



등록특허 10-2598202



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월03일  
(11) 등록번호 10-2598202  
(24) 등록일자 2023년10월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 45/85* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)  
*C07B 57/00* (2006.01) *C07C 49/627* (2006.01)  
*C07D 257/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07C 45/85* (2013.01)  
*A61K 31/41* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7037104
- (22) 출원일자(국제) 2016년02월02일  
심사청구일자 2021년01월29일
- (85) 번역문제출일자 2017년12월22일
- (65) 공개번호 10-2018-0036919
- (43) 공개일자 2018년04월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/052176
- (87) 국제공개번호 WO 2016/146299  
국제공개일자 2016년09월22일
- (30) 우선권주장  
62/167,232 2015년05월27일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문현  
US20140296569 A1\*

(뒷면에 계속)

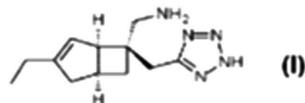
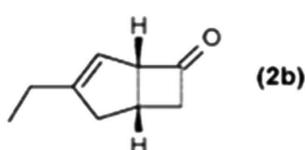
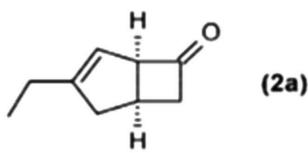
전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 서희민

- (54) 발명의 명칭 3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온의 거울상이성질체의 분리

**(57) 요 약**

화학식 (2a)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 단리하는 방법으로서, a) 화학식 (2a, 2b)의 부분입체이성질체의 혼합물을 염기의 존재하에서 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물 및 광학적 활성 아민과 반응시키는 단계; 및 b) 산 추출을 이용하여 단계 a)의 생성물로부터 화학식 (2a)의 화합물을 분리하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 화학식 (2a)의 화합물은 98%의 거울상이성질체 과잉률 (enantiomeric excess)로 제조될 수 있다. 화학식 (2a)의 화합물은 신경성 통통 및 중추신경계 장애의 치료에 유용성을 갖는 화학식 (I)의 비사이클릭  $\gamma$ -아미노 테트라졸 유도체의 제조 방법에 유용한 중간체이다.



(52) CPC특허분류

*C07B 57/00* (2013.01)

*C07C 49/627* (2013.01)

*C07D 257/04* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

European Journal of Organic Chemistry, 2011,  
Vol.5, pp.993-997.

Tetrahedron Asymmetry, 2015, Vol.26,  
pp.102-108.

Synlett, 2013, Vol.24, pp.2743-2747.

Tetrahedron Letters, 2009, Vol.50, pp.193-197.

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

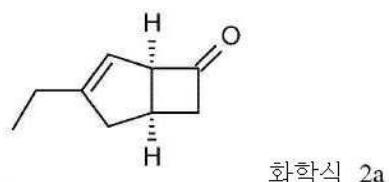
---

## 명세서

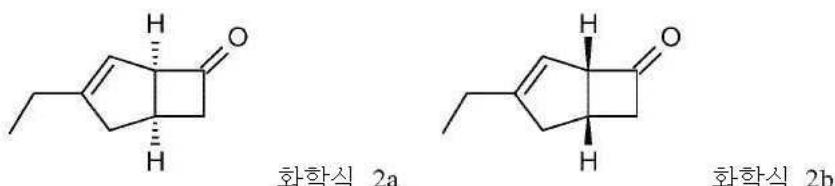
청구범위

청구항 1

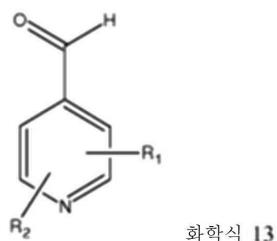
하기 단계를 포함하는 화학식 2a의 화합물 또는 이의 업 또는 용매화물을 단리하는 방법:



a) 화학식 2a, 2b의 혼합물을



상기 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물은 화학식 13의 화합물이고,



(상기 식에서,

$R_1$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고,  $R_2$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알콕시를 나타낸다)

상기 광학적 활성 아민은 (R,R)-2,5-비스(메톡시메틸)-피롤리딘, (R)-(2-피롤리디닐)-1H-테트라졸, (R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘, (R)-2-(에톡시메틸)피롤리딘, (R)-2-(이소프로포록시메틸)피롤리딘, (R)-2-(t-부톡시메틸)피롤리딘, (R)-2-(페녹시메틸)피롤리딘, (R)-2-(디페닐메틸)-피롤리딘, N-[*(2R)*-2-피롤리디닐메틸]-트리플루오로메탄설폰아미드, (R)-2-[비스(4-메틸페닐)메틸]피롤리딘, (R)-2-[비스(3,5-디메틸페닐)메틸]피롤리딘, (R)-2-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피롤리딘, 및 (S)-4,5-디하이드로-3H-디나프토[2,1-c:1',2'-e]아제핀-2,6-디일비스(디페닐메탄올)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 단계; 및

b) 산 추출을 이용하여 단계 a)의 생성물로부터 화학식 2a의 화합물을 분리하는 단계.

첨구항 2

제1항에 있어서,

화학식 2a의 화합물이 98%의 거울상이성질체 과잉률로 제조되는, 방법.

청구항 3

삭제

**청구항 4**

제1항에 있어서,

상기 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물이 4-페리딘카르복스알데히드, 1-메틸-5-이미다졸카르복스알데히드, 1-메틸-4-이미다졸카르복스알데히드, 3-페리딘카르복스알데히드 및 2-페리딘카르복스알데히드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는, 방법.

**청구항 5**

제4항에 있어서,

상기 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물이 4-페리딘카르복스알데히드를 포함하는, 방법.

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

제1항에 있어서,

상기 광학적 활성 아민이 (R)-2-(디페닐메틸)피롤리딘을 포함하는, 방법.

**청구항 8**

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 염기가 4-메틸모르폴린, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리메틸아민, 트리부틸아민, N-메틸피롤리딘, N-메틸피페라딘, 피리딘, 4-페콜린, 2,6-루티딘, N-메틸이미다졸, N,N-디에틸아닐린, 인산칼륨 및 1,8-디아조비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔 및 1,4-디아조비사이클로[2,2,2]옥탄으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는, 방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

상기 염기가 4-메틸모르폴린을 포함하는, 방법.

**청구항 10**

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2a, 2b의 혼합물에 대한 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물의 화학량론적 비가 0.5:1 내지 2:1의 범위인, 방법.

**청구항 11**

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2a, 2b의 혼합물 및 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물 및 광학적 활성 아민 간의 반응이 30 내지 60 °C의 범위 내의 온도에서 15 내지 24시간의 기간 동안 수행되는, 방법.

**청구항 12**

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2a, 2b의 혼합물에 대한 광학적 활성 아민의 화학량론적 비가 0.01:0.3인, 방법.

**청구항 13**

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2a, 2b의 혼합물 및 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물 및 광학적 활성 아민 간의 반응이 용

매의 존재하에서 수행되는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 용매가 1-메틸-2-피롤리디논을 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 산 추출이 용매 및 물의 존재하에서 염산을 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 16

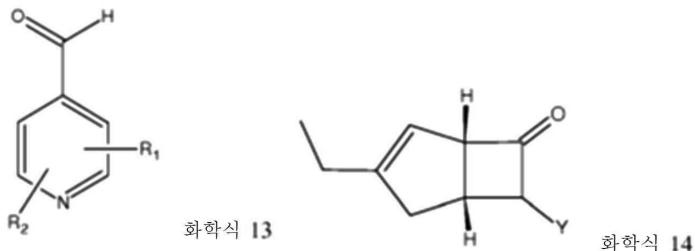
제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2a, 2b의 혼합물이 라세미 혼합물인, 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2a, 2b의 혼합물과 화학식 13의 염기성 헤테로사이클릭-알데하이드 화합물 및 광학적 활성 아민의 반응 생성물이 화학식 14의 화합물의 혼합물인, 방법:

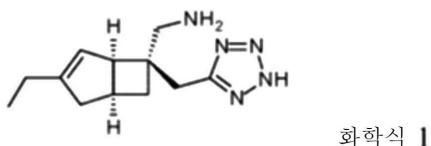


상기 식에서,

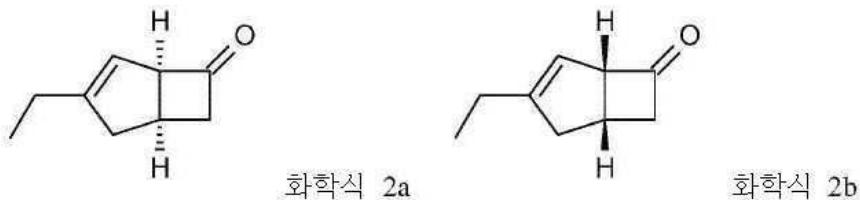
$R_1$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고,  $R_2$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알콕시를 나타내고, Y는  $=CH-(4\text{-페리딜})$  또는  $-CH(OH)-(4\text{-페리딜})$ 이다.

청구항 18

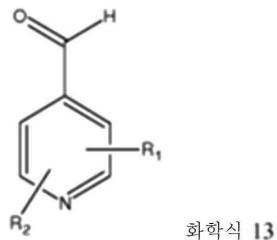
하기 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조 방법:



화학식 2a, 2b의 혼합물을 광학적 활성 아민 및 염기의 존재하에서 염기성 헤테로사이클리-알데히드 화합물과 반응시켜 화학식 2a로 분해시키고, 화학식 2a의 화합물을 분리시킨 후, 화학식 2a의 화합물을 화학식 1의 화합물로 전환시키는 단계로서,



상기 염기성 헤테로사이클릭-알데하이드 화합물은 화학식 13의 화합물이고,



(상기 식에서,

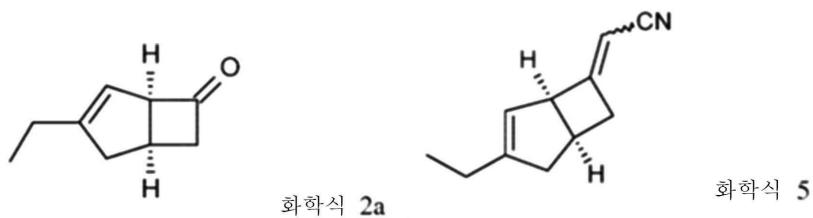
$R_1$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고,  $R_2$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알콕시를 나타낸다)

상기 광학적 활성 아민은 (R,R)-2,5-비스(메톡시메틸)-페롤리딘, (R)-(2-페롤리디닐)-1H-테트라졸, (R)-2-(메톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(에톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(이소프로록시메틸)페롤리딘, (R)-2-(t-부톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(페녹시메틸)페롤리딘, (R)-2-(디페닐메틸)-페롤리딘, N-[((2R)-2-페롤리디닐메틸)]-트리플루오로메탄설휠아미드, (R)-2-[비스(4-메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(3,5-디메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(4-플루오로페닐)메틸]페롤리딘, 및 (S)-4,5-디하이드로-3H-디나프토[2,1-c:1',2'-e]아제핀-2,6-디일비스(디페닐메탄올)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 단계.

