



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월11일
(11) 등록번호 10-2728343
(24) 등록일자 2024년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/5377 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7019541
(22) 출원일자(국제) 2018년12월06일
심사청구일자 2021년11월23일

(85) 번역문제출일자 2020년07월06일
(65) 공개번호 10-2020-0097301
(43) 공개일자 2020년08월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/083728
(87) 국제공개번호 WO 2019/110703
국제공개일자 2019년06월13일

(30) 우선권주장
17206152.5 2017년12월08일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌
WO2016029146 A1

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자
지오반니니 리카르도
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테
파텐츠
체치 안젤로
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테
파텐츠
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 22 항

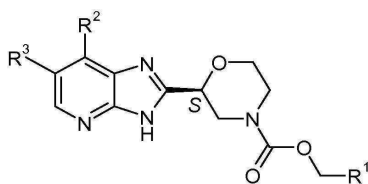
심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 이미다조피리딘 유도체 및 이의 약제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 A의 신규한 이미다조피리딘, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 및 치료요법에 있어서, 특히 NR2B 음성 알로스테릭 조절 특성과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 A



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

C07B 2200/07 (2013.01)

(72) 발명자

다만 게오르크

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테 파
텐츠

도르너-치오쎬 초르벨리아

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테 파
텐츠

쿠쓰마울 로타르

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테 파
텐츠

프라우 롤란트

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테 파
텐츠

비텐마이어 디터

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테 파
텐츠

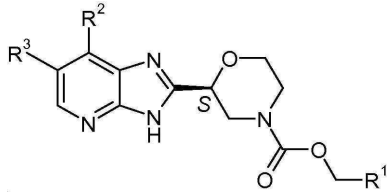
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 A의 화합물.

화학식 A



상기 화학식 A에서,

R^1 은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, F_2HC- , FH_2C- , F_3C- 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

R^2 는 수소, 메틸이고;

R^3 은 수소, 플루오로이다.

청구항 2

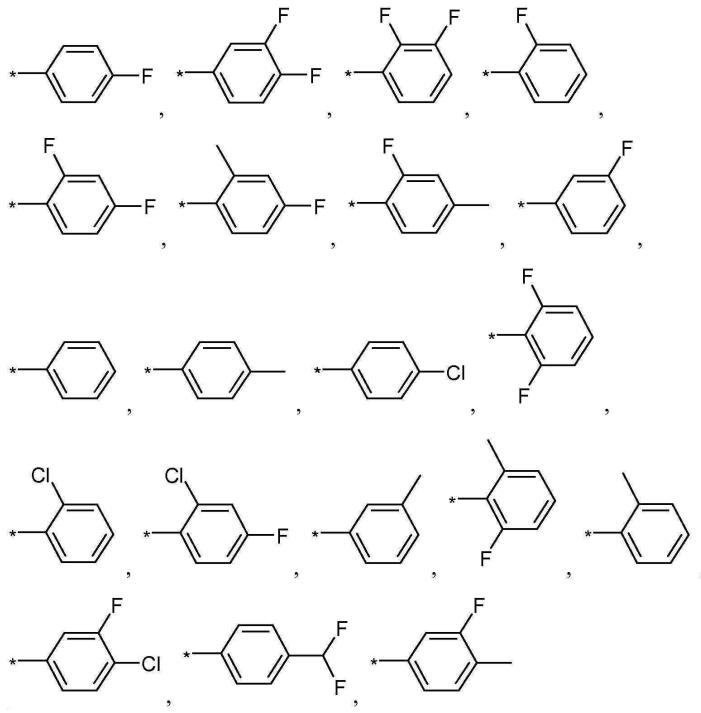
제1항에 있어서, R^2 는 수소이고; R^3 은 수소인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 은 플루오로, 클로로, 메틸, F_2HC- 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 4

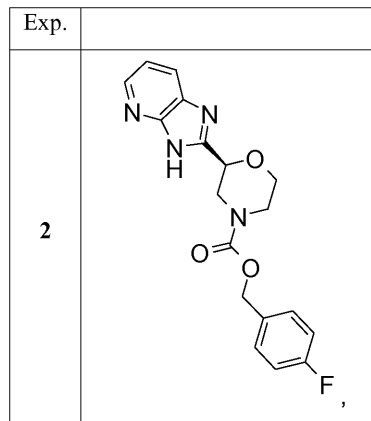
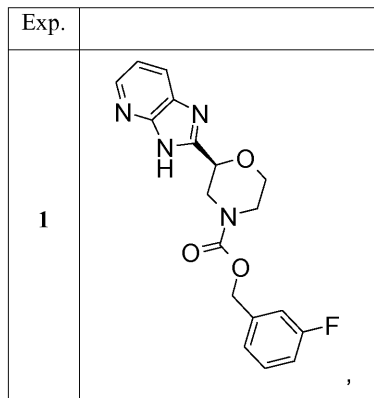
제1항에 있어서, R^1 은

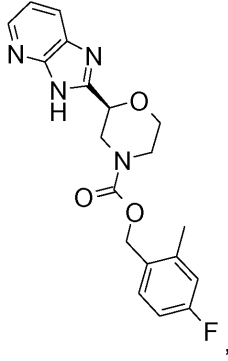
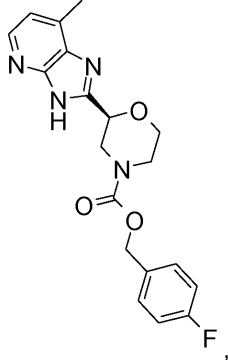
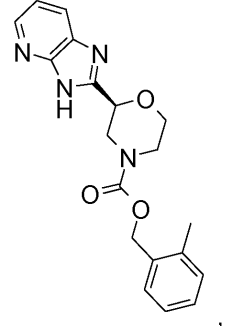


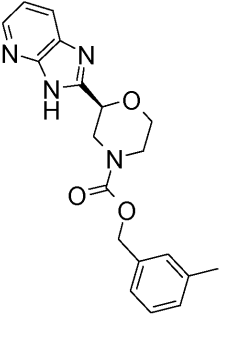
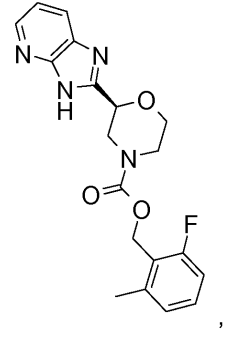
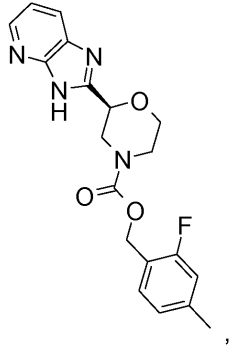
인, 화합물.

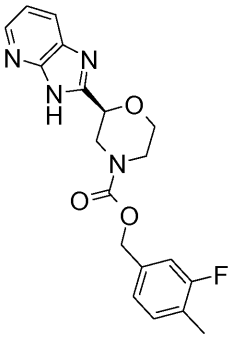
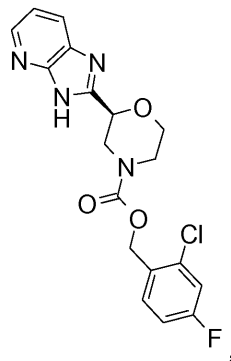
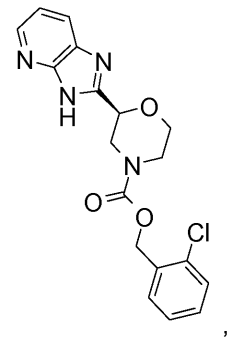
청구항 5

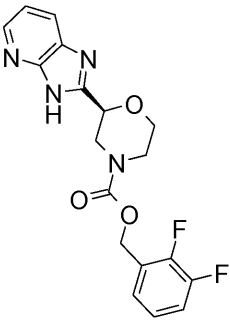
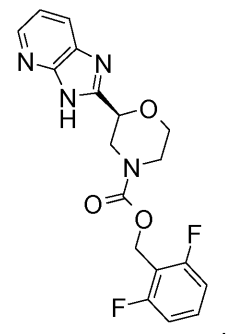
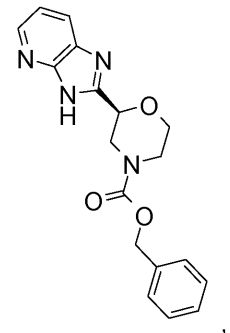
제1항에 따른 (S)-거울상이성체, 즉 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

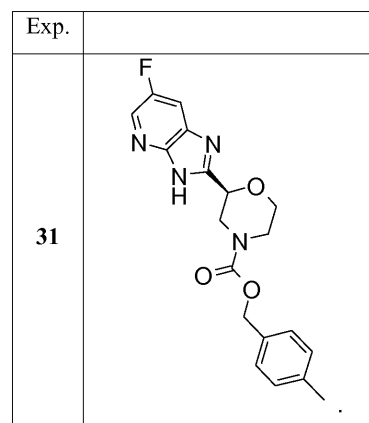
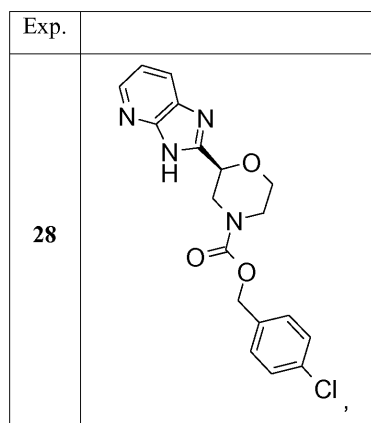
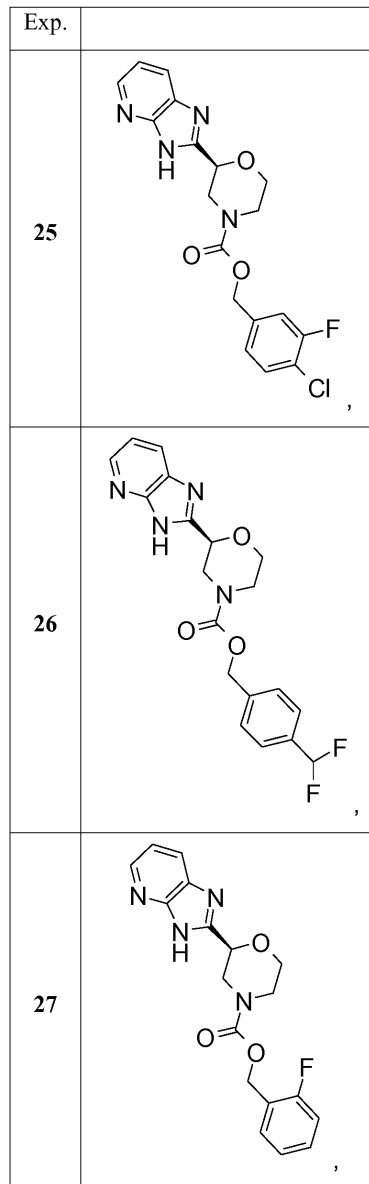
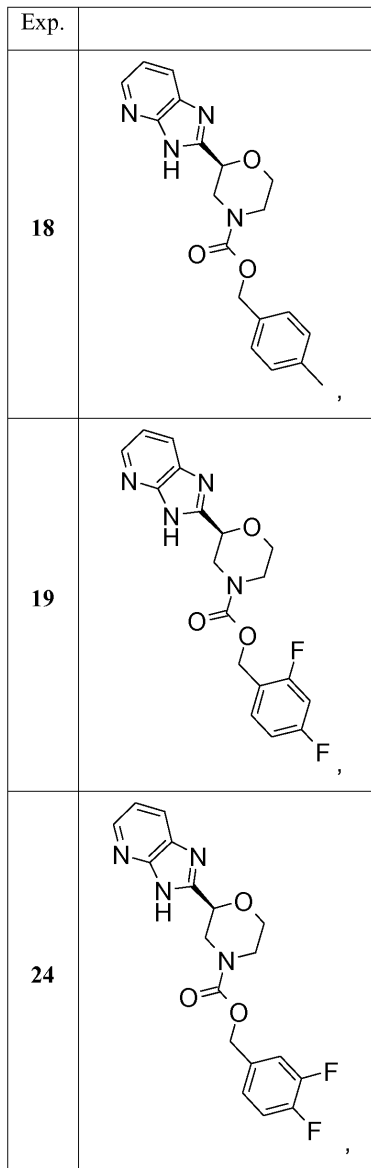


