



등록특허 10-2469167



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월22일  
(11) 등록번호 10-2469167  
(24) 등록일자 2022년11월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 213/40* (2006.01) *A61K 31/4402* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 213/40* (2013.01)  
*A61K 31/4402* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7039470(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년10월30일  
심사청구일자 2021년12월30일
- (85) 번역문제출일자 2021년12월01일
- (65) 공개번호 10-2021-0148443
- (43) 공개일자 2021년12월07일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7014625  
원출원일자(국제) 2014년10월30일  
심사청구일자 2019년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2014/053236
- (87) 국제공개번호 WO 2015/067923  
국제공개일자 2015년05월14일
- (30) 우선권주장  
61/899,903 2013년11월05일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현  
KR100259567 B1  
WO2010017504 A1  
WO2011089216 A1  
KR1020020030270 A

- (73) 특허권자  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자  
노르드발, 구나르  
영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클즈필드 엘덜리  
파크 아스트라제네카 알앤디 앤델리 아스트라제네  
카 인텔렉추얼 프로퍼티 내  
회그딘, 카타리나  
영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클즈필드 엘덜리  
파크 아스트라제네카 알앤디 앤델리 아스트라제네  
카 인텔렉추얼 프로퍼티 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장덕순, 류현경

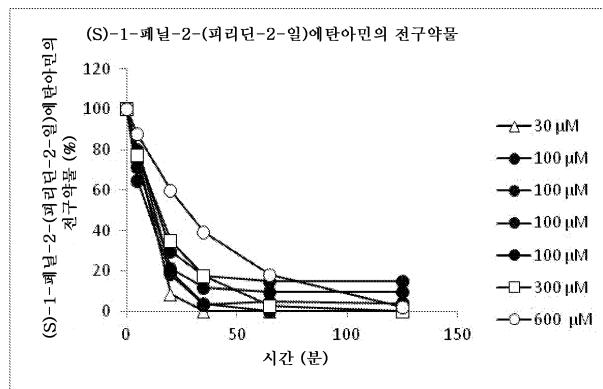
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 NMDA 길항제 전구약물

**(57) 요 약**

본 발명은 우울증 (특히 주요 우울 장애) 또는 통증의 치료에 유용한 NMDA 길항제, (S)-1-페닐-2-(피리딘-2-일)에탄아민의 전구약물; 그를 포함하는 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

**대 표 도** - 도1a

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)

*C07D 401/12* (2013.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

(72) 발명자

**말름보그, 페르 조나스**

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클즈필드 앤덜리 파크 아스트라제네카 알앤디 앤덜리 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**커스, 안니카**

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클즈필드 앤덜리 파크 아스트라제네카 알앤디 앤덜리 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**바이겔트, 디르크**

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클즈필드 앤덜리 파크 아스트라제네카 알앤디 앤덜리 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**베른스타인, 페터**

미국 02451 매사추세츠주 월섬 케이트하우스 드라이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**퀴르크, 미카엘**

미국 02451 매사추세츠주 월섬 케이트하우스 드라이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**미카엘, 발레스트라**

미국 02451 매사추세츠주 월섬 케이트하우스 드라이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

우울증, 통증, 레트 증후군, 자살 관념, 양극성 장애, 강박 장애, 사린 가스 중독 또는 간질 지속증의 치료를 위한, 0.10 내지 50 중량%의 (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드 이염산염인 것인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드 푸마르산염인 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 및 셀룰로스 유도체로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 있어서, 결합제를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제5항에서 있어서, 상기 결합제가 젤라틴 및 폴리비닐페롤리돈으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 있어서, 윤활제를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제7항에서 있어서, 윤활제가 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 있어서, 정제 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 정제가 피복을 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 피복이 껌 아라비아, 젤라틴, 탈륨 또는 이산화티탄을 함유하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 있어서, 연질 젤라틴 캡슐 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 연질 젤라틴 캡슐이 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 있어서, 경질 젤라틴 캡슐 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 경질 젤라틴 캡슐이 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 과립을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본원은 2013년 11월 5일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/899,903을 우선권 주장하며, 이 출원의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 본 발명은 NMDA 길항제, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 및 우울증 및 우울 장애, 특히 주요 우울 장애 (MDD)의 치료에서 및 또한 통증 (예컨대 신경병증성 통증)의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물은 또한 레트 중후군, 자살 관념, 양극성 장애 (양극성 우울증 포함), 강박 장애, 사린 가스 중독 및 간질 지속증의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 전구약물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003] 하나의 형태 또는 또 다른 형태의 통증은 인간의 삶에 만연하는 부분이다. 손상으로부터의 통증 및 수술후 통증은 종종 일시적이기는 하나, 심각할 수 있으며, 지속될 수 있다. 신경병증성 통증, 예컨대 당뇨병성 신경병증 및 포진후 신경통은 환자에게 심각하게 영향을 미친다. 매년, 말기 환자를 비롯한 전세계 수천만명의 사람들이 적절한 치료 없이 통증으로부터 고통받고 있다.

[0004] 우울증은 전세계적으로 대략 1억 2천만명 가량에게 영향을 미친다. 우울증의 증상은 우울감, 흥미 또는 기쁨의 상실, 죄책감 또는 낮은 자존감, 방해된 수면 또는 식욕, 낮은 에너지 및 집중력 저하 또는 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 문제는 만성적 또는 반복적일 수 있으며, 개인의 일상의 책임감을 돌볼 능력의 실질적인 결함을 초래할 수 있다. 우울증은 2000년 장애 생활년수 (YLD)에 의하여 측정시 장애의 주된 원인 및, 장애 보정 손실년수 (DALY; 즉, 초기 사망으로 인한 잠재적 손실 수명년수와 장애로 인한 생산적 건강 상실년수의 합)에 의하여 측정시 세계적 질병 부담에 대한 4번째의 주된 기여자가 된다. 2020년까지 우울증은 남성 및 여성의 모든 연령에 대하여 계산된 DALY의 순위에서 2위를 차지할 것으로 예상된다. 오늘날, 우울증은 이미 남녀 합한 모두에 대하여 15~44세 연령 카테고리에서 DALY의 두번째 원인이 된다.

[0005] (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 이염산염이 정맥내 주입 치료에 의한 MDD의 치료용으로 개시되어 있다 (Gerard Sanacora et al., 2012년 12월 6일 미국 플로리다주 할리우드에서 개최된 미국 신경정신약리학회 (American College of Neuropsychopharmacology)의 51차 정기 총회에서 제시된 포스터). 기타 관련된 개시내용은 WO1993/020052, WO2000/056324 및 WO2000/63175를 포함한다. 편의상, 경구 투여 형태로서 이러한 약물을 투여할 수 있는 것이 유용하다. 그러나, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 이염산염의 경구 투여 형태를 정제 분쇄시킨 후, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 이염산염의 분쇄된 경구 투여 형태를 직접 주사하는 것과 같이 정맥내 오

용될 수 있다는 점이다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물은 인간의 체내에서 분해되어 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 제공할 것으로 예상되며, 따라서 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물이 경구 투여될 때에, 이는 치료적 유효 용량의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 방출할 것이다. 그러나, 본 발명의 전구약물이 정맥내 투여될 경우, 전구약물은 상응하는 용량의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민이 정맥내 투여된 경우보다 더 느린 속도로 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 방출하여 더 낮은  $C_{max}$ 를 산출할 것으로 예측된다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 사용은 (예를 들면 과잉 투여, 약물 남용 (예, 환제 분쇄) 상황하에) (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 임상적 안전 프로파일을 개선시킬 것으로 예측된다. 따라서, 요약하면, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 직접 경구 제제로 만드는 것은 남용을 초래할 수 있다. 본 발명의 화합물은 생체내에서 대사되어, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 정맥내 투여하는 경우보다 더 느린 속도로 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 산출하므로, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 잠재적 남용을 조장하지 않는다.

### 발명의 내용

[0006]

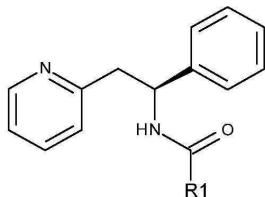
#### 발명의 개요

[0007]

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

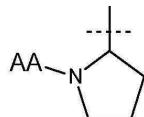
[0008]

<화학식 I>



[0009]

(상기 식에서,



[0011]

R1은  $C_{1-6}$  알킬 $C(O)O(C_{1-6}$  알콕시) 또는

이며;

[0012]

AA는 팹티드 결합-연결된 천연 아미노산임).

[0013]

알킬은 직쇄형 또는 분지쇄형이며, 1-6개, 예를 들면 1-4개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬은 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸이다.

[0014]

알콕시는 직쇄형 또는 분지쇄형이며, 1-6개, 예를 들면 1-4개의 탄소 원자를 함유한다. 알콕시는 예를 들면 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소-프로포시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소-부톡시 또는 tert-부톡시이다.

### 도면의 간단한 설명

[0015]

도 1a 및 1b는 인간 장액에서 배양 기간 동안 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 (실시예 5)의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민으로의 전환을 도시한다. 특히, 도 1a는 인간 장액에서 배양 기간 동안 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민으로 전환됨에 따른 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 (실시예 5) 농도 (초기 농도 30, 100, 300 및 600  $\mu M$ )를 도시한다. 도 1b는 인간 장액에서 배양 기간 동안 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물로부터 전환됨에 따른 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 농도 (실시예 5, 초기 농도 30, 100, 300 및 600  $\mu M$ )를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

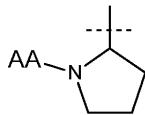
[0016]

#### 발명의 상세한 설명

[0017]

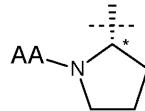
한 측면에서, 본 발명은 R1이  $C_{1-6}$  알킬 $C(O)O(C_{1-6}$  알콕시)이며, 예를 들면  $C_{1-4}$  알킬 $C(O)O(C_{1-4}$  알콕시)인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 그의 예는  $(CH_3)_2CHC(O)OCH_2O$ ,  $(CH_3)_2CHC(O)OCH(CH(CH_3)_2)O$ ,  $CH_3C(O)OCH(CH_3)O$  또는

$(\text{CH}_3)_2\text{CHC(O)OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$ 를 포함한다.



[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R1이  
의 화합물을 제공한다.

이며, AA가 펩티드 결합-연결된 천연 아미노산인 화학식 I



[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R1이  
S 절대 배위를 갖는다).

인 화학식 I의 화합물을 제공한다 (그리하여 키랄 중심 \*은

[0020] 추가의 측면에서, 본 발명은 AA가 예를 들면 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 시스틴, 메티오닌, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히드록시리신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린 또는 히드록시프롤린인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 측면에서, AA는 티로신, 트립토판, 페닐알라닌, 류신, 아르기닌, 히스티딘, 리신 및 발린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, AA는 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 리신 및 발린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, AA는 발린이다.

[0021] 적절한 제약상 허용되는 염은 예를 들면 산 부가 염, 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 슬레이트, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 락테이트, 시트레이트, 피루베이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 비슬레이트, 벤젠술포네이트, 에탄술포네이트, 말로네이트, 크시나포에이트, 아스코르베이트, 올레이트, 니코티네이트, 사카리네이트, 아디페이트, 포르메이트, 글리콜레이트, L-락테이트, D-락테이트, 아스파르테이트, 말레이트, L-타르트레이트, D-타르트레이트, 스테아레이트, 2-푸로에이트, 3-푸로에이트, 나파디실레이트 (나프탈렌-1,5-디술포네이트 또는 나프탈렌-1-(술폰산)-5-술포네이트), 에디실레이트 (에탄-1,2-디술포네이트 또는 에탄-1-(술폰산)-2-술포네이트), 이세티오네이트 (2-히드록시에틸술포네이트), 2-메시틸렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, D-만델레이트, L-만델레이트, 2,5-디클로로벤젠술포네이트, 신나메이트 또는 벤조에이트이다.

