74(2H,m), 8.26(2H,s), 8.49(1H,d,J= 8.1Hz), 8.58(1H,d,J= 8.6Hz), 8.66(1H,t,J= 6.0Hz).
155	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 6.9Hz), 2.72(2H,d,J= 7.2Hz), 2.80-2.86(1H,m), 3.03-3.08(1H,m), 3.92(2H,q,J= 6.9Hz), 4.06(2H,s), 4.26-4.37(2H,m), 4.53-4.62(2H,m), 6.74(2H,d,J= 8.5Hz), 7.13(2H,d,J= 8.5Hz), 7.15-7.23(6H,m), 7.38-7.43(3H,m), 7.48-7.53(2H,m), 7.75(2H,d,J= 7.3Hz), 8.49(2H,s), 8.52(1H,d,J= 8.2Hz), 8.59(1H,d,J= 8.5Hz), 8.71(1H,t,J= 5.9Hz).
156	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26(3H,t,J= 7.0Hz), 2.70(2H,d,J= 7.2Hz), 2.79-2.85(1H,m), 3.03-3.07(1H,m), 3.92(2H,q,J= 7.0Hz), 4.11(2H,s), 4.33-4.46(2H,m), 4.54-4.62(2H,m), 6.74(2H,d,J= 8.6Hz), 7.12(2H,d,J= 8.6Hz), 7.16-7.25(7H,m), 7.39-7.43(2H,m), 7.47-7.56(2H,m), 7.67-7.74(4H,m), 8.48(1H,d,J= 8.0Hz), 8.59(1H,d,J= 8.5Hz), 8.75(1H,t,J= 6.0Hz).
157	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27(3H,t,J= 7.0Hz), 2.81-2.86(1H,m), 2.93-2.97(1H,m), 3.06-3.12(1H,m), 3.24-3.29(1H,m), 3.90-3.99(4H,m), 4.30(2H,d,J= 5.8Hz), 4.50-4.56(2H,m), 4.78-4.83(2H,m), 6.69(2H,d,J= 8.6Hz), 6.86(2H,d,J= 8.6Hz), 6.91-6.94(2H,m), 7.23(2H,d,J= 8.1Hz), 7.35-7.38(3H,m), 7.60-7.63(1H,m), 7.96-8.00(2H,m), 8.20(2H,s), 8.56(1H,d,J= 8.3Hz), 8.63(1H,d,J= 4.8Hz), 8.67(1H,d,J= 6.0Hz), 8.74(1H,d,J= 8.3Hz).
158	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.02 (2H, dd, J = 13.9 Hz, 9.4 Hz), 3.18 (1H, d, J = 13.9 Hz, 4.6 Hz), 3.66 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.93 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.52 (1H, q, J = 7.4 Hz), 4.73 - 4.79 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 - 7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, td, J = 7.6 Hz, 1.7 Hz), 7.7 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.41 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.4 Hz)
159	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27(3H,t,J= 7.0Hz), 2.68-2.74(1H,m), 2.82-2.88(2H,m), 3.05-3.10(1H,m), 3.90(2H,q,J= 7.0Hz), 4.06(2H,q,J= 5.7Hz), 4.31(2H,d,J= 5.9Hz), 4.50-4.55(1H,m), 4.76-4.81(1H,m), 6.59-6.65(4H,m), 7.19-7.23(2H,m), 7.28(2H,t,J= 7.4Hz), 7.33(2H,d,J= 7.2Hz), 7.37(1H,d,J= 1.0Hz), 7.50(1H,d,J= 8.0Hz), 7.59-7.63(1H,m), 7.98-8.02(2H,m), 8.38(2H,s), 8.51(1H,d,J= 8.2Hz), 8.61(1H,d,J= 4.7Hz), 8.71-8.74(2H,m).
160	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.66Hz), 2.70 (2H, d, J = 7.60Hz), 2.94-3.00 (1H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.92-4.00 (4H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.69Hz), 4.52 (1H, q, J = 7.45Hz), 4.66-4.69 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 7.79Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.68Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.45Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.82Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.82Hz), 7.67 (1H, s, br), 7.74 (1H, d, J = 9.03Hz), 8.11 (1H, s, br), 8.22 (2H, s, br), 8.45 (1H, d, J = 8.34Hz), 8.68-8.69 (4H, m).
161	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 6.94Hz), 2.62-2.84 (3H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 3.90-4.02 (4H, m), 4.32 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.60-4.67 (2H, m), 6.77(2H, d, J = 8.88Hz), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.32Hz), 7.29-7.35(5H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.32Hz), 7.64 (1H, d, J = 6.53Hz), 8.08 (3H,s, br), 8.58-8.71(3H, m), 8.82 (1H, d, J = 7.71Hz).
162	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.61 (2H, dd, J = 14.0 Hz, 4.3 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 10.3 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 4.5 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 - 4.00 (2H, m), 4.3 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.56 (1H, td, J = 9.0 Hz, 5.0 Hz), 4.66 (1H, td, J = 9.0 Hz, 4.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, dd J = 4.9, 3.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (3H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 0.7 Hz), 7.76 (1H, br.s), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.07 (2H, br.s), 8.47 - 8.55 (3H, m), 8.64 (2H, t, J = 9.0 Hz)

