(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0116482
(43) 공개일자 2024년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/61 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *C07C 59/255* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 213/61 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020161
(22) 출원일자(국제) 2022년12월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/085133
(87) 국제공개번호 WO 2023/105035
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
2117828.0 2021년12월09일 영국(GB)

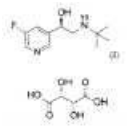
(71) 출원인
아트로기 에이비
스웨덴, 171 65 솔나, 톰테보다배겐 6
(72) 발명자
펠크만, 벤자민
스웨덴, 스톡홀름 에스이113 52 도벤스가탄 85
(74) 대리인
특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 17 항

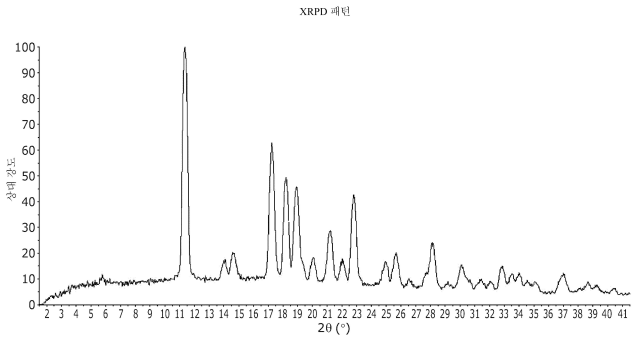
(54) 발명의 명칭 **과혈당증 및 2형 당뇨병 치료를 위한 (R)-2-(TERT-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)-에탄-1-올 헤미-타르트레이트 염의 결정질 형태**

(57) 요 약

본 발명은 211℃의 융점 및 도 1의 XRPD 패턴을 특징으로 하는 (R)-2-(tert-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄올(화학식(I)) 헤미-(2R,3R)-타르트레이트 염의 결정질 형태를 개시한다. 본 발명은 또한 베타2-아드레날린작용성 수용체의 활성화를 통한 과혈당증 및 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 상기 헤미-타르트레이트 염에 관한 것이다. 중요하게는, 이러한 염은, 상당한 cAMP 방출을 통해서 이의 효과를 발휘하지 않기 때문에 유리한 부작용 프로파일을 갖는다고 생각된다.



대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 3/10 (2018.01)
C07C 59/255 (2013.01)

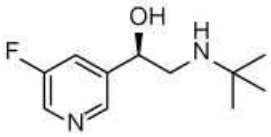
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염:

[화학식 I]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 타르타레이트는 (2*R*,3*R*)-타르타레이트를 포함하는, 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 타르타레이트는 (2*R*,3*R*)-타르타레이트로 본질적으로 이루어지는, 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 90% 초과, 바람직하게는 약 95% 초과, 보다 바람직하게는 약 99% 초과의 순도를 갖는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대기압에서 약 209 내지 약 213℃, 예컨대 약 210 내지 약 212℃, 예를 들어 약 211℃의 융점을 갖는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 의약에 사용하기 위한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 염, 및 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%의 거울상 이성질체 과잉을 갖는, 제약 조성물.

청구항 9

과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 염.

청구항 10

과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 염의 용도.

청구항 11

과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지

제5항 중 어느 한 항에 정의된 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 12

과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제7항 또는 제8항에 정의된 제약 조성물.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 중증 인슐린 저항성을 나타내는 환자이거나 이를 특징으로 하는, 사용하기 위한 염 또는 조성물, 방법, 또는 용도.

청구항 14

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 2형 당뇨병, 랍슨-멘덴할 증후군(Rabson-Mendenhall syndrome), 도노휴 증후군(Donohue's syndrome)(레프리코니즘(leprechaunism)), A형 및 B형 인슐린 저항성 증후군, HAIR-AN(안드로겐과잉증(hyperandrogenism), 인슐린 저항성, 및 흑색 가시세포증(acanthosis nigrican)) 증후군, 말단거대증 및 지방이상증(lipodystrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 염 또는 조성물, 방법, 또는 용도.

청구항 15

조합 제품으로서,

(a) 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 염; 및

(b) 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제를 포함하고,

상기 성분 (a) 및 (b)의 각각은 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 제형화되는, 조합 제품.

청구항 16

부품의 키트로서,

(a) 제7항 또는 제8항에 정의된 제약 조성물; 및

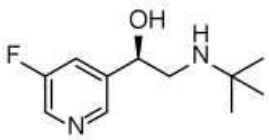
(b) 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제를 포함하고,

상기 성분 (a) 및 (b)는 각각 다른 성분과 함께 투여하기에 적합한 형태로 제공되는, 부품의 키트.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 염의 제조 공정으로서, 하기 화학식 (I)의 화합물을

[화학식 (I)]



타르타르산 또는 타르타르산 용액과 반응시키는 단계를 포함하며, 예를 들어 상기 타르타르산 용액의 용매는 에탄올 또는 에탄올-물 혼합물인, 염의 제조 공정.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 염 및 조성물, 및 과혈당증 및 과혈당증을 특징으로 하는 장애, 예컨대 제2형 당뇨병의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 β_2-아드레날린작용성 수용체의 활성화를 통해 병태, 예컨

대 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 신규 염, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 중요하게는, 이러한 염은, 상당한 cAMP 방출을 통해서 이의 효과를 발휘하지 않기 때문에 유리한 부작용 프로파일을 갖는다고 생각된다.

배 경 기 술

[0002] 본 명세서에서 명백히 이전에 출판된 문서의 목록 또는 논의는 해당 문서가 최신 기술의 일부이거나 보편적인 일반 지식임을 인정하는 것으로 여겨져서는 안 된다.

[0003] 과혈당증 또는 고혈당은 혈장에서 과도한 양의 글루코스가 순환하는 병태이다. 치료하지 않으면, 과혈당증은 심각한 문제가 되어 케톤산증과 같은 생명을 위협하는 병태로 발전할 수 있다. 예를 들어, 만성 과혈당증은 심장 손상을 유발할 수 있으며, 관상 동맥 심장 질환이 없거나 심부전 병력이 없는 대상체에서 심장 마비 및 사망과 밀접한 관련이 있다. 당뇨병 및 중증 인슐린 저항성(severe insulin resistance)을 비롯한 과혈당증에는 다양한 원인이 있다.

[0004] 중증 인슐린 저항성(SIR)은 환자가 인슐린에 대해서 매우 낮은 수준의(또는 극단적인 경우, 유의하지 않은) 반응을 경험하는 병태이다. 랍슨-멘덴할 증후군(Rabson-Mendenhall syndrome), 도노휴 증후군(Donohue's syndrome)(레프리코니즘(leprechaunism)), A형 및 B형 인슐린 저항성 증후군, HAIR-AN(안드로겐과잉증(hyperandrogenism), 인슐린 저항성, 및 흑색 가시세포증(acanthosis nigrican)) 증후군, 말단거대증 및 지방이상증(lipodystrophy)을 비롯한, SIR을 특징으로 하는 몇몇 증후군이 존재한다. 이러한 병태 대부분은 인슐린 수용체 유전자의 돌연변이와 같은 유전적 원인을 갖는다. 도노휴 증후군, 랍슨-멘덴할 증후군 및 A형 인슐린 저항성 증후군에 대한 유병률은 100,000명당 약 50 내지 1의 보고 사례로 다양하다고 보고되어 있다. 그러나, 일부 질환은 심각하고, 극히 희귀하기 때문에, 많은 환자들이 특히 저개발국가에서 이들이 사망하기 전에 진단받지 못할 가능성이 있다. 따라서, 이러한 증후군을 갖는 환자의 정확한 수는 평가하기가 어렵다.

[0005] SIR 환자에서 과혈당증 치료에 대한 현재 표준은 메트포르민 또는 인슐린 보충제와 같은 인슐린 수용체 민감성에 영향을 미치는 약물이 보충된 조절 식이이다. 그러나, 특히 인슐린 수용체 유전자의 돌연변이에 의해 야기된 장애의 경우, 이러한 치료는 충분히 효과적이지 않으며 궁극적으로 실패로 판명된다.

[0006] 당뇨병은 제1형(또는 인슐린 의존성 당뇨병) 및 제2형(인슐린 비의존성 당뇨병)의 2가지의 별개의 질환으로 구성되며, 이들 둘 다 글루코스 항상성의 기능 이상을 포함한다. 제2형 당뇨병은 전세계 4억 명 이상에게 영향을 미치며, 그 수가 급격히 증가하고 있다. 제2형 당뇨병의 합병증은 심각한 심혈관 문제, 신부전, 말초 신경병증, 실명 및 질환의 말기 단계에서, 심지어는 사지의 상실 및 궁극적으로 사망을 포함한다. 제2형 당뇨병은 골격근 및 지방 조직에서의 인슐린 저항성을 특징으로 하며, 현재 확실한 치료법은 존재하지 않는다. 현재 사용되는 대부분의 치료법은 기능이상 인슐린 신호전달을 치료하거나 또는 간으로부터의 글루코스 생산을 저해하는 데 중점을 두고 있지만, 이러한 치료법 중 다수는 몇몇 단점 및 부작용을 갖는다. 따라서, 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 신규 인슐린 비의존적 방법을 확인하는 데 큰 관심이 있다.

[0007] 제2형 당뇨병에서, 인슐린-신호전달 경로는 말초 조직, 예컨대, 지방 조직 및 골격근에서 둔화된다. 제2형 당뇨병을 치료하는 방법은 전형적으로 생활습관 변화, 뿐만 아니라 글루코스 항상성을 조절하기 위한 인슐린 주사 또는 경구 의약을 포함한다. 제2형 당뇨병 말기 단계인 사람은 '베타-세포 부전', 즉, 높은 혈당 수준에 반응한 인슐린 방출 무능력으로 발증한다. 질환의 말기 단계에서, 환자는 종종 당뇨병을 관리하기 위한 경구 의약과 조합하여 인슐린 주사를 필요로 한다. 또한, 가장 일반적인 약물은 인슐린 경로의 하향조절 또는 탈감작 및/또는 지방 조직, 간 및 골격근에서의 지질 혼입 촉진을 비롯한 부작용을 갖는다. 따라서, 이러한 부작용을 포함하지 않는 제2형 당뇨병을 비롯한 대사 질환을 치료하기 위한 신규 방법을 식별하는 데 큰 관심이 있다.

[0008] 식사 후, 혈당이 증가하면 췌장으로부터 인슐린 분비가 촉진된다. 인슐린은 혈당 수준의 정상화를 매개한다. 글루코스 대사에 대한 인슐린의 중요한 효과는 골격근 및 지방세포로의 글루코스 흡수의 촉진 및 간에서의 글리코겐 저장의 증가를 포함한다. 골격근 및 지방 세포는 식후 상태에서 인슐린 매개된 글루코스 흡수 및 이용을 담당하여, 글루코스 대사에 매우 중요한 부위가 된다.

