(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0124663
(43) 공개일자 2023년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7024852
(22) 출원일자(국제) 2021년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/064800
(87) 국제공개번호 WO 2022/140511
국제공개일자 2022년06월30일
(30) 우선권주장
63/130,010 2020년12월23일 미국(US)
63/245,288 2021년09월17일 미국(US)

(71) 출원인
젠자임 코포레이션
미국 메사추세츠주 02141 캠브리지 워터 스트리트 450
(72) 발명자
아라베이르, 카트린
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피페이턴트 디파트먼트 내
몰리너, 파트리샤
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피페이턴트 디파트먼트 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 임근실

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **4-아미노-3-(4-폐녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-C]피리딘-2-온유도체 및 이의 염**

(57) 요 약

본 개시내용은 작용제 및 길항제로서 사용하기 위한 4-아미노-3-(4-폐녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 변이체 또는 유도체, 및 이의 염에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 조성물, 제조 방법 및 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)
(72) 발명자
보이스나드, 사빈
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피페이턴트 디파트먼트 내
살라베리, 다미앙
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피페이턴트 디파트먼트 내
페라드, 세르쥬
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피페이턴트 디파트먼트 내
로이, 세바스티앙
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피페이턴트 디파트먼트 내

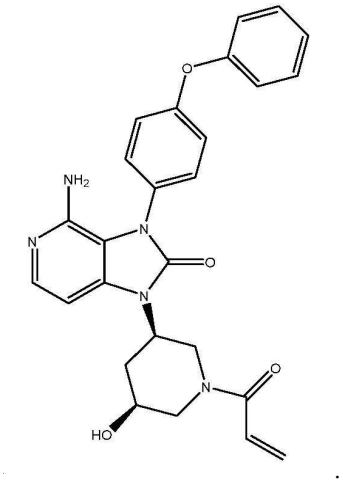
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염:

[화학식 Ia]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수한, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수한, 화합물.

청구항 4

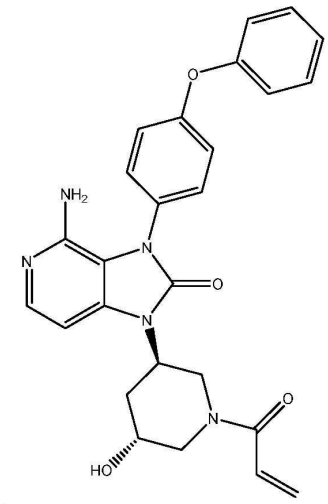
제3항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수한, 화합물.

청구항 5

화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염으로서

[화학식 Ib]



,

약 90% 순수한, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수한, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수한, 화합물.

청구항 8

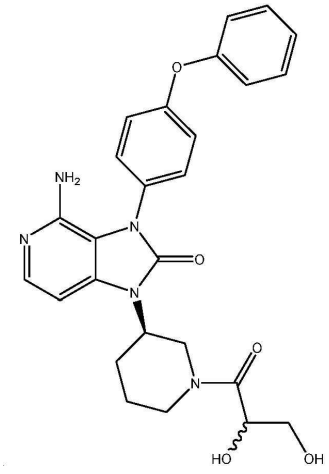
제7항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수한, 화합물.

청구항 9

화학식 II의 화합물 또는 이의 염으로서

[화학식 II]



,

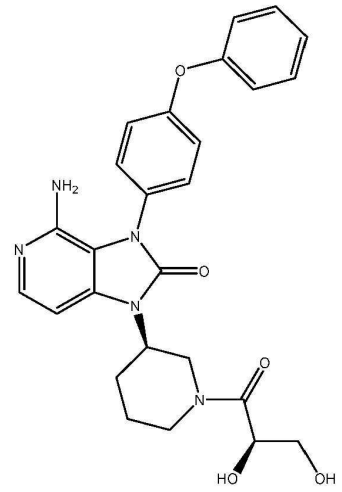
약 99.6% 순수한, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물은

[화학식 IIa]



또는 이의 염이고, 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수한, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수한, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서,

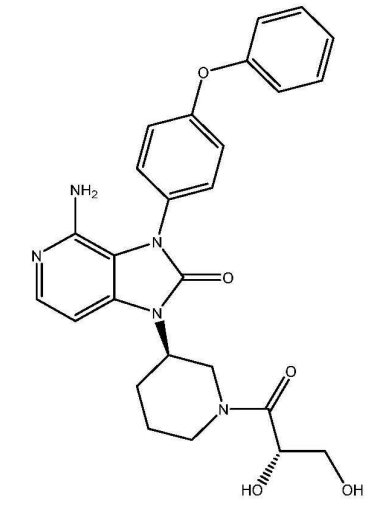
상기 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수한, 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 화합물은

[화학식 IIb]



또는 이의 염이고, 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수한, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수한, 화합물.

청구항 15

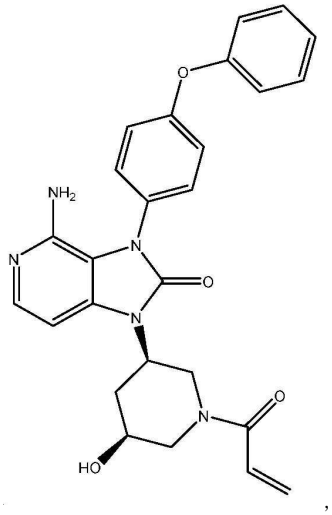
제14항에 있어서,

상기 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수한, 화합물.

청구항 16

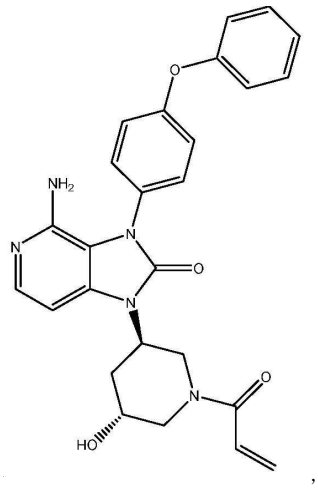
약제학적으로 허용가능한 부형제 및 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 조성물:

[화학식 Ia]



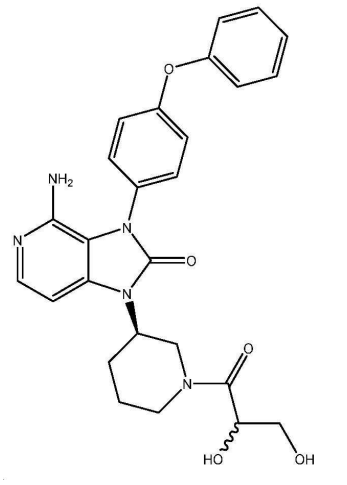
,

[화학식 Ib]



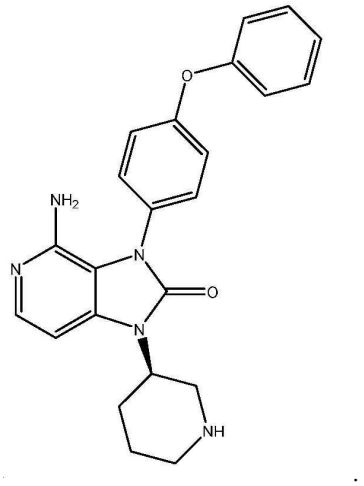
,

[화학식 II]



, 및

[화학식 III]



.

청구항 17

제16항에 있어서,

적어도 하나의 화합물 또는 이의 염은 유효량으로 존재하는, 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서,

적어도 하나의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염인, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 적어도 약 98% 순수한, 조성물.

청구항 20

제16항에 있어서,

적어도 하나의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염인, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 적어도 약 99% 순수한, 조성물.

청구항 22

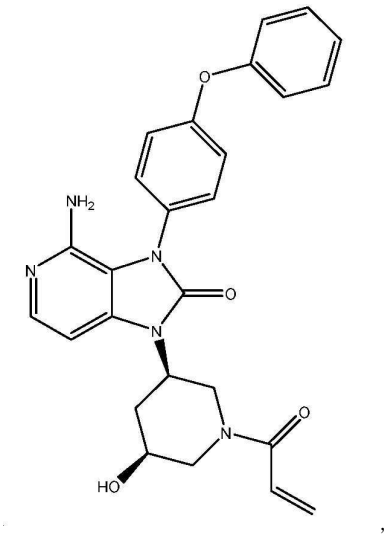
제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

캡슐, 정제 또는 환제의 형태인, 조성물.

청구항 23

화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서

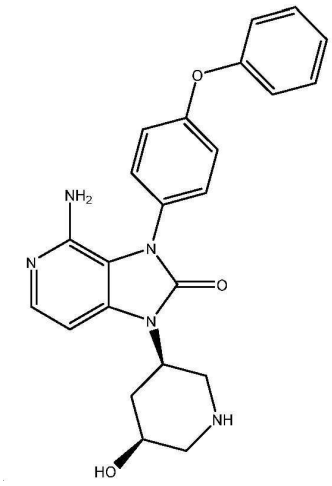
[화학식 Ia]



,

상기 방법은 화학식 VIa의 화합물

[화학식 VIa]



을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계

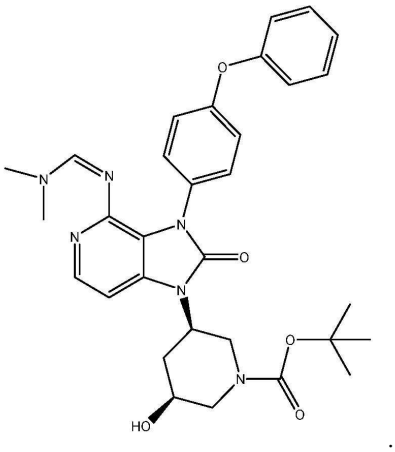
를 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

산-기반 탈보호에 의해 화학식 IX의 화합물로부터 화학식 VIa의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

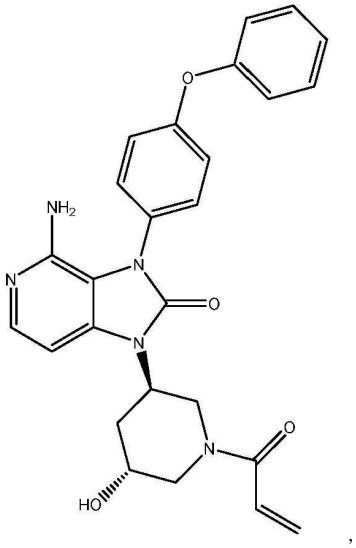
[화학식 IX]



청구항 25

화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서

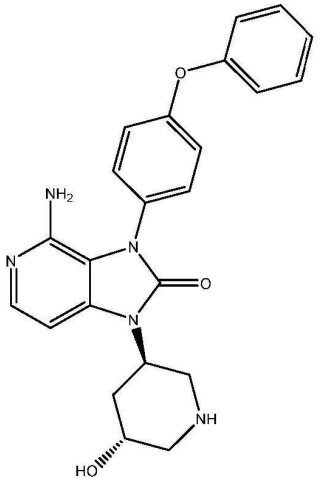
[화학식 Ib]



,

상기 방법은 화학식 VIb의 화합물

[화학식 VIb]



을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계

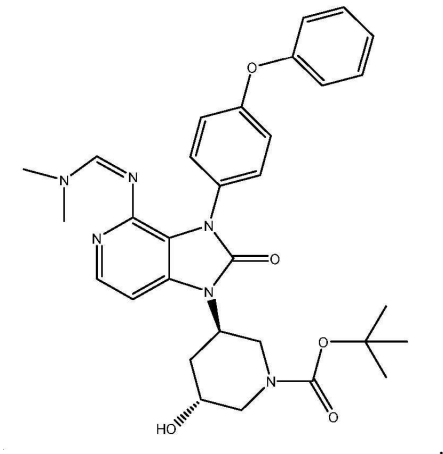
를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

산-기반 탈보호에 의해 화학식 VII의 화합물로부터 화학식 VIb의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

[화학식 VII]

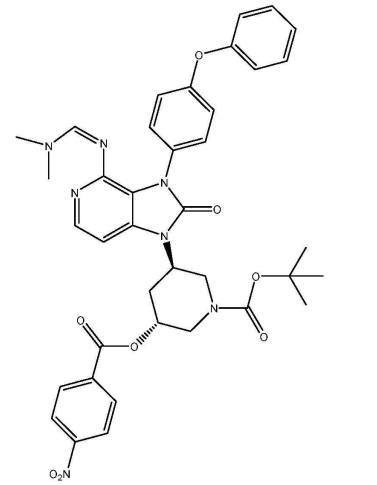


청구항 27

제26항에 있어서,

염기를 사용하는 탈보호에 의해 화학식 VIII의 화합물로부터 화학식 VII의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

[화학식 VIII]

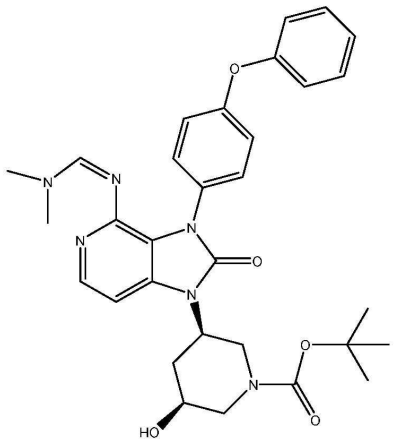


청구항 28

제27항에 있어서,

트리페닐포스핀 및 아조디카복실레이트와 함께 화학식 IX의 화합물로부터 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

[화학식 IX]



.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 아조디카복실레이트는 디에틸 아조디카복실레이트 및 디이소프로필 아조디카복실레이트로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

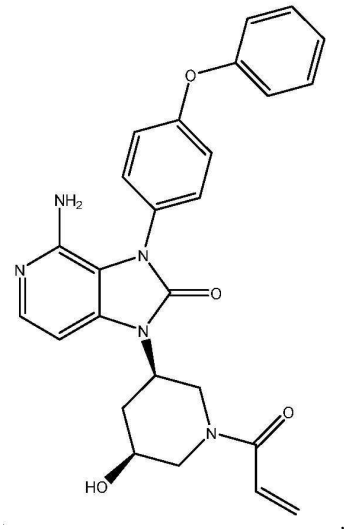
제29항에 있어서,

상기 아조디카복실레이트는 디이소프로필 아조디카복실레이트인, 방법.