Exp.	
4	
6	
8	

Exp.	
9	
10	
11	

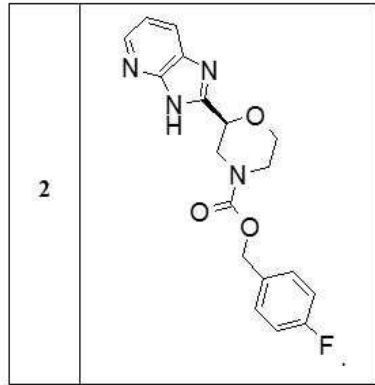
Exp.	
12	
13	
14	

Exp.	
15	
16	
17	



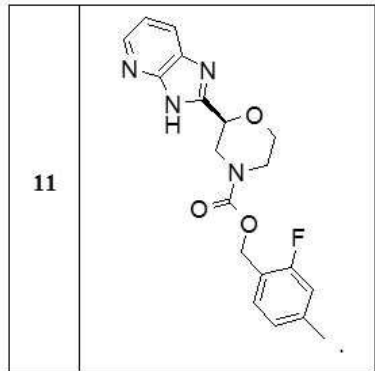
청구항 6

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



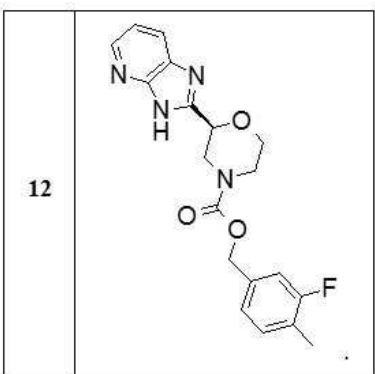
청구항 7

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



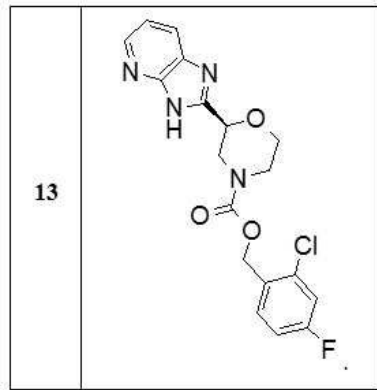
청구항 8

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



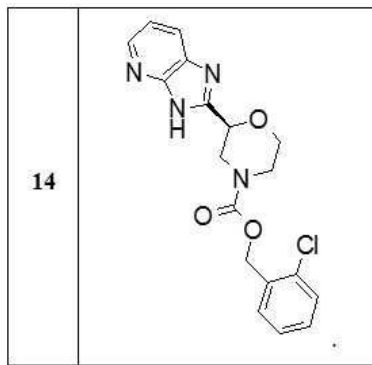
청구항 9

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



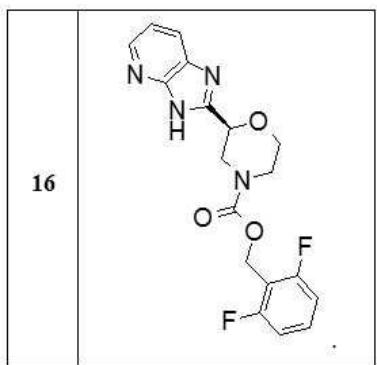
청구항 10

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



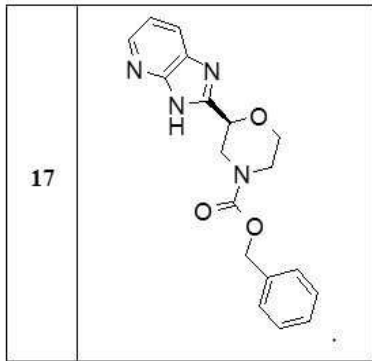
청구항 11

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



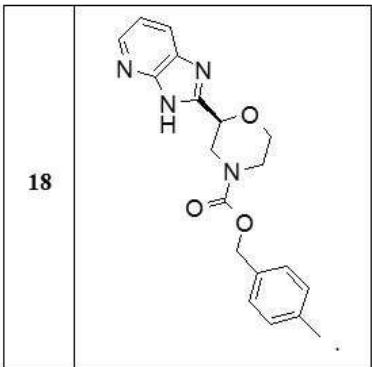
청구항 12

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



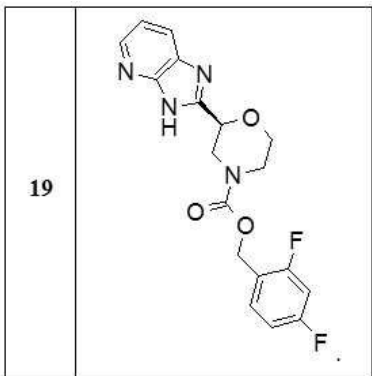
청구항 13

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



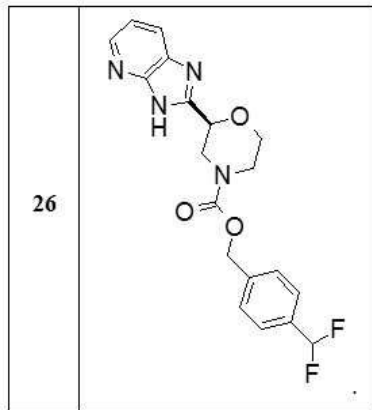
청구항 14

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



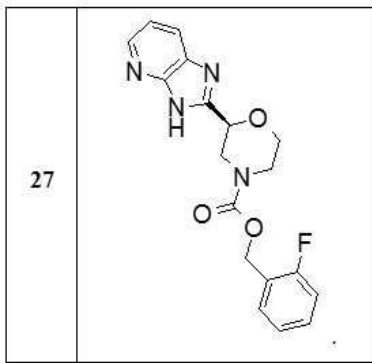
청구항 15

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



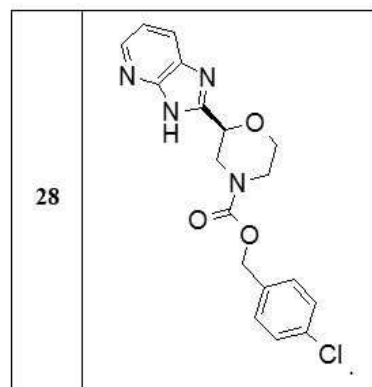
청구항 16

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



청구항 17

하기 구조를 갖는 제1항에 따른 (S)-거울상이성체.



청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

우울, 경조증, 조증 및 혼합 형태의 I형 양극성 장애; II형 양극성 장애; 우울 장애; 수반되는 불안한 고통, 혼합 양상, 멜랑콜리 양상, 비정형적 양상, 기분과 일치하는 정신병 양상, 기분과 일치하지 않는 정신병 양상, 긴

장증을 동반하거나 동반하지 않는 주요 우울 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물은 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 우울 장애는 단일 우울 에피소드 또는 재발성 주요 우울 장애, 경도 우울 장애, 산후 발병을 동반한 우울 장애, 및 정신병 증상을 동반한 우울 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 화합물은 행동 요법에 더하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 화합물은 약제학적으로 허용되는 희석제, 및 담체 중 적어도 하나와 혼합하여 조합되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

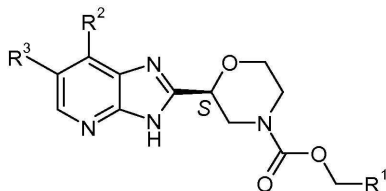
삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 A의 신규한 이미다조피리딘, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 및 치료요법에 있어서, 특히 NR2B 음성 알로스테릭 조절 특성과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

[0002] 화학식 A



[0003]

[0004] 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물은 NR2B 음성 알로스테릭 조절 특성을 나타낸다.

배경 기술

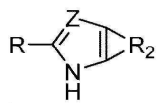
[0005] 지난 20년에 걸친 광범위한 연구에 따르면 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체(N-methyl-D-aspartate receptor)(NMDA)가 알츠하이머병, 파킨슨병, 이상운동증, 뇌졸중, 운동 뉴런증, 정신증, 뇌전증, 불안, 조현병 및 통증에서 관련 역할을 하는 것으로 나타났다.

[0006] 마취의 개시 및 유지에 주로 사용되는 약물인 비선택적 NMDA 수용체 길항제 케타민(라세믹 및 S 거울상이성체)은 마취역학 용량(subanaesthetic dose)에서 주요 우울 장애(MDD) 치료시 임상 효능이 있는 것으로 지난 수 년에 걸쳐 입증되었다 (Murrough et al. 2013, Am J Psychiatry. 170: 1134; Singh et al. 2016, Biol Psychiatry. 80: 424). 보다 정확하게는, 케타민은 효능의 급속 개시를 유도하며 이는 표준 약물 요법에 불충분하게 반응하는 MDD 환자에서 며칠 동안 지속된다 (Berman et al. 2000. Biol Psychiatry 47:351, Serafini et al. 2014. Curr. Neuropharmacol. 12:444). 그러나, 비선택적 NMDA 수용체 길항제는 특정 범주의 바람직하지 않은 효과를 갖기 때문에 이의 용도는 제한적이다. 특히, 케타민과 같은 비선택적 NMDA 수용체 길항제에서 해리성 및 심인성 부작용이 두드러진다 (Krystal et al. 1994. Arch. Gen. Psychiatry 51:199). 1990년대 초, 상이한 NR2(A-D) 서브유닛들을 함유하는 다수의 NMDA 수용체 서브타입이 존재하는 것으로 밝혀졌다 (Paoletti et al., 2013 Nat Rev. Neurosci 14:383). 보다 최근에는, NR2B 서브타입 선택적 NMDA 수용체 음성 알로스테릭 조절인자(NR2B NAM)에 관심이 커지고 있으며 이는 주의력, 감정, 기분 및 통증과 같은 광범위한 임상 적응증에 대

한 가능성을 보여줄 뿐만 아니라 다수의 상이한 사람 장애들에 관여하고 있다 (Mony et. al. 2009. Br. J. Pharmacol. 157:1301; Chaffey et al., Current Anaesthesia & Critical Care 19, 183). 특히, NR2B NAM은 임상 시험의 초기 단계에서 항우울제 효능을 입증하였다 (Preskorn et al. 2008. J Clin Psychopharmacol 70:58). NR2B NAM을 사용하고 다양한 유전자이식 마우스 균주(transgenic mice strain)를 가하는 전임상 연구는, NMDA-수용체를 함유하는 NR2B가 예를 들면 강제 수영 시험에서 케타민의 양성 효과를 증대하는 것으로 밝혀졌다 (Miller et al. 2014 eLife 3:e03581; Kiselycznyk et al. 2015, Behav Brain Res, 287:89). 또한, 선택적 NR2B NAM은, 크게 감소된 해리성 및 정신병유발성 부작용으로 인해, 케타민과 같은 비선택적 NMDA 수용체 길항제에 비해 이점이 있다 (Jimenez-Sanchez et al. 2014. Neuropsychopharmacology 39:2673). 현재까지 기술된 NR2B NAM은, 수용체 약리학 및/또는 사람 약물 요법에서 잠재적 사용이 제한되는 다른 약물 특성과 관련하여 단점을 나타내었다 (Taylor, et al., 2006, Clin Pharmacokinet.45: 989;Addy et al. 2009 J of Clinical Pharmacology 49:856)).

[0007] WO 2016/29146에는 항생제로서 유용한 메티오닐-tRNA 합성효소(MetRS) 저해제인 화학식 (I)의 화합물이 개시되어 있다.

[0008] 화학식 (I)



[0009]

[0010] WO 2016/29146의 화학식 (I)은 벤즈이미다졸 또는 이미다조피리딘 하부구조를 나타낸 특정 실시예 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 및 1790을 포함한다.

[0011] 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 효능이 있는(potent) NR2B 음성 알로스테릭 조절인자인 것으로 밝혀졌으며(표 1 참조), 반면, WO 2016/29146의 특정 실시예 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 및 1790은 NR2B 이온 채널의 다소 불량한 음성 알로스테릭 조절을 나타내거나 활성을 전혀 나타내지 않는다(표 2 참조).

[0012] 또한, 본 발명의 화합물은 우수한 막 투과성을 가지며 시험관내 유출량이 낮거나 중간 정도인 것으로 나타났다(MDCK 검정 MDR1 (p-GP)에 관한 표 3, 및 MDCK 검정 BCRP에 관한 표 4 참조). 따라서, 본 발명의 화합물은 효능 있는 CNS 약제에 요구되는 유리한 뇌 침투(brain penetration)를 나타낼 것으로 예상된다.

[0013] MDCK 검정은 혈액 뇌 장벽을 통과하는 화합물의 잠재력에 대한 정보를 제공한다. 투과성 필터 지지체에서 성장한 편평된 밀집성(confluent) MDCK-MDR1 세포 단층을 가로지르는 투과도 측정은 시험관내 흡수 모델로 사용되며, MDCK-MDR1 세포 단층을 가로지르는 화합물의 겉보기 투과 계수(apparent permeability coefficient)(PE)는 정단부-에서-기저부(apical-to-basal)(AB) 및 기저부-에서-정단부(basal-to-apical)(BA) 수송 방향으로 측정된다(pH 7.4, 37°C). AB 투과성(PEAB)은, 주로 과발현된 사람 MDR1에 의해 MDCK-MDR1 세포에서 발견되는 유출 및 흡수 수송체에 의해 매개된 능동적 수송 메커니즘 뿐만 아니라 수동적 투과성 둘 다를 통한, 혈액으로부터 뇌로의 약물 흡수를 나타내며, BA 투과성(PEBA)은 뇌로부터 다시 혈액으로의 약물 유출을 나타낸다. 둘 다의 수송 방향에서 동일하거나 유사한 투과성은 수동 투과를 나타내며, 추가의 능동적 수송 메커니즘에 대한 지향성 투과성 지점을 나타낸다. PEAB보다 높은 PEBA(PEBA/PEAB > 5)는 MDR1에 의해 매개된 능동적 유출의 관련성을 나타내며, 이는 충분한 뇌 노출을 달성하려는 목표를 절충시킬 수 있다. 따라서, 이 분석법은 추가의 생체내 시험에 적용될 수 있는 화합물의 선택을 위한 유익한 지원을 제공한다. 혈액 뇌 장벽에서의 유출에 의해 한정되지 않는 높은 투과성은, CNS에서 주로 작용하는 약물에 사용되어야 하는 화합물에 유리한 특성이 다. MDCK BCRP 검정 및 이의 해석에 유사한 개념이 적용될 수 있으며, 그 결과, 혈액 뇌 장벽에서 높은 투과성을 보장하기 위해, MDR1 및 BCRP 수송체 둘 다에서 유출을 최소화하는 것(유출 < 5)이 매우 바람직하다.

[0014] 또한, 본 발명의 화합물은 사람 간 마이크로솜(human liver microsome)에서 대사적으로 안정하다(표 5, 대사 안정성 참조). 따라서, 본 발명의 화합물은 유리한 생체내 청소율(clearance) 및 사람에서의 작용의 바람직한 지속 기간을 갖는 것으로 예상된다.

[0015] 사람 간 마이크로솜의 안정성은, 유리한 약동학적 특성을 갖는 약물의 선택 및/또는 설계와 관련하여 화합물의 생체내변환(biotransformation)에 대한 감수성을 지칭한다. 다수의 약물의 주요 대사 부위는 간이다. 사람 간 마이크로솜은 사이토크롬 P450(CYP)을 함유하므로, 이는 시험관내에서 약물 대사를 연구하기 위한 모델 시스템을 나타낸다. 사람 간 마이크로솜에서의 향상된 안정성은, 증가된 생체이용률 및 적절한 반감기를 포함하는 몇 가지 이점과 관련이 있으며, 이는 환자의 투여 빈도를 낮추고 덜 빈번하게 할 수 있다. 따라서, 사람 간 마이크

로숨에서의 향상된 안정성은 약물에 사용될 화합물에 있어서 유리한 특성이다.

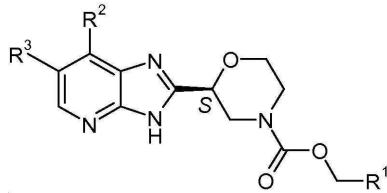
[0016] 결과적으로, 본 발명의 화합물은 사람에게 사용하기 위해 더 실행 가능해야 한다.

발명의 내용

[0017] 따라서 목적으로 하는 기술적 과제는 효능이 있는 NR2B 음성 알로스테릭 조절자를 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명은 신규한 화학식 A의 이미다조피리딘 또는 이의 염, 특히 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0019] 화학식 A



[0020]

[0021] 상기 화학식 A에서,

[0022] R¹은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, F₂HC-, FH₂C-, F₃C-로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

[0023] R²는 수소, 메틸이고;

[0024] R³은 수소, 플루오로이다.

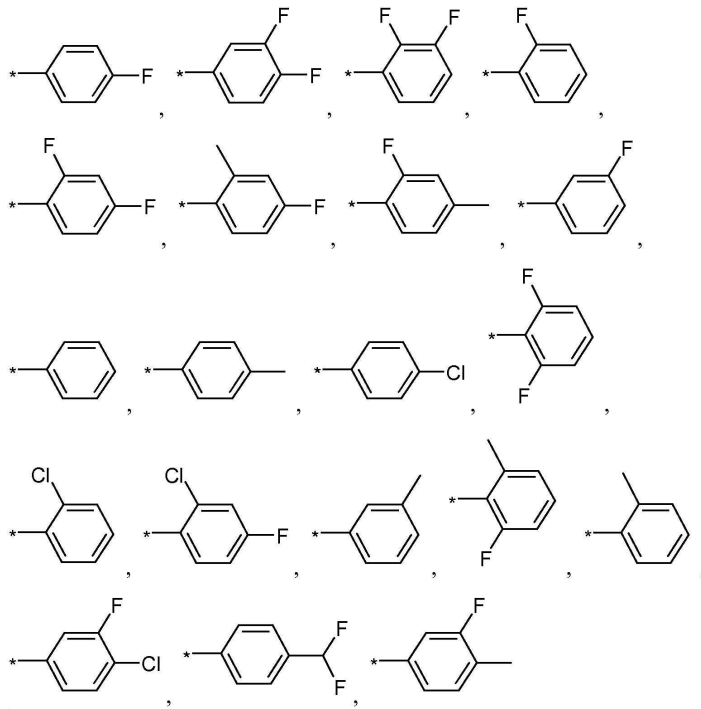
[0025] 또 다른 양태에서, 화학식 A에서, R¹은 선행 양태들 중 어느 것에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖고; R²는 수소이고; R³은 플루오로이다.

[0026] 또 다른 양태에서, 화학식 A에서, R¹은 선행 양태들 중 어느 것에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖고; R²는 메틸이고; R³은 수소이다.

[0027] 또 다른 양태에서, 화학식 A에서, R¹은 선행 양태들 중 어느 것에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖고; R² 및 R³은 수소이다.

[0028] 또 다른 양태에서, 화학식 A에서, R² 및 R³은 선행 양태들 중 어느 것에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖고; R¹은 플루오로, 클로로, 메틸, F₂HC-로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0029] 또 다른 양태에서, 화학식 A에서, R² 및 R³은 선행 양태들 중 어느 것에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖고; R¹은



[0030] 이다.

[0031] 본 발명은 예기치 않게 효능이 있는 NR2B 음성 알로스테릭 조절인자인 화학식 A의 신규한 이미다조피리딘을 제공한다.