[0009] 인슐린 수용체로부터의 하류 신호전달 경로는 상세하게 이해하기 어려웠다. 간략하면, 인슐린에 의한 글루코스 흡수의 제어는 인슐린 수용체(IR), 인슐린 수용체 기질(IRS), 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)의 활성화 및 이에 따른 포스파디딜이노시톨(3,4,5)-트리포스페이트(PIP3), 라파마이신의 포유동물 표적(라파마이신의 기계론적 표적, mTOR), Akt/PKB(Akt) 및 TBC1D4(AS160)의 자극을 포함하며, 이는 원형질막으로의 글루코스 수송체 4(GLUT4)의 전좌(translocation)로 이어진다. Akt 활성화는 GLUT4 전좌에 필수적이라고 간주된다.

[0010] 골격근은 포유동물의 체중의 주요 부분을 차지하고, 전신 글루코스의 조절에 중요한 역할을 하며, 이는 전신 글루코스 처리의 최대 85%를 담당한다는 것을 주목해야 한다. 골격근의 글루코스 흡수는 몇몇 세포내 및 세포외 신호에 의해서 조절된다. 인슐린은 가장 널리 연구된 매개자이지만, 다른 것 또한 존재한다. 예를 들어, AMP 활성화 키나제(AMPK)는 세포에서 에너지 센서로 기능하며, 이것은 글루코스 흡수 및 지방산 산화를 증가시킬 수 있다. 골격근이 글루코스 항상성에 갖는 큰 영향으로 인해서, 추가 기전이 존재한다는 것은 타당하다. 제2형 당뇨병의 유병률 증가에 비추어, 근육 세포에서 글루코스 흡수를 증가시키는 새로운 인슐린 비의존적 기전을 찾아서 특성규명하는 것이 큰 관심의 대상이다.

[0011] 혈당 수준은 인슐린과 카테콜아민에 의해 조절될 수 있지만, 다른 자극에 반응하여 체내에서 방출된다. 혈당 수준 상승(예를 들어, 식후)에 반응하여 인슐린이 방출되는 반면, 에피네프린 및 노르에피네프린은 운동, 감정 및 스트레스와 같은 다양한 내부 및 외부 자극에 반응하여 그리고 조직 항상성을 유지하기 위해 방출된다. 인슐린은 글루코스 섭취, 글리코겐 및 트리글리세리드 형성을 포함하여 성장에 관여하는 많은 과정을 자극하는 단백동화 호르몬이며, 카테콜아민은 주로 이화 작용을 한다.

[0012] 인슐린 및 카테콜아민은 일반적으로 반대 효과를 가지지만, 골격근의 글루코스 흡수에 유사한 작용을 하는 것으로 나타났다(문헌[Nevzorova *et al.*, *Br. J. Pharmacol,* **137**, 9, (2002)]). 특히, 카테콜아민은 아드레날린작용성 수용체를 통해 글루코스 흡수를 자극하여(문헌[Nevzorova *et al.*, *Br. J. Pharmacol,* **147**, 446, (2006); Hutchinson, Bengtsson *Endocrinology* **146**, 901, (2005)]) 에너지-풍부한 기질을 가진 근육 세포를 공급하는 것으로 보고되었다. 따라서, 인간을 포함한 포유동물에서, 아드레날린작용성 시스템 및 인슐린 시스템은 상이한 상황에서 골격근의 에너지 요구를 조절하기 위해 독립적으로 작용할 수 있을 것이다. 인슐린은 또한, 조직으로의 지질 혼입의 자극과 같은 바람직하지 않은 효과를 촉진하는 일부를 비롯한 다수의 단백동화 과정을 자극하여, 예를 들어, 비만으로 이어지기 때문에, 예를 들어, 아드레날린작용성 수용체(AR)의 자극에 의해서, 다른 수단에 의한 글루코스 흡수를 자극할 수 있는 것이 유리할 것이다.

[0013] 모든 AR은 세포막에 위치되고, 세포외 N-말단, 그 다음 3개의 세포내 루프(IL-1 내지 IL-3) 및 3개의 세포외 루프(EL-1 내지 EL-3)에 의해서 연결된 7개의 막관통 α-헬릭스(TM-1 내지 TM-7), 및 마지막으로 세포내 C-말단을 특징으로 하는 G 단백질 커플링된 수용체(GPCR)이다. 뚜렷한 발현 패턴 및 약리학적 프로파일을 갖는 3가지 상이한 부류의 AR이 존재한다: α_1-, α_2- 및 β-AR. α_1-AR은 α_{1A}, α_{1B} 및 α_{1D} 아형을 포함하는 반면, α_2-AR은 α_{2A}, α_{2B} 및 α_{2C}로 나뉜다. β-AR은 아형 β_1, β_2 및 β_3로 나뉘는데, 이들 중 β_2-AR은 골격근 세포에서 주요 동형 단백질이다. AR은 고전적인 2차 메신저, 예컨대, 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 포스포리파제C(PLC)를 통해서 신호를 전달하는 G 단백질 커플링된 수용체(GPCR)이다.

[0014] 골격근에서 AR의 하류에서 발생하는 많은 효과는 cAMP 수준, PLC 활성 및 칼슘 수준의 증가와 같은 고전적인 2차 메신저 신호에 기인한다. 고전적인 2차 메신저와 관련된 자극은 상이한 조직에 다수의 효과를 갖는다. 예를 들어, 그것은 심장 박동수, 혈류, 폐의 공기 흐름 및 간으로부터의 글루코스 방출을 증가시키는데, 이것 모두는 AR이 제2형 당뇨병 치료로 간주되어야 하는 경우 유해하거나 또는 원치 않는 부작용으로 간주될 수 있다. 고전적인 AR 효능제의 부작용은 예를 들어, 빈맥, 심계항진, 진전(tremor), 땀, 불안 및 혈액 중의 글루코스 수준 증가(간으로부터의 포도당 생산)이다. 따라서 원치 않는 부작용을 자극하지 않으면서, 말초 조직에서 글루코스 흡수를 증가시키기 위해서, 이러한 고전적인 2차 메신저, 예컨대, cAMP를 활성화시키지 않고 AR을 활성화시킬 수 있는 것이 유리할 것이다.

[0015] 글루코스 흡수는 대부분의 세포 내로의 글루코스 흡수를 매개하는 촉진성 글루코스 수송체(facilitative glucose transporter: GLUT)를 통해서 주로 자극된다. GLUT는 농도 구배를 따라서 원형질막 상에서 글루코스 및/또는 과당의 수송을 매개하는 수송체 단백질이다. 기질 특이성 및 조직 발현에 따라서 3개의 부류(클래스 I, 클래스 II 및 클래스 III)로 나뉜 GLUT1-14라고 명명된 GLUT 패밀리의 14개의 구성원이 존재한다. GLUT1 및 GLUT4는 가장 집중적으로 연구된 동형 단백질이며, GLUT2 및 GLUT3과 함께 글루코스를 주로 수송하는 클래스 I에 속한다(과당을 수송하는 클래스 II와 대조적임). GLUT1은 도처에서 발현되며, 기저 글루코스 수송을 담당한다. GLUT4는 말초 조직, 예컨대, 골격근, 심장근 및 지방 조직에서만 발현된다. GLUT4는 또한 예를 들어, 뇌, 신장 및 간에서 발현되는 것으로 보고되어 있다. GLUT4는 인슐린 자극성 글루코스 흡수에 관련된 주요 동형 단백질이다. 인슐린 신호전달이 글루코스 흡수를 증가시키는 기전은 주로 세포내 저장으로부터 원형질막으로의 GLUT4 전좌를 통한 것이다. GLUT4 전좌는 β_2-아드레날린작용성 수용체의 자극에 의해서 유도된다고 공지되어 있다.

[0016] 따라서, 포유동물에서 글루코스 항상성 또는 글루코스 흡수의 이상조절과 관련된 병태, 예컨대, 제2형 당뇨병의 가능한 치료는 원형질막으로의 GLUT4 전좌로 이어지는 β_2-아드레날린작용성 수용체의 활성화 및 전신 글루코스 항상성의 정상화로 이어지는 골격근으로의 글루코스 흡수의 촉진을 포함한다. 또한, 치료가 cAMP를 통한 신호 전달에 관여하지 않는 것이 이로울 것인데, 그 이유는 이것이 유리한 부작용 프로파일로 이어질 것이기 때문이다.

[0017] (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올은 국제공개 WO 2019/053427호에 개시되어 있으며, β_2-아드레날린작용성 수용체에서 효능제로서 작용하여 골격근에서 글루코스 흡수를 증가시키지만 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)의 유의적인 방출을 초래하지 않는 것으로 나타났다.

[0018] (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올과 같은 활성 성분의 특성을 개선하여, 특히 의약의 제조에 사용될 때의 사용 편의성을 향상시킬 필요성이 남아 있다. 특히, 활성 성분을, 특히 개선된 제형화 용이성, 개선된 안정성, 개선된 생체이용률, 개선된 맛, 개선된 규모 확대(scale up) 능력 및/또는 낮은 흡습성을 갖는 형태로 제공할 필요성이 남아 있다. 또한, 높은 수율 및 높은 순도(일부 상황에서는 높은 거울상이성질체 과잉을 포함함)로 결정질 고체로서 활성 성분을 얻을 수 있는 필요성이 남아 있다.

[0019] 본 명세서에서 명백히 이전에 출판된 문서의 목록 또는 논의는 해당 문서가 최신 기술의 일부이거나 보편적인 일반 지식임을 인정하는 것으로 여겨져서는 안 된다.

발명의 내용

[0020] 본 발명자들은 이제 놀랍게도 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)-에탄-1-올(즉, 후술하는 바와 같은 화학식 I의 화합물)이 높은 순도 및 높은 거울상이성질체 과잉을 갖는 헤미-타르트레이트 염으로서 높은 수율로 확장 가능한 방식으로 제조될 수 있음을 발견하였다. 대조적으로, 이 화합물의 다수의 다른 염 형태는 결정화에 민감하지 않고/거나, 낮은 수율 및/또는 낮은 순도로만 얻을 수 있고/거나, 높은 흡습성을 갖고/거나, (예를 들어, 독성에 대한 우려로 인해) 약제로서 사용하기에 부적합한 것으로 밝혀졌고/졌거나, 여과 문제로 인해 대규모 생산에 적합하지 않은 것으로 밝혀졌다.

[0021] (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(즉, 화학식 I의 화합물)이 β_2-아드레날린작용성 수용체의 효능제로서 작용하여 골격근에서 글루코스 흡수를 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

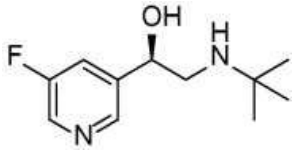
[0022] 또한, 이러한 효과가 유의한 cAMP 방출을 통해서 매개되지 않아서, 전통적인 β_2-아드레날린작용성 효능제에서 보이는 일반적으로 설명되는 부작용(예를 들어, 빈맥, 심계항진, 진전, 땀, 불안 등) 중 다수가 감소될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0023] 의학에서 본원에 기술된 화합물의 이러한 염 형태의 사용은 제2형 당뇨병과 같은 고혈당 수준(즉, 과혈당증)을 특징으로 하는 병태의 치료를 위한 유망한 전략을 나타낸다.