청구항 31

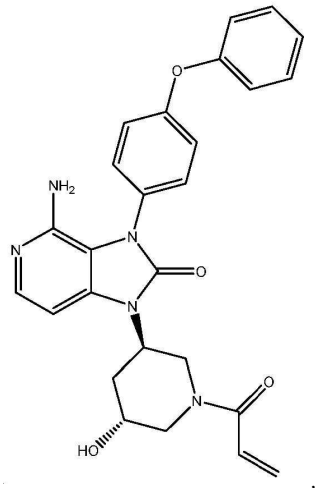
유효량의 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 자가 면역 장애의 치료 방법:

[화학식 Ia]



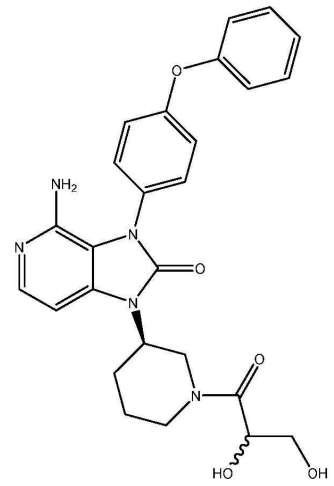
,

[화학식 Ib]



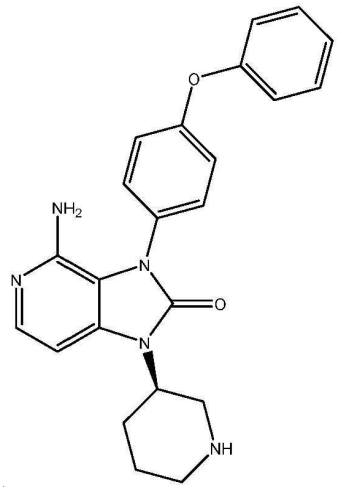
,

[화학식 II]



, 및

[화학식 III]



.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 자가 면역 장애는 루푸스, 심상성 천포창, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 안구 건조증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 자가 면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 다발혈관염을 동반한 육아종증, 및 류

마티스 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

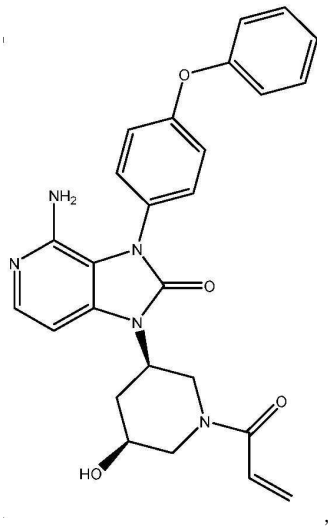
제31항에 있어서,

상기 자가 면역 장애는 루푸스 또는 류마티스 관절염인, 방법.

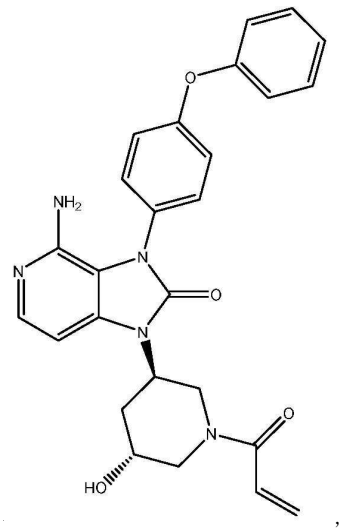
청구항 34

자가 면역 장애를 치료하는 데 있어서, 유효량의 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는, 조성물:

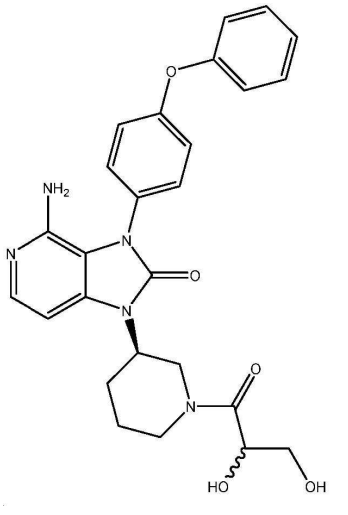
[화학식 Ia]



[화학식 Ib]

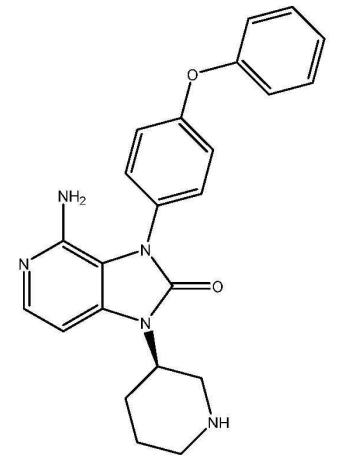


[화학식 II]



, 및

[화학식 III]



.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 자가 면역 장애는 루푸스, 심상성 천포창, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 안구 건조증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 자가 면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 다발혈관염을 동반한 육아종증, 및 류마티스 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서,

상기 자가 면역 장애는 루푸스 또는 류마티스 관절염인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2020년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/130,010호 및 2021년 9월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/245,288호의 우선권을 주장한다.

[0002] 본 개시내용은 작용제 및 길항제로서 사용하기 위한 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 변이체 또는 유도체, 및 이의 염에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 약제학적 조성물, 제조 방법 및 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 소분자 약물은 광범위한 질병 및 병태에서 그 유용성이 발견되었다. 일부는 생물학적 반응을 차단하거나 약화시킴으로써 길항제로서 작용한다. 일부는 생물학적 반응을 활성화시킴으로써 작용제로서 작용한다. 나머지는 둘 모두로서 기능할 수 있다.

[0004] 많은 소분자 약물이 알려져 있지만, 신규하고 다양한 치료제에 대한 필요성이 존재한다. 예를 들어, 국립 보완통합 의학 센터에 따르면, 미국의 약 400,000명의 사람들을 포함하여 전 세계적으로 약 250만 명의 사람들이 다발성 경화증("MS")을 앓고 있다. MS의 치료에 이용가능한 몇몇 약물들이 존재하지만, 모든 사람들이 그러한 이용가능한 약에 잘 반응하지 않는다. 필요성이 존재하는 질병 또는 병태의 다른 예에는 루푸스, 심상성 천포창, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 안구 건조증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 자가 면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 다발혈관염을 동반한 육아종증, 또는 류마티스 관절염과 같은 자가 면역 장애가 포함된다.

[0005] 본 개시내용은 티로신 키나아제 저해제, 특히 브루톤(Bruton) 티로신 키나아제("BTK") 저해제이며, 따라서 암, 자가 면역, 염증 및 혈전 색전성 질환과 같은 질병의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 또한, 그러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 그러한 화합물의 제조 방법이 제공된다.

[0006] BTK, 즉 Tec 패밀리 비-수용체 티로신 키나아제의 구성원은 B-세포 수용체의 하류에서 B 세포 신호 전달에 필수적이다. 이는 B 세포, 및 단핵구, 대식세포 및 비만 세포와 같은 다른 조혈 세포에서 발현된다. 이는 B 세포 레퍼토리를 유지하는 B 세포 기능의 다양한 측면에서 기능한다(문헌[Gauld S. B. *et al.*, B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. Science, 296:1641-2. 2002] 참조). B 세포는 류마티스 관절염(문헌[Perosa F., *et al.*, CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med.* 267:260-77. 2010] 및 문헌[DÖrner T, *et al*. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther.* 125:464-75. 2010] 및 문헌[Honigberg, L., *et. al.*, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen-induced arthritis. *Clin. Immunol*. 127 S1:S111. 2008] 참조) 및 다른 자가 면역 질환, 예컨대 전신성 홍반성 루푸스 및 암(문헌[Shlomchik M. J., *et. al.,* The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med.* 180:1295-1306. 1994]; 문헌[Honigberg L. A., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:13075-80. 2010]; 및 문헌[Mina-Osorio P, *et al.*, Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB x NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Arthritis Rheum.* 65: 2380-91. 2013] 참조)에서 중요한 역할을 한다.

[0007] 또한, BTK 저해제가 알러지 질환을 치료할 가능성이 존재한다(문헌[Honigberg, L., *et. al.*, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol*. 127 S1:S111. 2008]). 비가역적 저해제가 마우스에서 IgE 항원 복합체에 의해 유도된 수동 피부 아나필락시스(PCA)를 억제한다는 것이 언급되어 있다. 이러한 발견은 BTK-돌연변이 비만 세포 및 녹아웃 마우스를 사용하여 언급된 것과 일치하며, BTK 저해제가 기도의 IgE-의존성 알러지 질환인 천식 치료에 유용할 수 있음을 시사한다.

[0008] 따라서, BTK를 저해하는 화합물은 자가 면역 질환, 염증 질환 및 암과 같은 질환의 치료에 유용할 것이다.

[0009] 놀랍게도, 특정 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 유도체는 상기 열거된 것들을 포함한 다수의 질병 및 장애에 관여하는 다수의 수용체에 대해 작용제, 길항제 또는 둘 다로서 작용하는 것으로 발견되었다.

발명의 내용

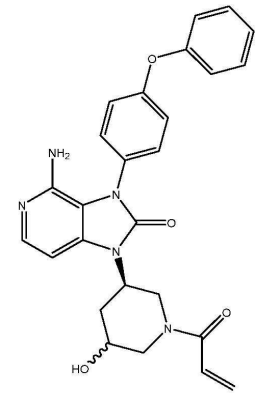
해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0010] 특정 실시형태에서, 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 유도체 및 이의 염이 본원에 기재된다.

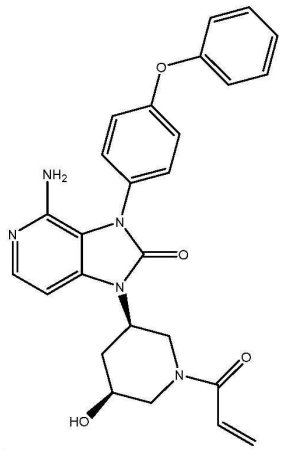
[0011] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이 본원에 개시된다:

[0012] [화학식 I]

[0013] 
.

[0014] 일 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염이 본원에 개시된다:

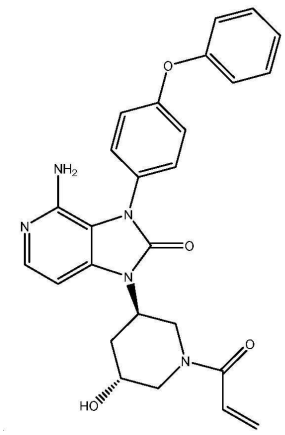
[0015] [화학식 Ia]

[0016] 
.

[0017] 다른 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다.

[0018] 다른 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염이 본원에 개시되며

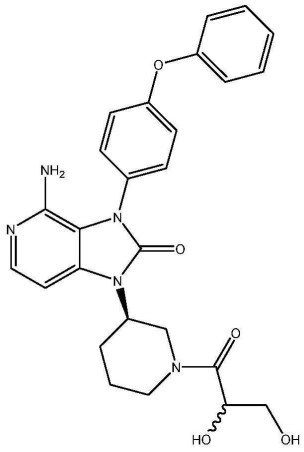
[0019] [화학식 Ib]

[0020] 
,

[0021] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다.

[0022] 추가의 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염이 본원에 개시되며

[0023] [화학식 II]

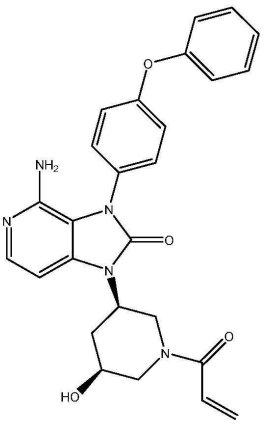


[0024] ,

[0025] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 99.6% 순수하다.

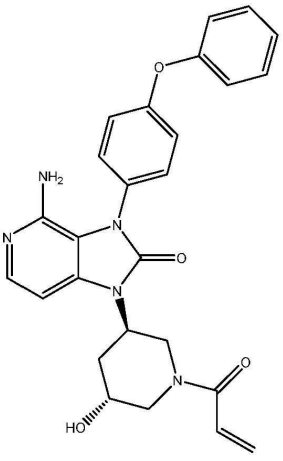
[0026] 다른 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이 본원에 개시된다:

[0027] [화학식 Ia]



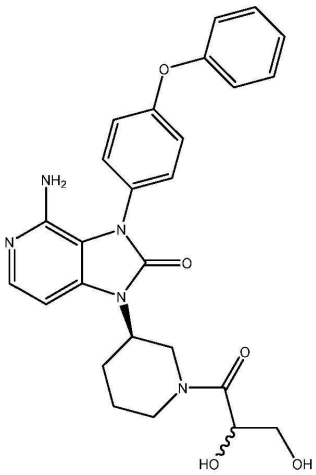
[0028] ,

[0029] [화학식 Ib]



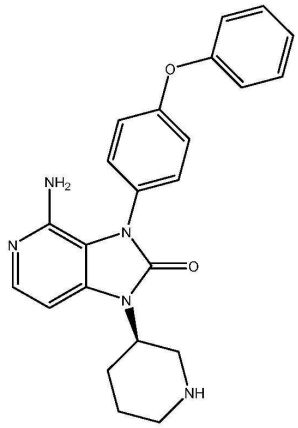
[0030] ,

[0031] [화학식 II]



[0032] , 및

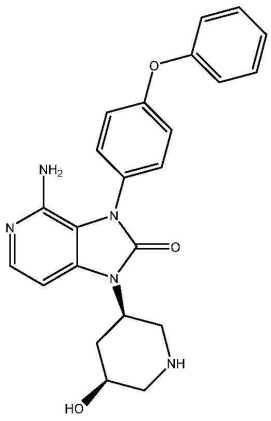
[0033] [화학식 III]



[0034] .

