(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0038884
(43) 공개일자 2017년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7005724
(22) 출원일자(국제) 2015년08월28일
심사청구일자 2017년02월28일
(85) 번역문제출일자 2017년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/047415
(87) 국제공개번호 WO 2016/036596
국제공개일자 2016년03월10일
(30) 우선권주장
PCT/CN2014/085925 2014년09월04일 중국(CN)

(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
후앙, 핑
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
리베, 세트 디트리치
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피. 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3- {[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시} 페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올**

(57) 요 약

본 발명은 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올, 및 그의 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 과민성 방광의 치료를 위해 이 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올.

청구항 2

CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴이 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로 16.2°, 20.2°, 및 14.4°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 하나 이상과 조합된 18.5°의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 따른 화합물인 제1 성분 및 타달라필인 제2 성분 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

과민성 방광의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 과민성 방광을 치료하는 방법.

청구항 6

과민성 방광의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 유효량의 타달라필과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 과민성 방광을 치료하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 과민성 방광의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 과민성 방광의 치료에 타달라필과 조합하여 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올, 그의 제약 조성물, 그의 사용 방법 및 그의 제조 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 과민성 방광 (OAB)은 절박 요실금이 있거나 없는 상태에서 빈뇨 및 절박뇨의 증상을 지칭하는, 증상적으로 정의된 의학적 상태이다. OAB는 성인 인구의 대략 17 퍼센트에 삶의 질 및 사회적 활동에 유해한 영향을 미치는 상

태이다. OAB 치료에 대해 이루어진 진전에도 불구하고, 많은 환자가 수 년 동안 대책없이 OAB를 앓고 있다. OAB에 대한 1선 치료는 항무스카린성 약물이며, 이는 우수한 초기 반응을 나타내지만, 유해 효과 및 감소하는 효능으로 인해 장기간에 걸쳐 환자 순응성의 감소를 경험하게 된다. 안전하고 효과적인 OAB 치료에 대한 상당한 미충족 요구가 여전히 존재한다.

[0003] 시클릭 뉴클레오티드 (cAMP 및 cGMP)는 평활근의 수축성을 조절하는 중요한 2차 메신저이다. 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스터라제 (PDE)는 시클릭 뉴클레오티드를 가수분해하며, 세포 내에서 시클릭 뉴클레오티드의 작용 수준 및 지속기간을 조절하는데 있어서 중요하다. PDE를 억제하는 화합물은 시클릭 뉴클레오티드의 세포내 수준을 상승시킴으로써 많은 유형의 평활근을 이완시킨다. 이전의 연구는 방광 평활근의 이완이 주로 cAMP를 상승시키는 작용제에 의해 매개된다는 것을 밝혀내었다. 포스포디에스터라제 4 (PDE4)는 cAMP 특이적이며, 방광에서 풍부하게 발현된다. 따라서, PDE4는 과민성 방광의 시험관내 및 동물 모델에서 방광 평활근 탄력의 조절과 연관되었다 (Kaiho, Y. et al. BJU International 2008, 101(5), 615-620).

발명의 내용

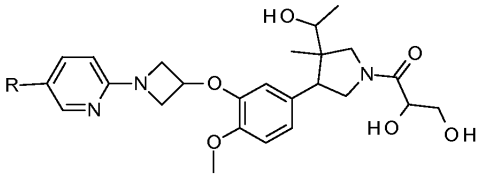
[0004] 본 발명의 화합물은 포스포디에스터라제 4 (PDE4)의 억제제이며, PDE4에 대한 선택성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 과민성 방광과 같이 PDE4가 역할을 하는 상태의, 빈뇨 및 절박뇨와 같은 연관 증상의 완화를 포함한 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 또한, 본 발명의 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 결정질 형태는 가공, 취급 또는 제조성에 이점을 제공할 것으로 여겨진다.

[0005] 국제 출원 공개 WO 01/47905는 특정 피롤리딘 유도체 화합물을 포스포디에스터라제, 특히 PDE4의 억제제로서 개시하고 있으며, 그러한 화합물이 천식을 포함한 다수의 질환의 치료에 유용한 것으로 기재하고 있다.

[0006] 본 발명은 PDE4의 억제제이며, 따라서 과민성 방광 및 다른 장애의 치료에 유용한 신규 화합물을 제공한다. 제공된 화합물은 과민성 방광과 같이 PDE4와 연관된 상태의 안전하고 효과적인 치료에 대한 필요를 해결한다.

[0007] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0008] <화학식 I>



[0009]

[0010] 상기 식에서, R은 수소 또는 메틸이다.

[0011] 화학식 I의 특정한 화합물은 R이 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0012] 화학식 I의 특정한 화합물은 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0013] 또한, 본 발명은 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴이 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로 16.2°, 20.2°, 및 14.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 하나 이상과 조합된 18.5° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올을 제공한다.

[0015] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 추가로 1종 이상의 다른 치료제, 예컨대 타달라필을 포함한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 성분, 타달라필인 제2 성분, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

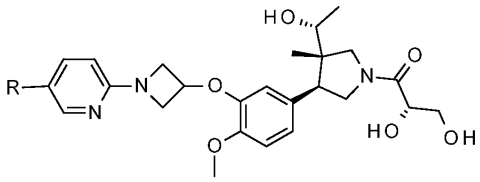
[0016] 또한, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 과민성 방광의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 과민성 방광의 치료를 위한 의약을 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0019] 화학식 I의 특정한 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0020] <화학식 Ia>

[0021] 

[0022] 상기 식에서, R은 수소 또는 메틸이다.

[0023] 화학식 Ia의 특정한 화합물은 R이 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0024] 화학식 Ia의 특정한 화합물은 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0025] 또한, 본 발명은 과민성 방광의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 과민성 방광을 치료하는 방법을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은 과민성 방광의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 성분을 유효량의 타달라필인 제2 성분과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 과민성 방광을 치료하는 방법을 제공한다.

[0026] 또한, 본 발명은 과민성 방광의 치료에서 타달라필과 조합하여 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0027] 또한, 본 발명은 과민성 방광의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유효량의 타달라필과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 과민성 방광을 치료하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명의 화합물은 입체이성질체로서 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 본 발명의 실시양태는 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 바람직한 실시양태는 단일 부분입체이성질체이며, 보다 바람직하게는 단일 거울상이성질체이다.

