



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0097996
 (43) 공개일자 2011년08월31일

(51) Int. Cl.

C07D 213/38 (2006.01) C07D 213/36 (2006.01)
 A61K 31/4402 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7017236

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년12월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년07월22일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2009/051493

(87) 국제공개번호 WO 2010/074647

국제공개일자 2010년07월01일

(30) 우선권주장

61/140,673 2008년12월24일 미국(US)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스아이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

베일스트라, 마이클

미국 19850-5437 델라웨어주 월밍تون 피.오.박스
 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
 츄얼 프로퍼티 내

번스타인, 피터

미국 19850-5437 델라웨어주 월밍تون 피.오.박스
 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
 츄얼 프로퍼티 내
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

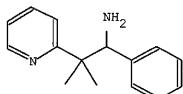
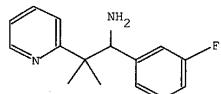
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 에탄아민 화합물 및 우울증의 치료를 위한 그의 용도

(57) 요 약

본 발명은 에탄아민 화합물, 즉 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 및 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민, 그의 겨울상이성질체 및 염, 및 우울증의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.



(72) 발명자

에른스트, 글렌, 이

미국 19850-5437 멜라웨어주 월밍تون 피.오.박스
15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
츄얼 프로퍼티 내

프리츠, 월리엄

미국 19850-5437 멜라웨어주 월밍تون 피.오.박스
15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
츄얼 프로퍼티 내

맥컬리, 존 피

미국 19850-5437 멜라웨어주 월밍تون 피.오.박스
15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
츄얼 프로퍼티 내

누질, 데이비드

미국 19850-5437 멜라웨어주 월밍تون 피.오.박스
15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
츄얼 프로퍼티 내

센, 리홍

미국 19850-5437 멜라웨어주 월밍تون 피.오.박스
15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 인텔렉
츄얼 프로퍼티 내

특허청구의 범위

청구항 1

1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

(R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

(S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트.

청구항 5

(R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트.

청구항 6

(S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트.

청구항 7

2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

(R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

(S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트.

청구항 11

(R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트.

청구항 12

(S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트.

청구항 13

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 14

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 15

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 16

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 17

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 18

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 19

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 20

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 21

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 22

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 23

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 24

우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 25

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 26

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

하는 방법.

청구항 27

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 28

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 29

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 30

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 31

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 32

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 33

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 34

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 35

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 36

주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법.

청구항 37

1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 38

(R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

(S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 40

1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 41

(R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 42

(S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 43

2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 44

(R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 45

(S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 46

2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 47

(R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 48

(S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

명세서

기술 분야

- [0001] 본원에는 하나 이상의 에탄아민 유도체, 본원에 개시된 하나 이상의 에탄아민 유도체를 포함하는 하나 이상의 제약 조성물, 및 우울증의 치료를 위해 본원에 개시된 하나 이상의 에탄아민 유도체를 사용하는 하나 이상의 방법이 개시되어 있다. 또한, 화합물은 파킨슨병, 통증 상태, 예컨대 신경병증성 통증, 뿐만 아니라 간질 및 신경외상을 비롯한 다른 질환의 치료에 있어서 유용성을 가질 수 있다.

배경 기술

- [0002] 우울증은 전세계에 약 2100만 명의 사람들이 앓고 있는, 모든 성별, 연령 및 배경의 인간에서 발생하는 일 반 정신 장애이다. 우울증의 증상에는 우울한 기분, 흥미 또는 즐거움의 상실, 죄책감 또는 낮은 자아-가치, 수면 또는 식욕 장애, 낮은 에너지 및 불량한 집중력, 또는 임의의 그의 조합이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 문제는 만성 또는 재발성이 될 수 있고, 그 또는 그녀의 일상 의무를 책임지는 개별 능력에 있어서 실질적인 손상을 유발할 수 있다.

- [0003] 우울증은 2000년에 장애 생활년수 (YLD)로 측정시 장애의 주요 원인이었으며, 장애 보정 생존년수 (DALY; 즉 조기 사망으로 인한 잠재 수명 손실년수 및 장애로 인한 생산적 수명 손실년수의 합)로 측정시 질환의 세계적 부담에 대한 네 번째 유발 기여인자였다. 2020년까지, 우울증은 남성 및 여성 모두에서 모든 연령에 대해 계산된 DALY의 랭킹에서 두 번째 순위에 도달할 것으로 예상되었다. 오늘날, 우울증은 이미 두 성별 모두를 합하여 15 대지 44세의 연령 카테고리에서 DALY의 두 번째 원인이다. 우울증에 대해 현재 이용가능한 수많은 치료가 명백히 존재하지만, 유의한 비율의 환자는 불완전하게 치료되거나 (많은 잔류 증상이 잔존함), 또는 치료에 전혀 응답하지 않는다. 따라서, 우울증에 대한 신규 치료가 요구된다. 본 발명은 화합물, 조성물, 그의 제조 방법 및 우울증의 치료 방법을 제공한다. 상기 화합물은 통증, 파킨슨병, 간질 및 신경외상을 비롯한 다른 장애에서도 유용성을 가질 것이다.

발명의 내용

- [0004] 본 발명은 하기 화합물을 제공한다.
- [0005] 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0006] (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0007] (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0008] 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0009] (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0010] (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 당업자는 하기 상세한 설명을 읽음으로써 본 발명의 특징 및 이점을 보다 쉽게 이해할 수 있다. 본 발명의 이점은 스틸바졸 형성의 방지이다. 스틸바졸은 바람직하지 않은 부산물이다. 인간에 대한 스틸바졸의 영향은 아직 완전히 인지되지 않고 있지만, 스틸바졸이 없는 생성물이 보다 바람직할 것이다.
- [0012] 명료성을 위하여, 별도 실시양태의 문맥에 기재된 본 발명의 특정 특징이 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수도 있다는 것을 인지해야 한다. 반대로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 문맥에 기재된 본 발명의 다양한 특징이 조합되어 그의 하위조합을 형성할 수도 있다.
- [0013] 본원에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 단수로 이루어진 언급은 또한 복수를 포함할 수 있다. 예를 들어, "a" 및 "an"은 1개, 또는 1개 이상을 지칭할 수 있다.
- [0014] 본원에서 예로써 확인되는 실시양태는 예시를 위한 의도이며, 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0015] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 혜택으로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 간주된다.
- [0016] 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특히 출원 및/또는 특허 출원 진행물에 기재된 정의

보다 우선한다.