163	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.67 - 2.75 (2H, m), 3.03 (2H, dd, J = 13.8 Hz, 9.5 Hz), 3.21 (2H, dd, J = 14.0 Hz, 4.7 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.99 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.20 - 4.40 (3H, m), 4.53 - 4.58 (1H, m), 4.77 - 4.83 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, br.s), 8.44 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.53 (1H, br.s), 8.66 (2H, d, J = 7.6 Hz)
164	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.9, 9.5 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 14.0, 4.7 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.99 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.26 - 4.36 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J = 14.5, 7.7 Hz), 4.79 (1H, td, J = 8.9 Hz, 4.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (4H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, br.s), 7.34 (3H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, br.s), 8.09 (2H, br.s), 8.45 (2H, t, J = 6.0 Hz), 8.54 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.64 (1H, d, J = 8.3 Hz)
165	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H,t,J= 6.9Hz), 2.71-2.92(3H,m), 3.06-3.10(1H,m), 3.92(2H,q,J= 6.9Hz), 3.96-4.01(2H,m), 4.31(2H,d,J= 5.8Hz), 4.53-4.59(1H,m), 4.75-4.80(1H,m), 6.57-6.72(4H,m), 7.27(2H,d,J= 8.0Hz), 7.30-7.33(1H,m), 7.37(2H,d,J= 8.0Hz), 7.55(1H,d,J= 8.2Hz), 7.59-7.63(1H,m), 7.64(1H,s), 7.98-8.01(2H,m), 8.13(2H,s), 8.47(1H,d,J= 8.2Hz), 8.62(1H,d,J= 4.7Hz), 8.65-8.67(1H,m), 8.77(1H,d,J= 8.2Hz).
166	d ⁶ -DMSO	δ : 0.85 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.02 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.63 - 2.68 (1H, m), 2.99 (2H, dd, J = 14.0 Hz, 9.6 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 13.9, 4.8 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.00 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.32 - 4.35 (1H, m), 4.74 (1H, td, J = 8.9 Hz, 4.8 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.24 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.12 Hz), 7.74 (1H, br.s), 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.08 (2H, br.s), 8.51 (3H, d, J = 4.2 Hz)
167	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27(3H,t,J= 6.9Hz), 2.65-2.89(3H,m), 3.05-3.10(1H,m), 3.93(2H,q,J= 6.9Hz), 4.00(2H,q,J= 5.4Hz), 4.27-4.40(2H,m), 4.58-4.70(2H,m), 6.76(2H,d,J= 8.5Hz), 7.08(1H,s), 7.11(1H,d,J= 2.8Hz), 7.16-7.29(7H,m), 7.51(1H,t,J= 8.0Hz), 7.95(2H,s), 8.47(2H,s), 8.72-8.78(2H,m), 8.87(2H,s), 9.19(1H,d,J= 7.7Hz).
168	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27(3H,t,J= 7.0Hz), 2.69-2.74(1H,m), 2.82-2.93(2H,m), 3.05-3.10(1H,m), 3.90(2H,q,J= 7.0Hz), 4.01(2H,q,J= 5.7Hz), 4.32(2H,d,J= 6.0Hz), 4.51-4.56(1H,m), 4.76-4.79(1H,m), 6.60-6.67(3H,m), 7.06-7.09(2H,m), 7.18-7.22(2H,m), 7.28(2H,t,J= 7.4Hz), 7.33(2H,d,J= 3.8Hz), 7.46(1H,t,J= 7.8Hz), 7.59-7.63(1H,m), 7.96-7.99(2H,m), 8.31(2H,s), 8.50(1H,d,J= 8.2Hz), 8.60-8.62(1H,m), 8.71-8.74(2H,m).
169	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26-1.30(3H,m), 2.60-2.84(3H,m), 3.03-3.07(1H,m), 3.93(2H,q,J= 7.0Hz), 4.00(2H,q,J= 5.4Hz), 4.32(2H,d,J= 5.8Hz), 4.56-4.66(2H,m), 6.76(2H,d,J= 8.6Hz), 7.11-7.13(1H,m), 7.16(2H,d,J= 8.5Hz), 7.23(1H,dd,J= 8.3,1.8Hz), 7.28(2H,d,J= 8.0Hz), 7.38(2H,d,J= 8.0Hz), 7.48(1H,d,J= 8.2Hz) 7.55(1H,d,J= 1.7Hz), 7.73(1H,dd,J= 5.0,0.7Hz), 7.81(1H,d,J= 3.2Hz), 8.17(2H,s), 8.53(1H,d,J= 8.3Hz), 8.63-8.66(2H,m).
170	d ⁶ -DMSO	δ : 0.84 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.00 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.43 - 2.47 (1H, m), 2.61 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 4.8 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 10.2 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 4.4 Hz), 3.97 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.99 (2H, q, J = 5.5 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.35 (1H, td, J = 8.4, 5.2 Hz), 4.62 (1H, td, J = 9.3, 4.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, br.s), 8.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.27 (2H, br.s), 8.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.65 (1H, br.s), 8.66 (2H, br.s)
171	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H,t,J= 7.0Hz), 2.62-2.68(1H,m), 2.75-2.85(2H,m), 3.03-3.08(1H,m), 3.94(2H,q,J= 7.0Hz), 3.97-4.02(2H,m), 4.28-4.38(2H,m), 4.63-4.67(2H,m), 6.77(2H,d,J= 8.6Hz), 7.17(2H,d,J= 8.5Hz), 7.22-7.25(1H,m), 7.28(2H,d,J= 8.1Hz), 7.38(2H,d,J= 8.0Hz), 7.50(1H,d,J= 8.2Hz), 7.55(1H,d,J= 1.4Hz), 7.65(2H,d,J= 5.8Hz), 7.71-7.78(1H,m), 8.12(2H,s), 8.62-8.73(3H,m), 8.81(1H,d,J= 8.4Hz).
173	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 6.82Hz), 2.61-2.71 (2H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.93-4.01 (4H, m), 4.32-4.34 (2H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.67Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.67Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.67Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.51Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.48Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.51Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.09Hz), 8.12 (2H, s, br), 8.48-8.58 (2H, m), 8.62-8.68(3H, m).
174	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H, t, J= 7.05Hz), 2.65-2.71 (1H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.28-3.31 (1H,m), 3.91-3.99 (4H, m), 4.31 (2H, s), 4.58-4.60 (1H,m), 4.74-4.75 (1H,m), 6.75 (2H, d, J= 8.13Hz), 7.14 (2H, d, J= 9.73Hz), 7.27 (2H, d, J= 8.41Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.41Hz), 7.85-7.88 (1H, m),8.34-8.42 (4H, m), 8.72-8.83 (5H, m), 9.08 (1H, d, J= 8.41Hz).

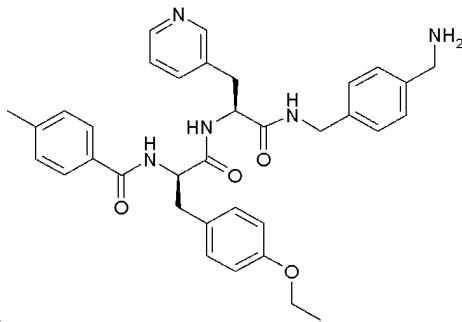
175	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29 (3H, t, J = 6.75 Hz), 2.61-2.64 (1H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.92-4.00 (4H, m), 4.32 (2H, d, J = 5.78Hz), 4.60-4.65 (2H, m), 6.71 (2H, d, J = 8.18 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.56 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.45 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.56 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.78 Hz), 7.49-7.52 (1H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.10 (3H, s, br), 8.54 (1H, d, J = 4.69Hz), 8.60 - 8.66 (2H, m), 8.77 (1H, d, J = 8.63 Hz).
176	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.66 - 2.77 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J = 14.5 Hz, 9.6 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 14.5 Hz, 4.6 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, q, J = 5.7 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.62 (2H, qd, J = 9.3 Hz, 4.6 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.08 (3H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (3H, dd, J = 8.0 Hz, 6.1 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.06 (2H, br.s), 8.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.61 (1H, t, J = 4.9 Hz), 10.82 (1H, br.s)
177	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.32 - 2.34 (1H, m), 2.66 (2H, t, J = 1.7 Hz), 2.85 (1H, d, J = 7.44 Hz), 2.91 - 3.03 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 5.0 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 - 4.00 (1H, br.m), 4.20 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.55 (1H, q, J = 7.4 Hz), 4.62 - 4.68 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.44 (2H, q, J = 8.0 Hz), 7.51 - 7.56 (1H, m), 7.72 - 7.78 (2H, m), 8.08 (2H, br.s), 8.52 (1H, t, J = 6.6 Hz), 8.59 - 8.66 (2H, m), 8.97 (1H, br.s), 14.02 (1H, br.s), 14.18 (1H, br.s)
178	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.66 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.5, 3.6 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 14.4, 9.8 Hz), 3.29 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.66 (2H, s), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, qd, J = 15.2, 5.7 Hz), 4.66 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 4.75 (1H, td, J = 9.0, 5.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (5H, dd, J = 8.3, 5.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 - 7.44 (4H, m), 7.61 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.97 (2H, t, J = 9.4 Hz), 8.62 (1H, br, s), 8.67 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.71 (1H, br.s), 8.80 (1H, br.s)
179	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.02 (3H, s), 2.68 - 2.74 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 13.6, 10.0 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.5, 4.6 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.32 (2H, qd, J = 15.3, 6.0 Hz), 4.55 - 4.64 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 - 7.27 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (2H, br.s), 8.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.65 (1H, t, J = 5.7 Hz), 10.70 (1H, s)
180	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 7.09Hz), 2.72-2.74 (2H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.09-3.16 (1H,m), 3.59 (2H, s, br), 3.91-3.98 (4H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 4.57-4.67 (2H,m), 6.76 (2H, d, J = 8.79Hz), 7.01-7.16 (7H, m), 7.22-7.27 (2H,m), 7.35-7.41 (3H,m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.76 (2H, d, J = 7.19Hz), 8.37 (3H, s, br), 8.57 (1H, d, J = 7.97Hz), 8.64-8.69 (1H, m).
181	d ⁶ -DMSO	δ : 1.30 (3H, t, J = 7.21 Hz), 2.22 (3H, s), 2.56-2.78 (2H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.95-4.00 (4H, m), 4.32 (2H, d, J = 5.60Hz), 4.49-4.54 (1H, m), 4.66-4.72 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.32 Hz), 6.91 (1H, d, J = 5.14 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.69Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.90 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.30 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.14Hz), 7.72 (1H, s, br), 7.88 (1H, d, J = 7.61?Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.61Hz), 8.27 (3H, s, br), 8.67 - 8.74 (3H, m).
182	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H,t,J= 7.0Hz), 2.29(3H,s), 2.69(2H,d,J= 7.2Hz), 2.80-2.86(1H,m), 3.04-3.09(1H,m), 3.91-3.97(4H,m), 4.24-4.34(2H,m), 4.56-4.63(2H,m), 6.76(2H,d,J= 8.7Hz), 7.08-7.31(10H,m), 7.41-7.45(2H,m), 7.50-7.53(1H,m), 7.74-7.76(2H,m), 8.15(2H,s), 8.48(1H,d,J= 8.0Hz), 8.57-8.61(2H,m)
183	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.06 (2H, dd, J = 14.5, 9.5 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.5, 4.5 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.44 - 4.50 (1H, m), 4.65 (1H, td, J = 8.8, 4.9 Hz), 6.33 (2H, br.s), 6.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.07 (2H, br.s), 8.52 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 1.8 Hz)
184	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.35 (1H, s), 1.89 (3H, s), 2.72 (1H, dd, J = 14.7, 7.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 13.7, 4.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 14.4, 9.8 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 14.7, 4.6 Hz), 3.67 (2H, s), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.65-4.70 (2H, m), 6.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.51 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.9 Hz)