[0022] (S)-(1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)메틸 이소부티레이트;

[0023] 2-메틸-1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)프로필 이소부티레이트;

[0024] 2-메틸-1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)프로필 이소부티레이트 부분입체이성질체 1;

[0025] 2-메틸-1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)프로필 이소부티레이트 부분입체이성질체 2;

[0026] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 아세테이트;

[0027] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 아세테이트 부분입체이성질체 1;

[0028] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 아세테이트 부분입체이성질체 2;

[0029] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 이소부티레이트;

[0030] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 이소부티레이트 부분입체이성질체 1;

[0031] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 이소부티레이트 부분입체이성질체 2;

[0032] (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)피롤리딘-2-카르복스아미드;

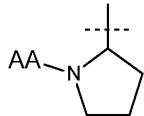
[0033] (S)-1-((S)-2,6-디아미노헥사노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)피롤리딘-2-카르복스아미드;

[0034] (S)-1-((S)-2-아미노-3-(1H-이미다졸-4-일)프로파노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)피롤리딘-2-카르복스아미드;

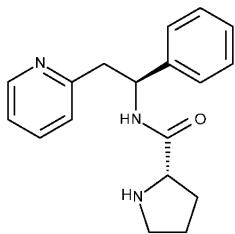
[0035] 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐)프로파노일)피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)페리딘;

[0036] 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로파노일)피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)페리딘;

- [0037] (S)-1-((S)-2-아미노-3-페닐프로파노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드; 또는  
 [0038] (S)-1-((S)-2-아미노-4-메틸펜타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드;  
 [0039] 또는 상기 중 임의의 하나의 제약상 허용되는 염인 화학식 I의 화합물.  
 [0040] 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 기재된 방법을 채택하거나 또는 실시예에 기재된 방법을 채택하여 생성될 수 있다. 화합물 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민은 예를 들면 EP-0633879의 프로세스 방법에 의하여 생성될 수 있으며, 이 문헌의 내용은 참조로 포함된다.

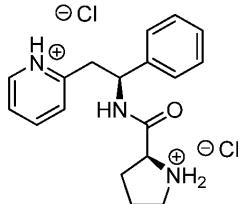


- [0041] R1οι 인 본 발명의 화합물은 2-((S)-2-페닐-2-((S)-페롤리드-2-인카르복스아미도)에틸)페리딘 중간체를 통하여 진행되는 화학적 공정을 사용하여 합성될 수 있다.  
 [0042] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 화합물 2-((S)-2-페닐-2-((S)-페롤리드-2-인카르복스아미도)에틸)페리딘:



또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 염은 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 메탄솔포네이트, p-톨루엔솔포네이트, 포르메이트 또는 벤조에이트 염이다.

- [0043] 추가의 측면에서, 본 발명은 중간체 화합물 2-((S)-2-페닐-2-((S)-페롤리딘-2-이움카르복스아미도)에틸)페리디늄 클로라이드를 제공한다.



- [0044] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 우울증 (예컨대 주요 우울 장애, 예를 들면 치료 저항성 주요 우울 장애)의 치료에 사용될 수 있다.

- [0046] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통증 (예컨대 신경병증성 통증, 만성 통증, 환상-사지통증, 침해수용성 통증, 심인성 통증, 사건 통증 또는 돌발 통증)의 치료에 사용될 수 있다.

- [0047] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 레트 증후군, 자살 관념, 양극성 장애, 강박 장애, 사린 가스 중독 또는 간질 지속증의 치료에 사용될 수 있다.

- [0048] 따라서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 그러므로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 염의 형태 또는 유리 염기의 형태의 화학식 I의 화합물을 지칭할 수 있다.

- [0049] 추가의 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

- [0050] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화학식 I의 화합물은 상기 환자내에서 대사되어 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민을 생성하는, 환자에게 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민을 투여하는 방법을 제공한다.

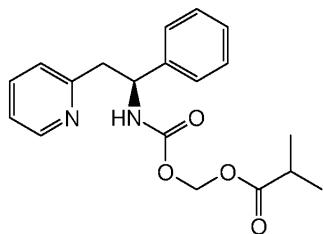
- [0051] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "요법"은 또한 반대의 의미로 구체적으로 나타내지 않는다면 "예방"을 포함한다.

용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 그에 따라 해석되어야 한다.

- [0052] 예방은 특히 해당 질환 또는 장애의 사전 에피소드를 앓았거나 또는 그렇지 않으면 해당 질환 또는 장애의 증가된 위험이 있는 것으로 고려되는 인간의 치료에 관한 것으로 예상된다. 특정한 질환 또는 장애의 발생 위험이 있는 인간은 일반적으로 그러한 질환 또는 장애의 가족력을 가진 인간 또는 유전자 테스트 또는 스크리닝에 의하여 특히 그러한 질환 또는 장애가 발생되기 쉬운 것으로 확인되었던 인간을 포함한다.
- [0053] 본 발명은 우울증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 우울증의 치료 방법을 추가로 제공한다.
- [0054] 본 발명은 MDD의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, MDD의 치료 방법을 추가로 제공한다.
- [0055] 본 발명은 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법을 추가로 제공한다.
- [0056] 본 발명은 신경병증성 통증, 만성 통증, 환상-사지 통증, 침해수용성 통증, 심인성 통증, 사건 통증 또는 돌발통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 신경병증성 통증, 만성 통증, 환상-사지 통증, 침해수용성 통증, 심인성 통증, 사건 통증 또는 돌발 통증의 치료 방법을 추가로 제공한다.
- [0057] 우울증의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0058] 통증의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0059] 전술한 치료 용도의 경우, 용량은 물론 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 또는 나타낸 장애에 따라 변경될 것이다. 예를 들면 본 발명의 화합물의 1일 용량은 흡입할 경우 체중 1 킬로그램당 0.05 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 체중 1 킬로그램당 100 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )의 범위내일 수 있다. 대안으로, 화합물을 경구 투여할 경우, 본 발명의 화합물의 1일 용량은 체중 1 킬로그램당 0.01 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 체중 1 킬로그램당 100 밀리그램 (mg/kg)의 범위내일 수 있다.
- [0060] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 그 상태대로 사용될 수도 있으나, 일반적으로 화학식 I의 화합물/염 (활성 성분)이 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적절한 제약 제제의 선택 및 제조에 대한 통상의 절차는 예를 들면 ("Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988)에 기재되어 있다.
- [0061] 투여 방식에 의존하여 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 %w (중량%), 더욱 바람직하게는 0.05 내지 80 %w, 더 더욱 바람직하게는 0.10 내지 70 %w, 훨씬 더 더욱 바람직하게는 0.10 내지 50 %w의 활성 성분을 포함할 것이며, 모든 중량%는 총 조성물을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 0.5 %w의 활성 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 20 %w의 활성 성분을 포함한다.
- [0062] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0063] 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 추가로 제공한다.
- [0064] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 아주반트 또는 담체, 예를 들면 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들면 갑자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로스 유도체; 결합제, 예를 들면 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 및/또는 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합한 후, 정제로 압착시킬 수 있다. 피복된 정제가 요구될 경우, 상기 기재된 바와 같이 생성된 코어를 예를 들면 껌 아라비아, 젤라틴, 탈륨 및 이산화티탄을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 피복할 수 있다. 대안으로, 정제는 용이한 휘발성 유기 용매 중에 용해된 적절한 중합체로 피복될 수 있다.
- [0065] 연질 젤라틴 캡슐의 제조의 경우, 본 발명의 화합물을 예를 들면 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제용 전술한 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 액체 또는 반고체 제제는 경질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 화합물은 또한 상기 병태의 치료에 사용된 기타 화합물과 함께 투여될 수 있다.

- [0067] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 실시예에서, 특정 기술이 사용되었으며, 이제 이를 기재한다.
- [0068] 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 역상 (RP) 컬럼에서 수행하였다. 선형 구배는 예를 들면 이동 상 A (밀리큐(MilliQ) H<sub>2</sub>O 중의 0.1% 포름산 또는 밀리큐 H<sub>2</sub>O 중의 0.1% NH<sub>3</sub> 또는 밀리큐 H<sub>2</sub>O 중의 10 mM NH<sub>4</sub>OAc 및 5% CH<sub>3</sub>CN 또는 밀리큐 H<sub>2</sub>O 중의 0.05% 트리플루오르산 또는 밀리큐 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 mM)) 및 B (CH<sub>3</sub>OH 또는 CH<sub>3</sub>CN)를 사용하여 적용하였다. 질량 분광계 (MS) 분석은 전기분무 이온화 (ESI+/-), 대기압 광 이온화 (APPI+/-) 및/또는 대기압 화학적 이온화 (APCI+/-)를 사용한 양이온 및/또는 음이온 방식으로 수행하였다.
- [0069] 기체 크로마토그래피 (GC)는 질량 분광계 (MS) 또는 화염 이온화 검출기 (FID)가 장착된 GC에서 수행하였다. MS 이온 공급원은 전자 충격 (EI) 또는 화학적 이온화 (CI, 반응물 기체: 메탄)이었다. 분리의 경우, 모세관 컬럼, 예를 들면 DB-5MS (제이엔더블유 사이언티픽(J&W Scientific))를 사용하였다. 선형 온도 구배를 적용하였다.
- [0070] 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)는 직선(straight) 상 컬럼에서 수행하였다. 등용매 흐름은 이동 상 A (CO<sub>2</sub>) 및 예를 들면 이동 상 B (MeOH, EtOH 또는 IPA)를 사용하여 적용하였다.
- [0071] 대안으로, 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 직선 상 컬럼에 수행하였다. 선형 구배 또는 등용매 흐름은 예를 들면 이동 상 A (헵탄) 및 B (EtOH 또는 IPA)를 사용하여 적용하였다.
- [0072] NMR 스펙트럼은 적절한 배열의 프로브가 장착된 300 MHz (또는 더 높은 장) NMR 분광계에서 기록하였다. 다른 의미로 명시되지 않는다면 스펙트럼은 상온에서 기록하였다. 화학 이동은 TMS (0.00 ppm)로부터 ppm 다운- 및 업필드로 제시한다. 하기 기준 시그널을 사용하였다: TMS δ 0.00 또는, DMSO-d<sub>6</sub> δ 2.49, CD<sub>3</sub>OD δ 3.30, 아세톤-d<sub>6</sub> 2.04, CDCl<sub>3</sub> δ 7.25 또는 D<sub>2</sub>O δ 4.79의 잔류 용매 시그널 (다른 의미로 나타내지 않는다면). 공명 다중선은 단일선, 이중선, 삼중선, 사중선, 다중선, 넓음 및 겸보기의 경우 s, d, t, q, m, br 및 app로 나타낸다.
- [0073] 약어 리스트
- [0074] DBU: 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
- [0075] DCM: 디클로로메탄
- [0076] DEA: 디에틸 아민
- [0077] DIPEA: 디이소프로필 에틸 아민
- [0078] DMF: 디메틸포름아미드
- [0079] DMSO: 디메틸суլFOX시드
- [0080] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0081] HATU: 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄
- [0082] IPA: 이소-프로판올
- [0083] MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르
- [0084] rt: 실온 또는 상온, 약 20-25°C
- [0085] sat: 포화
- [0086] T3P: 프로판 포스폰산 무수물
- [0087] 실시예 1

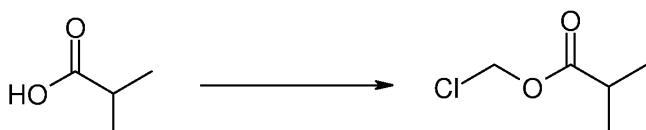
[0088]

(S)-(1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)메틸 이소부티레이트

[0089]

단계\_A

[0090]

클로로메틸 이소부티레이트

[0092]

DCM (6 mL) 중의 이소부티르산 (0.600 mL, 6.47 mmol)에 중탄산나트륨 (2,092 mg, 24.91 mmol), 테트라부틸 황산수소암모늄 (220 mg, 0.65 mmol) 및 물 (6 mL)을 첨가하였다. 급속 교반하면서, 클로로메틸 술포클로리데이트 (0.767 mL, 7.44 mmol)를 실온에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 물 (2×10 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 클로로메틸 이소부티레이트 (746 mg, 84 %)를 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

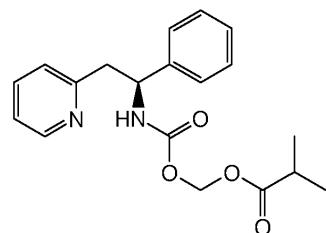
[0094]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.17 (m, 6 H), 2.62 (m, 1 H), 5.72 (s, 2 H).

[0095]

단계\_B

[0096]

(S)-(1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)메틸 이소부티레이트

[0097]

탄산세슘 (1,543 mg, 4.74 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (1,749 mg, 4.74 mmol)를 무수 DMF (8 mL) 중의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 (313 mg, 1.58 mmol)에 실온에서 첨가하였다. 이산화탄소 기체를 반응 혼합물에 30 분 동안 버블링시킨 후, DMF (2 mL) 중의 클로로메틸 이소부티레이트 (647 mg, 4.74 mmol)를 첨가하였다. 밤새  $\text{CO}_2$  기체 버블링을 지속하면서 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 추가의  $\text{CO}_2$  기체 첨가 없이 주말 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고,  $\text{EtOAc}$  (3x)로 추출하고, 합한 유기층을 물 (2x), 염수로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고, 농축시켰다. 정제는 혼탁 중의  $\text{EtOAc}$ 의 구배 (0-60%)를 사용한 컬럼 크로마토그래피에 의하여 수행하여 표제 화합물 (239 mg, 44.2 %)을 얻었다.