- [0017] 본 발명을 기재하는 데 사용된 용어의 정의는 하기 본원에 제시된다. 달리 나타내지 않는 한, 기 또는 용어에 대해 제공된 처음의 정의가 상기 기 또는 용어가 개별적으로 사용되는 각각의 경우에 적용된다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 잔기 및 화합물을 제공하도록 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0018] 본원에 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 명명법은 일반적으로 문헌 [*Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979]에 언급된 예 및 규칙을 따른다.
- [0019] 용어 "약"은 값이 그의 ±5%로 가변적임을 의미한다. 예를 들어, "약" 100은 95 내지 105를 의미한다.
- [0020] 용어 "할로겐"은 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 지칭한다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, "제약상 허용되는" 것으로서 확인될 대상이 환자/대상체에게 투여하기에 적합하며 생리학상 허용된다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 적합한 생리학상 허용되는 염(들)을 나타낸다.
- [0022] 어구 "화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 혼합물" 또는 그와 유사한 어구는 화학식 I의 유리 염기 또는 그의 거울상이성질체, 화학식 I의 제약상 허용되는 염 또는 그의 거울상이성질체, 및/또는 하나 이상의 화학식 I의 유리 염기 또는 그의 거울상이성질체 및 하나 이상의 화학식 I의 제약상 허용되는 염 또는 그의 거울상이성질체의 혼합물을 지칭한다.
- [0023] 용어 "치료 유효량"은 치료될 상태 또는 질환의 하나 이상의 증상을 조절하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0024] 히드록시를 위한 생체내 가수분해 가능한 에스테르 형성 기의 선택에는 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐 (탄산알킬 에스테르를 제공함), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일 (카르바메이트를 제공함), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸이 포함된다. 벤조일 상의 치환기 예에는 고리 질소 원자로부터 메틸렌 기를 통해 벤조일 고리의 3- 또는 4-위치에 연결된 모르폴리노 및 피페라지노가 포함된다.
- [0025] 본 발명은 화합물 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0026] 본 발명은 화합물 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0027] 본 발명은 화합물 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0028] 본 발명은 화합물 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트를 제공한다.
- [0029] 본 발명은 화합물 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트를 제공한다.
- [0030] 본 발명은 화합물 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트를 제공한다.
- [0031] 본 발명은 화합물 2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0032] 본 발명은 화합물 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0033] 본 발명은 화합물 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0034] 본 발명은 화합물 2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트를 제공한다.
- [0035] 본 발명은 화합물 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트를 제공한다.
- [0036] 본 발명은 화합물 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트를 제공한다.
- [0037] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0038] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(피리딘-2-일)프

로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0039] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0040] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0041] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0042] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0043] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0044] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0045] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0046] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0047] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0048] 본 발명은 우울증의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0049] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0050] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0051] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0052] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0053] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-

2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0054] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0055] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0056] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0057] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0058] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0059] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0060] 본 발명은 주요 우울 장애의 치료가 필요한 사람에게 치료 유효량의 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0061] 본 발명은 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0062] 본 발명은 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0063] 본 발명은 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0064] 본 발명은 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0065] 본 발명은 (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0066] 본 발명은 (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0067] 본 발명은 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0068] 본 발명은 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0069] 본 발명은 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0070] 본 발명은 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상

허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0071] 본 발명은 (R)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0072] 본 발명은 (S)-2-메틸-1-페닐-2-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 보조제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0073] 본 발명의 화합물은 전구약물의 형태로 투여되고 인간 또는 동물 신체 내에서 분해되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 전구약물의 예에는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 아미드가 포함된다. 다양한 형태의 전구약물이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 a) 문헌 [Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)]; b) 문헌 [A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; c) 문헌 [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)]; d) 문헌 [H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; 및 e) 문헌 [N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)]를 참조한다.

[0074] 본 발명의 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물로 존재하거나, 단리될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 임의의 가능한 거울상이성질체, 라세미체, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 광학 활성 형태는, 예를 들어 라세미체의 키랄 크로마토그래피 분리, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 또는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0075] 또한, 본 발명의 특정 화합물이 용매화된, 예를 들어 수화된 형태, 및 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 추가로, 본 발명이 이러한 모든 용매화된 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0076] 본 발명은 염, 특히 산 부가염 형태의 화합물을 포함한다. 적합한 염에는 유기 및 무기 산과 형성된 것을 비롯한 공지된 모든 제약상 허용되는 염이 포함된다. 따라서, 적합한 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 및 벤젠술폰산으로부터 형성된 것이 포함된다. 어떠한 특정 염 형태로의 고정없이, 푸마르산 염이 특히 적절한 것으로 보여진다.

[0077] 본 발명은 또한 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 화합물, 그의 이성질체, 거울상이성질체, 또는 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 이성질체, 거울상이성질체의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 기재된 임의의 화합물, 그의 이성질체, 거울상이성질체 또는 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 이성질체, 거울상이성질체의 제약상 허용되는 염의 혼합물을 투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 다른 동물에서 주요 우울 장애를 비롯한 우울증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인간 또는 다른 동물이 상기 치료를 필요로 할 것이다.

[0078] 추가 측면에서, 본 발명은 신경변성 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 출증, 뇌 허혈, 뇌성마비, 저혈당증의 영향, 간질, 치매, AIDS 관련 치매, 올리브뇌교소뇌 위축, 주산기 가사, 무산소증, 물질 남용(예를 들어 마약 또는 코카인)과 관련된 뉴런 손상, 망막병증, 정신분열증, 심장 정지 또는 외과 수술 후의 허혈성 상태, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 관상동맥 우회술 질환 또는 섬유근통의 치료 방법을 제공한다.

[0079] 추가 측면에서, 본 발명은 상기 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 특히 주요 우울 장애를 비롯한 우울증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 저 진화성 NMDA 길항제, 특히 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0080] 본 발명은 또한 인간에서 우울증을 치료하기 위한 상기 기재된 임의의 화합물, 그의 거울상이성질체, 또는 화합물의 또는 거울상이성질체의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0081] 본 발명은 또한 인간에서 우울증을 치료하기 위한 상기 기재된 화합물, 그의 거울상이성질체, 또는 화합물 또는 거울상이성질체의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0082] 본 발명은 또한 우울증 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 상기 기재된 화합물, 그의 거울상이성질체, 또는 화합물 또는 거울상이성질체의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0083] 본 발명에 따른 화합물은 경구, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복강내, 흉곽내, 정맥내, 경막외, 경막내, 뇌실내를 비롯한 임의의 경로로, 그리고 관절내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 투여 경로

는 경구, 정맥내 또는 근육내일 수 있다.

[0084] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하는 경우, 불활성의 제약상 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제에는 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카쉐 및 좌제가 포함된다.

[0085] 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 혼탁화제, 결합제, 또는 정제 봉해제로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있으며; 또한 캡슐화 물질일 수도 있다. 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 원하는 형상 및 크기로 압축된다.

[0086] 좌제 조성물을 제조하는 경우, 저용점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드와 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 여기에 활성 성분을, 예를 들어 교반에 의해 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고, 냉각시켜 고체화시킨다.

[0087] 적합한 담체에는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 락토스, 당, 퀘틴, 텍스트린, 전분, 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이 있다.

[0088] 정제, 분말, 카쉐 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0089] 액체 형태 조성물은 용액, 혼탁액 및 에멀젼을 포함한다. 활성 화합물의 멀균 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 비경구 투여에 적합한 액체 제제의 예로서 언급될 수 있다. 액체 조성물은 또한 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로 제제화될 수 있다.

[0090] 경구 투여용 수성 용액은 물에 활성 성분을 용해시키고, 원하는 경우 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 중점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 사용을 위한 수성 혼탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어 천연 합성 검, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 제약 제제 분야에 공지되어 있는 다른 혼탁화제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0091] 용어 "조성물"은 활성 성분과 담체로서의 캡슐화 물질 [활성 성분이 (다른 담체의 존재 또는 부재 하에) 그와 함께 존재하는 담체에 둘러싸여 있는 캡슐을 제공함]의 제제를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카쉐가 포함된다.

[0092] 예방은 특히 해당 질환 또는 상태의 에피소드를 이미 앓은 적이 있거나, 또는 다르게는 그의 위험이 높다고 여겨지는 사람의 치료와 관련될 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 상태의 발병 위험이 있는 사람에는 일반적으로 질환 또는 상태의 가족력을 갖거나, 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 질환 또는 상태의 발병에 특히 감수성이 있는 것으로 확인된 사람이 포함된다.

[0093] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 조성물은 활성 성분의 적절한 양을 함유하는 단위 투여량으로 나누어진다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제, 분리된 양의 제제를 함유하는 패키지 (예를 들어, 패킷된 정제, 캡슐), 및 바이알 또는 앰플 중의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 카쉐 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 또는 적절한 수의 임의의 이를 패키징된 형태일 수 있다.