185	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H, t, J= 6.9Hz), 2.34(3H, s), 2.77(2H, d, J= 7.3Hz), 3.05(1H, dd, J=14.6, 9.6Hz), 3.22(1H, dd, J=14.6, 4.7Hz), 3.93(2H, q, J=7.0Hz), 3.97(2H, m), 4.3(2H, dd, J=5.0, 4.9Hz), 4.56(1H, dd, J=14.8, 7.6), 4.66-4.71(1H, m), 6.76(2H, d, J= 8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.26(4H, m), 7.34(2H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, d, J=8.2Hz), 8.08(3H, br s), 8.47(1H, d, J=7.8Hz), 8.54(1H, d, J=6.0), 8.58(1H, d, J= 8.3Hz), 8.95(1H, d, J=2.0Hz).
186	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.12 (3H, s), 2.26-2.67 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 13.7, 4.7 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.5, 10.1 Hz), 3.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.65 (2H, s), 3.89 (2H, q, J =7.0 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.64 (2H, dd, J = 7.5, 4.7 Hz), 5.90 (1H, br.s), 6.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, br.s), 7.36-7.45 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.64 (1H, br.s), 8.68 (1H, d, J = 7.2 Hz), 11.12 (1H, br.s)
187	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.14 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 13.1, 9.0 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 13.7, 4.5 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 14.2, 10.0 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.66 (2H, s), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.51 (1H, td, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.61-4.67 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.02 (3H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (2H, br.s), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 4.8, 2.9 Hz), 8.32 (1H, s), 8.49 (1H, br.s), 8.57 (1H, d, J = 7.0 Hz), 11.11 (1H, s)
188	d ⁶ -DMSO	δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.01 (3H, s), 2.08 (1H, s), 2.66-2.72 (1H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 14.4, 9.6), 3.67 (1H, s), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 17.3, 6.1 Hz), 4.28-4.31 (2H, m), 4.35 (1H, dd, J = 13.5, 6.8 Hz), 4.59 (1H, br.s), 4.71-4.76 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (3H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31-7.42 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.97 (2H, dd, J = 12.2, 8.0 Hz), 8.05 (br.s, 1H), 8.60 (2H, br.d, J = 7.1 Hz), 10.66 (1H, br.s)
189	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 6.70Hz), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, d, J = 7.51Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.92-4.00 (4H, m), 4.33 (2H, d, J = 5.94Hz), 4.52-4.61 (1H, m), 4.63-4.69 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.67Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.86Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.096Hz), 7.31 (2H, d, J= 6.36Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.51Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.51Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.341Hz), 8.11 (3H, s, br), 8.45 (1H, d, J = 7.86Hz), 8.53 (2H, d, J = 4.72Hz), 8.57-8.65(2H, m).
190	d ⁶ -DMSO	δ : 1.31 (3H, t, J = 6.88Hz), 2.08 (3H, s), 2.70-2.71 (1H, m), 2.74-2.75 (1H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.90-4.01 (4H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.21Hz), 4.57-4.62 (1H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.06Hz), 7.09-7.11 (5H, m), 7.14-7.31 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.056Hz), 7.45-7.48 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.051Hz), 8.11 (3H, s, br), 8.34 (1H, d, J = 8.06Hz), 8.52-8.53(1H, m), 8.56 (1H, d, J = 5.021Hz), 8.63-8.65(2H, m).
191	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29 (3H, t, J= 6.84Hz), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.77-2.83 (1H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.91-4.01 (4H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.98Hz), 4.51-4.65 (2H, m), 5.63 (1H, d, J = 1.50Hz) 6.71 (2H, d, J= 8.88Hz), 6.90 (2H, t, J= 8.88Hz), 7.04 (1H, d, J= 8.17Hz), 7.18-7.28 (8H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.35Hz), 8.10 (2H, s, br), 8.57-8.64(2H, m).
192	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 6.82Hz), 2.30 (3H, s), 2.71-2.74 (2H, m), 2.80-2.86(1H, m), 3.04-3.09(1H, m), 3.91-3.95 (4H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 4.54-4.59(1H, m), 4.69-4.74 (1H, m), 6.76 (2H, d, J= 7.887Hz), 7.08-7.31(10H, m), 7.41-7.45(2H, m), 7.50-7.53(1H, m), 7.74-7.76(2H, m), 8.31-8.39 (3H, m), 8.63(1H, d, J= 7.88Hz), 8.75-8.78(3H, m).
193	d ⁶ -DMSO	δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.01 (3H, s), 2.32-2.34 (1H, m), 2.67 (1H, t, J = 1.7 Hz), 2.76-2.78 (2H, m), 2.88 (2H, dd, J = 14.1, 9.6 Hz), 3.04 (2H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz), 3.67 (1H, s), 3.93 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.56-4.62 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.12 (3H, t, J = 8.3Hz), 7.15 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 4.8, 3.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.50 (2H, t, J = 8.0 Hz), 10.69 (1H, br.s)
194	d ⁶ -DMSO	(DMSO) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.10 (2H, dd, J = 14.5, 10.0 Hz), 3.90 (2H, q, J= 7.0 Hz), 4.00 (2H, q, J = 5.5 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.52 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.67 (1H, td, J = 9.6 Hz, 4.1 Hz), 6.35 (1H, br.s), 6.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.46-7.41 (3H, m), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (2H, br.s), 8.60 (1H, d, J = 8.12 Hz), 8.70 (1H, br.s)