청구항 19

제18항에 있어서,

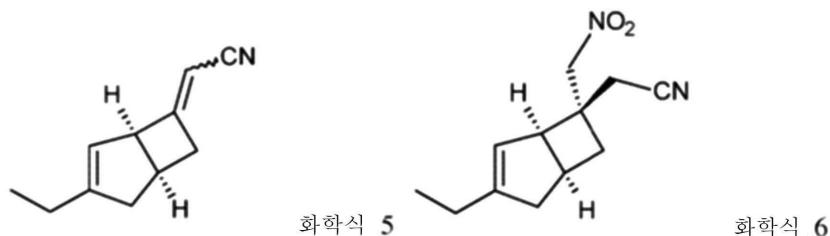
상기 전환이 화학식 2a의 화합물을 염기의 존재하에서 이중결합-형성제와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 방법:



청구항 20

제19항에 있어서,

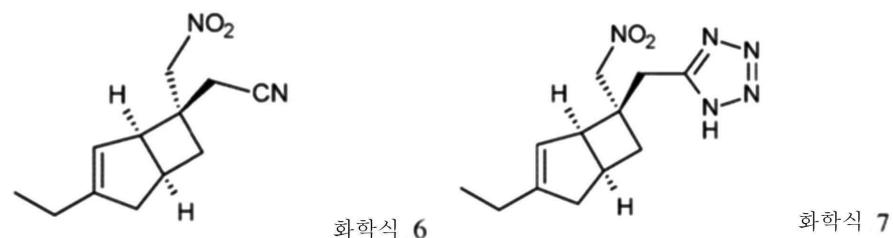
상기 전환이 화학식 5의 화합물을 염기의 존재하에서 니트로메탄과 반응시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



청구항 21

제20항에 있어서,

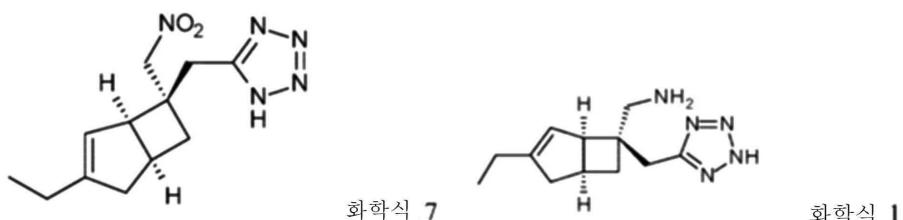
상기 전환이 화학식 6의 화합물을, 임의로 촉매의 존재하에 승온에서, 아지도 화합물과 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



청구항 22

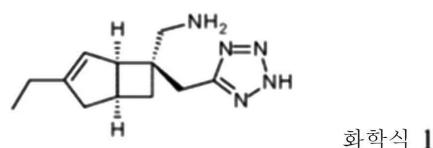
제21항에 있어서,

상기 전화이 화학식 7의 화합물을 환원시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

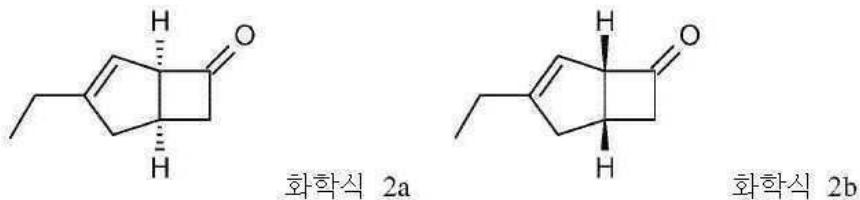


청구항 23

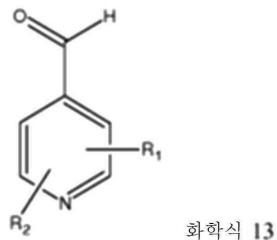
하기 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 전구약물의 제조 방법:



화학식 2a, 2b의 혼합물을 광학적 활성 아민 및 염기의 존재하에서 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물과 반응시켜 화학식 2a로 분해시키고, 화학식 2a의 화합물을 분리시킨 후, 화학식 2a의 화합물을 화학식 1의 화합물로 전환시키는 단계로서,



상기 염기성 헤테로사이클릭-알데하يد 화합물은 화학식 13의 화합물이고,



(상기 식에서,

$R_1$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고,  $R_2$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알콕시를 나타낸다)

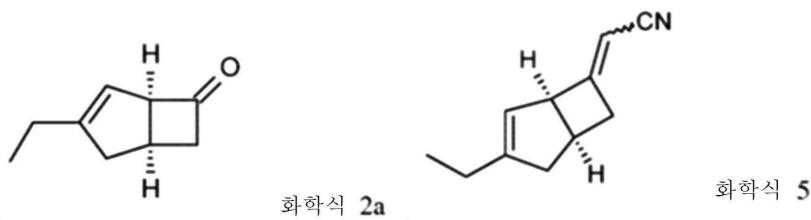
상기 광학적 활성 아민은 (R,R)-2,5-비스(메톡시메틸)-페롤리딘, (R)-(2-페롤리디닐)-1H-테트라졸, (R)-2-(메톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(에톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(이소프로록시메틸)페롤리딘, (R)-2-(t-부톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(페녹시메틸)페롤리딘, (R)-2-(디페닐메틸)-페롤리딘, N-[((2R)-2-페롤리디닐메틸)]-트리플루오로메탄설폰아미드, (R)-2-[비스(4-메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(3,5-디메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(4-플루오로페닐)메틸]페롤리딘, 및 (S)-4,5-디하이드로-3H-디나프토[2,1-c:1',2'-e]아제핀-2,6-디일비스(디페닐메탄올)로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

상기 전구약물이 화학식 1의 화합물의 아민기의 가수분해성 카르바메이트인, 단계.

청구항 24

제23항에 있어서,

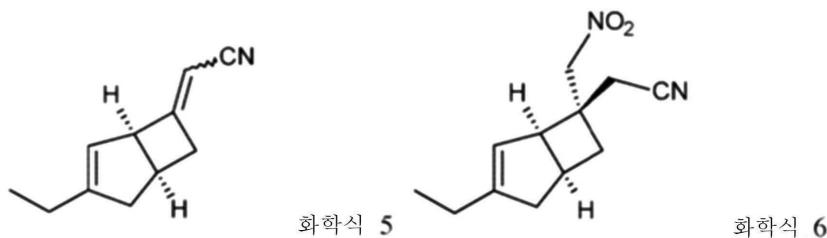
상기 전환이 화학식 2a의 화합물을 염기의 존재하에서 이중결합-형성제와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 방법:



청구항 25

제24항에 있어서,

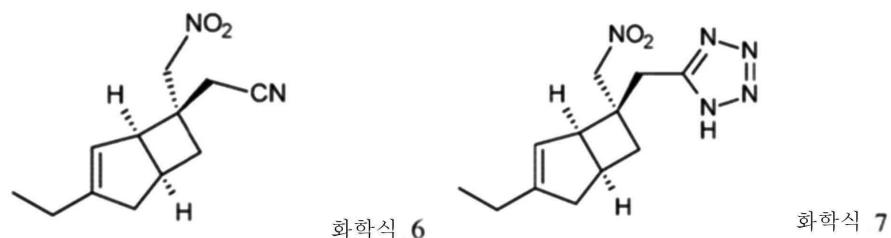
상기 전환이 화학식 5의 화합물을 염기의 존재하에서 니트로메탄과 반응시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



청구항 26

제25항에 있어서,

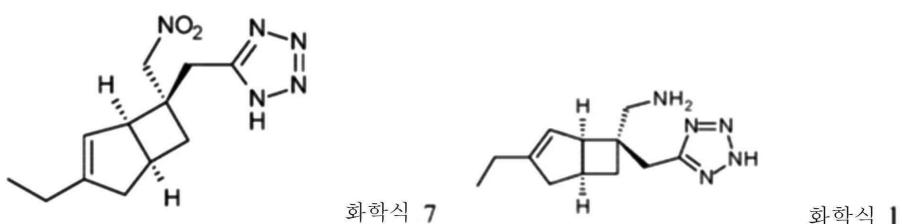
상기 전환이 화학식 6의 화합물을, 임의로 촉매의 존재하에 승온에서, 아지드 화합물과 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



청구항 27

제26항에 있어서,

상기 전환이 화학식 7의 화합물을 환원시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 광학 활성 비사이클릭 γ-아미노 테트라졸 유도체 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염, 특히 α<sub>2</sub>δ 리간드로서 뛰어난 활성을 갖는 화합물의 제조 방법, 및 테트라졸 유도체의 제조에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002]

전압-개폐 칼슘 채널은 세공-형성 (pore-forming) α<sub>1</sub> 서브유닛 및 보조 단백질인 α<sub>2</sub>δ, β 및 γ의 조합으로 형성된다 [Caterall (2000) Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 16:521-555 참조]. α<sub>2</sub>δ 단백질은 칼슘 채널 밀도 및 이러한 채널의 전압-의존성 동력학 모두를 조절하는 것으로 알려진다 [Felix et al (1997) J. Neuroscience 17: 6884-6891; Klugbauer et al (1999) J. Neuroscience 19:684-691; Hobom et al (2000) Eur. J. Neuroscience 12: 1217-1226; and Qin et al (2002) Mol. Pharmacol. 62:485-496 참조].