[0035] 추가의 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이 방법은 화학식 VIa의 화합물

[0036] [화학식 VIa]

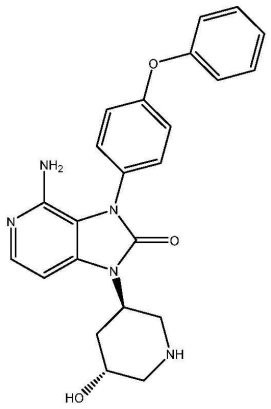


[0037]

[0038] 을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함한다.

[0039] 추가의 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이 방법은 화학식 VIb의 화합물

[0040] [화학식 VIb]



[0041]

[0042] 을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함한다.

[0043] 추가의 목적 및 장점은 후속되는 설명에 부분적으로 기재될 것이고, 부분적으로 상기 설명을 통해 이해되거나, 실시에 의해 습득될 수 있다. 목적 및 장점은 첨부된 청구범위에서 특히 언급된 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다.

[0044] 상기 발명의 내용 및 하기의 상세한 설명 모두는 단지 예시적이고 설명적인 것일 뿐이며, 청구범위를 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] **I. 정의**

[0046] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 다음의 용어는 본 개시내용의 목적을 위해 정의되며 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0047] "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 담체 또는 부형제를 의미하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 1종 이상의 그러한 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0048] 질병을 "치료하는" 또는 질병의 "치료"는 하기를 포함한다:

[0049] (1) 질병에 노출되거나 취약할 수 있지만 아직 질병의 증상이 나타나거나 이를 경험하지는 않은 환자, 예를 들어 인간 환자에서 질병을 예방하는 것, 예를 들어, 질병의 임상적 증상이 발생하지 않도록 하는 것;

[0050] (2) 질병의 저해, 예를 들어 질병 또는 이의 임상 증상의 발생을 저지 또는 감소시키는 것; 또는

[0051] (3) 질병의 완화, 예를 들어 질병 또는 이의 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것.

[0052] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 사례 또는 상황이 발생할 필요는 없지만 발생할 수 있으며 이 설명이 사례 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다.

[0053] "치료 유효량"은 질병을 치료하기 위해 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여될 때 그러한 질병의 치료에 영향을 미치기에 충분한 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 유도체 또는 이의 염의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질병 및 이의 중증도, 및 치료될 환자, 예를 들어 인간 환자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0054] "약 X% 순수한" 또는 "약 X%의 순도"(여기서, "X"는 수치임)는 언급된 화합물이 전체 피크 면적 중 HPLC(254 nm에서 UV에 의해 검출됨)를 통한 면적에 의해 결정될 때 약 X%로 존재함을 의미한다.

[0055] 본 교시를 상세하게 기재하기 전에, 본 개시내용은 구체적 조성물 또는 방법 단계로 제한되지 않으며, 그 자체가 달라질 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 명백히 달리 지시되지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 주지되어야 한다. 따라서, 예를 들어,

"컨쥬게이트"에 대한 언급은 복수의 컨쥬게이트를 포함하고, "세포"에 대한 언급은 복수의 세포를 포함하는 것 등이다.

[0056] 수치 범위는 범위를 한정하는 수치를 포함한다. 측정된 및 측정 가능한 값은 측정과 관련된 유효 숫자 및 오차를 고려하여 근삿값인 것으로 이해된다. 또한, "포함하다(comprise)", "포함한다(comprises)", "포함하는(comprising)", "함유하다(contain)", "함유한다(contains)", "함유하는(containing)", "포함되다(include)", "포함된다(includes)" 및 "포함되는(including)"의 사용은 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 상기 일반적 설명과 상세한 설명은 둘 다 단지 예시 및 설명이며, 교시를 제한하는 것이 아님이 이해되어야 한다.

[0057] 구체적으로 언급되지 않는 한, 다양한 성분을 "포함하는" 것으로 인용하는 본 명세서의 실시형태는 또한 인용된 성분으로 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진"으로 간주되며; 다양한 성분"으로 이루어진"으로 인용된 본 명세서의 실시형태는 또한 인용된 성분을 "포함하는" 또는 "이들로 본질적으로 이루어진"으로 간주되며; 다양한 성분"으로 본질적으로 이루어진"으로 인용된 본 명세서의 실시형태는 또한 인용된 성분"으로 이루어진" 또는 "이들을 포함하는" 것으로 간주된다(이런 상호 호환성은 청구범위에서의 이들 용어의 사용에는 적용되지 않는다).

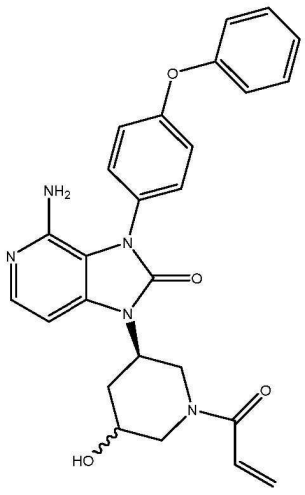
[0058] "또는"은 문맥에서 다른 것을 요구하지 않는 한, 포괄적인 의미로, 즉 "및/또는"과 동등하게 사용된다.

[0059] **II. 화합물**

[0060] 일 양태에서, 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 유도체 및 이의 염인 화합물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 50% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 55% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 60% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 65% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 70% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 75% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 80% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 85% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 99% 순수하다.

[0061] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이 본원에 제공된다:

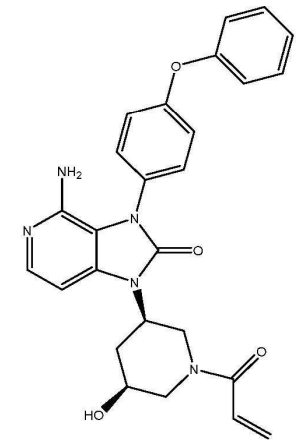
[0062] [화학식 I]

[0063] 

.

[0064] 일 양태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염이 본원에 제공된다:

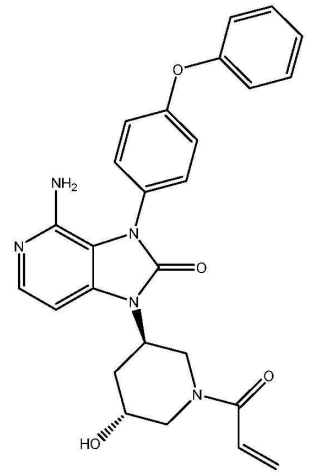
[0065] [화학식 Ia]

[0066] 
.

[0067] 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

[0068] 일 양태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염이 본원에 제공되며

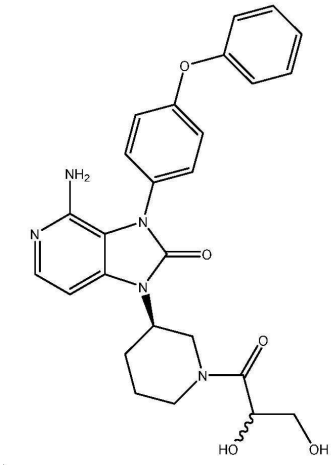
[0069] [화학식 Ib]

[0070] 
,

[0071] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

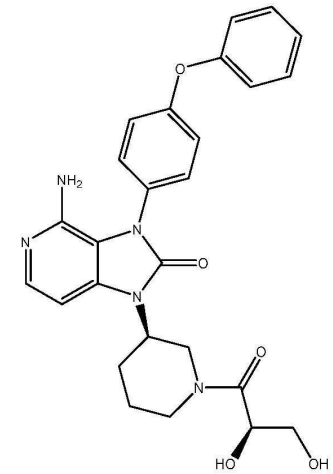
[0072] 일 양태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염이 본원에 제공되며

[0073] [화학식 II]

[0074] 
,

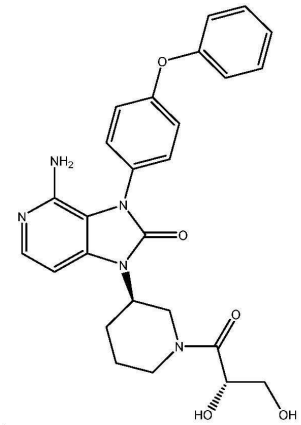
[0075] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 99.6% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물은

[0076] [화학식 IIa]

[0077] 

[0078] 또는 이의 염이고, 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 경우, 화합물은

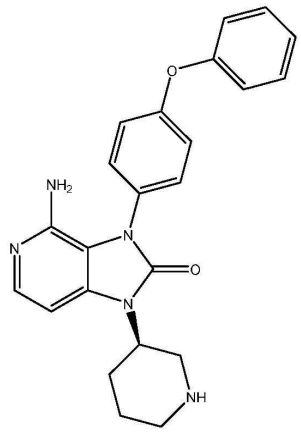
[0079] [화학식 IIb]

[0080] 

[0081] 또는 이의 염이고, 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다.

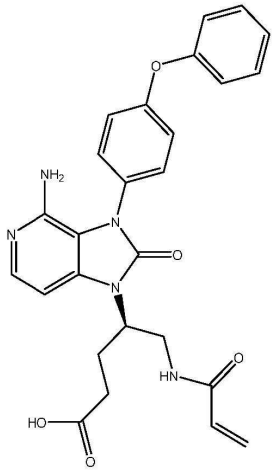
[0082] 일 양태에서, 본 개시내용은 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0083] [화학식 III]



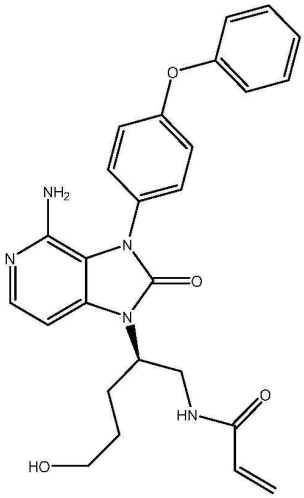
[0084] ,

[0085] [화학식 IV]



[0086] ,

[0087] [화학식 V]



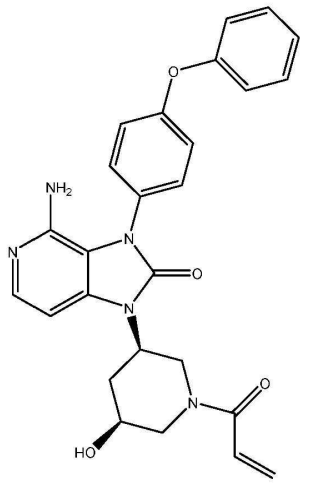
[0088] .

[0089] **III. 조성물**

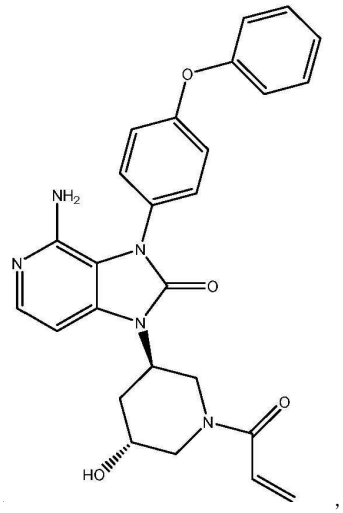
[0090] 일 양태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 변이체 또는 유도체 또는 이의 염인 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 이러한 화합물은 본 발명에 의해 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c] 피리딘-2(3H)-온의 *생체내* 대사산물로서 발견되었다.

[0091] 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:

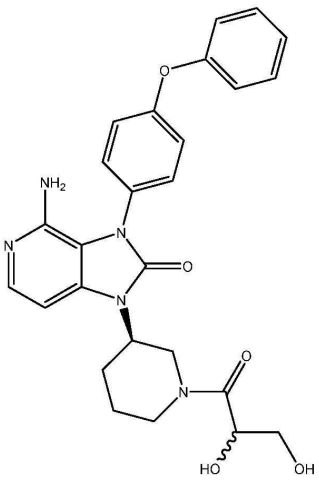
[0092] [화학식 Ia]

[0093] 
,

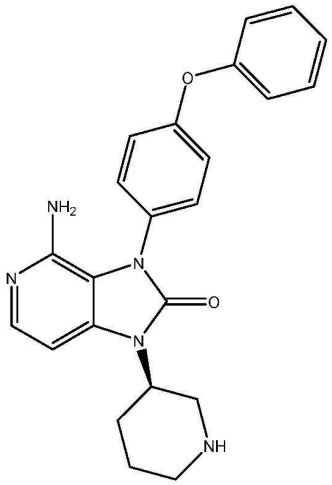
[0094] [화학식 Ib]

[0095] 
,

[0096] [화학식 II]

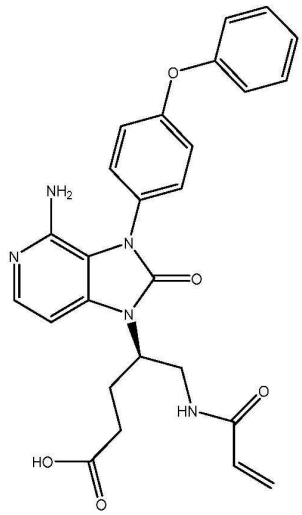
[0097] 
,

[0098] [화학식 III]



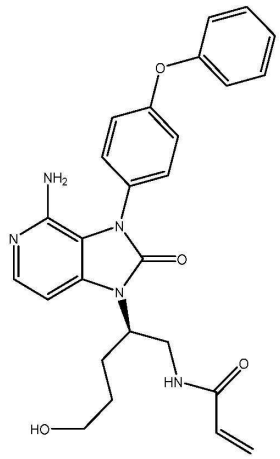
[0099] ,

[0100] [화학식 IV]



[0101] , 및

[0102] [화학식 V]

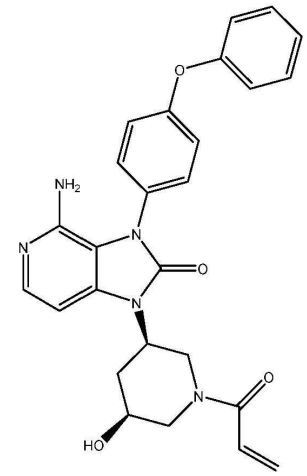


[0103] .

[0104] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염은 유효량으로 존재한다.