195	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.06 (2H, dd, J = 14.5, 9.5 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.5, 4.5 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.44 - 4.50 (1H, m), 4.65 (1H, td, J = 8.8, 4.9 Hz), 6.33 (2H, br.s), 6.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.07 (2H, br.s), 8.52 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 1.8 Hz)
196	d ⁶ -DMSO	δ : 1.29(3H, t, J= 6.91Hz), 2.42-2.46 (1H, m), 2.76-3.00 (3H, m), 3.05 (3H, s), 3.27-3.31 (1H,m), 3.93-4.00 (4H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.28Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 5.34-5.38 (1H, m), 6.67 (2H, d, J= 8.78Hz), 6.74 (2H, d, J= 8.21Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.14 (1H, d, J= 5.67Hz), 7.19-7.38 (7H, m), 7.86 (1H, d, J= 5.67Hz), 7.88 (1H, d, J= 7.09Hz), 8.09 (3H,s, br), 8.41-8.48 (1H, m).
197	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28 (3H, t, J= 7.15Hz), 2.72-2.74 (2H, m), 3.92-3.99 (4H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.40Hz), 4.47-4.50 (1H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 5.22 (1H, s, br), 5.83 (1H, s, br), 6.76 (2H, d, J= 8.51Hz), 7.17-7.30 (6H, m), 7.37-7.45 (5H, m), 7.52-7.53 (1H, m), 8.30 (4H,s, br), 8.38-8.44 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 7.64Hz).
198	d ⁶ -DMSO	δ : 1.28(3H, t, J= 6.70Hz), 2.61-2.64 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), , 3.91-4.00 (4H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 5.26-5.28 (1H, m), 5.85-5.86 (1H, m), 6.54 (1H,s, br), 6.65 (2H, d, J= 8.21Hz), 6.71 (2H, d, J= 8.213Hz), 7.13 (1H, d, J= 5.47Hz), 7.23-7.36 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.11Hz), 7.82-7.86 (3H, m), 8.07 (3H,s, br), 8.36(1H, t, J = 5.81Hz), 8.53 (1H, d, J= 8.92Hz).

[0464] 실시예 199

[0465] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드



[0466] A. [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-카르밤산 벤질 에스테르

[0467] tert-부틸 4-(아미노메틸)벤질카바메이트 (7.5g, 31.74mmol)를 디클로로메탄 (250mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각하고, 트리에틸아민 (9.63g, 93.2mmol)을 첨가한 다음, 카본산 벤질 에스테르 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 (9.5g, 38.09mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 18시간 동안 실온으로 교반하고, CHCl₃ (200mL)로 희석하였다. 여과물을 0.3M KHSO₄ (1x50mL), 포화 NaHCO₃ (1x50mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x50mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 EtOAc/Pet.Ether (60-80℃)로 트리튜레이션하여, [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-카르밤산 벤질 에스테르 (11.3g, 30.5mmol, 96%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0469] [M+H]⁺ = 392.98 (M+ Na)

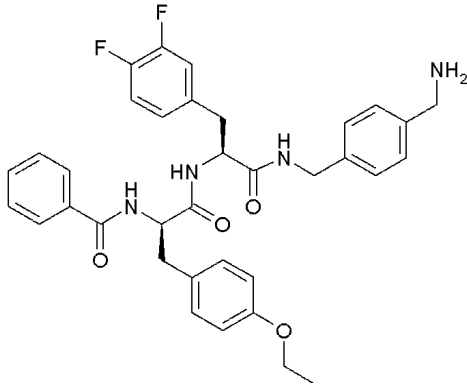
[0470] B. (4-아미노메틸-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드

[0471] [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-카르밤산 벤질 에스테르 (10.8g, 29.15mmol)를 디옥산 (400mL) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 아세톤을 가하여 슬러리화하고, 고형물을 여과하여, (4-아미노메틸-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 (11.9g, 30.135mmol, 99%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0472] [M+H]⁺ = 359.15

- [0473] C. {(S)-1-[4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-피리딘-3-일-에틸}-카르바산 tert-부틸에스테르
- [0474] (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-피리딘-3-일-프로피온산 (2.12g, 7.96mmol)를 CH₂Cl₂(100mL)에 용해하고, HBTU (3.29g, 8.68mmol) 및 트리에틸아민 (2.20g, 21.71mmol)을 첨가하였다. 실온에서 20분 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, (4-아미노메틸-벤질)-카르바산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드 (1.96g, 7.24mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 2시간 후, 반응 혼합물을 CHCl₃ (200mL)로 희석하고, 이 용액을 0.3M KHSO₄ (1x50mL), 포화 NaHCO₃ (1x50mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x50mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 EtOAc/Pet.Ether (60-80℃)로 트리투레이션하여, {(S)-1-[4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-피리딘-3-일-에틸}-카르바산 tert-부틸에스테르 (2.53g, 4.88mmol, 67%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0475] [M+H]⁺ = 519.16
- [0476] D. {4-[(S)-2-아미노-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르바산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드
- [0477] {(S)-1-[4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-피리딘-3-일-에틸}-카르바산 tert-부틸에스테르 (2.52g, 4.89mmol)에 4M HCl/디옥산 (50 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 제거하여 {4-[(S)-2-아미노-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르바산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드 (2.31g, 4.71mmol, 97%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0478] [M+H]⁺ = 419.18
- [0479] ¹H NMR: (d⁶-DMSO) δ: 9.38 (1H, t, J = 5.7Hz), 8.87 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.42-8.49 (2H, br s), 8.41 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.93 (1H, dd, J = 7.9, 5.8Hz), 7.87 (1H, t, J = 6.2Hz), 7.28-7.38 (4H, m), 7.16-7.25 (4H, m), 5.03 (2H, s), 4.22-4.43 (4H, m), 4.18 (2H, d, J = 6.1Hz), 3.39 (1H, dd, J = 14, 5.6Hz), 3.26 (1H, dd, J = 14.0, 8.2Hz).
- [0480] E. [(R)-1-[(S)-1-[4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0481] (R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 (870mg, 2.80mmol)를 CH₂Cl₂(100mL)에 용해하고, HBTU (1.21g, 3.20mmol) 및 트리에틸아민 (1.35g, 13.33mmol)을 첨가하였다. 실온에서 20분 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, {4-[(S)-2-아미노-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르바산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드 (1.31g, 2.67mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 2시간 후, 반응 혼합물을 CHCl₃ (200mL)로 희석하고, 이 용액을 0.3M KHSO₄ (1x50mL), 포화 NaHCO₃ (1x50mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x50mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 EtOAc/Pet.Ether (60-80℃)로 트리투레이션하여, [(R)-1-[(S)-1-[4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.40g, 1.70mmol, 90%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0482] [M+H]⁺ = 710.18
- [0483] F. [4-[(S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노]-메틸]-벤질}-카르바산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드
- [0484] [(R)-1-[(S)-1-[4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.70, 2.42mmol)에 4M HCl/디옥산 (100 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 제거하여 [4-[(S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노]-메틸]-벤질}-카르바산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드 (1.50g, 2.32mmol, 97%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0485] [M+H]⁺ = 609.99