[0094] 투여량은 투여 경로, 질환의 중증도, 환자의 연령 및 체중, 및 특정 환자에게 가장 적절한 개별 섭생법 및 투여량 수준을 측정할 때 담당의에 의해 일반적으로 고려되는 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

[0095] 적합한 1일 용량 범위는 약 0.05 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg이다. 단위 용량은 통상적으로 1일 1회 이상; 예를 들어 1일 2, 3 또는 4회; 보다 통상적으로는 1일 1 또는 2회 투여될 수 있다. 전형적인 투여 요법은 주 1 또는 2회 내지 1일 1 또는 2회 3.5 내지 350 mg의 경구, 근육내 또는 정맥내 투여일 것이다.

[0096] 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 편리하게는 경구 투여용 정제, 환제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립; 멀균 비경구 또는 피하 용액, 비경구 투여용 혼탁액; 또는 직장 투여용 좌제로 제제화될 수 있으며; 이를 모두는 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0097] 임상 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 경구, 직장, 비경구 또는 임의의 다른 투여 방식을 위한 제약 제제로 제제화된다. 제약 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 성분과 함께 함유한다. 담체는 고체, 반고체 또는 액체 희석제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 이를 제약 제제는 본 발명의 추가 목적이다. 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 99 중량% (중량 백분율), 또는 약 0.05 중량% 내지 약 80 중량%, 또는 약 0.10 중량% 내지 약 70 중량%, 또는 약 0.10 중량% 내지 약 50 중량%의 활성 성분을 포함할 수 있다 (모든 중량 백분율은 전체 조성물을 기준으로 함).

- [0098] 하나 이상의 본 발명의 화합물을 경구 투여용 투여 단위의 형태로 함유하는 제약 제제의 제조에서, 선택된 화합물은 고체, 분말 성분 또는 또 다른 적합한 성분, 뿐만 아니라 봉해제 및 윤활제와 혼합될 수 있다. 이어서, 혼합물은 과립으로 가공되거나, 또는 정제로 압축된다.
- [0099] 연질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 활성 화합물 또는 화합물들의 혼합물을 함유하는 캡슐로 제조될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 활성 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 또한 활성 화합물을 고체 분말 성분과 함께 함유할 수 있다.
- [0100] 직작 투여용 투여 단위는 (i) 중성 지방 베이스와 혼합된 활성 물질을 함유하는 좌제의 형태로; (ii) 활성 물질을 젤라틴 직장 캡슐에 적합한 비히클파의 혼합물로 함유하는 젤라틴 직장 캡슐의 형태로; (iii) 기성(ready-made) 마이크로 관장제의 형태로; 또는 (iv) 투여 직전에 적합한 용매 중에서 재구성되는 건조 마이크로 관장제 제제의 형태로 제조될 수 있다.
- [0101] 경구 투여용 액체 제제는 시럽 또는 혼탁액, 예를 들어 활성 성분을 함유하는 용액 또는 혼탁액의 형태로 제조될 수 있다. 원하는 경우, 이러한 액체 제제는 착색제, 향미제, 사카린 및 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 다른 중첨제를 함유할 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 또한 사용 전에 적합한 용매로 재구성되는 건조 분말의 형태로 제조될 수 있다.
- [0102] 비경구 투여용 용액은 제약상 허용되는 용매 중 하나 이상의 본 발명의 화합물의 용액으로서 제조될 수 있다. 이를 용액은 또한 안정화 성분 및/또는 완충 성분을 함유할 수 있으며, 앰플 또는 바이알 형태의 단위 용량으로 분배된다. 비경구 투여용 용액은 또한 사용 전에 즉석에서 적합한 용매로 재구성되는 건조 제제로서 제조될 수 있다.
- [0103] 조합에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 생체내 가수분해성 아미드, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 또 다른 제약 활성 화합물 또는 하기로부터 선택되는 화합물과 동시에, 함께, 순차적으로 또는 개별적으로 투여된다.
- [0104] (i) 항우울제 예컨대 아고멜라틴, 아미트립ти린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 둘록세틴, 엘자소난, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플루옥세틴, 게피론, 이미프라민, 입사피론, 마프로토릴린, 노르트립ти린, 네파조돈, 파록세틴, 페넬진, 프로트립ти린, 라멜테온, 레복세틴, 로발조탄, 세르트랄린, 시부트라민, 티오니속세틴, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라파신, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0105] (ii) 비정형 항정신병제, 예컨대 쿠에티아핀, 리튬 및 그의 등가물, 및 그의 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0106] (iii) 항정신병제, 예를 들어 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카르바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 데벤자핀, 디발프로엑스, 둘록세틴, 에스조피클론, 할로페리돌, 일로페리돈, 라모트리진, 록사핀, 메소리다진, 올란자핀, 팔리페리돈, 페클라핀, 페르페나진, 페노티아진, 페닐부틸페리딘, 피모지드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 세르틴돌, 술피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 트리플루오페라진, 트리메토진, 밸프로에이트, 밸프로산, 조피클론, 조테핀, 지프라시돈, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0107] (iv) 불안완화제, 예를 들어 알네스피론, 아자피론, 벤조디아제핀, 바르비트레이트 예컨대 아디나졸람, 알프라졸람, 밸레제팜, 벤타제팜, 브로마제팜, 브로티졸람, 부스피론, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 시프라제팜, 디아제팜, 디펜히드라민, 에스타졸람, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 포사제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 메프로바메이트, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 레클라제팜, 트라카졸레이트, 트레피팜, 테마제팜, 트리아졸람, 울다제팜, 졸라제팜, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0108] (v) 항경련제, 예를 들어 카르바마제핀, 밸프로에이트, 라모트로긴, 가바펜틴, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0109] (vi) 알츠하이머 요법제, 예를 들어 도네페질, 메만틴, 타크린, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0110] (vii) 과Kin슨 요법제, 예를 들어 데프레닐, L-도파, 레큅(Requip), 미라펙스(Mirapex), MAOB 억제제, 예컨대 셀레긴 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마르(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제,

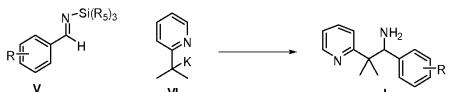
니코틴 효능제, 도파민 효능제 및 뉴런 산화질소 신타제의 억제제, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).