[0032] 본 발명의 추가의 측면은 적절한 막 투과도 및 낮거나 중간 정도인 시험관내 유출을 갖는 NR2B 음성 알로스테릭 조절인자로서의 화학식 A에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0033] 본 발명의 추가의 측면은 사람 간 마이크로솜 내에서의 높은 대사 안정성을 갖는 NR2B 음성 알로스테릭 조절인자로서의 화학식 A에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0034] 본 발명의 추가의 측면은 적절한 막 투과도, 낮거나 중간 정도인 시험관내 유출 및 사람 간 마이크로솜 내에서의 높은 대사 안정성을 갖는 NR2B 음성 알로스테릭 조절인자로서의 화학식 A에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0035] 본 발명의 추가의 측면은 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 화학식 A에 따른 적어도 하나의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0036] 본 발명의 추가의 측면은 NR2B 음성 알로스테릭 조절인자와 관련된 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 화학식 A에 따른 화합물에 관한 것이다.

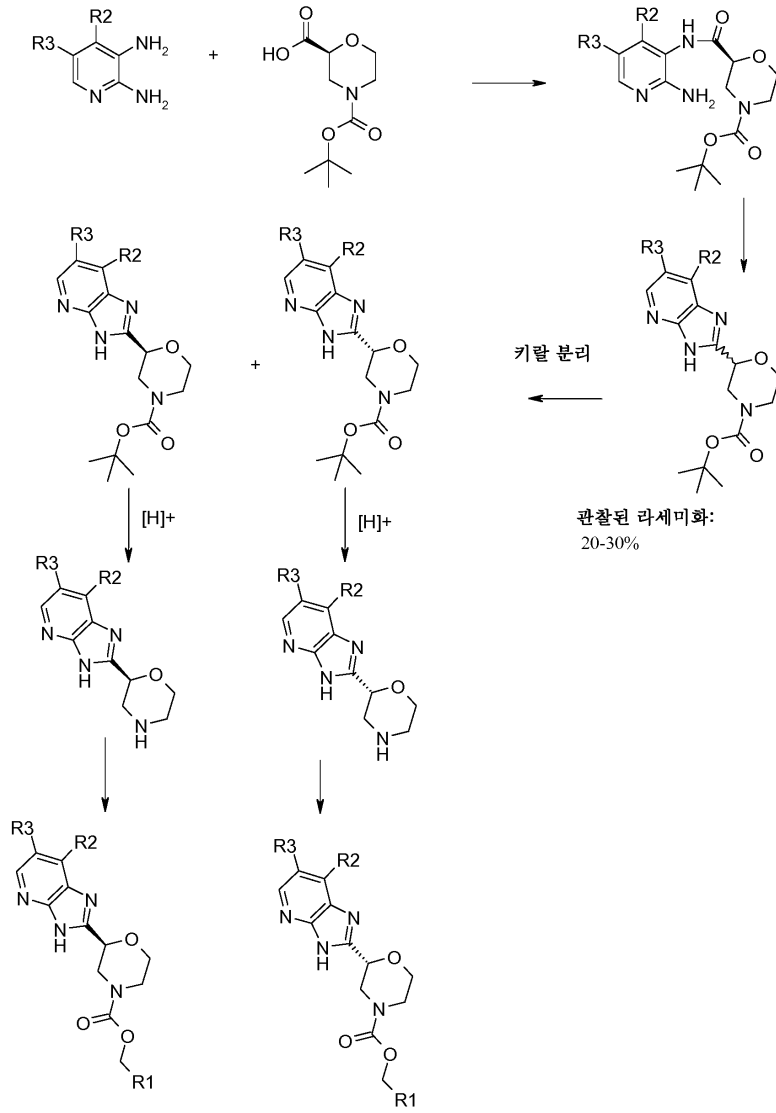
[0037] 본 발명의 추가의 측면은 본 발명의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] **제조**

[0039] 하기 반응식은 일반적으로 화학식 A에 따른 화합물 및 상응하는 중간체 화합물을 제조하는 방법을 일반적으로 예시해야 한다. 축약된 치환기는 반응식의 맥락 내에서 달리 정의되지 않은 경우 상기 정의된 바와 같을 수 있다.

반응식 1

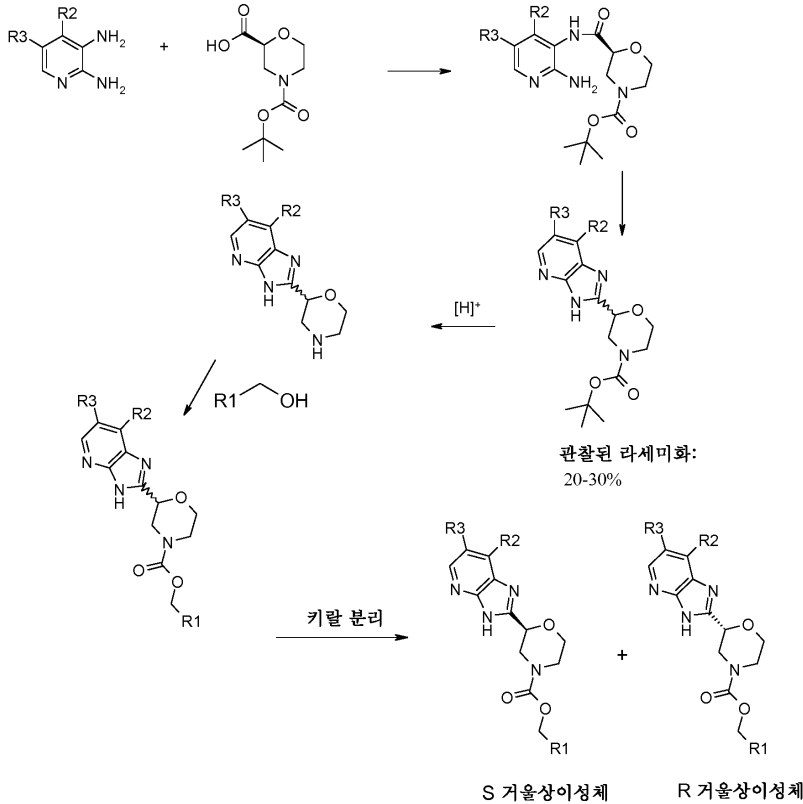


S 거울상이성체

R 거울상이성체

[0040]

반응식 2



[0041]

[0042]

또는, 반응식 1 및 반응식 2에 따른 합성은 라세믹 모르폴린-2,4-디카복실산 4-tert-부틸 에스테르를 출발 재료로서 사용하여 수행할 수 있다.

[0043]

반응식 1 및 반응식 2는, 과량의 원하는 치환된 벤질 알코올, DIPEA(3당량), 용매로서의 CDI 및 DMF와 같은 필요한 커플링제를 사용하여, 원하는 치환된 모르폴린(라세믹 또는 S 거울상이성체; 실험 설명부에 따른 실시예 3b, 3d, 3e) 40mmol로부터 출발하여 최종 화합물의 그램 스케일 합성에 성공적으로 사용될 수 있다.

[0044]

또 다른 그램 스케일 합성은 모르폴린(라세믹 또는 S 거울상이성체; 40mmol), TEA(2.5당량), 약간 과량의 요구되는 이미도일카보네이트 및 용매로서의 1/1 혼합물 CH₃CN/THF를 사용하여 수행할 수 있다.

[0045]

반응식 1 및 2에서, 모든 치환기 R¹, R² 및 R³은 화학식 A에 대해 정의된 바와 같은 의미, 이를 직접 언급하는 본 발명의 모든 양태 및 구용적으로는 청구범위에 정의된 의미를 갖는다.

[0046]

일반적인 정의

[0047]

본원에서 구용적으로 정의되지 않은 용어는 본 개시 및 문맥에 비추어 당업자에게 부여될 의미를 제공해야 한다.

[0048]

본 발명의 화합물이 화학식 뿐만 아니라 화학 명칭의 형태로 서술되는 경우, 임의의 불일치가 있는 경우에는 화학식이 우선한다.

[0049]

별표를 하위-화학식에 사용하여, 코어 분자에 또는 이것이 정의된 바와 같이 결합된 치환기에 연결된 결합을 표시할 수 있다.

[0050]

본원에 사용된 용어 "치환된"은, 지정된 원자의 실행 가능한 원자가 수가 초과되지 않고 치환이 안정한 화합물을 초래하는 한, 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 군으로부터 선택된 것으로 대체됨을 의미한다.

[0051]

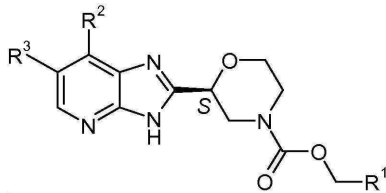
입체화학:

[0052]

구용적으로 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위 전체에서, 주어진 화학식 또는 명칭은 회전이성체(rotamer), 호변이성체(tautomer) 및 모든 입체, 광학 및 기하 이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체, E/Z 이성

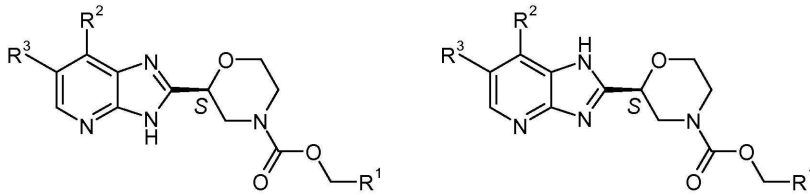
체 등) 및 이의 라세미체; 및 별개의 거울상이성체들의 상이한 비의 혼합물, 부분입체이성체들의 혼합물, 또는 이러한 이성체 및 거울상이성체가 존재하는 전술된 형태들 중 임의의 것들의 혼합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 염을 포함한다.

[0053] 화학식 A



[0054]

[0055] 화학식 A는 호변이성체 A-1 및 A-2를 둘 다 포함한다:



[0056]

[0057] 본 발명의 화합물은 모두 이의 호변이성체 형태 A-1 및/또는 A-2로 존재한다.

[0058] 염:

[0059] "약제학적으로 허용되는"이라는 문구는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 사람 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0060] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은 모 화합물(parent compound)이 산 또는 염기와의 염 또는 복합체를 형성하는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다.

[0061] 염기성 모이어티(moiety)를 함유하는 모 화합물과 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 산의 예는 벤젠설포산, 벤조산, 시트르산, 에탄설포산, 푸마르산, 겐티신산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산, 4-메틸-벤젠설포산, 인산, 살리실산, 석신산, 황산 또는 타르타르산과 같은 무기 또는 유기 산을 포함한다.

[0062] 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물과 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 양이온 및 염기의 예는 Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, NH⁴⁺, L-아르기닌, 2,2'-이미노비스에탄올, L-리신, N-메틸-D-글루카민 또는 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄을 포함한다.

[0063] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 중에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석제 중에서 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다. 예를 들면 본 발명의 화합물을 정제 또는 단리하는데 유용한 전술된 것 이외의 다른 산의 염(예를 들면 트리플루오로아세테이트 염) 또한 본 발명의 일부를 포함한다.

[0064] 생물학적 검정 및 데이터

[0065] 약어 목록

[0066] BCRP 유방암 저항성 단백질 (Breast cancer resistance protein)

[0067] DMEM 둘베코 변형 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)

[0068] FBS 소 태아 혈청 (fetal Bovine Serum)

[0069] FLIPR 형광 이미징 플레이트 판독기 (fluorometric imaging plate reader)

[0070] HEK293 사람 배아 신장 세포로부터 유래한 세포주

[0071] HEPES 하이드록시에틸-피페라진에탄-설폰산 완충액

[0072] MDCK 마딘-다비 카닌 신장 (Madin-Darby canine kidney)

[0073] MDR1 다중 약물 저항성 단백질 1 (Multi drug resistance protein 1)

[0074] p-GP p-당단백질

[0075] **시험관내 효과:**

[0076] **시험관내 약리학적 활성의 판정**

[0077] 본 발명의 화합물의 활성은 다음의 시험관내 NMDA NR1/NR2b 세포 검정을 사용하여 입증될 수 있다:

[0078] **방법:**

[0079] NMDA NR1/NR2B 수용체의 테트라사이클린-유도성 발현을 갖는 사람 HEK293 세포주, 화합물 효능 및 효력에 대한 시험 시스템으로서 사용하였다. 세포주는 ChanTest로부터 구입하였다(카탈로그 #CT6121). 화합물 활성은, FLIPRtetra 시스템(Molecular Devices)에서 글리신/글루타메이트 작동작용에 의해 유도된 세포내 칼슘 농도에 대한 화합물의 효과를 측정함으로써, 측정하였다.

[0080] **세포 배양:**

[0081] 세포를 동결 바이알에서 냉동 세포로서 얻어 사용시까지 -150°C 에서 저장하였다. 세포를 배양물 배지(DMEM/F12, 10% FBS, $5\mu\text{g/ml}$ 블라스티시딘(Blasticidin), $150\mu\text{g/ml}$ 제오신(Zeozin), $500\mu\text{g/ml}$ 제네티신(Geneticin))에서 성장시켰다. 밀도는 80% 밀집도(confluence)를 초과하지 않는 것이 중요하다. 계대배양(sub-culturing)을 위해, 세포를 Versene에 의해 플라스크로부터 분리하였다. 검정을 위해, 세포를 분리하고, 유도 배지(글루타민이 없는 DMEM/F12, 10% FBS, $2\mu\text{g/ml}$ 테트라사이클린, 2mM 케타민)로 2회 세척하고, 384 웰 순수 코트 아민 플레이트(BD 359324, $50\mu\text{l}$ 중의 웰당 50000개 세포) 상에 씨딩하고, 48시간 후 유도 배지에서 검정하였다.

[0082] **화합물 제조**

[0083] 시험 화합물을 10mM의 농도로 100% DMSO에 용해시키고 제1 단계에서 DMSO에 5mM의 농도로 희석하고, 100% DMSO에서 연속 희석 단계를 수행하였다. 희석 인자 및 희석 단계의 갯수는 필요에 따라 달라질 수 있다. 통상적으로, 1:5 희석에 의한 8가지 상이한 농도가 2중으로 생성되었으며, 물질들의 추가의 중간 희석(1:37.5)을 수성 검정 완충액(137mM NaCl, 4mM KCl, 1.8mM CaCl, 10mM HEPES, 10mM 글루코스, pH 7.4)으로 수행하여, 최종 시험 농도의 3배가 넘는 화합물 농도 및 2.7%의 DMSO를 생성하고 검정에서 0.9%의 최종 DMSO 농도를 생성하였다.

[0084] **FLIPR 검정:**

[0085] 검정 일에 세포를 검정 완충액으로 3회 세척하여, 세척 후 웰에 $10\mu\text{l}$ 완충액이 남았다. $10\mu\text{l}$ Ca 키트 로딩 완충제(AAT Bioquest)를 세포에 첨가하고, 뚜껑이 있는 플레이트를 실온에서 60분 동안 항온배양하였다. $60\mu\text{M}$ 글리신(최종 $20\mu\text{M}$) 및 $3\mu\text{M}$ 글루타메이트(최종 $1\mu\text{M}$)를 함유하는 $20\mu\text{l}$ 검정 완충제를 컬럼 1 내지 23에 첨가하였다. 형광(NR1/NR2B 이온 채널 활성화의 결과로서 칼슘 유입을 나타냄)을 FLIPRtetra 장치에서 60초 동안 판독하여 글루타메이트 유도 효과를 모니터링하였다. 2분 후, 검정 완충제 중의 $20\mu\text{l}$ 의 화합물 또는 대조군(행 1 내지 22)을 웰에 조심스럽게 첨가하였다. FLIPR tetra 장치에서 형광을 추가의 6분 동안 판독하여, 작용제에 의한 활성화 후 화합물 유도 효과를 모니터링하였다. 화합물 첨가 후 5분 및 5분 10초에서의 2회 측정치의 평균을 계산하고 이를 IC50 계산에 추가로 사용한다. 각각의 검정 미량정량판(microtiter plate)은, 글리신/글루타메이트 유도 형광에 대한 대조군으로서 화합물 대신 DMSO 대조군을 갖는 웰(컬럼 23 또는 24)(높은 대조군)을 함유하고 $1\mu\text{M}$ 의 참조 NR2b NAM을 낮은 대조군으로서 갖는 웰(화합물 22; 참조: Layton, Mark E et al, ACS Chemical Neuroscience 2011, 2(7), 352-362)을 함유하였다.