[0099]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.00 (m, 6 H), 2.46 (m, 1 H,  $\text{DMSO-d}_6$  중에서 부분적으로 가려짐), 3.09 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 5.52 (m, 2 H), 7.17 – 7.24 (m, 3 H), 7.27 – 7.34 (m, 4 H), 7.65 (td, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.49 (m, 1 H).

[0100]

실시예 2

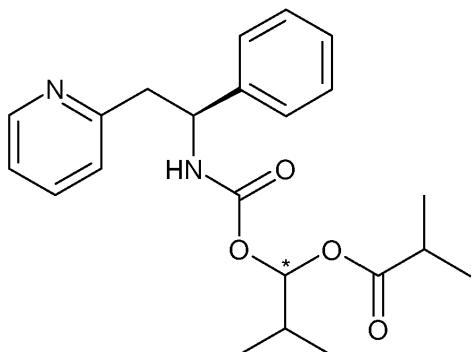
[0101]

2-메틸-1-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)프로필 이소부티레이트

[0102]

\*로 표시한 탄소 원자에서 2개의 가능한 배위로 인하여 실시예 2의 2개의 상이한 부분입체이성질체가 존재한다.

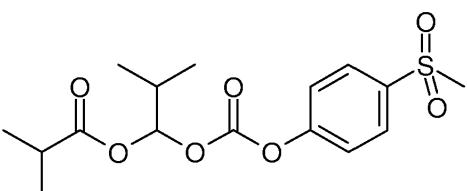
이들은 실시예 2 부분입체이성질체 1 및 실시예 2 부분입체이성질체 2로 지칭한다. 그의 절대 배위는 결정되지 않았다.



[0103]

단계 A

[0105]

2-메틸-1-((4-(메틸су포닐)펜옥시)카르보닐옥시)프로필 이소부티레이트

[0106]

[0107]

(i) 4-(메틸머캅토)페놀 (8.46 g, 57.30 mmol)을 DCM (60 mL) 중에서 취하고, 반응 플라스크를 0°C로 냉각시킨 후, 1-클로로-2-메틸프로필 카르보노클로리데이트 (4.27 mL, 28.65 mmol)를 첨가하였다. DCM (40 mL) 중의 4-메틸모르폴린 (7.87 mL, 71.63 mmol)의 용액을 50 분에 걸쳐 0°C에서 적가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 5 분 동안 교반하고, 마지막으로 실온에서 150 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2x)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1-클로로-2-메틸프로필 4-(메틸티오)페닐 카르보네이트 (13.84 g)를 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0108]

(ii) 1-클로로-2-메틸프로필 4-(메틸티오)페닐 카르보네이트 (3.50 g, 12.74 mmol), 산화은 (I) (2.95 g, 12.74 mmol) 및 이소부티르산 (13.00 mL, 140.12 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기 하에서 95°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 밤새 교반한 후, MTBE로 희석하고, 규조토를 통하여 여과하고, 더 많은 MTBE로 세정하였다. 합한 여과액을 물 (4×25 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (2×25 mL)으로 세정하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 증발시켜 3.56 g의 2-메틸-1-((4-(메틸티오)펜옥시)카르보닐옥시)프로필 이소부티레이트를 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

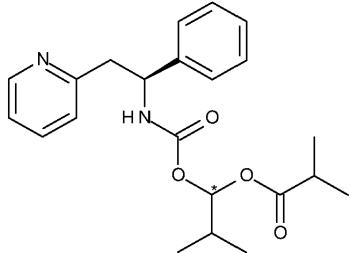
[0109]

(iii) 2-메틸-1-((4-(메틸티오)펜옥시)카르보닐옥시)프로필 이소부티레이트 (3.56 g, 10.91 mmol)를 아세톤 (30 mL) 및 물 (7.50 mL)의 혼합물 중에서 취한 후, 옥손 (13.41 g, 21.81 mmol)을 여러 부분으로 나누어 5 분에 걸쳐 첨가한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 MTBE (2×50 mL)로 세정하고, 부피를 50 mL로 감소시키고 (아세톤을 증류시켜 버림), 그 후 생성된 혼합물을 MTBE 및 물 사이에서 분리하였다. 수성층을 MTBE로 추출하고, 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1.89 g의 표제 화합물을 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0110]

단계 B:

[0111] 2-메틸-1-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)프로필 이소부티레이트



[0112]

[0113] 아세토니트릴 (3 mL) 중의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 (0.215 g, 1.08 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.182 g, 2.17 mmol)의 교반된 혼합물에 아세토니트릴 (2 mL) 중의 2-메틸-1-((4-(메틸술포닐)펜옥시)카르보닐옥시)프로필 이소부티레이트 (0.389 g, 1.08 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에서 분리하고, 유기층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 증발시켜 413 mg의 물질을 얻고, 이를 햅탄 중의 EtOAc의 구배 (0-50%)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 2-메틸-1-(S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)프로필 이소부티레이트의 2개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 235 mg을 얻었다.

[0114]

부분입체이성질체의 분석 및 분리는 각각 3 mL/min 흐름에서 10% MeOH/90% CO<sub>2</sub>를 사용한 키랄팩(Chiralpak) AD-H, 4.6\*250 mm; 5 μm 및, 50 mL/min 흐름에서 10% MeOH/90% CO<sub>2</sub>를 사용한 키랄팩 AD-H, 20\*250 mm; 5 μm에서 실시하였다.

[0115] 실시예 2. 부분입체이성질체 1

[0116] 105 mg의 부분입체이성질체 1은 키랄 분리에 의하여 제1의 용리 부분입체이성질체로서 99% 광학 순도로 얻었다. 회전이성질체의 혼합물:

[0117]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.66 – 1.07 (m), 1.86 (m), 2.39 (m), 2.98 – 3.21 (m), 5.01 (m), 6.31 (m), 7.10 – 7.26 (m), 7.26 – 7.37 (m), 7.56 – 7.73 (m), 8.10 (d), 8.43 – 8.55 (m). 스펙트럼에서 양성자 총수: 28. 주요/소수 회전이성질체 비: 1/0.15.

[0118]

MS (ES+APCI+) m/z 385 (M+H)<sup>+</sup>

[0119] 실시예 2. 부분입체이성질체 2

[0120] 104 mg의 부분입체이성질체 2는 제2의 용리 부분입체이성질체로서 얻었다. 회전이성질체의 혼합물:

[0121]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.48 – 0.69 (m), 0.75 – 0.87 (m), 0.87 – 1.07 (m), 1.73 (m), 1.85 (m), 2.40 (m), 3.03 – 3.18 (m), 4.97 (m), 6.22 – 6.38 (m), 7.13 – 7.26 (m), 7.26 – 7.37 (m), 7.65 (m), 7.78 (d), 8.06 (d), 8.48 (m). 스펙트럼에서 양성자 총수: 28. 주요/소수 회전이성질체 비: 1/0.17.

[0122]

MS (ES+APCI+) m/z 385 (M+H)<sup>+</sup>.

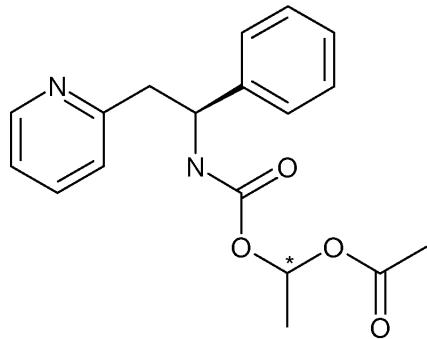
[0123] 광학 순도 = 99%

[0124] 실시예 3

[0125] 1-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 아세테이트

[0126]

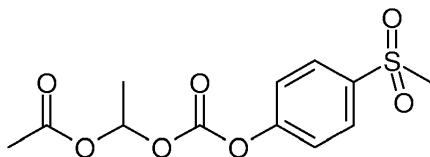
\*로 표시한 탄소 원자에서 2개의 가능한 배위로 인하여 실시예 3의 2개의 상이한 부분입체이성질체가 존재한다. 이들은 실시예 3 부분입체이성질체 1 및 실시예 3 부분입체이성질체 2로서 지칭한다. 그의 절대 배위는 결정되지 않았다.



[0127]

단계 A:

[0129]

1-((4-(메틸술포닐)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 아세테이트

[0130]

[0131]

(i) 1-클로로에틸 4-(메틸티오)페닐 카르보네이트 (4.6 g, 18.65 mmol), 산화은 (I) (4.32 g, 18.65 mmol) 및 아세트산 (11.75 mL, 205.1 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기 하에서 95°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MTBE로 희석하고, 규조토를 통하여 여과하고, 더 많은 MTBE로 세정하였다. 합한 여과액을 물 (4×25 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (2×25 mL)으로 세정하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 증발시켜 1.79 g의 1-((4-(메틸티오)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 아세테이트를 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

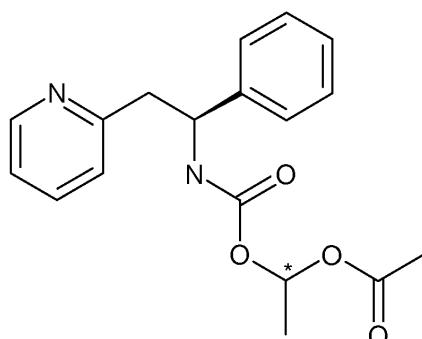
[0132]

(ii) 1-((4-(메틸티오)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 아세테이트 (1.79 g, 6.62 mmol)를 아세톤 (16 mL) 및 물 (4.00 mL)의 혼합물 중에서 취하였다. 옥손 (8.14 g, 13.24 mmol)을 여러 부분으로 나누어 5 분에 걸쳐 첨가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 MTBE (2×50 mL)로 세정하고, 부피를 약 50 mL로 감소시켰다 (아세톤을 중류시켜 버림). 생성물을 MTBE 및 물 사이에서 분리시켰다. 수성층을 MTBE로 추출하고, 합한 유기층을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 증발시켜 832 mg의 표제 화합물을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

[0133]

단계 B:

[0134]

1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 아세테이트

[0135]

[0136]

아세토니트릴 (4 mL) 중의 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 (198 mg, 1 mmol) 및 중탄산나트륨 (168 mg, 2.00 mmol)의 교반된 혼합물에 아세토니트릴 (1 mL) 중의 1-((4-(메틸술포닐)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 아세테이트 (302 mg, 1.00 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  사이에서 분리하고, 유기층을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ , 염수로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키

고, 증발시켰다. 이 혼합물을 헵탄 중의 EtOAc의 구배 (0-50%)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 예비-정제하여 160 mg의 표제 화합물을 그의 2종의 부분입체이성질체로서 생성하였다.

[0137] 부분입체이성질체의 분석 및 분리는 각각 피노메넥스(Phenomenex) LuxC4, 4.6\*250 mm; 3 mL/min 흐름에서 30% MeOH+DEA/70% CO<sub>2</sub>를 사용하는 5 μm 및, 피노메넥스 LuxC4, 20\*250 mm; 50 mL/min 흐름에서 25% MeOH+DEA/75% CO<sub>2</sub>를 사용하는 5 μm에서 실시하였다.

[0138] 실시예 3. 부분입체이성질체 1

[0139] 29 mg의 부분입체이성질체 1은 99% 광학 순도로 제1의 용리 부분입체이성질체로서 키랄 분리에 의하여 얻었다.

[0140] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.31 (d, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 3.00 - 3.16 (m, 2 H), 5.00 (td, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 (d, 4 H), 7.65 (t, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H). 스펙트럼에서의 시그날은 넓어졌으며, DMSO-시그날의 분할은 나타나지 않았다.

[0141] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 19.6, 20.7, 44.6, 54.9, 88.7, 121.6, 123.8, 126.4, 126.9, 128.3, 136.2, 143.0, 149.0, 153.2, 158.0, 168.6 ppm. MS (ES+) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>.

[0142] 실시예 3. 부분입체이성질체 2

[0143] 39 mg의 부분입체이성질체 2는 제2의 용리 부분입체이성질체로서 얻었다.

[0144] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.32 (d, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 3.01 - 3.18 (m, 2 H), 5.00 (td, 1 H), 6.53 (q, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 3 H), 7.29 (d, 4 H), 7.65 (t, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H). 스펙트럼에서의 시그날은 넓어졌으며, DMSO-시그날의 분할은 나타나지 않았다.

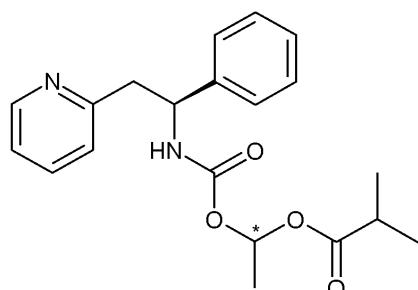
[0145] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 19.6, 20.7, 44.4, 54.9, 88.6, 121.6, 123.7, 126.4, 126.9, 128.3, 136.2, 143.0, 149.0, 153.1, 158.0, 168.5. MS (ES+) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>.

