



공개특허 10-2019-0127779



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0127779
 (43) 공개일자 2019년11월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7028833
- (22) 출원일자(국제) 2018년03월12일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년10월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/051599
- (87) 국제공개번호 WO 2018/167630
 국제공개일자 2018년09월20일
- (30) 우선권주장
 P1700108 2017년03월13일 형가리(HU)

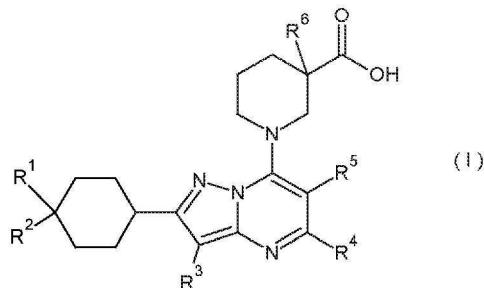
- (71) 출원인
 리히터 게데온 널트.
 형가리 에이치-1103 부다페스트 펌뢰이유티 19-21
- (72) 발명자
 보르자, 이스트반
 형가리 에이치-1186 부다페스트 마르고 티바다르
 유. 218
 로만, 빅토르
 형가리 2030 에르드, 센트 이스트반 유티 3
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김해중

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 약제학적 활성 지환족-치환된 피라졸로[1,5-a]페리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 GABAB 수용체 양성 알로스테릭 조절제로서 역할을 하는 신규한 하기 화학식 (I)의 피라졸로[1,5-a]페리미딘 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 화합물을 제조하는 공정에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 선택적으로 둘 이상의 상이한 치료제와 조합하여 이러한 화합물을 포함하는 약제조성물, 및 GABAB 수용체 양성 알로스테릭 메커니즘에 의해 매개되고 조절된 질병 및 질환을 치료하는 방법에서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 장애의 치료에서 유용한 약제의 제조 방법을 제공한다.



(52) CPC특허분류

A61P 19/00 (2018.01)

A61P 25/00 (2018.01)

(72) 발명자

엘스, 자노스

헝가리 에이치-1121 부다페스트, 오르도그지를라
유티 2

하다디, 주자

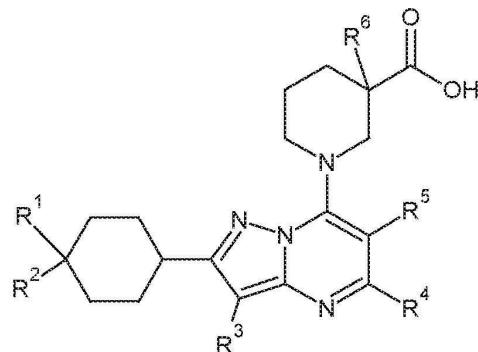
헝가리 4034 테브레첸, 펠레이지 티. 유. 29

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물:



(I)

상기 식에서,

R¹ 및 R²는 독립적으로, 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬로부터 선택되며;

R³은 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 시아노 기이며;

R⁴는 C₁₋₆알킬이며;

R⁵는 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₅사이클로알킬; C₃₋₅사이클로알킬C₁₋₆알킬, 디알킬아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬티오 기, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐C₁₋₆알킬, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐C₁₋₆알킬이거나;

R⁴ 및 R⁵는 함께, 하나 이상의 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃알콕시, 할로C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬카르보닐에 의해 치환되거나 비치환된 3원 내지 7원 포화된 고리를 형성하며, 여기서, 고리의 구성원은 탄소, 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁶은 수소, 할로겐 원자 또는 C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 아미노 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹ 및 R²가 독립적으로, 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬로부터 선택되며;

R³이 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 시아노 기이며;

R⁴가 C₁₋₆알킬이며;

R⁵가 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₅사이클로알킬, C₃₋₅사이클로알킬C₁₋₆

알킬, 디알킬아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬티오 기, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐 C₁₋₆알킬, 테트라하이드로페라닐, 테트라하이드로페라닐 C₁₋₆알킬이며;

R⁶이 수소, 할로겐 원자 또는 C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 아미노 기인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R¹ 및 R²가 독립적으로, 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬로부터 선택되며;

R³이 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 시아노 기이며;

R⁴ 및 R⁵가 함께, 하나 이상의 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, 할로C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬카르보닐에 의해 치환되거나 비치환된 3원 내지 7원 포화된 고리를 형성하며, 여기서, 고리의 구성원은 탄소, 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁶이 수소, 할로겐 원자 또는 C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 아미노 기인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물.

청구항 4

제1항에 있어서, R⁴가 메틸이며; R⁵가 이소프로필 또는 C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

(3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-피페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-(프로판-2-일)피페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-메틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-피페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-프로필피페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-프로필피페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-(플루오로메틸)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-(플루오로메틸)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-메틸-1-[(8S)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]피페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-메틸-1-[(8R)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]피페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-메틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-에틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-(프로판-2-일)파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-[3-플루오로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[3-플루오로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-에틸-1-[3-플루오로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-에틸-1-[3-플루오로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-{3-플루오로-6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-{3-플루오로-6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-에틸-1-{6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-에틸-1-{6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-{3-플루오로-6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-{3-플루오로-6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-에틸-1-{3-플루오로-6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-에틸-1-{3-플루오로-6-메톡시-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-{6-에틸-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-에틸-1-{6-에틸-5-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일}파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5-메틸-6-(프로판-2-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5-메틸-6-(프로판-2-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-메틸파페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5-메틸-6-(프로판-2-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]-3-에틸페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5-메틸-6-(프로판-2-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]-3-에틸페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5,6-디에틸페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]-3-메틸페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-메틸-1-{2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-페라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일}페페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-메틸-1-{5-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-2,6,7-트리아자트리사이클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1,3,5,8-테트라엔-8-일}페페리딘-3-카르복실산,

(3R)-3-메틸-1-{5-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-11-옥사-2,6,7-트리아자트리사이클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1,3,5,8-테트라엔-8-일}페페리딘-3-카르복실산,

(3S)-3-메틸-1-{5-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-12-옥사-2,6,7-트리아자트리사이클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1,3,5,8-테트라엔-8-일}페페리딘-3-카르복실산,

(3S)-1-[3-시아노-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]-3-메틸페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[3-시아노-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]-3-메틸페리딘-3-카르복실산,

(3R)-1-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-플루오로-5-메틸-6-(프로판-2-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]-3-메틸페리딘-3-카르복실산의 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 6

제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로서,

단계 1) 하기 화학식 (II)의 카르복실산 에스테르 유도체 또는 하기 화학식 (III)의 카르복실산 클로라이드 유도체를, 하기 화학식 (IV)의 아세토니트릴 유도체와 반응시키는 단계; 이후에,

단계 2) 이에 따라 수득된 하기 화학식 (V)의 아실아세토니트릴 유도체를,

2a) 하이드라진 수화물과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제공하거나,

2b) 트리메틸 오르쏘포르메이트와 반응시켜 하기 화학식 (XIV)의 말로노니트릴 유도체를 제공하고, 이를 하이드라진 수화물과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제공하는 단계; 이후에,

단계 3) 2a) 또는 2b)에 기술된 단계에 따라 수득된, 화학식 (VI)의 화합물(여기서, R¹, R², R³의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음)을 하기 화학식 (VII)의 아실아세트산 에스테르 유도체와 반응시키는 단계; 이후에,

단계 4) 이에 따라 수득된 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 염소화하여 하기 화학식 (IX)의 클로로 유도체를 제공하는 단계; 및

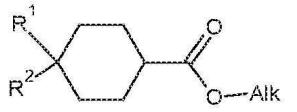
단계 5) 후자(latter)를,

5c) 하기 화학식 (X)의 니페코트산 유도체(nipeptic acid derivative)와 반응시키고, 새로운 치환체를 도입하고/거나 기존 치환체를 개질시키거나 제거함으로써 수득된 화학식 (I)의 유도체 및 제공된 경우에 이의 광학적 대장체(antipode) 또는 라세미체 및/또는 염을 화학식 (I)의 다른 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체

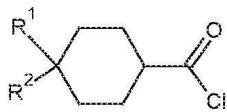
및/또는 염으로 변형시킬 수 있거나,

5d) 하기 화학식 (XI)의 알칼리 염과 반응시키고, 새로운 치환체를 도입하고/거나 기존 치환체를 개질시키거나 제거함으로써 수득된 화학식 (I)의 유도체 및 제공된 경우에 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 화학식 (I)의 다른 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 선택적으로 변형시킬 수 있거나,

5e) 하기 화학식 (XII)의 니페코드산 에스테르 유도체와 반응시켜 하기 화학식 (XIII)의 에스테르 유도체를 제공하고, 마지막으로, 후자를 강염기 또는 산으로 비누화시키고, 새로운 치환체를 도입하고/거나 기존 치환체를 개질시키거나 제거함으로써 수득된 화학식 (I)의 유도체 및 제공된 경우에 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 화학식 (I)의 다른 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염으로 변형시킬 수 있는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:



(II)



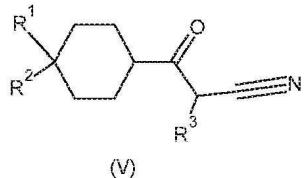
(III)

또는

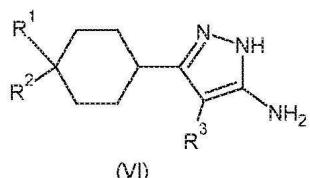
[여기서, R^1 , R^2 의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



[여기서, R^3 의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]

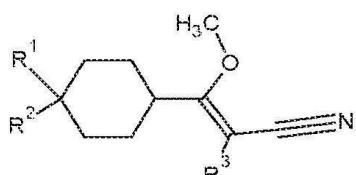


(V)



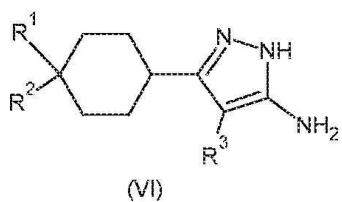
(VI)

[여기서, R^1 , R^2 의 의미는 상기에 기술된 바와 같으며, R^3 은 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬 기임]

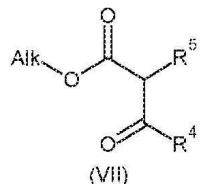


(XIV)

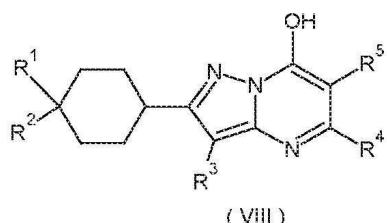
[여기서, R¹, R²의 의미는 상기에 기술된 바와 같으며, R³은 시아노 기임]



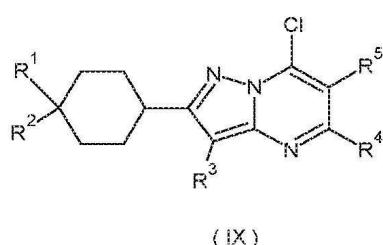
[여기서, R¹, R², 및 R³의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



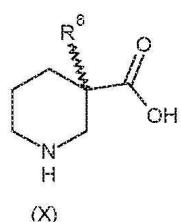
[여기서, R⁴, 및 R⁵의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



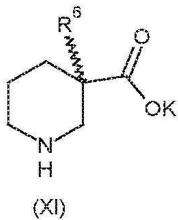
[여기서, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



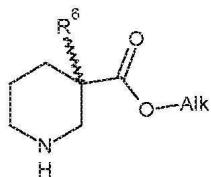
[여기서, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



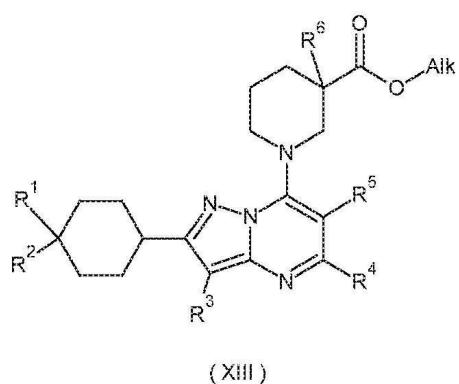
[여기서, R⁶의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



[여기서, R⁶의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



[여기서, R⁶의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



[여기서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같음].

청구항 7

활성 성분으로서 치료학적 유효량의 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물.

청구항 8

치료학적 유효량의 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물, 및 하나 이상의 치료학적 활성 보조제를 포함하는 조합물(combination).

청구항 9

GABA_B 수용체 양성 알로스테릭 조절제 효과를 갖는 약제 조성물을 제조하는 방법으로서, 활성 성분으로서 치료학적 유효량의 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 혼합하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

GABA_B 수용체 양성 알로스테릭 조절제로서 사용하기 위한 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물.

청구항 11

GABA_B 수용체 양성 알로스테릭 조절제 활성과 관련된 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물.