[0086] **데이터 평가 및 계산:**

[0087] 판독기의 출력 파일에는 웰 번호 및 측정된 평균 형광 단위가 포함된다. 데이터 평가 및 계산을 위해, 낮은 대조군의 측정치를 0% 대조군으로 설정하고 높은 대조군의 측정치를 100% 대조군으로 설정하였다. IC50 값은 표준

4 매개변수 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 계산하였다. 계산: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = 낮은 값, d = 높은 값; x = 농축 M; c = IC50 M; b = 기울기.

[0088] 일반적인 구조 A에 의해 커버되고 낮은 IC₅₀ 값을 나타내는 NR2B 음성 알로스테릭 조절인자가 바람직하다.

표 1

FLIPR 검정에서 수득된
본 발명의 화합물의 시험관내 친화도

실시예 번호	IC50 [nM]
1	409
2	83
4	228
6	475
8	404
9	293
10	156
11	55
12	73
13	122
14	121
15	93
16	104
17	76
18	54
19	128
24	748
25	477
26	78
27	95
28	42
31	132

[0089]

표 2

표 1 에서 화합물과 동일한 FLIPR 검정에서 수득된, 가장 근접한 선형기술 화합물 (WO 2016/29146 의 실시예 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 및 1790)의 시험관내 친화도

WO 2016/29146 의 실시예 번호	IC50 [nM]
1734	>8885
1744	>8889
1745	>8898
1757	>8900
1758	>8884
1785	6200
1790	>8887

[0090]

[0091] MDCK 검정 MDR-1 (p-GP)

[0092] MDCK-MDR1 단층(사람 MDR1 cDNA 발현 플라스미드로 형질감염된 MDCKII 세포)을 가로지르는 화합물의 겔보기 투과 계수(Papp)를 정단부-에서-기저부(AB) 및 기저부-에서-정단부(BA) 방향으로 측정한다.

[0093] MDCK-MDR1 세포(6×10^5 개 세포/cm²)를 필터 삽입물(Corning, Transwell, 폴리카보네이트, 0.4 μ m 세공 크기) 상에 씨딩하고 9 내지 10일 동안 배양한다. DMSO 원액(1 내지 20mM)에 용해된 화합물을 0.25% BSA로 보충된 HTP-4 수성 완충액(128.13mM NaCl, 5.36mM KCl, 1mM MgSO₄, 1.8mM CaCl₂, 4.17mM NaHCO₃, 1.19mM Na₂HPO₄, 0.41mM NaH₂PO₄, 15mM HEPES, 20mM 글루코스, pH 7.4)로 희석하여 수송 용액(최종 농도: 1 또는 10 μ M, 최종 DMSO \leq 0.5 %)을 제조한다. 수송 용액을 각각 A-B 또는 B-A 투과성 측정을 위해 정단부(apical) 또는 기저측부(basolateral) 공여자(donor)측에 가한다. 리시버(receiver)측은 0.25% BSA로 보충된 HTP-4 완충액을 함유한다. 샘플을, 공여자로부터 실험 시작 및 종료시에, 또한 리시버측으로부터 최대 2시간 동안 다양한 시간 간격으로 농도 측정을 위해 HPLC-MS/MS에 의해 수집한다. 샘플링된 리시버 용액은 새로운 리시버 용액으로 교체된다. 유출 비는 Papp (b-a) 값을 Papp (a-b) 값으로 나누어 계산한다. 결과는 표 3에 제시되어 있다.

표 3

실시예	Papp (a-b) 평균 [10 ⁻⁶ cm/s]	유출 비
1	61	0.9
2	31.5	1.7
6	44.4	1.48
8	39	1.6
9	49	1.16
10	37	1.6
11	32	1.4
12	46	0.9
13	35	1.3
14	38	1.1
15	59	1.2
16	41	1.2
17	40	1.3
18	37	1.3
19	42	1.6
26	32	2
27	65	1.2
28	42	1.1
31	18	1.8

[0094]

[0095]

상기 실험 결과는 본 발명의 화합물이 우수한 막 투과성을 가지며 시험관내 유출이 낮거나 중간 정도인 효능이 있는 NR2B NAM임을 보여준다.

[0096]

MDCK 검정 BCRP

[0097]

MDCK-BCRP 단층(사람 BCRP cDNA 발현 플라스미드로 형질감염된 MDCKII 세포)을 가로지르는 화합물의 겉보기 투과 계수(Papp)를 정단부-에서-기저부(AB) 및 기저부-에서-정단부(BA) 방향으로 측정한다.

[0098]

MDCK-BCRP 세포(6×10^5 개 세포/cm²)를 필터 삽입물(Corning, Transwell, 폴리카보네이트, 0.4 μ m 세공 크기) 상에 씨딩하고 9 내지 10일 동안 배양한다. DMSO 원액(1 내지 20mM)에 용해된 화합물을 0.25% BSA로 보충된 HTP-4 수성 완충액(128.13mM NaCl, 5.36mM KCl, 1mM MgSO₄, 1.8mM CaCl₂, 4.17mM NaHCO₃, 1.19mM Na₂HPO₄, 0.41mM NaH₂PO₄, 15mM HEPES, 20mM 글루코스, pH 7.4)로 희석하여 수송 용액(최종 농도: 1 또는 10 μ M, 최종 DMSO \leq 0.5 %)을 제조한다. 수송 용액을 각각 A-B 또는 B-A 투과성 측정을 위해 정단부 또는 기저측부 공여자측에 가한다. 리시버측은 0.25% BSA로 보충된 HTP-4 완충액을 함유한다. 샘플을, 공여자로부터 실험 시작 및 종료시에, 또한 리시버측으로부터 최대 2시간 동안 다양한 시간 간격으로 농도 측정을 위해 HPLC-MS/MS에 의해 수집한다. 샘플링된 리시버 용액은 새로운 리시버 용액으로 교체된다. 유출 비는 Papp (b-a) 값을 Papp (a-b) 값으로 나누어 계산한다. 결과는 표 4에 제시되어 있다.

표 4

실시예	Papp (a-b) 평균 [10-6 cm/s]	유출 비
1	38	2.4
2	34	2.9
8	46	1.8
10	40	2.2
11	63	1
12	69	1
13	72	0.9
14	68	1.2
15	33	2.8
16	49	2.1
17	37	2.5
18	53	1.2
19	61	1.6
26	24	2.7
27	24	5.2
28	56	1.2
31	85	0.7

[0099]

[0100] 대사 안정성

[0101] 수집된 사람 간 마이크로솜을 사용하여 시험 화합물의 대사 분해를 37°C에서 분석하였다. 시간 지점당 60 μ l의 최종 항온배양 용액은 TRIS 완충액(실온에서 pH 7.6)(0.1M), 염화마그네슘(5mM 수용액), 마이크로솜 단백질(사람에 대해 1mg/ml) 및 최종 농도 1 μ M의 시험 화합물을 함유한다. 37°C에서 짧은 예비항온배양 기간 후, 베타니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트를 첨가하여 반응을 개시하고, 형태를 환원하고(NADPH, 1mM), 상이한 시점 이후에 분취액을 용매로 옮김으로써 종결시켰다. 원심분리(10000g, 5분) 후, 분취량의 상등액을 특정량의 모 화합물에 대해 LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 농도-시간 프로파일의 반-로그 플롯(semi-logarithmic plot)의 기울기로 반감기를 판정하였다. 결과는 표 5에 제시되어 있다.

표 5

실시예	반감기 - t1/2 [min] 사람 간 마이크로솜
1	38
2	76
4	24
6	40
8	14
9	22
10	12
11	24
12	36
13	37
14	27
15	86
16	>130
17	>130
18	51
19	130
26	>130
27	130
28	>130
31	16

[0102]

[0103] 본 발명은 예기치 않게 다음과 같은 주요 파라미터들의 유리한 조합을 야기하는 화학식 A에 따른 화합물을 제공한다:

[0104] 1) NR2B 음성 알로스테릭 조절,

[0105] 2) 사람 간 마이크로솜에서 유리한 안정성, 및

[0106] 3) MDR1 및 BCRP 수송체 둘 다에서의 시험관내 유출이 보통 내지 낮다.

[0107] **약제학적 조성물**

[0108] 본 발명의 화합물을 투여하기에 적합한 제제는 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들면 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 로젠지제, 트로키제, 용액제, 시럽제, 엘릭시르제, 사세제, 주사제, 흡입제, 분말제 등을 포함한다. 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 조성물 전체의 0.1 내지 95wt.%, 바람직하게는 5.0 내지 90wt.% 범위로 변할 수 있다.

[0109] 적합한 정제는, 예를 들면, 본 발명의 화합물을 공지의 부형제, 예를 들면 불활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 혼합하고 생성된 혼합물을 가압하여 정제를 형성함으로써 수득할 수 있다.

[0110] **치료시 용도/사용 방법**

[0111] NR2B NAM의 사람 치료 용도는 문헌(Traynelis et al., Pharmacology Reviews, 2010, 62:405; Beinat et al., Current Medicinal Chemistry, 2010, 17:4166; and Mony et al., British J. Pharmacology, 2009, 157:1301)에 요약되어 있다.

[0112] 본 발명은, NR2B의 음성 알로스테릭 조절이 치료적 이점이 있는, 하기를 포함하는 정신 장애, 질환 및 병태의

치료에 유용한 화합물에 관한 것이다: (1) 기분 장애 및 기분 정동 장애; (2) 조현병 스펙트럼 장애; (3) 불안 장애를 포함한 신경성, 스트레스성 및 체성(somatoform) 장애; (4) 심리 발달 장애; (5) 생리적 장애 및 신용적 요인과 관련된 행동 증후군; (6) 물질 관련 중독 장애; (7) 음성 및 양성 원자가의 증상과 관련된 질환.

- [0113] 이들의 약리학적 효과에 비추어, 본 발명의 화합물은 하기로 이루어진 목록으로부터 선택된 장애, 질환 또는 병태의 치료에 사용하기에 적합하다:
- [0114] (1) 우울, 경조증, 조증 및 혼합 형태의 I형 양극성 장애; II형 양극성 장애; 단일 우울 에피소드 또는 재발성 주요 우울 장애와 같은 우울 장애, 경도 우울 장애, 산후 발병을 동반한 우울 장애, 정신병 증상을 동반한 우울 장애; 수반되는 불안한 고통, 혼합 양상, 멜랑콜리 양상, 비정형적 양상, 기분과 일치하는 정신병 양상, 기분과 일치하지 않는 정신병 양상, 긴장증을 동반하거나 동반하지 않는 주요 우울 장애를 포함하는 기분 장애 및 기분 정동 장애의 치료.
- [0115] (2) 조현병 스펙트럼에 속하는 기분 장애, 및 관련된 음성 및 인지 증상을 동반한 조현병 및 조현정동 장애를 포함하는 다른 정신 장애의 치료.
- [0116] (3) 불안 장애, 범불안 장애, 광장공포증을 동반하거나 동반하지 않은 공황 장애, 특정 공포증, 사회 공포증, 만성 불안 장애; 강박 신경증 장애; 외상후 스트레스 장애와 같은 중증 스트레스 및 조정 장애에 대한 반응; 비개인화-비현실화(depersionalisation-derealisation) 증후군과 같은 다른 신경 장애를 포함하는 신경성, 스트레스성 및 체성 장애에 속하는 장애의 치료.
- [0117] (4) 아스퍼거 증후군 및 레트 증후군, 자폐 장애, 아동 자폐증, 및 정신 지체 및 고정관념 운동과 관련된 과민성 장애, 운동 기능의 특정 발달 장애, 학력의 특정 발달 장애, 주의력 부족/과다행동 장애를 포함하는 광범위한 발달 장애를 포함하는 심리 발달 장애의 치료.
- [0118] (5) 출생후 및 출산후 우울증을 포함하여 산욕기와 관련된 정신 및 행동 장애를 포함하는 생리적 장애 및 신용적 요인과 관련된 행동 증후군; (5) 신경성 식욕부진증 및 신경성 폭식증 및 기타 충동 조절 장애를 포함한 섭식 장애의 치료.
- [0119] (6) 알콜, 대마초, 환각제, 각성제, 최면제, 담배에 의해 유발되는 물질 사용 장애인 물질 관련 및 중독 장애의 치료.
- [0120] (7) 무쾌감증, 지속된 위협과 상실, 자살 생각을 포함하는 음성 및 양성 원자가의 증상과 관련된 질환의 치료.
- [0121] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하는", "치료"는 질환, 병태, 또는 장애를 퇴치하기 위한 사람 대상체 또는 사람 환자의 관리 및 보호를 포함하며, 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 증상 또는 합병증을 경감시키거나, 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0122] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "예방"은 (a) 하나 이상의 증상의 빈도 감소, (b) 하나 이상의 증상의 중증도 감소, (c) 추가 증상의 발생의 지연 또는 회피, 및/또는 (d) 장애 또는 병태의 발달의 지연 또는 회피를 포함한다.
- [0123] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 전술된 병태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0124] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은, 이는 화학식 A의 화합물이 행동 요법, TMS(경두개 자기자극법), ECT(전기경련 요법) 및 기타 요법들에 더하여 사용됨을 특징으로 하는, 선행 측면들 중 어느 하나에 따른 화학식 A의 화합물을 제공한다.
- [0125] **병용 요법**
- [0126] 본 발명에 따른 화합물은 치료가 본 발명의 초점이 되는 임의의 적응증의 치료와 관련하여 당업계에 사용되는 것으로 알려진 다른 치료 옵션과 조합될 수 있다.
- [0127] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은, 화학식 A의 화합물이 돌록세틴, 에스시탈로프람, 부프로피온, 벤라팩신, 데스벤라팩신, 세트랄린, 파록세틴, 플루옥세틴, 보티옥세틴, 미르타자핀, 시탈로프람, 빌라조돈, 트라조돈, 아미트립틸린, 클로미프라민, 아고멜라틴, 레보밀나시프란, 리튬, 독세핀, 노르트립틸린으로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 항우울제에 의한 치료에 더하여 투여됨을 특징으로 하는, 선행 측면들 중 어느 하나에 따른

화학식 A의 화합물을 제공한다. 용어 "항우울제"는 우울 증상과 관련된 우울증 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 약제학적 제제 또는 약물을 의미한다.

[0128] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은, 화학식 A의 화합물이 아리피프라졸, 팔리페리돈 팔미테이트, 루라시돈, 퀘티아핀, 리스페리돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 브렉시피프라졸, 클로자핀, 아세나핀, 클로르프로마진, 할로페리돌, 카리프라진, 지프라시돈, 아미선프리드, 일로페리돈, 플루페나진, 블로난세린, 아리피프라졸, 라우록실로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 항정신병제에 의한 치료에 더하여 투여됨을 특징으로 하는, 선행 측면들 중 어느 하나에 따른 화학식 A의 화합물을 제공한다. 용어 "항정신병제"는 정신 증상 또는 우울 증상과 관련된 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 임의의 약제학적 제제 또는 약물을 의미한다.

[0129] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은, 화학식 A의 화합물이 리스텍삼페타민, 메틸페니데이트, 암페타민, 텍스암페타민, 텍스메틸페니데이트, 아모다파닐, 모다파닐로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 정신자극제에 의한 치료에 더하여 투여됨을 특징으로 하는, 선행 측면들 중 어느 하나에 따른 화학식 A의 화합물을 제공한다. 용어 "정신자극제"는 기분 장애 또는 충동 조절 장애와 같은 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 임의의 약제학적 제제 또는 약물을 의미한다.

[0130] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은, 화학식 A의 화합물이 옥시라세탐, 피라세탐, 또는 천연물 세인트 존스-워트 (St John's-wort)로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 누트로픽제(nootropics)에 의한 치료에 더하여 투여됨을 특징으로 하는, 선행 측면들 중 어느 하나에 따른 화학식 A의 화합물을 제공한다.