[0024] 본 발명의 화합물

[0025] 본 발명의 제1 양태에서, 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염이 제공되며:

[0026] [화학식 I]

[0027] 

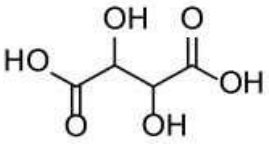
[0028] 상기 화학식 I의 화합물은 본원에서 "본 발명의 화합물"로 지칭될 수 있고, 헤미-타르트레이트 염은 본원에서 "본 발명의 염"으로 지칭될 수 있다.

[0029] 의심의 여지를 없애기 위해, 당업자는 본 발명의 특정 양태의 염에 대한 본원에서의 언급(예컨대 본 발명의 제1 양태, 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염)은 모든 실시형태 및 이의 특정 특징에 대한 언급을 포함할 것이며, 실시형태 및 특정 특징은 실시형태를 형성하도록 조합될 수 있음을 이해할 것이다.

[0030] 의심의 여지를 없애기 위해, 화학식 I의 화합물은 다르게는 IUPAC 명칭 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로

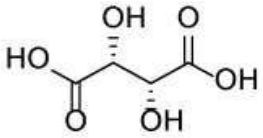
피리딘-3-일)에탄-1-올로 알려져 있다.

[0031] 타르타르산은 다르게는 2,3-디하이드록시부탄디오산 또는 2,3-디하이드록시숙신산으로 알려져 있으며, 그 구조는 다음과 같이 표시될 수 있다:

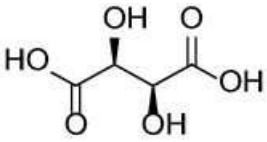
[0032] 

[0033] 당업자는 타르타르산이 분자에 존재하는 2개의 비대칭 탄소 중심으로 인해 3개의 입체이성질체로 존재할 수 있음을 이해할 것이다.

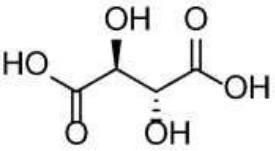
[0034] (*R*,*R*)-타르타르산(덱스트로타르타르산, (2*R*,3*R*)-타르타르산, L-(+)-타르타르산 및 L-타르타르산으로도 알려짐)은 타르타르산의 한 쌍의 거울상 이성질체 중 하나이며, 다음과 같이 표시될 수 있는 구조를 갖는다:

[0035] 

[0036] (*S*,*S*)-타르타르산(레보타르타르산, (2*S*,3*S*)-타르타르산, D-(-)-타르타르산 및 D-타르타르산으로도 알려짐)은 타르타르산의 한 쌍의 거울상 이성질체 중 하나이며, 다음과 같이 표시될 수 있는 구조를 갖는다:

[0037] 

[0038] (2*R*,3*S*)-타르타르산(메소타르타르산으로도 알려짐)은 타르타르산의 입체 이성질체이며, 다음과 같이 표시될 수 있는 구조를 갖는다:

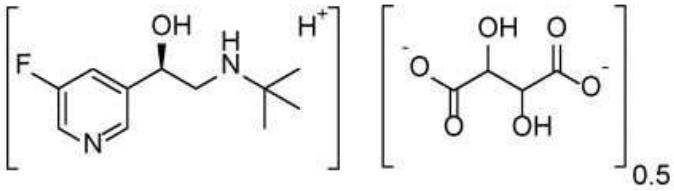
[0039] 

[0040] 의심의 여지를 없애기 위해, 타르타르산(및 이에 따라 타르트레이트)의 모든 입체 이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0041] 용어 "타르트레이트"는 타르타르산의 음이온을 지칭한다. 따라서 용어 "화학식 I의 화합물의 타르트레이트 염"은 화학식 I의 화합물의 타르타르산의 음이온 및 관련 양이온의 집합체로 이루어진 화학적 화합물을 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0042] 타르타르산은 모노음이온(또는 수소 타르트레이트 음이온 또는 세미-타르트레이트 음이온으로도 알려져 있음) 또는 이음이온(dianion)(타르트레이트 이음이온으로도 알려져 있음)으로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이, "타르트레이트"라는 용어는 염 내에서 적절한 전하 균형을 제공하기 위해 필요한 타르트레이트 모노음이온, 타르트레이트 이음이온 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 취해질 것이다.

[0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염"에서 "헤미"는 화학식 I의 화합물과 염에서의 타르트레이트 사이의 화학량론이 1:0.5(즉, 2:1과 동등)임을 의미한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염의 구조는 예를 들어 다음과 같이 표시될 수 있다:

[0044] 

[0045] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 제1 양태의 염은 주변 조건 하에 고체이고, 따라서 본 발명의 범위는 이의 모든 비정질, 결정질 및 부분 결정질 형태를 포함한다.

[0046] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업자가 보편적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0047] 본 발명의 모든 실시형태 및 본원에서 언급된 특정 특징은 본 발명의 개시내용으로부터 벗어나지 않고 단독으로 또는 임의의 다른 실시형태 및/또는 본원에서 언급된 특정 특징(따라서, 본원에서 개시된 보다 특정한 실시형태 및 특정 특징을 기술함)과 결합하여 취해질 수 있다.

[0048] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 타르트레이트(즉, 본 발명의 화합물에 존재하는 타르트레이트 반대이온)는 (2*R*, 3*R*)-타르트레이트를 포함한다.

[0049] 보다 구체적인 실시형태에서, 타르트레이트 염은 본질적으로 (2*R*, 3*R*)-타르트레이트로 이루어진다. "본질적으로 이루어진다"란 타르트레이트 염이 관련 형태의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95% 또는 적어도 98%, 예를 들어 적어도 99%, 예컨대 적어도 99.9%를 포함함을 의미한다. 대안적으로, 관련 입체화학적 구성(즉, 타르타르산의)은 적절한 경우 적어도 90%(예를 들어, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 특히 적어도 99% 또는 적어도 99.5%; 예를 들어 적어도 99.9%)의 거울상 이성질체 과잉(e.e.) 및/또는 부분입체 이성질체 과잉(d.e.)으로 지칭될 수 있다.

[0050] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 염의 타르트레이트 성분은 (2*R*, 3*R*)-타르트레이트이다.

[0051] 당업자는 화학식 I의 화합물의 특정 입체 이성질체에 대한 언급(즉, 필수 -OH기에 의해 치환된 탄소가 (*R*) 배열에 있는 경우)이 특정 실시형태에서 대응하는 반대 입체이성질체의 실질적인 부재 하에(즉, 필수 -OH기에 의해 치환된 탄소가 (*S*) 배열에 있는 경우) 존재하는 특정 입체이성질체를 지칭할 수 있음을 이해할 것이다.

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대응하는 반대 입체 이성질체의 실질적인 부재에 대한 언급은 반대 입체 이성질체에 대해 적어도 80%(예를 들어, 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%)의 순도로 존재하는 원하는 입체 이성질체를 지칭할 것이다. 대안적으로, 이러한 경우에서, 화합물은 다른 배열(즉, (*S*) 배열)의 화합물의 실질적인 부재 하에 존재하는 것으로 표시될 수 있으며, 이는 관련 배열에서의 화합물이 적어도 90%(예를 들어, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 특히, 적어도 99% 또는 적어도 99.5%; 예를 들어, 적어도 99.8%)의 거울상이성질체 과잉(e.e.)으로 존재하는 것을 나타낼 수 있다.

[0053] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 염의 거울상이성질체 과잉(e.e.)에 대한 언급은 본 발명의 염을 구성하는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체 과잉(e.e.)을 지칭할 것이다.

[0054] 특정 실시형태에서, 관련 염 형태(즉, 화학식 I의 화합물과 타르타르산의 조합인 청구된 바와 같은 염 형태)는 약 80% 또는 90% 초과, 바람직하게는 약 95% 또는 약 98% 초과, 특히 약 99% 초과의 순도를 갖는다(필요한 경우, 이 값은, 100% 또는 100에 가까운 값, 예컨대 99.5% 또는 99.9% 또는 특히 99.99%일 수 있는, 상황에서 달성 가능한 최대 값을 상부 점으로서 갖는 범위로서 표현될 수 있다).

[0055] 특정 실시형태에서, 염은 대기압에서 약 209 내지 약 213℃의 융점을 갖는다. 더욱 구체적인 실시형태에서, 염은 약 210℃ 내지 약 212℃, 예컨대 약 211℃의 융점을 갖는다.

[0056] 특정 값(예: 양)과 관련하여 본원에서 사용되는 경우, 용어 "약"(또는 "대략"과 같은 유사한 용어)은 이러한 값이 정의 값의 최대 10%(특히, 최대 5%, 예컨대 최대 1%)만큼 변할 수 있음을 나타내는 것으로 이해될 것이다. 각 경우에 이러한 용어는 "±10%" 등의 표기(또는 관련 값에 기초하여 계산된 특정 양의 변화를 나타냄)로 대체될 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 각 경우에 이러한 용어는 삭제될 수도 있는 것으로 고려된다.

[0057] 특정 실시형태에서, 염은 결정질이다(즉, 결정질 고체; 실온, 예를 들어 20℃ 및 대기압에서 관찰할 때).

[0058] 당업자는 본 발명의 화합물(염)이 결정질이므로 특정 결정질 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 당업자

는 이러한 결정질 형태를 특성화하는 데 사용될 수 있는 기술, 예컨대 X선 분말 회절(XRPD)에 익숙할 것이다.

[0059] 특정 실시형태에서, 염은 11.35, 17.24 및 18.19에서의 피크를 포함하는 2Θ 각도에서의 X선 분말 회절 피크를 특징으로 한다.

[0060] 보다 구체적인 실시형태에서, 염은 11.35, 17.24, 18.19 및 18.91에서의 피크를 포함하는 2Θ 각도에서의 X선 분말 회절 피크를 특징으로 한다.

[0061] 보다 구체적인 실시형태에서, 염은 11.35, 17.24, 18.19, 18.91 및 22.80에서의 피크를 포함하는 2Θ 각도에서의 X선 분말 회절 피크를 특징으로 한다.

[0062] 특정 실시형태에서, 염은 표 A(아래)에 나타낸 것으로부터 선택된 2Θ 각도에서 적어도 3개의 X선 분말 회절 피크를 특징으로 한다:

[0063] [표 A]

피크 수	2θ [°]
1	5.74
2	11.35
3	14.04
4	14.64
5	17.24
6	18.19
7	18.91
8	20.04
9	21.21
10	22.01
11	22.80
12	24.96
13	25.65
14	26.53
15	27.66
16	28.12
17	30.09
18	31.41
19	32.05
20	32.83

[0064]

[0065] 보다 구체적인 실시형태에서, 염은 표 A에서 선택된 2Θ 각도에서 적어도 6, 7, 8 또는 9(또는 특히 적어도 10)를 포함하여 적어도 4개, 예컨대 적어도 5개의 X-선 분말 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0066] 보다 더 구체적인 실시형태에서, 염은 표 A의 것들에 대응하는(또는 실질적으로 대응하는) 피크들을 포함하는 2Θ 각도에서 X-선 분말 회절 피크들을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0067] 특정 실시형태에서, 염은 실질적으로 도 1에 나타낸 바에 따라 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0068] 특정 실시형태에서, 염은 용매화물이다. "용매화물"이란 염이 결정질 구조 내부에 용매 분자를 포함하고 있다는 것을 의미하며, 이 용매는 그 제조에 사용된 용매(예를 들어, *i*-PrOH, EtOH 또는 EtOH와 물의 혼합물; 본원에 제공된 실시예 참조)일 수 있다.