- [0111] (viii) 편두통 치료제, 예를 들어 알모트립탄, 아만타딘, 브로모크립틴, 부탈비탈, 카베르골린, 디클로랄페나존, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 리수리드, 나라트립탄, 페르골리드, 프라미펙솔, 리자트립탄, 로피니롤, 수마트립탄, 졸미트립탄, 조미트립탄, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0112] (ix) 졸중 치료제, 예를 들어 압식시맙, 악티바제, NXY-059, 시티콜린, 크로베네틴, 데스모테플라제, 레피노탄, 트락소프로딜, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0113] (x) 과민성 방광 요실금 치료제, 예를 들어 다라페나신, 팔복세이트, 옥시부티닌, 프로피베린, 로발조탄, 솔리페나신, 톨테로딘파, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0114] (xi) 신경병증성 통증 치료제, 예를 들어 가바펜틴, 리도덤, 프레가블린, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0115] (xii) 침해수용성 통증 치료제, 예컨대 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 디클로페낙, 록소프로펜, 나프록센, 파라세타몰, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0116] (xiii) 불면증 치료제, 예를 들어 아고멜라틴, 알로바르비탈, 알로니미드, 아모바르비탈, 벤족타민, 부타바르비탈, 카푸리드, 클로랄, 클로페리돈, 클로레테이트, 텍스클라몰, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 글루테티미드, 할라제팜, 히드록시진, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메타쿠알론, 미다풀루르, 니소바메이트, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 프로포폴, 라멜테온, 롤레타미드, 트리클로포스, 세코바르비탈, 잘레플론, 졸피뎀, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0117] (xiv) 기분 안정제, 예를 들어 카르바마제핀, 디발프로엑스, 가바펜틴, 라모트리진, 리튬, 올란자핀, 쿠에티아핀, 발프로에이트, 발프로산, 베라파밀, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0118] (xv) 진통제, 예를 들어 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 히드로코돈, 옥시코돈, 디클로페낙, 피록시캄, 에토돌락, 페노프로펜, 케토프로펜, 케토로락, 록소프로펜, 메클로페나메이트, 멜록시캄, 가바펜틴, 파라세타몰, 모르핀, 펜틸, 시클로옥시게나제-2-억제제, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 코데인, 프로폭시펜, 트라마돌, 및 그의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0119] 이러한 조합 생성물은 본원에 기재된 투여량 범위의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여량 내의 다른 제약 활성 화합물 또는 화합물들을 사용한다.
- [0120] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기 반응식들 및 당업자의 일반적인 지식에 따라 및/또는 하기 실시예에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 시판되거나 또는 당업자에 의해 용이하게 제조된다.
- [0121] <반응식 I>
-
- [0122]
- [0123] 단계 1: 화학식 II에 따른 화합물은 2-에틸피리딘을 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 적합한 강염기, 예컨대 부틸 리튬으로 처리한 후 방향족 알데히드로 처리함으로써 수득할 수 있다.
- [0124] 단계 2: 화학식 III에 따른 화합물은 화학식 II에 따른 화합물을 적절한 용매, 예컨대 DCM 중에서 적절한 산화제, 예컨대 스원(Swern) 산화제로 처리함으로써 수득할 수 있다.
- [0125] 단계 3: 화학식 IV에 따른 화합물은 화학식 III에 따른 화합물을 적절한 용매, 예컨대 THF, 및 적절한 알킬화제, 예컨대 메틸 요오다이드 중에서 적절한 강염기, 예컨대 수소화나트륨으로 처리함으로써 수득할 수 있다.
- [0126] 단계 4: 화학식 I에 따른 화합물은 화학식 IV에 따른 화합물을 적절한 용매, 예컨대 메탄올, 및 적절한 환원제,

예컨대 수소화붕소나트륨 중에서 적절한 아민 공급원, 예컨대 암모니아로 처리함으로써 수득할 수 있다.

[0127]

<반응식 II>



[0128]

[0129] 화학식 I에 따른 화합물은 문헌 [Panunzio, M and Zarantonelo, P. Org. Proc. Res. Dev. (1998) 2 49-59]에 따라 제조된 화학식 V에 따른 화합물을 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 문헌 [Pasquinet et al., Tetrahedron 54 (1998) 8771-8782]에 따라 제조된 화학식 VI에 따른 화합물로 처리함으로써 수득할 수 있다.

[0130]

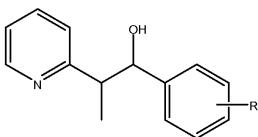
본 발명은 또한

[0131]

a) 2-에틸피리딘을 적절한 용매 중에서 적합한 강염기에 이어서 방향족 알데히드로 처리하여 하기 화학식 II의 화합물을 생성하고;

[0132]

<화학식 II>



[0133]

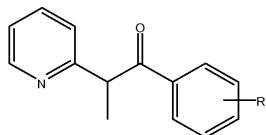
[0134] (상기 식에서, R은 제1항의 화합물의 Ar₂ 상의 임의의 치환기에 상응함)

[0135]

b) 화학식 II의 화합물을 적절한 용매 중에서 적절한 산화제로 처리하여 하기 화학식 III의 화합물을 생성하고;

[0136]

<화학식 III>

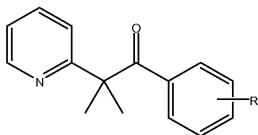


[0137]

[0138] c) 화학식 III의 화합물을 적절한 용매 및 적절한 알킬화제 중에서 적절한 강염기로 처리하여 하기 화학식 IV의 화합물을 생성하고;

[0139]

<화학식 IV>



[0140]

[0141] d) 화학식 IV의 화합물을 적절한 용매 및 적절한 환원제 중에서 적절한 아민 공급원으로 처리하여 상기 기재된 화합물을 생성하는

[0142]

것을 포함하는, 상기 기재된 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0143]

일부 실시양태에서, a)에서의 적합한 강염기가 부틸 리튬이고, 용매가 테트라하이드로푸란 (THF)이다.

[0144]

일부 실시양태에서, b)에서의 산화제가 스원 산화제이고, 용매가 DCM이다.

[0145]

일부 실시양태에서, c)에서의 강염기가 수소화나트륨이고, 용매가 테트라하이드로푸란 (THF)이며, 알킬화제가 메틸 요오다이드이다.

[0146]

일부 실시양태에서, d)에서의 아민 공급원이 암모니아이고, 용매가 메탄올이며, 환원제가 수소화붕소나트륨이다.

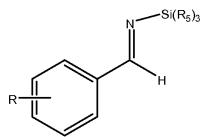
[0147]

본 발명은 또한 하기 화학식 V의 화합물을 적절한 용매 중에서 하기 화학식 VI의 화합물로 처리하여 상기 기재

된 화합물을 생성하는 것을 포함하는, 상기 기재된 화합물의 제공 방법을 제공한다.

[0148]

<화학식 V>

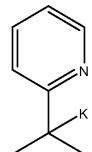


[0149]

(상기 식에서, R은 상기 기재된 화합물의 Ar₂ 상의 임의의 치환기에 상응하고, R₅는 메틸임)

[0151]

<화학식 VI>



[0152]

(상기 식에서, K는 칼륨 또는 칼륨 반대이온임)

[0154]

일부 실시양태에서, 용매가 테트라히드로푸란 (THF)이다.

[0155]

본 발명의 화합물 내의 다양한 특정 고리 치환기가 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입될 수 있거나, 또는 상기 언급된 방법 이전에 또는 직후에 통상의 관능기 변형에 의해 생성될 수 있고, 이것이 본 발명의 방법 측면에 포함됨을 인지할 것이다. 이러한 반응 및 변형에는, 예를 들어, 방향족 치환 반응, 치환기의 환원, 치환기의 알킬화 및 치환기의 산화에 의한 치환기의 도입이 포함된다. 이러한 절차를 위한 시약 및 반응 조건은 화학 업계에 널리 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 특정 예에는 진한 질산을 사용한 니트로기의 도입, 예를 들어 프리델 크라프츠(Friedel Crafts) 조건하의 아실 할라이드 및 루이스산 (예컨대, 삼염화알루미늄)을 사용한 아실 기의 도입; 프리델 크라프츠 조건하의 알킬 할라이드 및 루이스산 (예컨대, 삼염화알루미늄)을 사용한 알킬 기의 도입; 및 할로게노 기의 도입이 포함된다. 변형의 특정 예에는 니트로 기의 아미노 기로의 환원, 예를 들어, 니켈 촉매를 이용한 촉매 수소화 또는 철을 사용한 처리 (염산의 존재 하에 가열하면서); 알킬티오의 알킬су피닐 또는 알킬су포닐로의 산화가 포함된다.