- [0486] ^1H NMR: (d^6 -DMSO) δ : 9.29 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.96 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.83 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.28-7.98 (2H, br s), 7.92 (1H, dd, $J = 8.0, 5.7\text{Hz}$), 7.86 (1H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 7.28-7.38 (4H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 6.95 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 4.23-4.25 (2H, m), 4.16 (2H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.83-4.13 (4H, m), 3.22 (1H, dd, $J = 14.0, 4.4\text{Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J = 13.7, 9.7\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J = 14.0, 5.9\text{Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J = 13.8, 6.1\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$).
- [0487] G. [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(4-메틸-벤조일아미노)-프로피오닐아미노]-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 벤질 에스테르
- [0488] [4-((S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 벤질 에스테르 디하이드로클로라이드 (150mg, 0.23mmol)를 디클로로메탄 (50 mL)에 용해하고, 이 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (70mg, 0.70mmol)을 첨가한 다음, p-톨루오일 클로라이드 (39mg, 0.26mmol)를 첨가하였다. 0°C 에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 CHCl_3 (50 mL)로 희석하고, 이 용액을 포화 NaHCO_3 (1x20 mL), 물 (1x20 mL), 브린 (1x20 mL)으로 세척한 다음, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 2% MeOH + 98% CHCl_3 용출 분획을 합한 후, 진공 증발시켜, [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(4-메틸-벤조일아미노)-프로피오닐아미노]-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 벤질 에스테르 (130mg, 0.18mmol, 77%)로 동정되는 무색 오일을 수득하였다.
- [0489] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 728.14$
- [0490] H. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드 디하이드로클로라이드
- [0491] [4-((S)-2-[(R)-3-(4-에톡시-페닐)-2-(4-메틸-벤조일아미노)-프로피오닐아미노]-3-피리딘-3-일-프로피오닐아미노)-메틸]-벤질]-카르복산 벤질 에스테르 (98mg, 0.13mmol)를 메탄올 (100mL)에 용해하고, 1M 염산 (0.263mL, 0.263mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 2시간 동안 대기압에서 10% Pd/C (50mg) 상에 수소화한 후, 촉매를 여과 제거하고, 메탄올 (100mL)로 세척한 다음, 조합한 여과물을 진공 증발하여, 백색 고형물을 수득하고, 이를 메탄올로부터 재결정화하여, N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-피리딘-3-일-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-벤즈아미드 디하이드로클로라이드로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.
- [0492] 수율 = 340mg, 0.498mmol, 57%
- [0493] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 593.99$
- [0494] ^1H NMR: (d^6 -DMSO) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.05\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.72 (2H, d, $J = 8.16\text{Hz}$), 3.01-3.06 (1H, m), 3.25-3.28 (1H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.54-4.57 (1H, m), 4.70-4.73 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J = 6.83\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.56\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 7.56\text{Hz}$), 7.25-7.27 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J = 6.78\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 7.51\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 7.51\text{Hz}$), 7.76 (1H, s, br), 8.22 (1H, d, $J = 7.56\text{Hz}$), 8.33 (3H, s, br), 8.71-8.77(4H, m).
- [0495] 실시예 200
- [0496] N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸-벤질카르바모일)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드



[0497]

[0498]

[0499]

[0500]

[0501]

[0502]

[0503]

[0504]

[0505]

[0506]

[0507]

[0508]

A. [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르

tert-부틸 4-(아미노메틸)벤질카바메이트 (7.5g, 31.74mmol)를 디클로로메탄 (250mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각하고, 트리에틸아민 (9.63g, 93.2mmol)을 첨가한 다음, 카본산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 (12.85g, 38.09mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 실온까지 3시간 교반하고, CHCl₃ (200mL)로 희석한 다음, 여과물을 0.3M KHSO₄ (1x50mL), 포화 NaHCO₃ (1x50mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x50mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 EtOAc/Pet.Ether (60-80°C)로 트리투레이션하여, [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 (13.96g, 30.44mmol, 96%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

$$[M+H]^+ = 359.14 \text{ (M-Boc)}$$

B. (4-아미노메틸-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드

[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 (13.9g, 31.41mmol)를 디옥산 (400mL) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 아세톤으로 트리투레이션하고, 고형물을 여과하여, (4-아미노메틸-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (11.9g, 30.135mmol, 99%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

$$[M+H]^+ = 359.15$$

C. ((S)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일}-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르

(S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산 (2.1g, 6.96mmol)을 CH₂Cl₂(250mL) 및 DMF(25mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. (4-아미노메틸-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (2.5g, 6.33mmol)를 첨가한 다음, HOBt (940mg, 6.96mmol) 및 트리에틸아민 (1.92g, 18.99mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (1.45g, 7.6mmol)를 그런 후 첨가하였다. 0°C에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400mL)으로 희석하고, 0.3MKHSO₄ (1x30mL), NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척한 다음 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/pet.Ether (60-80°C)로 트리투레이션하여, ((S)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일}-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.60g, 4.05mmol, 64%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

$$[M+H]^+ = 641.9, 664.07 \text{ (M+Na)}$$

D. (4-{[(S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드

((S)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일}-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.5g, 3.90mmol)를 디옥산 (150mL) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하여, (4-{[(S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (2.25g, 3.89mmol, 100%)로 동정되는 백색 고체를 수득

하였다.

[0509] $[M+H]^+ = 542.12$

[0510] E.

[(R)-1-((S)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일}-에틸카르바모일)-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0511] (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피온산 (895mg, 2.90mmol)를 CH_2Cl_2 (250mL) 및 DMF(25mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. (4-{(S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (1.5g, 2.63mmol)를 첨가한 다음, HOBt (391mg, 2.90mmol) 및 트리에틸아민 (800mg, 7.89mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (605mg, 3.16mmol)를 그런 후 첨가하였다. 0°C에서 실온으로 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200mL)으로 희석하고, 0.3M $KHSO_4$ (1x30mL), $NaHCO_3$ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척한 다음, 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/pet.Ether (60-80°C)로 트리투레이션하여, [(R)-1-((S)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일}-에틸카르바모일)-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.1g, 2.52mmol, 96%)로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다.

[0512] $[M+H]^+ = 733.15$ (M-Boc)

[0513] F.

(4-{(S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드

[0514] [(R)-1-((S)-2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일}-에틸카르바모일)-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.1g, 2.52mmol)를 디옥산 (150mL) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 아세톤으로 트리투레이션하여, (4-{(S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (1.9g, 2.47mmol, 98%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0515] $[M+H]^+ = 73.12$

[0516] G. **(4-{(S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르**

[0517] (4-{(S)-2-[(R)-2-아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (410mg, 0.53mmol)를 디클로로메탄 (50mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각하고, 트리에틸아민 (162mg, 1.60mmol)을 첨가한 다음, 벤조일 클로라이드 (82mg, 0.59mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 실온으로 3시간 교반하고, $CHCl_3$ (100mL)로 희석한 다음, 여과물을 0.3M $KHSO_4$ (1x30mL), 포화 $NaHCO_3$ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 뜨거운 에탄올로 트리투레이션하고, 냉각시킨 현탁물을 여과하여, (4-{(S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 (240mg, 0.34mmol, 99%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0518] $[M+H]^+ = 697.18$

[0519] H. **N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드**

[0520] (4-{(S)-2-[(R)-2-벤조일아미노-3-(4-에톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피오닐아미노}-메틸)-벤질)-카르밤산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 (180mg, 0.215mmol)를 디에틸아민/THF (1:1, 100mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고, 용매를 진공 제거한 다음 잔류물을 에틸 아세