[0069] 보다 구체적인 실시형태에서, 염은 수화물이다. "수화물"이란 염이 결정질 구조 내부에 물 분자를 포함하고 있다는 것을 의미한다.

[0070] 특정 실시형태에서, 염은 실질적 비-흡습성 또는 비흡습성으로 기술될 수 있으며, 이 용어는 당업자에 의해 이해될 것이다. 특히, 실질적 비흡습성이라는 용어는 40℃에서 상대습도 75%의 조건에 2일 동안 노출시킨 후, 염이 0.5 중량% 이하의 물(예를 들어, 0.3 중량% 또는 0.2 중량% 미만의 물, 더욱 구체적으로 0.1 중량% 이하의 물)을 흡수하는 것을 의미하는 것으로 받아들여질 수 있다.

[0071] 의학적 용도

[0072] 본원에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물, 및 이에 따라 이를 포함하는 조성물 및 키트는 약제로서 유용하다.

[0073] 따라서, 본 발명의 제2 양태에 따르면, 약제로서 사용하기 위한(또는 의약에 사용하기 위한), 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 염(즉, 이의 모든 실시형태 및 특정 특징을 포함하여 본 발명의 제1 양태에서 정의된 바와 같은 염)이 제공된다.

[0074] 본원에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 염은 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애를 치료하는데 특별히 사용될 수 있다.

[0075] 따라서, 본 발명의 제3 양태에서, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 염이 제공된다.

[0076] 본 발명의 대안적인 제3 양태에서, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명의 제1 양태의 염의 용도가 제공된다.

[0077] 본 발명의 추가의 대안적인 제3 양태에서, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 발명의 제1 양태의 염을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0078] 의심의 여지를 없애기 위해, 용어 "과혈당증"은 본원에서 사용되는 바와 같이 이를 경험하는 대상체의 혈장에 과도한 양의 글루코스가 순환하는 병태를 지칭하는 것으로 당업자에게 이해될 것이다. 특히, 이는 약 10.0 mmol/L 초과(예컨대, 약 11.1 mmol/L 초과, 예를 들어, 약 15 mmol/L 초과)의 혈당 수준을 갖는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)를 지칭할 수 있지만, 이는 또한 연장된 시간 기간(예를 들어, 24시간 초과, 예컨대, 48시간 초과) 동안 약 7 mmol/L 초과의 혈당 수준을 갖는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)를 지칭할 수 있다.

[0079] 당업자는 특정 병태의 치료(또는, 유사하게, 특정 병태를 치료하는 것)에 대한 언급이 의학 분야에서 통상적인 의미를 갖는다는 것을 이해할 것이다. 특히, 이러한 용어는 병태와 연관된 하나 이상의 임상 증상의 중증도의 감소를 달성하는 것을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 제2형 당뇨병의 경우, 이 용어는 혈당 수준의 감소를 달성하는 것을 지칭할 수 있다. 특정 실시형태에서 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 병태를 치료하는 경우에, 이 용어는 혈당 수준의 감소(예를 들어, 약 10.0 mmol/mL 이하로(예를 들어, 약 4.0 mmol/L 내지 약 10.0 mmol/L의 범위의 수준으로), 예컨대, 약 7.5 mmol/mL 이하로(예를 들어, 약 4.0 mmol/L 내지 약 7.5 mmol/L의 범위의 수준으로) 또는 약 6 mmol/mL 이하로(예를 들어, 약 4.0 mmol/L 내지 약 6.0 mmol/L의 범위의 수준으로))를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용된 바와 같이, 환자에 대한 언급은 포유류(예컨대 인간) 환자를 포함하여 살아있는 대상체가 치료되는 것을 지칭한다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 치료는 포유동물(예를 들어, 인간)에 대한 것이다.

[0081] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 치료적 유효량은 치료되는 환자에게 치료적 효과를 부여하는 염의 양을 지칭할 것이다. 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커에 의해 측정 가능함) 또는 주관적(즉, 대상체는 효과의 조짐(indication) 및/또는 느낌을 제공함)일 수 있다.

[0082] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 제1 양태의 화합물은, 이들 화합물이 약리학적 활성을 갖고 있으며, 및/또는 경구 또는 비경구 투여 후 체내에서 대사되어 약리학적 활성을 갖는 화합물을 형성하기 때문에 유용하다. 특히, 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제1 양태의 화합물은 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용하며, 이 용어는 (본원에 기술된 바와 같이) 당업자에 의해서 쉽게 이해될 것이다.

[0083] 특정 실시형태에서, 치료는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(이것은 또한 병태 또는 질환으로서 지칭될 수 있음)에 대한 것이다.

[0084] 특정 실시형태에서, 본 발명의 염(즉, 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염, 이의 모든 실시형태 포함)은 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 것이다(또는 본원에 기재된 바와 같은, 이러한 치료를 위한 의약의 제조에 유용하거나 이러한 치료를 위한 방법에 유용함).

[0085] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 장애는 제2형 당뇨병, 예컨대, 유아의 성인 발병 당뇨병(maturity-onset diabetes in the young: MODY), 성인에서의 케톤증 유발 당뇨병, 성인형 잠복성 자가면역 당뇨병(latent

autoimmune diabetes of adults: LADA) 및 임신성 당뇨병으로 이루어진 목록으로부터 선택된 하위 유형의 제2형 당뇨병이다.

[0086] 추가의 특정 실시형태에서, 제2형 당뇨병의 치료는 비-비만 환자에 대한 것이다.

[0087] 의심의 여지를 없애기 위해, 당업자는 30 초과의 체질량 지수(BMI)를 갖는 환자가 비만이라고 간주됨을 이해할 것이다.

[0088] 특정 실시형태에서, 치료는 제2형 당뇨병의 발달 위험이 있는 환자에서 과혈당증에 대한 것일 수 있고, 이러한 병태는 당뇨병 전증으로서 정의될 수 있다. 따라서, 본 발명의 염은 (예를 들어, 당뇨병 전증 환자에서) 제2형 당뇨병의 예방에 유용할 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 예방(prevention)(및 유사하게는, 예방하는)은 질환 또는 장애의 예방법(prophylaxis)에 대한 언급(및 그 반대의 경우도 마찬가지임)을 포함한다. 이와 같이, 예방에 대한 언급은 또한 예방요법에 대한 언급일 수 있으며, 그 반대도 마찬가지이다. 특히, 이러한 용어는 병태가 발증할 환자(또는 건강한 대상체)의 가능성의 감소(예를 들어, 적어도 10% 감소, 예컨대, 적어도 20%, 30% 또는 40% 감소, 예를 들어, 적어도 50% 감소)를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

[0090] 보다 특정의 실시형태에서, 제2형 당뇨병은 환자가 중증 인슐린 저항성(SIR)을 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0091] 추가 실시형태에서, 치료는 제1형 당뇨병을 갖는 환자에서 과혈당증에 대한 것일 수 있다. 따라서, 본 발명의 염은 제1형 당뇨병에서 과혈당증의 치료에 유용할 수 있다.

[0092] 당업자는 본 발명의 염이 인슐린 생성 장애가 있는 환자, 예를 들어 낭포성 섬유증이 있는 환자에서 과혈당증을 치료하는데 유용할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 추가 실시형태에서, 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 낭포성 섬유증 관련 당뇨병이다.

[0093] 언급될 수 있는 특정 실시형태에서, 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 중증 인슐린 저항성(SIR)이고(또는 이를 특징으로 하고), 이것은 전형적으로 대상체가 정상, 또는 일부 경우에 증가된 인슐린 생산을 갖지만, 상당히 감소된 인슐린 감도를 갖는 장애를 지칭하는 것으로 당업자에게 이해될 수 있다. 특정 예에서, 이러한 환자는 비-비만(예를 들어, 건강한 체중)일 수 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 이러한 치료는 비만인 것으로 정의되지 않은 환자(예를 들어, 건강한 체중인 것으로 정의된 환자)에서 수행된다.

[0094] 예를 들어, SIR은 특별하게는 30 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 개체에서, 150 pmol/L 초과의 공복 인슐린 및/또는 1,500 pmol/L 초과의 글루코스 내성 시험에 대한 최대 인슐린을 갖는 상기 환자에 기초하여 환자에서 식별될 수 있다(달리 환자는 정상 글루코스 내성을 가질 수 있음).

[0095] 보다 구체적으로, SIR은 인슐린의 존재에 대해 유의한 반응을 갖지 않는 환자를 특징으로 할 수 있고, 이는 인슐린 수용체의 기능에서의 결함(예를 들어, 유전적 결함)에 기인할 수 있다.

[0096] SIR을 특징으로 할 수 있는 특정 장애는 랍슨-멘덴할 증후군, 도노휴 증후군(레프리코니즘), A형 및 B형 인슐린 저항성 증후군, HAIR-AN(안드로겐과잉증, 인슐린 저항성, 및 흑색 가시세포증) 증후군, 말단거대증 및 지방이상증을 포함한다.

[0097] SIR을 특징으로 할 수 있는 보다 특별한 장애는 도노휴 증후군 및 A형 인슐린 저항성 증후군, 보다 더 특별하게는, 랍슨-멘덴할 증후군을 포함한다.

[0098] 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 염을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의(즉, 추가적인/다른) 치료(들)를 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명의 화합물로의 치료는 제2형 당뇨병의 치료를 위한 다른 수단, 예컨대, 당업자에게 공지된 바와 같은 제2형 당뇨병의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제로의 치료, 예컨대, 식이를 변화시키고/거나 운동 요법을 수행하는 것을 환자에게 요구하는 것을 포함하는 요법 및/또는 체중 감소를 촉진시키도록 설계되는 수술 절차(예컨대, 위 밴드 수술)와 조합될 수 있다.

[0099] 특히, 본 발명의 염에 의한 치료는, 하기의 하나 이상(예를 들어 하나)의 추가의 화합물(즉 치료제)과 조합하여 (예를 들어, 치료되고 있는 환자에서) 수행될 수 있으며:

[0100] (i) 혈당 수준을 감소시킬 수 있는 화합물; 및/또는

[0101] (ii) 인슐린 감작제인 화합물: 및/또는

[0102] (iii) 인슐린 분비를 향상시키는 화합물,

[0103] 이들 모두는 하기에서 기술된다.

[0104] 대안적인 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 염(즉, 본 발명의 염)은 비-알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)의 치료에 유용할 수 있다.

[0105] 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 간에서 트리글리세리드 형태의 과도한 지방 축적(지방증)(조직학적으로 간세포의 5% 초과의 축적으로 지정됨)으로 정의된다. 이것은 선진국에서 가장 흔한 간 질환이며(예를 들어, 미국 성인의 약 30%에 영향을 미침) 대부분의 환자는 무증상이다. 치료하지 않으면, 이 병태는 점진적으로 악화되어, 결국 간경변으로 이어질 수 있다. NAFLD는 비만 환자에서 특히 우세하고, 약 80%가 이 질환을 앓고 있다고 생각된다.