[0131] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은, 화학식 A의 화합물 및 하나 이상의 항우울제, 항정신병제, 정신자극제, 누트로픽제 또는 천연물의 병용물이 행동 요법, TMS(경두개 자기자극법), ECT(전기경련 요법) 및 기타 요법들에 더하여 사용됨을 특징으로 하는, 선행 측면들 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 항우울제, 항정신병제, 정신자극제, 누트로픽제 또는 천연물로의 치료에 더하여 투여되는 화학식 A의 화합물을 제공한다.

[0132] **실험**

[0133] **약어:**

- [0134] ACN 아세토니트릴
- [0135] APCI 대기압 화학 이온화
- [0136] Boc tert-부틸옥시카보닐
- [0137] CDI 1,1'-카보닐디이미다졸
- [0138] CO2 이산화탄소
- [0139] d 일
- [0140] DCM 디클로로메탄
- [0141] DIPE 디이소프로필에테르
- [0142] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0143] DMF 디메틸포름아미드
- [0144] ESI 전자분무 이온화 (MS 중의)
- [0145] EtOAc 에틸아세테이트
- [0146] EtOH 에탄올
- [0147] Exp. 실시예
- [0148] h 시간(들)
- [0149] HATU 0-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트
- [0150] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0151] HPLC-MS 커플링된 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광분석

- [0152] M 물 (mol/L)
- [0153] MeOH 메탄올
- [0154] min 분(들)
- [0155] MS 질량 분광분석
- [0156] MW 분자량
- [0157] NH₃ 암모니아
- [0158] PSI 평방인치당 파운드
- [0159] rt 실온
- [0160] R_t 체류 시간
- [0161] scCO₂ 초임계 CO₂
- [0162] solv 용매
- [0163] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0164] TEA 트리에틸아민
- [0165] TFA 트리플루오로아세트산
- [0166] THF 테트라하이드로푸란
- [0167] TLC 박막 크로마토그래피
- [0168] SFC 초임계 유체 크로마토그래피
- [0169] **스펙트럼 데이터 내의 약어:**
- [0170] ¹H-NMR 양성자 핵 자기 공명
- [0171] br 넓은(broad)
- [0172] δ 화학적 이동(chemical shift)
- [0173] d 이중선(doublet)
- [0174] dd 이중선의 이중선(doublet of doublets)
- [0175] dt 삼중선의 이중선(doublet of triplets)
- [0176] DMSO-*d*₆ 헥사-듀테리오-디메틸설폭사이드
- [0177] H 양자
- [0178] Hz 헤르츠 (=1/초)
- [0179] J 커플링 상수
- [0180] m 다중선(multiplet)
- [0181] ppm 백만당 부
- [0182] q 사중선(quartet)
- [0183] s 단일선(singlet)
- [0184] t 삼중선(triplet)
- [0185] td 이중선의 삼중선(triplet of doublets)
- [0186] **일반 분석**
- [0187] 모든 반응은 상용 등급 시약 및 용매를 사용하여 수행하였다. NMR 스펙트럼을, Top-Spin 3.2 p16 소프트웨어를

사용하여 Bruker AVANCE IIIHD 400MHz 기기에서 기록하였다. 화학적 이동은 내부 참조 트리메틸실란으로부터 δ 단위의 백만당 부(ppm) 다운필드로 제공된다. 선택된 데이터는 다음과 같은 방식으로 보고한다: 화학적 이동, 다중도, 커플링 상수(J), 통합(integration). Merck 실리카 겔 60 F254 플레이트를 사용하여 분석 박막 크로마토그래피(TLC)를 수행하였다. 모든 화합물은 단파 UV 광을 사용하여 단일 지점(single spot)들로 시각화되었다. Agilent 6130 4극자(quadrupole) 질량 분광분석기(전기분무 양성 이온화(electrospray positive ionization))에 커플링된 Agilent 1100 시리즈 LC로 이루어진 액체 크로마토그래피 질량 분광분석기(LCMS)를 사용하여, 저해상도(low resolution) 질량 스펙트럼을 얻었다.

[0188] 방법:

[0189] HPLC-MS 방법:

방법 1

방법명:	Z003_S05
장치 설명:	DA-검출기 및 MS-검출기가 구비된 Agilent 1200
컬럼:	XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μ m
컬럼 제조사:	Waters
설명:	

[0190]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% NH ₃]	% Sol [아세트니트릴]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	95.0	5.0	2.2	60.0	
0.2	95.0	5.0	2.2	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0	
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0	

[0191]

방법 2

방법명:	Z011_S03
장치 설명:	DA-검출기 및 MS-검출기가 구비된 Agilent 1200
컬럼:	XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μ m
컬럼 제조사:	Waters
설명:	

[0192]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% NH ₃]	% Sol [아세트니트릴]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0	
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0	
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0	

[0193]

방법 3

방법명:	004_CA10
장치 설명:	Waters Acquity, QDa 검출기
컬럼:	XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm
컬럼 제조사:	Waters
설명:	

[0194]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% NH ₃]	% Sol [아세트니트릴]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0	
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0	
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0	
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0	

[0195]

방법 4

방법명:	Z018_S04
장치 설명:	DA-검출기 및 MS-검출기가 구비된 Agilent 1200
컬럼:	Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm
컬럼 제조사:	Waters
설명:	

[0196]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% TFA]	% Sol [아세트니트릴]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0	
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0	
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0	

[0197]

방법 5:

I_C2_20_MeOH_NH₃_001

방법명:	I_C2_20_MEOH_NH₃_001
장치 설명:	DAD 및 ELSD 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	Lux® 셀룰로스-2_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	Phenomenex

[0198]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0

[0199]

방법 6:

I_C4_20_MeOH_NH₃_001

방법명:	<i>I_C4_20_MEOH_NH₃_001</i>
장치 설명:	DAD 및 ELSD 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	Lux® 셀룰로스-4_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	Phenomenex

[0200]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0

[0201]

방법 7: I_C4_30_MEOH_NH₃_001

방법명:	<i>I_C4_30_MEOH_NH₃_001</i>
장치 설명:	DAD 및 ELSD 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	Lux® 셀룰로스-4_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	Phenomenex

[0202]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

[0203]

방법 8: I_IA_35_MEOH_NH₃_001

방법명:	<i>I_IA_35_MEOH_NH₃_001</i>
장치 설명:	DAD 및 MS 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	Chiralpak® IA_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	Daicel

[0204]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0

[0205]

방법 9: I_C4_30_ETOH_NH₃_001

방법명:	<i>I_C4_30_ETOH_NH₃_001</i>
장치 설명:	DAD 및 ELSD 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	Lux® 셀룰로스-4_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	Phenomenex

[0206]

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [EtOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

방법 10: I_IG_40_MEOH_NH₃_001

방법명:	I_IG_40_MEOH_NH ₃ _001
장치 설명:	DAD 및 MS 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	Chiralpak®-IG_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	Daicel

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [EtOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0

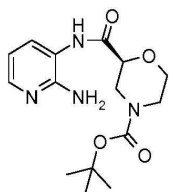
방법 11: I_SA_15_MEOH_NH₃_001

방법명:	I_SA_15_MEOH_NH ₃ _001
장치 설명:	DAD 및 MS 가 구비된 Agilent 1260 SFC
컬럼:	키랄 ART® Amylose SA_4.6 x 250 mm_5 μm
컬럼 제조사:	YMC

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [EtOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0

중간체의 제조:

실시예 1a



S-모르폴린-2,4-디카복실산 4-tert-부틸에스테르(10g, 43.2mmol)를 DMF(120ml)에 용해시키고 온도를 0°C로 저하시키고; 이어서 TBTU를 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반하고, TEA(12,05ml) 및 2,3-디아미노 피리딘(4.7g; 43.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반한 후 후처리(work-up)하고; DMF를 감압하에 제거하고; 조질의 물질을 EtOAc(300ml) 및 물(100ml)로 희석한 뒤 유리 필터로 여과하였다. 유기 상을 분리하고 탄산수소나트륨의 5% 수용액(50ml)으로 세척하였다. 탄산수소나트륨 용액을 100ml의 EtOAc로 역추출하고, 유기 상을 합하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매 증발 후 수득된 잔류물을 EtOAc/MeOH/NH₄OH (97/3/0.3)를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하였다.

[0216] 수득량: 11.5g.

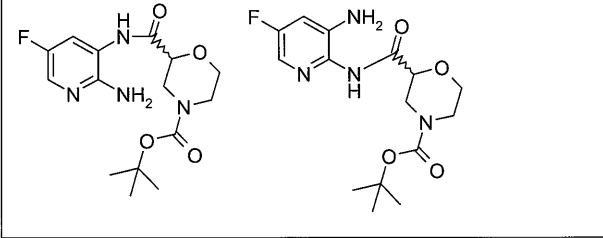
HPLC-MS; 방법 : Z011_S03; R _t [min] : 0.82	MS:323 (M+H) ⁺
키랄 SFC Rt 방법: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [min]: R-거울상이성체 2.90; 4.7% (면적)
키랄 SFC Rt 방법: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [min]: S-거울상이성체 3.38; 95.3% (면적)

[0217]

[0218] 실시예 1b

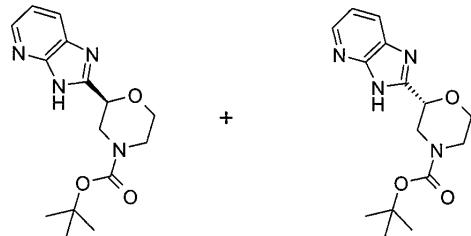
[0219] 실시예 1b를 실시예 1a와 유사하게 제조하였다. 출발 재료: DMF(5ml) 중의 모르폴린-2,4 디카복실산 4-tert-부틸에스테르(550mg, 2.4mmol), 2,3-디아미노-5-플루오로-피리딘(340mg; 2.7mmol), TBTU(850mg, 2.6mmol) 및 TEA(1.0ml, 7.2mmol).

[0220] 수득량: 580mg.

	
HPLC-MS; 방법 : Z018_S04; R _t [min] : 0.79/0.87	MS:323 (M+H) ⁺

[0221]

[0222] 실시예 2a



[0223]

[0224] 실시예 1a(11.5g, 35.67mmol)를 DMF(100ml)에 용해시키고, CsF(7g, 50mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 28시간 동안 100°C에서 교반하였다. 온도를 실온으로 저하시키고 DMF를 감압하에 제거하고; 조질의 물질을 EtOAc(250ml) 및 물(50ml)로 분할시키고, 유기 상을 분리하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매 증발 후 수득된 조질의 물질을 섬광 크로마토그래피(DCM 95/MeOH 5/NH₄OH 0.5)로 정제하여 5.2g의 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0225]

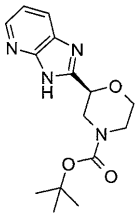
HPLC-MS; 방법 : Z011_S03; R _t [min] : 0.77	MS:305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-이소부텐) ⁺
키랄 SFC Rt 방법: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [min]: S-거울상이성체 2.83 ; 81.75%
키랄 SFC Rt 방법: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [min]: R-거울상이성체 3.63 min; 18.25%

[0226] 분석 SFC는 부분적인 라세미화가 발생했음을 나타냈다(e.e. 63.5%); 키랄 제조용(preparative) SFC 크로마토그래피에 5.2g을 제출하였다.

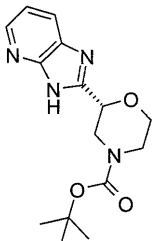
제조용 SFC 조건:

컬럼	Lux@셀룰로스-4 21.2x250 mm 5µm
용매:	
sc CO2	80%
MeOH 20 mM NH ₃	20%
배압 조절기	150 bar
온도	40
유속	60 ml/min
샘플 농도	50 mg/ml
샘플 용매	MeOH
주입 용적	200 µl
검출기 파장	254 nM
장치	Jasco Rockclaw 150

[0227]

실시예 2b: 제조용 SFC 분리 후에 수득된 3.37 g	
	
HPLC-MS; 방법 : Z011_S03; R _t [min] : 0.76	MS: 305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-이소부텐) ⁺
키랄 SFC Rt 방법: I_C4_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [min]: 2.30
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 1.44 (s, 9 H); 3.04 (br s, 1 H); 3.17 (br s, 1 H); 3.68 (td, <i>J</i> =11.43, 2.65 Hz, 1 H); 3.82 (br d, <i>J</i> =13.39 Hz, 1 H); 3.94 - 4.08 (m, 1 H); 4.22 (br d, <i>J</i> =12.88 Hz, 1 H); 4.76 (dd, <i>J</i> =10.23, 2.91 Hz, 1 H); 7.22 (dd, <i>J</i> =7.83, 4.80 Hz, 1 H); 7.93 (br d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H); 8.33 (dd, <i>J</i> =4.80, 1.26 Hz, 1 H)	

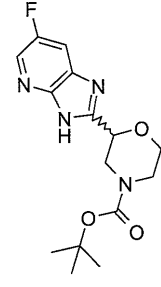
[0228]

실시예 2c: 제조용 SFC 분리 후에 수득된 0.75 g	
	
HPLC-MS; 방법 : Z011_S03; R _t [min] : 0.76	MS: 305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-이소부텐) ⁺
키랄 SFC; 방법: I_C4_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [min]: 2.86
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 1.44 (s, 9 H); 3.04 (br s, 1 H); 3.17 (br s, 1 H); 3.68 (td, <i>J</i> =11.43, 2.65 Hz, 1 H); 3.82 (br d, <i>J</i> =13.39 Hz, 1 H); 3.94 - 4.08 (m, 1 H); 4.22 (br d, <i>J</i> =12.88 Hz, 1 H); 4.76 (dd, <i>J</i> =10.23, 2.91 Hz, 1 H); 7.22 (dd, <i>J</i> =7.83, 4.80 Hz, 1 H); 7.93 (br d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H); 8.33 (dd, <i>J</i> =4.80, 1.26 Hz, 1 H)	

[0229]

[0230] 실시예 2d

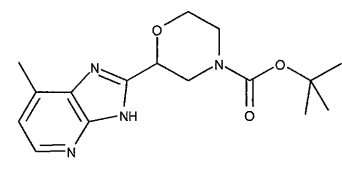
[0231] 2-프로판올(10ml) 중에서 실시예 1b(580mg; 1.7mmol) 및 K₂CO₃(300mg; 2.2mmol)를 80℃에서 6시간 동안 교반하고, 주위 온도에서 3일 동안 교반하고 환류하에 5시간 동안 교반하였다. 이어서 추가의 K₂CO₃(300mg; 2.2mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시키고 ACN을 첨가하고 여과한 후, 모액을 증발시키고 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 (C-18 X-Bridge; 50℃; H₂O+0.15% 암모니아:아세트니트릴 = 85:15 → 65:35) 440mg의 목적하는 생성물을 수득하였다.

	
HPLC-MS; 방법 : Z018_S04; R _t [min] : 0.88	MS: 321 (M-H); 267 (M+H-이소부텐) ⁺
키랄 SFC; 방법: I_SA_15_MeOH_NH ₃ _001	R _t : 1.82 min (39.5%) 및 2.48 min (60.5%)
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 1.44 (s, 9 H); 2.91 - 3.11 (m, 1 H); 3.12 - 3.24 (m, 1 H); 3.67 (td, <i>J</i> =11.44, 2.72 Hz, 1 H); 3.81 (br d, <i>J</i> =13.31 Hz, 1 H); 4.00 (br d, <i>J</i> =10.90 Hz, 1 H); 4.21 (br d, <i>J</i> =12.55 Hz, 1 H); 4.75 (dd, <i>J</i> =10.27, 3.04 Hz, 1 H); 7.80 - 7.94 (m, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 13.18 (br s, 1 H)	

[0232]

[0233] 실시예 2e

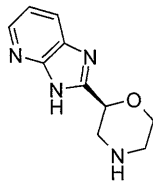
[0234] DMF(2ml) 중의 2,3-디아미노-4-메틸-피리딘(85mg; 0.69mmol), [(tert.-부톡시)카보닐]모르폴린-2-카복실산(150mg; 0.65mmol), TBTU(220mg; 0.69mmol) 및 TEA(300μl; 2.2mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 아세트산(2ml)을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 디옥산을 첨가한 후 이를 동결 건조시키고, 잔류물을 메탄올 중에 취하고, 몇 방울의 농축 암모니아를 첨가하고, 여과하고 제조용 HPLC로 정제하여 (C-18 X-Bridge; 50℃; H₂O+0.15% 암모니아:아세트니트릴 = 82:18 → 62:38) 120mg(58%)의 목적하는 생성물을 수득하였다.