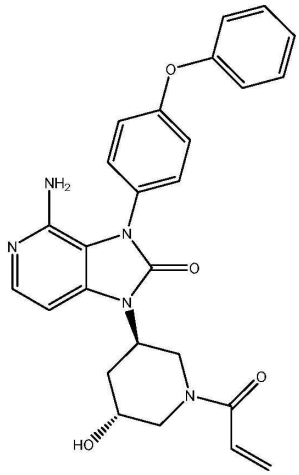
[0105] 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:

[0106] [화학식 Ia]



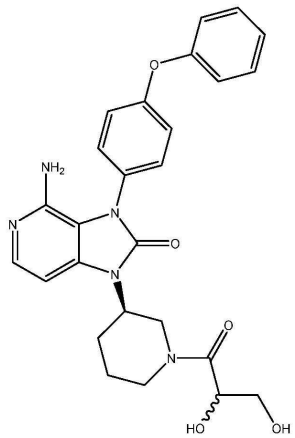
[0107] ,

[0108] [화학식 Ib]



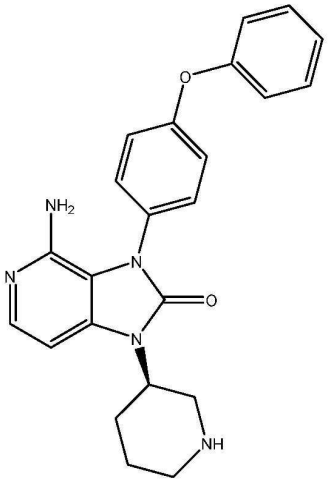
[0109] ,

[0110] [화학식 II]



[0111] , 및

[0112] [화학식 III]



[0113] .

[0114] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염은 유효량으로 존재한다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 적어도 약 98% 순수하다.

[0115] 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 적어도 약 99% 순수하다.

[0116] 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 구강, 협측, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태, 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0117] 본원에 기재된 화합물은 활성 성분으로서의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합함으로써 조성물, 예컨대 약제학적 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예에는 다음이 포함된다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80(즉, Tween 80); 분말 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 좌약 베이스, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-없는 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카보네이트 또는 폴리무수물; 및 약제학적 조성물에 사용되는 다른 비-독성 양립성 물질. 약제학적 조성물은 공지된 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제형은, 예를 들어 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)]에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0118] 습윤제, 유화제, 및 활택제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 착향제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0119] 약제학적으로 허용가능한 산화방지제의 예에는 수용성 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타아황산수소나트륨, 아황산나트륨 등; 유용성 산화방지제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔(BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레에이트, 알파-토코페롤 등; 및 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등이 포함된다.

[0120] 경구 투여에 적합한 본 개시내용의 조성물은 캡슐, 카세제(cachet), 환제, 정제, 로젠지(향을 가미한 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용), 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘릭서 또는 시럽으로서, 또는 파스틸(비활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아를 사용)로서, 또는 구강 세정액 등으로서 존재할 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 개시내용의 화합물을 함유한다. 본 개시내용의 화합물은 또한 볼루스, 연질약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0121] 경구 투여를 위한 본 개시내용의 고체 투약 형태(캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은

하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 또는 규산; 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 또는 아카시아; 보습제, 예컨대 글리세롤; 붕해제, 예컨대, 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; 용액 지연제, 예컨대 파라핀; 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; 습윤제, 예컨대 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트 및 비-이온성 계면활성제; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 활택제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-쉘 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

[0122] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 활택제, 비활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카복시메틸 셀룰로오스), 표면 활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 분말 화합물의 혼합물이 비활성 액체 희석제로 습윤화되는 적합한 기계에서 제조될 수 있다.

[0123] 본 개시내용의 약제학적 조성물의 정제, 및 다른 고체 투약 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 과립은 선택적으로 분할선이 새겨질 수 있거나, 장용 코팅 및 약제학적 제형 분야에서 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘과 함께 제조될 수 있다. 이들은 또한 원하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 또는 미소구체를 제공하기 위해, 예를 들어 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 활성 성분의 느린 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 빠른 방출을 위해 제형화, 예를 들어 동결 건조될 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아 함유 필터를 통한 여과에 의해 멸균되거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을 또는 이를 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 상기 부형제 중 하나 이상과 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0124] 본 개시내용의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분 외에도, 액체 투약 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 비활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0125] 비활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 보조제(adjuvant), 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 착향제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0126] 현탁액은 활성 화합물 외에도, 현탁제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거캔스 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

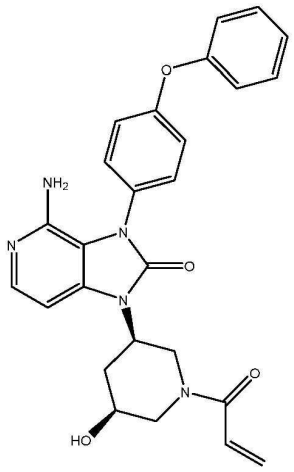
[0127] **IV. 치료 방법**

[0128] 일 양태에서, 유효량의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 유도체 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 다른 양태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 유도체 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0129] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 방법이다.

[0130] 일 양태에서, 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다:

[0131] [화학식 Ia]



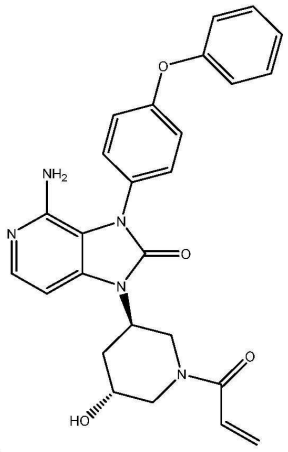
[0132] .

[0133] 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

[0134] 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 방법이다.

[0135] 일 양태에서, 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공되며

[0136] [화학식 Ib]



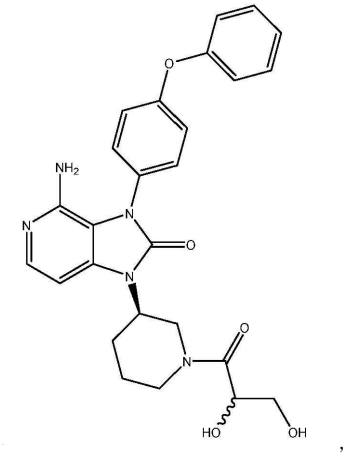
[0137] ,

[0138] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

[0139] 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 것이다.

[0140] 일 양태에서, 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공되며

[0141] [화학식 II]

[0142] 

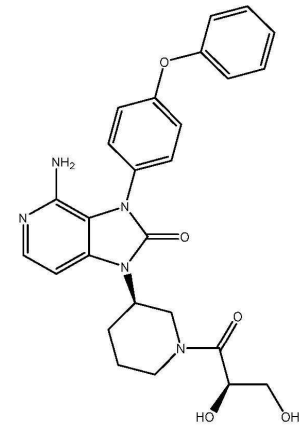
,

[0143] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 99.6% 순수하다.

[0144] 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 것이다.

[0145] 일부 실시형태에서, 화합물은

[0146] [화학식 IIa]

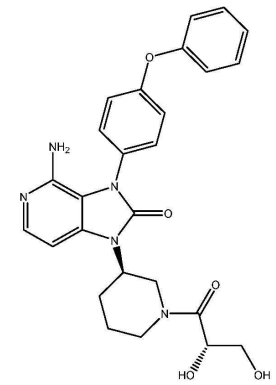
[0147] 

[0148] 또는 이의 염이고, 상기 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다.

[0149] 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 것이다.

[0150] 일부 경우, 화합물은

[0151] [화학식 IIb]



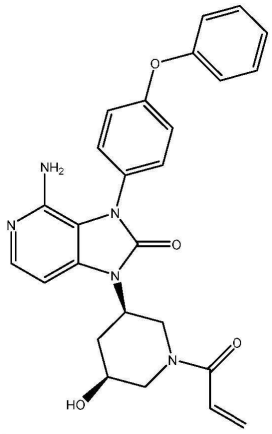
[0152]

[0153] 또는 이의 염이고, 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다.

[0154] 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 것이다.

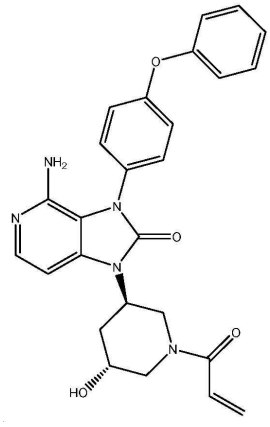
[0155] 일 양태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다:

[0156] [화학식 Ia]



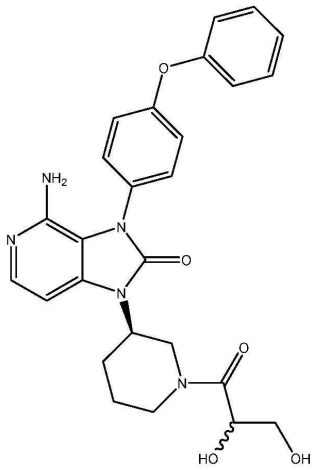
[0157] ,

[0158] [화학식 Ib]



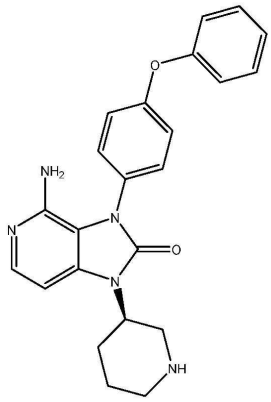
[0159] ,

[0160] [화학식 II]



[0161] , 및

[0162] [화학식 III]



[0163] .

[0164] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염은 유효량으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

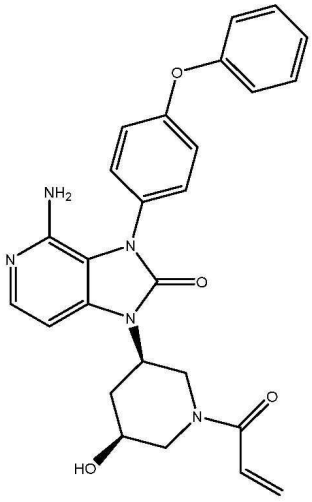
[0165] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 II 및 화학식 III으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 MS를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 II 및 화학식 III으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하는 방법이다.

[0166] 일 양태에서, 유효량의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 유도체 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물이 본원에 제공된다. 다른 양태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 유도체 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물이 본원에 제공된다.

[0167] 일부 실시형태에서, 의약은 MS를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 의약은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위한 것이다.

[0168] 일 양태에서, 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물이 본원에 제공된다:

[0169] [화학식 Ia]

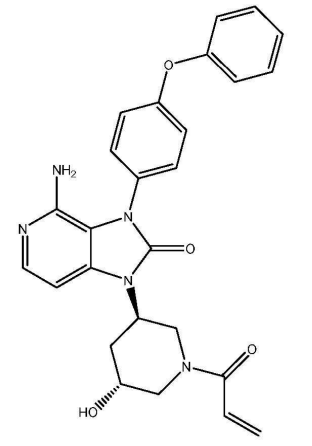
[0170] 
.

[0171] 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

[0172] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 MS를 치료하기 위해 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위해 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0173] 일 양태에서, 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물이 본원에 제공되며

[0174] [화학식 Ib]

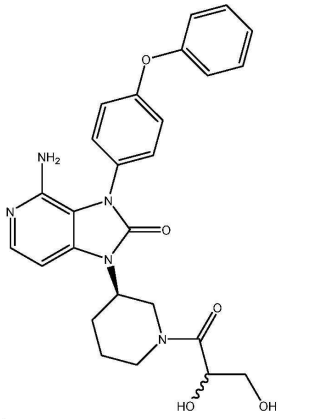
[0175] 
,

[0176] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

[0177] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 MS를 치료하기 위해 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위해 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0178] 일 양태에서, 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물이 본원에 제공되며

[0179] [화학식 II]

[0180] 

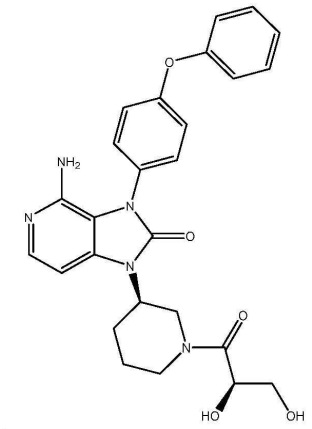
,

[0181] 상기 화합물 또는 이의 염은 약 99.6% 순수하다.

[0182] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 MS를 치료하기 위해 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위해 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0183] 일부 실시형태에서, 화합물은

[0184] [화학식 IIa]

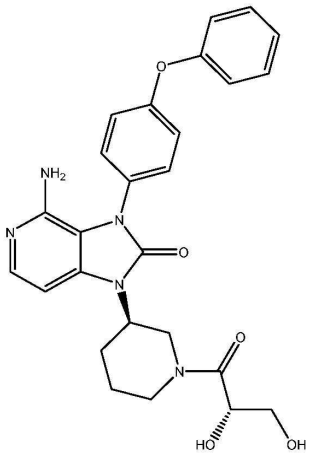
[0185] 

[0186] 또는 이의 염이고, 상기 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다.

[0187] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 MS를 치료하기 위해 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위해 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0188] 일부 경우, 화합물은

[0189] [화학식 IIb]



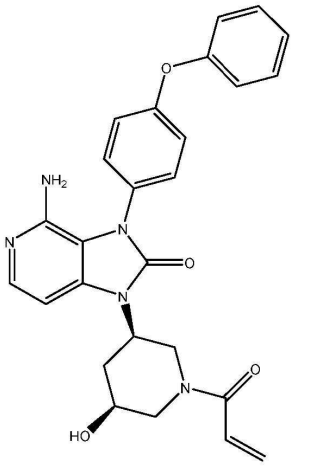
[0190]

[0191] 또는 이의 염이고, 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다.