[0106] NAFLD 환자의 하위군(예를 들어, 미국 성인의 2 내지 5%)은 과도한 지방 축적 이외에 간 세포 손상과 염증을 나타낸다. 비-알코올성 지방간염(NASH)으로 지정된 이러한 병태는 알코올성 지방간염과 조직학적으로 거의 구분될 수 없다. NAFLD에서 보이는 단순한 지방증은 단기 이환율 또는 사망률과 직접적으로 관련이 없지만, 이러한 병태의 NASH로의 진행은 간경변, 간부전 및 간세포 암종의 위험을 극적으로 증가시킨다. 실제로 NASH는 현재 선진국에서 간경변의 주요 원인 중 하나인 것으로 여겨지고 있다(잠복성 간경변 포함).

[0107] NASH의 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았으며 모든 환자에서 거의 동일하지는 않다. 그것은 인슐린 저항성, 비만, 대사 증후군(이것은 제2형 진성 당뇨병, 인슐린 저항성, 복부(몸통) 비만, 고지혈증, 낮은 고밀도 지질단백질(HDL) 콜레스테롤, 고중성지방혈증 및 고혈압에 관련된 질환을 포함함)에 대부분 밀접하게 관련된다. 그러나, 이러한 병태의 모든 환자가 NASH를 갖는 것은 아니며 NASH를 가진 모든 환자가 이러한 병태 중 하나를 앓는 것은 아니다. 그럼에도 불구하고, NASH는 간경변, 간부전 및 간세포 암종으로 이어지는 잠재적으로 치명적인 병태임을 고려할 때, 효과적인 치료법에 대한 명확한 필요성이 존재한다.

[0108] 특정 실시형태에서, 비-알코올성 지방간 질환의 치료에 사용하기 위한 (또는 그러한 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한) 본 발명의 염(즉, 그의 모든 실시형태를 포함하는 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염)이 제공된다.

[0109] 대안적으로, 치료적 유효량의 본 발명의 염(즉, 모든 실시형태를 포함하는 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염)을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비-알콜성 지방간 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0110] 트리글리세리드 지방이 간 세포에 축적되는 과정을 지방증(즉, 간 지방증)이라고 지칭한다. 당업자는 "지방증"이라는 용어가 세포 내에서 지방(즉, 지질)의 비정상적인 보유를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 치료 또는 예방은 지방증을 특징으로 하는 지방간 질환에 대한 것이다.

[0111] 지방증 동안, 과도한 지질은 세포의 세포질을 대체하는 소포에 축적된다. 시간이 지남에 따라, 소포는 핵을 왜곡시키기에 충분히 커질 수 있으며, 그러한 병태는 거대수포성 지방증으로 알려져 있다. 달리, 이러한 병태는 미세소포성 지방증(microvesicular steatosis)으로 지칭될 수 있다. 지방증은 가벼운 경우에는 대체로 무해하지만; 간에 지방이 많이 축적되면 심각한 건강 문제가 발생할 수 있다. 지방증과 관련된 위험 인자에는 당뇨병, 단백질 영양 실조, 고혈압, 비만, 무산소증, 수면 무호흡증 및 세포내 독소의 존재가 포함된다.

[0112] 본원에 기재된 바와 같이, 지방간 질환은 알코올 또는 대사 증후군(예를 들어, 당뇨병, 고혈압, 비만 또는 이상지질혈증)과 가장 일반적으로 관련된다. 따라서, 근본적인 원인에 따라서, 지방간 질환은 알코올 관련 지방간 질환 또는 비 알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 진단될 수 있다.

[0113] 알코올과 관련이 없는 지방간 질환과 관련된 특정 질환 또는 병태는 당뇨병, 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 베타지질단백혈증, 글리코겐 저장 질환, 웨버-크리스챤병(Weber－Christian disease), 임신 중 급성 지방간 및 지방이상증과 같은 대사 병태를 포함한다. 지방간 질환과 관련된 다른 비-알코올 관련 요인으로는 영양 실조, 전체 비경구 영양, 심한 체중 감소, 재공급 증후군, 공장 유도 우회, 위 우회, 다낭성 난소 증후군 및 게실증을 포함한다.

[0114] 본 발명의 염은 알코올과 관련이 없는 지방간 질환으로 지칭될 수 있는 NAFLD의 치료 또는 예방에 특히 유용하다는 것이 밝혀졌다. "알코올과 관련되지 않은" 지방간 질환이 진단될 수 있으며, 여기서 환자의 알코올 소비

는 주요 원인 인자로 간주되지 않는다. "알코올과 관련되지 않은" 지방간 질환을 진단하기 위한 전형적인 역치는 여성 대상체의 경우 20 g 미만, 남성 대상체의 경우 30 g 미만의 1일 소비이다.

[0115] 치료하지 않은 상태로 방치하면, 지방간 질환을 앓고 있는 대상체는 간 염증(간염)을 경험할 수 있다. 이 염증의 가능한 원인 중 하나는 간 세포의 막에 대한 지질 과산화 손상일 수 있다고 추정되었다. 지방간의 염증은 다수의 심각한 상태로 이어질 수 있으므로 염증이 발생하기 전에 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 치료 또는 예방은 염증과 연관된 NAFLD에 대한 것이다.

[0116] 비-알코올성 지방간염(NASH)은 NAFLD의 가장 공격적인 형태이며 과도한 지방 축적(지방증)이 간 염증을 동반하는 상태이다. 진행되면, NASH는 간에서 흉터 조직(섬유증) 및 결국 간경변의 발증으로 이어질 수 있다. 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 특히 간 염증을 동반하는 경우 NAFLD의 치료 또는 예방에 유용하다는 것이 밝혀졌다. 본 발명의 염은 또한 NASH의 치료 또는 예방에 유용하다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 추가 실시형태에서, 치료 또는 예방은 비-알코올성 지방간염(NASH)에 대한 것이다.

[0117] 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 염을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의(즉, 추가적인/다른) 치료(들)를 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명의 염에 의한 치료는 본원에 기재된 바와 같은 지방간 질환의 치료를 위한 다른 수단, 예컨대, 당업자에게 공지된 바와 같은 지방간 질환의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제로의 치료, 예컨대, 식이를 변화시키고/거나 운동 요법을 수행하는 것을 환자에게 요구하는 것을 포함하는 요법 및/또는 체중 감소를 촉진시키도록 설계되는 수술 절차(예컨대, 위 밴드 수술)와 조합될 수 있다.

[0118] 특히, 본 발명의 염에 의한 치료는 간에서 지방(예를 들어, 트리글리세리드) 수준을 감소시킬 수 있는 1종 이상(예를 들어, 1종)의 추가 화합물(즉, 치료제)과 조합하여 (예를 들어, 이것으로 치료 중인 환자에서) 수행될 수 있다.

[0119] 지방간 질환의 치료에 대한 언급은 간 세포에서 지방(예를 들어, 트리글리세리드 수준)의 치료적으로 유의한 감소(예컨대, 적어도 5 중량%의 감소, 예를 들어, 적어도 10%, 또는 적어도 20% 또는 심지어는 25%의 감소)를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

[0120] 제약 조성물

[0121] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제1 양태의 염은 약제로서 유용하다. 이러한 염은 단독으로 투여될 수 있거나 공지된 제약 조성물/제형에 의해 투여될 수 있다.

[0122] 본 발명의 제4 양태에서, 본 발명의 제1 양태에서 정의된 바와 같은 염 및 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0123] 당업자는, 특정 용도를 위한 본 발명의 제1 양태의 염(및 유사하게는, 본 발명의 염과 관련된 용도 및 사용 방법)에 대한 본원의 지칭이 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 염을 포함하는 제약 조성물에도 적용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0124] 본 발명의 제5 양태에서, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 염 및 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(본원에 정의된 바와 같이, 예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물이 제공된다.

[0125] 본 발명의 대안적인 제5 양태에서, 본원에 정의된 바와 같이, 비-알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물이 제공된다.

[0126] 당업자는, 본 발명의 제1(따라서 제2 및 제3도 함께) 양태의 염이 전신으로 및/또는 국소로(즉, 특정 부위에서) 작용할 수 있음을 이해할 것이다.

[0127] 당업자는 본 발명의 제1 내지 제5 양태에 기재된 염 및 조성물이 제약상 허용되는 투여 형태로, 통상적으로 경구로, 정맥 내로, 피하로, 협측으로, 직장으로, 피부로, 비강으로, 기관으로(tracheally), 기관지로(bronchially), 설하로, 비강 내로, 국소적으로, 임의의 다른 비경구적 경로 또는 흡기를 통해 투여될 것임을 이해할 것이다. 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물은 경구 투여를 위한 정제, 캡슐 또는 엘릭서, 직장 투여를 위한 좌제, 비경구 또는 근육 내 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액 등의 형태의 제형을 포함할 것이다. 대안적으로, 특히 본 발명의 염이 국소적으로 작용하는 경우, 제약 조성물은 국소 투여를 위해 제형화될 수 있

다.

[0128] 따라서, 본 발명의 제4 및 제5 양태의 특정 실시형태에서, 제약 제형은 정제 또는 캡슐, 경구로 또는 주사에 의해 취해질 액체 형태, 좌제, 크림, 겔, 포말, 흡입제, 비강내 투여 형태, 또는 국소 투여에 적합한 형태를 포함하여 제약상 허용되는 투여 형태로 제공된다. 의심의 여지를 없애기 위해, 이러한 실시형태에서, 본 발명의 염은 고체(예를 들어, 고체 분산액), 액체(예를 들어, 용액) 또는 미셀의 형태와 같은 다른 형태로 존재할 수 있다.

[0129] 예를 들어, 경구 투여용 제약 제형의 제조에서, 염은 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 또는 또 다른 적합한 성분과 같은 고체 분말 성분뿐만 아니라, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 왁스와 같은 붕해제 및 윤활제와 혼합될 수 있다. 이어서, 혼합물은 과립으로 가공되거나 정제로 압축될 수 있다.

[0130] 연질 젤라틴 캡슐은 1종 이상의 활성 화합물(예를 들어, 본 발명의 제1 양태, 따라서 제2 양태 및 제3 양태의 염, 및 선택적으로 추가의 치료제)을, 예를 들어 식물성 오일, 지방 또는 다른 적합한 연질 젤라틴 캡슐용 비히클과 함께 함유하는 캡슐로 제조될 수 있다. 유사하게, 경질 젤라틴 캡슐은 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체 또는 젤라틴과 같은 고체 분말 성분과 조합으로 이러한 화합물(들)을 함유할 수 있다.

[0131] 직장 투여를 위한 투여 단위는 (i) 중성 지방 베이스와 혼합된 화합물(들)을 함유하는 좌약의 형태로; (ii) 식물성 오일, 파라핀 오일, 또는 젤라틴 직장 캡슐용 기타 적합한 비히클과의 혼합물로 활성 물질을 함유하는 젤라틴 직장 캡슐의 형태로; (iii) 기성(ready-made) 미세 관장의 형태로; 또는 (iv) 투여 직전에 적합한 용매에 재구성될 건조 미세 관장 제형의 형태로 제조될 수 있다.