청구항 12

제11항에 따른 용도를 위한, 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물로서, 장애는 정신 장애(예를 들어, 불안, 공황 장애, 외상후 장애, 우울증, 조현병), 신경발달 장애(예를 들어, 자폐증 스펙트럼 장애, 강박 신경증, 취약 X 증후군), 인지 장애, 간질, 경직, 골격근 강직, 척수 손상, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 뇌성 마비, 본태 떨림, 통증(신경성, 내장, 골관절염성), 약물 남용(코카인, 니코틴, 알코올), 비만, 폭식, 천식, 기침, 요실금, 위식도 역류 질병, 일시적 하부식도 팔약근 이완, 과민성 대장 증후군의 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물.

청구항 13

GABA_B 수용체의 양성 알로스테릭 조절을 필요로 하는 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 유효량의, 제1항에서 청구된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 자체를 또는 이를 약제에 일반적으로 적용되는 약제학적으로 허용되는 보조 물질 등과 조합하여, 치료할 포유동물에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 장애가 정신 장애(예를 들어, 불안, 공황 장애, 외상후 장애, 우울증, 조현병), 신경발달 장애(예를 들어, 자폐증 스펙트럼 장애, 강박 신경증, 취약 X 증후군), 인지 장애, 간질, 경직, 골격근 강직, 척수 손상, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 뇌성 마비, 본태 떨림, 통증(신경성, 내장, 골관절염성), 약물 남용(코카인, 니코틴, 알코올), 비만, 폭식, 천식, 기침, 요실금, 위식도 역류 질병, 일시적 하부식도 팔약근 이완, 과민성 대장 증후군의 군으로부터 선택된 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GABA_B로서 역할을 하는 신규한 화학식 (I)의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 화합물을 제조하는 공정에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 선택적으로 둘 이상의 상이한 치료제와 조합하여 이러한 화합물을 포함하는 약제 조성물, 및 GABA_B, 수용체 양성 알로스테릭 메커니즘에 의해 매개되고 조절되는 질병 및 질환을 치료하는 방법에서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 장애의 치료에서 유용한 약제의 제조 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 감마-아미노부티르산(GABA)은 중추신경계에서 주요 억제성 신경전달물질이고, 신경 활성을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 이는 3가지 수용체 시스템, 즉, 관련된 이온성 GABA_A 및 GABA_C 수용체, 및 별도의 대사성 GABA_B 수용체를 통한 이의 작용을 발휘한다[Hill and Bowery, *Nature* 1.981, 290, 149-152]. 후자의 GABA_B, 수용체는

포유류 중추신경계 내에서 상이한 뇌 영역에서 다양한 발현 수준으로 광범위하게 분포되어 있다[Bovery et al, *Neuroscience* 1987, 20, 365-385]. GABA_B 수용체는 시냅스전 및 시냅스후 둘 모두에서 발견되고 신경전달의 미세-조정에서 중요한 역할을 할 수 있다. 대부분의 GABA_B 수용체는 시냅스전 말단의 예지에서 또는 글루타메이트 성 부톤(glutamatergic bouton)에 마주하는 수상돌기 척추(dendritic spine) 상에서, 흥분선 시냅스 둘레에 클러스터링된다[Ulrich and Bettler, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007, 17, 298-303].

[0003]

GABA_B 수용체는 대사성 글루타메이트 수용체(mGluR), 칼슘-감지 수용체, 미각 수용체 및 다수의 희귀 수용체와 함께 G-단백질 결합 수용체(GPCR)의 패밀리 3(C)에 속하며, 이는 mGluR에 대해 가장 높은, 대략 30% 상동성을 나타낸다[Bettler et al, *Physiol. Rev.* 2004, 84, 835-867]. GABA_B 수용체는 2개의 유사하지만 아직 다른 서브유닛, B1 및 B2로 이루어진 헤테로다이머이다. B1 서브유닛은 명백한 생리학적 중요성을 갖는 단지 2가지(B1a 및 B1b)를 갖는 다수의 스플라이스 변이체(splice variant)를 갖는다. 이러한 아이소폼(isoform)은 단지 수용체의 준세포 국소화를 조절하는 2가지 Sushi 모티프를 함유한 이의 세포외 도메인에서만 차이가 난다[Vigot et al, *Neuron* 2006, 50, 589-601; Biermann et al, *J. Neurosci.* 2010, 30, 1385-1394]. B1 서브유닛은 내인성 신경전달물질 리간드 GABA뿐만 아니라 다른 오르쏘스테릭(orthosteric) 효능제(예를 들어, 바클로펜, SKF97541) 및 길항제(예를 들어, 파클로펜, 사클로펜)에 결합한다. B2 서브유닛은 G-단백질 활성화-매개 세포내 신호 전달을 담당하고 알로스테릭(allsteric) 조절제에 결합하는 것으로 여겨진다[Binet et al, *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 29085-29091; Dupuis et al, *Mol Pharmacol* 2006, 70, 2027-2036]. Novartis GABA_B, 양성 알로스테릭 조절제 화합물 CGP7930 및 GS39783에 대한 작용 사이트는 B2 서브유닛의 7개 나선 막관통 도메인(heptahelical transmembrane domain)이며, 다른, 관련되지 않은 양성 알로스테릭 조절제 화학타입(chemotype)에 대한 정확한 결합 사이트는 알려져 있지 않다.

[0004]

GABA_B 수용체의 주요 시냅스 효과는 신경전달물질 방출의 시냅스전 차단(GABA_A 뿐만 아니라 글루타메이트) 및 시냅스후 과분극이다[Gassmann and Bettler, in *Handbook of Contemporary Neuropharmacology* 2007]. 이러한 효과는 시냅스전 칼슘 유입의 억제 및 시냅스후 내측 정류 칼륨(postsynaptic inwardly rectifying potassium; GIRK) 채널의 자극 각각의 결과이다. 이온 채널 기능은 G_i/G₀ 단백질의 β γ 서브유닛의 활성화를 통해 막-구분 방식으로 매개된다. 이러한 것들 이외에, GABA_B 수용체는 또한, 아데닐레이트 시클라아제를 억제하고 시냅스 소포의 모집을 지연시키는 동일한 G-단백질의 서브유닛을 통한 신호이다[Chalifoux and Carter, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011, 21, 339-442]. 이러한 빠른 세포 이벤트 이외에, GABA_B 수용체는 또한, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제를 포함하는 세포질 키나아제를 조절하고, 이에 의해, 장기적으로 시냅스 가소성에 영향을 미친다.

[0005]

행동 수준에서 GABA_B 수용체의 생리학적 유의성을 더 잘 이해하기 위하여, 녹아웃 마우스는 B1, B1a, B1b 및 B2 서브유닛에서 선택적으로 돌연변이로 생성되었다. B1 서브유닛이 없는 마우스는 탐험-유사 상황(낮-밤 박스, 계단 검정)에서 증가된 불안, 증가된 통증, 자발적 발작, 통각 과민증, 과운동, 및 기억 손상을 나타내었다[Schuler et al, *Neuron* 2001, 31, 47-58]. GABA_{B2} 서브유닛을 발현시키지 못하는 마우스는 B1 서브유닛 녹아웃과 유사하게 행동하며, 이러한 동물은 과불안적이고, 자발적 발작 활성, 통각 과민증, 과운동, 및 기억 손상을 나타낸다[Mombereau et al, *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 497, 119-120; Mombereau et al, *Neuroreport* 2005, 16, 307-310; Gassmann et al, *J. Neurosci.* 2004, 24, 6086-6097]. 상술한 것을 기초로 하여, GABA_B 수용체 시스템은 명시적 행동의 다양한 양태에 대한 결과로 신경 흥분성의 조절에서 일반적인 역할을 하는 것으로 보인다.

[0006]

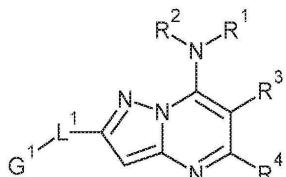
유일하게 승인되고 상용화된 선택적 GABA_B 수용체 리간드는 오르쏘스테릭 효능제 라세믹 바클로펜이다. 바클로펜은 뇌성 마비, 다발성 경화증, 및 척수 손상과 관련된 경직을 감소시키기 위해 사용되는 중축적으로 작용하는 근육 이완제로서 승인되었다. 이러한 적용 이외에, 바클로펜은 천식, 통증, 비만, 폭식, 약물 및 알코올 남용, 불안, 외상후 스트레스 장애, 기침, 염증, 위식도 역류 및 요실금을 포함하는 질환을 치료하는 데 가능한 치료 이점을 가질 수 있다[예를 들어, Breslow et al, *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 353-356; Drake et al, *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 1177-1181; Leggio et al, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2010, 9, 33-44]. 바클로펜이 다수의 치료 적응증에서 유리한 가능성을 갖지만, 불행하게도, 이는 또한, 불량한 혈액-뇌-장벽 침투, 좁은 치료 윈도우, 수용체 둔감화, 주요 효과에 대한 내성의 발달, 및 사용의 종료 시에 철회를 포함하는 소정 범위의 원치 않는 성질을 갖는다[Vacher and Bettler, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003, 2, 248-259; Ross et al, *Neurocrit. Care* 2011, 14, 103-108, Keegan et al, *Neuropharmacology* 2015, 95, 492-

502].

[0007] 알로스테릭 조절은 오르쏘스테릭 리간드의 원치 않는 성질 없이 GPCR을 선택적으로 자극시키는 대안적인 방식이다[Conn et al, *Nat Rev* 2009, 8, 41-54; Wang et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 331, 340-348]. 알로스테릭 조절제는 내인성(오르쏘스테릭) 리간드의 결합 사이트와는 상이하고, 효능제가 또한 주로 수용체에 결합되는 경우에 효과적인 사이트에서 수용체에 결합한다. 이는 효능의 시간적 및 공간적 패턴에 영향을 미치는데, 이는 또한, 유기체가 알로스테릭 자극을 제공하는 행동 및 적응 반응에 영향을 미친다. 오르쏘스테릭 효능과는 상반되게, 타겟의 알로스테릭 조절은 낮은 부작용, 둔감화 및 내성의 발달을 나타낼 것으로 예상된다. 실제로, 임상전 모델에서 GABA_B 수용체 양성 알로스테릭 조절제 GS39783의 경우에, 이러한 화합물이 바람직한 부작용 프로파일을 가질 수 있으며[Cryan et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 310, 952-963], 수용체의 둔감화(desensitization)가 방지될 수 있으며[Gj oni and Urwyler, *Neuropharmacology* 2008, 55: 1293-1299], 장기 투여(chronic administration) 시에 내성이 나타나지 않을 수 있다는 것[Mombereau et al, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29, 1050-1062]이 나타났다. 이러한 결과는, GABA_B 수용체의 양성 알로스테릭 조절제가 바클로펜과 같은 오르쏘스테릭 리간드의 원치 않는 성질 없이 유용한 신규한 화학적 독립체일 수 있음을 시사한다.

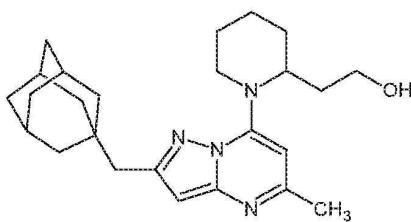
[0008] 여러 특허 및 특허 출원에는 상이한 화학적 구조를 갖는 양성 알로스테릭 GABA_B 조절제가 기술되어 있다. GABA_B 수용체의 양성 알로스테릭 조절제로서의 피리미딘 유도체는 WO 2005/094828호 및 WO 2006/136442호에 개시되어 있다. GABA_B 수용체의 양성 알로스테릭 조절제로서의 티에노[3,2-b]피리미딘 및 [1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘 유도체는 WO 2015/056771(US 2015/0111876)호에 개시되어 있다.

[0009] Faghah 등에 의한 최신 특허 출원(US 2016/0304527 A1)호에는 [³⁵S]GTPγS 결합에 의해 측정된 GABA_B 수용체에서 시험관내 양성 알로스테릭 활성을 갖는 피라졸로 피리미딘이 기술되어 있다.



[0010]

[0011] Faghah 등의 문헌에서, 높은 마이크로몰의 결합 역가를 갖는 단지 하나의 지환족-치환된 화합물이 나타나 있으며(실시예 7-1), 다른 예시된 화합물은 아릴-치환되고, 단지 마이크로 또는 마이크로몰 이하의 결합 역가를 나타낸다. 예상치 못하게, 본 발명자는 본 발명에서, 사이클로헥실 모이어티를 갖는 화합물이 유사한 겹정 패러다임에서 측정된 나노 또는 나노몰 이하의 역가를 나타낸다는 것을 발견하였다.