[0192] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 MS를 치료하기 위해 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위해 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

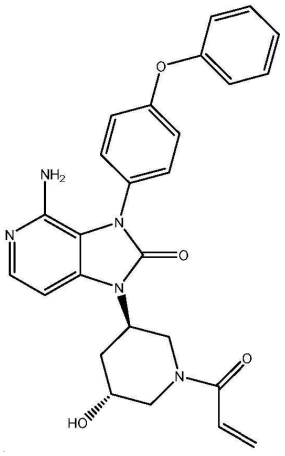
[0193] 일 양태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물이 본원에 제공된다:

[0194] [화학식 Ia]

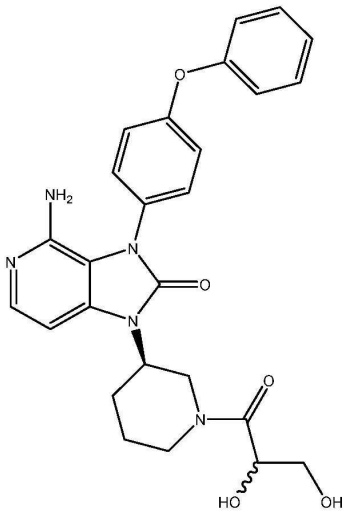


[0195] ,

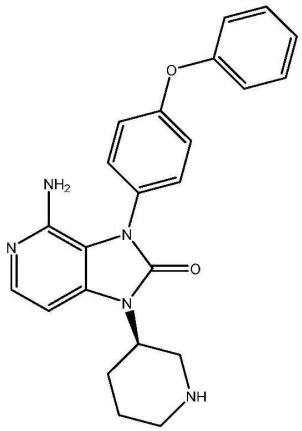
[0196] [화학식 Ib]

[0197]  ,

[0198] [화학식 II]

[0199]  , 및

[0200] [화학식 III]

[0201]  .

[0202] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염은 유효량으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 90% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 95% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 98% 순수하다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 이의 염은 약 99% 순수하다.

[0203] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 II 및 화학식 III으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 MS를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유효량의 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 II 및 화학식 III으로부터 선택되는 적어도

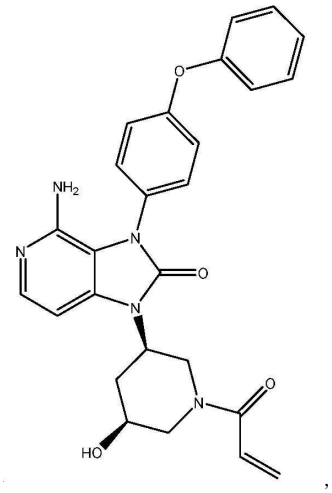
하나의 화합물 및/또는 이의 염을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용되는 조성물은 자가 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염 및 루푸스를 치료하기 위한 것이다.

[0204] **V. 합성 방법**

[0205] 일 양태에서, 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 유도체 또는 이의 염을 합성하고 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0206] 일 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본원에 제공되며

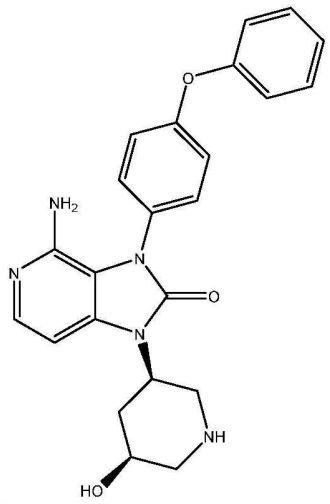
[0207] [화학식 Ia]

[0208] 

,

[0209] 상기 방법은 화학식 VIa의 화합물

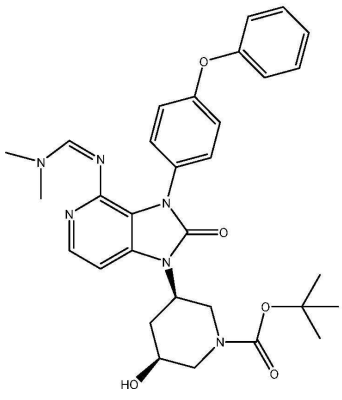
[0210] [화학식 VIa]

[0211] 

[0212] 을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함한다.

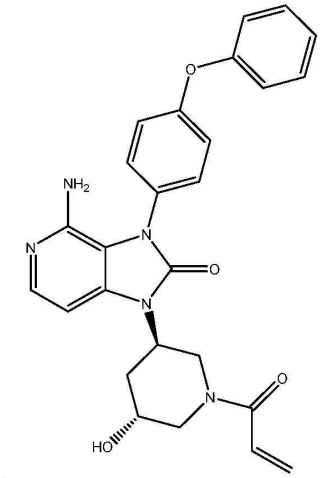
[0213] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 산-기반 탈보호에 의해 화학식 IX의 화합물로부터 화학식 VIa의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함한다:

[0214] [화학식 IX]

[0215] .

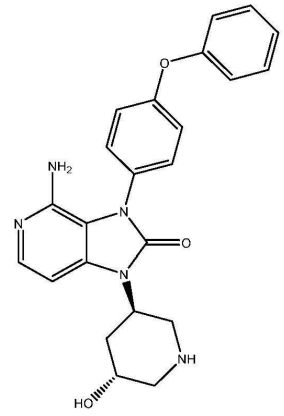
[0216] 일 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본원에 제공되며

[0217] [화학식 Ib]

[0218] ,

[0219] 상기 방법은 화학식 VIb의 화합물

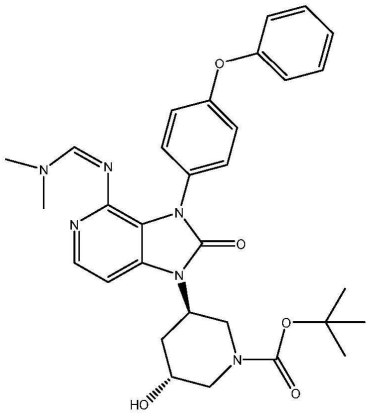
[0220] [화학식 VIb]

[0221] 

[0222] 을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함한다.

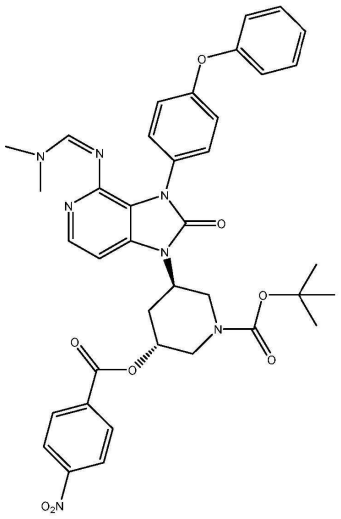
[0223] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 산-기반 탈보호에 의해 화학식 VII의 화합물로부터 화학식 VIb의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함한다:

[0224] [화학식 VII]

[0225] 

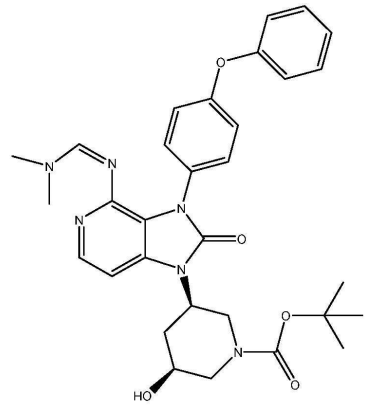
[0226] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 염기를 사용하는 탈보호에 의해 화학식 VIII의 화합물로부터 화학식 VII의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함한다:

[0227] [화학식 VIII]

[0228] 

[0229] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 트리페닐포스핀 및 아조디카복실레이트와 함께 화학식 IX의 화합물로부터 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함한다:

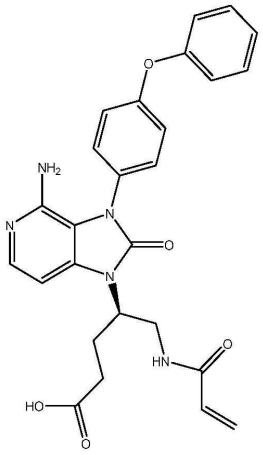
[0230] [화학식 IX]

[0231] 

[0232] 일부 실시형태에서, 아조디카복실레이트는 디에틸 아조디카복실레이트 및 디이소프로필 아조디카복실레이트로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 아조디카복실레이트는 디이소프로필 아조디카복실레이트이다.

[0233] 일 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본원에 제공되며

[0234] [화학식 IV]



[0235] ,

[0236] 상기 방법은 (4R)-5-아미노-4-[4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]펜탄산과 아크릴로일 클로라이드를 반응시키는 단계를 포함한다.

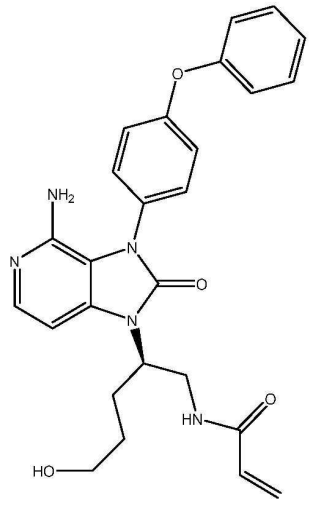
[0237] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 산 탈보호에 의해 (4R)-4-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(tert-부톡시카보닐아미노)펜탄산으로부터 (4R)-5-아미노-4-[4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]펜탄산 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0238] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 염기의 존재 하에 개환에 의해 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트로부터 (4R)-4-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(tert-부톡시카보닐아미노)펜탄산 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0239] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 매개체 및 전해질을 이용하는 전기화학 반응에 의해 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트로부터 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 매개체는 퀴누클레이딘이다. 추가 실시형태에서, 전해질은 테트라메틸암모늄 테트라플루오로보레이트이다.

[0240] 일 실시형태에서, 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본원에 제공되며

[0241] [화학식 V]



[0242] ,

[0243] 상기 방법은 4-아미노-1-[(1R)-1-(아미노메틸)-4-히드록시-부틸]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온

을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함한다.

[0244] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 산 탈보호에 의해 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[1-[(1R)-1-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-히드록시-부틸]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]카바메이트로부터 4-아미노-1-[(1R)-1-(아미노메틸)-4-히드록시-부틸]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0245] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 염기의 존재 하에 개환에 의해 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트로부터 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[1-[(1R)-1-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-히드록시-부틸]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]카바메이트 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0246] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 매개체 및 전해질을 이용하는 전기화학 반응에 의해 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트로부터 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 매개체는 퀴누클레이딘이다. 추가 실시형태에서, 전해질은 테트라메틸암모늄 테트라플루오로보레이트이다.

[0247] [표 1]

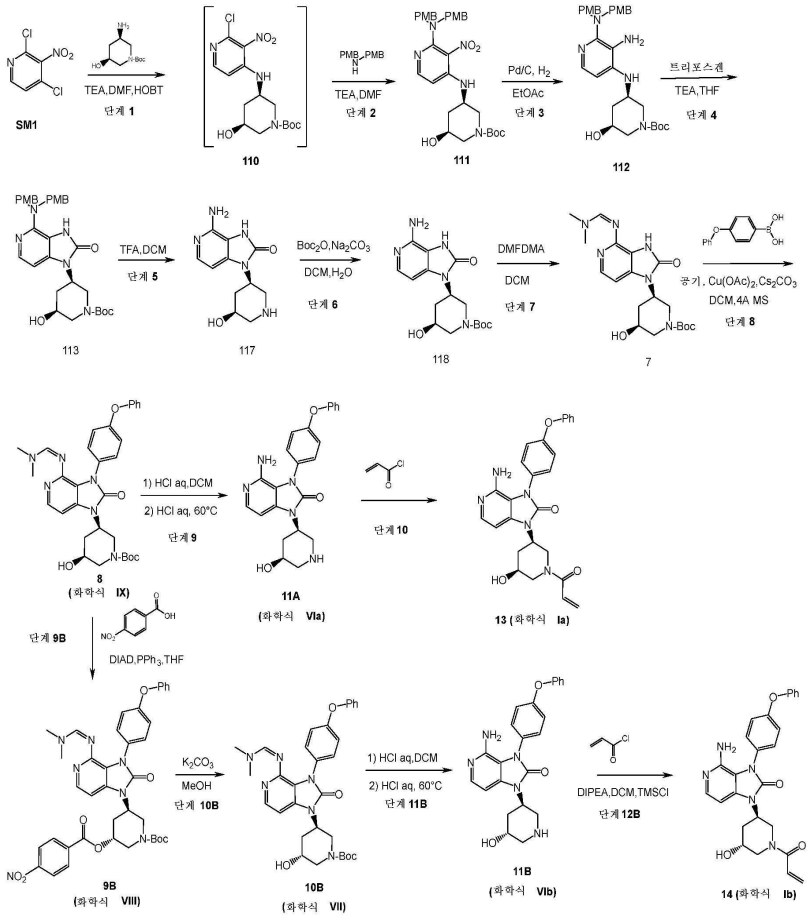
하기 실시예 및 본원의 다른 곳에서 사용되는 약어 및 명칭에는 다음이 포함된다:

약어	정의
AcOEt 및 EtOAc	에틸 아세테이트
ATP	아데노신 트리포스페이트
Boc	t-부틸옥시카보닐 보호기
BTK	브루톤의 티로신 키나아제
DCM	디클로로메탄
DIAD	디이소프로필 아조디카복실레이트
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMF	N,N-디메틸포름아마이드
DMF DMA	N,N-디메틸포름아마이드 디메틸 아세탈
DMSO	디메틸 설폭사이드
HFIP	1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
HOBt	히드록시벤조트리아졸
MeOH	메탄올
MS	분자체
MTBE	메틸 t-부틸 에테르
PMB	p-메톡시벤질 보호기
SGC	실리카 겔 크로마토그래피
tBuOH	t-부틸 알코올
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피

[0248]

[0249] **실시예**

[0250] **실시예 1. 4-아미노-1-[(3R,5S)-5-히드록시-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 및 4-아미노-1-[(3R,5R)-5-히드록시-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 합성**



[0251]

[0252] 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물을 상기 반응식(각각 화합물 **13** 및 **14**로 지칭됨)에 나타낸 바와 같이 그리고 하기에서 보다 상세하게 기재되는 바와 같이 합성하였다.