[0132] 경구 투여용 액체 제제는 시럽 또는 현탁액, 예를 들어 상기 화합물(들)과, 당 또는 당 알코올, 및 에탄올, 물, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 이루어진 제형의 나머지 부분을 함유하는 용액 또는 현탁액의 형태로 제조될 수 있다. 원하는 경우, 이러한 액체 제제는 착색제, 향미제, 방부제, 사카린 및 카르복시메틸 셀룰로스 또는 다른 증점제를 함유할 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 또한 사용 전 적합한 용매를 이용하여 재구성되어야 하는 건조 분말 형태로 제조될 수 있다.

[0133] 비경구 투여용 용액은 제약상 허용되는 용매 중의 화합물의 용액으로서 제조될 수 있다. 이러한 용액은 또한 안정화 성분 및/또는 완충 성분을 함유할 수 있으며, 앰플 또는 바이알 형태의 단위 용량으로 분배된다. 비경구 투여용 용액은 또한 사용 전 즉석에서 적합한 용매를 이용하여 재구성될 수 있는 건조 제제로 제조될 수 있다.

[0134] 당업자는, 본 발명의 염이 다양한 용량으로(예를 들어, 전술한 바와 같은 제형으로서) 투여될 수 있으며, 이때 적합한 용량은 당업자에 의해 쉽게 결정됨을 이해할 것이다. 경구, 폐 및 국소적 투여량(및 피하 투여량, 이러한 투여량은 상대적으로 낮을 수 있음)은 1일당 체중 kg당 약 0.01 μg(μg/kg/일) 내지 약 20 mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.1 μg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 약 1 μg/kg/일 내지 약 2 mg/kg/일(예를 들어, 약 10 μg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일)의 범위일 수 있다. 예를 들어, 경구로 투여되는 경우, 이러한 염을 이용한 치료는 전형적으로 약 1 μg 내지 약 2000 mg, 예컨대 약 10 μg 내지 약 500 mg, 또는 100 μg 내지 약 200 mg(예컨대, 약 1 mg 내지 약 100 mg)의 활성 성분을 함유하는 제형의 투여를 포함할 수 있다. 정맥 내로 투여되는 경우, 가장 바람직한 용량은 일정한 속도의 주입 동안 약 0.001 내지 약 10 μg/kg/시간의 범위일 것이다. 유리하게는, 치료는 이러한 염 및 조성물을 1일 1회 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있거나, 총 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할된 용량(예를 들어 본원에 기재된 용량을 참조로 1일 2회, 예컨대 1일 2회 10 mg, 20 mg, 30 mg 또는 40 mg, 또는 1일 2회 10 μg, 20 μg, 30 μg 또는 40 μg의 용량)으로 투여될 수 있다.

[0135] 어떤 경우든지, 당업자(예를 들어, 의사)는 개별 환자에게 가장 적합할 실제 투여량을 결정할 수 있을 것이며, 상기 투여량은 투여 경로, 치료되는 질환의 유형 및 중증도, 뿐만 아니라 치료받는 특정 환자의 종(species), 연령, 체중, 성별, 신장 기능, 간 기능 및 반응에 따라 달라지는 경향이 있다. 상기 언급된 투여량은 평균적인 경우의 예시이고; 물론, 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 장점이 되는 개별 사례가 존재할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0136] 상기 본원에 기재된 바와 같이, 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 염을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의(즉, 추가적인/다른) 치료(들)를 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명

의 염에 의한 치료는 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(본 명세서에 정의된 바와 같음, 예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료를 위한 다른 수단, 예컨대, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(본 명세서에 정의된 바와 같음, 예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제와 조합될 수 있다.

[0137] 본 발명의 제4 및 제5 양태의 특정 실시형태에서, 제약 조성물은 1종 이상의 추가(즉, 다른) 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0138] 보다 특정한 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 당업자에게 공지된 바와 같은 제2형 당뇨병의 치료를 위한 약제, 예컨대, 메트포르민, 설포닐우레아(예를 들어, 카르부타미드, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 톨부타미드, 글리피지드, (글루코트롤), 글리클라지드, 글리벤클라미드, 글리부리드(Micronase), 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리클로피라미드, 글리메피리드(Amaryl), 글리미프림, JB253 또는 JB558), 티아졸리딘디온(예를 들어, 피오글리타존, 로지글리타존(Avandia), 로베글리타존(Duvie) 및 트로글리타존(Rezulin)), 디펩티딜 펩티다제-4 저해제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 테네글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 제미글립틴, 두토글립틴 및 오마리글립틴), SGLT2 저해제(예를 들어, 다파글리플로진, 에파글리플로진, 카나글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 서글리플로진, 에타보네이트, 레모글리플로진, 에타보네이트 및 에투글리플로진) 및 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1) 유사체이다.

[0139] 당업자는 치료제의 조합이 또한 조합 제품으로서 기술될 수 있고/있거나 부품 키트(kit-of-parts)로서 제공될 수 있음을 이해할 것이다.

[0140] 본 발명의 제6 양태에서, 조합 제품이 제공되며, 이는

[0141] (A) 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 염; 및

[0142] (B) 1종 이상의 추가 치료제를 포함하고,

[0143] 여기서 성분 (A) 및 (B)의 각각은 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 제형화된다.

[0144] 본 발명의 제7 양태에서, 부품 키트가 제공되며, 이는

[0145] (a) 본 발명의 제1(및 제2 및/또는 제3) 양태에 정의된 바와 같은 염, (또는 이를 포함하는 제약 조성물) 또는 본 발명의 제4 또는 제5 양태에 정의된 바와 같은 제약 조성물; 및

[0146] (b) 선택적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된 1종 이상의 다른 치료제를 포함하며,

[0147] 성분 (a) 및 (b)는 각각 다른 성분과 함께 투여하기에 적합한 형태로 제공된다.

[0148] (예를 들어, 본 발명의 제6 및 제7 양태의) 특정 실시형태에서, 추가 치료제는 당업자에게 공지된 바와 같은 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예를 들어, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용한 치료제(예컨대, 본원에 기재된 것)이다.

[0149] 예를 들어, 본 발명의 제4 내지 제5 양태의 특정 실시형태에서, 추가 치료제는

[0150] (i) 혈당 수준을 감소시킬 수 있는 약제; 및/또는

[0151] (ii) 인슐린 감작제인 약제; 및/또는

[0152] (iii) 인슐린 분비를 향상시킬 수 있는 약제이고,

[0153] 이러한 약제는 당업자에 의해서 용이하게 식별될 것이고, 특히, 상업적으로 입수 가능한 치료제(예를 들어, 하나 이상의 국가에서 판매 승인의 대상, 예를 들어 유럽 또는 미국 판매 승인의 대상인 약제)를 포함한다.

[0154] 당업자는 혈당 수준을 감소시킬 수 있는 치료제에 대한 언급은 관련 화합물로의 치료 이전의 혈당 수준과 비교할 때 혈당 수준을 적어도 10%(예컨대, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%, 예를 들어 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80%, 예를 들어, 적어도 90%) 감소시킬 수 있는 화합물을 지칭할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0155] 본 발명의 제6 및 제7 양태의 대안적인 실시형태에서, 추가 치료제는 비-알코올성 지방간 질환(예컨대, NASH)의 치료 또는 예방을 위한 약제이고, 이러한 약제는 당업자에 의해서 용이하게 식별될 것이고, 특히, 상업적으로 입수 가능한 치료제(예를 들어, 하나 이상의 국가에서 판매 승인의 대상, 예를 들어 유럽 또는 미국 판매 승인

의 대상인 약제)를 포함한다.

[0156] 염/조성물의 제조

[0157] 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물/제형, 조합 제품 및 키트는 표준 및/또는 허용된 제약 관행에 따라 제조될 수 있다.

[0158] 따라서 본 발명의 추가의 양태에서, 상기에 정의된 바와 같은 제약 조성물/제형을 제조하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 염을 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다.

[0159] 본 발명의 추가의 양태에서, 상기에 정의된 바와 같은 조합 제품 또는 부품 키트를 제조하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 염을 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예를 들어, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용한 다른 치료제, 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다.

[0160] 본원에 사용되는 바와 같이, 회합시키는 것에 대한 언급은 2개의 성분들이 서로 함께 투여하기에 적합하게 된다는 것을 의미할 것이다.

[0161] 따라서, 위에서 정의된 바와 같은 부품 키트의 제조 방법에 관련하여, 2개의 성분을 서로 "회합시킴"은 부품 키트의 2개 성분이 하기와 같이 될 수 있음을 포함한다:

[0162] (i) 개별 제형으로서(즉, 서로 독립적으로) 제공될 수 있으며, 이들은 후속적으로 병용 요법에서 서로 함께 사용되기 위해 회합되거나;

[0163] (ii) 병용 요법에서 서로 함께 사용되기 위해 "조합 팩(combination pack)"의 개별 성분으로서 함께 포장되고 제공됨.

[0164] 화합물 및 염의 제조

[0165] 본 발명의 제1 양태(및 이에 따라 제2 및 제3 양태)에 정의된 바와 같은 화합물(즉, 화학식 I의 화합물)은 당업자에게 잘 공지된 기술에 따라, 예컨대 하기에 제공된 실시예에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 국제 특허 출원 WO 2019/053427호에 기술된 기술에 따라 제조될 수 있으며, 그 내용(특히 실시예)은 본원에 참고로 포함된다.

[0166] 본 발명의 제1 양태(및 이에 따라 제2 및 제3 양태)의 염(즉, 본 발명의 염)은 당업자에게 잘 공지된 기술에 따라, 예컨대 하기에 제공된 실시예에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 타르타르산 또는 타르타르산 용액(또는 그 반대)과 반응할 수 있다. 염 전환 기술은 또한 하나의 염을 다른 염으로 변환하기 위해 사용될 수 있다.

[0167] 특정 실시형태에서, 본 발명의 염은 화학식 I의 화합물을 타르타르산의 용액과 반응시킴으로써(또는 그 반대로) 제조된다.

[0168] 언급될 수 있는 특정 실시형태에서, 용액 중 용매는 에탄올 또는 에탄올-물 혼합물이다. 용매로서 에탄올 또는 에탄올-물 혼합물의 사용은 높은 수율, 높은 순도 및 높은 거울상이성질체 순도를 갖는 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염의 제조의 규모 확대를 가능하게 한다.

[0169] 본원에 기재된 염(특히, 본 발명의 제1, 따라서 제2 및 제3 양태에 정의된 바와 같은 염)은, 이들 화합물이 상기-언급된 적응증(indication)에 사용하기 위한 것이든 또는 그렇지 않든 간에, 선행 기술에서 공지된 화합물보다 효과적이고/이거나, 독성이 덜하고/하거나, 더 오래 작용하고/하거나, 더 강력하고/하거나, 더 적은 부작용을 초래하고/하거나, 더 쉽게 흡수될 수 있고/있거나, 더 양호한 약물동력학적 프로파일(예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 청소율)을 가지고/가지거나 다른 유용한 약물학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다. 특히, 이러한 염은, 이들이 생체내에서 더 효과적이고/이거나 유리한 특성을 나타낸다는 이점을 가질 수 있다.