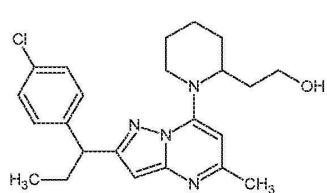
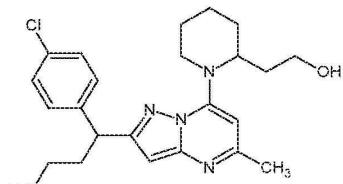


실시예 7-1

EC₅₀ 1.08 μM

[0012]

[0013] Faghah 등의 발명에는 3개 또는 4개의 탄소 원자(L1)를 포함하는 링커의 도입이 시험관내 역가를 증가시킨다는 것이 기술되어 있다. 1개 또는 2개의 탄소 원자를 포함하는 링커를 갖는 대부분의 예시된 아릴-치환된 화합물은 단지 마이크로 또는 마이크로몰 이하의 결합 역가를 나타낸다(실시예 1-1). 그러나, 단지, 3개 또는 4개의 탄소 원자를 포함하는 링커를 함유한 예시된 화합물(실시예 3-1; 실시예 5-1)은 나노몰의 역가에 도달한다. 예상치 못하게, 본 발명자는 본 발명에서 임의의 링커가 없는 화합물이 나노 또는 나노몰 이하의 역가를 나타낸다는 것을 발견하였다.

 EC_{50} : 8 nM EC_{50} : 3 nM

[0014]

Faghih 등이 문헌에서 아제티딘 카르복실산(실시예 8-10) 또는 니페코트산 아미드(실시예 1-19) 모이어티를 함유한 예시된 화합물은 단지 높은 마이크로몰의 역가를 나타낸다. 예상치 못하게, 본 발명자는 본 발명에서, 단순 니페코트산 모이어티를 지닌 화합물이 나노 또는 나노몰 이하의 역가를 나타낸다는 것을 발견하였다. 이러한 화합물은 산성 니페코트산 모이어티를 지님에도 불구하고, 대사적으로 안정하고 뇌 내로 예상치 못하게 침투한다(약물 분자의 뇌 침투 원리는 문헌[Kerns et al. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods Chapter: Blood-Brain Barrier pages 122-136 "Figure 10, 12: Acids poorly penetrate the BBB (Blood Brain Barrier) (CNS-)"]에 요약된다).

[0016]

상기에 기술된 시험관내 장점은 본 발명의 선택된 화합물이 자폐증 스펙트럼 장애의 코어 증상을 요약해서 말하는 태아기 벨프로에이트 질병 모델(prenatal valproate disease model)에서 큰 행동 장점을 갖는다는 예상치 못하는 발견에 의해 더욱 강화된다. 이에 따라, 본 발명자는 이러한 화합물이 인간에서 자폐증 스펙트럼 장애의 코어 증상의 치료를 위한 치료 가능성성을 가짐을 나타낸다.

발명의 내용

[0017]

본 발명은 사이클로헥실-피라졸로-피리미딘 골격을 갖는 니페코트산 유도체를 개시한다. 본 발명자는 이러한 화합물이 주로 나노몰 역가를 나타내고, 특정 경우에, 심지어 나노몰 이하의 역가 범위에 도달한다는 것을 발견하였다. 이러한 화합물은 산성 니페코트산 모이어티를 지님에도 불구하고, 대사적으로 안정하고, 뇌 내로 예상치 못하게 침투한다(약물 분자의 뇌 침투 원리는 문헌[Kems et al. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods Chapter: Blood-Brain Barrier pages 122-136]에 요약되어 있다). 피라졸로-피리미딘 코어와 첨부된 사이클로헥실 고리 사이에 탄소 링커를 가지지 않은 이러한 화합물은 나노몰 역가를 나타낸다. 피라졸로-피리미딘 골격의 위치 6에서 알킬 치환체(US20160304527호에서 R3)가 시험관내 역가를 적어도 100배 증가시킨다는 것이 예상치 못하게 확인되었다. 본 발명의 화합물은 생체내 검정에서 낮은 경구 투여량(1 mg/kg)에서 큰 효과 크기(80 내지 100%에 도달함)를 나타낸다.

[0018]

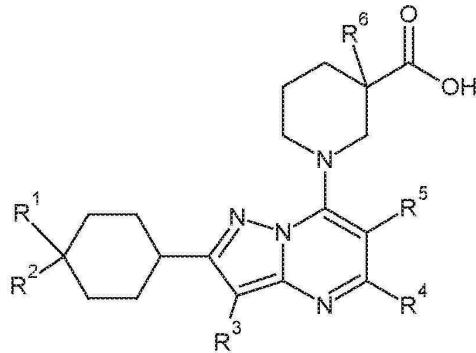
본 발명자는 정신, 신경발달, 신경 및 다른 중추신경계 장애뿐만 아니라 $GABA_B$ 수용체의 자극이 치료 이점을 제공할 수 있는 말초 질환의 치료에서 독특한 역할을 제공하는 $GABA_B$ 수용체에 대한 높은 친화력을 갖는 한 부류의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체를 확인하였다.

[0019]

본 발명자는 뇌 침투제인 신규한 화합물을 확인하였다. 본 발명은 $GABA_B$ 수용체 양성 알로스테릭 조절제인 화합물, 및 이의 합성에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 정신, 신경발달, 신경 및 다른 중추신경계 장애의 치료뿐만 아니라, $GABA_B$ 수용체의 자극이 치료 이점을 제공할 수 있는 말초 질환의 치료를 위해 유용하다.

[0020]

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:



[0021]

상기 식에서,

[0023]

 R^1 및 R^2 는 독립적으로, 수소, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

[0024]

 R^3 은 수소, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 시아노 기이며;

[0025]

 R^4 는 C_{1-6} 알킬이며;

[0026]

 R^5 는 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬; C_{3-5} 사이클로알킬 C_{1-6} 알킬, 디알킬아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬티오 기, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐 C_{1-6} 알킬, 테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로파라닐 C_{1-6} 알킬이거나;

[0027]

 R^4 및 R^5 는 함께, 하나 이상의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬카르보닐에 의해 치환되거나 비치환된 3원 내지 7원 포화된 고리를 형성하며, 여기서, 고리의 구성원은 탄소, 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0028]

 R^6 은 수소, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬, 하이드록실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 아미노 기이다.

[0029]

본 발명은 또한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물을 함유한 약제 조성물에 관한 것이다.

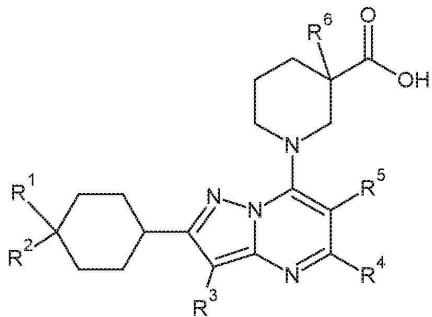
[0030]

또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 광학적 대장체(optical antipode) 또는 라세미체 및/또는 염의 합성, 및 이를 포함하는 약제 조성물, 및 이러한 화합물을 함유한 약제의 약제학적 제조, 뿐만 아니라, 이러한 화합물로 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 그 자체로 또는 약제로서 유효량의 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을, 정신, 신경발달, 신경 및 다른 중추신경계 장애뿐만 아니라 GABA_B 수용체의 자극이 치료 이점을 제공할 수 있는 말초 질환으로 고통 당하는 인간을 포함하는 치료받는 포유동물에 투여하는 것을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031]

본 발명은 하기 화학식 (I)의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 생물학적 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:



[0032]

상기 식에서,

[0034]

 R^1 및 R^2 는 독립적으로, 수소, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

[0035]

 R^3 은 수소, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 시아노 기이며;

[0036]

 R^4 는 C_{1-6} 알킬이며;

[0037]

 R^5 는 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬; C_{3-5} 사이클로알킬 C_{1-6} 알킬, 디알킬아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬티오 기, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐 C_{1-6} 알킬, 테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로파라닐 C_{1-6} 알킬이거나;

[0038]

 R^4 및 R^5 는 함께, 하나 이상의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬카르보닐에 의해 치환되거나 비치환된 3원 내지 7원 포화된 고리를 형성하며, 여기서, 고리의 구성원은 탄소, 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0039]

 R^6 은 수소, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬, 하이드록실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 아미노 기이다. 본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소, 및 요오드를 지칭한다.

[0040]

본원에서 사용되는 용어 " C_{1-6} 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 노르말 및 이소프로필 및 상이한 부틸 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기를 지칭한다.

[0041]

본원에서 사용되는 용어 " C_3-C_5 사이클로알킬"은 각각 3 내지 5개의 탄소의 카르보시클릭 기; 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 및 사이클로펜틸을 지칭한다.

[0042]

본원에서 사용되는 용어 " C_1-C_6 알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, i-프로포시, 및 t-부톡시를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 산소를 통해 결합된 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기를 지칭한다.

[0043]

본원에서 사용되는 용어 " C_{1-6} 알킬티오"는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, i-프로필티오, 및 t-부틸티오를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 황 원자를 통해 결합된 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기를 지칭한다.

[0044]

본원에서 사용되는 용어 "포유동물"은 인간을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 클래스(class) "포유류"의 임의의 구성원을 지칭한다.

[0045]

용어 "염(salt)"은 적합한 유기 또는 무기 염기와 산을 반응시킴으로써 일반적으로 제조되는 본 발명의 화합물의 비독성 염기 부가염을 의미한다.

[0046]

본 발명의 범위 내에, 하나의 타입을 초과하는 이성질성을 나타내는 화합물 및 이의 하나 이상의 혼합물을 포함

하는, 모든 입체이성질체, 기하 이성질체 및 토토머 형태의 화학식 (I)의 화합물이 포함된다.

- [0047] 개개 거울상 이성질체의 제조/분리를 위한 일반적인 기술은 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography; HPLC)를 이용하여 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다.

[0048] 용어 "약제학적으로 허용되는(pharmaceutically acceptable)"은 약제 조성물을 제조하는 데 유용하고 일반적으로 안전하고 비독성이고 생물학적으로 또는 달리 요망되지 않는 구성성분을 기술하고, 인간 제약 용도뿐만 아니라 수의학 용도를 위해 허용되는 것을 포함한다.

[0049] 용어 "약제 조성물"은 본 발명의 화합물과 다른 화학 성분, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예를 들어, 희석제 또는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제 조성물은 대상체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다.

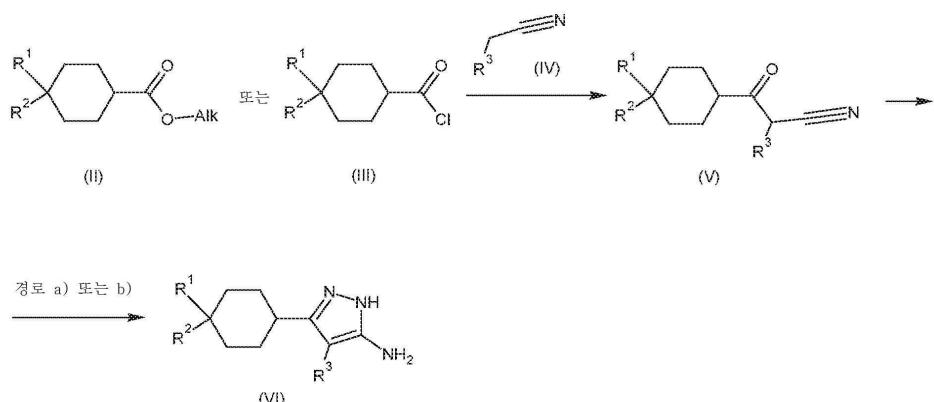
[0050] 용어 "부형제"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 도입을 용이하게 하는 화학적 화합물을 규정한다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 GABA_B 수용체 양성 알로스테릭 메커니즘에 의해 매개되고 조절된 질병 및 질환과 관련된 증상을 감소시키거나, 완화시키거나, 제거하기 위한 효과적인 치료법을 이용하는 것을 의미한다.

[0052] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 합성이 제공된다.

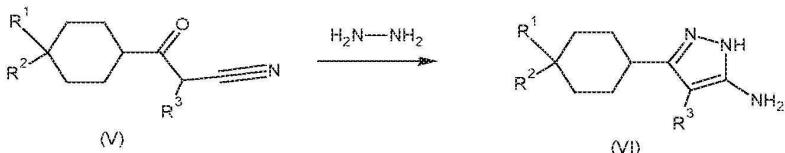
[0053] 본 발명에 따른 화합물은 하기에 기술되는 합성 경로 및 반응식에 따라 합성되었다.