[0029] 용어 "제약상 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물 중 염기성 부분과 연결되어 존재하는 산 부가염을 포함한다. 이러한 염은 제약상 허용되는 염, 예를 들어 관련 기술분야 통상의 기술자에 공지된 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002]에 열거된 염을 포함한다.

[0030] 제약상 허용되는 염 이외에, 다른 염이 본 발명에 고려된다. 이들은 화합물의 정제 또는 다른 제약상 허용되는 염의 제조에서 중간체로 제공될 수 있거나, 본 발명의 화합물의 확인, 특징화 또는 정제에 유용하다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "환자"는 포유동물과 같은 온혈 동물을 지칭하며, 인간을 포함한다. 인간은 바람직한 환자이다.

[0032] 또한 관련 기술분야 통상의 기술자는 현재 증상을 나타내는 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 과민성 방광을 치료할 수 있을 것으로 인지된다. 따라서, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 존재하는 장애 및/

또는 그의 증상의 진행을 지연, 중단, 저지, 조절 또는 정지시킬 수 있는 모든 과정을 지칭하나, 반드시 모든 증상의 전체 제거를 나타내지는 않는다.

[0033] 또한, 관련 기술분야 통상의 기술자는 장래 증상이 발생할 위험이 있는 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 과민성 방광을 치료할 수 있을 것이며, 그의 예방적 치료를 포함하고자 하는 것으로 인지된다.

[0034] 본원에 사용된 용어 화학식 I의 화합물의 "유효량"은 본원에 기재된 과민성 방광과 같은 장애를 치료하는데 유효한 양, 즉 투여량을 지칭한다. 담당 진단자는 관련 기술분야의 통상의 기술자로서 통상의 기술을 사용하고 유사한 상황에서 얻어진 결과를 관찰하여 유효량을 용이하게 결정할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 유효량 또는 용량을 결정함에 있어서, 투여될 화학식 I의 화합물; 사용되는 경우 함께 투여되는 다른 치료제; 포유동물의 종; 그의 크기, 연령 및 전반적 건강; 과민성 방광과 같은 장애의 이환률 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여 방식; 투여된 제제의 생체이용가능성 특징; 선택된 투여 요법; 다른 병용 의약의 사용; 및 다른 관련 상황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 인자가 고려된다.

[0035] 화학식 I의 화합물은 과민성 방광을 포함하여 화학식 I의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료/예방/억제 또는 경감에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물(들)은 화학식 I의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하여, 그에 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 화학식 I의 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 단위 투여 형태가 바람직하다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에 1종 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 개별적으로 또는 동일한 제약으로 투여함으로써 화학식 I의 화합물과 조합될 수 있는 과민성 방광의 치료에 유효한 다른 활성 성분은 타달라필과 같은 PDE5 억제제를 포함한다.

[0036] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합된 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있으며, 그의 비율 및 특성은 선택된 화합물의 용해도 및 안정성을 포함한 화학적 특성, 선택된 투여 경로, 및 표준 제약 실시에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물은 그 자체로 유효하지만, 또한 결정화 용이성, 용해도 증가 등을 위해 그의 제약상 허용되는 염의 형태로 제제화되고 투여될 수 있다.

[0037] 제제를 제조하는 기술 분야의 통상의 기술자는 선택된 화합물의 특정한 특징, 치료될 장애 또는 상태, 장애 또는 상태의 단계 및 다른 관련 상황에 따라 적절한 투여 형태 및 방식을 용이하게 선택할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, Editor, 21st Edition., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006] 참조).

[0038] PDE4 억제 시험관내 검정

[0039] 포스포디에스터라제 검정을 본질적으로 문헌 [Loughney, K., et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796-806 (1996)]에 기재된 방법에 따라서 수행한다. PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D 및 PDE5 인간 재조합 단백질을 내인성 PDE가 결여된 사카로미세스 세레비지아에(*Saccharomyes cerevisiae*)로부터 발현시키고 정제한다. 포스포디에스터라제 효소를 얼음 위에서 효소 희석 완충제 (25 mM 트리스, pH 7.5, 0.1 mM DTT, 5.0 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 5 μM $ZnSO_4$, 100 μg/mL BSA)로 희석하여 억제제의 부재 하에 시클릭 뉴클레오티드 모노포스페이트 (cNMP)를 대략 20%-40% 가수분해시킨다.

[0040] 시험 화합물의 스톡 용액을 벡크만 바이오멕(Beckman BioMek)™ 1000 워크스테이션 상에서 희석하여 0.5 로그 증분으로 4.5 로그 단위의 농도 범위를 스패닝한다. 최종 시험 시스템 중의 DMSO 농도는 모든 PDE 효소에 대하여 2.5%이다. 시험된 최종 시험 화합물 농도는 0.03 nM 내지 1 μM 범위이다.

[0041] 검정은 벡크만 바이오멕™ 1000 로보트 스테이션 상에서 96-웰 마이크로타이터 플레이트 포맷으로 수행한다. 플레이트의 각각의 열은 블랭크 (효소 없음), 비-억제된 대조군 및 0.5 로그 증분으로 4.5 로그 단위의 농도를 스패닝하는 억제제 희석물을 함유하는 10-포인트 용량 반응 곡선을 나타낸다. 검정 스톡 용액을 바이오멕 저장소 (물, 억제제 희석제 [2.5% 또는 10% DMSO], 5X PDE 검정 완충제, 기질, 억제제 용액, 효소 용액, 뱀 독 뉴클레오티다제, 및 챠콜 현탁액)에 로딩한다. 효소로 반응을 개시시키고, 30℃에서 15분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 과량의 크로탈루스 아트록스(Crotalus atrox) 뱀 독 뉴클레오티다제 (5 μL/웰)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 3분 동안 인큐베이션한다. 200 μL의 활성화된 챠콜 현탁액을 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 플레이트를 750 x g에서 5분 동안 원심분리한다. 200 μL의 상청액을 분리하여 새로운 플레이트로 옮기는 전달 프로그램을 실행시킨다. 포스페이트로서 방출되는 방사선의 양을 발락 마이크로베타 플레이트(Wallac MicroBeta

Plate)™ 카운터로 결정한다.

[0042] 각각의 억제제 농도에서 감소된 데이터를 4-, 3- 또는 2-파라미터 로지스틱 용량 반응 모델을 사용하여 분석하여 IC_{50} 값을 제공한다. 최대 억제제 농도에서 >95% 억제를 나타내는 데이터 세트에 대하여, 4-파라미터 로지스틱 용량 반응 모델을 사용한다.