[0146] 광학 순도 98%.

[0147] 실시예 4

[0148] 1-((S)-1-페닐-2-(페리디-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 이소부티레이트

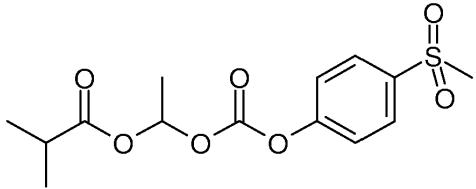
[0149] \*로 표시한 탄소 원자에서 2개의 가능한 배위로 인하여 실시예 4의 2개의 상이한 부분입체이성질체가 존재한다. 이들은 실시예 4 부분입체이성질체 1 및 실시예 4 부분입체이성질체 2로서 지칭한다. 그의 절대 배위는 결정되지 않았다.



[0150]

[0151] 단계 A:

[0152] 1-((4-(메틸су포닐)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 이소부티레이트



[0153]

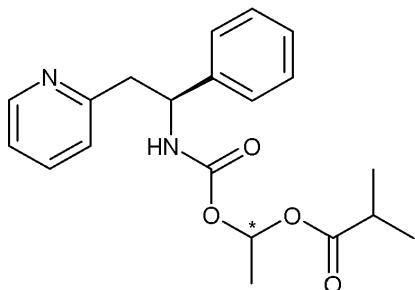
[0154] (i) 4-(메틸머캅토)페놀 (4.91 g, 35.00 mmol)을 DCM (100 mL) 중에서 취하고, 0°C로 냉각시켰다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (1.888 mL, 17.50 mmol)를 첨가하였다. DCM (20 mL) 중의 4-메틸모르폴린 (4.81 mL, 43.74 mmol)의 용액을 10 분에 걸쳐 0°C에서 적가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 5 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 180 분 동안 교반한 후, DCM으로 희석하고, 물 (2x)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1-클로로에틸 4-(메틸티오)페닐 카르보네이트 (6.94 g)를 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0155] (ii) 1-클로로에틸 4-(메틸티오)페닐 카르보네이트 (2.3 g, 9.32 mmol), 산화은 (I) (2.160 g, 9.32 mmol) 및 이소부티르산 (9.51 mL, 102.55 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기 하에서 95°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MTBE로 희석하고, 규조토를 통하여 여과하고, 더 많은 MTBE로 세정하였다. 합한 여과액을 물 (4×25 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (2×25 mL)으로 세정하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 증발시켜 1.16 g의 생성물을 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0156] (iii) 1-((4-(메틸티오)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 이소부티레이트 (1.16 g, 3.89 mmol)를 아세톤 (12 mL) 및 물 (3.00 mL)의 혼합물 중에서 취하였다. 옥손 (4.78 g, 7.78 mmol)을 여러 부분으로 나누어 5 분에 걸쳐 첨가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 MTBE (2×50 mL)로 세정하고, 아세톤을 증류시켜 부피를 약 50 mL로 감소시킨 후, MTBE 및 물 사이에 분배시켰다. 수성층을 MTBE로 추출하고, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 531 mg의 표제 화합물을 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0157] 단계 B

[0158] 1-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일옥시)에틸 이소부티레이트



[0159]

[0160] 아세토니트릴 (6 mL) 중의 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 (0.300 g, 1.51 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.254 g, 3.03 mmol)의 교반된 혼합물에 아세토니트릴 (2 mL) 중의 1-((4-(메틸су포닐)펜옥시)카르보닐옥시)에틸 이소부티레이트 (0.500 g, 1.51 mmol)를 첨가하고, 반응을 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에서 분리하고, 유기층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 증발시켜 0.70 g을 얻고, 이를 햅탄 중의 EtOAc의 구배 (0-50%)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 (0.309 g, 57.2 %)을 2개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[0161] 부분입체이성질체의 분석 및 분리는 피노메넥스 LuxC4, 4.6\*250 mm; 3 mL/min 흐름에서 15% MeOH+DEA/85% CO<sub>2</sub>를 사용하는 5 μm 및, 피노메넥스 LuxC4, 20\*250 mm; 50 mL/min 흐름에서 15% MeOH+DEA/85% CO<sub>2</sub>를 사용하는 5 μm에서 실시하였다.

[0162] 실시예 4. 부분입체이성질체 1

[0163] 25 mg의 부분입체이성질체 1은 99% 광학 순도로 제1의 용리 부분입체이성질체로서 키랄 분리에 의하여 얻었다. 회전이성질체의 혼합물:

[0164]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.86 – 1.05 (m), 1.19 (d), 1.32 (d), 2.31 – 2.44 (m), 2.98 – 3.20 (m), 4.94 – 5.07 (m), 6.48 (d), 6.52 (q), 7.15 – 7.25 (m), 7.25 – 7.34 (m), 7.60 – 7.70 (m), 7.77 (d), 8.06 – 8.18 (m), 8.44 – 8.55 (m). 스펙트럼에서 양성자 총수: 24. 주요/소수 비: 1:0.07.

[0165] MS (ES+APCI+) m/z 357 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[0166] UV 순도 =100%.

#### 실시예 4. 부분입체이성질체 2

[0168] 25 mg의 부분입체이성질체 2는 제2의 용리 이성질체로서 얻었다. 회전이성질체의 혼합물:

[0169]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.82 – 0.94 (m), 0.94 – 1.04 (m), 1.25 (d), 1.32 (d), 2.24 – 2.32 (m), 2.34 – 2.44 (m), 3.00 – 3.17 (m), 5.02 (td), 6.48 (d), 6.52 (q), 7.15 – 7.25 (m), 7.25 – 7.38 (m), 7.55 – 7.77 (m), 8.16 (d), 8.44 – 8.57 (m). 스펙트럼에서 양성자 총수: 24. 주요/소수 비: 1:0.08.

[0170] MS (ES+APCI+) m/z 357 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

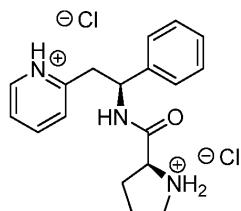
[0171] UV 순도 =100%.

[0172] 광학 순도 = 99%.

[0173] 실시예 5 내지 12는 하기 기재하는 제조의 통상의 중간체를 사용한다.

#### 실시예 5 내지 12에 대한 통상의 중간체의 제조

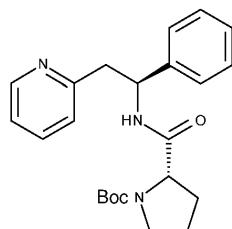
[0175] 2-((S)-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-이음카르복스아미도)에틸)피리디늄 디클로라이드 (또한 (S)-N-((S)-1-페닐-2-(피리딘-2-일)에틸)피롤리딘-2-카르복스아미드 이염산염으로서 명명할 수 있음)



[0176]

단계 A

[0178] (S)-tert-부틸 2-((S)-1-페닐-2-(피리딘-2-일)에틸카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0179]

[0180] T3P (DMF 중의 50 중량%, 0.86 mL, 1.47 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.4 mL) 중의 (1S)-1-페닐-2-(피리딘-2-일)에탄-1-아민 (200 mg, 0.737 mmol), Boc-L-프롤린 (159 mg, 0.737 mmol) 및 DIPEA (0.64 mL, 3.69 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 반응을 밤새 교반하면서 점진적으로 실온으로 가온시켰다. 유기층을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 2회, 염수로 1회 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. MeOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 구배 (0% MeOH/100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 10% MeOH/90% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 용리시키는 50 g 스냅(snap) 컬럼을 사용하여 생성물을 정제하여 표제 화합물

305 mg (>100%)을 얻었다.

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm 1.35 (s, 9 H), 1.70 – 1.90 (m, 2 H), 2.05 – 2.19 (m, 2 H), 3.13 (dd, 1 H), 3.29 – 3.39 (m, 1 H), 3.46 – 3.62 (m, 2 H), 4.20 – 4.29 (m, 2 H), 5.39 (q, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 7.09 – 7.14 (m, 1 H), 7.16 – 7.23 (m, 5 H), 7.49 (td, 1 H), 8.45 – 8.59 (m, 1 H).

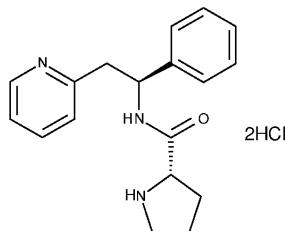
#### 대안의 방법:

[0184]  $\text{Boc-L-Pro-OH}$  (2.0 g, 9.29 mmol)를 무수 DMF (15 mL) 중에 용해시켰다. HATU (3.7 g, 9.76 mmol) 및 휴니그 (Hunig) 염기 (5.3 mL, 30.66 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 2-[(2S)-2-아자니우밀-2-페닐에틸]페리딘-1-이움 디클로라이드 (2.5 g, 9.29 mmol)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 3 시간 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을  $\text{EtOAc}$ 로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 구배 (0%  $\text{MeOH}/50\%$   $\text{EtOAc}/50\%$  헵탄  $\rightarrow$  0%  $\text{MeOH}/100\%$   $\text{EtOAc}/0\%$  헵탄  $\rightarrow$  10%  $\text{MeOH}/90\%$   $\text{EtOAc}/0\%$  헵탄)로 용리시키는  $\text{SiO}_2$  컬럼에 이어서  $\text{MeOH}$  및 물의 구배 (0 대지 100%  $\text{MeOH}$ )로 용리되는 C-18 컬럼에서 정제하여 2.9 g (78%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0185]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm 1.35 (s, 9 H), 1.70 – 1.90 (m, 2 H), 2.05 – 2.19 (m, 2 H), 3.13 (dd,  $J = 13.8, 7.1$  Hz, 1 H), 3.29 – 3.39 (m, 1 H), 3.46 – 3.62 (m, 2 H), 4.20 – 4.29 (m, 1 H), 5.39 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.09 – 7.14 (m, 1 H), 7.16 – 7.23 (m, 5 H), 7.49 (td,  $J = 7.63, 1.8$  Hz, 1 H), 8.45 – 8.59 (m, 1 H).

#### 단계 B

#### (S)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드 이염산염



[0188]

[0189] 0°C에서, (S)-tert-부틸 2-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일)페롤리딘-1-카르복실레이트 (305 mg, 0.771 mmol)를 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액 (7.7 mL, 30.8 mmol) 중에 용해시켰다. 밤새 교반하면서 반응을 점진적으로 실온으로 가온되도록 하였다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고, 생성물을 MTBE 중에서 분쇄시켰다. 고체를 뷔흐너(Buechner) 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, MTBE로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 263 mg (93%)의 표제 화합물을 이염산염 염으로서 얻었다.

[0190]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): ppm 1.61 – 1.84 (m, 3 H), 2.30 – 2.36 (m, 1 H), 3.05 – 3.11 (m, 2 H), 3.39 – 3.47 (m, 2 H), 4.05 – 4.20 (m, 2 H), 5.34 (q, 1 H), 7.17 – 7.41 (m, 5 H), 8.20 – 8.42 (m, 1 H), 8.67 – 8.75 (m, 1 H), 9.45 – 9.62 (m, 2 H).

#### 대안의 방법:

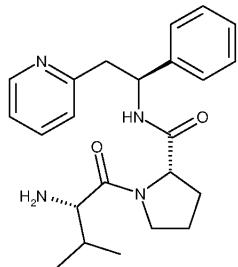
[0192] tert-부틸 (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸]카르바모일}페롤리딘-1-카르복실레이트 (2.9 g, 7.33 mmol)를 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액 (73 mL, 293.31 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고, 생성물을 MTBE 중에서 분쇄시켰다. 고체를 뷔흐너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, MTBE로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 2.7 g (100%)의 (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(페리딘-1-이움-2-일)에틸]카르바모일}페롤리딘-1-이움을 얻었다.

[0193]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): ppm 1.66 – 1.83 (m, 3 H), 2.20 – 2.26 (m, 1 H), 3.14 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.34 (dd,  $J = 14.1, 8.2$  Hz, 1 H), 3.51 (dd,  $J = 14.4, 7.3$  Hz, 1 H), 4.18 (dd,  $J = 8.5, 6.2$  Hz, 1 H), 5.11 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.06 – 7.10 (m, 2 H), 7.15 – 7.21 (m, 3 H), 7.61 – 7.70 (m, 2 H), 8.23 (dt,  $J =$

7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H).

[0194] 실시예 5

[0195] (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드

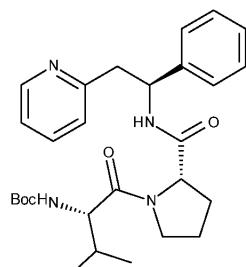


[0196]

[0197] 표제 화합물은 (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드의 이염산염으로서 생성하였다.