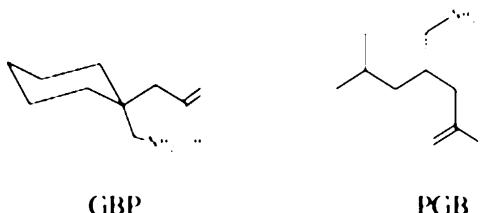
[0003]

가바펜틴 (Gabapentin: GBP)은 칼슘 채널 α<sub>2</sub>δ 서브유닛인 α<sub>2</sub>δ<sub>1</sub> 및 α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>의의 2개 아형에 높은 친화력으로 결합하는 항-간질성, 항-통각과성 및 항불안성 약물이다. GBP는 본래 간질을 위하여 개발되었으며, 또한 통증 및

불안 치료에도 사용되는 것으로 밝혀졌다 [Taylor et al (1998) *Epilepsy Res.* 29:223-249 참조]. GBP의 작용에 기반한 메커니즘은 여전히 불명확하다. GBP는 본래 친지방성  $\gamma$ -아미노 부티르산 (GABA) 유사체로서 설계되었으나, 이후 GABA 대사 경로 상의 어떤 효소와도 상호작용하지 않으며,  $GABA_A$  또는  $GABA_B$  수용체와도 직접 상호작용하지 않는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 이는 L-시스템 아미노산 수송체를 통하여 혈액-뇌관문을 효과적으로 가로지를 수 있다.

[0004]

프리가발린 (Pregabalin: PGB)은 상기 기재된 바와 같은 동일한 병증의 치료를 위한 GBP의 제2 세대의 보다 더 옥 강력한 대안책이다. GBP (하기 구조 GBP) 및 PGB (하기 구조 PGB)는 각각 140 및 80 nM의  $IC_{50}$  값을 갖는  $\alpha_2\delta-1$  서브-유닛에 결합한다 [Dolphin (2013) *Bioch Biophys Acta* 1828: 1541-1549 참조].



[0005]

[0006]

GBP는 임상적으로 연관된 용량으로 독성 부작용이 거의 없는 것 (존재하는 경우)으로 보인다. 그러나, 이는 아마도 매우 높은 수 용해도 및 분명한 생체내 단백질 결합의 고갈로 인해, 상대적으로 짧은 반감기를 가지며, 변화없이 분비된다. 가벼운 진정 (mild sedation), 혼기증 및 실조는 주요한 용량-제한적 부작용이며, 이는 중추-매개된 것으로 여겨진다.

[0007]

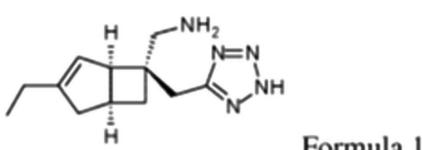
수많은 다른 중추-작용 약물과는 달리, GBP 및 PGB는 친수성이며, 중성 pH에서 이중-하전되고, 이로써 이들은 세포 막과 같은 지질 중에서 불용성을 띠게된다. 그러나, 두 화합물은 특수화된 수송체 시스템 (시스템 L)을 통해 내장의 막 장벽, 혈액-뇌관문 및 세포 막을 가로지르며, 또한 내인성 아미노산, 예컨대, L-류신, L-이소류신 및 L-발린을 운반하는 것으로 보인다 [Su et al (2005) *J. Pharm. Exp. Ther.* 313, 1-10 참조].

[0008]

포유동물에서, 각각 상이한 유전자로 코딩된  $\alpha_2\delta$  단백질의 4개 관련된 아형이 존재한다. 각 단백질의 아형은 약 150 KD의 분자량을 가지며 997-1150 아미노산 잔기로 이루어진다. 단  $\alpha_2\delta$  아형 1 및 2만이 높은 친화성으로 PGB에 결합하고; 아형 3 및 4는 주요한 약물 결합이 존재하지 않는다 [Fink et al (2002) *Neuropharmacology*, 42, 229-236 참조]. PGB의 결합 친화성은 재조합  $\alpha_2\delta$  1형 및 2형 단백질과 유사하며, 이는 PGB가 아형-선택적이지 않음을 입증한다 [Piechan et al (2004) *Soc. Neuroscience Abstr.*, I 1 1 (program No 115) 참조].

[0009]

WO 2015/091463은 특히 통증의 치료에 유용한 화학식 1의 비사이클릭  $\gamma$ -아미노 테트라졸 유도체 및 이의 제조 방법을 개시한다:



[0010]

US 2012/0071685는  $\alpha_2\delta$  리간드로서 활성을 갖는 비사이클릭  $\gamma$ -아미노산 유도체 및 이의 중간체의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 화학식 2a, 2b의 화합물의 부분입체이성질체 혼합물의 합성을 포함한다:



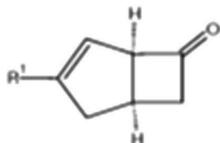
[0012]

그러나, 이러한 부분입체이성질체 혼합물 2a, 2b는 개별적인 이성질체로 분해되지 않는다.

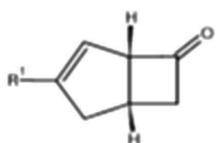
[0014]

US 2014/0094623은 하기의 단계를 이용하여, 화학식 A의 화합물 및 화학식 B의 화합물을 이의 혼합물로부터 생

성시키는 3-단계 방법을 개시한다:



Formula A



Formula B

[0015]

[0016] (a) 비스-알릴 아세탈을 산 또는 산 무수물 및 산과 반응시켜 클라이젠 자리옮김 (Claisen rearrangement)으로써 알데히드를 생성하는 단계, (b) 단계 (a)의 생성물을 말론산과 함께 가열하여 알파-베타 불포화 산을 생성하는 단계, 및 (c) 단계 (b)의 생성물을 산 무수물 및 3급 아민과 함께 가열하여 고리화첨가 반응으로써 4-5 비사이클릭 고리 시스템을 생성하는 단계.

[0017]

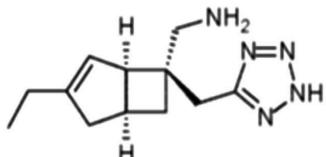
또한, 화학식 A 또는 화학식 B의 상기-동정된 화합물의 이의 부분입체이성질체 혼합물로부터의 단리는 US 2015/0038738에도 기재되며, 여기서 상기 화합물을 분리하기 위한 효소적 방법이 개시되고, US 2014/0296569에서는 부분입체이성질체 혼합물과 산성 벤즈알데히드 시약, 임의로 활성 아민 및 용매와의 반응을 이용한다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0018]

본 발명의 목적은  $\alpha_2\delta$  리간드로서 뛰어난 활성을 갖는 화학식 1의 비사이클릭  $\gamma$ -아미노 테트라졸 유도체의 제조 방법 및 이의 제조를 위한 중간체, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다:



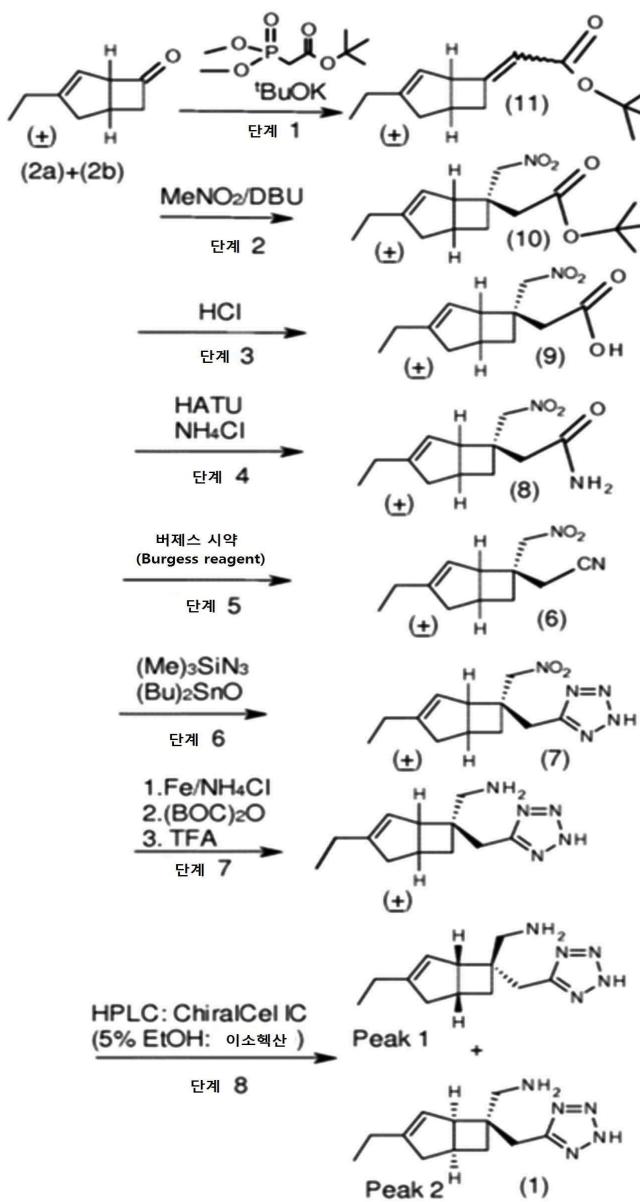
Formula 1

[0019]

[0020] 이전의 제조 방법에서, 화학식 1의 화합물은 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 2a & 2b의 라세미체 케톤으로부터 7개 합성 단계로 제조되며, 키랄 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 이용하여 최종 단계로 수행된 추가의 광학적 분할이 수행되었다 [WO 2015/091463 및 US 2012/0071685 참조].

[0021]

[반응식 1]



[0022]

### 과제의 해결 수단

[0023]

본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는, 화학식 1의 화합물의 제조시 이의 중간체 화합물을 초기 단계에서 광학 활성 화합물로 제조하고, 이어서 보다 적은 합성 변환을 수반하는 제조 방법을 개발하는 것이다.