[0170] 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 본 발명의 화합물은 골격근 세포에서 증가된 글루코스 흡수를 허용하는, β_2-아드레날린작용성 수용체의 강력한 효능제인 것으로 생각된다. 본 발명의 화합물은 또한 적절한 수준의 대사 안정성을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0171] 또한, 본원에 기술된 바와 같은 염은 cAMP 생성을 유도하지 않는(또는 (글루코스 흡수 증가를 유도하는 효과와

비교할 때) 상대적으로 더 적은 효과와 같이 상대적으로 아주 적은 효과만 있는) β_2-아드레날린작용성 수용체의 효능제인 것으로 생각된다. 이것은 다른 치료로 인한 것보다 낮은 수준의 부작용으로 골격근 세포에서 증가된 글루코스 흡수를 허용한다고 생각된다. 또한, 본원에 기재된 바와 같은 염을 혈당 수준을 감소시킬 수 있는 치료제와 조합하는 것은 효과적인 조합 요법을 제공하는 것으로 생각된다.

[0172] 또한, 본 발명의 염 및 조성물은 대응하는 유리 염기(즉, 화학식 I의 화합물의 유리 염기)에 비해 많은 이점을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 염 및 조성물은 개선된 제형화 용이성, 개선된 안정성, 개선된 순도, 개선된 생체이용률, 개선된 맛, 제조 방법에서 개선된 규모 확장 능력, 및/또는 대응하는 유리 염기와 비교하여 더 낮은 흡습성을 가질 수 있다. 이러한 염은 또한 이상적으로는 독성이 낮으므로 의약품에 사용하기에 적합하다(즉, 제약상 허용된다).

[0173] 보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물의 유리 염기는 낮은 수율로 오일로서 또는 고체로서 얻어지는 등 고체로서 제조하기가 어렵다. 화학식 I의 화합물의 다른 염은 결정화될 수 없거나, 낮은 수율 및/또는 낮은 순도로만 결정화될 수 있거나, 여과, 단리 및 후속 합성 규모 확대가 어렵도록 작은 결정을 형성할 수 있다. 대조적으로, 화학식 I의 화합물의 헤미-타르트레이트 염은 높은 수율, 높은 순도(및 높은 거울상이성질체 과잉) 및 낮은 흡습성을 나타내는 형태로 결정질 고체로서 쉽게 수득될 수 있음을 발견하는 것은 놀라운 일이다.

도면의 간단한 설명

[0174] 도 1은 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 헤미타르트레이트 염의 XRPD 분석을 보여준다.

실시예

본 발명은 하기 실시예에 의해서 예시된다.

화학 물질 및 시약은 상업적 공급 업체로부터 입수했으며 달리 명시하지 않는 한 수령한 대로 사용하였다. 수분 민감성 시약을 포함하는 모든 반응은 질소 또는 아르곤의 양압 하에서 오븐 또는 화염 건조된 유리 제품에서 수행되었다.

약어

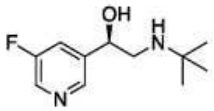
약어는 당업자에게 공지될 것이다. 특히, 다음과 같은 약어가 사용될 수 있다:

aq	수성
Et_2O	디에틸에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
iPrOAc	이소프로필 아세테이트
iPrOH	이소프로판올
MeCN	아세토니트릴
rt	실온
THF	테트라하이드로퓨란

예시적 화합물 및 염

(주어질 수 있는 임의의 실험 상세 사항에 의해 상충되지 않는 한, 및/또는 문맥상 명확하지 않는 한) 그래프에 도시된 바와 같은 화합물의 구조와 명명법 사이에 불일치가 존재하는 경우, 주도하는 것은 상기 화합물의 구조이다.

화합물 예: (R)-2-(tert-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올



(a) 2-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-온



이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2 M, 10.47 mL, 20.94 mmol)를 THF(8 mL) 중 LiCl(887.69 mg, 20.94 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 실온에서 15분 후, THF(30 mL) 중 3-브로모-5-플루오로피리딘(3.35 g, 19.04 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙욕에서 냉각하였다. THF(30 mL) 중 2-클로로-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드(2.62 g, 19.04 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. NH_4Cl(aq, 10%)를 첨가하고, 혼합물을 Et_2O로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물(1.52 g, 20.94 mmol, 46%)을 제공하였다.

(b) (*R*)-2-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-온



iPrOAc(250 mL, 10 vol), 펜타메틸사이클로펜타디에닐로듐(III) 클로라이드 이량체(74 mg, 0.001 당량), (1S,2S)-(+)-N-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민(87 mg, 0.002 당량) 및 NEt_3(66 μL, 0.004 당량)을 실온에서 1시간 20분 동안 교반한 후, 2-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드(25 g, 1.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 7℃로 냉각시키고, NEt_3(83 mL, 5.00 당량)를 첨가한 다음 HCOOH(9 mL, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 0.5 M 수성 HCl로 희석하고, iPrOAc로 추출하고, H_2O로 세척하고 농축했다. 잔류물을 iPrOH로 희석하고, 0℃로 냉각한 다음, iPrOH(22 mL, 1.00 당량) 중 5.56 M HCl을 첨가하였다. 고체를 수집하여 부제 화합물(18.08 g, 72%, ee = 98.7%)을 얻었다.

(c) (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올



tert-부틸아민(11.37 mL, 108.21 mmol)에 이어 NaOH(476.08 mg, 11.90 mmol)를 실온에서 2-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-(1.90 g, 10.82 mmol)과 iPrOH(1.66 mL, 21.64 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 4시간 동안 가열하고, 냉각되도록 하고, EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4) 및 농축하였다. 잔류물을 뜨거운 EtOAc에 용해시키고 냉각되도록 하였다. 펜탄을 첨가하고 혼합물을 -20℃에서 밤새 유지하였다. 고체를 수집하고 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.43 g, 6.74 mmol, 62%, ee = 98%)을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 – 8.27 (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H).

전술한 실험에서 표제 화합물은 증발 건조에 의해 유리 염기로서 단리되었다. 그러나, 이 단리 방법은 전형적으로 실험실 규모로 수행되었다. 따라서, 유리 염기를 결정화하기 위해 상이한 용매 및 용매 혼합물을 시험하였다. 놀랍게도, 모든 초기 시도는 상대적으로 낮은 수율(50% 미만)을 갖는 결정의 형성 또는 오일 분리를 초래했다. 따라서 염 형성을 조사하기로 결정하였다.

염 실시예 1: 헤미-타르트레이트

EtOH(175 mL) 중 L-(+)-타르타르산(6.21 g, 0.5 당량)의 용액을 EtOH(525 mL, 30 vol) 및 H_2O(7 mL) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(17.57 g)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 모든 침전물

이 용해될 때까지 혼합물을 환류시킨 다음 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반한 다음 0 내지 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(19.9 g, 83%, HPLC에 의한 순도 100.0%, HPLC에 의한 ee 99.8%)의 표제 염을 얻었다.

헤미타르트레이트의 형성은 ^{1}H-NMR 스펙트럼에 의해 확인되었으며, 이는 2:1의 아민:산 비를 나타내었다.

XRPD, DSC 및 DVS 기술을 사용하여 표제 염의 고체 상태 특성을 특성화한 결과 물질은 211℃에서 높은 용융점을 갖는 결정질인 것으로 나타났다. 염은 흡습성이 없었고 시험된 조건(40℃ 및 75% RH에서 2일)에서 물리적으로 안정했다.

실험 동안 헤미타르트레이트 염의 여과가 매우 우수한 것이 관찰되어 증가된 규모에서 헤미타르트레이트 염의 형성을 위한 조건을 최적화하기 위한 추가 실험이 수행되었다. 그 결과는 아래 표에 나타낸다.

배치 (Batch)	규모, g	조건	사용된 염기: 산 비, 당량	수율, %	순도, HPLC (면적%)	코멘트
1a	1.2	EtOH (30 vol) 실온 → +5℃	1:1	65	99.9	진한 슬러리가 형성되었다. 혼합물을 추가 5 vol 의 EtOH 로 희석하여 혼합을 개선한 다음 여과했다.
1b	2.0	EtOH/H_2O (0.6 vol-%; 42 vol) 실온 → 환류 → 실온 → +5℃	1:0.6	71	99.9	진한 슬러리가 형성되었다. 혼합을 개선하기 위해 물 0.6 vol%를 첨가했다.
1c	2.0	EtOH/H_2O (1 vol-%; 30→ 40 vol) 실온 → 환류 → 실온 → +5℃	1:0.6	76	99.8	가열에 의한 완전한 용해는 추가 10 vol 의 EtOH 를 첨가한 후에만 달성되었다.
1d	2.0	EtOH/H_2O (1 vo; 40 vol) 40℃ → 환류 → 실온 → +5℃	1:0.5	84	99.9	환류 온도에서 완전한 용해가 관찰되었다. 양호한 혼합 및 여과.
1e	5.0	EtOH/H_2O (1 vol-%; 40 vol) 실온 → 환류 → +5℃	1:0.5	83	99.9	환류 온도에서 완전한 용해. 결정화는 57℃에서 시작되었다.
1f	20.0	EtOH/H_2O (1 vol-%; 40 vol) 실온 → 환류 → +5℃	1:0.5	83	100.0	규모 확대 실험. 양호한 혼합 및 여과성.

전체적으로, (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 헤미타르트레이트 염은 높은 수율, 높은 순도로, 및 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올에 대해 99% 초과의 거울상이성질체 과잉으로 얻어졌다. 특히, 단지 95.6%의 순도(HPLC에 의함)를 갖는 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄올-1-올의 유리 염기를 사용하여 99.8% 과잉의 순도(HPLC에 의함)를 갖는 헤미타르트레이트 염을 제조하였으며, 이는 결정화 시 상당한 정제 효과를 나타내었다.

또한, 합성은 쉽게 규모 확대될 수 있었고, (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 다른 많은 염 형태와 달리, 흡습성이 낮고 느린 여과에 문제가 없었으며, 이는 작은 결정 형성에 의한 것으로 생각되었다.

헤미타르트레이트 염의 샘플은 X선 분말 회절에 의해 분석되었으며 도 1에 나타낸 바와 같이 피크를 생성하는 회절 패턴을 갖는 것으로 밝혀졌다. 관련 피크에 대한 데이터는 아래 표에 요약되어 있다.

#	2θ [°]	d [Å]	강도
1	5.74	15.38	7
2	11.35	7.79	100
3	14.04	6.30	9
4	14.64	6.04	11
5	17.24	5.14	58
6	18.19	4.87	44
7	18.91	4.69	40
8	20.04	4.43	9
9	21.21	4.19	21
10	22.01	4.03	10
11	22.80	3.90	38
12	24.96	3.56	10
13	25.65	3.47	14
14	26.53	3.36	3
15	27.66	3.22	6
16	28.12	3.17	19
17	30.09	2.97	10
18	31.41	2.85	4
19	32.05	2.79	3
20	32.83	2.73	10

비교 염 실시예 2: 디하이드로클로라이드

수성 염산(37%, 1.1 당량)을 40℃에서 iPrOH(10 vol) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(300 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(47%)의 표제 염을 얻었다.