[0198] 단계 A

[0199] tert-부틸 (S)-3-메틸-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)부탄-2-일 카르바메이트



[0200]

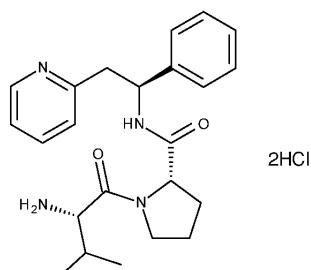
[0201] T3P (DMF 중의 50 중량%, 0.83 mL, 1.42 mmol)를 DCM (7 mL) 중의 (S)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드 이염산염 염 (263 mg, 0.714 mmol), Boc-L-발린 (155 mg, 0.714 mmol) 및 DIPEA (0.62 mL, 3.57 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 반응을 밤새 교반하에서 실온으로 점진적으로 가온시켰다. 유기층을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 2회, 염수로 1회 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축 시켰다. 생성물을 MeOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 구배 (5% MeOH/95% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 10% MeOH/90% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 용리시키는 50 g 슬俚 컬럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 258 mg (73%)을 얻었다.

[0202]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.91 (d, 3 H), 1.00 (d, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.85 – 1.99 (m, 2 H), 2.00 – 2.16 (m, 1 H), 2.17 – 2.21 (m, 1 H), 3.12 – 3.27 (m, 2 H), 3.47 – 3.62 (m, 1 H), 3.63 – 3.78 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 5.23 – 5.35 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.14 – 7.30 (m, 5 H), 7.50 (td, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.48 (dd, 1 H).

[0203] 단계 B

[0204] (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드 이염산염



[0205]

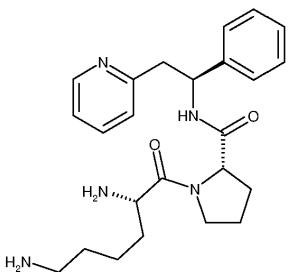
[0206] tert-부틸 ((S)-3-메틸-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)부탄-2-일 카르바메이트 (258 mg, 0.522 mmol)를 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액 (5.2 mL, 30.8 mmol) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고, 생성물을 EtOAc 중에서 분쇄시켰다. 고체를 뷰흐너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수한 후, Et<sub>2</sub>O 중에서 분쇄하였다. 뷰흐너 깔때기 위에서 여과한 후, 고체를 진공 하에서 건조시켜 200 mg (82%)의 표제 화합물을 이염산염 염으로서 얻었다. 그 후, 이염산염으로서 표제 화합물을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의하여 유리 염기로 전환시켰다. 대안으로, 표제 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자 중 하나에게 공지된 방법에 의하여 푸마레이트 염으로서 생성될 수 있다.

[0207] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm 0.97 (d, 3 H), 1.04 (d, 3 H), 1.68 – 1.79 (m, 1 H), 1.86 – 2.05 (m, 2 H), 2.13 – 2.27 (m, 2 H), 3.50 – 3.61 (m, 3 H), 3.68 – 3.75 (m, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 5.40 (dd, 1 H), 7.31 – 7.43 (m, 5 H), 7.90 (t, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.51 (td, 1 H), 8.75 (d, 1 H).

[0208] [M+H]<sup>+</sup> = 395.27

[0209] 실시예 6

[0210] (S)-1-((S)-2,6-디아미노헥사노일)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드

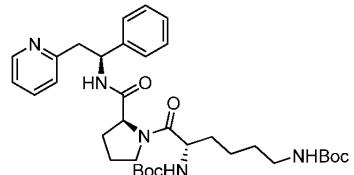


[0211]

[0212] 표제 화합물은 삼염화물인 2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2,5-디아자니우밀헥사노일]파롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]파리딘-1-이움 삼염화물로서 생성되었다.

[0213] 단계 A

[0214] tert-부틸 ((S)-6-옥소-6-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)헥산-1,5-디일디카르바메이트



[0215]

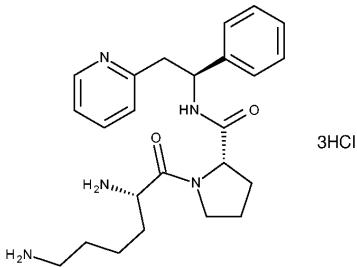
[0216] N-α,N-ε-비스(tert-부톡시카르보닐)-L-리신 디시클로헥실암모늄 염 (287 mg, 0.54 mmol)을 무수 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. HATU (217 mg, 0.57 mmol) 및 DIPEA (0.21 mL, 1.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(파리딘-1-이움-2-일)에틸]카르바모일}파롤리딘-1-이움 디클로라이드 (200 mg, 0.54 mmol)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 구배 (0% MeOH/50% EtOAc/50% 헵탄 → 0% MeOH/100% EtOAc/0% 헵탄 → 10% MeOH/90% EtOAc/0% 헵탄)로 용리시키는 SiO<sub>2</sub> 컬럼에 이어서 MeOH 및 물의 구배 (0 대지 100% MeOH)로 용리시키는 C-18 컬럼 위에서 정제하여 80 mg (24%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0217] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 1.34 – 1.39 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.52 – 1.64 (m, 3 H), 1.68 – 2.02 (m, 4 H), 2.08 – 2.22 (m, 2 H), 3.02 – 3.16 (m, 3 H), 3.20 – 3.28 (m, 1 H), 3.48 – 3.57 (m, 1 H), 3.60 – 3.70 (m, 1 H), 4.40 – 4.51 (m, 1 H), 4.54 – 4.57 (m, 1 H), 4.97 – 5.08 (m, 1 H), 5.29

- 5.39 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 7.10 - 7.32 (m, 6 H), 7.52 (td, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H).

[0218] 단계 B

2-[ $(2S)$ -2-{[( $2S$ )-1-[( $2S$ )-2,5-디아자니우밀헥사노일]파롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]파리딘-1-이움 삼염화물의 합성



[0220]

tert-부틸 ( $S$ )-6-옥소-2-(( $S$ )-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)헥산-1,5-디일디카르바메이트 (80 mg, 0.13 mmol)를 1,4-디옥сан 중의 4 M HCl 용액 (1.6 mL, 6.4 mmol) 중에 용해시켰다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고, 생성물을 MTBE 중에 분쇄하였다. 고체를 냉호너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, MTBE로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 60 mg (88%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0222]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): ppm 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 3 H), 1.65 - 1.80 (m, 4 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 3.31 - 3.43 (m, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 2 H), 4.16 (t, 1 H), 4.28 (t, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 3 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 8.31 (td, 1 H), 8.42 (dd, 1 H);

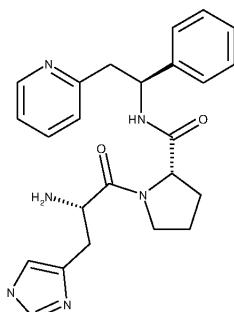
[0223]

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 424.2$ .

[0224] 실시예 7

[0225]

( $S$ )-1-(( $S$ )-2-아미노-3-(1H-이미다졸-4-일)프로파노일)-N-(( $S$ )-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드



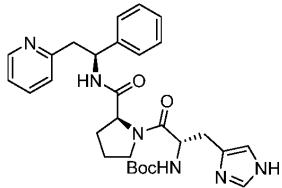
[0226]

표제 화합물을 삼염화물인 2-[ $(2S)$ -2-{[( $2S$ )-1-[( $2S$ )-2-아자니우밀-3-(1H-이미다졸-1-이움-4-일)프로파노일]파롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]파리딘-1-이움 삼염화물로서 생성되었다.

[0228] 단계 A

[0229]

tert-부틸 ( $S$ )-3-(1H-이미다졸-4-일)-1-옥소-1-(( $S$ )-2-(( $S$ )-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트



[0230]

[0231] Boc-His-OH (166 mg, 0.65 mmol)를 무수 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. HATU (260 mg, 0.68 mmol) 및 DIPEA (0.38 mL, 2.85 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 2-((S)-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-이움카르복스아미도)에틸)파리디늄 클로라이드 (240 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 66 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 MeOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 구배 (0% 내지 13% MeOH)로 용리시키는 SiO<sub>2</sub> 컬럼에 이어서 MeOH 및 물의 구배 (0 내지 100% MeOH)로 용리시키는 C-18 컬럼 위에서 정제하여 100 mg (29%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0232]

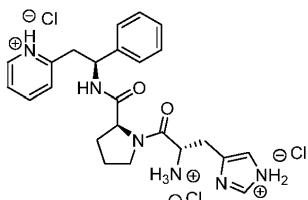
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.77 – 2.00 (m, 3 H), 2.05 – 2.19 (m, 1 H), 3.03 – 3.14 (m, 2 H), 3.23 (dd, 1 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.52 – 3.58 (m, 1 H), 4.50 – 4.62 (m, 2 H), 5.43 – 5.50 (m, 2 H), 6.91 – 6.97 (m, 2 H), 7.13 – 7.27 (m, 5 H), 7.53 (t, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H).

[0233]

단계 B

[0234]

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-암모니오-3-(1H-이미다졸-1-이움-4-일)프로파노일)파롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)파리디늄 삼염화물



[0235]

[0236]

tert-부틸 ((S)-3-(1H-이미다졸-4-일)-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트 (100 mg, 0.19 mmol)를 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액 (2.3 mL, 9.39 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고, 생성물을 MTBE 중에서 분쇄시켰다. 고체를 뷰흐너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, MTBE로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 85 mg (69%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0237]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): ppm 1.50 – 1.58 (m, 1 H), 1.69 – 1.76 (m, 2 H), 2.07 – 2.14 (m, 1 H), 3.12 – 3.21 (m, 3 H), 3.38 (dd, 7.3 Hz, 1 H), 3.48 – 3.56 (m, 2 H), 4.32 (t, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 5.14 (t, 1 H), 7.08 – 7.12 (m, 2 H), 7.15 – 7.23 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.65 – 7.70 (m, 2 H), 8.26 (td, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H);

[0238]

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 433.2;$$

[0239]

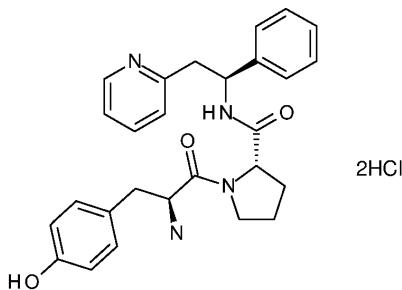
$$[\text{M}+\text{Na}]^+ = 455.1.$$

[0240]

실시예 8

[0241]

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐)프로파노일)파롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)파리딘-이염산염



[0242]

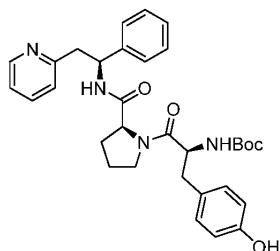
표제 화합물은 또한 2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2-아자니우밀-3-(4-히드록시페닐)프로파노일]페롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]페리딘-1-이움 디클로라이드로서 명명할 수 있다.

[0244]

단계 A

[0245]

tert-부틸 (S)-3-(4-히드록시페닐)-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일)페롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트



[0246]

Boc-Tyr-OH (229 mg, 0.81 mmol)를 무수 DMF (5 mL) 중에 용해시켰다. HATU (325 mg, 0.86 mmol) 및 DIPEA (0.47 mL, 2.69 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 2-((S)-2-페닐-2-((S)-페롤리딘-2-이움카르복스아미도)에틸)페리디늄 클로라이드 (300 mg, 0.81 mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 66 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 (0% MeOH/50% EtOAc/50% 헵탄 → 0% MeOH/100% EtOAc/0% 헵탄 → 15% MeOH/85% EtOAc/0% 헵탄)로 용리시키는 SiO<sub>2</sub> 컬럼에 이어서 MeOH 및 물의 구배 (0 내지 100% MeOH)로 용리시키는 C-18 컬럼 위에서 정제하여 180 mg (40%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0248]

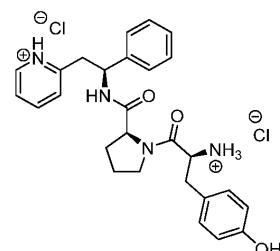
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.73 – 2.02 (m, 3 H), 2.16 – 2.22 (m, 1 H), 2.92 – 3.09 (m, 4 H), 3.35 – 3.42 (m, 1 H), 3.48 – 3.51 (m, 1 H), 3.53 – 3.68 (m, 1 H), 4.48 – 4.51 (m, 1 H), 4.65 – 4.73 (m, 1 H), 5.06 – 5.14 (m, 1 H), 5.43 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 6.94 – 6.99 (m, 2 H), 7.08 – 7.26 (m, 6 H), 7.42 (dd, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0249]

단계 B:

[0250]

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-암모니오-3-(4-히드록시페닐)프로파노일)페롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)페리디늄 디클로라이드



[0251]

tert-부틸 (S)-3-(4-히드록시페닐)-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일)페롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트

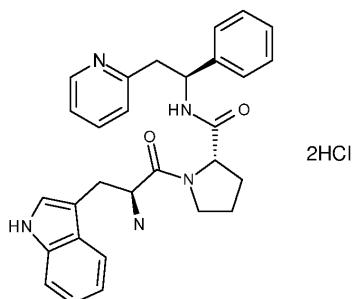
1-일)프로판-2-일카르바메이트 (180 mg, 0.32 mmol)를 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액 (3.2 mL, 12.89 mmol) 중에 용해시켰다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고, 생성물을 MTBE 중에서 분쇄시켰다. 고체를 뮤흐너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, MTBE로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 150 mg (88%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0253]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): ppm 1.48 – 1.57 (m, 1 H), 1.68 – 1.73 (m, 2 H), 1.98 – 2.05 (m, 1 H), 2.68 – 2.76 (m, 1 H), 2.93 – 3.00 (m, 1 H), 3.10 – 3.19 (m, 1 H), 3.40 – 3.63 (m, 3 H), 4.20 – 4.28 (m, 2 H), 5.14 (t, 1 H), 6.65 (d, 2 H), 6.96 (d, 2 H), 7.13 – 7.22 (m, 5 H), 7.63 – 7.66 (m, 2 H), 8.19 – 8.22 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H);

[0254]  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$ .