	
HPLC-MS (Z011_S03); R _t [min]: 0.80	MS: 319 (M+H) ⁺

[0235]

[0236] 실시예 3b

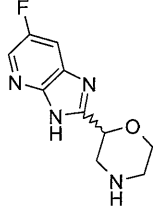
[0237] 실시예 2b(1.3g; 4.27mmol)를 DCM(20ml)에 용해시키고 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고; HCl(5.34ml; 디옥산 중의 4N 용액)을 첨가하고 15분 후 온도를 실온으로 상승시켰다. 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고; DCM을 감압하에 35℃의 온도에서 증발시켰다. 1.15g의 목적하는 생성물을 수득하였다(실시예 3b).

	
HPLC-MS; 방법 : Z011_S03; R _t [min] : 0.18	MS: 205 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: I_IA_35_MeOH_NH ₃ _001.M	R _t [min]: 3.82

[0238]

[0239] 실시예 3d

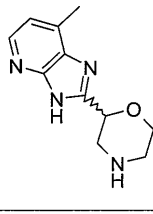
[0240] 실시예 3d를 실시예 3b와 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 디옥산(4ml) 중의 실시예 2d(440mg, 1.4mmol) 및 HCl(디옥산 중의 1N 용액 8ml). 수득량: 400mg.

	
HPLC-MS; 방법 : Z011_S03; R _t [min] : 0.16	MS:223 (M+H) ⁺

[0241]

[0242] 실시예 3e

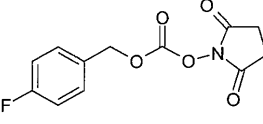
[0243] 실시예 2e(120mg; 0.69mmol)를 디옥산 중의 염화수소(4N; 10ml)와 혼합하고 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고 잔류물(110mg)을 추가의 정제 없이 사용하였다.

	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [min]: 0.51	MS: 219 (M+H) ⁺

[0244]

[0245] 실시예 4a

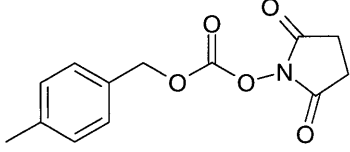
[0246] DCM(30ml) 및 아세트니트릴(30ml) 중의 (4-플루오로-페닐)-메탄올(3.0g, 23.8mmol) 및 N,N'-디석신이미달카보네이트(6.1g, 23.8mmol)와 4-디메틸아미노-피리딘(1.1g, 9.0mmol)과의 혼합물을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. DCM을 더 첨가한 후, 혼합물을 물, 염산(0.5N) 및 Na₂CO₃ 수용액(1N)으로 추출하고, 수성 상을 DCM으로 추출하고, 유기 상을 MgSO₄로 건조시켰다. 진공하에 증발시킨 후, 잔류물을 디에틸에테르와 교반하고 농축하였다. 생성된 고체를 다시 디에틸에테르와 교반하고, 여과하고, 진공하에 건조시키고 추가의 정제 없이 사용하였다. 수득량: 4.7g.

	
HPLC-MS (방법): Z018_S04 R _t [min] : 0.94	MS: 267 (M+H) ⁺
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2.81 (s, 4 H); 5.39 (s, 2 H); 7.27 (t, <i>J</i> =8.30 Hz, 2 H); 7.53 (t, <i>J</i> =6.46 Hz, 2 H)	

[0247]

[0248] 실시예 4b

[0249] 실시예 4b를 실시예 4a와 유사하게 제조하였다. 출발 재료: ACN(100ml)과 DCM(100ml) 중의, p-톨릴-메탄올 (10.0g, 81.9mmol), N,N'-디석신이미딜카보네이트(21.0g, 81.6mmol), 4-디메틸아미노피리딘(1.5g, 12,3mmol). 수득량: 17.1g.

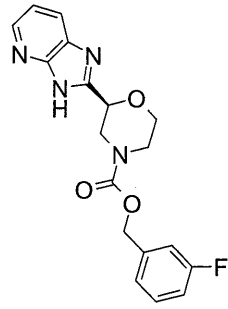
	
HPLC-MS (방법): Z018_S04 R _t [min] : 0.98	MS: 296 (M+H+MeOH) ⁺
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ ppm: 2.32 (m, 3H); 2.80 (s, 4 H); 5.34 (s, 2 H); 7.24 (d, J=7.98 Hz, 2 H); 7.34 (d, J=8.11 Hz, 2 H)	

[0250]

[0251] 예시적 양태

[0252] 실시예 1

[0253] (3-플루오로-페닐)-메탄올(95.5mg; 0.76mmol) 및 CDI(123mg; 0.76mmol)를 DMF(3ml) 중에서 함께 혼합하고; 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하고; 이어서 실시예 3b(70mg; 0.25mmol) 및 DIPEA(0.13ml; 0.76mmol)를 순서대로 첨가하고 반응 혼합물을 17시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 잔류물을 1ml의 혼합물 MeOH/물(1/1)로 희석한 후 여과하고 반제조용(semipreparative) HPLC을 통해 분리하였다. 45mg의 목적하는 화합물을 수득하였다.

	
실시예 1	
HPLC-MS; 방법 : Z003_S05; R _t [min] : 0.99	MS: 357 (M+H) ⁺
키랄 SFC; 방법: I_C4_30_MEOH_NH ₃ _001	Rt [min]: 2.60
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ ppm: 3.02 - 3.23 (m, 1 H); 3.73 (td, J=11.37, 2.72 Hz, 1 H); 3.89 (br d, J=11.66 Hz, 1 H); 4.02 (br d, J=11.41 Hz, 1 H); 4.30 (br d, J=13.31 Hz, 1 H); 4.84 (dd, J=10.01, 2.66 Hz, 1 H); 5.12 - 5.20 (m, 2 H); 7.13 - 7.27 (m, 4 H); 7.43 (td, J=7.98, 6.21 Hz, 1 H); 7.93 (br d, J=7.60 Hz, 1 H); 8.33 (dd, J=4.75, 1.20 Hz, 1 H); 13.01 (br s, 1 H)	

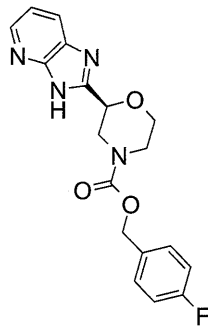
[0254]

[0255] 실시예 2

[0256] 실시예 2를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (4-플루오로-페닐)-메탄올(82.3μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0257] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

[0258] 수득량: 50mg.

 <p style="text-align: center;">실시예 2</p>	
HPLC-MS:방법 : Z003_S05; R _t [min]: 0.98	MS: 357 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: IC4_30_EtOH_NH ₃ _001	Rt [min]; 2.61
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3.03 - 3.22 (m, 1 H); 3.67 - 3.77 (m, 1 H); 3.87 (br d, <i>J</i> =13.64 Hz, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =11.37 Hz, 1 H); 4.28 (br d, <i>J</i> =12.63 Hz, 1 H); 4.82 (dd, <i>J</i> =10.11, 2.78 Hz, 1 H); 5.09 - 5.16 (m, 2 H); 7.17 - 7.24 (m, 3 H); 7.47 (dd, <i>J</i> =8.46, 5.68 Hz, 2 H); 7.93 (br d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H); 8.33 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H); 12.99 (br s, 1 H)	

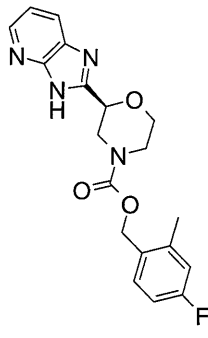
[0259]

[0260] 실시예 4

[0261] 실시예 4를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (4-플루오로-2-메틸-페닐)-메탄올(106mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0262] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

[0263] 수득량: 35mg.

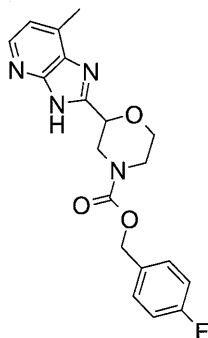
 <p style="text-align: center;">실시예 4</p>	
HPLC-MS:방법 : Z003_S05; R _t [min]: 1.04	MS: 371 (M+H) ⁺
키랄 SFC; 방법: IC4_30_MeOH_NH ₃ _001	Rt [min]: 2.58
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2.34 (s, 3 H); 3.04 - 3.21 (m, 1 H); 3.71 (br t, <i>J</i> =10.39 Hz, 1 H); 3.85 (br d, <i>J</i> =13.31 Hz, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =11.15 Hz, 1 H); 4.25 (br s, 1 H); 4.81 (dd, <i>J</i> =10.08, 2.98 Hz, 1 H); 5.08 - 5.16 (m, 2 H); 6.98 - 7.11 (m, 2 H); 7.22 (dd, <i>J</i> =7.98, 4.82 Hz, 1 H); 7.39 (dd, <i>J</i> =8.36, 6.21 Hz, 1 H); 7.92 (br d, <i>J</i> =7.48 Hz, 1 H); 8.32 (dd, <i>J</i> =4.69, 1.14 Hz, 1 H); 13.00 (br s, 1 H)	

[0264]

[0265] 실시예 5

[0266] THF(4ml) 및 아세트니트릴(4ml) 중의 실시예 3e의 생성물(50mg; 0.17mmol), 실시예 4a(50mg; 0.19mmol), 및 TEA(100μl; 0.72mmol)로부터의 혼합물을 환류 가열하고 추가의 가열 없이 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다.

혼합물을 진공하에 농축하고 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 35.7mg의 목적하는 생성물을 수득하였다.



실시예 5

HPLC-MS (004_CA10): R _t [min]: 0.65	MS: 371 (M+H) ⁺
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2.52 - 2.55 (m, 3 H); 2.99 - 3.22 (m, 1 H); 3.45 - 3.77 (m, 2 H); 3.88 (br d, <i>J</i> =13.56 Hz, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =11.53 Hz, 1 H); 4.26 (br d, <i>J</i> =12.29 Hz, 1 H); 4.79 (dd, <i>J</i> =10.20, 2.85 Hz, 1 H); 5.08 - 5.17 (m, 2 H); 7.04 (dd, <i>J</i> =4.82, 0.63 Hz, 1 H); 7.20 (t, <i>J</i> =8.36 Hz, 2 H); 7.46 (t, <i>J</i> =6.13 Hz, 2 H); 8.18 (d, <i>J</i> =4.82 Hz, 1 H)	

[0267]

[0268]

실시예 5로부터의 샘플(34mg)을 키랄 크로마토그래피(SFC)로 분리하여 실시예 6에 접근하였다.

제조용 조건:

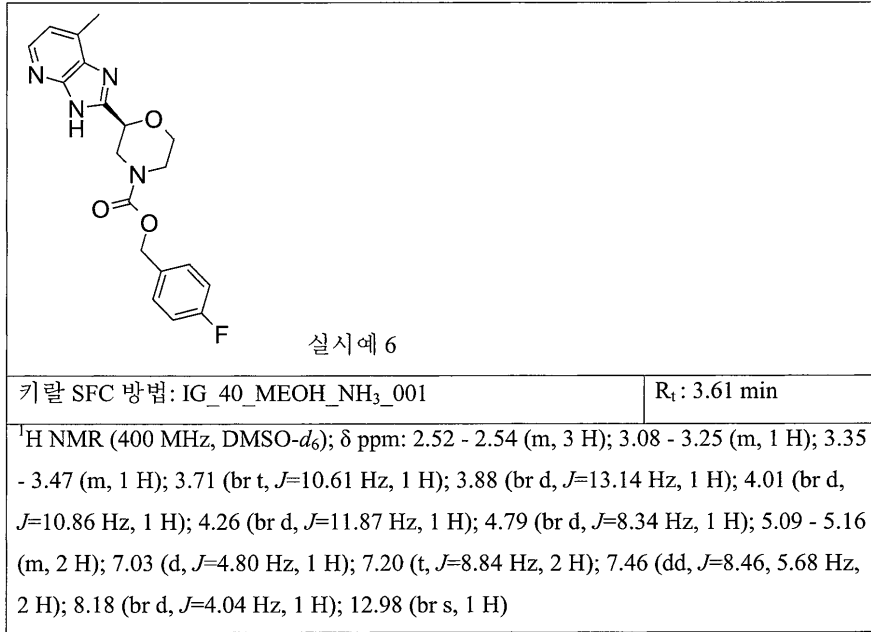
컬럼	Chiralpak® IG 10 x 250 mm 5 μm
용매:	
scCO ₂	60%
MeOH 20 mM NH ₃	40%
배압 조절기	120 bar
온도	40 °C
유속	10 ml/min
샘플 농도	6 mg/ml
샘플 용매	MeOH:DCM 1:1
주입 용적	300 μl
검출기 파장	220 nm
장치	Mini Gram

[0269]

[0270]

실시예 6

[0271] 수득량: 16mg.

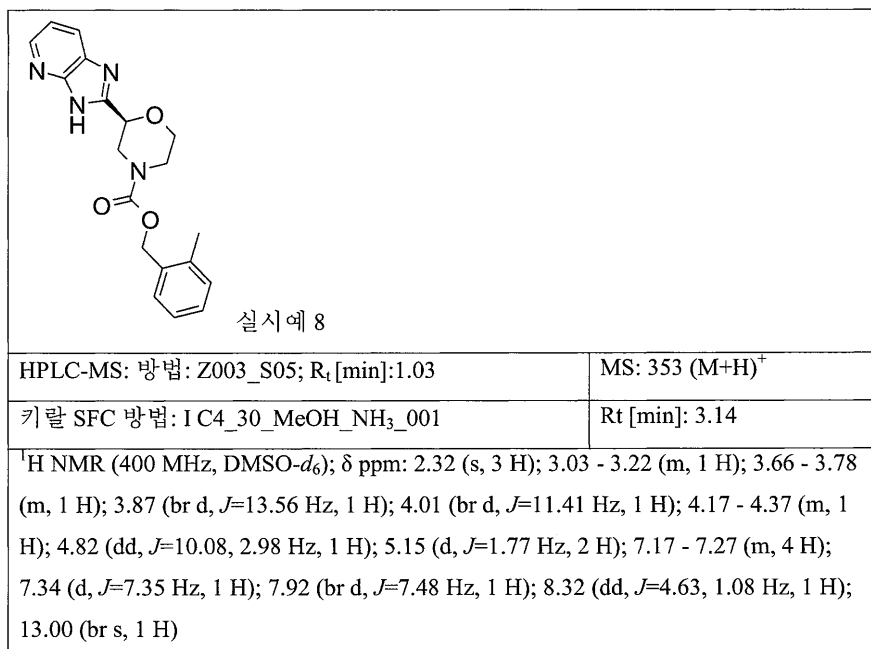


[0272]

[0273] 실시예 8

[0274] 실시예 8을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), *o*-톨릴-메탄올(92.6mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DI-PEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0275] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 38mg.

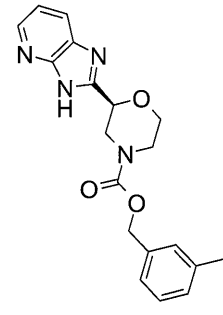


[0276]

[0277] 실시예 9

[0278] 실시예 9를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), *m*-톨릴-메탄올(91.2μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0279] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 49mg.