[0024]

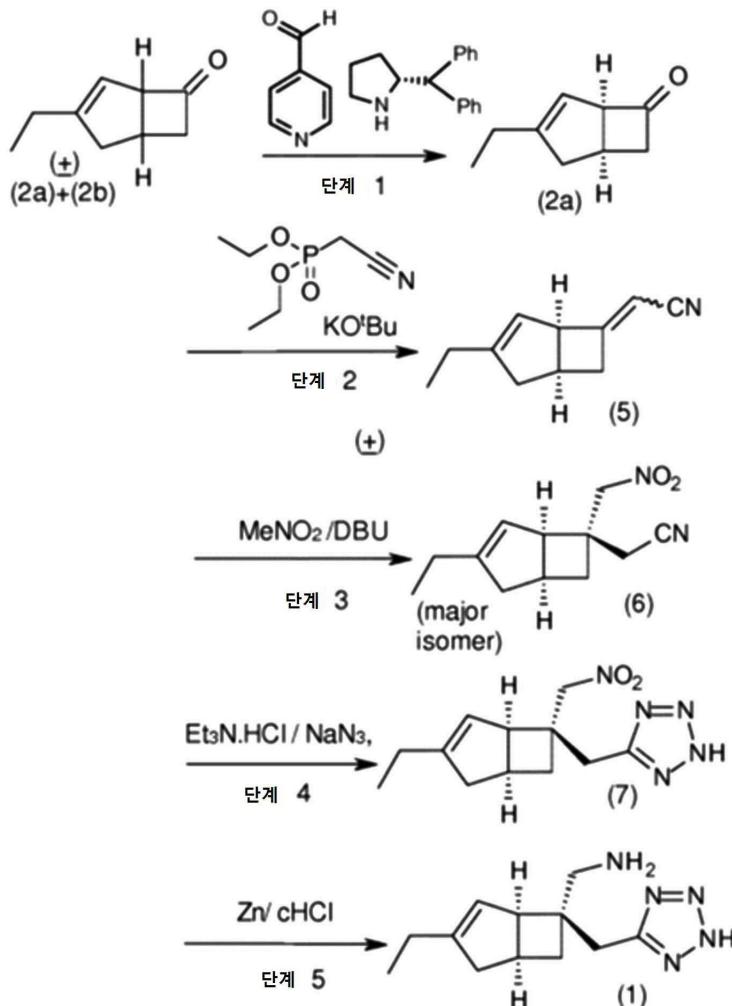
그러나, 본 발명자들은 초기 단계에서 광학 분할을 수행하고 이후 합성 변환을 사용하여 화학식 1의 화합물을 보다 효율적으로 제조하는, 효율적인 제조 방법이 확립될 것이라는 가설을 세웠다. 이러한 방법으로, 전반적으로 4개 합성 단계로 화학식 1의 화합물을 제조하는 것이 가능하다.

[0025]

본 발명은 하기에 설명될 것이다. 상기 방법은 합성 순서 초기에 수행되는 광학 동역학 분할을 이용하여 화학식 1의 화합물 또는 이의 염을 제조한다. 화학식 2a의 화합물의 제조 방법에서 비대칭 탄소에 대한 입체조절 방법 (stereocontrol method)에 주안점을 두어, 본 발명자들은 이의 효율적인 방법을 개발하는 것에 대한 지속적 연구를 계속해왔다. 본 발명자들은 화학식 2a의 화합물을 제조하는 이러한 방법이 반응식 2에 도시된 바와 같이 화학식 1의 화합물의 제조에 유용하다는 것을 발견하였다:

[0026]

[반응식 2]



[0027]

[0028]

따라서, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 화학식 2a의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물의 단리 방법을 제공한다:

[0029]

a) 화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체 혼합물을 광학적 활성 아민 및 염기의 존재하에서 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물과 반응시키는 단계; 및

[0030]

b) 산 추출을 이용하여 단계 a)의 생성물로부터 화학식 2a의 화합물을 분리하는 단계:



[0031]

상기 방법은 90% 초과, 바람직하게는 95% 초과 및 보다 바람직하게는 98% 초과의 거울상이성질체 과잉율 (enantiomeric excess)을 갖는 화학식 2a의 화합물을 제조할 수 있다.

[0033]

본 발명의 바람직한 양태는 하기 기재될 것이다.

[0034]

상기 방법은 화학식 2a 및 2b의 부분입체이성질체 혼합물, 특히 화학식 2a 및 2b의 화합물의 라세미 혼합물을 광학적 활성 아민 및 염기의 존재하에서 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0035]

[0036] 본 발명에 따른 제조에서, 화학식 2b의 화합물이 광학적 활성 아민의 존재하에서 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물과 반응하여 헤�테로사이클릭 아릴 유도체를 생성하는 반면, 화학식 2a의 화합물은 비반응된 채로 남겨지는 것으로 생각된다. 화학식 2a의 화합물은 통상적인 산 추출 기술로 쉽게 분리될 수 있다.

[0037]

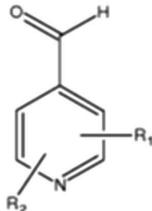
염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물은 바람직하게는 화학식 12의 화합물이며:



Formula 12

[0038]

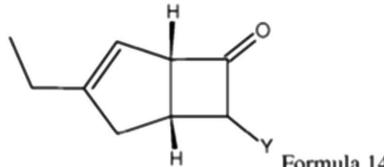
[0039] 상기 식에서, Ar은  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리 구조를 나타낸다. 바람직하게는, Ar은 이미다졸릴 또는 피리딜 고리 구조를 나타낸다. 전형적인 예로는, 1-메틸-5-이미다졸카르복스알데히드, 1-메틸-4-이미다졸카르복스알데히드, 3-피리딘카르복스알데히드 및 2-피리딘카르복스알데히드와 같은 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 보다 바람직하게는, 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물은 화학식 13의 화합물이다:



Formula 13

[0040]

[0041] 상기 식에서, R1은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고, R2는 수소 또는  $C_{1-6}$  알콕시, 예컨대, 4-피리딘카르복시알데히드를 나타낸다. 반응이 화학식 13의 화합물과 함께 수행되는 경우, 화학식 2b의 화합물은 화학식 14의 화합물의 혼합물로 표시된 부가물로 전환된다 (하기 반응식 3에서 화학식 3 및 4로 표시됨):



[0042]

[0043] 상기 식에서, Y는  $=\text{CH}-(4-\text{피리딜})$  또는  $-\text{CH}(\text{OH})-(4-\text{피리딜})$ 이다.

[0044]

이후, 화학식 14의 화합물은 반응식 3에 예시된 바와 같이 산성 상 분리 기술을 사용하여 화학식 2a의 비반응된 화합물로부터 효과적으로 분리될 수 있다. 분리 방법은, 염기성 피리딘 작용이 분리를 촉진시키기 때문에, 화학식 13의 화합물과 함께 용이하게 수행되며, 특히 이 경우 광학적 활성 아민은 (R)-2-(디페닐메틸)피롤리딘을 포함하고, 염기는 4-메틸모르폴린을 포함한다.

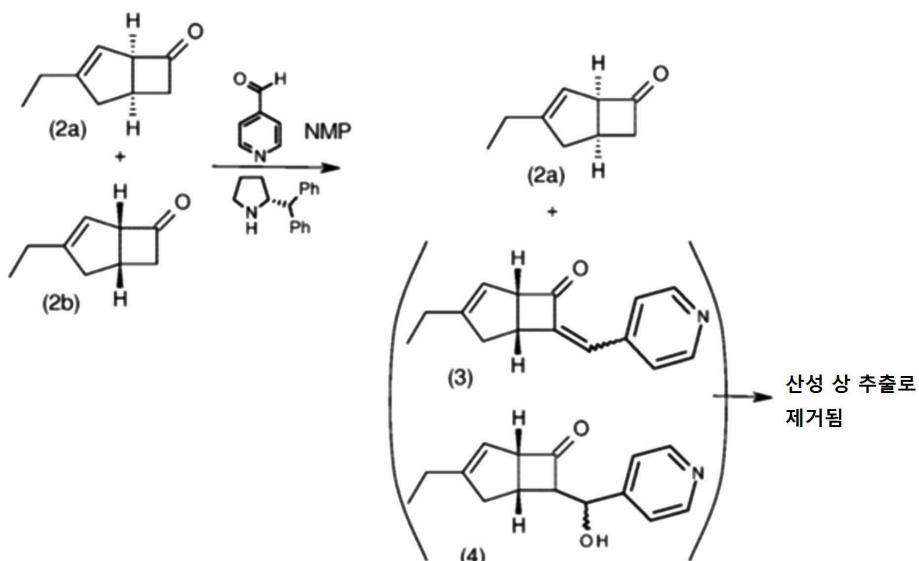
[0045]

바람직하게는, 본 발명에 따른 제조에서, 화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체의 혼합물에 대한 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물의 화학량론적 비는 0.5:1 내지 2:1의 범위, 보다 바람직하게는 1:1이다. 전형적으로, 화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체의 혼합물, 염기성 헤�테로사이클릭-알데히드 화합물 및 광학적 활성 아민 간의 반응은 최대 24시간, 일반적으로 15 내지 24시간의 기간 동안, 주변온도 내지 80 °C, 보다 특히 30 내지 60 °C의 온도 범위에서 수행된다. 바람직한 실시형태에서, 반응은 35 내지 45 °C에서 15 내지 20시간의 기간 동안 수행된다.