[0043] 상기 검정에서, 실시예 1 및 2의 화합물은 PDE4B에서 10 nM 미만의 IC_{50}을 나타낸다. 보다 구체적으로, 실시예 2의 화합물은 상기 검정에서 PDE4B에서 측정된 0.58 nM의 IC_{50}을 갖는다. 이들 데이터는 실시예 1 및 2의 화합물이 PDE4B의 억제제임을 입증한다.

[0044] 과민성 방광 생체내 모델

[0045] OAB에 대한 PDE4 억제제의 생체내 효과를 문헌 [Boudes et al., Neurourol. Urodynam. 2011]으로부터 적합화된 만성 시클로포스파미드 (CYP)-유발 과민성 방광 마우스 모델로 연구한다. 전형적인 연구에서, 체중이 대략 20 g인 암컷 C57/B16 마우스 (하를란 래보러토리즈, 인크.(Harlan Laboratories, Inc.), 인디애나주 인디애나폴리스)를 사용한다. 연구를 시작하기 1일 전에, 마우스를 체중에 따라 무작위 군으로 분류한다. 마우스를 개별적으로 하우징하고, 사료 (TD 2014 + 0.72% Ca 및 0.61% P, 990 IU/g D3, 테크라드(Teklad)™, 위스콘신주 매디슨)와 물은 자유롭게 섭취하게 하면서 22℃에서 12시간 명기/암기 주기로 유지시킨다. 제1일, 제3일, 제5일 및 제7일에 동물에게 시클로포스파미드 (생리학적 염수에 용해됨)를 100 mg/kg으로 정맥내 투여하여 제공함으로써 만성적으로 OAB를 유발한다. 비히클 대조군에게 매일 비히클 (HEC 1%/트윈 80 0.25%/소포제 0.05%)을 경구로 투여함으로서 제공한다. 다른 모든 군에게 매일 0.1, 1.0 또는 10.0 mg/kg의 시험 화합물을 10 mg/kg의 타달라필과 조합하여 200 μl/마우스의 부피로 경구 투여한다. 제8일에, 마우스를 챔버 바닥에 여과지가 놓여진 소변 수집 챔버에 하우징한다. 소변 수집 전에, 1 ml 물의 위관영양을 각각의 마우스에게 제공한다. 소변은 오후 6시에서 오후 10시까지 (즉, 4 시간 동안) 수집한다. 그 4시간 동안에 물 공급원으로서 겔 컵 (다이어트겔(DietGel)™ 76A)을 공급한다. 여과지를 매시간 교체한다. 배뇨 빈도 및 부피/배뇨를 이미지(Image) J 소프트웨어 (NIH)를 사용하여 계산한다. 데이터를 JMP8® 소프트웨어 (캐리, 엔. 씨.(Cary, N. C.))로 통계적으로 분석한다.

[0046] 증가된 배뇨 빈도 (모의: 6.66 ± 0.91 대 비히클: 16.5 ± 1.65 배뇨 횟수/4시간 기간) 및 감소된 부피/배뇨 (모의: 173.36 ± 38.39 mL 대 비히클: 31.93 ± 4.16 mL)에 의해 입증되는 바와 같이, CYP 처리 8일 후에 동물에서 OAB가 발생하였다. 모든 처리군에게 10 mg/kg의 타달라필의 고정 용량을 제공한다. 이 용량에서, 타달라필은 배뇨당 배뇨 빈도 및 부피에 유의한 활성을 나타내지 않는다. 본질적으로 상기 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라서, 타달라필과 함께 제공된 실시예 2의 화합물은 배뇨 빈도를 용량-의존 방식으로 유의하게 감소시킨다 (표 1). 또한, 부피/배뇨의 증가가 또한 용량-의존 방식으로 관찰된다 (표 2). 이는 실시예 2의 화합물이 타달라필과 조합되어 과민성 방광 동물 모델에서 활성이 있다는 것을 입증한다.

[0047] [표 1]

처리	평균 배뇨 빈도 (횟수/4hr)	표준 오차	p 값 대 비히클*
비히클	16.5	1.6583	
실시예 2 0.1 mg/kg + 타달라필 10 mg/kg	10	0.9587	0.0057
실시예 2 1.0 mg/kg + 타달라필 10 mg/kg	8.61	0.7633	0.0003
실시예 2 10.0 mg/kg + 타달라필 10 mg/kg	8.38	1.2049	0.0000

[0048]

[0049] *p<0.05는 통계학적으로 유의하고; p<0.001는 통계학적으로 매우 유의함; p-값은 4시간 내 배뇨 횟수의 제곱근 변형에 대한 ANOVA 모델에 기초하여 계산되고; p-값은 던넷 보정을 사용하여 비히클에 대한 다중 비교를 위해 조정됨.

[0050] [표 2]

처리	평균 부피/배뇨 (mL)	표준 오차	p 값 대 비히클*
비히클	31.93	4.1635	
실시예 2 0.1 mg/kg + 타달라필 10 mg/kg	47.30	6.3428	0.29619
실시예 2 1.0 mg/kg + 타달라필 10 mg/kg	77.15	5.6815	0.00003
실시예 2 10.0 mg/kg + 타달라필 10 mg/kg	81.93	10.0205	0.00007

[0051]

[0052] *p<0.05는 통계학적으로 유의하고; p<0.001는 통계학적으로 매우 유의함; p-값은 배뇨 부피의 로그에 대한 ANOVA 모델에 기초하여 계산되고; p-값은 던넷 보정을 사용하여 비히클에 대한 다중 비교를 위해 조정됨.