[0054] 이에 따라, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 하기 경로들 중 하나에 의해 합성될 수 있다:



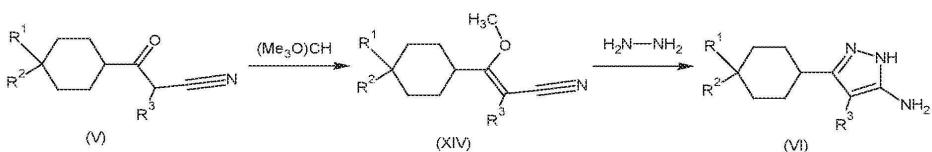
- [0055]

경로 a):

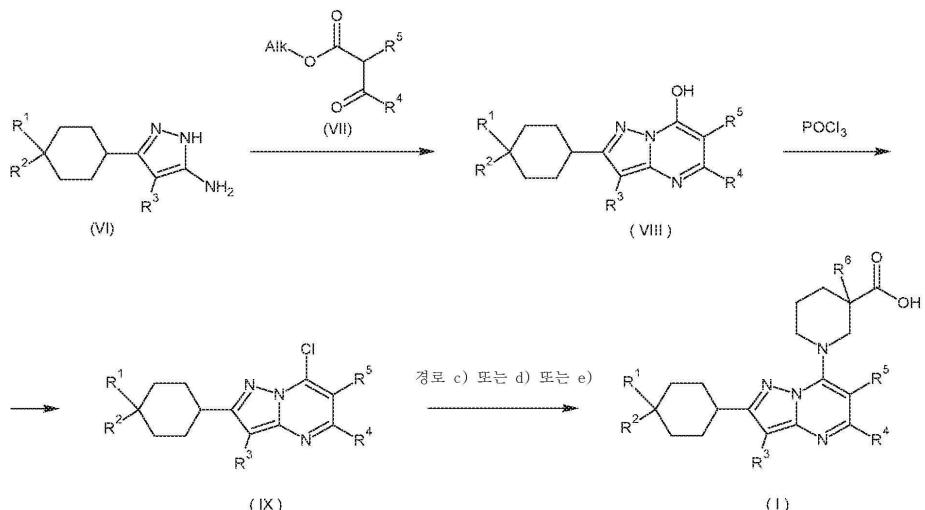


- [0057]

경로 b):

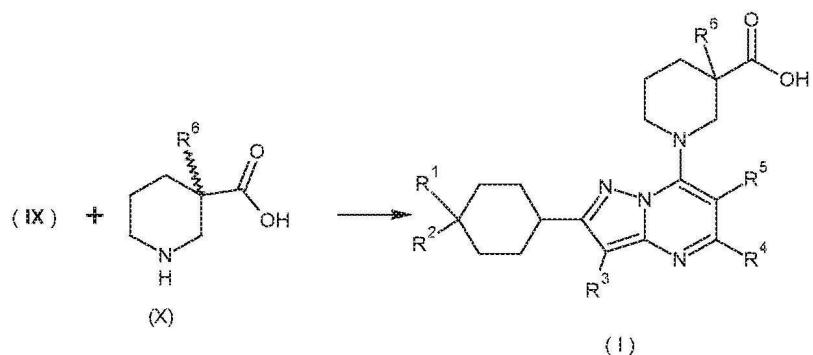


- [0059]



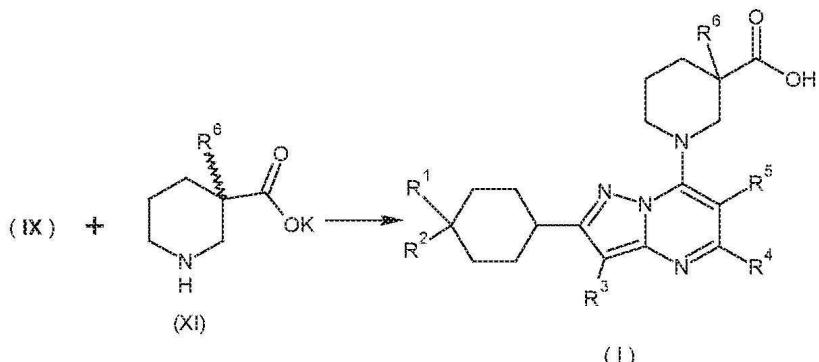
[0060]

경로 c):



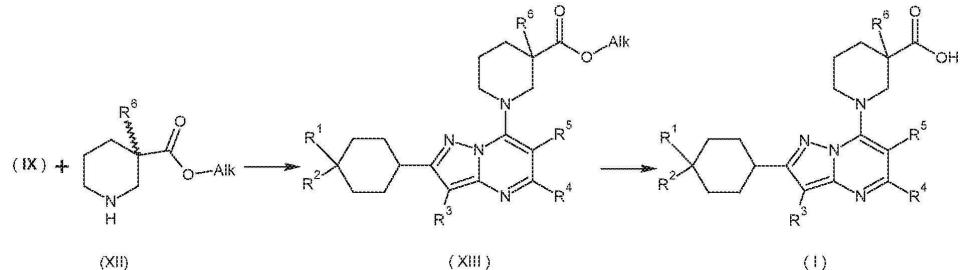
[0062]

경로 d):



[0064]

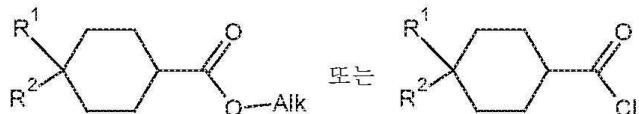
경로 e):



[0066]

단계 1) 하기 화학식 (II)의 카르복실산 에스테르 유도체 또는 하기 화학식 (III)의 카르복실산 클로라이드 유

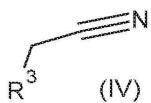
도체를 하기 화학식 (IV)의 아세토니트릴 유도체와 반응시키는 단계:



(II)

(III)

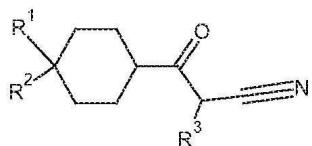
[0068]



[0069]

[상기 식에서, R¹, R² 및 R³의 의미는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에 기술된 바와 같다];

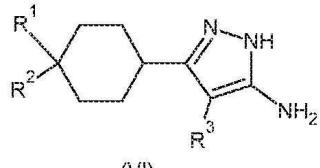
단계 2) 이후에, 이에 따라 수득된 하기 화학식 (V)의 아실 아세토니트릴 유도체를,



(V)

[0072]

2a) 하이드라진 수화물과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제공하거나:

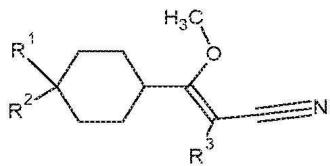


[0074]

[상기 식에서, R¹, R²의 의미는 상기에 기술된 바와 같으며, R³은 수소, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬 기임];

[0076]

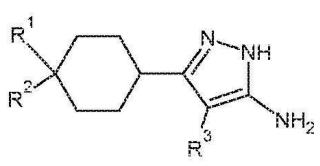
2b) 트리메틸 오르쏘포르메이트와 반응시켜 하기 화학식 (XIV)의 말로노니트릴 유도체를 제공하고, 이를 하이드라진 수화물과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제공하는 단계:



(XIV)

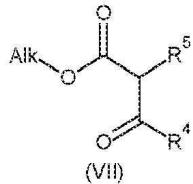
[0077]

[상기 식에서, R¹, R²의 의미는 상기에 기술된 바와 같으며, R³은 시아노기 임]



[0079]

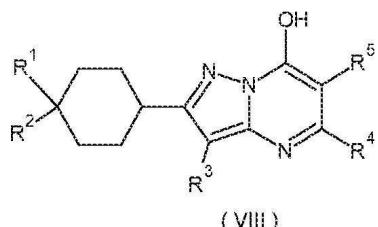
[0080] 단계 3) 이후에, 2a) 또는 2b)에 기술된 단계에 따라 수득된, 화학식 (VI)의 화합물(여기서, R¹, R², R³의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음)을 하기 화학식 (VII)의 아실아세트산 에스테르 유도체와 반응시키는 단계:



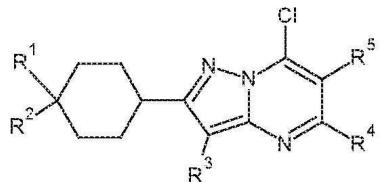
[0081]

[0082] [상기 식에서, R⁴ 및 R⁵의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음];

[0083] 단계 4) 이후에, 이에 따라 수득된 화학식 (VIII)의 화합물을 염소화하여 하기 화학식 (IX)의 클로로 유도체를 제공하는 단계: 및



[0084]

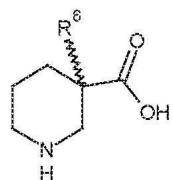


[0085]

[0086] [상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음]

[0087] 단계 5) 후자를,

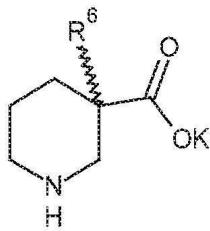
[0088] 5c) 하기 화학식 (X)의 니페코트산 유도체와 반응시키고, 새로운 치환체를 도입하고/거나 기존 치환체를 개질시키거나 제거함으로써 수득된 화학식 (I)의 유도체 및 제공된 경우에 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 화학식 (I)의 다른 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염으로 변형시킬 수 있거나



[0089]

[0090] [상기 식에서, R⁶의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음];

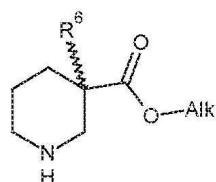
[0091] 5d) 하기 화학식 (XI)의 알칼리 염과 반응시키고, 새로운 치환체를 도입하고/거나 기존 치환체를 개질시키거나 제거함으로써 수득된 화학식 (I)의 유도체 및 제공된 경우에 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 화학식 (I)의 다른 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 선택적으로 변형시킬 수 있거나



[0092] (XI)

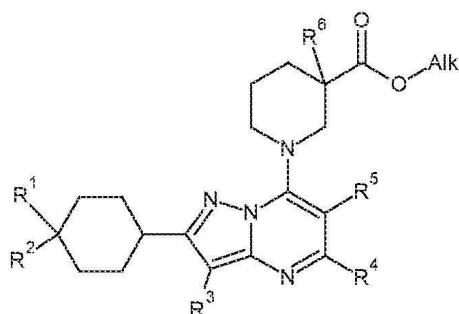
[상기 식에서, R⁶의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음];

[0094] 5e) 하기 화학식 (XII)의 니페코트산 에스테르 유도체와 반응시켜 하기 화학식 (XIII)의 에스테르 유도체를 제공하고, 마지막으로, 후자를 강염기 또는 산으로 비누화시키고, 새로운 치환체를 도입하고/거나 기존 치환체를 개질시키거나 제거함으로써 수득된 화학식 (I)의 유도체 및 제공된 경우에 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 화학식 (I)의 다른 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염으로 변형시킬 수 있는 단계:



[0095] (XII)

[상기 식에서, R⁶의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음]



(XIII)

[0098] [상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶의 의미는 화학식 (I)에 대해 상기에 기술된 바와 같음].

[0099] 아실아세토니트릴 유도체 (V)의 합성은 상이한 경로에 의해 수행될 수 있다:

[0100] 경로 a):

[0101] a) 화학식 (II)의 카르복실산 에스테르 유도체와 화학식 (IV)의 아세토니트릴 유도체의 반응은 바람직하게, 적절한 용매, 예를 들어, 테트라하이드로푸란에서, 바람직하게, 강염기 예를 들어, n-부틸리튬, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재 하에서 수행된다. 반응은 -78°C 내지 실온 범위의 온도에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 16시간이다. 이러한 반응 이후에, 박막 크로마토그래피가 수행된다. 반응은 물 및 염산(pH 약 2 내지 3) 또는 암모늄 클라로라이드 포화용액의 첨가에 의해 켄칭된다. 생성물 (V)는 적절한 유기 용매로의 추출에 의해 또는 여과에 의해 분리되고, 이후에 유기 용매를 제거한다.

[0102] b) 화학식 (III)의 카르복실산 클로라이드 유도체의 화학식 (IV)의 아세토니트릴 유도체과의 반응은 바람직하게, 적절한 용매, 예를 들어, 테트라하이드로푸란에서, 바람직하게, 강염기, 예를 들어, n-부틸리튬, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재 하에서 수행된다. 이러한 반응은 -78°C 내지 실온 범위의 온도에서 수행

된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 16시간이다. 이러한 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 반응은 물 및 염산(pH 약 2 내지 3) 또는 암모늄 클로라이드 포화용액의 첨가에 의해 켄칭된다. 생성물 (V)는 적합한 유기 용매로의 추출에 의해 또는 여과에 의해 분리되며, 그 후에, 유기 용매를 제거한다.

[0103] 하이드라진 수화물로의 화학식 (V)의 아실 니트릴 유도체의 화학식 (VI)의 피라졸 유도체로의 고리축합은 바람직하게, 적합한 용매, 예를 들어, 에탄올에서 수행된다. 이러한 반응은 바람직하게, 용매의 비등점에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 6시간이다. 이러한 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 반응 혼합물의 워크업은 하기 경로에 의해 수행될 수 있다:

[0104] a) 반응 혼합물은 물로 희석되며, 생성물은 적합한 유기 용매로의 여과 또는 추출에 의해 분리되고, 제공된 경우에, 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다.

[0105] b) 반응 혼합물은 진공 중에서 증발되며, 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용된다.