- [0046] 적절하게는, 상기 광학적 활성 아민은 2차 아민이다. 광학적 활성 아민의 전형적인 예로는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: (R,R)-2,5-비스(메톡시메틸)-페롤리딘, (R)-(2-페롤리디닐)-1H-테트라졸, (R)-2-(메톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(에톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(이소프로록시메틸)페롤리딘, (R)-2-(t-부톡시메틸)페롤리딘, (R)-2-(페녹시메틸)페롤리딘, (R)-2-(디페닐메틸)-페롤리딘, N-[((2R)-2-페롤리디닐메틸)-트리플루오로메탄설폰아미드, (R)-2-[비스(4-메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(3,5-디메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(4-플루오로페닐)메틸]페롤리딘, 및 (S)-4,5-디하이드로-3H-디나프토[2,1-c:1',2'-e]아제핀-2,6-디일비스(디페닐메탄올). 바람직한 광학적 활성 아민은 (R)-2-(디페닐메틸)페롤리딘, (R)-2-[비스(4-메틸페닐)메틸]페롤리딘, (R)-2-[비스(3,5-디메틸페닐)메틸]페롤리딘 및 (R)-2-[비스(4-플루오로페닐)메틸]페롤리딘을 포함한다. 특히 바람직한 광학적 활성 아민은 (R)-2-(디페닐메틸)페롤리딘이다.
- [0047] 바람직하게는, 화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체의 혼합물에 대한 광학적 활성 아민의 화학량론적 비는 0.01:1 내지 1:1, 보다 바람직하게는 0.01:0.3의 범위이다.
- [0048] 상기 염기의 전형적인 예로는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 4-메틸모르폴린, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리메틸아민, 트리부틸아민, N-메틸페롤, N-메틸페롤리딘, N-메틸피페라дин, 피리딘, 4-페롤린, 2,6-루티딘, N-메틸이미다졸, N,N-디에틸아닐린, 인산칼륨, 1,8-디아조비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔 및 1,4-디아조비사이클로[2,2,2]옥탄. 바람직한 염기는 4-메틸모르폴린이다.
- [0049] 바람직하게는, 화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체의 혼합물에 대한 염기의 화학량론적 비는 0.5:1 내지 1:1.5, 보다 바람직하게는, 0.8:1 내지 1:1.3의 범위이다.
- [0050] 반응은 용매, 특히 극성 용매의 존재하에서 유리하게 수행될 수 있다. 전형적인 예로는 1-메틸-2-페롤리디논, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 2-프로판올, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 및 디메틸설폭사이드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 용매는 1-메틸-2-페롤리디논이다.
- [0051] 본 발명의 보다 바람직한 양태에서, 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물, 염기 및 광학적 활성 아민은 산 추출을 이용하여 화학식 2a의 비반응된 화합물로부터 분리된다. 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, 4-메틸모르폴린 (염기), 임의의 비반응된 4-페리딘카르복시알데히드 (염기성 헤�테로사이클릭-알데히드) 및 잔여 (R)-2-(디페닐메틸)페롤리딘 (광학적 활성 아민)은 산 추출을 이용하여 화학식 2a의 비반응된 화합물로부터 분리된다. 전형적으로는, 산 추출은 주변 온도에서 산 수용액, 예를 들어, 염산, 황산, 인산, 시트르산, 옥살산 또는 타르타르산과 함께 수행된다. 적절하게는, 산 추출은 용매 및 물의 존재하에서 염산 또는 황산과 함께 수행된다. 용매의 예로는 디에틸 에테르, t-부틸메틸에테르, 에틸 아세테이트, 2-메틸테트라하이드로푸란, 이소헥산, 디클로로메탄을 포함한다. 교반 및 상분리 후, 화학식 2a의 화합물을 함유하는 상이 수집된다. 바람직한 실시 형태에서, 반응 혼합물은 염산 (전형적으로 1M), 물 및 염수 및 디에틸에테르로 세척된다. 수성층은 이소헥산 및 수집된 화학식 2a의 화합물의 추가 샘플로 추가로 세척될 수 있다.
- [0052] 본 발명의 바람직한 실시형태가 하기 반응식 3으로 묘사될 수 있다:

[0053]

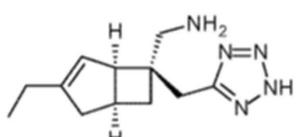
[반응식 3]



[0054]

[0055]

본 발명의 추가의 양태에서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 전구약물의 제조 방법이 제공되며, 상기 방법은:

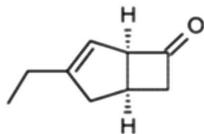


Formula 1

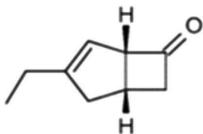
[0056]

[0057]

화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체 혼합물을 광학적 활성 아민 및 염기의 존재하에서 염기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물과 반응시켜 화학식 2a로 분해시키고, 화학식 2a의 화합물을 분리시킨 후, 화학식 2a의 화합물을 화학식 1의 화합물로 전환시키는 단계를 포함한다:



Formula 2a

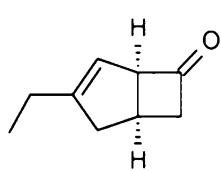


Formula 2b

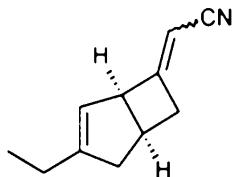
[0058]

[0059]

바람직한 실시형태에서, 상기 전환은 화학식 2a의 화합물을 염기의 존재하에서 이중결합-형성제와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:



Formula 2a



Formula 5

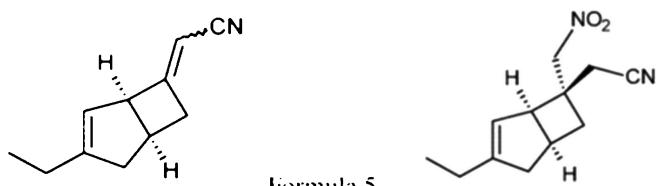
[0060]

[0061]

바람직하게는, 적절한 이중결합-형성제는, 예를 들어, 디에틸 시아노메틸포스페이트를 포함하고, 적절한 염기는, 예를 들어, 칼륨 tert-부톡사이드를 포함한다. 반응은 0 °C 내지 주변 온도 범위의 온도에서 적절한 용매, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 중에서 용이하게 수행된다.

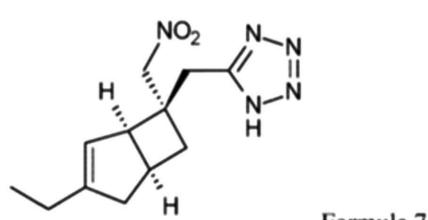
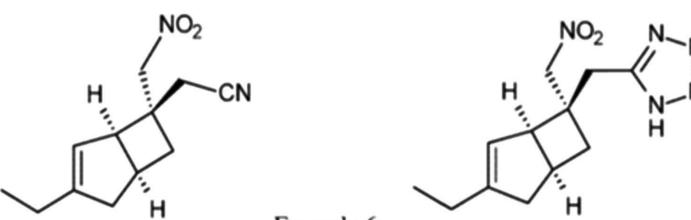
[0062]

상기 전환은 화학식 5를 염기의 존재하에서 니트로메탄과 반응시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다:



[0063]

- [0064] 상기 전환은 화학식 6의 화합물을 임의로 촉매의 존재하에 승온에서 아지드 화합물과 반응시켜 (예: 고리 형성 반응) 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다:

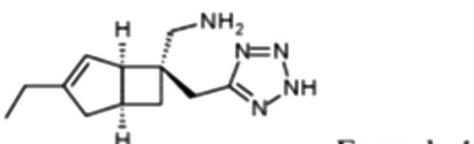
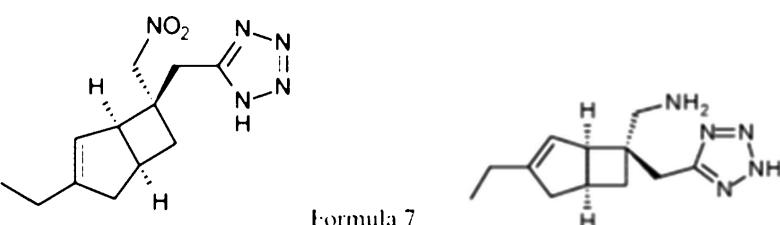


[0065]

- [0066] 적절한 아지드는, 용매, 예컨대, 디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸-2-피롤리디논 (NMP) 또는 톨루엔 중의 널리 공지된 적절한 촉매, 예컨대, 디부틸주석 옥사이드 (dibutyltin oxide), 피리딘 하이드로클로라이드, 트리에틸 아민 하이드로클로라이드 또는 염화암모늄과 함께 나트륨-, 칼륨- 또는 트리메틸실릴-아지드일 수 있다.

[0067]

- 상기 전환은 화학식 7의 화합물을 환원시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다:



[0068]

- [0069] 적절한 환원제는 0 °C 내지 주변 온도에서 물 또는 에탄올 중의 염산, 황산, 아세트산 또는 염화암모늄과 같은 용매 및 적절한 산의 존재하 적절한 금속, 예컨대, 아연, 철 또는 주석의 혼합물을 사용하는 것을 포함한다.

[0070]

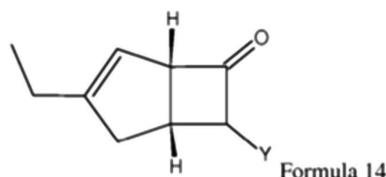
- 대안적으로, 적절한 환원제는 에탄올 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매 중의 금속, 예컨대, 레이니 니켈 (Raney Nickel)의 존재하 하이드라진 수화물을 포함한다. 바람직한 실시형태는 0 °C 내지 35 °C의 온도에서 아연 및 농축된 염산을 사용하는 것을 포함한다.

[0071]

- 유리하게는, 전구약물은 화학식 1의 화합물의 아민기의 가수분해성 카르바메이트일 수 있다.

[0072]

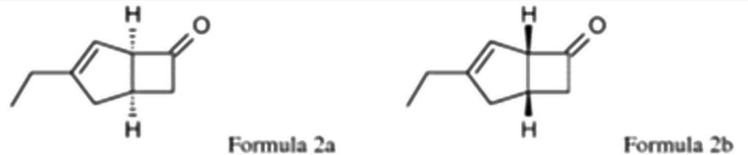
- 추가의 양태에서, 본 발명은 화학식 14의 화합물의 제조 방법을 제공하며:



[0073]

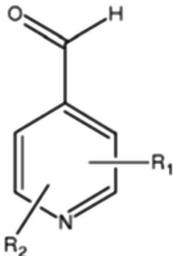
- [0074] 상기 식에서, Y는 =CH-(4-페리딜) 또는 -CH(OH)-(4-페리딜)이고,

[0075] 상기 방법은 화학식 2a, 2b의 부분입체이성질체의 혼합물:



[0076]

[0077] 을 광학적 활성 아민 및 엔기의 존재하에서 상기 기재된 바와 같이 화학식 13의 엔기성 헤테로사이클릭-알데히드 화합물:



[0078]

[0079] 을 이용하여 처리하는 단계를 포함한다.