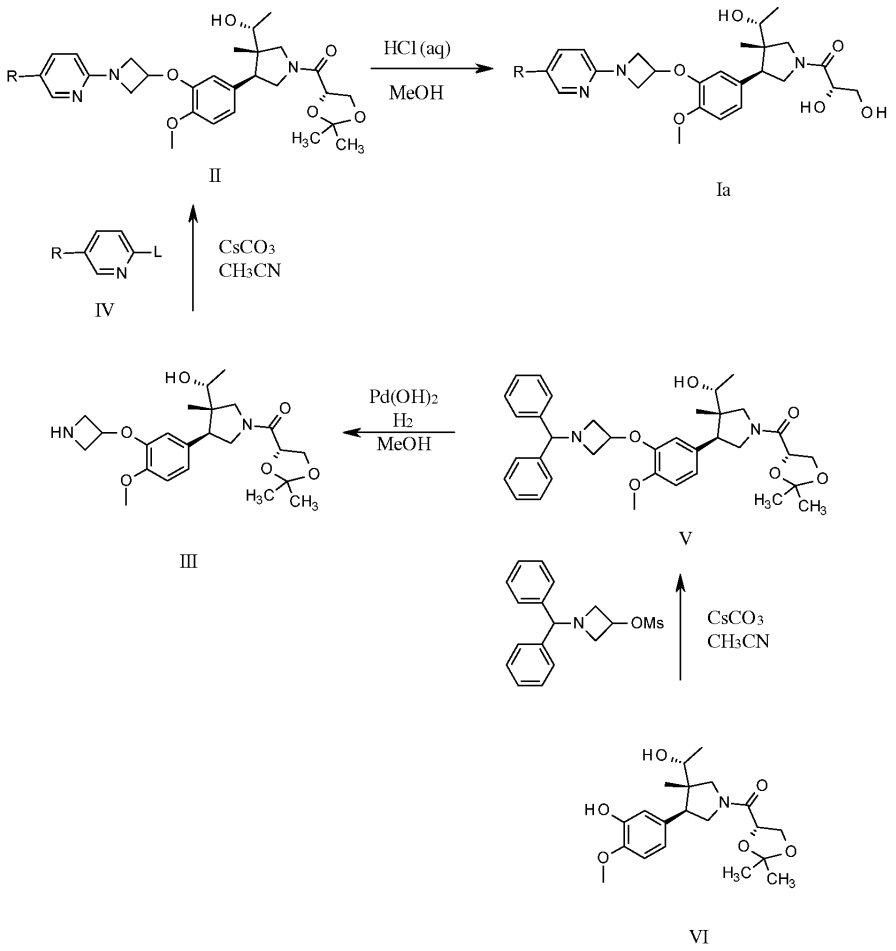
[0053] 화학식 I의 화합물은 화학 분야에 공지된 방법 또는 본원에 기재된 신규 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 및 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 신규 중간체의 제조 방법은 본 발명의 추가의 특색을 제공하며, 하기 절차에 의해 설명되며, 여기서 치환기, R의 의미는 달리 명시되지 않는 한 상기 정의된 바와 같다.

[0054] 일반적으로, R이 수소 또는 메틸인 화학식 Ia의 화합물은 1,2-디올 기가 아세토나이드와 같은 적합한 기로 보호된 것인 화학식 II의 화합물로부터 제조될 수 있다 (반응식 1). 보다 구체적으로, 화학식 II의 화합물을 적합한 용매 중에서 산, 예컨대 수성 염산 또는 아세트산과 반응시켜 화학식 Ia의 화합물을 제공한다. 적합한 용매는 물, 메탄올 및 아세토니트릴을 포함한다. R이 수소 또는 메틸인 화학식 II의 화합물은 화학식 III의 화합물을 L이 적합한 이탈기, 예컨대 플루오로 또는 클로로를 나타내는 것인 화학식 IV의 화합물과 적합한 염기의 존재 하에 반응시켜 제조될 수 있다. 적합한 염기는 탄산칼륨 및 탄산세슘을 포함한다. 반응은 편리하게는 용매, 예컨대 N-메틸-2-피롤리돈 또는 아세토니트릴 중에서 수행된다.

[0055] 화학식 III의 화합물은 아제티딘 아민이 적합한 기, 예컨대 디페닐메틸로 보호된 것인 화학식 V의 화합물로부터 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 화학식 V의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재 하에 수소 가스와 반응하여 화학식 III의 화합물을 제공한다. 반응은 편리하게는 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에서 수행된다.

[0056] 화학식 V의 화합물은 화학식 VI의 화합물을 적합한 염기의 존재 하에 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일 메탄술포네이트와 반응시켜 제조될 수 있다. 적합한 염기는 탄산칼륨 및 탄산세슘을 포함한다. 반응은 편리하게는 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중에서 수행된다.

[0057] <반응식 1>

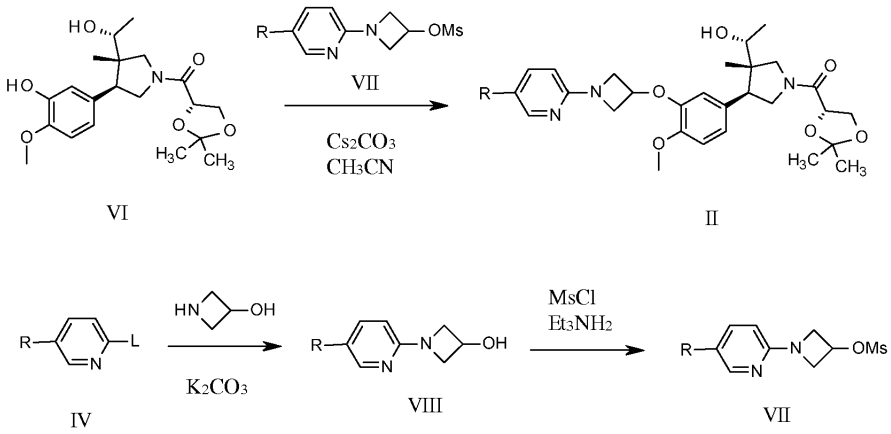


[0058]

[0059] 대안적으로, 화학식 II의 화합물은 화학식 VI의 화합물로부터 직접 제조될 수 있다 (반응식 2). 보다 구체적으로, 화학식 VI의 화합물은 적합한 염기, 탄산세슘의 존재 하에 R이 수소 또는 메틸이고 OMs가 이탈기 메탄술포닐을 나타내는 것인 화학식 VII의 화합물과 반응시킨다. 반응은 편리하게는 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중에서 수행된다.

[0060] 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물을 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 메탄술포닐 클로라이드와 반응시켜 제조될 수 있다. 반응은 편리하게는 적합한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 수행된다. R이 수소 또는 메틸인 화학식 VIII의 화합물은 L이 적합한 이탈기, 예컨대 플루오로 또는 클로로를 나타내는 것인 화학식 IV의 화합물을 적합한 염기의 존재 하에 3-히드록시 아제티딘과 반응시켜 제조될 수 있다. 적합한 염기는 탄산칼륨을 포함한다. 반응은 편리하게는 적합한 용매 중에서 수행된다.