[0156]

또한, 본원에 언급된 일부 반응에서 화합물 내의 임의의 민감한 기를 보호하는 것이 필요/바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 보호가 필요하거나 바람직한 경우의 예, 및 보호를 위한 적합한 방법은 당업자들에게 공지되어 있다. 통상의 보호기는 표준 판례 (설명을 위해 문헌 [Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley and Sons, 1999] 참조)에 따라 사용할 수 있다. 따라서, 반응물이 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본원에 언급된 일부 반응에서 기를 보호하는 것이 바람직 할 수 있다.

[0157]

아미노 또는 알킬아미노 기에 대한 적합한 보호기에는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이 있다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라진다. 따라서, 예를 들어 아실기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐기 또는 아로일기는, 예를 들어 알칼리 금속 히드록시드, 예컨대 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 같은 적합한 염기를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 별법으로, 아실기, 예컨대 t-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 또는 루이스산, 예컨대 보론 트리스(트리플루오로아세테이트)로의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1급 아미노 기에 적합한 대안적 보호기는, 예를 들어 프탈로일 기이고, 이는 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민, 또는 히드라진으로 처리하여 제거할 수 있다.

[0158]

히드록시 기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어 아실기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는, 예를 들어 알칼리 금속 히드록시드, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 같은 적합한 염기를 사용한 가수분해에 의해

제거될 수 있다. 별법으로, 벤질 기와 같은 아릴메틸 기는, 예를 들어 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.

[0159] 카르복시 기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예컨대 메틸 또는 에틸 기 (예를 들어, 수산화 나트륨과 같은 염기로의 가수분해에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 t-부틸 기 (예를 들어, 산, 예컨대 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로의 처리에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 벤질 기 (예를 들어, 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있음)이다.

[0160] 보호기는 화학 업계에 널리 공지된 통상의 기술을 이용하여 합성 중 임의의 편리한 단계에서 제거될 수 있다.

실시예

[0162] 본 발명을 하기 실시예에서 추가로 규정한다. 실시예는 단지 예시의 방식으로 주어지는 것임을 이해해야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 당업자는 본 발명의 필수적인 특징을 확인할 수 있으며, 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 하기 기재된 예시적 실시예에 의해 제한되지 않으며, 본원에 첨부된 청구의 범위에 의해 규정된다.

[0163] 모든 온도는 섭씨 온도 (°C)이다. 달리 언급되지 않는 한, 작업은 실온 또는 주위 온도 (18 내지 25 °C)에서 수행하였다.

[0164] 달리 나타내지 않는 한, 실시예 화합물을 제조하는데 사용된 시판 시약은 추가 정제없이 입수한 그대로 사용하였다.

[0165] 달리 나타내지 않는 한, 실시예 화합물을 제조하는데 사용된 용매는 시판 무수 등급이고, 추가 건조 또는 정제 없이 사용하였다.

[0166] 달리 나타내지 않는 한, 하기 방법을 핵 자기 공명 분광법을 측정하는데 이용하였다: ^1H 에 대하여 400 MHz에서 구동되고 ^1H , ^{13}C , ^{31}P 의 검출을 위한 5 mm 역검출 삼중 공명 프로브를 구비하며 9.4 테슬라 옥스포드(Tesla Oxford) 기기 초전도 자석에 의해 제공되는 자기장 및 호스트로서의 썬 마이크로시스템즈 썬블레이드(Sun Microsystems SunBlade) 1000 워크스테이션을 이용하는 배리안 유니티 이노바(Varian Unity Inova) 400 분광계. 화학 이동은 테트라메틸실란 내부 표준으로부터 백만분율 (‰)로 기록하였다.

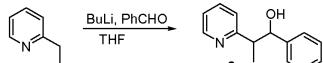
[0167] 달리 나타내지 않는 한, 하기 방법을 질량 분석계 검출에 이용하였다: 워터스(Waters) 996 다이오드 어레이 검출기를 갖는 워터스 1525 LC 시스템에 연결된 워터스 ZMD 사중극자 질량 분석계. 샘플 주입은 워터스 2700 오토샘플러에 의해 수행되었다. 분광계는 양성 및 음성 이온 모드로 구동되는 전기분무 공급원을 갖는다. 추가 검출은 세덱스(Sedex) 65 ELS 검출기를 이용하여 달성하였다. 모든 m/z 비율은 M+1 이온으로 기록하였다.

[0168] 거울상이성질체를 분리하기 위한 키랄 크로마토그래피는 ADH 칼럼이 장착된 베르게르(Berger) 멀티 그램 II 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC) 시스템 [21.2 x 250 mm 크기, CO₂ 중 0.5% 이소프로필아민을 함유하는 15% 이소프로판올의 등용매 구배로 진행, 70 mL/분의 유속 및 230 nm에서의 UV 검출]을 이용하여 수행하였다.

[0169] 본원에 예시된 화합물의 명칭은 ISIS/드로(Draw) 내의 오토놈(AutoNom) 2000을 이용하여 생성하였다. 오토놈(자동 명명법)은 버튼을 누르면 도식화된 구조에 대한 조직적 IUPAC (국제 순수 응용 화학 연합) 화학 명칭을 지정하는 화학-명칭-생성 프로그램이다.

[0170] 하기 약어가 본원에 사용되었다: ACN: 아세토니트릴; AcOH: 아세트산; CDCl₃: 중수소화 클로로포름; D₂OD: 중수소화 메탄올; DCM: 디클로로메탄; DMF: N,N-디메틸포름아미드; DMSO: 디메틸 솔록시드; DMSO-d6: 중수소화 디메틸 솔록시드; ELS: 증기화 광 산란; EtOAc: 에틸 아세테이트; equiv: 당량; Ex.: 실시예; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; HCl: 염산; H₂O: 물; H₂SO₄: 황산; LAH: 수소화알루미늄리튬; LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼 검출; m/z: 질량 대 전하 비율; LDA: 리튬 디이소프로필 아미드; MeOH: 메탄올; MgSO₄: 황산마그네슘; min.: 분; MS: 질량 스펙트럼; M.p.: 용점; NaBH₄: 수소화붕소나트륨; n-BuLi: 리튬-1-부타니드; NaHCO₃: 중탄산나트륨; NaOH: 수산화나트륨; Na₂SO₄: 황산나트륨; NH₄Cl: 염화암모늄; NMR: 핵 자기 공명; N₂: 질소 기체: 실온; rt = 체류 시간; sat.: 포화; THF: 테트라히드로푸란; 및 UV: 자외선.

[0171] 실시예 1A: 반응식 1을 통한 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민

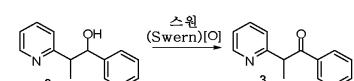


[0172] [0173] 1-페닐-2-(파리딘-2-일) 프로판-1-올 (2): *n*-부틸리튬 (2.5 M, 15.0 mL, 36.0 mmol)을 -40 °C에서 THF (56 mL) 중 2-에틸파리딘 (4.1 mL, 36.0 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 암적색 용액을 -30 °C 내지 -20 °C에서 1시간 동안 유지한 후, -60 °C로 냉각시켰다. THF (10 mL) 중 벤즈알데히드 (3.7 mL, 36.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 1시간 동안 가온한 후, NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1 → 1:1)로 정제하여, 2 (7.0 g, 91%)를 황색 오일로서 수득하였다. 상기 혼합물은 두 부분입체이성질체 (3:1)를 함유하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

(주 이성질체): δ 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.98 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H),

5.13-5.16 (m, 1H), 6.80-7.39 (m, 8H), 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

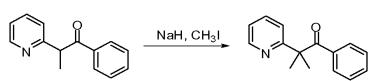


[0174] [0175] [0176] 1-페닐-2-(파리딘-2-일) 프로판-1-온 (3): 디클로로메탄 (10 mL) 중 DMSO (5.5 mL, 77.5 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (100 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (3.3 mL, 39.0 mmol)의 용액에 적가하였다 (-60 °C 미만의 내부온도로). 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (10 mL) 중 1-페닐-2-(파리딘-2-일) 프로판-1-올 (2) (7.0 g, 32.8 mmol)의 용액을 서서히 (-60 °C 미만의 내부온도를 유지하기 위함) 첨가하였다. 30분 후, 트리에틸아민 (22.3 mL, 0.16 mol)을 -78 °C에서 서서히 첨가하였다. 15분 후, 반응물을 0 °C로 30분 동안 가온하고, 이어서 물로 켄칭하였다. 혼합물을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1 → 4:1)로 정제하여, 3 (6.4 g, 91%)를 황색 오일로서 수득하였다.