### 발명의 효과

[0080] 본 발명에 따른 제조 방법은  $\alpha_2\delta$  리간드로서 뛰어난 활성을 갖는 화학식 1의 비사이클릭  $\gamma$ -아미노 테트라졸 유도체, 이의 제조를 위한 중간체, 또는 이의 염을 제공할 수 있다. 또한, 엔기성 헤�테로사이클릭-알데히드, 예컨대, 4-피리딘카르복스알데히드는 화학식 2b의 불필요한 이성질체와 반응하여 엔기성 유도체, 예를 들어, 화학식 14의 화합물을 생성하고 (여기서, Y는  $=CH-(4\text{-피리딜})$  또는  $-CH(OH)-(4\text{-피리딜})$ 이다), 이는 반응식 3에 요약된 바와 같이 산성 상 분리 기술을 사용하여 효과적으로 제거되어  $\geq 98\%$ 의 거울상이성질체 과잉율 (ee)을 갖는 목적으로 하는 화학식 2a의 화합물을 생성한다. 4개 합성 단계에서의 후속적 변형은 반응식 2에 요약된 바와 같이 화학식 1의 화합물을 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화학식 1의 화합물"은 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다. 또한, 중간체 화합물에 대한 언급은 이의 염 및 용매화물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 상기 화합물의 엔기 부가 염을 포함할 수 있다. 이러한 염은 약학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 염 무기 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 염, 예컨대, 나트륨 또는 칼륨 염, 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 염과 함께 형성될 수 있다. 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 또한 산 부가 염을 포함할 수 있다. 이러한 염은 약학적으로 허용되는 음이온을 제공하는 무기산 또는 유기산, 예를 들어, 하이드로할라이드 염, 예컨대, 클로라이드 또는 브로마이드 염, 설페이트 또는 포스페이트 염, 또는 유기산 염, 예를 들어, 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르테이트, 락테이트, 시트레이트, 피루베이트, 석시네이트, 옥살레이트, 메탄설포네이트 또는 *p*-톨루엔설포네이트와 함께 형성될 수 있다. 용어 "용매화물"은 적절한 용매의 분자가 결정 격자 (crystal lattice) 내에 포함되는, 고체 상태의 본 발명의 화합물을 지칭한다. 치료적 투여를 위한 적절한 용매는 투여된 용량으로 생리학적으로 허용가능하다. 치료적 투여를 위한 적절한 용매의 예는 에탄올 및 물이다. 물이 용매인 경우, 용매화물은 수화물로 지칭된다. 일반적으로, 용매화물은 적절한 용매 중에서 화합물을 용해시키고, 냉각시키거나 항용매를 사용하여 용매화물을 단리함으로써 형성된다. 용매화물은 전형적으로 전조되거나 주변 조건하에서 공비혼합된다 (azeotroped). 전형적인 용매화물로는 수화물, 예컨대, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물을 포함한다.

[0082] 본 발명은 추가로 화학식 1의 화합물의 전구약물, 예를 들어, 화학식 1의 화합물의 아미노 작용에 대한 생체내 가수분해성 카르바메이트의 제조 방법에 관한 것이다. 카르복시, 에테르 또는 하이드록시 기를 함유하는 화학식 1의 화합물의 생체내 가수분해성 카르바메이트는, 예를 들어, 인간 또는 동물 신체에서 절단되어 모 (parent) 아민을 생성하는 약학적으로 허용되는 카르바메이트이다. 이러한 카르바메이트는, 예를 들어, 시험 하에 화합물을 시험 동물에게 정맥내 투여하고, 이어서 시험 동물의 체액을 조사함으로써 확인될 수 있다.

- [0083] 전형적 약학적 조성물은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물과 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 유효량의 화학식 1의 화합물이 사용되어 대상체, 특히, 통증성 병증을 앓는 인간 대상체에서 신경성 통증(neuropathic pain)을 치료, 감소 또는 개선한다. 이러한 통증의 치료는 중추신경계(CNS) 또는 말초신경계(PNS) 장애와 관련되거나 관련되지 않을 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물은 임의의 다른 비-통증 관련 CNS 장애를 치료, 감소 또는 개선하는데 효과적이다. 상기 조성물은 화학식 1의 화합물의 치료적 유효량을 포함하며, 이는 일반적으로 화학식 1의 화합물의 0.1-95% w/w 범위이나, 활성물의 정확한 특성 및 투여 방식에 의존적이다. 전형적으로, 활성물 용량은 단일 또는 분할 용량으로 0.1 내지 500mg 범위이며, 활성물의 정확한 특성 및 투여 방식에 의존적이다.
- [0084] 치료적 용도의 화합물은 경구, 직장, 비경구 또는 국소 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 경구, 직장, 비경구 또는 국소 조성물의 형태를 취할 수 있으며, 약학 분야에 잘 공지된 담체를 사용한다. 이러한 조성물은 일반적으로 단일 투여형으로 제조된다. 경구 투여용 조성물은 고체 투여형, 예컨대, 정제, 캡슐 또는 당의정(caplet) 또는 액체 투여형, 예컨대, 시럽 및 수성 또는 유성 혼탁제를 포함할 수 있다. 고체 투여형, 예컨대, 정제 및 당의정은 화학식 1의 화합물을 봉해제 및 다른 제형 보조제, 예컨대, 윤활제의 존재하에서 불활성 희석제와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 캡슐은, 통상적인 방법으로 제조되는 경질 캡슐, 예를 들어, 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 캡슐의 형태일 수 있으며, 여기서 활성물은 담체 내 포함되고 캡슐화된다. 임의로, 이러한 투여는 통상적인 방법에 따라 제조된 장용성 제폐를 포함할 수 있으며 이는 방출 속도를 변경하는데 사용될 수 있고, 또는 방출을 지연시켜 지연 방출시키는 부형제 또는 지효성 방출 조성물을 포함할 수 있다. 액체 투여형은 임의로 하나 이상의 용해제, 계면 활성제 및/또는 혼탁 보조제의 존재하에서 적절한 액체 담체, 예컨대, 물 또는 유성 부형제 중에 활성물을 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 직장 투여용 조성물은 이러한 투여를 위한 공지된 약학적 형태, 예를 들어, 밀랍성 또는 폴리에틸렌 글리콜 염기를 갖는 좌제이다. 비경구 투여용 조성물은 또한 이러한 투여를 위한 공지된 약학적 형태, 예를 들어, 적절한 용매 시스템 중의 멸균액 또는 혼탁액이다.
- [0085] 국소 투여용 조성물은 크림, 로션, 연고, 젤 또는 이환된 부위로 조성물을 직접 적용하거나 경피 패치 또는 통증 부위로의 적용을 위한 투과 막 내 함유된 경피 패치 또는 조성물과 같이, 비히클 내 조성물을 포함시킴으로써 투여될 수 있는 다른 투여를 포함할 수 있다. 통상적인 수성 및 비-수성 담체, 예컨대, 미네랄 오일 및 와스를 단독 또는 조합하여 사용하여 크림, 로션 또는 연고를 제조할 수 있다. 젤은 화학식 1의 화합물과 젤화제, 예를 들어, 물 존재하의 카르보머를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 임의로 추가의 제형 보조제, 예컨대, 경피 흡수 촉진제, 농화제가 포함될 수 있다. 또 다른 실시형태에서 본 발명의 화합물은 요통(back pain)의 국소 치료를 위한 적절한 약학적 부형제와 함께 사용될 수 있다. 상기 화합물 및 약학적 부형제의 조합은 젤의 형태일 수 있으며, 상기 젤은 통증을 앓는 대상체의 피부 상에 배치할 수 있게 조정된다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 및 약학적 부형제의 조합은 패치의 직물 내 포함될 수 있으며, 상기 패치는 통증을 앓는 대상체의 피부 상에 배치되고/되거나 부착되도록 조정된다. 보다 바람직한 실시형태에서, 상기 화합물은 약학적 부형제로부터 느린 속도로 패치의 직물 내로 방출된다.
- [0086] 화학식 1의 화합물은 하기 인용된 병증에 유용한 약학적 조성물에 포함될 수 있다.
- [0087] 본 발명은 화학식 1의 화합물이 신경성 통증의 치료를 위한 임상 설정에 사용될 수 있다는 것을 개시한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 중추신경계(CNS)의 통증 치료에 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 1의 화합물은 CNS와 관련이 없는 통증의 치료에 사용될 수 있다. 추가의 실시형태에서, 화학식 1의 화합물은 말초신경계(PNS)와 관련된 통증의 치료에 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 1의 화합물은 CNS 장애의 치료에 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CNS장애는 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다: 간질, 허혈성 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 뇌 신생물(cerebral neoplasm), 알츠하이머병, 피크병(Pick's disease), 헌팅턴병, 치매, 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애(extrapyramidal disorder), 근위축성 측색 경화증 및 다른 운동 신경 장애, 진행성 신경 근육 위축, 색소성 망막염, 유전성 실조증, 다발성 경화증 및 다른 탈수초성 질환, 박테리아 및 바이러스성 수막염, 뇌 농양, 결막하 축농, 격막외 농양, 화농성 두개내 혈전증맥염, 척수염 및 신경근염, 바이러스성 중추신경계 질환, 쿠루(kuru)를 비롯한 프리온 질환, 크로이츠펠트-야콥병, 및 게르스트만-슈투로이슬러-샤잉커 병(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome), 치명 가족성 불면증, 신경계의 영양 및 대사 질환, 신경섬유종증, 결절성 경화증, 소뇌 혈관모세포종(cerebellar retinal hemangioblastomatosis), 뇌삼차신경 증후군(encephalotrigeminal syndrome), 정신 지체 및 다운증후군을 비롯한 다른 발달 장애, 뇌성마비, 신경골격 장애(neuroskeletal disorder), 자율신경계 장애, 뇌신경 장애, 척수 질환, 근육 퇴행위축 및 다른 신경근육 장애, 말초신경계 장애, 피부근염(ermatomyositis) 및 다발성 근염,

유전적, 대사적, 내분비성 및 독성 근장애 (myopathies), 중증 근무력증, 주기성 사지마비, 기분장애를 비롯한 정신장애, 불안, 및 정신분열 장애, 계절성 정동 장애 (SAD), 좌불안석증, 기억상실, 긴장증, 당뇨병 신경병증, 지연성 이상운동증, 근육긴장이상, 편집 정신병, 대상포진후 신경통, 투렛 장애, 진행성 핵상안근 마비, 피질기 저핵변성 (corticobasal degeneration), 및 가족성 전두측두염 치매. 또 다른 실시형태에서, 화학식 1의 화합물은 CNS에서의 통증, 예컨대, 두통 및 편두통의 치료에 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

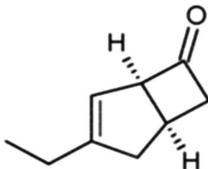
[0088] 또 다른 실시형태에서, 화학식 1의 화합물은 요통의 국소 치료를 위한 약학적 제형의 적합한 조션과 함께 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 관절 통증의 국소 치료에 사용될 수 있다.