[0106] 경로 b):

[0107] 화학식 (III)의 카르복실산 클로라이드 유도체의 말로노니트릴과의 반응은 바람직하게, 적합한 용매, 예를 들어, 테트라하이드로푸란에서, 바람직하게, 염기, 예를 들어, 트리에틸아민의 존재 하에서 수행된다. 이러한 반응은 0°C 내지 실온 범위의 온도에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 16시간이다. 이러한 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 반응은 물의 첨가에 의해 켄칭된다. 생성물 (V)는 적합한 유기 용매로의 추출에 의해 분리된다.

[0108] 화학식 (V)의 아실 말로노니트릴 유도체의 트리메틸 오르쏘포르메이트로의 O-메틸화는 바람직하게, 비등점에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 16시간이다. 이러한 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 생성물 (XIV)는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다.

[0109] 하이드라진 수화물로의 화학식 (XIV)의 O-메틸화된 아실니트릴 유도체의 화학식 (VI)의 피라졸 유도체로의 고리축합은 바람직하게, 적합한 용매, 예를 들어, 에탄올에서 수행된다. 이러한 반응은 바람직하게, 실온에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 6시간이다. 이러한 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 반응 혼합물은 물로 희석되며, 생성물은 적합한 유기 용매로의 추출에 의해 분리된다.

[0110] 화학식 (IV)의 1H-피라졸-5-아민 유도체의 화학식 (VII)의 아실아세트산 에스테르 유도체로의 고리축합 반응은 바람직하게, 딘-스탁 물 분리기(Dean-Stark water separator)를 이용하여, 적합한 용매, 예를 들어, 톨루엔에서 촉매량의 p-톨루엔설폰산의 첨가에 의해 수행된다. 이러한 반응은 바람직하게, 용매의 비등점에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 16시간이다. 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 생성물 (VIII)은 여과에 의해 분리된다.

[0111] 화학식 (VIII)의 피라졸로[1,5-a]페리미딘 유도체의 염소화는 트리에틸 아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 첨가에 의해 적합한 염소화제, 예를 들어, 인 옥시클로라이드를 사용하여, 적합한 용매, 예를 들어, 톤루엔에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게, 용매의 비등점에서 수행된다. 필수적인 반응 시간은 24 내지 48시간이다. 이러한 반응 이후에, 박막 크로마토그래피가 수행된다. 반응 혼합물은 나트륨 하이드로겐 카르보네이트 및 파쇄된 얼음 내에 붓는다. 분해된 반응 혼합물은 여과되며, 생성물은 적합한 유기 용매로의 추출에 의해 여액으로부터 분리되고, 제공된 경우에, 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다. 컬럼 크로마토그래피는 흡착제로서 Kieselgel 60 및 용리액으로서 상이한 용매 시스템, 예를 들어, n-헥산/에틸 아세테이트, 톤루엔/메탄올, 클로로포름/메탄올 또는 톤루엔/아세톤을 사용하여 정상(normal phase)으로 수행된다.

[0112] 화학식 (X) 또는 (XII)의 니페코트산 유도체의 화학식 (IX)의 클로로 유도체로의 N-아릴화 반응은 적합한 용매, 예를 들어, 디메틸포름아미드, 디메틸설플록사이드, N-메틸-피롤리돈에서 수행된다. 이러한 반응은 바람직하게, 80°C 내지 140°C에서 수행된다. 화학식 (X) 또는 (XII)의 적합한 아민은 염기로서 또는 무기산과 함께 형성된 염으로서, 염기, 예를 들어, 아민의 유리화를 위해 요구되거나 무기 염기, 예를 들어, 화학식 (XI)의 칼륨 염으로 형성된, 세슘 카르보네이트 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 하에서, 이에 따라 수득된 용액에 첨가된다. 이러한 반응 이후에 박막 크로마토그래피가 수행된다. 필수적인 반응 시간은 3 내지 20시간이다. 반응 혼합물의 워크업(work-up)은 상이한 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0113] N-아릴화된 생성물이 화학식 (I)의 산 유도체이고 반응 혼합물이 혼탁액일 때, 무기 염은 여과되며, 여액은 물로 희석되고, 아세트산으로 산성화된다. 생성물은 적합한 유기 용매로의 여과 또는 추출에 의해 분리되고, 제공된 경우에, 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다. 반응 혼합물이 용액인 경우에, 이는 물로 희석

되고, 아세트산으로 산성화된다. 생성물은 적합한 유기 용매로의 여과 또는 추출에 의해 분리되고, 제공된 경우에, 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다.

[0114] N-아릴화된 생성물이 화학식 (XIII)의 에스테르 유도체일 때, 반응 혼합물은 진공 중에서 증발된다. 생성물은 적합한 유기 용매로의 결정화 또는 추출에 의해 분리되고, 제공된 경우에, 재결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다.

[0115] 화학식 (XIII)의 카르복실산 에스테르 유도체의 화학식 (I)의 카르복실산 유도체로의 가수분해는 적절한 무기 강염기, 예를 들어, 리튬 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드로, 또는 적절한 무기 강산, 예를 들어, 염산으로 수행될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게, 실온 내지 100°C에서 수행된다. 이러한 반응 이후에, 박막 크로마토그래피가 수행된다. 필수적인 반응 시간은 1 내지 20시간이다. 반응 혼합물은 물로 희석되고, 아세트산으로 산성화된다. 생성물은 적합한 유기 용매로의 여과 또는 추출에 의해 분리되고, 제공된 경우에, 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다. 생성물의 구조는 NMR 및 질량 분석법에 의해 결정된다.

[0116] 대부분의 화학식 (X) 및 (XII)의 니페코트산 유도체는 상업적으로 입수 가능하거나 상이한 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 일부 신규한 화학식 (XII)의 니페코트산 유도체의 합성은 중간체 색션에 기술되어 있다.

[0117] 본 발명의 화합물 및 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염은 그 자체로 또는 적합하게 약제 조성물의 형태로 사용될 수 있다.

[0118] 본 발명은 또한, GABA_B 수용체 양성 알로스테릭 조절제 활성과 관련된 특정 장애의 치료의 치료를 위한 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 함유한 약제 조성물에 관한 것이다.

[0119] 본 화합물은 둘 이상의 상이한 치료제(예를 들어, 가장 바람직하게, 항정신병약 및 정신자극제; 및 바람직하게, 항우울제, 항불안제, 혈압강하제, 항경련제, 진정제, 및 마취제)와 함께 대상체에 동시 투여될 수 있다.

[0120] 적합한 투여 경로는 예를 들어, 경구, 직장, 경점막, 경피 또는 장관 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 척수내 주사뿐만 아니라 관절내, 척추강내, 직접 뇌실내, 복강내, 비강내, 또는 안구내 주사 및 점안액을 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있다.

[0121] 대안적으로, 예를 들어, 종종, 테롯 또는 지속 방출 제형으로, 신장 또는 심장 부위에 직접적으로 화합물의 주사를 통해, 전신 방식보다 오히려 국소적으로 화합물이 투여될 수 있다. 또한, 타겟화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들어, 조직-특이적 항체로 코팅된 리포좀으로 약물이 투여될 수 있다. 리포좀은 기관에 의해 선택적으로 타겟화되고 섭취될 것이다.

[0122] 약제 조성물은 다양한 경로 및 투약 형태를 통해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단일 또는 다중 용량으로, 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여될 수 있다. 치료 효과를 발휘하기 위해 요구되는 투여량은 넓은 한계 내에서 달라질 수 있고, 질병의 단계, 치료되는 환자의 상태 및 체중뿐만 아니라 활성 성분에 대한 환자의 민감성, 투여 경로 및 일일 치료 일수에 따라, 각각 특정 경우에 개별 요건에 적합하게 될 것이다.

[0123] 단순 투여를 위하여, 약제 조성물이 1회, 또는 이의 몇 배수 또는 1/2, 1/3, 또는 1/4 부분으로 투여되는 양의 활성 성분을 함유한 투약 단위를 포함한다. 이러한 투약 단위는 예를 들어 정제이며, 이는 요망되는 양의 활성 성분을 정확하게 투여하기 위해 정제의 1/2 또는 1/4를 촉진시키는 그루브(groove)로 분밀화될 수 있다.

[0124] 본 발명에 따른 활성 성분을 함유한 약제 조성물은 대개 단일 투약 단위에서 0.01 내지 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 물론, 일부 조성물에서 활성 성분의 양이 상기에서 규정된 상한치 또는 하한치를 초과하는 것이 가능하다.

[0125] 본 발명의 다른 양태로서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 광학적 대장체 또는 라세미체 및/또는 염을 함유한 약제의 약제학적 제조가 제공된다.

[0126] 본 발명의 약제 조성물은 상이한 약제학적 투약 형태, 예를 들어, 비체한적으로, 고체 경구 투약 형태, 예를 들어, 정제(예를 들어, 협축, 설하, 발포제, 츄어블, 구강용해, 냉동 건조된), 캡슐, 로젠지, 패스틸(pastille), 환제, 구강용해 필름, 과립, 분말; 액체 경구 투약 형태, 예를 들어, 용액, 에멀젼제, 혼탁액, 시럽, 엘릭시르, 경구 드롭(oral drop); 비경구 투약 형태, 예를 들어, 정맥내 주사, 근육내 주사, 피하 주사; 다른 투약 형태, 예를 들어, 점안액, 반고체 안구 제조물, 경피 투약 형태, 좌제, 직장 캡슐, 직장 용액, 에멀젼 및 혼탁액, 등

으로서 제형화될 수 있다.

[0127] 일 구현예에서, 본 발명은 소아 사용을 위해 상세하게 의도된 약제학적 투약 형태, 예를 들어, 비제한적으로, 용액, 시럽, 엘리시르, 혼탁액, 혼탁액으로서 구성하기 위한 분말, 분산 가능한 또는 발포 정제, 츄어블 정제, 경구 붕해 정제, 정제 또는 코팅된 정제, 스프링클 경구 분말 또는 과립, 캡슐에 관행 것이다.

[0128] 본 발명의 약제 조성물은 예를 들어, 보편적인 혼합, 용해, 에멀젼화, 혼탁화, 트랩화(entraping), 냉동-건조, 압출, 라미네이팅, 필름-캐스팅, 과립화, 그라인딩, 캡슐화, 당의정-제조 또는 정제화 공정에 의해 그 자체가 공지된 방식으로 제조될 수 있다.

[0129] 이에 따라, 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제조물로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 보편적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존적이다. 임의의 널리 공지된 기술, 담체, 및 부형제는 당해 분야에서 적합하고 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0130] 투약 형태의 침투를 위한 적합한 부형제는 하기 카테고리, 예를 들어, 비제한적으로, 정제 및 캡슐 충전제, 정제 및 캡슐 결합제, 변형된 방출제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 감미제, 맛-차폐제, 착향제, 코팅제, 계면활성제, 항산화제, 완충제, 착화제, 에멀젼화제, 동결건조 보조제, 미세캡슐화제, 연고 베이스, 침투 인핸서, 가용화제, 용매, 좌제 베이스, 혼탁화제로부터 선택될 수 있다.

[0131] 일 구현예에서, 본 발명은 비제한적으로, 친수성 폴리머, 핫멜트 압출 부형제, 계면활성제, 완충제, 착화제, 에멀젼화제, 동결건조 보조제, 초붕해제, 미세캡슐화제, 침투 인핸서, 가용화제, 보조용매, 혼탁제와 같은, 활성 성분(들)의 용해도, 용해, 침투, 흡수 또는 생체이용률을 개선시킬 수 있는 특정 부형제의 사용에 관한 것이다.

[0132] 상술된 구성성분 및 상이한 제조 경로는 단지 대표적인 것이다. 당해 분야에 널리 공지된 다른 물질뿐만 아니라 가공 기술, 등이 또한 사용될 수 있다.

[0133] 본 화합물은 정신, 신경발달, 신경 및 다른 중추신경계 장애뿐만 아니라 GABA_B 수용체의 자극이 치료 이점을 제공할 수 있는 말초 질환의 치료에서 효과적이다.