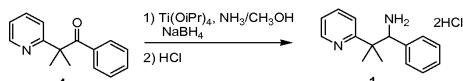
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.54 (m, 3H),

4.84-4.92 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.40-7.43 (m,

1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H).



[0177] [0178] [0179] 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일) 프로판-1-온 (4): THF (10 mL) 중 화합물 3 (3.0 g, 14.2 mmol)의 용액을 0 °C에서 THF (60 mL) 중 수소화나트륨 (60%, 0.63 g, 15.6 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일온도에서 2시간 동안 유지하고, 메틸 요오다이드 (0.93 mL, 14.9 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온한 후, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 50:1 → 4:1)로 정제하여, 4 (2.2 g, 69%)를 황색 고체로서 수득하였다.

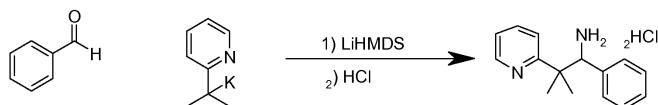


[0180] [0181] 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 디히드로클로라이드 (1): 신선하게 증류된 Ti(O-iPr)₄ (11.2 mL, 38.0 mmol)를 메탄을 중 암모니아 (7 M, 30 mL) 중 4 (4.4 g, 19.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 0 °C로 냉각시켰다. NaBH₄ (1.4 g, 38.0 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 3시간 동안 가온한 후, 수산화암모늄 (50 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (트리에틸아민으로 전처리) (DCM/메탄을 20:1)로 정제하여, 1의 유리 염기 (3.0 g)를 황색 오일로서 수득

하였다. 상기 오일을 이소프로필 아세테이트 (50 mL)에 용해시키고, 이소프로필 알콜 중 5-6 N HCl의 용액 (4.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 메탄올에 용해시키고, 농축시키고, 에테르 중에서 연화처리하여, 1 (4.0 g, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다. M.p. = 188 °C.

[0182] ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9. MS: *m/z* 227.

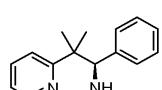
[0183] 실시예 1B: 반응식 II를 통한 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민



[0184]

2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 디히드로클로라이드. 0 °C에서, THF (35 mL) 중 벤즈알데히드 (3.44 mL, 33.92 mmol)의 교반 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 THF 용액 (37.3 mL, 37.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. -20 내지 -15 °C에서, 생성된 용액에 하기 방식으로 제조한 (2-(파리딘-2-일)프로판-2-일)칼륨 (6.48 g, 40.71 mmol)을 적가하였다: 건조, 질소-플러싱된 플라스크에 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (61.9 mL, 61.89 mmol) (THF 중 1.0 M) 및 디이소프로필아민 (8.75 mL, 61.89 mmol)을 넣었다. 혼합물을 -20 °C로 냉각시키고, BuLi (30.9 mL, 49.51 mmol)을 서서히 첨가하여 황색 용액을 수득하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -50 °C로 냉각시키고, 2-이소프로필파리딘 (5 g, 41.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 -20 °C에서 30 분 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl을 첨가하였다. 혼합물을 EA (3x)로 추출하였다. 합한 EA를 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 이스코 (ISCO) 칼럼 (24.0 g) (0→70% EA/Hex, 이어서 5% MeOH/DCM으로 용리)에 의해 농축시키고, 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민 (6.07 g, 79 %)을 황색 오일로서 수득하였다. 상기 오일을 이소프로필 아세테이트 (50 mL)에 용해시키고, 이소프로필 알콜 중 5-6 N HCl의 용액 (4.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 메탄올에 용해시키고, 농축시키고, 에테르 중에서 연화처리하여, 1 (4.0 g, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다. M.p. = 188 °C.

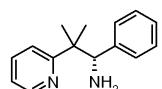
^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9. MS: *m/z* 227.



[0186]

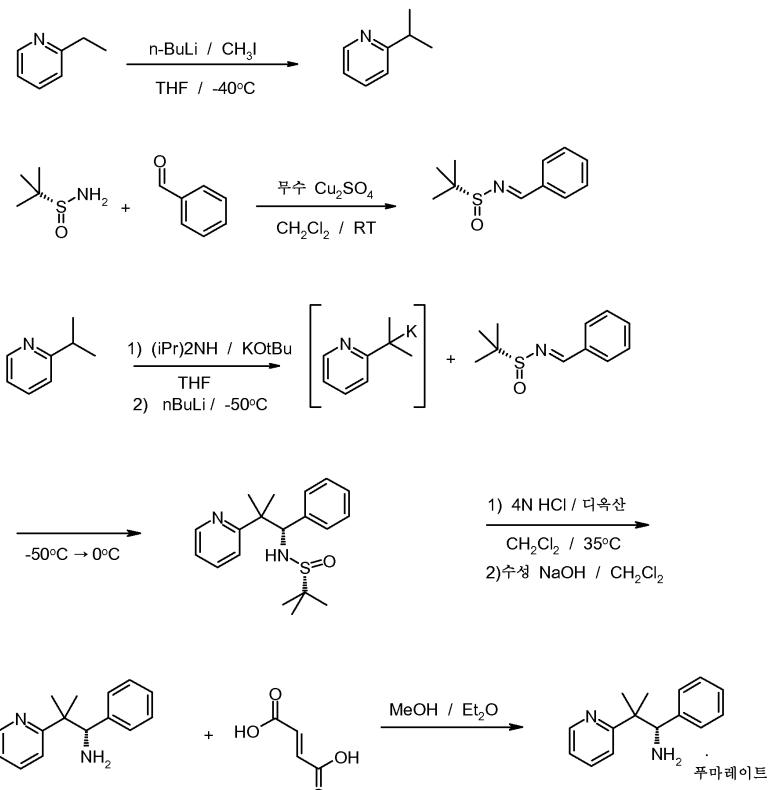
실시예 2: (R)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민을, 키랄 SFC 크로마토그래피를 이용하여 라세미 2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민으로부터 출발하여 제조하였다. 상기 오일을 이소프로필 아세테이트에 용해시키고, 이소프로필 알콜 중 5-6 N HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 에테르 중에서 연화처리하여, 3을 백색 고체로서 수득하였다. M.p. = 188 °C.

^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H). MS: *m/z* 227.



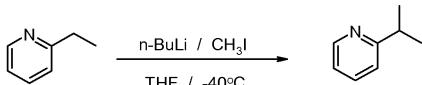
[0189]

[0191] 실시예 2를 생성하기 위한 별법의 경로를 하기 기재하였다.