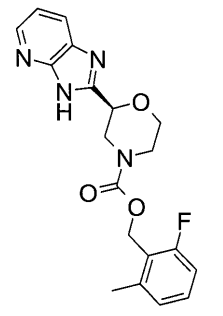
 <p>실시예 9</p>	
HPLC-MS (방법): Z003_S05; R _t [min]: 1.04;	MS:353 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 3.17
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2.30 - 2.40 (m, 3 H); 3.00 - 3.22 (m, 1 H); 3.41 - 3.76 (m, 1 H); 3.88 (br d, <i>J</i> =13.56 Hz, 1 H); 4.02 (br d, <i>J</i> =11.15 Hz, 1 H); 4.29 (br d, <i>J</i> =13.18 Hz, 1 H); 4.82 (dd, <i>J</i> =10.14, 2.91 Hz, 1 H); 5.06 - 5.14 (m, 2 H); 7.13 - 7.29 (m, 5 H); 7.92 (br d, <i>J</i> =7.48 Hz, 1 H); 8.32 (dd, <i>J</i> =4.69, 1.14 Hz, 1 H); 13.00 (br s, 1 H)	

[0280]

[0281] 실시예 10

[0282] 실시예 10을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2-플루오로-6-메틸-페닐)-메탄올(106mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0283] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 25mg.

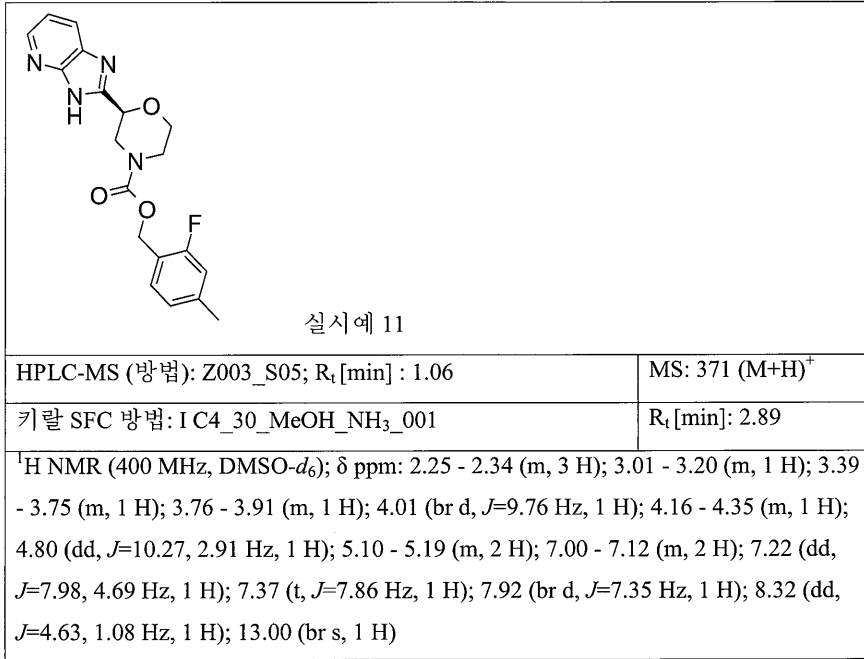
 <p>실시예 10</p>	
HPLC-MS (방법): Z003_S05; R _t [min] : 1.03	MS: 371 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: I C4_20_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 2.68
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2.40 (s, 3 H); 3.03 - 3.20 (m, 1 H); 3.61 - 3.76 (m, 1 H); 3.82 (br s, 1 H); 3.98 (br s, 1 H); 4.18 (br s, 1 H); 4.79 (br d, <i>J</i> =7.86 Hz, 1 H); 5.17 - 5.23 (m, 2 H); 7.03 - 7.12 (m, 2 H); 7.21 (dd, <i>J</i> =7.92, 4.75 Hz, 1 H); 7.32 (td, <i>J</i> =7.86, 6.21 Hz, 1 H); 7.92 (br d, <i>J</i> =6.72 Hz, 1 H); 8.32 (br d, <i>J</i> =4.06 Hz, 1 H); 12.98 (br s, 1 H)	

[0284]

[0285] 실시예 11

[0286] 실시예 11을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2-플루오로-4-메틸-페닐)-메탄올(106mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0287] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 49mg.

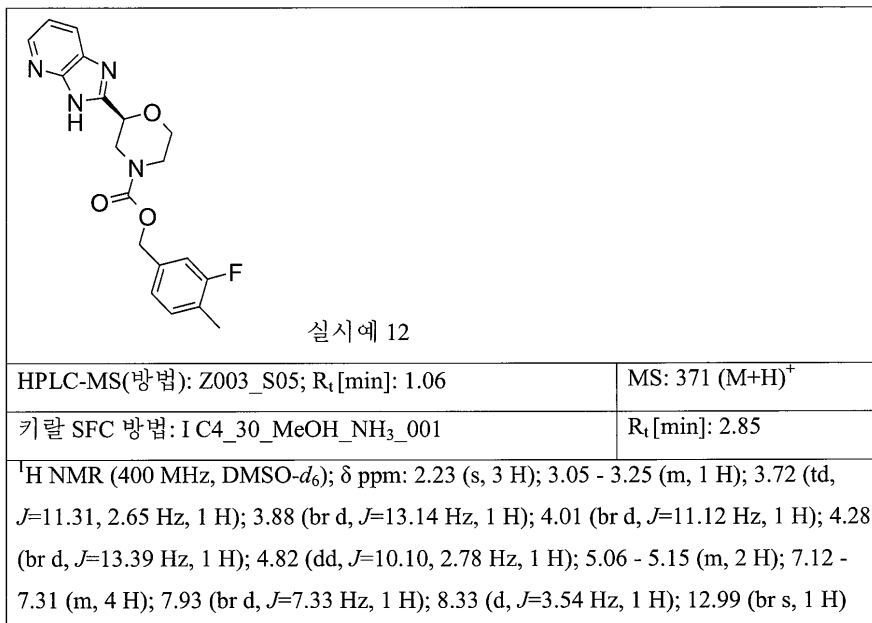


[0288]

[0289] 실시예 12

[0290] 실시예 12를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (3-플루오로-4-메틸-페닐)-메탄올(106mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0291] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 38mg.

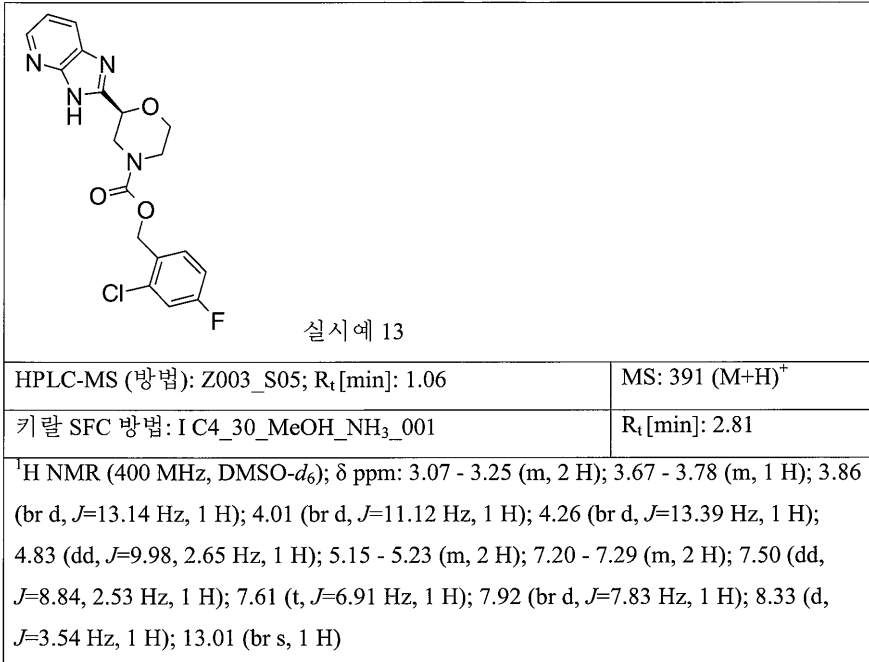


[0292]

[0293] 실시예 13

[0294] 실시예 13을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2-클로로-4-플루오로-페닐)-메탄올(121.7mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0295] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 52mg.

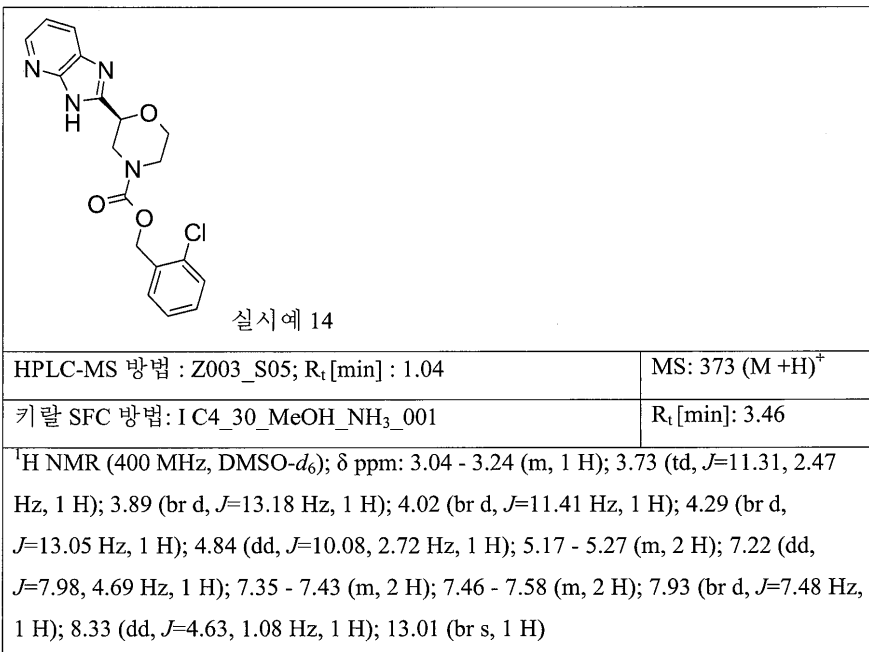


[0296]

[0297] 실시예 14

[0298] 실시예 14를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2-클로로-페닐)-메탄올 (108mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0299] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 54mg.

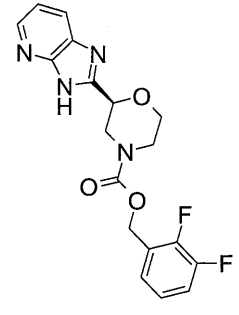


[0300]

[0301] 실시예 15

[0302] 실시예 15를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2,3-디플루오로-페닐)-메탄올(85.2μl mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0303] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 50mg.

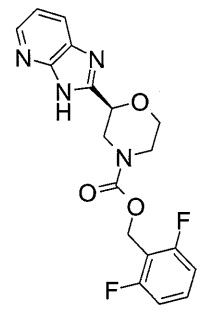
 <p>실시예 15</p>	
HPLC-MS 방법 : Z003_S05; R _t [min] : 1.00	MS: 375 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: IC4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 2.36
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3.04 - 3.23 (m, 1 H); 3.72 (br t, <i>J</i> =10.33 Hz, 1 H); 3.86 (br d, <i>J</i> =13.56 Hz, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =11.15 Hz, 1 H); 4.27 (br d, <i>J</i> =12.42 Hz, 1 H); 4.83 (dd, <i>J</i> =10.14, 2.79 Hz, 1 H); 5.19 - 5.29 (m, 2 H); 7.20 - 7.47 (m, 4 H); 7.93 (br d, <i>J</i> =7.48 Hz, 1 H); 8.33 (dd, <i>J</i> =4.63, 0.95 Hz, 1 H); 13.01 (br s, 1 H)	

[0304]

[0305] 실시예 16

[0306] 실시예 16을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2,6-디플루오로-페닐)-메탄올(84μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0307] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 56mg.

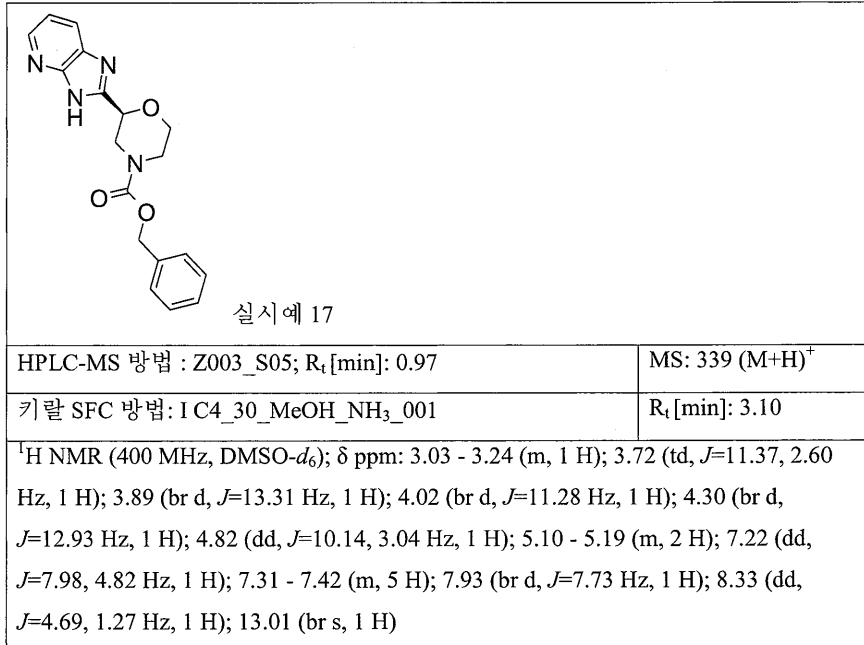
 <p>실시예 16</p>	
HPLC-MS 방법 : Z003_S05; R _t [min]: 0.98	MS: 375 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: IC4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 2.28
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3.10 (br s, 1 H); 3.17 - 3.26 (m, 1 H); 3.70 (br s, 1 H); 3.85 (br s, 1 H); 4.00 (br s, 1 H); 4.21 (br s, 1 H); 4.79 (br d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1 H); 5.17 - 5.25 (m, 2 H); 7.10 - 7.23 (m, 3 H); 7.46 - 7.55 (m, 1 H); 7.92 (br d, <i>J</i> =6.72 Hz, 1 H); 8.32 (br d, <i>J</i> =4.06 Hz, 1 H); 12.99 (br s, 1 H)	

[0308]

[0309] 실시예 17

[0310] 실시예 17을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), 페닐-메탄올(78μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0311] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 26mg.



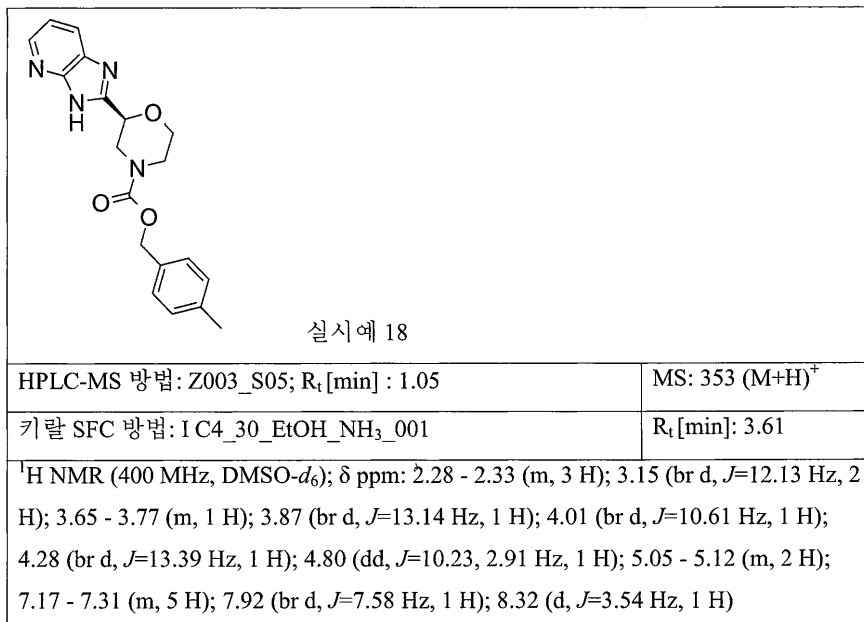
[0312]

[0313] 실시예 18

[0314] 실시예 18을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), *p*-톨릴-메탄올(92.6mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DI-PEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0315] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

[0316] 수득량: 25mg.