생물학적 활성

랫트 괴질막에서의 시험관내 [³⁵S]GTPγS 결합 검정

[0136] 새로이 수화된 뱃트 뇌의 괴질을 얼음-냉각된 표면 상에서 해부하고, 50 mM Tris, 5 mM MgCl₂ 및 1 mM EDTA(pH=7.6)를 함유한 얼음-냉각된 완충제에서 유리 Dounce 균질기에 의해 즉석 균질화하였다. 조직 균질물을 4°C에서 15분 동안 40000 g으로 원심분리하였다. 막 펠렛을 동일한 완충제에서 재현탁하고, 막을 쉐이킹 수욕(shaking water bath)에서 30°C에서 10분 동안 인큐베이션하여 내인성 GABA를 제거하였다. 균질액을 동일한 조건 하에서 다시 원심분리하였다. 최종 펠렛을 50 mM Tris, 100 mM NaCl, 7 mM MgCl₂, 1 mM EDTA 및 1 mM 디티 오프레이톨(DTT)을 함유한 얼음-냉각된 완충제(pH=7.6)에서 재현탁시켜 20 mg 조직 중량/ml의 농도를 수득하고, 사용할 때까지 -70°C에서 냉동시켰다. 검정을 50 mM Tris(pH=7.4), 100 mM Nad, 7 mM MgCl₂, 1 mM EDTA 및 1 mM DTT를 함유한 완충제에서 수행하였다. 각 검정 투브는 150 μl GDP(50 μM의 최종 농도), 100 μl 리간드 및 125 μl의 막 혼탁액(250 μg 조직/투브)을 함유하였다. 검정 투브를 30°C에서 10분 동안 사전인큐베이션하여 평형상태를 확보하였다. 비특이적 결합을 10 μM GTPγS의 존재 하에서 결정하였으며, 기저 결합(basal binding)을 단지 완충제의 존재 하에서 결정하였다. 투브에 25 μl 부피로 50 pM [³⁵S]GTPγS의 첨가 후에, 막을 30°C에서 추가적인 30분 동안 인큐베이션하였다. 검정을 Packard 수화기를 이용하여 Packard UniFilter GF/B를 통한 빠른 여과에 의해 종료하고, 1 ml 얼음-냉각된 완충제로 4회 세척하였다. 필터를 40°C에서 1시간 동안 건조시킨 후에, 40 μl Microscint(Packard)를 필터에 첨가하고, 필터의 방사능을 TopCount NXT에 의해 결정하였다 [PerkinElmer, Waltham, MA; Alper and Nelson, Eur. J. Pharmacol 1998, 343, 303-312, Rinken et al, Biochem. Pharmacol 1999, 57, 155-162]. 이에 따라 획득된 데이터를 이용하여 1차 시험관내 활성 종결점으로서 각 화합물에 대한 PAM EC₅₀ 값을 결정하였다.

[0137] 표 1에서, [³⁵S]GTPγS 결합 검정에서 측정된 본 발명의 화합물은 나열되어 있다.

[0138]

표 1

실시예의 번호	시험관내 PAM 역가
1	++
2	++
3	+
4	++
5	++
6	++
7	+
10	++
11	++
12	++
13	+
14	++
15	++
16	+
17	++
18	+
19	+++
20	++++
21	+++
22	++++
23	++
24	+++
25	+++

[0139]

26	+++
27	++
28	+++
29	+++
30	++
31	+++
32	+++
34	++
35	++
36	++++
37	++++
40	++
42	++++

+ PAM EC₅₀ < 1 nM

++ 1 nM ≤ PAM EC₅₀ < 10 nM

+++ 10 ≤ PAM EC₅₀ < 100 nM

++++ 100 ≤ PAM EC₅₀ < 1000 nM

[0140]

성인 랫트에서 발 충격-유도 초음파 발성(ultrasonic vocalization; USV)

[0142]

스트레스성 조건 하에서, 성인 랫트는 다양한 약리학적 치료에 의해 감소될 수 있는 22 kHz 초음파를 방출시킨다[De Vry et al, *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 249, 331-339; Sanchez, *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, 463, 133-143]. 이전에 공개되지 않은 실험은 GABA_B 수용체 리간드가 또한, 스트레스 요인(stressor)으로서 전기적 발충격에 의해 유도된 발성을 억제할 수 있음을 나타내었다. 이에 따라, 성인 랫트에서 발 충격-유도 발성 패러다임을 이용하여 중추적으로 작용하는 GABA_B 수용체 리간드의 효능을 평가하였다. 행동 측정을 수컷 Wistar 랫트(200 내지 250 g, Toxicoop, Hungary)에 대해 수행하였다. 랫트를 상업용 펠렛 랫트 식품 및 수돗물에 대한 자유로운 접근과 함께 온도 및 광-조절된 실험 동물 관리 유닛(22 ± 2°C, 12시간 낮/밤 사이클, 6:00 AM에 조명을 작동시킴)에서 와이어 그리드 상단을 갖는 플라스틱 케이지에서 4개의 그룹으로 수용하였다. Gedeon Richter Pic.의 지역 윤리 위원회(Local Ethical Committee)에 의해 조사를 승인하였고, 실험 절차를 위한 실험 동물의 관리 및 사용과 관련한 유럽 지침 2010/63/EU로 엄격히 준수하여 수행하고, 동물의 수뿐만 이의 고통을 최소화하기 위해 모든 노력을 기울였다. 초음파의 방출을 유발시키기 위하여, 감음화된 충격 챔버(Experimetria, 40 × 40 × 80 cm)에서 30초의 습관화 시기(habituation period)(6회 충격, 1초, 각각 0.8 mA, 충격간 간격 10초) 후 동물에 발충격을 가하였다. os 당 충격 전에 1시간 동안 종류수 중 고체 분산 제형으로 1 mg/kg의 용량으로 조사 화합물을 투여하였다. Metris Sonotrack 시스템으로 10분 동안 마지막 발충격 직후에 발성을 측정하였고, 총 발성 시간을 기록하였다. 병행하여 비히를 치료된 동물의 발성은 대조군 값으로서 고려되었으며, 억제 백분율은 각 화합물에 대해 계산되었다. 치료 및 행동 측정하고 대략 75분 후에, 생체내 활성과 관련된 노출을 결정하기 위해 혈액 및 뇌 샘플을 수확하였다.

[0143]

표 2에서, USV 검정에서 측정된 본 발명의 화합물이 나열된다. 표 3에서, 본 발명의 화합물의 혈장 및 뇌 수준이 나열되어 있다.

[0144]

표 2

실시예의 수	1 mg/kg에서의 USV 억제율(%)
2	85
3	100
11	71
12	59
13	97
15	89
16	100
17	79
18	75
33	63
35	57

[0145]

[0146]

표 3

실시예의 수	1 mg/kg에서 혈장 노출 (ng/mL)	1 mg/kg에서 뇌 노출 (ng/g)
2	188	74
3	58	18
11	146	68
12	121	62
13	124	31
15	170	53
16	131	36
17	135	74
18	175	30
33	172	34
35	207	35

[0147]

자폐증 스펙트럼 장애(ASD)의 태아기 밸프로에이트 모델

[0148]

태아기 밸프로에이트 모델은 우수한 구성(construct) 및 얼굴(face) 유효성을 가지며, 이에 따라, 이는 ASD의 널리 허용된 질병 모델이다[Chnstensen et al, *JAMA* 2013, 309, 1696-1 703; Roullet et al, *Neurotox. Teratol.* 2013, 36, 45-56]. 이러한 방법에서, 시간-메이팅된 암컷 Wistar 랫트(Harlan UK)에 임신 12.5일에 단일 용량의 밸프로산(VPA, 600 mg/kg, i.p.)을 투여하였다. 생후 59일에 시험 시간까지 표준 실험실 조건에 따라 수컷 자손을 하우징하였다. 동물을 보편적인 케이지에서 4개의 그룹으로 하우징하고, 22 내지 24°C에서 표준 12시간 낮/밤 사이클(7시30분에서 19시30분)로 유지시켰으며, 음식 및 물은 자유로이 이용 가능하였다. 조사 약물 치료 후에, 출생후 59일에 사회적 선호도 검정에서 자식을 행동적으로 시험하였다. 사회적 선호도 시험은 설치류에서 자폐증 행동을 평가하기 위해 널리 수용되는 검정이다[Nadler et al, *Genes Brain Behav.* 2007, 3, 303-314; Bambini-Junior et al, *Brain Res.* 2011, 1408, 8-16]. 간략하게, 이러한 검정에서, 시험 동물을 타겟 동종 없이 분할 천공된 벽 또는 유사한 영역에 의해 분리된 동종을 조사할 수 있다. 자폐 동물(예를 들어,

태아기 발플로에이트-노출 랫트)은 시험 세션 동안 사회 조사에 거의 시간을 소비하지 않았다.

[0150] 본 발명자들은, 0.01 내지 3 mg/kg의 경구 용량 범위의 본 발명의 선택된 화합물이 ASD의 핵심 증상을 요약하는 현재 임상전 질병 모델에서 큰 행동 이점을 가짐을 예상치 못하게 발견하였다. 이에 따라, 본 발명자는 이러한 화합물이 인간에서 ASD의 핵심 증상의 치료를 위한 치료 가능성을 가질 수 있음을 나타내었다.

실시예

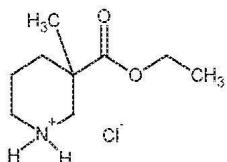
[0152] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 규정된다. 실시예는 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 당업자는 본 발명의 필수 특징을 확인할 수 있고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건으로 구성하기 위해 다양한 변경 및 개질할 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 하기에 기술되는 예시적 실시예에 의해 제한되지 않고 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 규정된다.

[0153] 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물은 당업자의 일반 지식에 따라 및/또는 하기의 실시예 및/또는 중간체 섹션에 기술된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하고/거나 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0154] 본원과 동시에 출원된 발명의 명칭이 "라세mic 3-알킬피페리딘-카르복실산 에틸 에스테르의 광학 이성질체의 분리 공정(Process for the separation of optical isomers of racemic 3-alkyipiperidine-carboxylic acid ethyl esters)"인 본 발명자의 특히 출원은 특정 출발 물질의 제조를 개시한다.

[0155] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에 의해 예시될 것이다.

중간체 1



[0157]

에틸 3-메틸피페리딘-3-카르복실레이트

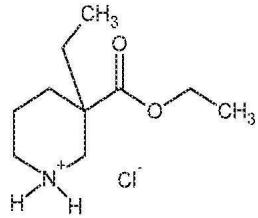
[0159] a) 1-3차-부틸 3-에틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0160] 질소 하에서, 300 mL의 건조 테트라하이드로푸란 중 22.96 g(89 mmol)의 1-3차-부틸 3-에틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트의 용액에 100 mL의 1 M 테트라하이드로푸란 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(100 mmol)을 -78°C 내지 -65°C에서 적가하였다. 침가 후에, 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하고, 6.6 mL(106 mmol)의 요요도메탄을 적가하였다. 이에 따라 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이러한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 200 mL의 암모늄 클로라이드 포화용액(pH 약 8) 및 300 mL의 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 살레이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 에틸아세테이트 및 사이클로헥산(1:4)으로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 24.2 g(95%)의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

[0161] b) 에틸 3-메틸피페리딘-3-카르복실레이트

[0162] 50 mL의 2.5 M 에틸 아세테이트 중 염산의 용액에 24.2 g(84.8 mmol)의 1-3차-부틸 3-에틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하고, 이후에, 100 mL의 디에틸 에테르를 첨가하였다. 침전된 결정을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하여 16.28 g(97 %)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0163]

중간체 2

[0164]

에틸 3-에틸피페리딘-3-카르복실레이트

[0166]

a) 1-3차-부틸 3-에틸 3-에틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0167]

표제 화합물을 중간체 1a에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트 및 요오도에탄으로부터 제조하였다.

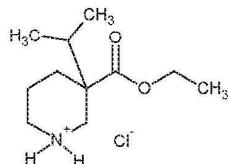
[0168]

b) 에틸 3-에틸피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0169]

표제 화합물을 중간체 1b에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 3-에틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트로부터 제조하였다.

[0170]

중간체 3

[0171]

에틸 3-(프로판-2-일)피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0173]

a) 1-3차-부틸 3-에틸 3-(프로판-2-일)피페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0174]

표제 화합물을 중간체 1a에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트 및 2-요오도프로판으로부터 제조하였다.

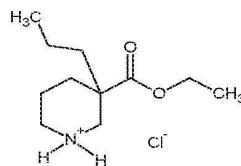
[0175]

b) 에틸 3-(프로판-2-일)피페리딘-3-카르복실레이트

[0176]

표제 화합물을 중간체 1b에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 3-(프로판-2-일)피페리딘-1,3-디카르복실레이트로부터 제조하였다.

[0177]

중간체 4

[0178]

에틸 3-프로필피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0180]

a) 1-3차-부틸 3-에틸 3-프로필피페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0181]

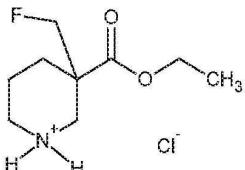
질소 하에서, 120 mL의 건조 테트라하이드로푸란 중 10 g(38.86 mmol)의 1-3차-부틸 3-에틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트의 용액에 42 mL의 1 M 테트라하이드로푸란 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(42 mmol)을 -78°C 내지 -65°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하고, 3.9 mL(39.7 mmol)의 1-요오도프로판을 적가하였다. 이에 따라 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이러한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 200 mL의 암모늄 클로라이드 포화용액(pH 약 8) 및 300 mL의 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조

시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 에틸아세테이트 및 사이클로헥산(1:4)으로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

[0182] b) 에틸 3-프로필페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0183] 상기에서 수득된 1-3차-부틸 3-에틸 3-프로필페리딘-1,3-디카르복실레이트에 20 mL의 2.5 M 에틸 아세테이트 중 염산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하고, 이후에, 진공 중에서 농축하여 11.85 g의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

중간체 5



[0185] 에틸 3-(플루오로메틸)페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0187] a) 1-3차-부틸 3-에틸 3-(하이드록시메틸)페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0188] 표제 화합물을 중간체 1a에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 페리딘-1,3-디카르복실레이트 및 파라포름알데하이드로부터 제조하였다.