[0192]

[0193] 제조: 2-이소프로필피리딘



[0194]

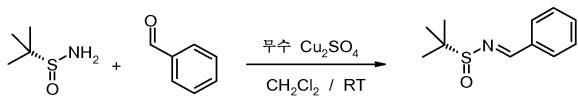
[0195] 2-이소프로필피리딘을 문헌 [P. Rocca, et. al. (Tetrahedron Vol. 54, pp. 8771-8782 (1998)]의 방법에 의해 제조하였다. 무수 테트라하이드로푸란 (6000 mL) 중 2-에틸피리딘 (1000 g, 9.332 mol)의 용액을 드라이아이스 / 아세톤 조에 의해 -35 °C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (2.5 몰 3970 mL, 9.925 mol)을, -20 °C 내지 -25 °C의 내부 온도를 유지하면서 1.5 시간에 걸쳐 빠른 적가 속도로 첨가하였다. -20 °C에서 추가로 1.5 시간 동안 교반을 계속한 후, 반응물을 -45 °C로 냉각시켰다. 요오도메탄 (642 mL, 1458 g, 10.272 mol)을, -40 °C 내지 -45°C의 반응물 온도를 유지하면서 1.5 시간에 걸쳐 보통의 적가 속도로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 -40 °C에서 추가로 2 시간 동안 교반하고, 이어서 30 분에 걸쳐 물 (4000 mL)을 빠르게 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 15 분에 걸쳐 진한 염산 (1150 mL)을 첨가하여 처리하였다. 혼합물을 15°C로 가온하면서 추가로 1 시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르 (2000 mL)와 함께 분리 깔대기로 끓기고, 충을 분리하였다. 수성 상을 디에틸 에테르 (3 x 1000 mL)로 추가로 세척한 후, 고체 탄산칼륨으로 처리하여 염기성 (pH = 9)으로 만들었다. 수성 혼합물을 디에틸 에테르 (4 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 염수 (1000 mL)로 세척하고, 이어서 건조시켰다 (무수 황산마그네슘). 여과한 후, 실온에서 감압하에 용매를 제거하여, 조 생성물을 적색빛-오렌지색 액체 (약 2000 mL)로서 수득하였다. 상기 조 생성물을 대기압에서 3 인치, 유리 비그레옥스(vigreux) 칼럼을 통해 증류시켜 (2회), 목적하는 2-이소프로필피리딘 (b.p. 158-163°C)을 밝은 황색 액체 (926 g, 82% 수율)로서 수집하였다.

1H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm

8.53 (d, $J=4.22$ Hz, 1 H) 7.59 (td, $J=7.59$, 1.69 Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H) 7.08 (ddd, $J=7.38$, 4.85, 0.84 Hz, 1 H) 2.94 - 3.25 (m, $J=6.91$, 6.91, 6.91, 6.91, 6.74 Hz, 1 H) 1.31 (d, $J=6.74$ Hz, 6 H).

[0196]

[0197] 제조: (R,E)-N-벤질리텐-2-메틸프로판-2-술핀아미드



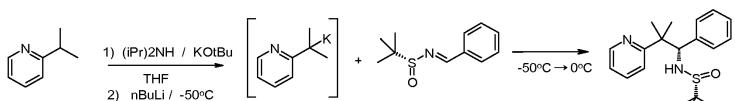
[0198]

[0199] 실온에서, 디클로로메탄 (14000 mL) 중 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1032 g, 8.515 mol)의 용액에 벤즈알데히드 (1000 g, 9.423 mol)를 한꺼번에 첨가하였다. 고체로서의 무수 황산구리 (II) (2718 g, 17.029 mol)를 10 분에 걸쳐 일부분씩 첨가하고, 추가의 디클로로메탄 (1000 mL)으로 세척하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45 시간 동안 교반하고, HPLC에 의해 완료를 확인하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 황산구리 (II)를 제거하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄 (4 x 1500 mL)으로 세척하고, 합한 여과물을 감압하에 혼탁한 황색 오일 (1914 g, 이론상 107%)로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0→10 % 에틸 아세테이트의 구배로 용리) 처리하여, 정제된 술핀아미드를 연한 황색 오일 (1563 g, 88 % 수율)로서 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 7.85 (dd, J=7.80, 1.48 Hz, 2 H)

[0200] 7.40 - 7.62 (m, 3 H) 1.27 (s, 9 H). MS: m/z 210.

[0201] 제조: (R)-2-메틸-N-((S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로필)프로판-2-술핀아미드.



[0202]

[0203] 테트라히드로푸란 중 칼륨 t-부톡시드의 1.0 몰 용액 (3000 mL, 3.000 mol)에 디이소프로필아민 (425 mL, 306.8 g, 3.032 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 드라이아이스 / 아세톤 조에 의해 -50 °C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 용액 (2.5 몰 980 mL, 2.450 mol)을 40 분에 걸쳐 적가하여, 밝은 오렌지색 용액을 수득하였다. 혼합물을 -25 °C에서 추가로 20 분 동안 교반한 후, -55 °C로 다시 냉각시켰다. 이어서, 2-이소프로필파리딘 (1) (240.0 g, 1.981 mol)을, -50 °C 내지 -55 °C의 내부 온도를 유지하면서 20 분에 걸쳐 적가하여, 진한 적색빛-자주색 용액을 수득하였다. 혼합물을 -50 °C에서 추가로 2 시간 동안 교반한 후, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0204] 2-이소프로필파리딘 음이온을 함유하는 냉각 (-50 °C) 혼합물에 무수 테트라히드로푸란 (3000 mL) 중 (R,E)-N-벤질리텐-2-메틸프로판-2-술핀아미드(2) (360.0 g, 1.720 mol)의 용액을, -50 °C 내지 -55 °C의 내부 온도를 유지하면서 3 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 3 시간에 걸쳐 점차적으로 0 °C로 가온한 후, 분취물을 후처리하고 HPLC로 확인함으로써 완료를 확인하였다. 포화 중탄산나트륨 용액 (3000 mL)을 20 분에 걸쳐 적가하여 반응물을 처리함으로써 켄칭하였다. 추가로 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (3000 mL)로 추가 희석하고, 3개의 분량 (각각 약 4500 mL)으로 나누었다. 각각의 분량을 에틸 아세테이트 (1000 mL)로 분배하고, 충을 분리하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 1000 mL)로 추가 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수 (1500 mL)로 세척한 후, 건조시켰다 (무수 황산마그네슘). 여과한 후, 감압하에 용매를 제거하자, 조 생성물이 크림색 고체 (575.8 g, 101.3% 조 수율)로서 남았으며, 이는 부분입체이성질체의 9:1 혼합물이었다. 조 물질을 헥산 / EtOAc (2:1)의 혼합물로부터 재결정화하여, 순수한 목적 단일 부분입체이성질체 (371.9 g, 65.4 % 수율)를 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.62

(dd, J=4.85, 1.05 Hz, 1 H) 7.52 (td, J=7.80, 2.11 Hz, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 4 H) 6.99 (d, J=8.01

Hz, 1 H) 6.85 - 6.94 (m, 2 H) 5.80 (d, J=8.01 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=8.43 Hz, 1 H) 1.46 (s, 3 H)

[0205]

[0206] 제조: (S)-2-메틸-1-페닐-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민.