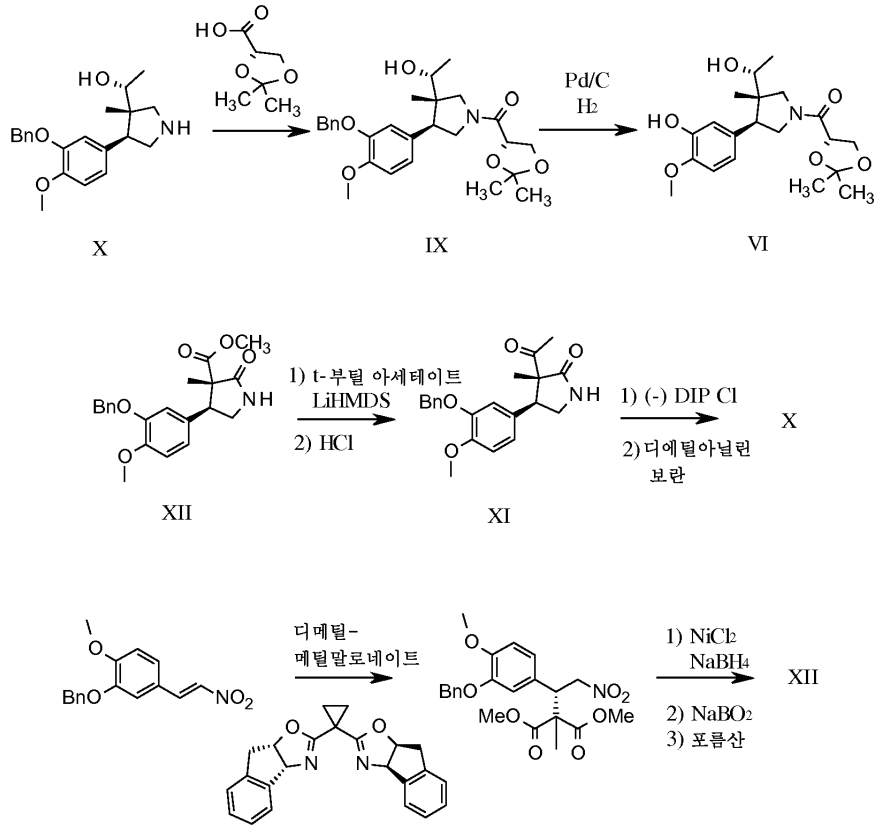
[0061] <반응식 2>



[0062]

[0063] 화학식 VI의 화합물은 국제 출원 공개 번호 WO 01/47905에 개시된 것뿐만 아니라 문헌 [Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495-1498]을 참조하여 반응식 3에 개시된 것을 포함한 관련 기술분야 통상의 기술자가 알고 있는 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0064] <반응식 3>

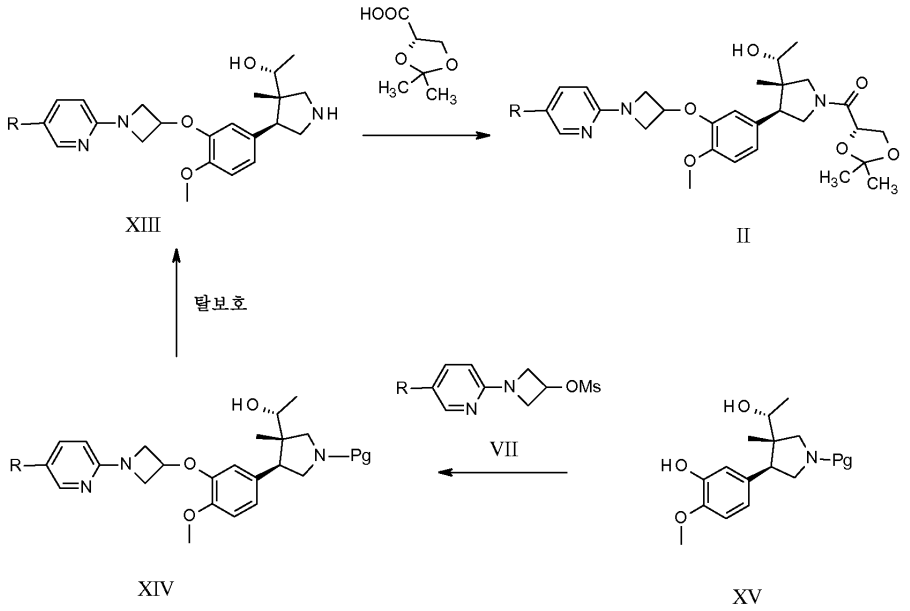


[0065]

[0066] 대안적으로, 화학식 II의 화합물은 화학식 XIII의 화합물로부터 제조될 수 있다 (반응식 4). 보다 구체적으로, 화학식 XIII의 화합물은 아실화 조건 하에 (S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카르복실산과 반응하여 화학식 II의 화합물을 제공한다. 화학식 XIII의 화합물은 Pg가 적합한 아민 보호기를 나타내는 것인 화학식 XIV의 화합물을 탈보호시켜 제조될 수 있다. 적합한 아민 보호기는 t-부틸옥시카르보닐 (t-BOC)을 포함한다. Pg가 적합한 아민 보호기를 나타내는 것인 화학식 XIV의 화합물은 화학식 XV의 화합물로부터 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 화학식 XV의 화합물은 R이 수소 또는 메틸이고 OMs가 이탈기 메탄술포닐을 나타내는 것인 화학식 VII의 화

합물과 적합한 염기, 예컨대 삼염기성 인산칼륨 n-수화물의 존재 하에 반응시킨다. 반응은 편리하게는 적절한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 수행된다. 화학식 XV의 화합물은 화학식 X의 화합물로부터 제조예 및 실시예에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0067] <반응식 4>



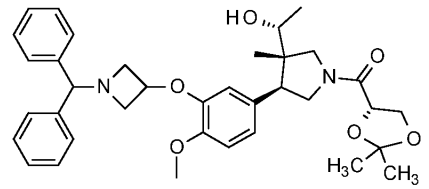
[0068]

[0069] 본 명세서에서, "DMSO"는 디메틸술폭시드이고; "트리스"는 트리히드록시메틸아미노메탄이고; "DTT"는 디티오트레이톨이고; "HEC"는 히드록시에틸 셀룰로스이고; "IC_{50}"은 해당 작용에 대해 가능한 최대 억제 반응의 50%를 생성하는 작용제의 농도를 지칭한다.