[0253] 단계 1: 질소 대기 하에 반응기에 DMF(21.5 mL)를 충전하였다. 2,4-디클로로 3 니트로피리딘(**SM1**)(4.3 g, 22.28 mmol, 1.0 eq)을 20±5℃에서 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 트리에틸아민(4.75 mL, 33.81 mmol, 1.5 eq)을 첨가하고, 혼합물을 0±5℃까지 냉각시켰다. HOBt(301 mg, 2.23 mmol, 0.1 eq)를 첨가한 후, DMF(64.5 mL) 중 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트(4.8 g, 22.28 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하였다. 시약을 첨가하는 동안, 온도를 -10℃ 내지 0℃에서 유지하였다. 반응 혼합물을 0±5℃에서 2시간 동안 교반한 후, 20±5℃에서 4시간 동안 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 tert-부틸 (3R,5S)-3-[[2-(벤조트리아졸-1-일옥시)-3-니트로-4-피리딜]아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트(**110**)의 형성을 검사하였다.

[0254] 단계 2: 트리에틸아민(4.75 mL, 33.81 mmol, 1.5 eq) 및 1-(4-메톡시페닐)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]메탄아민(5.7 g, 22.28 mmol, 1.0 eq)을 충전함으로써 다음 단계를 한 포트에서 즉시 수행하였다. 반응 용액을 40 내지 45℃까지 가온시키고, 62시간 동안 이 온도에서 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 1% 미만의 중간체가 남아있는지를 검사하였다. 10 내지 20℃까지 냉각시킨 후, EtOAc(129 mL) 및 물(129 mL)을 상기 용액에 첨가하고, 이를 10 내지 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 $CaCl_2$(5%, 43 mL x 5)로 세척하였다. 유기 상을 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 EtOAc 용액 중 tert-부틸 (3R,5S)-3-[[2-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노] -3-니트로-4-피리딜]아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트(**111**)(갈색 용액)(94.3% 순도)를 제공하였고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0255] 단계 3: Tert-부틸 (3R,5S)-3-[[2-[비스[(4-메톡시페닐)메틸] 아미노]-3-니트로-4-피리딜]아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트(**111**)(14.7 g, 24.76 mmol, 1 eq)(이론적 수량)를 AcOEt(73.5 mL)에 용해시키고, 반응기에 충전하였다. 반응기를 진공 하에 비활성화시키고, 5회에 걸쳐 질소로 충전하고, 습식 10% Pd/C(2.64 g, 20 중량%)를 첨가하고, 반응기를 진공 하에 비활성화시키고, 5회에 걸쳐 질소로 충전한 후, 반응기를 진공 하에 비활성화시키고, 3회에 걸쳐 수소로 충전하였다. 반응 물질을 20±5℃에서 수소 압력 하에 유지시키고, 22시간 동

안 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 출발 물질의 소멸을 검사하였다. 현탁액을 여과하고, 케이크를 EtOAc(73.5 mL X 5)로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여 황색 폼(foam) 고체로서 tert-부틸 (3R,5S)-3-[[3-아미노-2-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-피리딜]아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(112)** (12 g, 수율 = 87%, 91.1% 순도)를 제공하였다. 이러한 화합물을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0256] 단계 4: 반응기에 THF(60 mL), tert-부틸 (3R,5S)-3-[[2-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-니트로-4-피리딜]아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(112)**(12.0 g, 20.21 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민(4.4 mL, 40.42 mmol, 2.0 eq)을 충전하였다. 용액을 20±5℃에서 10분 교반한 후, 트리포스겐(1.07 mL, 6.46 mmol, 0.32 eq)을 3개의 배치에 첨가하고, 생성된 용액을 20 내지 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 1% 미만의 중간체가 남아있는지를 검사하였다. 용액을 24 mL에서 농축하고, CH_2Cl_2(120 mL) 및 수성 $NaHCO_3$(60 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 40℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하고, 이를 SGC(CH_2Cl_2/MeOH=30/1)에 의해 정제하여 폼 고체로서 tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[비스[(4-메톡시페닐)메틸] 아미노]-2-옥소-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(113)**(10 g, 수율 = 74%, 97.1% 순도)를 제공하였다.

[0257] 단계 5: CH_2Cl_2(70 mL) 중 tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-옥소-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(113)**(10.0 g, 16.95 mmol, 1.0 eq)의 용액을 20±5℃에서 10분 교반한 후, 5±5℃까지 냉각시키고; 온도가 ≤10℃로 유지되도록 TFA(10 mL)를 서서히 첨가하였다. 반응 용액을 5±5℃에서 30분 동안 교반하고, 40±5℃까지 가온시킨 후, 14시간 동안 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 출발 물질이 ≤1.0%인지를 검사하였다. 반응 물질을 15 내지 25℃까지 냉각시켰다. 수성 $NaCO_3$에 의해 pH를 9 내지 10으로 조정하였다. 4-아미노-1-[(3R,5S)-5-히드록시-3-피페리딜]-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온**(117)**을 함유하는 수성 상을 분리하고, 다음 단계에서 바로 사용되도록 유지하였다.

[0258] 단계 6: 5±5℃까지 냉각된 4-아미노-1-[(3R,5S)-5-히드록시-3-피페리딜]-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온**(117)**을 함유하는 수용액에 5 ± 5℃에서 CH_2Cl_2(40 mL), 및 CH_2Cl_2(10 mL) 중 Boc_2O(3.7 g, 16.95 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하였다. 용액을 15 내지 25℃까지 가온시키고, 20 내지 25℃에서 42시간 동안 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 출발 물질이 ≤3.0%인지를 검사하였다. 수성 상을 분리하고, CH_2Cl_2(100 mL x 3) 및 THF(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 합치고, 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 순도가 92.2%인(CH_2Cl_2/ THF를 함유함) 5.4 g의 tert-부틸 (3R,5S)-3-(4-아미노-2-옥소-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(118)**를 고체로서 제공하였다.

[0259] 단계 7: 반응기에 CH_2Cl_2(21.6 mL) 및 tert-부틸 (3R,5S)-3-(4-아미노-2-옥소-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(118)**(5.4 g, 15.45 mmol, 1.0 eq)를 충전하였다. 현탁액을 10분 동안 교반하였다. 20±5℃에서 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸 아세탈(6.1 mL, 46.35 mmol, 3.0 eq)을 첨가한 후, 용액은 투명해졌다. 20±5℃에서 20시간 동안 교반할 때, 고체가 침전되었다. HPLC 분석을 수행하여 출발 물질이 ≤2.0%인지를 검사하였다. MTBE(54 mL)를 첨가하고, 반응 물질을 20±5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하였다. 케이크를 MTBE(21.6 mL)로 세척하고, 8시간 동안 35±5℃에서 진공 하에 건조하여 미색 고체로서 tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(7)**를 제공하였다(4.3 g, 수율 = 83%, 93.4% 순도).

[0260] 단계 8: 20±5℃에서 반응기에 CH_2Cl_2(75 mL), $Cu(OAc)_2$(561.2 mg, 3.09 mmol, 0.5 eq), 2,2'-디피리딜(482 mg, 3.09 mmol, 0.5 eq), Cs_2CO_3(4.02 g, 12.36 mmol, 2.0 eq.), 4Å MS(2.5 g, 1.0 w/w) 및 tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(7)**(2.5 g, 6.18 mmol, 1.0 eq)를 충전하였다. 압축 공기(21% 산소 및 79% 질소)를 20±5℃에서 30분 동안 반응 물질에 버블링하였다. 반응 혼합물에, 4-페녹시페닐보론산(1.98 g, 9.27 mmol, 1.5 eq.)을 15 내지 25℃에서 1.5시간에 걸쳐 4개의 배치에 첨가하였다. 압축 공기(21% 산소 및 79% 질소)를 20±5℃에서 5시간 동안 반응 물질에 버블링하였다. HPLC 분석을 수행하여 출발 물질이 ≤5.0%인지를 검사하였다. 현탁액을 여과하고, 케이크를 CH_2Cl_2(25 mL x 2)로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 조질 생성물을 SGC(CH_2Cl_2/MeOH = 50/1)에 의해 정제하여 순도가 97.5%이고, 수율이 47.2%인 tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-

(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트(화학식 IX의 화합물, 또한 상기에서 **(8)**로 지칭됨)를 고체로서 제공하였다.

[0261] 단계 9: tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(8)**(0.3 g, 0.52 mmol, 1.0 eq.)를 CH_2Cl_2(1.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에, HCl 수용액(3 N, 3 mL)을 20±5℃에서 적가하였다. 용액을 2시간 동안 30 내지 35℃에서 그리고 14시간 동안 60 내지 65℃에서 교반하였다. HPLC 분석을 수행하여 출발 물질이 ≤1.0%인지를 검사하였다. 20 내지 25℃까지 냉각된 용액에, CH_2Cl_2(15 mL) 및 물(45 mL)을 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반한 후, 수성 상을 분리하고, CH_2Cl_2(30 mL)로 추출하고, 수성 Na_2CO_3에 의해 수성 상의 pH를 9 내지 10으로 조정하였다. 수성 상은 분홍색이 되었다. 30분 동안 교반한 후, 유기 상을 추출하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하여 CH_2Cl_2 중의 용액으로 4-아미노-1-[(3R,5S)-5-히드록시-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(화학식 VIa의 화합물, 또한 상기에서 **(11A)**로 지칭됨)(81% 순도)을 제공하였다. 이를 단계 10에서 바로 사용하였다.

[0262] 단계 10: CH_2Cl_2 중 4-아미노-1-[(3R,5S)-5-히드록시-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 **(11A)**(164 mg, 0.39 mmol, 1 eq)의 상기 용액을 0 ± 5℃까지 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(133 μL, 0.78 mmol, 2.0 eq) 및 CH_2Cl_2(2.5 ml) 중 트리메틸 실릴 클로라이드(50 μL, 0.39 mmol, 1.0 eq)를 충전하고, 용액을 0 ± 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 -20 ± 5℃까지 냉각시킨 후, CH_2Cl_2(5 ml) 중 아크릴로일 클로라이드(32 μL, 0.39 mmol, 1.0 eq)를 적가하였다. 반응을 물(20 mL)로 급냉시키고, 유기 상을 분리하고, 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 얻었다. 조질 생성물을 Prep-TLC(CH_2Cl_2/ EtOH= 15/1)에 의해 정제하고, 분획을 농축하고, CH_2Cl_2를 EtOH와 바꾸었다. 용액을 10 mL까지 농축하고, n-헵탄(15 ml)을 충전하였다. 이어서, 용액을 10 mL까지 농축하고, 고체를 침전시켰다. 침전물을 여과하여 순도가 98.1%이고, 수율이 43%인 80 mg의 4-아미노-1-[(3R,5S)-5-히드록시-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(화학식 Ia의 화합물, 또한 상기에서 **(13)**으로 지칭됨)을 미색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR 스펙트럼 (500 MHz, DMSO D6, δ, ppm): 7.77 (d, 1H); 7.51-7.41 (m, 4H); 7.22 (t, 1H); 7.18-7.11 (m, 4H); 6.96 (br. m, 1H); 6.81 (m, 1H); 6.15 (d, 1H); 5.71 (dd, 1H); 5.28 (br. s, 1H); 4.83 (br. m, 2H); 4.58 (br. d, 0.5 H); 4.47 (br. d, 0.5 H); 4.25 (br. qd, 1H); 4.15 (br. d, 0.5 H); 4.1 (br. d, 0.5 H); 3.69 (br. t, 0.5 H); 3.60 (m, 1H); 3.27 (br. t, 0.5 H); 2.95 (br. t, 0.5 H); 2.49 (br. t, 0.5 H); 2.28 (m, 1H); 2.13 (br. m, 1H)

[0263] 단계 9B: 질소로 비활성화된 반응기에, THF(12.5 mL), DIAD(683 μL, 3.48 mmol, 4.0 eq) 및 Ph_3P(912 mg, 3.48 mmol, 4.0 eq)를 충전하였다. 반응 물질을 0 내지 5℃까지 냉각시킨 후, tert-부틸 (3R,5S)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(8)**(0.5 g, 0.87 mmol, 1.0 eq)를 반응기에 첨가하였다. 반응 물질을 0 내지 5℃에서 10분 동안 교반하고, 4-니트로 벤조산(291 mg, 1.74 mmol, 2.0 eq)을 반응기에 첨가하고, 반응을 0 내지 5℃에서 추가로 2시간 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15 내지 20℃에서 14시간 교반하고, 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하였다. 잔여물을 SGC(CH_2Cl_2/ MeOH=50/1)에 의해 정제하여 Ph_3PO를 함유하는 폼 고체로서 조질 tert-부틸 (3R,5R)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(4-니트로벤조일)옥시-피페리딘-1-카복실레이트(화학식 VIII의 화합물, 또한 상기에서 **(9B)**로 지칭됨)(순도 87%)를 제공하였다. Ph_3PO는 분리하기 어려웠고, 이 중간체를 추가로 정제하지 않았다.

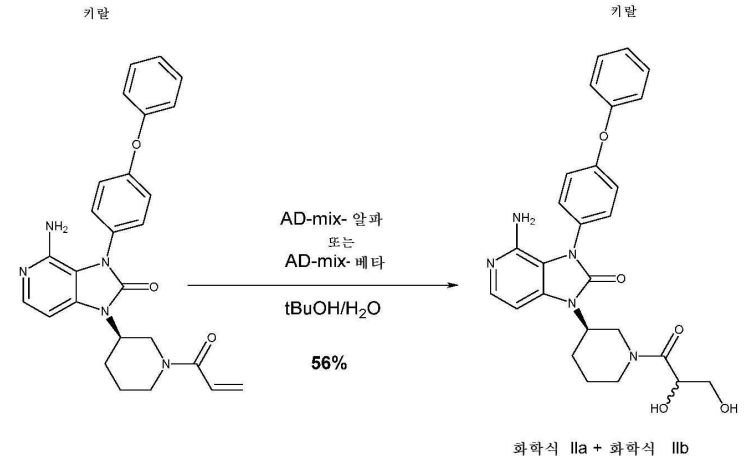
[0264] 단계 10B: MeOH(9 mL), tert-부틸 (3R,5R)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(4-니트로벤조일)옥시-피페리딘-1-카복실레이트**(9B)**(0.45 g, 0.62 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3(258 mg, 1.87 mmol, 3.0 eq)을 플라스크에 충전하였다. 반응 혼합물을 15 내지 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 출발 물질이 남지 않은 것으로 나타났다. 현탁액을 여과하고, 케이크를 MeOH(2.25 mL)로 세척하고, 여과액을 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. 조질 생성물을 SGC(CH_2Cl_2/ MeOH=50/1)에 의해 정제하여 분말 고체로서 tert-부틸 (3R,5R)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트(화학식 VII

의 화합물, 또한 상기에서 **(10B)**로 지칭됨)(0.16 g, 수율 = 44%, 98.2% 순도)를 제공하였다.