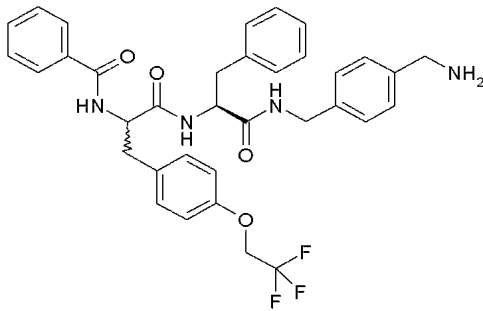
테이트/pet.Ether (60-80℃)로 트리투레이션하여, 백색 고형물을 수득하고, 이를 디옥산 (20mL) 중의 4M HCl로 처리한 다음 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOH로부터 재결정화하여, N-[(R)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸카르바모일]-2-(4-에톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드 (62mg, 0.095mmol, 44%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0521] $[M+H]^+ = 614.68$

[0522] 1H NMR: (d⁶-DMSO) δ : 1.26(3H, t, J= 6.79Hz), 2.65-2.84(3H, m), 3.03-3.08(1H, m), 3.92(2H, q, J= 6.11Hz), 3.96(2H, s), 4.27-4.35(2H,m), 4.57-4.63(2H, m), 6.75(2H, d, J= 8.03Hz), 7.16(2H, d, J= 8.76Hz), 7.23-7.25(1H, m), 7.26-7.27(2H, m), 7.37-7.51(6H, m), 7.43(1H, d, J= 7.3Hz), 7.73-7.75(2H, m), 8.24 (2H, s), 8.50(1H, d, J= 7.40Hz), 8.67-8.71(2H, m).

[0523] **실시예 201**

[0524] **N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸]-벤즈아미드**



[0525]

[0526] **A. (R,S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피온산**

[0527] (R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4-하이드록시-페닐)-프로피온산 (1.0g, 3.17mmol)을 THF (70mL)에 용해하고, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (883mg, 3.81mmol)와 세슘 카보네이트 (3.1g, 9.51mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 65℃에서 교반한 다음 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (100mL) 중에 취한 후, 이 용액을 1M HCl (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 1% AcOH/5% MeOH/94% CHCl₃ 용출 분획을 합하고, 진공 증발시켜, (R,S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피온산 (380mg, 0.96mmol, 30%)으로 동정되는 무색 오일을 수득하였다.

[0528] $[M+H]^+ = 395.11$

[0529] **B. {(R,S)-1-[(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸]-카르바산 벤질 에스테르**

[0530] (R,S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피온산 (200mg, 0.50mmol)을 CH₂Cl₂(50mL) 및 DMF(2.5mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. {4-[(S)-2-아미노-3-페닐-프로피오닐아미노]-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (231mg, 0.60mmol)를 첨가한 다음, HOBt (75mg, 0.55mmol) 및 트리에틸아민 (153mg, 1.51mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (116mg, 0.60mmol)를 그런 후 첨가하였다. 0℃에서 실온으로 18시간 후, 실온에서 반응 혼합물을 클로로포름 (400mL)로 희석하고, 0.3M KHSO₄ (1x30mL), NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척한 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, 3% MeOH / 97% CHCl₃ 용출 분획을 합하고, 진공 증발시켜, {(R,S)-1-[(S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질카르바모일]-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸]-카르바산 벤질 에스테르 (350mg, 0.46mmol, 92%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0531] $[M+H]^+ = 663.43$ (M-Boc), 785.44 (M+Na)

[0532] C. {4-(((S)-2-((R,S)-2-아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0533] ((R,S)-1-((S)-1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-메틸]-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일]-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸}-카르바산 벤질 에스테르 (350mg, 0.46mmol)를 메탄올 (100mL)에 용해하고, 이 용액을 2시간 동안 10% Pd/C (50mg) 상에서 수소화한 후, 촉매를 여과 제거하고, 메탄올 (100mls)로 세척한 다음, 조합한 여과물을 진공 증발하여, {4-(((S)-2-((R,S)-2-아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (270mg, 0.43mmol, 94%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0534] $[M+H]^+ = 629.40$

[0535] D. {4-(((S)-2-((R,S)-2-벤조일아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0536] {4-(((S)-2-((R,S)-2-아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (250mg, 0.40mmol)를 디클로로메탄 (50mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각하고, 트리에틸아민 (121mg, 1.19mmol)을 첨가한 다음, 벤조일 클로라이드 (61mg, 0.44mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 0°C에서 실온까지 교반하고, CHCl₃ (100mls)로 희석한 다음, 여과물을 0.3M KHSO₄ (1x30mL), 포화 NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척한 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 에틸 아세테이트/pet.Ether (60-80°C)로 트리티레이션하여, {4-(((S)-2-((R,S)-2-벤조일아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (190mg, 0.26mmol, 65%)로 동정되는 백색 고체를 수득하였다.

[0537] $[M+H]^+ = 733.357, 755.49 (M+Na)$

[0538] E. N-((R,S)-1-((S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일)-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸}-벤즈아미드 디트리플루오로아세테이트

[0539] {4-(((S)-2-((R,S)-2-벤조일아미노-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로피오닐아미노)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸}-벤질}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (190mg, 0.26mmol)에 4M HCl/디옥산 (50 mL)을 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 Prep HPLC (Sunfire prep C18 OBD 컬럼, 19x250mm, 10 μ)로 정제하였다. 10 → 90%의 0.1% TFA/MeCN → 0.1%TFA/H₂O로 35분간 20ml/min로 용출시켰다. 분획들을 합하고, 동결건조하여, N-((R,S)-1-((S)-1-(4-아미노메틸)-벤질카르바모일)-2-페닐-에틸카르바모일)-2-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-에틸}-벤즈아미드 디트리플루오로아세테이트 (56mg, 0.075mmol, 29%)로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다.

[0540] $[M+H]^+ = 632.51$

[0541] ¹H NMR (d6-DMSO) δ: 2.68 (1H, d, J = 7.44Hz), 2.82-3.08 (5H, m), 3.98 (2H, d, J= 5.92Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 4.60-4.70 (4H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.16-7.28 (6H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.09 (3H, s, br), 8.47 (1H, d, J= 8.45Hz), 8.58-8.62 (2H, m).

[0542] **포스페이트 완충액에서의 동적 용해도 결정**

[0543] 용해도는 공개된 표준 방법을 이용하여 탁도 측정으로 결정하였다 (Lipinski *et.al.* Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3-25). 10mM 화합물 스톱을 DMSO 중에 준비하고, 이를 25mM pH 7.0 소듐 포스페이트 완충액에 12 내지 235 μM 범위의 최종 농도로 첨가하였다. 약 30초간 흔든 후, 650 nm에서 이들 샘플의 광 투과 감소를 측정하였다 (Molecular Devices Spectromax UV/visible spectrophotometer). 2차 측정은 약 30초 후에 수행하였다. 흡광도가 0.005 보다 높은 것은 화합물이 일부 석출되었다는 것을 의미하므로, 이 화합물은 그 농도에서는 용해성이 아니다.