[0189] b) 1-3차-부틸 3-에틸 3-{[(1,1,2-트리플루오로에탄설포닐)옥시]메틸}페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0190] 질소 하에서, 5 mL의 디클로로메탄 중 0.296 g(1.03 mmol)의 에틸 3-(하이드록시메틸)페리딘-3-카르복실레이트 및 0.120 mL(1.48 mmol)의 페리딘의 교반된 용액에 0.230 mL(1.48 mmol)의 트리플루오로에탄설포산 무수물을 -78°C 내지 -65°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78°C에서 5분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, 이러한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M 염산 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

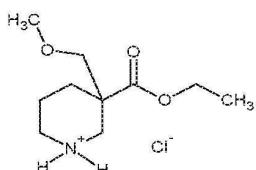
[0191] c) 1-3차-부틸 3-에틸 3-(플루오로메틸)페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0192] 상기 수득된 1-3차-부틸 3-에틸 3-{[(1,1,2-트리플루오로에탄설포닐)옥시]메틸}페리딘-1,3-디카르복실레이트를 4 mL의 테트라하이드로푸란 중에 용해시키고, 1.25 mL(1.25 mmol)의 1 M 테트라하이드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트 및 사이클로헥산(1:2)으로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.121 g(40%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0193] d) 에틸 3-(플루오로메틸)페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0194] 표제 화합물을 중간체 1b에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 3-(플루오로메틸)페리딘-1,3-디카르복실레이트로부터 제조하였다.

중간체 6



[0196] 에틸 3-(메톡시메틸)페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

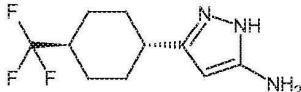
[0198] a) 1-3차-부틸 3-에틸 3-(메톡시메틸)페리딘-1,3-디카르복실레이트

[0199] 표제 화합물을 중간체 1a에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트 및 클로로메틸 메틸 에테르로부터 제조하였다.

[0200] b) 에틸 3-(메톡시메틸)피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0201] 표제 화합물을 중간체 1b에 기술된 방법에 따라 1-3차-부틸 3-에틸 3-(메톡시메틸)피페리딘-1,3-디카르복실레이트로부터 제조하였다.

[0202] 중간체 7



[0203]

3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-5-아민

a) 메틸 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트

[0206] 150 mL의 메탄올 중 10 g(51 mmol)의 트랜스 4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르복실산의 용액에 10 mL(137 mmol)의 티오닐 클로라이드를 -10°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이러한 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 진공 중에 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트와 물 사이로 분별하였다. 합한 유기 층을 나트륨 하이드로겐 카르보네이트 용액 및 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 건조 사이클로헥산을 잔부로부터 여러 차례 증발시켜 8.96 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

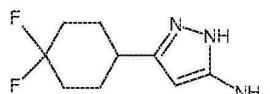
b) 3-옥소-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]프로판니트릴

[0208] 질소 하에서, 260 mL의 건조 테트라하이드로푸란 중 9.1 mL(174 mmol)의 아세토니트릴의 혼합물에 51 mL의 2.5 M n-헥산 중 n-부틸리튬 용액(127 mmol)을 -78°C 내지 -65°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 8.96 g(42.6 mmol)의 메틸 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트를 적가하였다. 이에 따라 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이러한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 150 mL의 암모늄 클로라이드 포화용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 테트라하이드로푸란을 증발시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

c) 3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-5-아민

[0210] 상기 수득된 3-옥소-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]프로판니트릴을 187 mL의 에탄올 중에 용해시키고, 4.4 mL(167 mmol)의 하이드라진 일수화물을 첨가하였다. 불활성 가스 대기 하에서, 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 건조 톨루엔을 잔부로부터 여러 차례 증발시켜 11.15 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 234.2 [MH⁺].

[0211] 중간체 8



[0212]

3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-5-아민

a) 3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-옥소프로판니트릴

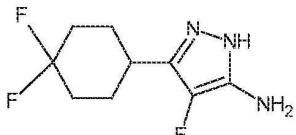
[0215] 질소 하에서, 150 mL의 건조 테트라하이드로푸란 중 5 mL(95.7 mmol)의 아세토니트릴의 혼합물에 29 mL의 2.5 M n-헥산 중 n-부틸리튬 용액(72.5 mmol)을 -78°C 내지 -65°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 4.2 mL(24 mmol)의 에틸 4,4-디플루오로사이클로헥산-1-카르복실레이트를 적가하였다. 이에 따라 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이러한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 150 mL의 암모늄 클로라이드 포화용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을

다음 단계에서 사용하였다.

[0216] b) 3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-5-아민

[0217] 상기 수득된 3-옥소-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]프로판니트릴을 100 mL의 에탄올 중에 용해시 키고, 4 mL(128.4 mmol)의 하이드라진 일수화물을 첨가하였다. 불활성 가스 대기 하에서, 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔부를 에틸 아세테이트와 물 사이로 분별하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하여 6.43 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 202.2 [MH^+]

[0218] 중간체 9

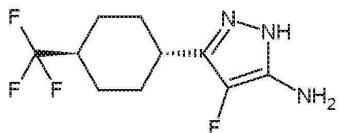


[0219]

[0220] 3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-플루오로-1H-피라졸-5-아민

[0221] 표제 화합물을 중간체 7에 기술된 방법에 따라 4,4-디플루오로사이클로헥산-1-카르복실산 및 플루오로아세토니트릴로부터 제조하였다.

[0222] 중간체 10



[0223]

[0224] 4-플루오로-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-5-아민

[0225] a) 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르보닐 클로라이드

[0226] 5 g(25.5 mmol)의 트랜스 4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르복실산, 100 mL의 디클로로메탄, 5 mL(68.5 mmol)의 티오닐 클로라이드 및 0.1 mL의 디메틸포름아미드의 혼합물을 6시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 건조 테트라하이드로푸란을 잔부로부터 여러 차례 증발시켰다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

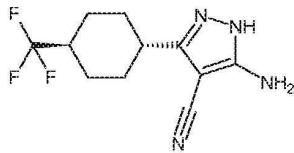
[0227] b) 2-플루오로-3-옥소-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]프로판니트릴

[0228] 불활성 가스 대기 하에서, 50 mL의 abs. 테트라하이드로푸란 중 상기 수득된 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르보닐 클로라이드 및 1.5 mL(26.96 mmol)의 플루오로아세토니트릴의 용액에 50 mL(50 mmol)의 1 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 -78°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 200 mL의 물 내에 부었다. 혼합물의 pH를 1 M 염산의 첨가에 의해 2까지 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

[0229] c) 4-플루오로-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-5-아민

[0230] 상기 수득된 2-플루오로-3-옥소-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]프로판니트릴을 65 mL의 에탄올 중에 용해시키고, 4.4 mL(77 mmol)의 하이드라진 일수화물을 첨가하였다. 불활성 가스 대기 하에서, 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하였다. 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 252.2 [MH^+]

[0231]

중간체 11

[0232]

5-아미노-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-4-카르보니트릴

[0234]

a) 2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보닐]프로판디니트릴

[0235]

15 mL의 abs. 테트라하이드로푸란 중 2.7 g(12.58 mmol) 트랜스-4-(트리플루오로메틸) 사이클로헥산-1-카르보닐 클로라이드(중간체 10a) 및 1.26 g(19.0 mmol)의 말로노니트릴의 혼합물을 1.77 mL(50 mmol)의 트리에틸아민을 0°C에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 200 mL의 물 내에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

[0236]

b) 2-{메톡시}[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]메틸리덴}프로판디니트릴

[0237]

상기 수득된 2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보닐]프로판디니트릴에 10 mL의 트리메틸 오르쏘 포르메이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔부를 에틸아세테이트 및 사이클로헥산(1:1)으로 용리하면서 실리카 젤 상에서 크로마토그래피하여 1.495 g(46.0 %)의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 259.1 [MH⁺]

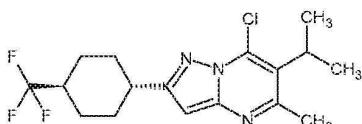
[0238]

c) 5-아미노-3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-4-카르보니트릴

[0239]

상기 수득된 2-{메톡시}[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]메틸리덴}프로판디니트릴을 17 mL의 에탄올 중에 용해하고, 1.4 mL(24.5 mmol)의 하이드라진 일수화물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하여 1.04 g(69.5%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 259.2 [MH⁺]

[0240]

중간체 12

[0241]

7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]피라졸로[1,5-a]페리미딘

[0243]

a) 5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]페리미딘-7-올

[0244]

340 mL의 중 톨루엔 중 11.156 g(47.8 mmol)의 3-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-5-아민(중간체 7), 8 mL(44.6 mmol)의 에틸 2-아세틸-3-메틸부타노에이트 및 0.32 g(1.6 mmol)의 p-톨루엔설휠산 일수화물의 혼합물을 20시간 동안 환류하고, 이후에, 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축시키고, 잔부를 디클로로메탄 및 메탄올(20:1)로 용리하면서 실리카 젤 상에서 크로마토그래피하여 12.4 g(76%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 342.2 [MH⁺]

[0245]

b) 7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]페리미딘

[0246]

12.4 g(36.35 mmol)의 5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]피라졸로[1,5-a]페리미딘-7-올, 16.7 mL(179 mmol)의 인 옥시클로라이드, 12.7 mL(72.9 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민 및 733 mL의 톨루엔의 혼합물을 20시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 20°C까지 냉각시키고, 나트륨 하이드로젠 카르보네이트 용액 및 얼음의 혼합물 내에 붓고, 이후에, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고,

여과하고, 진공 중에서 농축하여 12.05 g(92%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 360.2 [MH⁺]

[0247] 표 4의 화합물들을 중간체 12에 기술된 방법에 따라 적절한 아세토아세트산 에스테르 및 1*H*-피라졸-5-아민으로부터 제조하였다.

표 4

중간체	구조	중간체 (출발 물질)	LC-MS (ESI) m/z [MH ⁺]
13		10	360.2
14		7	348.1
15		10	366.2
16		7	346.1
17		7	360.2
18		8	328.2
19		9	346.2
20		7	358.2

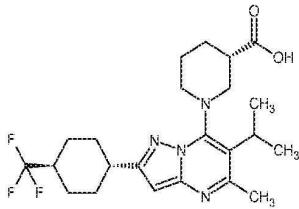
[0249]

21		7	372.2
22		7	360.2
23		7	360.1
24		7	372.2
25		11	385.2
26		7	376.2

[0250]

[0251] 경로 c)

[0252] 실시예 1



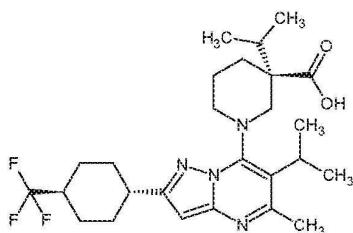
[0253]

(3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-(프로판-2-일)파페리딘-3-카르복실산

20 mL의 N-메틸-파롤리돈 중 0.8 g(2.22 mmol)의 7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘(중간체 12), 0.5 g(3.87 mmol)의 S-니페코트산 및 0.7 mL(4 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물을 130°C에서 20시간 동안 가열하고, 이후에, 냉각시키고, 물로 희석하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 에틸아세테이트 및 사이클로헥산(1:2)으로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 0.422 g(42.0 %)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 453.2 [MH⁺]

[0256] 경로 d)

[0257] 실시예 2



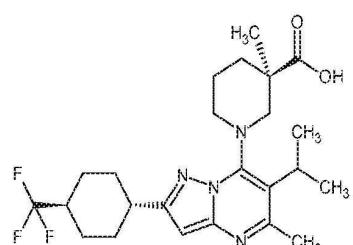
[0258]

(3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-일]-3-(프로판-2-일)파페리딘-3-카르복실산

15 mL의 디메틸 설폐사이드 중 0.66 g(2.79 mmol)의 에틸 (3S)-3-(프로판-2-일)파페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드, 0.66 g(5.88 mmol)의 칼륨 3차-부톡사이드의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이후에, 1.0 g(2.77 mmol)의 7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]파리미딘(중간체 12)을 혼합물을 첨가하고, 120°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 아세트산으로 산성화하였다. 침전된 결정을 여과하고, 물로 세척하였다. 미정제 생성물을 에틸아세테이트 및 사이클로헥산(1:2)으로 용리시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 0.506 g(36.8 %)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 495.3 [MH⁺]