[0265] 단계 11B: 플라스크에 CH_2Cl_2(1 mL), tert-부틸 (3R,5R)-3-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-피페리딘-1-카복실레이트**(10B)**(0.16 g, 0.28 mmol, 1 eq) 및 수성 HCl(3.0 M, 2 mL)을 충전하였다. 용액을 25 내지 30℃에서 2시간 동안 교반한 후 60 내지 65℃에서 14시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 출발 물질이 남지 않은 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 15 내지 20℃까지 냉각시키고, CH_2Cl_2(15 ml) 및 H_2O(30 ml)를 플라스크에 첨가하였다. 유기 상을 분리하였다. CH_2Cl_2(30 ml)를 수성 상에 첨가하고, 포화 수성 Na_2CO_3에 의해 수성 상의 pH 값을 9 내지 10으로 조정하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2(30 mL x 2)로 다시 추출하였다. 여러 유기 상을 모으고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 폼 고체로서 0.11 g의 조질 물질 4-아미노-1-[(3R,5R)-5-히드록시-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(화학식 VIb의 화합물, 또한 상기에서 **(11B)**로 지칭됨)을 제공하였고, 이를 추가로 정제하지 않고, 단계 12B에서 바로 사용하였다.

[0266] 단계 12B: CH_2Cl_2(44 mL) 중 4-아미노-1-[(3R,5R)-5-히드록시-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온**(11B)**(0.11 g, 0.26 mmol, 1 eq)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(177 μL, 1.04 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 -5 내지 0℃까지 냉각시키고, CH_2Cl_2(2.5 ml) 중 트리메틸 실릴 클로라이드(33 μL, 0.26 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하였다. 용액을 -5 내지 0℃에서 30분 교반하고, -25 내지 -20℃까지 냉각시켰다. CH_2Cl_2(2.5 mL) 중 아크릴로일 클로라이드(27.5 μL, 0.34 mmol, 1.3 eq)를 적가하였다. 반응을 10분 동안 교반하고, 0 내지 5℃까지 가온시키고, 물(20 mL)로 급냉시켰다. 유기 상을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 35℃ 미만에서 진공 하에 농축하여 조질 물질을 얻었다. 조질 생성물을 prep-TLC(CH_2Cl_2/ MeOH=15/1)에 의해 정제하여 미색 분말 고체로서 4-아미노-1-[(3R,5R)-5-히드록시-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(화학식 Ib의 화합물, 또한 상기에서 **(14)**로 지칭됨)(63 mg, 수율 = 51%, 99.1% 순도)을 얻었다. LC/HRMS: 472.1821 $(M+H)^+$, 470.1790 $(M-H)^-$. ^{1}H NMR 스펙트럼 (500 MHz, DMSO D6, δ, ppm): 7.76 (d, 1H); 7.50-7.42 (m, 4H); 7.22 (t, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H); 6.90 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.13 (dd, 1H); 5.68 (dd, 1H); 5.05 (br. d, 0.75 H); 4.96 (br. d, 0.25 H); 4.81 (br. s, 2H); 4.65 (br. m, 0.25 H); 4.59-4.46 (m, 1.75 H); 4.19 (br. d, 0.25 H); 4.07 (br. s, 1H); 3.97 (br. d, 0.75 H); 3.72 (t, 0.25 H); 3.38 (d, 0.75 H); 3.32 (m, 0.75H); 2.90 (d, 0.25 H); 2.53 (m, 1H); 1.92 (br. d, 1H).

[0267] **실시예 2. 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-(2,3-디히드록시프로파노일)-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온의 합성**



화학식 IIa + 화학식 IIb

[0268]

[0269] 상기 반응식에 나타낸 바와 같이, 화학식 IIa 및 IIb의 화합물을 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온으로부터, AD-Mix-알파(즉, (DHQ)2PHAL(히드로퀴닌 1,4-프탈라진디일 디에테르, Sigma Aldrich Cat. No. 392723) 0.0016 몰; 탄산칼륨, 분말 0.4988 몰; 페리시안화칼륨 0.4988 몰; 칼륨 오스메이트 이수화물 0.0007 몰) 또는 AD-Mix-베타(즉, (DHQD)2PHAL(Sigma Aldrich Cat. No. 392731) 0.0016 몰; 탄산칼륨, 분말 0.4988 몰; 페리시안화칼륨 0.4988 몰; 칼륨 오스메이트 이수화물 0.0007

몰)를 사용하여 제조하였다.

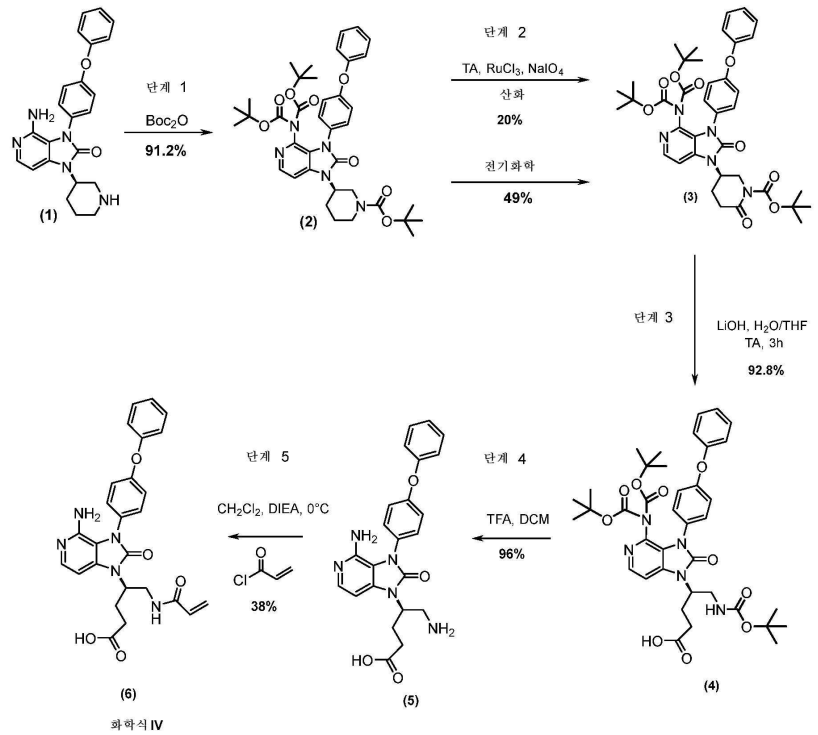
[0270] 출발 물질, 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온을 미국 특허 제9,688,676호의 실시예 3에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0271] 화학식 IIa 및 IIb의 화합물을 제조하기 위해, 물/tBuOH(1/1, 1 mL/1 mL) 중 AD-Mix-알파(154 mg) 또는 AD-Mix-베타(154 mg)의 현탁액을 고체가 용해될 때까지 약 10분 동안 교반하였다. 황색 용액에, 아르곤 대기 하에, 출발 물질, 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-프로프-2-엔오일-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온을 첨가하였다. 출발 물질은 혼합물에서 불용성이기 때문에, 황색 현탁액이 수득되었다. 이러한 현탁액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(AcOEt/MeOH 10/1)에 의해 검사하였다. 반응 혼합물을 Na_2SO_3에 의해 가수분해하고, 20분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. 조질 생성물을 SCX(강한 양이온 교환) 컬럼(MeOH, 이후 MeOH 중 NH_3 3.5 N 용액)에 의해 정제하여 두 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 투명한 오일의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-(2,3-디히드록시프로파노일)-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온을 제공하였고 , 이를 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하여 화학식 IIa의 화합물(98% 순도) 및 화학식 IIb의 화합물(98% 순도)을 제공하였다. IIa: 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) (2 회전이성질체 50/50) δ ppm 1.45 - 1.65 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 3.10 (m, 0.5 H), 3.25 (m, 0.5 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 3.67 (m, 0.5 H), 4.05 - 4.50 (m, 4.5 H), 4.62 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.77 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.80 (m, 2 H), 4.95 (d, J=4 Hz, 0.5 H), 5.01 (d, J=4 Hz, 0.5 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 7.22 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.75 (d, J=5 Hz, 1 H).

[0272] IIb: 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) (2 회전이성질체 50/50) δ ppm 1.45 - 1.65 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 3.10 (m, 0.5 H), 3.25 (m, 0.5 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 3.67 (m, 0.5 H), 4.05 - 4.50 (m, 4.5 H), 4.65 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.76 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.80 (m, 2 H), 4.98 (m, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 7.22 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.75 (d, J=5 Hz, 1 H)

[0273] LC/MS: 490 $(M+H)^+$.

[0274] **실시예 3. (R)-5-아크릴아미도-4-(4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)펜탄산의 합성**



화학식 IV

[0275]

[0276] 화학식 IV의 화합물(상기에서 화합물(6)로 지칭됨)을 상기 반응식에 나타낸 바와 같이 그리고 하기에서 보다 상

세하게 기재된 바와 같이 제조하였다. 출발 물질, 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(1)을 미국 특허 제9,688,676호의 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 이어서, DCM을 화합물(1)에 첨가하여 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(1)을 옥살레이트 염으로 전환시켰다. 용액을 EtOH로 바꾸고, 생성된 용액을 옥살산과 반응시켰다. 여과 후에, 조질 고체를 MTBE에서 슬러리화하고, 여과하고, 건조하여 화합물(1)의 옥살레이트 염을 제공하였다.

[0277] 단계 1: 아르곤 대기 하에 플라스크에 CH_2Cl_2, 및 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-3-피페리딜]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(1.3 g, 2.66 mmol, 1 eq)의 옥살레이트 염을 첨가하였다. 이어서, 현탁액에 DMAP(487 mg, 3.98 mmol, 1.5 eq), DIEA(1.35 mL, 7.97 mmol, 3 eq) 및 Boc_2O(2.90 g, 13.28 mmol, 5 eq)를 충전하였다. 출발 물질을 용해시켰고, 반응 물질이 깨끗해졌다. 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 물질을 물에 의해 가수분해하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, Hep/AcOEt (1/1))에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(2)(1.86 g, 수율 = 91.2%)를 제공하였다.

[0278] 단계 2: MeCN/H_2O/CCl_4(15 mL/20 mL/15 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(2)(1 g, 1.42 mmol, 1 eq)의 용액에 $NaIO_4$(1.22 g, 5.7 mmol, 4 eq) 및 $RuCl_3.xH_2O$(32 mg, 142 μmol, 0.1 eq)를 이 순서대로 첨가하였다. 반응은 담갈색 혼합물이었다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 약간 많은 $NaIO_4$(152 mg, 0.7 mmol, 0.25 eq)를 첨가하였다. 반응 물질을 실온에서 24시간 교반하였고, 이것은 암갈색이었다. 수성 $Na_2S_2O_5$에 의해 가수분해하고, 30분 동안 교반할 때, 용액은 담황색이 되었다. 이를 AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, Hep/AcOEt(1/1))에 의한 조질 생성물의 정제는 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(출발 물질)(450 mg, 수율 = 45%) 및 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(원하는 생성물)(3)(200 mg, 수율 = 20%)를 제공하였다.

[0279] 단계 2: 전기화학 과정 - 20 mL 바이알 장치가 있는 Electrasyn 2.0(IKA)을 사용하여, MeCN(12 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(2)(300 mg, 0.43 mmol, 1 eq)의 용액에 매개체로서 퀴누클리딘(2 eq, 0.86 mmol, 95 mg), 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올("HFIP")(11 eq, 4.70 mmol, 790 mg) 및 전해질로서 테트라메틸암모늄 테트라플루오로보레이트(2.05 eq, 0.88 mmol, 141 mg)를 첨가하였다. 바이알 캡 세트: (작동 전극) RVC - 애노드로서 망상 유리질 탄소 폼 및 캐소드로서 Ni 폼. 전기화학 반응은 정전류 모드로 수행하였다; 극성 스위치 없이 8 mA의 일정한 전류. 총 로드 실온에서 몰당 16 패러데이. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응을 얼음물에 부은 후, 1 M 티오황산나트륨 용액을 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. 실리카 겔 상에서, 용리 혼합물 에틸 아세테이트/펜탄(70/30)의 플래시 크로마토그래피에 의한 정제는 예상된 생성물, 즉 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3)(150 mg, 수율 = 49%)를 제공하였다.