[0070] 유기 화학 분야에서 화학 구조에 대해 하나 이상의 화학 명칭이 유래될 수 있는 것으로 인지된다. 대안적 명칭이 실시예 및 제조예에 사용될 수 있다.

[0071] 제조예 1

[0072] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(3- {[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]옥시}-4-메톡시페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올의 합성.



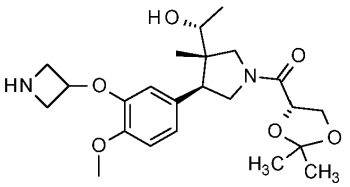
[0073]

[0074] 아세토니트릴 (30 mL) 중 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-히드록시페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올 (2.0 g) 및 탄산칼륨 (1.46 g)의 현탁액에 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일 메탄술포네이트 (2.51 g)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)에 붓고, 물 (40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 정제하여 (실리카 겔, 60% 에틸 아세테이트/헥산에서 에틸 아세테이트로) 0.6 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) = 601 (M+1).

[0075] 제조예 2

[0076] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-(아제티딘-3-일]옥시}

페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올의 합성.

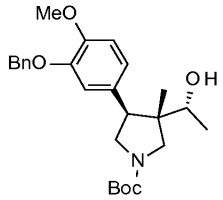


[0077]

[0078] 메탄올 (20 mL) 중 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(3-{[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]옥시}-4-메톡시페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올 (0.6 g)의 용액을 함유하는 파르(Parr)™ 용기에 탄소상 수산화팔라듐 (60 mg, C 상의 20 중량% Pd, 건조 중량)을 첨가하였다. 현탁액을 30 psig 수소 가스에서 수소 가스의 흡수가 멈출 때까지 수소첨가시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)™를 통해 여과하고, 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (0.4 g)을 수득하였다. MS (ES+) = 435 (M+1).

[0079] 제조예 3

[0080] tert-부틸 (3S,4S)-4-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)-3-((R)-1-히드록시에틸)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성.

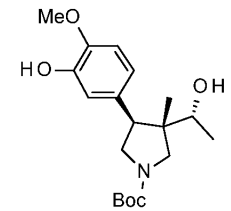


[0081]

[0082] 트리에틸아민 (0.6 g, 5.93 mmol)을 에틸 아세테이트 (200 mL) 중 (R)-1-((3S,4S)-4-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)에탄-1-올 (20.0 g, 58.57 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 0-5℃로 냉각시켰다. 메탄올 (60 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (13.45 g, 61.63 mmol)를 반응물에 반응 온도를 0-5℃로 유지하면서 첨가하였다. 반응물을 15-20℃로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 다시 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 2 부피로 농축시켰다. n-헵탄 (200 mL)을 첨가하고, 15-20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 n-헵탄으로 세척하였다. 케이크를 진공 하에 50℃ 미만에서 건조시켜 표제 화합물 (22.0 g, 49.92 mmol)을 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.58 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 3.16(m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 5.24(m, 2H), 6.78 (m, 3H), 7.36 (m, 5H); 및 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.5, 17.6, 19.7, 19.8, 28.8, 45.7, 46.3, 48.4, 48.7, 49.1, 52.4, 52.9, 56.2, 69.1, 71.1, 71.2, 79.5, 111.6, 116.1, 116.3, 121.4, 127.4, 128.0, 128.8, 129.8, 137.8, 147.4, 148.8, 155.2, 155.3. 관련 피크의 배가를 유발하는 회전 이성질화가 ^{1}H 및 ^{13}C 스펙트럼에서 관찰된다.

[0083] 제조예 4

[0084] tert-부틸 (3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(3-히드록시-4-메톡시페닐)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성.



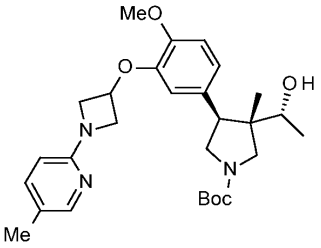
[0085]

[0086] 수산화팔라듐 (0.26 g, 1.85 mmol)을 메탄올 (50 mL) 중 tert-부틸 (3S,4S)-4-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)-3-

((R)-1-히드록시에틸)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.0 g, 11.32)를 함유하는 반응 용액에 첨가하고, 반응물을 배기시켜 15-20℃에서 138-207 kPa의 수소 분위기를 얻었다. 2시간 후에, 반응물을 규조토를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 메탄올 (10 mL)로 세척하고, 유기 층을 1-2 부피로 농축시켰다. MTBE (25 mL)를 첨가하고, 유기물을 1-2 부피로 농축시켰다. 추가의 MTBE (25 mL)를 첨가하고, 유기 층을 1-2 부피로 농축시켰다. n-헵탄 (50 mL)을 용액에 첨가하고, 16시간 동안 5-10℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 n-헵탄으로 세척하였다. 케이크를 진공 하에 50℃ 미만에서 건조시켜 표제 화합물 (3.9 g, 11.10 mmol)을 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.76 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.24 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 5.62 (brs, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (s, 1H); 및 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.6, 17.7, 19.6, 19.7, 28.8, 45.9, 46.1, 46.5, 48.5, 49.1, 49.2, 49.6, 52.7, 53.2, 56.2, 69.3, 79.5, 110.6, 110.7, 115.5, 115.7, 120.6, 120.8, 130.7, 145.5, 145.8, 155.3, 155.4. 관련 피크의 배가를 유발하는 회전이성질화가 ^{1}H 및 ^{13}C 스펙트럼에서 관찰된다.

[0087] 제조예 5

[0088] tert-부틸 (3S,4S)-3-((R)-1-히드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-((1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성.