[0544] 이러한 측정을 통해 수득한 데이터를 아래 표 8에 나타낸다:

표 8

[0545]

실시예 번호	PO ₄ 완충액 (μM)에서의 용해도	실시예 번호	PO ₄ 완충액 (μM)에서의 용해도	실시예 번호	PO ₄ 완충액 (μM)에서의 용해도
1	235	26	235	51	235
2	235	27	235	52	235
3	12	29	235	53	235
4	235	30	235	54	12
5	235	31	235	55	36
6	235	32	235	56	36
8	235	33	235	57	36
9	235	34	235	58	36
10	235	35	235	59	36
11	235	36	235	61	235
12	235	37	235	63	235
14	235	38	235	64	235
15	235	39	235	67	235
17	235	40	235		
18	235	41	235		
20	235	42	235		
21	12	43	235		
24	235	44	235		
25	235	45	235		

[0546]

포스페이트 완충액에서의 열역학적 용해도 결정

[0547]

화합물의 열역학적 용해도는 암모늄 포스페이트 완충액 (pH7.4, 290mOsm) 중에서 측정하였다. 화합물을 명목 농도 (nominal concentration) 1 mg/mL로 만들고, 불택성한 다음 1시간 동안 교반기에 장착하여 37°C에서 약 950 rpm으로 두었다. 인큐베이션한 다음, 샘플을 에펜도르프 튜브로 옮기고, 10분간 37°C에서 15,000 g (r.c.f.)로 원심분리하였다. 상층액의 화합물 농도를 DMSO 스투크로 구한 캘리브레이션 그래프를 이용하여 LC-MS/MS 분석에 의해 결정하였다.

[0548]

이러한 측정을 통해 수집한 데이터는 아래 표 9에 나타낸다:

표 9

[0549]

실시예 번호	PO ₄ 완충액 (μg/ml)에서의 용해도
3	10
38	14.55
54	0.8
55	1.5
56	0.9
58	4.1
59	7.7
70	11.53
71	22.1
72	6.9
73	5.1
75	1.06
79	2.4
81	1.3
84	0.5
88	0.2
92	0.2
93	0.01
95	2.05
99	2.88
116	1.39

119	1.61
124	64.45
125	43.60
131	0.56
140	79.63
141	0.15
143	2.86
145	68.91
150	0.12
151	4.31
152	122.19
153	0.19
154	3.14
155	0.44
157	4.77
158	70.56
159	1.15
160	20.4
162	69.69
173	2.38
174	232.69
175	23.4
176	2.28
178	1.54
179	17.72
181	61.65
199	15.88
200	0.22

[0550] 생물학적 방법

[0551] 혈장 칼리크레인을 저해하는 식 (I)의 화합물의 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0552] **혈장 칼리크레인에 대한 IC₅₀ 결정**

[0553] 시험관내 혈장 칼리크레인 저해 활성을 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, 8, 185; Shori *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025). 인간 혈장 칼리크레인 (Protogen)을 37°C에서 형광 기질 (fluorogenic substrate)인 H-DPro-Phe-Arg-AFC과 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0554] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 10과 11에 나타낸다:

표 10

[0555]

실시예 번 호	IC50 (인간 PKa1) μM	실시예 번 호	IC50 (인간 PKa1) μM	실시예 번 호	IC50 (인간 PKa1) μM
1	0.089	24	0.45	47	2.1
2	0.82	25	0.34	48	4.7
3	0.022	26	0.081	49	2.2
4	0.23	27	1.3	50	4.3
5	0.46	28	8.9	51	1.0
6	1.0	29	0.30	52	0.86
7	0.074	30	0.58	53	0.65
8	0.74	31	4.3	54	0.083
9	2.0	32	0.20	55	0.031
10	7.2	33	1.1	56	0.50

11	1.7	34	1.4	57	10
12	0.29	35	2.0	58	0.17
13	10	36	8.2	59	0.078
14	0.40	37	0.91	60	10
15	0.47	38	0.047	61	0.22
16	0.053	39	0.31	62	10
17	5.8	40	1.8	63	0.052
18	8.8	41	1.3	64	3.4
19	10	42	0.53	65	10
20	0.73	43	1.3	66	10
21	5.1	44	0.18	67	1.6
22	10	45	0.79		
23	0.031	46	1.2		

표 11

[0556]

실시예 번호	IC ₅₀ (인간 PKa1)(μ M)
68	0.861
69	0.621
70	0.126
71	0.077
72	0.046
73	0.025
74	0.545
75	0.270
76	0.452
77	1.959
78	10.000
79	0.038
80	0.398
81	0.040
82	0.539
83	0.254
84	0.219
85	0.485
86	0.423
87	0.755
88	0.090
89	0.099
90	0.276
91	2.083
92	0.032
93	0.175
94	1.080
95	0.046
96	0.764
97	0.241
98	0.576
99	0.095
100	0.474
101	1.113
102	10.000
103	10.000
104	0.159
105	0.185
106	0.256
107	0.133

108	0.232
109	0.155
110	0.598
111	0.058
112	0.298
113	0.455
114	0.427
115	0.417
116	0.018
117	0.048
118	0.061
119	0.015
120	0.540
121	0.310
122	0.519
123	0.214
124	0.020
125	0.010
126	4.013
127	0.521
128	2.009
129	10.000
130	2.491
131	0.040
132	1.209
133	10.000
134	10.000
135	0.424
136	1.017
137	7.540
138	0.310
139	1.141
140	0.045
141	0.055
142	0.096
143	0.083
144	0.340
145	0.025
146	0.232
147	0.284
148	0.934
149	0.091
150	0.051
151	0.009
152	0.023
153	0.010
154	0.021
155	0.022
156	1.083
157	0.036
158	0.047
159	0.015
160	0.010
161	0.049
162	0.010
163	0.064
164	0.050
165	0.070

166	0.262
167	0.080
168	0.076
169	0.044
170	0.051
171	0.123
172	0.881
173	0.213
174	0.045
175	0.003
176	0.028
177	0.457
178	0.042
179	0.022
180	0.073
181	0.010
182	0.015
183	0.016
184	0.010
185	0.049
186	0.014
187	0.007
188	0.036
189	0.023
190	0.028
191	0.020
192	0.012
193	0.025
194	0.013
195	0.014
196	0.032
197	0.012
198	0.007
199	0.010
200	0.045
201	0.012

[0557] 선택한 화합물들을 관련 효소 KLK1에 대한 저해 활성을 추가로 스크리닝하였다. KLK1을 저해하는 식 (I)의 화합물의 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0558] **KLK1에 대한 IC₅₀ 결정**

[0559] 시험관내 KLK1 저해 활성은 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 KLK1 (Callbiochem)을 형광 기질인 H-DVal-Leu-Arg-AFC와 다양한 농도의 시험 화합물과 37°C에서 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0560] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 12와 표 13에 나타낸다:

표 12

실시예 번호	IC50 (인간 KLK1) μM	실시예 번호	IC50 (인간 KLK1) μM	실시예 번호	IC50 (인간 KLK1) μM
1	>1	24	>10	42	>10
3	>10	25	6.3	43	>10
4	>10	26	>10	44	>10
5	0.16	27	4.0	45	>10

6	>1	28	>10	46	>10
7	>1	29	>10	47	>10
8	>1	30	>10	48	>10
9	>1	31	9.6	49	>10
14	3.7	32	>10	50	5
15	2.2	33	>10	51	>10
16	4.9	34	7.7	52	9.5
17	>10	35	>10	53	>10
18	1.6	36	>10	66	8.4
19	>10	37	>10	67	>10
20	3.7	38	>10		
21	10	39	>10		
22	9.6	40	>10		
23	5.6	41	2.5		