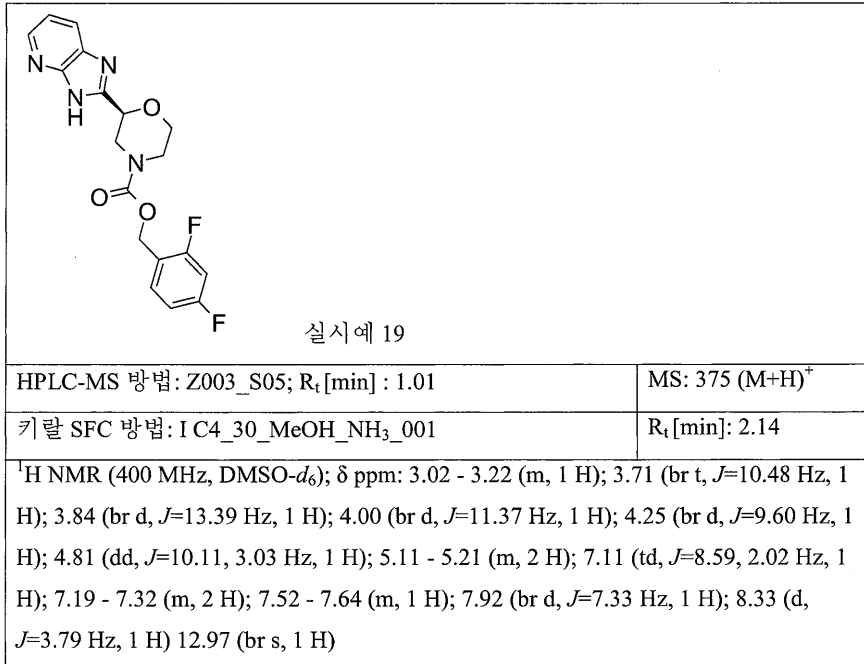
[0317]

[0318] 실시예 19

[0319] 실시예 19를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2,4-디플루오로-페닐)-메탄올(84,6μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0320] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

[0321] 수득량: 65mg.



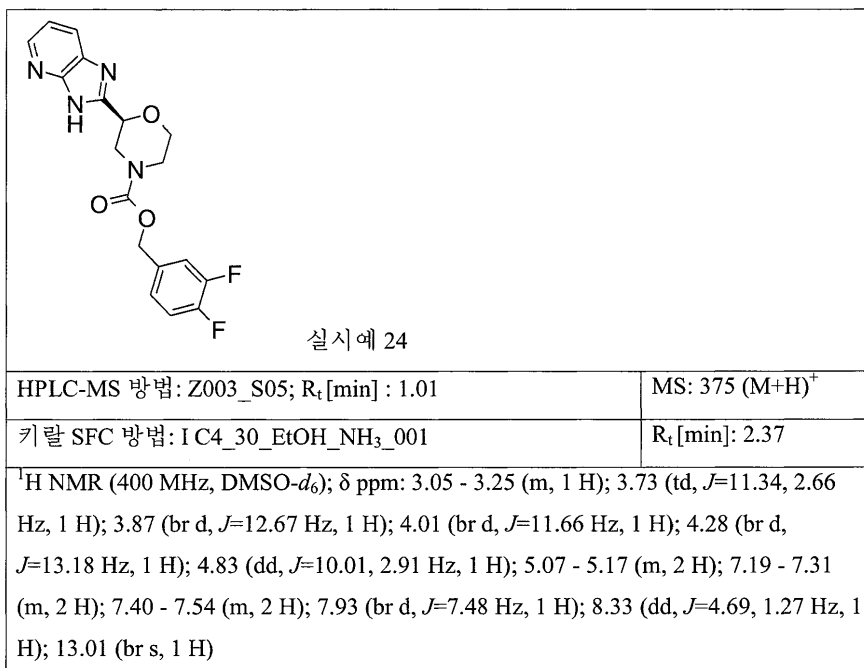
[0322]

[0323] 실시예 24

[0324] 실시예 24를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (3,4-디플루오로-페닐)-메탄올(86.53μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0325] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

[0326] 수득량: 56mg.

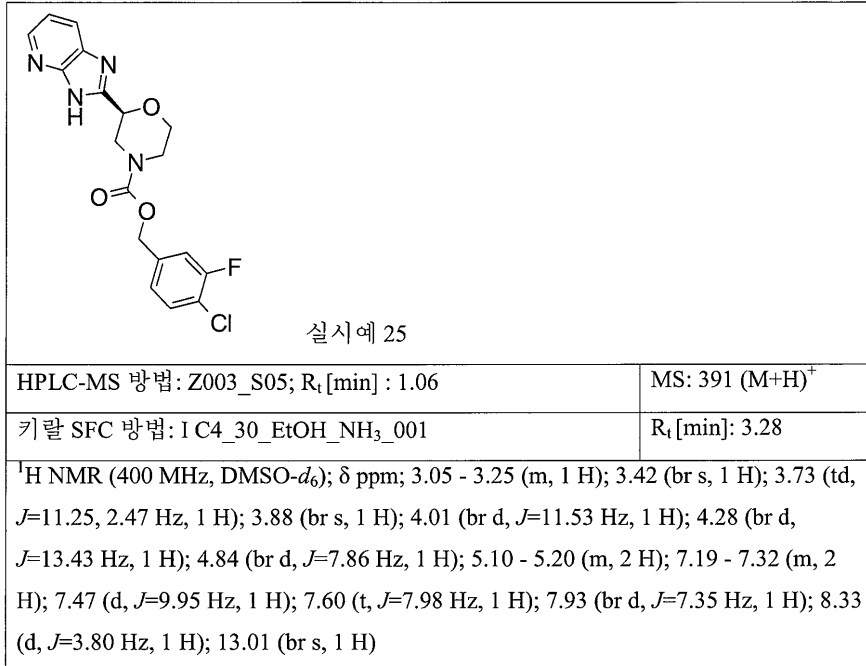


[0327]

[0328] 실시예 25

[0329] 실시예 25를 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (4-클로로-3-플루오로-페닐)-메탄올(90.5μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0330] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 39mg.

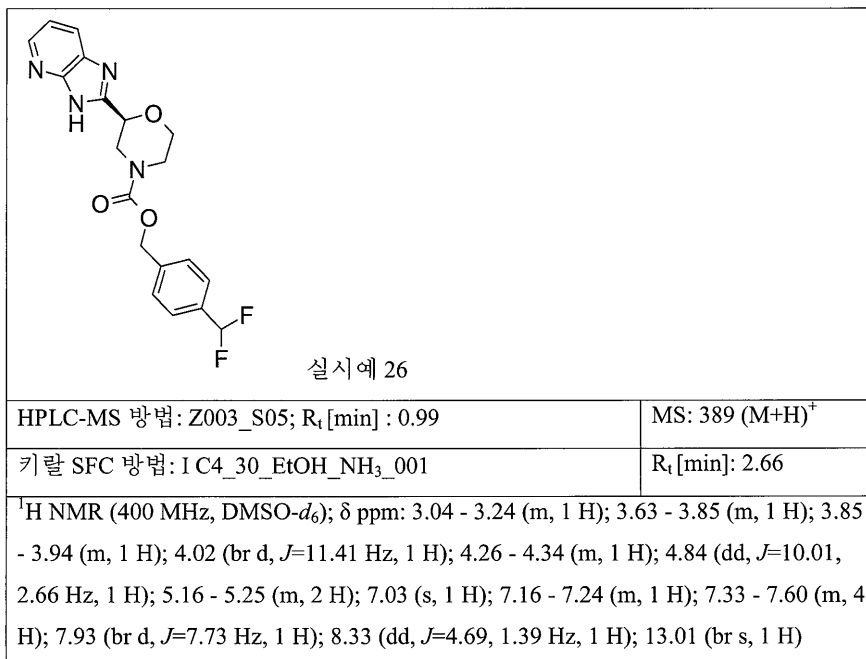


[0331]

[0332] 실시예 26

[0333] 실시예 26을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), [4-(디플루오로메틸)페닐]-메탄올(79.9mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0334] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다. 수득량: 74mg.



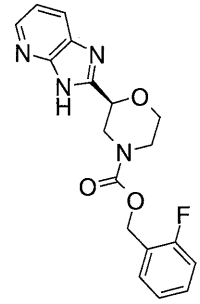
[0335]

[0336] 실시예 27

[0337] 실시예 27을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (2-플루오로-페닐)-메탄올(81.5μl; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0338] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

[0339] 수득량: 40mg.

 <p style="text-align: center;">실시예 27</p>	
HPLC-MS 방법: Z003_S05; R _t [min] : 0.99	MS: 357 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: IC4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 2.66
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3.01 - 3.21 (m, 1 H); 3.72 (br t, <i>J</i> =10.39 Hz, 1 H); 3.86 (br d, <i>J</i> =13.31 Hz, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =10.52 Hz, 1 H); 4.27 (br d, <i>J</i> =12.29 Hz, 1 H); 4.82 (dd, <i>J</i> =10.14, 2.91 Hz, 1 H); 5.16 - 5.24 (m, 2 H); 7.19 - 7.27 (m, 1 H); 7.39 - 7.53 (m, 2 H); 7.93 (br d, <i>J</i> =7.35 Hz, 1 H); 8.33 (d, <i>J</i> =4.70 Hz, 1 H); 13.01 (br s, 1 H)	

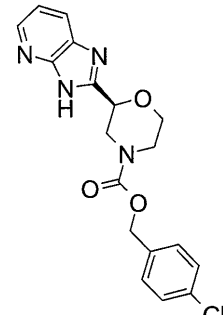
[0340]

[0341] 실시예 28

[0342] 실시예 28을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. 출발 재료: 실시예 3b(70mg; 0.25mmol), (4-클로로-페닐)-메탄올 (108mg; 0.76mmol); 1-1'-CDI(123mg; 0.76mmol); DIPEA(0.13ml; 0.76mmol). 용매: DMF(3ml).

[0343] 후처리 후 수득된 조질의 물질을 반제조용 HPLC로 정제하였다.

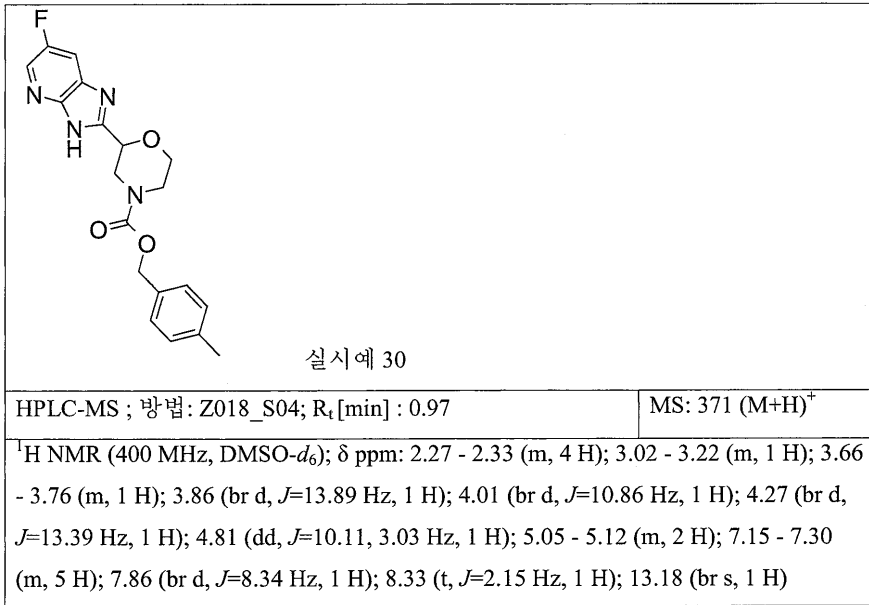
[0344] 수득량: 44mg.

 <p style="text-align: center;">실시예 28</p>	
HPLC-MS 방법: Z003_S05; R _t [min] : 1.05	MS: 373 (M+H) ⁺
키랄 SFC 방법: IC4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 3.52
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3.05 - 3.22 (m, 1 H); 3.72 (td, <i>J</i> =11.34, 2.66 Hz, 1 H); 3.87 (br d, <i>J</i> =13.31 Hz, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =11.28 Hz, 1 H); 4.28 (br d, <i>J</i> =13.05 Hz, 1 H); 4.83 (dd, <i>J</i> =10.01, 2.91 Hz, 1 H); 5.13 (d, <i>J</i> =2.79 Hz, 2 H); 7.22 (dd, <i>J</i> =7.98, 4.69 Hz, 1 H); 7.44 (s, 4 H); 7.93 (br d, <i>J</i> =7.73 Hz, 1 H); 8.33 (dd, <i>J</i> =4.69, 1.27 Hz, 1 H); 13.01 (br s, 1 H)	

[0345]

[0346] 실시예 30

[0347] ACN(5ml) 중의 실시예 3d(200mg, 0.68mmol), 실시예 4b(180mg, 0.68mmol) 및 TEA(300μl, 2.2mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수성 암모니아(농축)를 첨가하고 증발시킨 후, 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 (C-18 X-Bridge; 50℃; H₂O+0.15% 암모니아:아세트니트릴 = 80:20 → 60:40) 225mg의 목적하는 생성물을 수득하였다.



[0348]

[0349] 실시예 30의 생성물의 샘플(225mg)을 키랄 크로마토그래피(SFC)로 분리하여 실시예 31에 접근하였다.

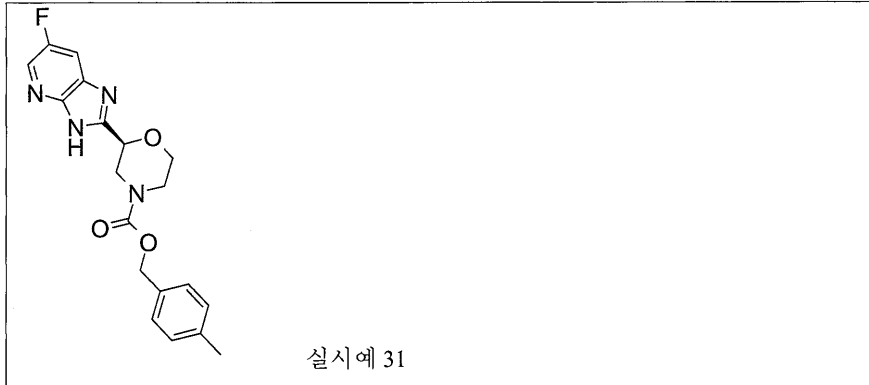
제조용 조건:

컬럼	키랄 ART® Amylose-SA_20 x 250 mm_5 μm
용매:	
scCO ₂	75%
MeOH 20 mM NH ₃	25%
배압 조절기	150 bar
온도	40 °C
유속	60 ml/min
샘플 농도	14 mg/ml
샘플 용매	MeOH:DCM 2:1
주입 용적	300 μl
검출기 파장	220 nm
장치	Seplatec 1 Prep SFC 100

[0350]

[0351] 실시예 31

[0352] 수득량: 103mg.



키랄 SFC 방법: I_SA_25_MeOH_NH ₃ _001	R _t [min]: 3.53
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2.28 - 2.33 (m, 4 H); 3.01 - 3.20 (m, 1 H); 3.66 - 3.76 (m, 1 H); 3.81-3.96 (m, 1 H); 4.01 (br d, <i>J</i> =11.12 Hz, 1 H); 4.27 (br d, <i>J</i> =13.14 Hz, 1 H); 4.80 (dd, <i>J</i> =10.11, 3.03 Hz, 1 H); 5.04 - 5.13 (m, 2 H); 7.18 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 2 H); 7.29 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H); 7.86 (br d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H); 8.33 (t, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H)	

[0353]