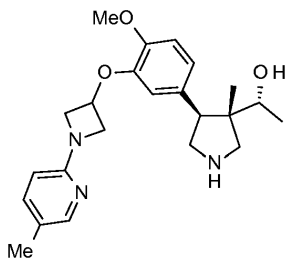


[0089]

[0090] 삼염기성 인산칼륨 n-수화물 (238.1 g, 1.12 mol)을 디메틸포름아미드 (700 mL) 중 tert-부틸 (3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(3-히드록시-4-메톡시페닐)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (100 g, 274.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90-95℃로 가열하였다. 디메틸포름아미드 (30 mL) 중 1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일 메탄술포네이트 (73.3 g, 289.81 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 90-100℃에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응물을 15-25℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (2500 mL) 및 물 (2500 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2500 mL)로 다시 추출하였다. 유기 층을 합하고, 12% 염수 (2500 mL, 2x)로 세척하고, 유기 층을 진공 하에 50℃ 미만에서 2-3 부피로 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (300 mL)을 첨가하고, 진공 하에 50℃ 미만에서 2-3 부피로 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (300 mL)을 첨가하고, 진공 하에 50℃ 미만에서 2 부피로 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (600 mL)을 첨가하여 테트라히드로푸란 중 용액으로서 표제 화합물 (765.7 g, 264.65 mmol)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

[0091] 제조예 6

[0092] (R)-1-((3S,4S)-4-(4-메톡시-3-((1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)에탄-1-올의 합성.



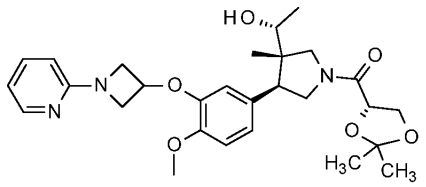
[0093]

[0094] 진한 HCl (44 mL, 535.92 mmol, 12.18 M)을 테트라히드로푸란 (88 mL) 중 tert-부틸 (3S,4S)-3-((R)-1-히드록

시에틸)-4-(4-메톡시-3-((1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (22.0 g, 44.21 mmol)의 15-20℃ 용액에 첨가하였다. 첨가 완료 후에, 용액을 30-35℃로 가온하였다. 4시간 후에, 10% 수성 탄산나트륨을 첨가하여 pH를 8-9로 조정하였다. 반응물을 모든 테트라히드로푸란이 제거될 때까지 농축시켰다. 디클로로메탄 (440 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (220 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축시켜 표제 화합물 (17.0 g, 42.77 mmol)을 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.75(s, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (m, 6H), 4.07 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.88 (s, 1H); 및 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.3, 17.8, 19.3, 46.8, 48.0, 49.6, 50.3, 51.1, 55.7, 58.0, 67.5, 68.8, 106.3, 111.5, 114.3, 121.5, 122.0, 128.0, 138.5, 145.9, 146.8, 148.5, 158.6.

[0095] 제조예 7

[0096] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-피리딘-2-일아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올의 합성.

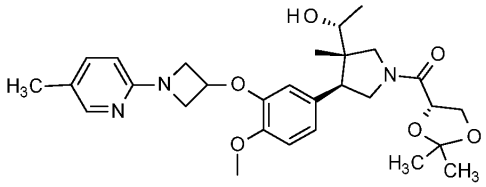


[0097]

[0098] N-메틸-2-피롤리돈 (3 mL) 중 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-(아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올 (50 mg), 2-플루오로피리딘 (11.8 mg) 및 탄산칼륨 (31.8 mg)의 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응을 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드 (40 mL)에 붓고, 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 3 mL로 하였다. 아세토니트릴을 첨가하고, 조 생성물 용액을 역상 크로마토그래피 (5%에서 95%로의 아세토니트릴/물)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고, 증발시켜 표제 화합물 (22.1 mg)을 수득하였다. MS (ES+) = 512 (M+1).

[0099] 제조예 8

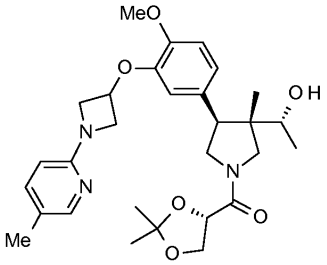
[0100] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올의 합성.



[0101]

[0102] 본질적으로 제조예 7의 방법을 따르고, 2-클로로-5-메틸피리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS(ES+) = 526 (M+1).

[0103] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올의 대안적 합성.

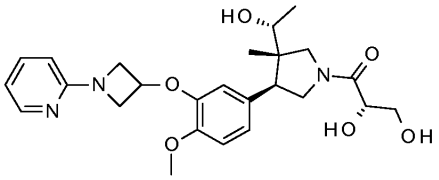


[0104]

[0105] 포타슘 (S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카르복실레이트 (165 g, 891.13 mmol)를 (R)-1-((3S,4S)-4-(4-메톡시-3-((1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)에탄-1-올 (300 g, 754.68 mmol), 디메틸포름아미드 (3000 mL), 에틸 아세테이트 (1500 mL) 및 N-메틸모르폴린 (375 g, 3.71 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0-10℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (675 g, 1.06 moles, 551.92 mL)의 50 wt% 용액을 내부 온도를 0-10℃로 유지시키는 첨가 속도로 첨가하였다. 0-10℃에서 30분 동안 교반한 후에, 혼합물을 10-20℃로 가온하였다. 1시간 후에, 물 (6.0 L) 및 에틸 아세테이트 (4.5 L)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3.0 L)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3.0 L)로 세척하고, 3 부피로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 (1.5 L)를 첨가하고, 유기물을 3 부피로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 (1.5 L)를 첨가하고, 20시간 동안 15-20℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (290.0 g, 551.7 mmol)을 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.76 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.85 (m, 6H), 4.20 (m, 4H), 4.42 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H); 및 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 16.9, 17.4, 17.5, 19.6, 21.7, 25.5, 25.6, 25.8, 44.6, 46.3, 47.0, 48.8, 49.3, 49.6, 52.6, 53.0, 55.8, 58.0, 66.4, 67.8, 68.5, 74.1, 74.2, 106.0, 110.6, 111.5, 114.7, 115.0, 121.6, 121.7, 122.1, 122.2, 129.0, 129.6, 138.2, 145.8, 147.5, 147.6, 148.3, 148.4, 158.9, 168.2, 168.4. 관련 피크의 배가를 유발하는 회전 이성질화가 ^{1}H 및 ^{13}C 스펙트럼에서 관찰된다.

[0106] 실시예 1

[0107] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-{4-메톡시-3-[(1-피리딘-2-일아제티딘-3-일)옥시]페닐}-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 합성.