#### 실시예

##### 화학식 2a 및 2b의 화합물의 광학적 분할

##### 단계 1:

##### (1R,5S)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 (2a)



[0093]

[0094] 실온에서 1-메틸-2-페롤리디논 (188 mL) 중 4-페리딘카르복스알데히드 (59.29g, 554 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (55.9g, 553 mmol)의 교반된 용액에 3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 (W02012169475) (75.34 g, 553 mmol)의 라세미 혼합물을 첨가하고, 이어서 1-메틸-2-페롤리디논 (37.7 mL) 중 (R)-2-(디페닐메틸)페롤리딘 (13.11 g, 55.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 디에틸 에테르 (960 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1M HCl (2 x 820 mL), 물 (600 mL) 및 염수 (600 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 생성된 용액을 여과하고, 감압하에 증발시켜 (200 mbar, 옥도 28 °C) 26.4g의 오일을 수득하였다. 수성 상을 이소헥산 (300 mL)으로 추가로 추출하고, 이후 이를 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 생성된 용액을 이전과 같이 건조하고 증발시키고, 잔사를 제1 배치의 생성물과 배합하여 무색 오일로 에난티오-풍부 (1R,5S)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 (28.8 g, 39%)을 생성하였다.

[0095]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.21 (1H, m), 4.23-4.14 (1H, m), 3.30-3.12 (1H, m), 2.85-2.70 (3H, m), 2.38-2.25 (1H, m), 2.13 (2H, q, / = 7.4), 1.06 (3H, t, / = 7.4).

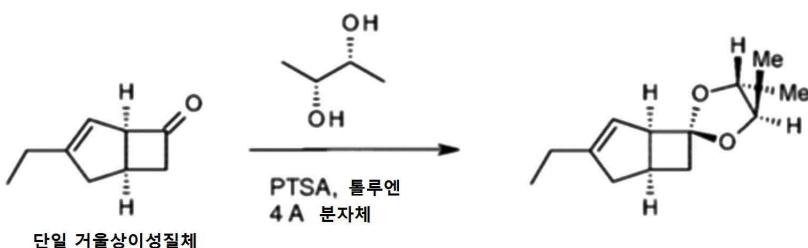
[0096] 상기 생성물의 거울상이성질체 순도의 결정은 (1R,5S)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 및 (2R,3R)-(-)-2,3-부탄디올 간의 반응으로부터 유래된 상응하는 1,3-디옥솔란 (dioxolane)의 제조를 이용하여 수행하였다.  $^1\text{H}$ -NMR 신호의 통합은 거울상이성질체 과잉률 (e.e.)이 >98%임을 나타냈고, 하기 설명된 바와 같이 GC-MS 분석으로 이를 확인하였다:

##### (1R,5S)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온의 거울상이성질체 순도의 결정

[0098] 라세미 (1RS,5RS)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 및 (2R,3R)-(-)-2,3-부탄디올 간의 반응으로부터 유래된 2개 부분입체이성질체 1,3-디옥솔란을 또한 합성하였다.

[0099]  $^1\text{H}$ -NMR 신호의 비교 및 통합으로써 거울상이성질체 과잉률 (ee.)이 >98%임이 밝혀졌다.

[0100] (1'R,4R,5R,5'S)-3'-에틸-4,5-디메틸-스페로[1,3-디옥솔란-2,6,-비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔] (단일 거울상이성질체)



[0101]

[0102] 4 Å 분자체를 함유하는 툴루엔 (2 mL) 중 (1R,5S)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 (100 mg, 0.73 mmol), (2R,3R)-(-)-2,3-부탄디올 (131 mg, 1.46 mmol) 및 파라-톨루엔 설�onium 일수화물 (14 mg, 0.073 mmol)의 교반된 혼합물을 120 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 대부분의 용매는 증발되었다. 잔사를 실리카 상의 크로마토그래피 (5% 디에틸 에테르:이소헥산)로 정제하여 (1'R,4R,5R,5'S)-3'-에틸-4,5-디메틸-스페로[1,3-디옥솔란-2,6'-비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔]을 생성하였다.

[0103]

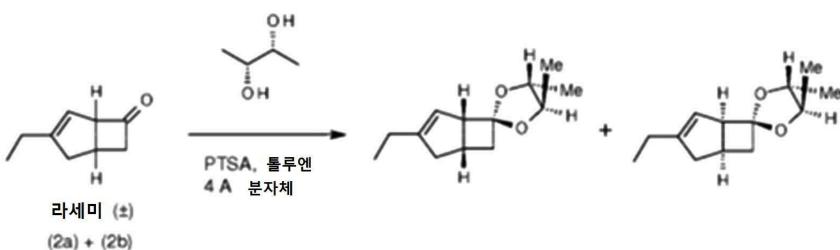
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.33 (1H, m), 3.58–3.72 (2H, m), 3.37–3.43 (1H, m), 2.48–2.59 (3H, m), 2.05–2.20 (4H, m), 1.31 (3H, d,  $J$  = 6.0), 1.25 (3H, d,  $J$  = 6.0), 1.09 (3H, t,  $J$  = 7.4).

[0104]

$^1\text{H}$ -NMR 신호의 통합은 거울상이성질체 과잉률 (e.e.)이 >98%임을 나타냈다. GC-MS (Hewlett-Packard 5972, HP-5MS 25M x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ , 헬륨 캐리어 가스 (GC 오븐 온도 1분간 60 °C, 이어서 24분간 구배 60–300 °C, 이어서 20분간 300 °C). 10.36분에서 m/z (EI) 208 [M]<sup>+</sup>.

[0105]

(1'S,4R,5R,5'R)-3'-에틸-4,5-디메틸-스페로[1,3-디옥솔란-2,6'-비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔] 및 (1'R,4R,5R,5'S)-3'-에틸-4,5-디메틸-스페로[1,3-디옥솔란-2,6'-비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔] (2개 부분입체 이성질체의 1:1 혼합물)



[0106]

[0107] 4 Å 분자체를 함유하는 툴루엔 (2 mL) 중 라세미 (1RS,5RS)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 (100 mg, 0.73 mmol), (2R,3R)-(-)-2,3-부탄디올 (131 mg, 1.46 mmol) 및 파라-톨루엔 설�onium 일수화물 (14 mg, 0.073 mmol)의 교반된 혼합물을 120 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 대부분의 용매는 증발되었다. 잔사를 실리카 상의 크로마토그래피 (5% 디에틸 에테르:이소헥산)로 정제하여 (1'S,4R,5R,5'R)-3'-에틸-4,5-디메틸-스페로[1,3-디옥솔란-2,6'-비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔] 및 (1'R,4R,5R,5'S)-3'-에틸-4,5-디메틸-스페로[1,3-디옥솔란-2,6'-비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔]의 1:1 혼합물을 생성하였다.

[0108]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.37 (0.5H, m), 5.33 (0.5H, m), 3.58–3.72 (2H, m), 3.49–3.54 (0.5H, m), 3.37–3.43 (0.5H, m), 2.42–2.60 (3H, m), 2.02–2.21 (4H, m), 1.30–1.32 (3H, m), 1.23–1.26 (3H, m), 1.09 (3H, t,  $J$  = 7.4).

[0109]

$^1\text{H}$ -NMR 신호의 통합은 1:1 비의 부분입체이성질체를 나타냈다.

[0110]

GCMS (Hewlett-Packard 5972, HP-5MS 25M x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ , 헬륨 캐리어 가스 (GC 오븐 온도 1분간 60 °C, 이어서 24분간 구배 60–300 °C, 이어서 20분간 300 °C). 10.28 및 10.36분에서 m/z (EI) 208 [M]<sup>+</sup> (부분입체 이성질체의 1:1 비).

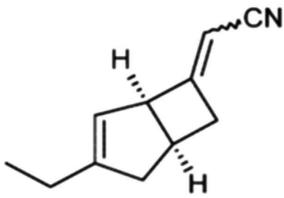
[0111]

화학식 1의 화합물의 제조

[0112]

단계 2:

[0113] (2E/Z)-2-((1R,5S)-3-에틸-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐리덴)아세토니트릴 (5)



[0114]

[0115] 0 °C에서 테트라하이드로푸란 (179 mL, 179 mmol) 중 1M 칼륨 tert-부톡사이드의 용액에 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (33.19 g, 187 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 10분간 교반하고, 이를 실온으로 가온하여 추가 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 압력 균등화 (pressure equalising) 적하 깔때기에 옮기고, 0 °C에서 테트라하이드로푸란 (219.5 mL) 중 (1R,5S)-3-에틸비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-온 (단계 1의 생성물) (23.23 g, 170.6 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다.

[0116]

혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하고, 배합된 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (75 mL), 염수 (75 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 여과 및 증발 후의 잔사를 NMR로 체크하여, 에틸 포스페이트 부산물을 밝혀냈다. 조 생성물을 이소헥산 (200 mL) 및 물 (350 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 이소헥산 (4 x 100 mL)으로 재-추출하였다. 배합된 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조하고 증발시켜 ~60:40 혼합물의 E/Z 이성질체로서 (2E/Z)-2-((1R,5S)-3-에틸-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐리덴)아세토니트릴을 생성하였다 (5.5g의 출발 물질로부터 선형 배치로 유래된 생성물과 배합한 경우, 31.3g, 93%).

[0117]

LCMS (Agilent, Waters SunFire CI 8, 4.6x30mm, 산성 (0.05% 포름산, 6 min 방법, 3-97% 아세토니트릴/물): 2.88 min에서 m/z 160.2 (M+H)+ (ES+).

[0118]

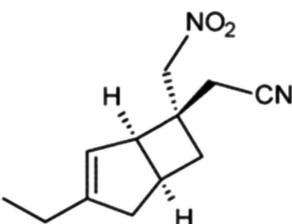
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ~60:40 혼합물의 알켄 이성질체 δ 5.43 (0.4H, m), 5.23 (0.6H, m), 5.09 (0.6H, m), 4.98 (0.4H, m), 4.12 (0.4H, br s), 3.93 (0.6H, br s), 3.19-2.90 (2H, m), 2.74-2.46 (2H, m), 2.29-2.07 (3H, m), 1.14-1.06 (3H, m).

[0119]

단계 3:

[0120]

2-((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-일)아세토니트릴 (6)



[0121]

[0122] 질소 분위기하에서 니트로메탄 (273 mL, 307 g, 5.04 mol) 중 (2E/Z)-2-((1R,5S)-3-에틸-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐리덴)아세토니트릴 (단계 2의 생성물)의 용액에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (32 mL, 32.5 g, 213.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.

[0123]

반응 혼합물을 칼륨 디히드로겐 오르토포스페이트 (1270 mL)의 5% 수성 용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (950 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 400 mL)로 추가로 추출하였다. 배합된 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 조 생성물을 생성하였다. 실리카 패드 상의 크로마토그래피 (35% 에틸 아세테이트:이소헥산)로 잔사를 정제하여 ~70:30 혼합물의 부분입체이성질체로서 2-((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-일)아세토니트릴을 생성하였다 (38.38 g, 89% 수율 + 덜 순수한 분획 3.3g). 주요 부분입체 입성질체 : 2-((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-일)아세토니트릴에 대한 데이터.