상이한 용매와 산을 사용하여 합성을 반복하였으며, 그 결과는 아래 표에 나타낸다.

배치	규모(mg)	용매(10 vol)	산	수율, (%)	순도, (면적% HPLC)
2a	500	iPrOH	iPrOH 중 5.6 M HCl	60	98.2
2b	500	iPrOH:iPrOAc (1:1)	iPrOH 중 5.6 M HCl	84	94.9

(*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 표제 염에 대한 DSC 분석은 가능한 탈수 또는 탈용매화로 인한 질량 손실과 함께 ~150℃에서 광범위한 흡열 현상, 및 ~220℃에서 2차 흡열 현상을 보였다. 디하이드로클로라이드 염의 합성 중에 수집된 관찰 및 정보에 기초하여, 생성물은 염 제조 동안에 수화물 또는 용매화물을 형성하는 경향이 높을 것으로 추정된다. 디하이드로클로라이드 염의 좋은 수율과 순도가 달성되지 못하였기 때문에, 이 염 형태에 대한 작업을 중단하기로 결정하였다.

비교 염 실시예 3: 에디실레이트

1,2-에탄디설폰산(1.05 당량)을 실온에서 iPrOH(20 vol) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(500 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 표제 염을 얻었다.

염은 시험 조건(40℃ 및 75% RH에서 2일)에서 흡습성이 있는 것으로 밝혀졌다.

실험 동안에 매우 미세한 고체의 형성으로 인해 에디실레이트 염의 여과가 매우 느리다는 것이 관찰되었다.

상이한 용매와 산을 사용하여 합성을 반복하였으며, 그 결과는 아래 표에 나타낸다.

배치	규모(mg)	조건	코멘트
3a	500	iPrOH, 20 vol, 실온	진한 슬러리가 형성되었다. 여과는 매우 느렸다.
3b	400	THF 중 2-vol% H_2O, 15 vol, 실온	슬러리가 형성되었다. 적당한 여과 속도.
3c	200	EtOH, 15 vol, 실온	매우 미세한 현탁액이 형성되었다. 미세한 고체는 여과 동안 유리 필터 프릿 3 을 통과했다.
3d	200	EtOH/H_2O (2 vol-%), 15 vol, 실온	매우 미세한 현탁액이 형성되었다. 미세한 고체는 여과 동안 유리 필터 프릿 3 을 통과했다.
3e	200	*i*-PrOH/H_2O (2 vol-%), 15 vol, 실온	매우 미세한 현탁액이 형성되었다. 미세한 고체는 여과 동안 유리 필터 프릿 3 을 통과했다.
3f	200	THF/H_2O (1 vol-%), 15 vol, 실온	슬러리가 형성되었다. 여과는 빨랐다. 낮은 순도(HPLC 에 의한 94.7%).

제조를 위한 에디실레이트 염의 추가 개발은 염 형성으로부터 달성된 낮은 정제, 및 대량의 약제 등급 1,2-에탄디설폰산의 제한된 상업적 가용성으로 인해 수행되지 않았다.

비교 염 실시예 4: 말레에이트

말레산(1.1 당량)을 40℃에서 iPrOH(10 vol) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(50 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 표제 염을 얻었다.

염은 시험된 조건(40℃ 및 75% RH에서 2일)에서 약간 흡습성이 있었고, 후속 TGMS 분석에서 25 내지 155℃에서 나타난 물로 인해 0.9 내지 1.4 중량%의 질량 손실이 있었다.

실험 동안에 매우 미세한 고체의 형성으로 인해 말레에이트 염의 여과가 매우 느리다는 것이 관찰되었다.

(*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 표제 염은 더 큰 입자의 형성 및 개선된 여과를 용이하게 하는 조건을 찾기 위한 재결정화 시도에 사용되었다. 스크리닝 실험에서 확인된 조건은 50 mg 규모의 염 형성 실험에 추가로 적용되었으며, 그 결과는 아래 표에 나와 있다.

비교예	용매/부피	관찰
4a	THF/1.5-vol% H_2O (30 vol)	끈적한 고체가 형성되었다.
4b	iPrOH(30 vol)	느린 여과.
4c	iPrOH/5-vol% H_2O (10 vol)	느린 여과.
4d	iPrOH/*i*-PrOAc (3:1, 40 vol)	느린 여과.
4e	iPrOH/5-vol% EtOH (20 vol)	느린 여과
4f	THF/10-vol% EtOH (10 vol)	소량이 침전되었다.
4g	MeCN (30 vol)	느린 여과.
4h	MeCN/iPrOAc (3:1, 40 vol)	느린 여과.
4i	MeCN/5-vol% H_2O (10 vol)	석출이 시작되지 않았다.

비교 염 실시예 5: 시트레이트

시트르산 수용액(1 M, 1.1 당량)을 실온에서 THF/물(50:50 v:v) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(40 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 동결 건조시켰다. 결정화가 발생하지 않았다.

혼합물의 절반을 EtOAc에 용해시켰고; 혼합물의 나머지 절반을 MeCN에 용해시켰다. 용액을 각각 12시간씩 5 내지 50℃의 3회 온도 사이클을 거친 다음 실온에서 3일 동안 방치했다. 결정화가 발생하지 않았다.

비교 염 실시예 6: 석시네이트

석신산(1.0 당량)을 40℃에서 iPrOH(20 vol) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(100 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 결정화가 발생하지 않았

다.

비교 염 실시예 7: p-톨루엔설포네이트

p-톨루엔설폰산(1.2 당량)을 40℃에서 i-PrOH(20 vol) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(100 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(106%, HPLC에 의한 순도 86.9%)의 표제 염을 얻었다.

실험 동안에 매우 미세한 고체의 형성으로 인해 *p*-톨루엔설포네이트 염의 여과가 매우 느리다는 것이 관찰되었다.

염은 시험된 조건(40℃ 및 75% RH에서 2일)에서 약간 흡습성이 있었고, 후속 TGMS 분석에서 25 내지 160℃에서 나타난 물로 인해 1.6 내지 2.1 중량%의 질량 손실이 있었다.

비교 염 실시예 8: 푸마레이트

푸마르산(1.2 당량)을 40℃에서 EtOH(10 vol) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(100 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 결정화가 발생하지 않았다.

혼합물을 증발 건조시킨 다음 iPrOH로부터 결정화시켰다. 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올의 표제 염을 얻었다.

비교 염 실시예 9: 옥살레이트

옥살산 수용액(1 M, 1.1 당량)을 실온에서 THF/물(50:50 v:v) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(40 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 동결 건조시켰다.

혼합물의 절반을 EtOAc에 용해시켰고; 혼합물의 나머지 절반을 MeCN에 용해시켰다. 용액을 각각 12시간씩 5 내지 50℃의 3회 온도 사이클을 거친 다음 실온에서 3일 동안 방치했다. 각 경우에, 고체를 수집하여 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(HPLC에 의한 순도 98.1%,)의 표제 염을 얻었다.

옥살레이트의 형성은 ^{1}H-NMR 스펙트럼에 의해 확인되었으며, 이는 1:1의 아민:산 비를 나타내었다.

XRPD, DSC 및 DVS 기술을 사용하여 표제 염의 고체 상태 특성을 특성화한 결과 물질은 171℃에서 높은 용융점을 갖는 결정질인 것으로 나타났다. 염은 물리적으로 안정적이었고 시험 조건(40℃ 및 75% RH에서 2일) 하에서 흡습성이 없었으며, 후속 TGMS 분석에서 60 내지 160℃에서 상당한 질량 손실을 나타내지 않았다.

당뇨병 환자의 잠재적인 신독성에 대한 우려로 인해 표제 염의 추가 규모 확대는 수행되지 않았다.

비교 염 실시예 10: 타르트레이트

L-(+)-타르타르산 수용액(1 M, 1.1 당량)을 실온에서 THF/물(50:50 v:v) 중 (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(40 mg, 1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 동결 건조시켰다. 결정화가 발생하지 않았다.

혼합물의 절반을 EtOAc에 용해시켰고; 혼합물의 나머지 절반을 MeCN에 용해시켰다. 용액을 각각 12시간씩 5 내지 50℃의 3회 온도 사이클을 거친 다음 실온에서 3일 동안 방치했다. 결정화가 발생하지 않았다.

생물학적 실시예

L6-근모세포를 10% 소 태아 혈청, 2 mM L-글루타민, 50 U/mL 페니실린, 50 μg/mL 스트렙토마이신 및 10 mM HEPES가 보충된 1 g/l의 글루코스를 함유하는 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium: DMEM)에서 성장시켰다. 세포를 24-웰 플레이트에 1×10^{5} 세포/mL로 플레이팅하였다. 90% 컨플루언스에 도달한 후, 세포를 7일 동안 2% FBS를 함유하는 배지에서 성장시켰으며, 여기서 세포는 근관으로 분화하였다.

생물학적 실시예 1: 글루코스 흡수

분화된 L6-근관은 0.5% 지방산 없는 BSA를 함유하는 배지에서 밤새 혈청-결핍되었고 1×10^{-5} M의 최종 농도로 효능제로 자극되었다. 1시간 40분 후, 세포를 따뜻한 글루코스 없는 배지 또는 PBS로 2회 세척하고 효능제의 다

른 부분을 글루코스 없는 배지에 첨가했다. 20분 후, 세포는 50 nM ^{3}H-2-데옥시글루코스에 10분 동안 노출된 후 얼음처럼 차가운 글루코스 없는 배지 또는 PBS로 3회 세척되고 0.2 M NaOH, 400 μL/웰로 60℃에서 1시간 동안 용해되었다. 세포 용해물을 4 mL 섬광 완충제(Emulsifier Safe, Perkin Elmer)와 혼합하고 방사능을 β-카운터(Tri-Carb 4810TR, Perkin Elmer)에서 검출했다.

화합물 실시예 1의 화합물은 이소프로테레놀 활성의 75% 초과의 활성을 나타내었다.

생물학적 실시예 2: 세포내 cAMP 수준의 측정

분화된 세포를 밤새 혈청-결핍시켰고, 자극 완충제(1% BSA, 5 mM HEPES 및 1 mM IBMX가 보충된 HBSS, pH 7,4)에서 1×10^{-5} M의 최종 농도로, 효능제로 15분 동안 자극하였다. 배지를 흡인하고, 100 μL의 95% EtOH을 24-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 세포를 밤새 -20℃에서 유지했다. EtOH를 증발시키고 500 μL의 용해 완충제(1% BSA, 5 mM HEPES 및 0.3% Tween-20, pH 7.4)을 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 -80℃에서 30분 동안 유지한 다음 샘플이 해동되는 검출 당일까지 -20℃에서 유지했다. 세포내 cAMP 수준을 알파 스크린 cAMP 키트(Perkin Elmer의 6760635D)를 사용하여 검출하였다.

화합물 실시예 1의 화합물은 이소프로테레놀 활성의 50% 미만의 활성을 나타내었다.

도면

도면1