[0255] 실시예 9

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로파노일)파롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)파리딘-1-일  
염산염

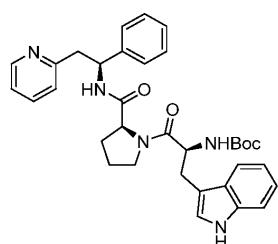


[0257]

[0258] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2-아자니우밀-3-(1H-인돌-3-일)프로파노일]파롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]파리딘-1-이움 디클로라이드로 명명할 수 있다.

[0259] 단계 A

[0260] tert-부틸 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트



[0261]

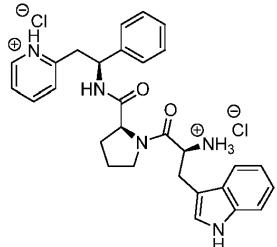
[0262] Boc-Trp-OH (207 mg, 0.68 mmol)를 무수 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. HATU (271 mg, 0.71 mmol), DIPEA (0.39 mL, 2.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(파리딘-1-이움-2-일)에틸]카르바모일}파롤리딘-1-이움 디클로라이드 (250 mg, 0.68 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 (0% MeOH/50% EtOAc/50% 햅탄 → 0% MeOH/100% EtOAc/0% 햅탄 → 15% MeOH/85% EtOAc/0% 햅탄)의 구배로 용리시키는  $\text{SiO}_2$  컬럼 위에서 정제하여 410 mg (정량적)의 표제 화합물을 얻었다.

[0263]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.77 – 1.89 (m, 3 H), 2.14 – 2.24 (m, 1 H), 3.03 – 3.24 (m, 4 H), 3.28 – 3.36 (m, 2 H), 3.54 – 3.65 (m, 1 H), 4.52 – 4.58 (m, 1 H), 4.79 – 4.88 (m, 1 H), 5.12 –

5.27 (m, 1 H), 5.34 – 5.41 (m, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 6.94 – 7.31 (m, 8 H), 7.38 – 7.53 (m, 3 H), 7.62 – 7.67 (m, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 9.87 (s, 1 H).

[0264] 단계 B

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-암모니오-3-(1H-인돌-3-일)프로파노일)페롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)페리디늄 디클로라이드



[0266]

tert-부틸 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일)페롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트 (395 mg, 0.68 mmol)를 Et<sub>2</sub>O 중의 1 M HCl 용액 (27.0 mL, 27.20 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성물을 Et<sub>2</sub>O 중에서 분쇄시키고, 고체를 뷰흐너깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 175 mg (44%)의 표제 화합물을 얻었다.

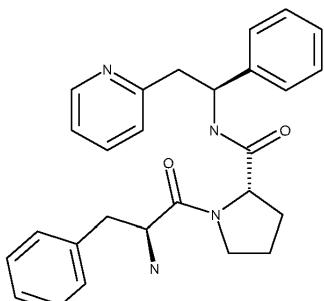
[0268] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): ppm 1.41 – 1.53 (m, 1 H), 1.63 – 1.72 (m, 2 H), 1.93 – 2.04 (m, 1 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.94 – 3.55 (m, 5 H), 4.19 – 4.31 (m, 2 H), 5.08 (t, 1 H), 6.90 – 7.31 (m, 9 H), 7.38 (d, 1 H), 7.55 – 7.58 (m, 2 H), 8.15 (t, 1 H), 8.31 (d, 1 H);

[0269] [M+H]<sup>+</sup> = 482.2,

[0270] [M+Na]<sup>+</sup> = 504.1.

[0271] 실시예 10

(S)-1-((S)-2-아미노-3-페닐프로파노일)-N-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸)페롤리딘-2-카르복스아미드

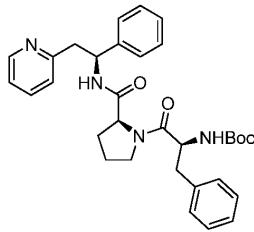


[0273]

[0274] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2-아자니우밀-3-페닐프로파노일]페롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]페리딘-1-이움 디클로라이드로서 생성하였다.

[0275] 단계 A

tert-부틸 (S)-1-옥소-3-페닐-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸카르바모일)페롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트



[0277]

Boc-Phe-OH (180 mg, 0.68 mmol)를 무수 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. HATU (271 mg, 0.71 mmol) 및 DIPEA (0.39 mL, 2.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(파리딘-1-이움-2-일)에틸]카르바모일}파롤리딘-1-이움 디클로라이드 (250 mg, 0.68 mmol)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 (0% MeOH/50% EtOAc/50% 햅탄  $\rightarrow$  0% MeOH/100% EtOAc/0% 햅탄  $\rightarrow$  15% MeOH/85% EtOAc/0% 햅탄)의 구배로 용리시키는  $\text{SiO}_2$  컬럼에 이어서 MeOH 및 물의 구배 (0 내지 100% MeOH)로 용리시키는 C-18 컬럼 위에서 정제하여 170 mg (46%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0279]

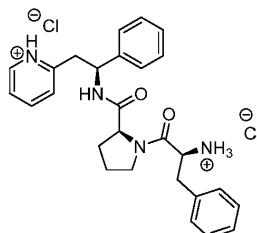
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.73 – 1.91 (m, 3 H), 2.10 – 2.19 (m, 1 H), 3.10 – 3.40 (m, 3 H), 3.45 – 3.61 (m, 2 H), 4.27 – 4.35 (m, 1 H), 4.50 – 4.56 (m, 1 H), 4.60 – 4.69 (m, 1 H), 5.17 – 5.41 (m, 3 H), 6.93 – 7.03 (m, 2 H), 7.06 – 7.32 (m, 9 H), 7.47 – 7.56 (m, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H).

[0280]

단계 B

[0281]

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-암모니오-3-페닐프로파노일)파롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)파리디늄 디클로라이드



[0282]

tert-부틸 (S)-1-옥소-3-페닐-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트 (170 mg, 0.31 mmol)를  $\text{Et}_2\text{O}$  중의 1 M HCl 용액 (12.5 mL, 12.53 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을  $\text{Et}_2\text{O}$  중에서 분쇄하였다. 고체를 뷔호너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고,  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 150 mg (93%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0283]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): ppm 1.39 – 1.48 (m, 1 H), 1.58 – 1.65 (m, 2 H), 1.92 – 1.99 (m, 1 H), 2.66 – 2.74 (m, 1 H), 2.95 – 3.10 (m, 2 H), 3.29 – 3.45 (m, 3 H), 4.15 – 4.27 (m, 2 H), 5.09 (t, 1 H), 6.97 – 7.17 (m, 10 H), 7.59 – 7.64 (m, 2 H), 8.18 (t, 1 H), 8.35 (d, 1 H);

[0284]

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.3,$

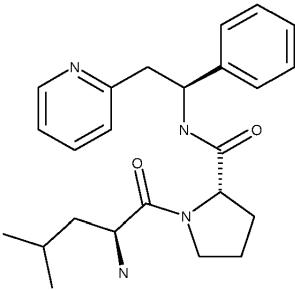
[0285]

$[\text{M}+\text{Na}]^+ = 465.2.$

[0286]

실시예 11

[0288] (S)-1-((S)-2-아미노-4-메틸펜타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드

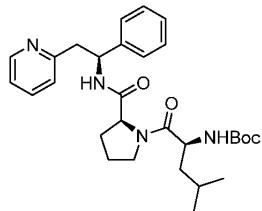


[0289]

[0290] 표제 화합물은 디클로라이드  
2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2-아자니우밀-4-메틸펜타노일]파롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]파리딘-1-이움 디클로라이드로서 생성하였다.

[0292] 단계 A

[0293] tert-부틸 (S)-4-메틸-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)페탄-2-일 카르바메이트



[0294]

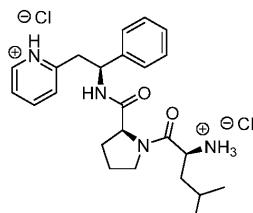
[0295] N-(tert-부톡시카르보닐)-L-류신 (157 mg, 0.68 mmol)을 무수 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. HATU (271 mg, 0.71 mmol) 및 DIPEA (0.39 mL, 2.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(파리딘-1-이움-2-일)에틸]카르바모일}파롤리딘-1-이움 디클로라이드 (250 mg, 0.68 mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다.

생성물을 구배 (0% MeOH/50% EtOAc/50% 햅탄 → 0% MeOH/100% EtOAc/0% 햅탄 → 15% MeOH/85% EtOAc/0% 햅탄)로 용리시키는 SiO<sub>2</sub> 컬럼에 이어서 MeOH 및 물의 구배 (0 내지 100% MeOH)로 용리시키는 C-18 컬럼 위에서 정제하여 200 mg (58%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0296] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.91 (d, 3 H), 0.98 (d, 3 H), 1.34 – 1.52 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.70 – 1.84 (m, 2 H), 1.85 – 1.96 (m, 3 H), 2.11 – 2.18 (m, 1 H), 3.07 – 3.27 (m, 2 H), 3.47 – 3.56 (m, 1 H), 3.61 – 3.71 (m, 1 H), 4.43 – 4.56 (m, 2 H), 5.14 – 5.18 (m, 1 H), 5.26 – 5.34 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.08 – 7.25 (m, 5 H), 7.52 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H).

[0297] 단계 B

[0298] 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-암모니오-4-메틸펜타노일)파롤리딘-2-카르복스아미도)-2-페닐에틸)파리디늄 디클로라이드



[0299]

[0300] tert-부틸 (S)-4-메틸-1-옥소-1-((S)-2-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸카르바모일)파롤리딘-1-일)페탄-2-일

카르바메이트 (200 mg, 0.39 mmol)를 Et<sub>2</sub>O 중의 1 M HCl 용액 (15.7 mL, 15.7 mmol) 중에 용해시켰다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 Et<sub>2</sub>O 중에서 분쇄시켰다. 고체를 냉수에 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 130 mg (69%)의 표제 화합물을 얻었다.

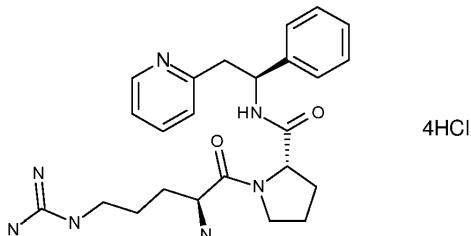
[0301] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): ppm 0.72 (d, 6 H), 1.31 – 1.49 (m, 4 H), 1.65 – 1.74 (m, 2 H), 1.93 – 2.02 (m, 1 H), 3.23 – 3.49 (m, 4 H), 3.99 – 4.04 (m, 1 H), 4.16 – 4.21 (m, 1 H), 5.07 (t, 1 H), 7.08 – 7.20 (m, 5 H), 7.63 – 7.67 (m, 2 H), 8.22 (td, 1 H), 8.37 (dd, 1 H);

[0302] [M+H]<sup>+</sup> = 409.2,

[0303] [M+Na]<sup>+</sup> = 431.2.