[0261] 경로 e)

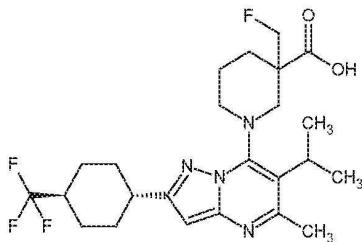
[0262] 실시예 3



[0263]

- [0264] (3R)-3-메틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실산
- [0265] a) 에틸 (3R)-3-메틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실레이트
- [0266] 20 mL의 N-메틸-피롤리돈 중 1.0 g(3.06 mmol)의 7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘(중간체 12), 0.76 g(4.43 mmol)의 에틸 (3R)-3-메틸피페리딘-3-카르복실레이트 및 0.8 mL(4.592 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물을 130°C에서 20시간 동안 가열하고, 이후에, 냉각시키고, 물로 희석하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 톨루엔 및 아세톤(10:1)로 용리시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1.44 g(95.3 %)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 495.3 [MH⁺]
- [0267] b) (3R)-3-메틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실산
- [0268] 40 mL의 에탄올 중 1.443 g(2.91 mmol)의 에틸 (3R)-3-메틸-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실레이트 및 5 mL의 20% 나트륨 하이드록사이드 용액의 혼합물을 5시간 동안 환류하고, 이후에 냉각시키고, 아세트산으로 산성화하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 에틸아세테이트 및 사이클로헥산(1:2)으로 용리시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 0.934 g(68.6 %)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 467.3 [MH⁺]
- [0269] 실시예 4 및 실시예 5
- A 및 B 거울상 이성질체
- [0270] (3R)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3-프로필피페리딘-3-카르복실산
- [0271] (3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3-프로필피페리딘-3-카르복실산
- [0272] 및
- [0273] (3S)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3-프로필피페리딘-3-카르복실산
- [0274] 라세믹 형태의 표제 화합물을 실시예 2a 및 2b에 기술된 방법에 따라 7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-피라졸로[1,5-a]피리미딘(중간체 12), 및 racem 에틸 3-프로필피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드(중간체 4b)로부터 제조하였다. LC-MS (ESI) m/z 495.3 [MH⁺]. A 및 B 거울상 이성질체를 키랄 분취용 HPLC(Kromasil Cellucoat RP 5 μm 150×4.6 mm; F=1 mL/min; 용리액: A: H₂O + 30 mM AmAc B: 80 ACN + 30 mM AmAc: 등용매 70% B t=25°C)를 이용하여 분리하여, 거울상 이성질체 A(T_r 10.464, 실시예 4), 및 거울상 이성질체 B(T_r 11.584, 실시예 5)를 수득하였다. 이의 절대 배위(absolute configuration)가 결정되지 않았다.

[0275]

실시예 6 및 실시예 7

A 및 B 거울상 이성질체

[0276]

[0277]

(3R)-3-(플루오로메틸)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실산

[0278]

및

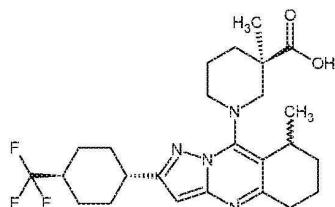
[0279]

(3S)-3-(플루오로메틸)-1-[5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]페리미딘-7-일]피페리딘-3-카르복실산

[0280]

라세믹 형태의 표제 화합물을 실시예 2a 및 2b에 기술된 방법에 따라 7-클로로-5-메틸-6-(프로판-2-일)-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]파라졸로[1,5-a]페리미딘(중간체 12), 및 racem 에틸 3-(플루오로메틸)피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드(중간체 5)로부터 제조하였다. LC-MS (ESI) m/z 485.3 [MH^+]. A 및 B 거울상 이성질체를 키랄 분취용 HPLC(Lux Amylose-1 5 μ m 250×21.1 mm; F=21 mL/분; 용리액: n-헵탄:EtOH 80:20 + 0.1% TFA t=40°C)를 이용하여 분리하여 거울상 이성질체 A(T_r 5.9, 실시예 6), 및 거울상 이성질체 B(T_r 6.7, 실시예 7)를 수득하였다. 이의 절대 배위가 결정되지 않았다.

[0281]

실시예 8 및 실시예 9

A 및 B 부분입체이성질체

[0282]

[0283]

(3R)-3-메틸-1-[(8S)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]피페리딘-3-카르복실산

[0284]

및

[0285]

(3R)-3-메틸-1-[(8R)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]피페리딘-3-카르복실산

[0286]

a) 에틸 (3R)-3-메틸-1-[(8S)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]피페리딘-3-카르복실레이트 및

[0287]

에틸 (3R)-3-메틸-1-[(8R)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]피페리딘-3-카르복실레이트

[0288]

라세믹 형태의 표제 화합물을 실시예 2a에 기술된 방법에 따라 racem 9-클로로-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-파라졸로[3,2-b]퀴나졸린, 및 에틸 (3R)-3-메틸피페리딘-3-카르복실레이트 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. A 및 B 부분입체이성질체 에스테르를 디클로로메탄-디이소프로필 에테르 10:1로 용리하면서 실리카겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리하여 **부분입체이성질체 A** 에스테르(동일한 시스템에서 TLC rf = 0.5) 및 **부분입체이성질체 B** 에스테르(동일한 시스템에서 TLC rf = 0.45)를 수득

하였다.

[0289] b) (3R)-3-메틸-1-[(8S)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-피라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]파페리딘-3-카르복실산 및

[0290] (3R)-3-메틸-1-[(8R)-8-메틸-2-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5H,6H,7H,8H-피라졸로[3,2-b]퀴나졸린-9-일]파페리딘-3-카르복실산

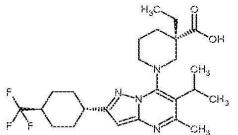
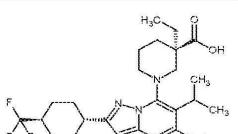
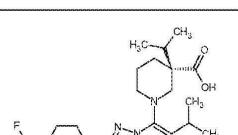
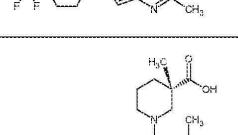
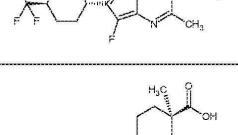
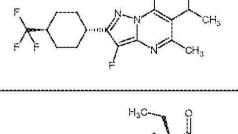
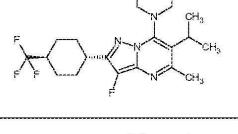
[0291] 표제 화합물을 실시예 2b에 기술된 방법에 따라 상기 **부분입체이성질체 A 에스테르**(실시예 8, LC-MS (ESI) m/z 479.2 [MH⁺]) 및 **부분입체이성질체 B 에스테르**(실시예 9, LC-MS (ESI) m/z 479.2 [MH⁺])로부터 제조하였다. 이의 절대 배위가 결정되지 않았다.

[0292] 실시예 10 내지 42는 상기에 기술된 실시예와 유사한 방법을 이용하여 제조되었고, 하기 표 5에 예시되어 있다.

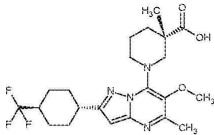
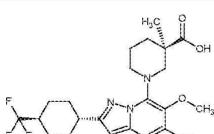
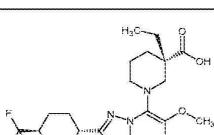
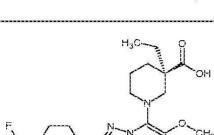
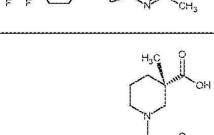
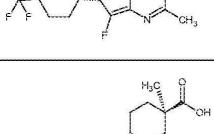
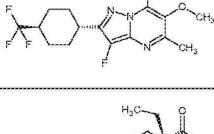
표 5

실시예	구조	LC-MS (ESI) m/z [MH ⁺]	중간체	경로
10		453.2	12	c
11		467.3	12	e

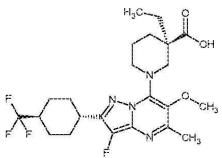
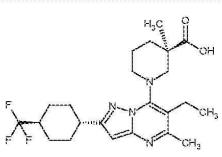
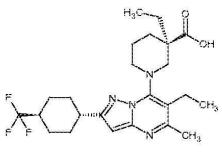
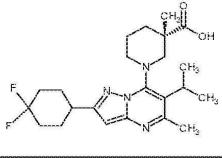
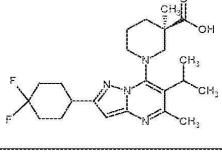
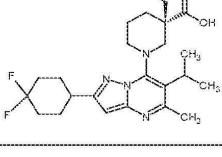
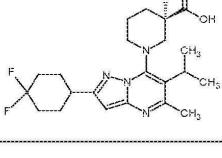
[0294]

12		481.4	12	e
13		481.4	12	e
14		495.3	12	d
15		485.3	13	e
16		485.3	13	e
17		499.3	13	e
18		499.3	13	e

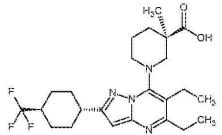
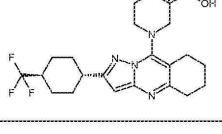
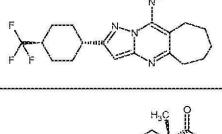
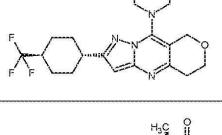
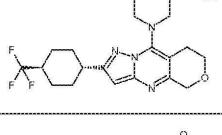
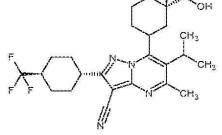
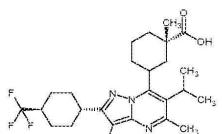
[0295]

19		455.2	14	d
20		455.2	14	d
21		469.2	14	d
22		469.2	14	d
23		473.2	15	e
24		473.2	15	e
25		487.2	15	d

[0296]

26		487.2	15	e
27		453.2	16	d
28		467.3	16	d
29		435.2	18	e
30		435.2	18	e
31		449.3	18	e
32		449.3	18	e

[0297]

33		467.3	17	e
34		465.2	20	e
35		479.2	21	e
36		467.2	22	e
37		467.2	23	e
38		492.3	25	e
39		492.3	25	e

[0298]

40		453.2	18	e
41		497.2	12	e
42		467.2	23	e
43		483.3	26	e

[0299]

[0300] 약제 조성물의 제조

[0301]

하기 제형에는 본 발명의 대표적인 약제 조성물을 예시한다. 그러나, 본 발명은 하기 약제 조성물로 제한되지 않는다.

[0302]

A) 고체 경구 투약 형태

[0303]

I., 경제

[0304]

활성 성분(들) 0.01 내지 90%

[0305]

충전제 1 내지 99.9%

[0306]

결합제 0 내지 20%

[0307]

붕해제 0 내지 20%

[0308]

윤활제 0 내지 10%

[0309]

다른 특정 부형제(들) 0 내지 50%

[0310]

II., 구강용해 필름

[0311]

활성 성분(들) 0.01 내지 90%

[0312]

필름형성제 1 내지 99.9%

[0313]

가소제 0 내지 40%

[0314]

다른 특정 부형제(들) 0 내지 50%

[0315]

B) 액체 경구 투약 형태

[0316]

III., 경구 혼탁액

[0317]

활성 성분(들) 0.01 내지 50%

[0318]

액체 비허클 10 내지 99.9%

[0319]

습윤제 0 내지 50%

- [0320] 증점제 0 내지 50%
- [0321] 완충제 q.s.
- [0322] 삼투압제 0 내지 50%
- [0323] 보존제 q.s.
- [0324] ***IV. 시럽***
- [0325] 활성 성분(들) 0.01 내지 50%
- [0326] 용매 10 내지 99.9%
- [0327] 당 성분 1 내지 20%
- [0328] 착향제 0 내지 10%
- [0329] C) **비경구 투약 형태**
- [0330] ***V. 정맥내 주사***
- [0331] 활성 성분(들) 0.01 내지 50%
- [0332] 용매 10 내지 99.9%
- [0333] 보조용매 0 내지 99.9%
- [0334] 삼투압제 0 내지 50%
- [0335] 완충제 q.s.
- [0336] D) **다른 투약 형태**
- [0337] ***VI. 좌제***
- [0338] 활성 성분(들) 0.01 내지 50%
- [0339] 좌제 베이스 1 내지 99.9%
- [0340] 표면활성제 0 내지 20%
- [0341] 윤활제 0 내지 20%
- [0342] 보존제 q.s.
- [0343] ***VII. 점안액***
- [0344] 활성 성분(들) 0.01 내지 50%
- [0345] 물 0 내지 99.9%
- [0346] 용매 0 내지 99.9%
- [0347] 삼투압제 0 내지 20%
- [0348] 점도 향상제 0 내지 20%
- [0349] 완충제 q.s.
- [0350] 보존제 q.s.