표 13

[0562]

실시예 번호	IC ₅₀ (인간 KLK1) (μM)
68	>10
69	>10
70	7.5
71	>10
72	9.1
73	9.3
74	>10
75	>10
76	3.6
77	>10
78	>10
79	8.6
80	>10
81	>10
82	>10
83	>10
84	1.2
85	2.9
86	>10
87	3.4
88	>10
89	3.7
90	>10
91	>10
92	>10
93	>10
94	>10
95	>10
96	>10
97	4.7
98	5.1
99	>10
100	2.9
101	>10
102	9.0
103	>10
104	>10
105	>10
106	8.4

107	7.5
108	>10
109	>10
110	>10
111	>10
112	>10
113	>10
114	>10
115	9.0
116	6.3
117	6.1
118	>10
119	6.1
120	>10
121	>10
122	4.8
123	>10
124	8.4
125	7.0
126	>10
127	>10
128	>10
129	>10
130	>10
131	9.5
132	>10
133	>10
134	>10
135	>10
136	>10
137	>10
138	>10
139	>10
140	>10
141	>10
142	>10
143	>10
144	>10
145	>10
146	>10
147	>10
148	>10
149	>10
150	>10
151	>10
152	>10
153	>10
154	>10
155	>10
156	>10
157	>10
158	>10
159	>10
160	>10
161	6.9
162	>10
163	>10
164	>10

165	>10
166	>10
167	>10
168	>10
169	9.9
170	>10
171	9.4
172	>10
173	>10
174	>10
175	>10
176	>10
177	>10
178	>10
179	7.2
180	>10
181	>10
182	>10
183	>10
184	>10
185	>10
186	3.8
187	>10
188	>10
189	>10
190	>10
191	>10
192	>10
193	>10
194	7.1
195	>10
196	9.9
197	>10
198	9.1
199	>10
200	7.6
201	>10

[0563] 선택한 화합물들을 관련 효소 플라스민, 트롬빈, 트립신, 팩터 Xa 및 팩터 XIIa의 저해 활성을 추가로 스크리닝 하였다. 이들 효소에 대한 식 (I)의 화합물의 저해력은 하기 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0564] **효소 선택성 결정**

[0565] 인간 세린 프로테아제 효소 플라스민, 트롬빈, 트립신, 팩터 Xa 및 팩터 XIIa를 적절한 형광 기질을 이용하여 효소 활성에 대해 분석하였다. 프로테아제 활성은 5분간 기질로부터 방출되는 형광 누적을 모니터링하여 측정 하였다. 분 당 선형의 형광 증가율을 활성율 (%)로 나타내었다. 각 기질 절단에 대한 Km을 미카엘리스-멘텐 등식의 표준 변환으로 구하였다. 화합물 저해제 분석은 기질 Km 농도에서 수행하였으며, 활성은 저해제가 저해 되지 않은 효소 활성 (100%)의 50%를 저해하는 농도 (IC₅₀)로서 계산하였다.

[0566] 이들 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 14에 나타낸다:

[0567] 표 14 (선택성 데이터)

표 14

실시에 번호	IC ₅₀ (μM)			
	트롬빈	트립신	플라스민	팩터 Xa
3	>40	10.8	3.5	>10

[0569] 표 15 (선택성 데이터: 팩터 XIIa)

표 15

[0570]

실시에 번호	IC ₅₀ (팩터 XIIa) (μM)
3	>10
85	>10
91	>10
92	>10
93	>10
94	>10
95	>10
96	>10
157	>10
182	>10
183	>10
184	>10
185	>10
186	>10
187	>10
188	>10
189	>10
190	>10
191	>10
192	>10
193	>10
194	>10
195	>10
196	>10
197	>10
198	>10
199	>10
201	>10

[0571] **탄산 무수화 효소 I 유발성 망막 혈관 투과 모델**

[0572] 랫에서 생체내 모델을 이용하여 실시예 3의 활성을 확립하였다. 랫에 0시간대에 포스페이트 완충화된 식염수 (PBS), CH-3457 (혈장 칼리크레인 저해제 양성 대조군)(10 μM) 또는 실시예 3 (1 μM)를 유리체내 주사 (5 μl)하였다. 30분 후, PBS 또는 CA-I (200ng/eye)를 2차 유리체내 주사 (5 μl)하였다. 15분 후, 10% 소듐 플루오레세인을 주입하고, 최초 IVT 주사한 지 75분 후에 유리체의 형광광도측정으로 측정하였다. 실시예 3의 데이터를 도 1에 나타내며, 하위_점선은 PBS/PBS 주사 후 기저 RVP를 표시하며, 상위 점선은 최대 자극을 표시한다. 유리체내로 1 mM 실시예 3의 단독 주사시, PBS 단독과 비교하여, 기저 RVP에 대해 효과가 없었다 (3.29 ± 0.21 vs. 3.64 ± 0.48). 실시예 3을 유리체내에 주사하면 53 ± 21%까지 (CA-I 주사에 의해 자극된) RVP가 감소되었다.

[0573] **약동학**

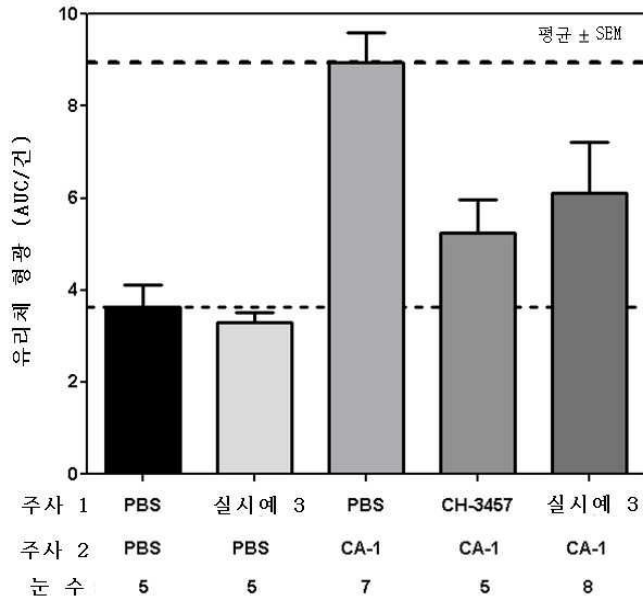
[0574] 실시예 3의 약동학 실험을 수행하여, 유색 (네덜란드-띠형) 토끼에 1회 IVT 투여한 후 눈 및 전신의 약동학을 평가하였다. 투약 수준 당 토끼 6마리에게, 포스페이트 완충화된 식염수 중에 제형화한 4.2 μg/mL (210 ng/eye) 실시예 3 50 μl을 양쪽에 1회 IVT 주사하였다. 각 시간대에 (IVT 투여 후 4, 8, 24, 48, 96 및 168시간제에) 토끼 한마리를 안락사시키고, 유리체, 망막/맥락막 및 수양액내 실시예 3의 눈 조직내 농도를 측정하였다. 살아있는 토끼들에서 연속적으로 채혈하였다.

[0575] 눈 조직내 농도 데이터는 도 2에 나타내며, 여기서 각 눈 조직내 농도를 나타내는 실선은 각 토끼의 좌안과 우안의 평균이다. 7일간 실시예 3의 눈 조직내 농도 감소는 매우 적었다. IVT 투여 후 실시예 3의 혈장 농도는

모든 시간대에서 1 ng/mL 미만이었다.

도면

도면1



도면2