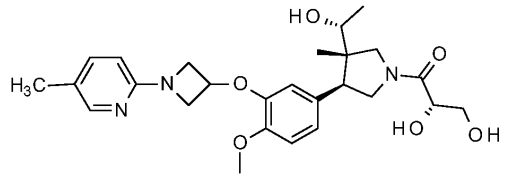


[0108]

[0109] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-피리딘-2-일아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3- 메틸피롤리딘-3-일]에탄올 (22.1 mg)의 용액에 수성 1.0 M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 1.0 M HCl (1 mL)을 첨가하고, 추가로 8시간 동안 교반하였다. 수성 1.0 M NaOH로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 (18.2 mg)을 수득하였다. MS(ES+) = 472 (M+1).

[0110] 실시예 2

[0111] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 합성.



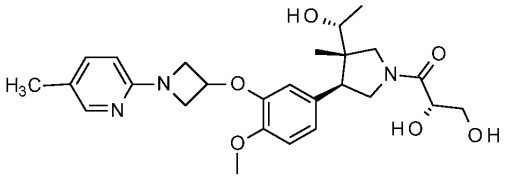
[0112]

[0113] 본질적으로 실시예 1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. MS(ES+) = 486 (M+1).

[0114] 실시예 3

[0115] 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 제조.

[0116] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 대안적 명칭은 (S)-2,3-디히드록시-1-((3S,4S)-3-((R)-1-히드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-((1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일)프로판-1-온이다.



[0117]

[0118] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올 (20 g, 38.05 mmol)을 1N 염산의 5-10℃ 용액 (120 mL, 120.0 mmol)에 첨가하였다. 용액을 20-25℃로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 (400 mL)을 첨가하고, 생성된 층을 분리하였다. 디클로로메탄 (400 mL)을 수성 층에 첨가하고, 7% 수성 중탄산나트륨으로 pH를 7-8로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (200 mL)으로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축 건조시켰다. 에탄올 (8 mL)을 표제 화합물 (4.0g)에 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 15-20℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체 (3.5 g)로서 수득하였다.

[0119] 결정질 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 대안적 제조.

[0120] 1N 염산 (1800 mL, 1.8 mol)을 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]카르보닐}-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]에탄올 (290 g, 551.7 mmol)에 20-25℃에서 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 (5800 mL) 및 10% 수성 탄산나트륨을 첨가하여 pH를 7-8로 조정하였다. 에탄올 (1450 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 (2900 mL)로 세척하였다. 유기물을 2-3 부피로 농축시켰다. 에탄올 (1450 mL)을 첨가하고, 유기물을 2-3 부피로 농축시켰다. 에탄올 (580 mL)을 첨가하고, 반응물을 15-20℃로 냉각시켰다. 표제 화합물의 시드 결정 (0.1g)을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 에탄올 (290 mL)로 세척하였다. 케이크를 진공 하에 55-60℃에서 40시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (240.0 g, 494.25 mmol)을 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.73 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.8 (brs, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.85 (m, 9H), 4.38 (m, 2H), 4.42 (m, 3H), 5.07 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 8.02 (m, 1H); 및 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.0, 17.5, 17.6, 19.6, 44.5, 47.4, 48.8, 49.3, 52.7, 55.9, 57.7, 58.2, 64.0, 64.1, 67.5, 67.6, 67.7, 70.5, 71.3, 106.2, 111.3, 111.4, 115.1, 120.7, 122.1, 128.7, 138.5, 138.7, 145.7, 147.3, 148.1, 158.5, 170.9. 관련 피크의 배가를 유발하는 회전 이성질화가 ^{1}H 및 ^{13}C 스펙트럼에서 관찰된다.

[0121] X선 분말 회절

[0122] 결정질 고체의 XRD 패턴은 CuKa 공급원 (λ=1.54060Å) 및 반텍(Vantec) 검출기가 구비되고 35 kV 및 50 mA에서 작동하는 브루커 D4 엔데버(Bruker D4 Endeavor) X선 분말 회절계 상에서 얻는다. 샘플을 2Θ에서의 0.009° 의 스텝 크기 및 0.5초/스텝의 스캔 속도, 및 0.6 mm 발산, 5.28 고정 산란방지 및 9.5 mm 검출기 슬릿을 사용하여 2Θ에서의 4 내지 40° 를 스캔하였다. 건조 분말을 석영 샘플 홀더 상에 패킹하고, 평활면을 유리 슬라이드를 사용하여 수득하였다. 결정 형태 회절 패턴을 주위 온도 및 상대 습도에서 수집하였다. 임의의 주어진 결정 형태의 경우에, 회절 피크의 상대 강도가 결정 형태 및 습성과 같은 요인으로부터 기인한 바람직한 배향으로 인해 변할 수 있다는 것이 결정학 기술분야에 널리 공지되어 있다. 바람직한 배향의 영향이 존재하는 경우, 피크 강도는 변경되지만, 다형체의 특징적인 피크 위치는 변하지 않는다. 예를 들어, 문헌 [The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995]을 참조한다. 게다가, 임의의 주어진 결정 형태의 경우에, 각도 피크 위치는 약간 변할 수 있다는 것이 결정학 기술분야에 또한 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 피크 위치는 샘플이 분석되는 온도 또는 습도의 변동, 샘플 변위, 또는 내부 표준의 존재 또는 부재로 인해 이동될 수 있다. 본 경우에, 2Θ에서의 ± 0.2의 피크 위치 변동성은 지시된 결정 형태의 명백한 확인을 방해하지 않으면서 이러한 잠재적 변동을 고려할 것이다. 결정 형태의 확인은 특징적인 피크 (° 2Θ의 단위), 전형적으로 보다 현저한 피크의 임의의 특유한 조합을 기준으로 수행될 수 있다. 주위 온도 및 상대 습도에서 수집된 결정 형태 회절 패턴을 8.853 및 26.774도 2-세타에서의 NIST 675 표준 피크를 기준으로 조정하였다.

[0123] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-히드록시에틸]-4-(4-메톡시-3-{[1-(5-메틸피리딘-2-일)아제티딘-3-일]옥시}페닐)-3-메틸피롤리딘-1-일]-3-옥소프로판-1,2-디올의 샘플은 CuKa 방사선을 사용한 XRD 패턴이 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로 하기 표 3에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값), 특히 16.2° , 20.2° , 및 14.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 하나 이상과 조합된 18.5° 에서의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0124] [표 3]

	실시예 3 피크 위치	
피크	각° (°2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	13.1	21.9
2	24.1	22.0
3	25.0	27.0
4	22.3	30.3
5	20.7	32.0
6	19.0	45.2
7	14.4	46.3
8	20.2	50.0
9	16.2	86.5
10	18.5	100.0

[0125]