#### 실시예 12

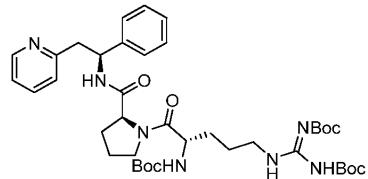
2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2-아자니우밀-5-{[아자니우밀(이미니우밀)메틸]아미노}펜타노일]-페롤리딘-2-일]포름아미도}-2-페닐에틸]페리딘-1-이움 사염화물



[0306]

#### 단계 A

tert-부틸 N-[(1Z)-{[(4S)-4-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-5-옥소-5-[(2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸]카르바모일}페롤리딘-1-일]펜틸]아미노}{[(tert-부톡시)카르보닐]이미노}메틸]카르바메이트



[0309]

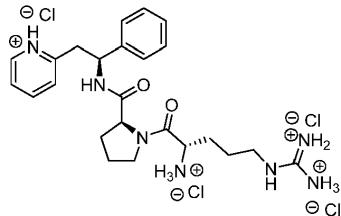
Boc-Arg(Boc)<sub>2</sub>-OH (644 mg, 1.36 mmol)를 무수 DMF (7 mL) 중에 용해시켰다. HATU (542 mg, 1.43 mmol) 및 DIPEA (0.78 mL, 4.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, (2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(페리딘-1-이움-2-일)에틸]카르바모일}페롤리딘-1-이움 디클로라이드 (500 mg, 1.36 mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 구배 (0% MeOH/50% EtOAc/50% 헵탄 → 0% MeOH/100% EtOAc/0% 헵탄 → 10% MeOH/90% EtOAc/0% 헵탄)로 용리시키는 SiO<sub>2</sub> 컬럼에 이어서 MeOH 및 물의 구배 (0 대지 100% MeOH)의 구배로 용리시키는 C-18 컬럼 위에서 정제하여 200 mg (20%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0311] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 1.43 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.51 (s, 9 H), 1.57 – 1.76 (m, 4 H), 1.86 – 1.99 (m, 3 H), 2.12 – 2.25 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 3.23 – 3.30 (m, 1 H), 3.58 – 3.95 (m, 4 H), 4.42 (t, 1 H), 4.56 (d, 1 H), 5.31 – 5.38 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 7.17 – 7.33 (m, 5 H), 7.54 (t, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H).

#### 단계 B

[0313]

2-[ (2S)-2-{ [ (2S)-1-[ (2S)-2-아자니우밀-5-{ [ 아자나우밀(이미니우밀)메틸 ] 앤미노 } 퀘타노일 ] 퍼롤리딘-2-일 ] 포름  
아미도 }-2-페닐에틸 ] 퍼리딘-1-이음 사염화물



[0314]

[0315]

tert-부틸 N-[(1Z)-{[(4S)-4-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-5-옥소-5-[(2S)-2-{[(1S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에틸]카르바모일}페롤리딘-1-일]펜틸]아미노}{[(tert-부톡시)카르보닐]이미노})메틸]카르바메이트 (200 mg, 0.27 mmol)를 Et<sub>2</sub>O 중의 1 M HCl 용액 (5.3 mL, 10.64 mmol) 중에 용해시켰다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 Et<sub>2</sub>O 중에서 분쇄시켰다. 고체를 뷔흐너 깔때기 위에서의 여과에 의하여 회수하고, Et<sub>2</sub>O로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 140 mg (88%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0316]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): ppm 1.31 – 1.57 (m, 3 H), 1.66 – 1.78 (m, 4 H), 2.00 – 2.10 (m, 1 H), 2.99 (t, 2 H), 3.28 – 3.40 (m, 4 H), 4.16 (t, 1 H), 4.26 (t, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 7.10 – 7.13 (m, 2 H), 7.16 – 7.21 (m, 3 H), 7.67 – 7.71 (m, 2 H), 8.27 (t, 1 H), 8.40 (d, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> = 452.2.

[0317]

보임에 기대도 적극 악물은 으으즈 또는 토즈을 앓고 있는 환자에게 결구 터여하는 것을 고려한다.

[0319]

[0320]

2-일)에탄아민의 각종 전구약물을 사용하여 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민으로의 상이한 전환율 (즉, 느리거나 또는 빠름)을 달성할 수 있다는 것을 예시한다. 따라서, 상이한 전구약물을 생성하기 위하여 R1을 변경시키는 것은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 약물동력학 프로파일을 초래한다. 추가로, 본 실시예에는 전구약물이 유리 염기로 전환될 때 경구 노출에서 예상되는 손실이 없다는 것을 예시한다. R1이 C<sub>1-6</sub> 알킬 C(0)O(C<sub>1-6</sub> 알콕시)인 전구약물을 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민으로 전환시키는 것은 작용기, 예컨대 에스테르의 초기 효소 가수분해에 이어서 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민으로의 자발적인 전환을 통해 발생하는 것으로 예상된다. 관련된 효소는 수개의 비-특이성, 고 용량 에스테라제인 것으로 예상되며, 이는 선택적 억제제를 사용하여 전환을 억제하는 것이 아닌, 비-선택적 에스테라제 억제제를 사용하여 전환을 억제시킴으로써 입증 가능하다. 그러한 에스테라제는 인간 신체 전체에 걸쳐 분포되는 것으로 예상된다. 인간 장액 (HIF), 인간 간 S9 분획 및 인간 전혈은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 약물동력학 성질뿐 아니라, 상이한 체내 구획 내에서 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 형성률 및 형성 정도를 조사하는데 사용되었다. (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 전구약물로부터 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 형성률은 하기 표 1에 제시한 바와 같이 모든 테스트한 검정에서 뚜렷하게 상이하였다.

[0321]

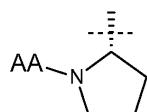
&lt;표 1&gt;

실시예 화합물	HIF 검정		인간 간 검정		인간 혈액 검정	
	형성률 HIF ( $k^{-1}$ )	형성 정도 HIF (%)	전구약물 Clint 인간 간 S9 (ml/min/mg)	형성 정도 인간 간 S9 (%)	형성률 인간 혈액 ( $k^{-1}$ )	형성 정도 인간 혈액 (%)
실시예 1 부분입체이성 질체 1	8.4	100	2300	100	45	100
실시예 2 부분입체이성 질체 2	11	99	1700	96	0.4	76
실시예 3 부분입체이성 질체 1	0.5	100	1900	92	0.2	71
실시예 3 부분입체이성 질체 2	0.3	100	240	96	측정하지 않음	측정하지 않음
실시예 4 부분입체이성 질체 1	8.9	100	1600	94	1.2	100
실시예 4 부분입체이성 질체 2	2.4	72	1200	57	측정하지 않음	측정하지 않음

[0322]

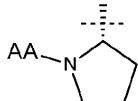
표 1에 제시된 시험관내 결과는 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 약물동력학 혈장 프로파일이 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 전구약물을 사용하여 달성될 수 있다는 것을 나타낸다. 따라서, 특정한 전구약물의 선택은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 약물동력학 프로파일이 달성되도록 하며, 즉 상이한 전구약물은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민으로의 느리거나 또는 빠른 전환을 달성하는데 사용될 수 있다. 표 1에 제시된 결과를 생성하는데 사용된 인간 장액 (HIF), 인간 간 및 인간 혈액 검정은 본 원에 참조로 포함되는 (Malmborg J & Ploeger BA, *J. Pharmacol Toxicol Methods* (2013) May-Jun 67(3) 203-13)에 기재되어 있다.

[0324]

실시예 14

본 실시예는 적절한 PK 프로파일을 확인하기 위하여 R1이 인 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 전구약물을 사용하여 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민으로의 상이한 전환율 (즉 느리거나 또는 빠름)을 달성할 수 있다는 것을 예시한다. 따라서, 상이한 전구약물을 생성하기 위하여 R1을 변경시키는 것은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 상이한 약물동력학 프로파일을 초래한다. 추가로, 본 실시예는 전구약

물이 유리 염기로 전환될 때 경구 노출에서의 예상되는 손실이 없다는 것을 예시한다.



[0326] R1이 인 화학식 I의 화합물의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민으로의 전구약물의 전환은 프롤린 C-말단에서의 효소 가수분해를 통해 발생하여 디펩티드 및 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 방출하는 것으로 예상된다. 관련된 효소는 디펩티딜 웹티다제 IV (DPPIV)인 것으로 예상되며, 이는 상기 효소의 선택적 억제제를 사용하여 전환을 억제함으로써 입증가능하다. DPPIV는 인간 신체 전체에 걸쳐 분포되는 것으로 예상된다. 인간 장액 (HIF), 인간 간 S9 분획 및 인간 혈액은 상이한 신체 구획에서 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 형성을 및 형성 정도뿐 아니라, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 약물동력학 성질을 조사하는데 사용하였다. Caco-2 세포는 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 투과율 및 흡수 가능성을 평가하는데 사용되었다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 상이한 전구약물로부터 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 형성을 하기 표 2에 제시한 바와 같이, 테스트된 검정에서, 특히 인간 혈액 중에서 상이하였다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 상이한 전구약물에 의하여 나타난 상이한 투과율은 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 전신 노출이 선택된 전구약물에 의존하여 변경될 것이라는 것을 시사한다.

[0327] <표 2>

	HIF 검정		인간 간 검정		인간 혈액 검정		Caco-2
실시예	형성을 HIF ( $k^{-1}$ )	형성 정도 HIF (%)	전구약물 Clint 인간 간 S9 (ml/min/mg)	형성 정도 인간 간 S9 (%)	형성을 인간 혈액 ( $k^{-1}$ )	형성 정도 인간 혈액 (%)	Caco-2 Papp ( $10^{-6}$ cm/s)
5	4.1	88	120	87	6.5	93	1.4
6	2.7	72	73	88	4.5	90	0.07
7	2.3	86	33	83	1.1	59	1.6
8	2.6	97	51	94	1.1	86	3.2
12	3.8	87	69	100	8.9	93	8.6

[0328]

[0329] 시험관내 검정은 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 상이한 약물동력학 혈장 프로파일이 상이한 전구약물을 사용하여 달성될 수 있다는 것을 나타낸다. 따라서, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 상이한 약물동력학 프로파일은 상이한 전구약물의 사용에 의하여 달성될 수 있다.

[0330] 실시예 15

[0331] 본 실시예는 경구 용량의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물이 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 IV 1-시간 주입과 유사한 약물동력학 프로파일을 갖는다는 것을 예시한다.

[0332] 시험관내 데이터에 기초하여, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 (라니세민)이 사람에게서 우수한 경구 생체 이용률 (>75%)을 갖지만, 정맥내 볼루스로서 제공될 경우 (1시간 주입으로서 그의 안전성 프로파일을 기준으로) 허용되는  $C_{max}$ 보다 높다는 것을 반영한다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 유용성 및 적합성을 평가하는데 사용된 하나의 선택 기준은 전구약물을 혈류에 직접 투입하는 경우 활성 모이어티의  $C_{max}$ 를 약화시킴으로써 잠재적 오용 (예, 남용 책임) 및/또는  $C_{max}$  유래한 안전성 문제를 감소시키면서 해당 전구약물이 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 경구/1시간 iv 주입 특징 (예,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC)을 유지할 수 있는 가능성이다. 사람에서 적절한 약물동력학 프로파일을 갖는 전구약물을 확인하는 수단으로서, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 및 고려 중인 각각의 전구약물 모두에 대하여 다-구획, 생리학에 기초한 약물동력학 모델 (PBPK)을 구성하였다. PBPK 모델은, 그에 대한 인간 PK 데이터가 이용 가능한 공지의 전구약물 세트를 사용하여 검증되었다 (Malmborg J & Ploeger BA, *J. Pharmacol Toxicol Methods* (2013) May-Jun 67(3) 203-13을

참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다). 모델에서 사용된 속도 상수는 전구약물 및 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 둘 다에 대해 수행된 시험관내 안정성 실험 (즉, 인간 장액, 인간 혈액 등)에 기초하였다 (표 1 및 2에 제시된 예시의 값).

[0333] 하기 표 3은 DPPIV 분해된 전구약물 중 하나인 실시예 5에 대한 핵심 약물동력학 예측을 나타낸다. 표 3에 예시한 바와 같이, (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의  $C_{max}$  노출은 주어진 경구 투여 형태를 분쇄하여, 볼루스 i.v. 투여로서 불법적으로 전달될 때  $>2x$  증가된 것으로 예측된다. 반대로, 경구 투여된 전구약물로부터 방출된 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 1-시간 주입과 유사한 PK 프로파일을 지니나,  $C_{max}$ 는 볼루스 i.v.로서 제공될 때의 2배가 되지는 않는다. 게다가, (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민으로의 전환은 DPPIV에 의하여 선택적으로 유도되기 때문에, 목적이 있거나 또는 의도하지 않은 오용의 경우 DPPIV 억제제가 전환을 중지시키기 위하여 사용될 수 있으며, 이는 DPPIV 전구약물 설계 내에 포함되는 부가의 안전성 특징이 된다.

[0334] 하기 표 3에서, 화합물 1은 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민이다. 하기 표 3에서, 모든 용량은 등가량의 화합물 1 [(S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 유리 염기]을 함유하도록 선택되며, 즉 각각의 용량은 동일량의 화합물 1을 함유하며, 유리 염기 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 형태로의 방출에 잠재적으로 이용 가능하다. 따라서, 유리 염기 화합물 1의 모델링된  $C_{max}$  농도는 하기 표 3에 제시한 바와 같이 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 및 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 상이한 투여를 통하여 직접 비교할 수 있다.