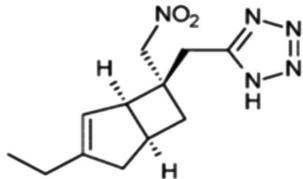
[0124]

LCMS (Agilent, Waters SunFire CI 8, 4.6x30mm, 산성 (0.05% 포름산, 6 min method, 3-97% 아세토니트릴/물): 2.81 min에서 m/z 221 (M+H)+ (ES+).

[0125]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  5.33 (1H, m), 4.86 (2H, s), 3.16 (1H, br. s), 3.02 – 2.82 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.48 – 2.40 (1H, m), 2.23 (1H, ddd,  $J$  = 12.4, 8.8, 2.5), 2.16 – 2.02 (3H, m), 1.56 (1H, dd,  $J$  = 12.5, 7.2), 1.06 (3H, t,  $J$  = 7.5) ppm.

[0126] 단계 4:

[0127] 5-(((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐)메틸)-1H-테트라졸 (7)



[0128]

[0129] 1-메틸-2-피롤리디논 (158 mL) 중 2-((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)비사이클로[3.2.0]헵트-3-엔-6-일)아세토니트릴 (단계 3의 생성물) (11 g, 50 mmol)의 용액에 트리에틸아민 하이드로클로라이드 (26.55 g, 192 mmol) 및 나트륨 아지드 (12.54 g, 192 mmol)를 첨가하였다. 질소 분위히가 110 °C에서 18시간 동안 플라스크를 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 수성 2M 수산화 나트륨 용액을 사용하여 조심스럽게 pH 11–12로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2 x 350 mL)로 추출하고, 유기층을 수성 1M 수산화 나트륨으로 역-추출하였다. 배합된 염기성 수성 상에 20% 수성 아질산 나트륨 용액 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 얼음욕 중에서 냉각시켰다. 20% 수성 황산을 혼합물이 산성화 될때까지 적가하고 (기체 방출), 기체 방출을 멈췄다 (~pH 1–2). 이어서, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 생성된 수성 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 물 (3 x 250 mL) 및 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발로 조 생성물을 생성하고, 이를 실리카 상의 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:이소헥산:아세트산 250:750:1)로 정제하여 (단일 부분입체이성질체) 5-(((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐)메틸)-1H-테트라졸 (4.7 g, 17.8 mmol, 35%) (및 재-정제시 추가 0.5 g의 ~95:5 혼합물의 부분입체이성질체)를 생성하였다.

[0130]

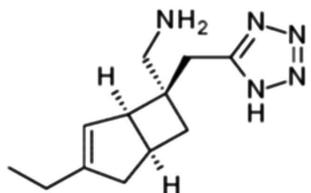
LCMS (Agilent, Waters SunFire CI 8, 4.6x30mm, 산성 (0.05% 포름산, 6 min method, 3–97% 아세토니트릴/물): m/z 264 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 2.38 min에서 262 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>).

[0131]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  16.10 (1H, br. s), 5.37 (1H, d,  $J$  = 1.5), 4.79 (2H, s), 3.22 (1H, br. s), 3.02 (2H, s), 2.94 – 2.81 (1H, m), 2.48 – 2.40 (1H, m), 2.19 – 2.02 (4H, m), 1.64 (1H, dd,  $J$  = 12.4, 7.5), 1.05 (3H, t,  $J$  = 7.5) ppm.

[0132] 단계 5:

[0133] [(1R,5S,6S)-3-에틸-6-(1H-테트라졸-5-일메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐]메탄아민 (1)



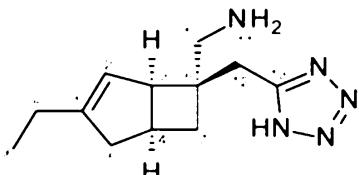
[0134]

[0135] 질소 분위기하에서 에탄올 (27.3 mL) 중 5-(((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐)메틸)-1H-테트라졸 (단계 4의 생성물) (1.377 g, 5.23 mmol)의 용액에 농축된 염산 (7.85 mL)을 첨가하였다. 아연 가루 (Zinc dust) (6.08 g, 93.5 mmol)를 10분 동안 부분-적가하였다 (물/얼음욕 중에서 외부를 냉각시켜 내부 반응 온도가 35 °C를 초과하지 않도록 함). 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 g SCX 카트리지 (메탄올 200 mL로 미리-세척)상에 붓고, 이어서 이를 메탄올 (160 mL)로 용출하고, 이어서 수성 메탄올 (1: 1, 120 mL) 및 메탄올 (120 mL)로 용출하였다. 이어서, 수지 (resin)를 메탄올 용액 (360 mL) 중 0.7M 암모니아로 용출하고, 분획을 수집하였다. 생성물을 함유하는 분획을 배합하고 증발시켜 백색 가루로 [(1R,5S,6S)-3-에틸-6-(1H-테트라졸-5-일메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐]메탄아민 (1.159 g, 95%)을 생성하였다.

[0136] LCMS (Agilent, Waters SunFire CI 8, 4.6x30mm, 산성 (0.05% 포름산, 6 min method, 3-97% 아세토니트릴/물): 0.86 min에서 m/z 234 (M+H)+ (ES+); 232 (M-H)~ (ES~).

[0137] 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.42 (1H, br m), 3.08-3.15 (3H, m), 3.07 (1H, d, J = 13), 3.03 (1H, d, J= 16), 2.82 (1H, m), 2.54 (1H, br. dd, J = 16, 8), 2.18 (2H, q, J = 7), 2.10-2.16 (1H, br. d, J = 16), 1.93 (1H, ddd, J = 12, 9, 3), 1.63 (1H, dd, J = 12, 7), 1.12 (3H, t, J = 8) ppm.

[0138] NMR 배치: (CD<sub>3</sub>OD)



[0139]

배치	<sup>1</sup> H			<sup>13</sup> C
	화학적 이동 (p.p.m)	다중도	인테그레이션	화학적 이동 (p.p.m)
1				151.6
2	5.42	br m	1	122.6
3	~ 3.08	br m	1	53.8
4	2.82	m	1	31.9
5	2.09, 2.51	br d, br dd	1, 1	43.0
6				44.9
7	1.63, 1.93	dd, m	1, 1	37.0
8	2.18	q	2	25.4
9	1.12	t	3	12.9
10	3.07, 3.13	2 * d	2	48.2
12	2.96, 3.03	2 * d	2	29.9
13				159.9

[0140]

[0141] 다중도 약어에 대한 설명: s=일중선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, m=다중선, (dd 이중선의 이중선과 같이 조합되거나 br s 광범위한 일중선과 같이 br-광범위를 초두에 놓을 수 있다)

[0142] 4.90 p.p.m에서 잔여 물에 대해 참조된 양성자 화학적 이동

[0143] 참조 내부 분광분석을 사용하여 참조된 탄소 화학적 이동

[0144] HPLC 순도: 99.3% (210nm에서 % AuC)

[0145] 컬럼: Waters XBridge C18, 150 x 4.6mm, 3.5 μ

[0146] 용매 A : 물 + 0.1% TFA

[0147] 용매 B : 아세토니트릴 + 0.1% TFA

[0148] 유속: 1.0 ml/min

[0149] 온도: 40 °C

[0150] 주입 용적: 아세토니트릴/물 (1:1) 중 5 μl의 1mg/ml 용액

[0151] UV: 210 nm

[0152]

과장:

[0153]

용매 구배:

시간 (Mins)	용매 A (%)	용매 B (%)
0	100	0
3	100	0
23	50	50
28	50	50
29	100	0
32	100	0

[0154]

보유 (retention) 시간: ca. 15.7 mins

[0155]

키랄 HPLC 순도: &gt;99.9%

[0156]

컬럼: Daicel Chiralpak IC, 250 x 4.6mm, 5  $\mu$ 

[0157]

이동상: 이소-헥산:에탄올 (70:30)

[0158]

러닝: 등용매 분석, 30 minute 러닝타임

[0159]

조건:

[0160]

유속: 1.5 mL/min

[0161]

온도: 주변

[0162]

주입: 에탄올 중 10  $\mu$ L의 0.5 mg/mL 용액

[0163]

부피:

[0164]

UV 과장: 215 nm

[0165]

보유: 약 20분에 목적하는 이성질체 용출

[0166]

시간: 약 10분에 목적하지 않는 이성질체 용출

[0167]

광학 회전: [a]<sub>D23</sub> -101.5 (c = 에탄올 (2 mL) 중 27.4mg)

[0168]

융해점: 203-206 °C

[0169]

라세미 혼합물에 대해 예시된 니트로-기의 환원 (단계 5)을 위한 대안적 절차

[0170]

라세미 [(1R,5S,6S)-3-에틸-6-(1H-테트라졸-5-일메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐]메탄아민

[0171]

질소 분위기하에서 에탄올 (2.2 mL) 중 라세미 5-(((1R,5S,6S)-3-에틸-6-(니트로메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐)메틸)-1H-테트라졸 (275 mg, 1.04 mmol)의 혼합물에 하이드라진 수화물 (201  $\mu$ L, 207 mg, 4.13 mmol)을 첨가하였다. 물 (67  $\mu$ L) 중 레이니 니켈 슬러리를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 혼합물을 교반하였다. 추가 분취량의 레이니 니켈 슬러리 (100  $\mu$ L) 및 하이드라진 수화물 (200  $\mu$ L)을 첨가하고, 추가로 18시간 동안 혼합물을 교반하였다. 추가 분취량의 레이니 니켈 슬러리 (200  $\mu$ L) 및 하이드라진 수화물 (200  $\mu$ L)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 생성된 용액을 증발시키고, SCX 카트리지 상에서 정제하고 메탄올로 용출하였다. 이어서, 수지를 메탄올 용액 중 0.7M 암모니아로 용출하고, 분획을 수집하였다. 생성물 함유 분획을 배합하고 증발시켜 라세미 [(1R,5S,6S)-3-에틸-6-(1H-테트라졸-5-일메틸)-6-비사이클로[3.2.0]헵트-3-에닐] 메탄아민 (216 mg, 89%)을 생성하였다.

[0172]

LCMS 및  $^1$ H-NMR 데이터는 상기 단계 5에서 기록된 바와 같다.