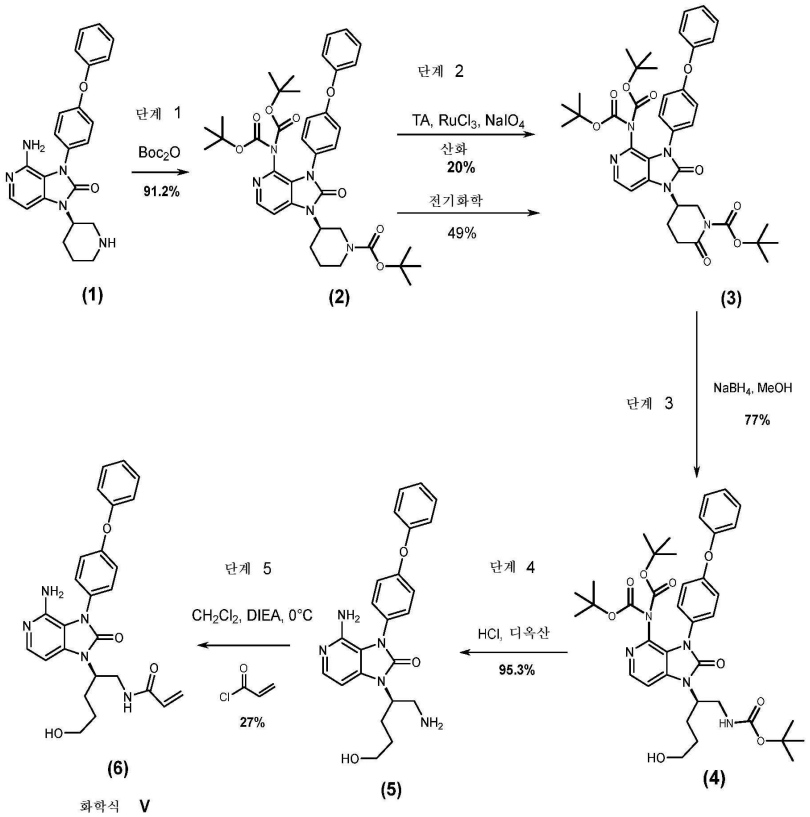
[0280] 단계 3: THF/H_2O(30 mL/30 mL) 중 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3)(820 mg, 1.15 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(471 mg, 19.4 mmol, 17 eq)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 pH가 1 내지 2일 때까지 1 N 수성 HCl에 의해 가수분해한 후, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 원하는 화합물: (4R)-4-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(tert-부톡시카보닐아미노)펜탄산(4)(780 mg, 수율 = 92.8%)을 제공하였다.

[0281] 단계 4: 아르곤 대기 하에 플라스크에서, CH_2Cl_2(5 mL), (4R)-4-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(tert-부톡시카보닐아미노)펜탄산(720 mg, 0.98 mmol, 1 eq)(4)

및 TFA(2 mL)를 충전하였다. 상기 혼합물을 실온에서 6시간 교반하였다. CH_2Cl_2 및 TFA가 증발하고 10시간 동안 고 진공 하에 건조한 후, (4R)-5-아미노-4-[4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]펜탄산**(5)**(410 mg, 96%)이 수득되었다. 이를 추가로 정제하지 않고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0282] 단계 5: (4R)-5-아미노-4-[4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]펜탄산**(5)**(425 mg, 0.98 mmol, 1 eq) 및 CH_2Cl_2(6 mL)의 현탁액에, DMF(0.5 mL)를 첨가하여 출발 물질을 가용화하였다. 이어서, 반응 용액을 0℃까지 냉각시키고, DIEA(343 μL, 1.96 mmol, 2 eq)를 충전하고, CH_2Cl_2(2 mL) 중 아크릴로일 클로라이드(41 μL, 0.49 mmol, 0.5 eq)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온까지 가온되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 진공 하에 농축하고, 분취 HPLC에 이어서 초임계 HPLC에 의해 바로 정제하여, (4R)-4-[4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-(프로프-2-엔오일아미노)펜탄산(화학식 IV의 화합물, 또한 상기에서 **(6)**으로 지칭됨)(180 mg, 수율 = 38%, 98% 순도)을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.02 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 5.53 (dd, J=8, 2Hz, 1 H), 6.02 (dd, J=17, 2 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J=17 , 8 Hz,1 H), 6.65 (m, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 4 H), 7.21 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.71 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.28 (t, J=6 Hz, 1H) LC/MS: 488.2 $(M+H)^+$/486.1 $(M-H)^-$.

[0283] **실시예 4. (R)-N-(2-(4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-5-히드록시펜틸)아크릴아마이드의 합성**



화학식 V

[0284]

[0285] 화학식 V의 화합물(상기에서 화합물**(6)**로 지칭됨)을 상기 반응식에 나타낸 바와 같이 그리고 하기에서 보다 상세하게 논의된 바와 같이 제조하였다.

[0286] 단계 1 및 2는 실시예 3의 단계 1 및 2에 기재된 바와 같이 수행하였다. 단계 3: 실온에서 아르곤 대기 하에 플라스크에 tert-부틸 (5R)-5-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트**(3)**(280 mg, 0.39 mmol, 1 eq), MeOH(8 mL), $NaBH_4$(148 mg, 3.9 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O에 의해 가수분해하였다. 유기상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 원하는 화합물 tert-부틸 (3R)-3-[4-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트

(4)(281 mg, 수율 = 77%)를 제공하였다. 이를 추가로 정제하지 않고, 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0287] 단계 4: 출발 물질 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[1-[(1R)-1-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-히드록시-부틸]-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]카바메이트**(4)**(216 mg, 0.30 mmol, 1 eq)에 디옥산(15 mL) 중 HCl을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질 생성물 4-아미노-1-[(1R)-1-(아미노메틸)-4-히드록시-부틸]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온**(5)**(126 mg, 수율 = 95.3%)을 다음 단계에서 사용하였다.

[0288] 단계 5: 아르곤 하에서 플라스크에 4-아미노-1-[(1R)-1-(아미노메틸)-4-히드록시-부틸]-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(125 mg, 0.29 mmol, 1 eq)**(5)** 및 CH_2Cl_2(2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 반응 용액을 0℃까지 냉각시키고, DIEA(104 μL, 0.59 mmol, 2 eq)를 충전한 후, CH_2Cl_2(1 mL) 중 아크릴로일 클로라이드(12.5 μL, 0.15 mmol, 0.5 eq)의 용액을 적가하였다. 용액을 0℃에서 유지하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 H_2O에 의해 가수분해하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조질 화합물을 제공하였고, 이를 분취 HPLC에 의해 정제하여 N-[(2R)-2-[4-아미노-2-옥소-3-(4-페녹시페닐)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-5-히드록시-펜틸]프로프-2-엔아마이드(화학식 V의 화합물, 또한 상기에서 **(6)**으로 지칭됨)(38 mg, 수율 = 27%, >95% 순도)를 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.50 - 3.70 (m, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 5.53 (dd, J=8, 2Hz, 1 H), 6.03 (dd, J=17 , 2 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J=17, 8 Hz,1 H), 6.70 (m, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 4 H), 7.22 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7 Hz, 2 H), 7.48 (t, J=7 Hz, 2 H), 7.74 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.29 (t, J=6 Hz, 1H) LC/MS: 474.1 $(M+H)^+$.

[0289] **실시예 5. BTK(h) 연구**

[0290] 화학식 Ib, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물을 본원에 기재된 바와 같이 BTK(h)에 대해 테스트하였다. 테스트된 모든 화합물은 100% DMSO에서 50x 최종 분석 농도의 작업 스톡(stock)으로 제조하였다. 적절한 경우, 보다 농축된 스톡을 100% DMSO를 사용하여 50x까지 수동으로 희석하였다. 분말인 화합물을 100% DMSO 중 10 mM 스톡으로 재구성시킨 후 50x까지 더욱 희석하였다.

[0291] 분석 절차: 테스트 화합물의 필요한 부피의 50x 스톡을 분석 웰에 첨가한 후 효소 및 기질을 함유하는 반응 혼합물을 첨가하였다. 선택된 농도에서 ATP의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. ATP 첨가 전 효소/기질 혼합물로 화합물을 예비-배양하지 않았다.

[0292] 데이터 분석: 결과는 DMSO 대조군의 비율로서, 남아 있는 키나아제 활성으로서 표시된다. 이는 다음 수학식을 사용하여 계산된다:

[0293] $$\frac{\text{샘플 카운트의 평균} - \text{블랭크 카운트의 평균}}{\text{대조군 카운트의 평균}}$$

[0294] IC_{50} 결정을 위해, XLFit 버전 5.3(ID Business Solutions)을 사용하여 데이터를 분석한다. 비-선형 회귀 분석을 사용하여 각각의 테스트 농도에 대한 평균 결과에 기반하여 S자형 용량-반응(가변 기울기) 곡선을 맞춘다. 곡선의 상단 및/또는 하단이 각각 100 및 0에서 >10% 벗어나는 경우, R^2의 QC 기준이 충족되는 한, 이 한계치 중 하나 또는 둘 모두는 100 및 0으로 제한될 수 있다.

[0295] 결과가 표 2에 나타나 있다.

[0296] [표 2]

[0297]

화합물	IC_{50}(nM)
화학식 Ib	34
화학식 II	279
화학식 III	1375

[0298] **실시예 6. *시험관내* 연구**

[0299] 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 화합물을 다양한 *시험관내* 분석으로 테스트하였다. 화합물 결합은 각 표적에 특이적인 방사성 표지 리간드의 결합 저해율(%)로 계산되었다. 화합물

효소 저해 효과는 대조군 효소 활성의 저해율(%)로 계산되었다. 특정 화합물은 유의적인 활성을 나타내었고, 이는 이러한 경우 특정 분석에서 50% 초과의 저해 또는 자극으로 정의된다.

[0300] BZD 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Le Fur, G. et al. (1983), *Life Sci.*, 33: 449-457]을 참조한다. Kd는 수용체에 대한 방사성리간드의 친화성이다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0301]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
BZD(말초) (길항제 방사성리간드)	래트 심장	[^{3}H]PK 11195	0.2 nM	1.8 nM	PK 11195 (10 μM)	15 분 RT	섬광 계수

[0302] 화학식 Ia의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 52.2% 저해율을 보였다.

[0303] 도파민 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Pristupa, Z.B. et al. (1994), *Mol. Pharmacol.*, 45: 125-135]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0304]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
도파민 수송체(*h*) (길항제 방사성리간드)	인간 재조합(CHO 세포)	[^{3}H]BTCP 11195	4 nM	4.5 nM	BTCP(10 μM)	120 분 4℃	섬광 계수

[0305] 화학식 Ia의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 65% 저해율을 보였다. 화학식 III의 화합물 또한 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 96.2% 저해율을 보였다.

[0306] D_1(*h*) 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Zhou, Q.Y. et al. (1990), *Nature*, 347: 76-80]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0307]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
D_1(*h*) (길항제 방사성리간드)	인간 재조합(CHO 세포)	[^{3}H]SCH 23390	0.3 nM	0.2 nM	SCH 23390 (1 μM)	60 분 RT	섬광 계수

[0308] 화학식 III의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 80% 저해율을 보였다.

[0309] H_2(*h*) 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Leurs, R. et al. (1994), *Brit. J. Pharmacol.*, 112: 847-854]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0310]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
H_2(*h*) (길항제 방사성리간드)	인간 재조합(CHO 세포)	[^{125}I]APT	0.075 nM	2.9 nM	티오티딘 (100 μM)	120 분 RT	섬광 계수

[0311] 화학식 III의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 56.7% 저해율을 보였다.

[0312] δ (DOP)(*h*) 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Simonin, F. et al. (1994), *Mol. Pharmacol.*, 46: 1015-1021]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0313]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
δ (DOP)(*h*) (작용제 방사성리간드)	인간 재조합(Chem-1 (RBL) 세포)	[^{3}H] DADLE	0.5 nM	0.6 nM	날트렉손 (10 μM)	60 분 RT	섬광 계수

[0314] 화학식 III의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 56.7% 저해율을 보였다.

[0315] 카파(*h*) (KOP) 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Simonin, F. et al. (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 7006-7010]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0316]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
카파(*h*) (KOP) (작용제 방사성리간드)	인간 재조합(RBL 세포)	[^{3}H] U69593	0.5 nM	0.6 nM	날록손 (10 μM)	60 분 RT	섬광 계수

[0317] 화학식 III의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 54.6% 저해율을 보였다.

[0318] 5-HT$_{5a}$(*h*) 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Rees, S. et al. (1994), *FEBS Lett.*, 355: 242-246]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0319]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
5-HT$_{5a}$(*h*) (작용제 방사성리간드)	인간 재조합(HEK-293 세포)	[^{3}H] LSD	1.5 nM	1.5 nM	세로토닌 (100 μM)	120 분 37℃	섬광 계수

[0320] 화학식 III의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 56.1% 저해율을 보였다.

[0321] 노르에피네프린 수송체(*h*) 결합 분석: 일반적인 과정은 하기에 명시되어 있다. 문헌[Pacholczyk, T. et al. (1991), *Nature*, 350: 350-354]을 참조한다. 하기 기재된 실험 프로토콜에 대한 작은 변화가 테스트 중에 발생할 수 있지만, 그러한 경우 얻어진 결과의 품질에 영향을 미치지 않았다.

[0322]

수용체	공급원	리간드	농도	Kd	비특이적	배양	검출 방법
노르에피네프린 수송체(*h*) (길항제 방사성리간드)	인간 재조합(CHO 세포)	[^{3}H] 니속세틴	1 nM	2.9 nM	데시프라민 (1 μM)	120 분 4℃	섬광 계수

[0323] 화학식 III의 화합물은 이 분석에서 유의적인 활성을 나타냈으며, 이는 66.7% 저해율을 보였다.

[0324] 등가물

[0325] 상기 기재된 명세서는 당업자가 본 실시형태를 실행하게 하기에 충분한 것으로 간주된다. 상기 설명 및 실시예는 특정 실시형태를 상술하고 본 발명자들에 의해 고려되는 최적 방식을 기재한다. 그러나, 전술한 내용이 텍스트에서 상세하게 나타날 수 있더라도, 실시형태는 다양한 방식으로 실시될 수 있으며 첨부된 청구범위 및 이의 임의의 등가물에 따라 해석되어야 함을 이해할 것이다.

[0326] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 명백하게 표시되었는지에 상관 없이, 예를 들어, 정수, 분수 및 백분율을 포함한 수치 값을 지칭한다. 용어 "약"은 일반적으로 당업자가 언급된 값과 동등한 것으로(*예를 들어*, 동일한 기능 또는 결과를 갖는 것으로) 고려하는 수치 값의 범위(*예를 들어*, 언급된 범위의 +/-5 내지 10%)를 지칭한다. "적어도" 및 "약"과 같은 용어가 수치 값 또는 범위의 목록에 선행하는 경우, 용어는 목록에서 제공되는 값 또는 범위 전부를 수식한다. 일부 경우, 용어 "약"은 가장 가까운 유효 숫자로 반올림된 수치 값을 포함할 수 있다.