[0335] <표 3>

	화합물 1 (IV 1-h 주입) 모델 예측	화합물 1 (IV- 볼루스) 모델 예측	전구약물로부터의 화합물 1 (IV-볼루스) 모델 예측	화합물 1 (경구) 모델 예측	전구약물로부터의 화합물 1 (경구) 모델 예측
용량	100 mg	114 mg	270 mg	114 mg	270 mg
Tmax	1h	0.11h	0.47h	0.88h	1.1h
Cmax	825ng/ml	1821ng/ml	825ng/ml	825ng/ml	825ng/ml
AUC	7590	8723	9089	6967	8251

[0336]

[0337] 실시예 16

[0338] 본 실시예는 용량의 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 이염산염의 전구약물 (실시예 5) 및 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 이염산염을 개에게 투여시, NOEL 및 LOEL에 의하여 나타낸 바와 같은 발작 위험이 전구약물을 사용한 경우 더 적었다는 것을 예시한다.

[0339] (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 이염산염 및 비히클을 경구 섭식 (물)에 의하여 1일 1회 투여하였다. 제제를 2번, 매주 1회 제조하였다. 투여 제제를 보관하고, 투여가 필요할 때까지 호박색 유리 용기내에서 냉장 (2-8°C)하였다. 비히클 중의 다양한 농도의 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민 이염산염을 제조하여 모든 투여에 대한 투여 부피 (1 mL/kg)를 유지하였다. 개개의 용량은 실험에 사용된 개의 가장 최근의 체중을 기준으로 하였다.

[0340] 푸마레이트 염으로서 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 (실시예 5) 및 비히클을 1일당 1회로 14 일 동안 경구 섭식에 의하여 매일 대략 동일한 시간 ( $\pm 1$  시간)에 투여하였다 (비히클은 0.3 M 글루콘산 pH 3.0이다). 비히클 중의 푸마레이트 염으로서 다양한 농도의 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 (예를 들면 3, 10 및 30 mg/mL의 (S)-1-페닐-2-(페리딘-2-일)에탄아민의 전구약물)을 제조하여 모든 용량에 대한

투여 부피 ( $2 \text{ mL/kg}$ )를 유지하였다. 투여 제제는 30 분 이상 동안 투여 전 그리고 투여 절차 전체 동안 연속적으로 교반하여 실온으로 가온시켰다. 개개의 용량은 실험에 사용된 개의 가장 최근의 체중을 기준으로 하였다.

[0341] 하기 표 4의 화합물 1은 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민이다. 표 4는 화합물 1 이염산염의 투여 후 및 화합물 1의 푸마레이트 염 전구약물의 투여 후 발작이 발생하지 않는 최고의 혈액 농도 (관찰된 효과 한계치 없음, NOEL) 및 발작이 발생하는 최저 혈액 농도 (최저 관찰된 효과 한계치, LOEL)를 예시한다. 각각의 경우에서, 유리 염기 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 최고 혈액 농도 ( $C_{\max}$ )를 측정한다. 제1의 경우에서, 유리 염기 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민은 화합물 1로부터 직접 생성되며, 이염산염 염으로서 투여한다. 제2의 경우에서, 유리 염기 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민은 화합물 1의 전구약물로부터의 생체내 전환에 의하여 생성되며, 푸마레이트 염으로서 투여한다. 발작에 대한 NOEL은 이염산염 염으로서의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 투여시에 비하여 푸마레이트 염으로서의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 투여시 더 높았다.

[0342] <표 4>

투여된 처치	개에서의 NOEL 발작	개에서의 LOEL 발작
	화합물 1 $C_{\max}$ (투여 용량)*	화합물 1 $C_{\max}$ (투여 용량)*
화합물 1, 디-HCl 염으로서	3-6 uM (10 mg/kg)	6-8 uM (20 mg/kg)
화합물 1의 전구약물, 푸마레이트 염으로서	10 uM (20 mg/kg)	20-36 uM (60 mg/kg)

\* 모든 투여 용량 (괄호안)은 유리 염기 농도를 반영함

[0343]

[0344] 실시예 17

[0345] 본 실시예는 실시예 5의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 용량 증가가, 도 1a 및 도 1b에 도시된 바와 같이 인간 장액 중의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 농도에 있어서 비례적인 증가보다 적은 증가를 나타낸다는 것을 예시한다. 그 결과, 약물 남용으로 인하여 고 농도의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 얻는 것은, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민을 직접 투여하는 것에 비하여 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 투여로부터 더 어려워진다. 이론에 의하여 한정하고자 하는 것은 아니나, R1이, (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물은 주로 DPPIV에 의하여 분해된다. 전구약물의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민으로의 전환에 영향을 미치는 DPPIV의 내인성 및/또는 외인성 변형에 대한 가능성이 존재한다.

[0346] (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 스톡 용액 ( $0.33, 1, 3$  및  $6 \text{ mmol/l}$ )은 DMSO 중에 용해된 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의  $20 \text{ mmol/l}$  용액의 부피 ( $8.25, 25, 75$  및  $150 \mu\text{l}$ )를 FaSSIF-v2 ( $491.75, 475, 425$  및  $350 \mu\text{l}$ )에 첨가하여 생성하였다. 그 후,  $10 \mu\text{l}$ 의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 스톡 용액을 유리 바이알 내의 상청액 ( $90 \mu\text{l}$  HIF)에 첨가하고, 1 분 동안 혼합하고, LC-UV 계에 주입하였다. 배양에서의 초기 농도는  $33, 100, 300$  및  $600 \mu\text{mol/l}$  이었으며, 샘플은 배양 개시로부터  $5, 20, 35, 65$  및  $125$  분에 취하였다. (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 ( $\mu\text{mol/l}$ )을 사용한 배양 실험을 표준 샘플 (원-포인트-보정)로서 사용하여 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 형성률 및 농도를 측정하였다. 분석은 워터스 애큐이티 (Waters Acquity) UPLC에 연결된 광다이오드 어레이 검출기 (사용된 분석 파장은  $261 \text{ nm}$ )에서 수행하였다. 사용된 컬럼은  $0.2 \mu\text{m}$  인-라인 프리-필터를 사용하며,  $40^\circ\text{C}$ 에서 유지된 BEH C-18,  $1.7 \mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 50 \text{ mm}$  ID이었다. 사용된 이동 상은 A:  $\text{H}_2\text{O}$  중의  $0.03\%$  TFA ( $v/v$ ) 및 B: 아세토니트릴 중의  $0.03\%$  TFA ( $v/v$ )로 이루어졌다. 실시예 구배: 초기  $1\%$  B는 7 분에 걸쳐  $95\%$  B로 상승하였으며, 그 후  $0.4$  분 동안  $95\%$  B에서  $0.6 \text{ mL/min}$ 의 유속에서 유지하였다. 전구약물로부터 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민으로의 전환율은 측정된 전구약물 및 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 농도 대 시간을 핏팅하여 구하였다.

[0347]

실시예 18

[0348]

실시예 17로부터의 시험관내 관찰과 일치되게, 래트에서의 생체내 실험 (하기 실시예 18)은 상기 기재한 바와 같이 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의  $C_{max}$  노출이 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물의 치료적 용량 및 초(supra)-치료적 용량 사이의 변화시에 비례적인 증가보다 적게 증가되었다는 것을 예시한다. 이들 생체내 실험의 결과는 하기 표 5에 표로 나타낸다.

[0349]

52 마리의 수컷 및 52 마리의 암컷 래트에게 매일 대략 동일한 시간 ( $09:26 \pm 124$  분)에 1일 1회로 14 일 동안 (a) 비히클 (0.3M 글루콘산, pH 3.0) 중의 푸마레이트 염으로서 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 또는 (b) 비히클 (0.3M 글루콘산, pH 3.0)을 투여하였다. 용량 (30, 100 및 300 mg/kg의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물을)을 10 ml/kg의 투여 부피로 투여하였다. 14 일 후, 제지된 동물에서 측부 꼬리 정맥으로부터 투여 24 시간후에 혈액 샘플을 수집하였다. 혈액 샘플은 50  $\mu$ l 중성 사르스테트 미니베트 (Sarstedt Minivette) POCT 모세관을 사용하여 수집하였다. 그 후, 빙냉 시트르산나트륨을 함유하는 예냉된 시험관으로 혈액을 옮기고, 수동으로 5-10 회 진탕시키고, 드라이 아이스내에서 수집 10 초 이내에 냉동시켰다. 분석을 위하여 코반스 래버리토리즈 인코포레이티드(Covance Laboratories Inc.)로 드라이 아이스 위에서 전혈 샘플을 냉동시킨 채 수송하였다. 샘플을 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물 및 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 농도에 대하여 분석하였다. 모든 분석 작업은 미국 위스콘신주 매디슨에 소재하는 코반스 래버리토리즈 인코포레이티드에 의하여 실험실이 개발 및 인증한 LC/MS/MS 분석 방법을 사용하여 수행하였다.

[0350]

하기 표 5는 치료적 및 초-치료적 용량의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민의 전구약물을 래트에게 투여한 후의 평균 독성동태학적 파라미터를 예시한다.

[0351]

&lt;표 5&gt;

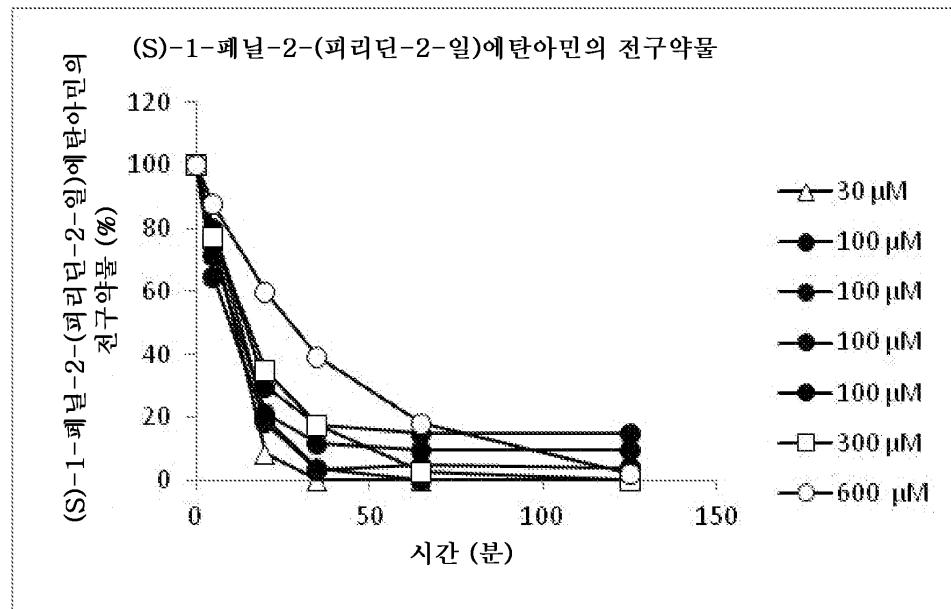
14 일 동안 (S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-N-((S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에틸)파롤리딘-2-카르복스아미드 푸마레이트 (실시예 5)의 경구 투여후 래트에서의 (S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민에 대한 평균 독성동태학적 파라미터

(S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 – 수컷 (14 일차)			
용량	30 mg/kg/일 (75 $\mu$ mol/kg/일)	100 mg/kg/일 (250 $\mu$ mol/kg/일)	300 mg/kg/일 (750 $\mu$ mol/kg/일)
$C_{max}$ (nmol/L)	9980 $\pm$ 890	20700 $\pm$ 7660	50700 $\pm$ 18700
AUC <sub>0-t</sub> (nmol·hr/L)	133000 $\pm$ 11100	305000 $\pm$ 96600	784000 $\pm$ 180000
T <sub>max</sub> (시간)	3.33 $\pm$ 2.52	3.00 $\pm$ 0	1.54 $\pm$ 1.27
(S)-1-페닐-2-(파리딘-2-일)에탄아민 – 암컷 (14 일차)			
용량	30 mg/kg/일 (75 $\mu$ mol/kg/일)	100 mg/kg/일 (250 $\mu$ mol/kg/일)	300 mg/kg/일 (750 $\mu$ mol/kg/일)
$C_{max}$ (nmol/L)	11900 $\pm$ 1990	32400 $\pm$ 2750	83800 $\pm$ 8810
AUC <sub>0-t</sub> (nmol·hr/L)	14600 $\pm$ 10000	402000 $\pm$ 14000	1150000 $\pm$ 319000
T <sub>max</sub> (시간)	3.00 $\pm$ 0	1.67 $\pm$ 1.15	2.67 $\pm$ 2.89

[0352]

## 도면

## 도면 1a



## 도면 1b