[0207]

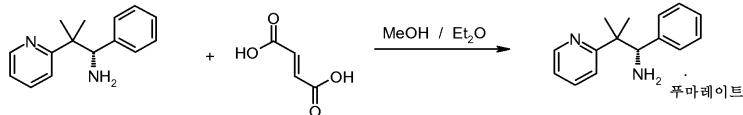
[0208]

디클로로메탄 (12000 mL)에 용해된 (*R*)-2-메틸-*N*((*S*)-2-메틸-1-페닐-2-(페리딘-2-일)프로필)프로판-2-슬핀아미드 (1200 g, 3.631 mol)의 용액에 4 N 염화수소 / 디옥산 용액 (3000 mL, 12.00 mol)을 실온에서 1 시간에 걸쳐 일정한 스트림으로 첨가하였다. 점성의 혼탁액이 형성되었고, 이를 32 °C에서 1.5 시간 동안 계속 교반하였으며; 상기 시점에 메탄올 (1000 mL)을 첨가하여 교반을 개선하였다. 30 분 동안 추가 교반한 후, 모든 고체가 용해되었고, 이는 반응의 완료를 나타내며 투명한 호박색 용액을 수득하였다. 감압하에 용매를 제거하자, 점성 (gummy) 호박색 잔류물이 남았다. 잔류물을 중류수 (5000 mL)에 녹이고, 생성된 용액을 디에틸 에테르 (2 x 1000 mL)로 세척하여, 중성 불순물을 제거하였다. 강한 염기 (pH = 11)가 될 때까지 산성 용액을 고체 수산화나트륨 (400 g, 10.00 mol)으로 처리하였다. 생성된 수성 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 1000 mL, 이어서 2 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 오렌지색 추출물을 건조시켰다 (무수 황산마그네슘). 여과한 후, 감압하에 용매를 제거하자, 점성의 호박색 시럽이 남았다. 상기 잔류물을 고 진공하에 추가로 건조시켜, 탈보호된 조 아민 (880.9 g, 이론상 107.2%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz,클로로포름 -d) δ ppm 8.64 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.57 (td, *J*=7.69, 1.90 Hz, 1 H) 7.05 -

7.30 (m, 7 H) 4.48 (s, 1 H) 1.47 (br.s., 2H) 1.36 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H). MS: m/z 227.

[0209]

제조: (*S*)-2-메틸-1-페닐-2-(페리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 염

[0211]

(*S*)-2-메틸-1-페닐-2-(페리딘-2-일)프로판-1-아민 (821.7 g, 3.63 mol)을 메탄올 (5000 mL)에 용해시켜, 적색 빛-오렌지색 용액을 수득하였다. 용액을 노리트(Norit) 탈색 카본(Carbon) (50 g)으로 처리하고, 온화한 환류 하에 2 시간 동안 교반하였다. 뜨거운 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 밝은 황색 여과물을 수득하였다. 카본 필터 케이크를 뜨거운 메탄올 (2 x 1000 mL)로 추가 세척하고, 세척물을 원래의 여과물과 합하였다. 푸마르산 (421.4 g, 3.63 mol)을 5 분에 걸쳐 건조 고체로서 첨가함으로써 (**4**)의 탈색된 용액을 처리하였다. 용액을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켜, 대부분의 메탄올을 제거하였다 (6000 mL 제거). 결정화가 일어날 때까지, 생성된 점성의 호박색 시럽을 격렬하게 교반하면서 디에틸 에테르 (7000 mL)로 점차적으로 회석하였다. 매우 많은 수학량의 결정이 형성될 때까지 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 이어서, 혼합물을 격렬하게 교반하면서 추가의 디에틸 에테르 (2000 mL, 총 부피 9000 mL)로 추가 회석하여, 결정화를 완료하였다. 결정을 흡입 여과에 의해 수집하고, 액체가 없도록 인취시켰다. 결정을 9:1 디에틸 에테르 / 메탄올의 혼합물 (2000 mL) 중에 재현탁시키고, 몇 분 동안 격렬하게 교반한 후, 재여과하고, 건조되도록 인취시켰다. 이 과정을 2회 반복하였다. 상기 처리로부터 수득한 백색 결정을 60 °C의 진공 오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜, (*S*)-2-메틸-1-페닐-2-(페리딘-2-일)프로판-1-아민 푸마레이트 염 (1179.3 g, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H

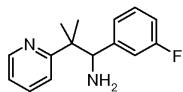
NMR (300 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 9.19 (br. s., 3 H) 8.62 (d, *J*=3.37 Hz, 1 H) 7.71 (td, *J*=7.80, 1.69 Hz, 1 H) 7.17 - 7.39 (m, 5 H) 6.94 - 7.17 (m, 2 H) 6.51 (s, 2 H) 4.64 (s, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d 6): δ ppm 23.7, 25.7, 43.8, 62.7, 121.3, 122.3, 128.0, 128.1, 128.6, 135.5, 137.4, 137.8, 148.7, 164.9, 168.3. MS: m/z 227.

[0213]

실시예 3: (*S*)-2-메틸-1-페닐-2-(페리딘-2-일)프로판-1-아민을, 키랄 SFC 크로마토그래피를 이용하여 라세미 2-메틸-1-페닐-2-(페리딘-2-일)프로판-1-아민으로부터 출발하여 제조하였다. 상기 오일을 이소프로필 아세테이트에 용해시키고, 이소프로필 알콜 중 5-6 N HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 에테르 중에서 연화처리하여, **4**를 백색 고체로서 수득하였다. M.p. = 188 °C.

¹HNMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s,1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=6.9 Hz, 1H),8.56 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=5.7 Hz, 1H). MS: m/z 227.

[0215]



[0216]

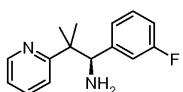
[0217] 실시예 4: 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민을, 방법 2에 따라 (벤즈알데히드 대신에 3-플루오로벤즈알데히드 사용) 제조하였다. 유리 염기를 EtOAc에 용해시키고, MeOH 중 푸마르산 (1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 Et₂O/헥산 (1:1)으로 연화처리하고, 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켰다.

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 4.48

(s, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 6.85-6.95 (m, 2 H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.18-7.34 (m, 3 H), 7.64-

[0218]

7.77 (m, 1 H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1 H). MS: m/z 245.



[0219]

[0220] 실시예 5: (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민을, 키랄 SFC 크로마토그래피를 이용하여 라세미 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민으로부터 출발하여 제조하였다. 유리 염기를 EtOAc에 용해시키고, MeOH 중 푸마르산 (1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 Et₂O/헥산 (1:1)으로 연화처리하고, 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켰다.

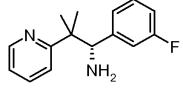
¹HNMR (300 MHz, DMSO-

d6) δ 1.19 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 4.48 (s, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 6.85-6.95 (m, 2 H), 7.01 (t,

J=8.9 Hz, 1 H), 7.18-7.34 (m, 3 H), 7.64-7.77 (m, 1 H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1 H). MS: m/z

[0221]

245.



[0222]

[0223] 실시예 6: (S)-1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민을, 키랄 SFC 크로마토그래피를 이용하여 라세미 1-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2-(파리딘-2-일)프로판-1-아민으로부터 출발하여 제조하였다. 유리 염기를 EtOAc에 용해시키고, MeOH 중 푸마르산 (1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 Et₂O/헥산 (1:1)으로 연화처리하고, 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켰다.

¹HNMR

(300 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 4.48 (s, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 6.85-6.95

(m, 2 H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.18-7.34 (m, 3 H), 7.64-7.77 (m, 1 H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1

H). MS: m/z 245.

[0224]

생물학적 평가

[0226]

NMDA 수용체 길항제 활성을, 수용체에 대한 수용체 길항제 10,11-디히드로-5-메틸-5H-디벤조[a,d]-시클로헵텐-5,10-이민 (MK801)의 결합을 억제하는 화합물의 능력을 평가함으로써 시험판내에서 측정할 수 있었다. 방법은 문헌 [Foster and Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987)]에 기재되어 있다.

[0227]

실시예 1 내지 6의 IC₅₀ 값을 하기 표 1에 기재하였다.

표 1

실시 예 #의 화합물	MK801 결합 IC ₅₀ (uM)
실시 예 1	12
실시 예 2	6.4
실시 예 3	35
실시 예 4	3.3
실시 예 5	5.5
실시 예 6	25

[0228]