



등록특허 10-2587178



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월06일
(11) 등록번호 10-2587178
(24) 등록일자 2023년10월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7009870
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월06일
심사청구일자 2020년09월04일
- (85) 번역문제출일자 2019년04월05일
- (65) 공개번호 10-2019-0052040
- (43) 공개일자 2019년05월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/050332
- (87) 국제공개번호 WO 2018/048943
국제공개일자 2018년03월15일
- (30) 우선권주장
62/384,596 2016년09월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR20170125897 A*
JP06697809 B1
US20140120102 A1
EP00110405 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
파마케아, 임크.
미국 92109 캘리포니아주 샌디에고 스위트 300 병
커 힐 스트리트 3030
- (72) 발명자
로너간 레이비드
미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 엔 로이스
애비뉴 307
홀름 케빈 로스
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 랜드페어 로
드 13644
로버트 마틴 더블유.
미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 레이건 글렌
8389
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 박지영

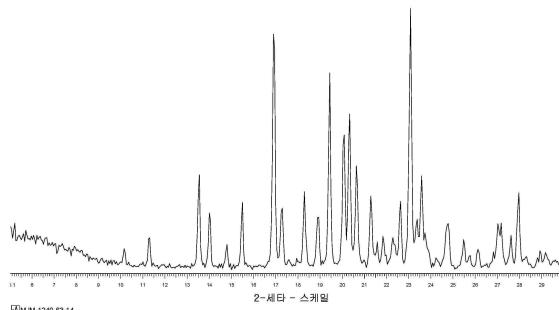
(54) 발명의 명칭 리실 옥시다아제-유사 2 억제제의 결정질 형태 및 제조 방법

(57) 요약

본원에는 리실 옥시다아제-유사 2(LOXL2) 억제제(3-(4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온의 약제학적으로 허용되는 염의 결정질 형태가 기술되어 있다. 또한 LOXL2 억제제의 제조 방법, LOXL2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 약제, 및 LOXL2 활성과 연관된 형태, 질환, 또는 질병의 치료에서 LOXL2 억제제를 사용하는 방법이 기술되어 있다.

대 표 도

화합물 2, 형태 1의 XRPD



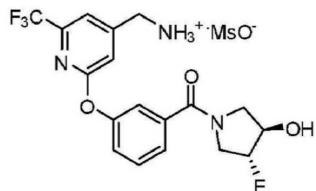
(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

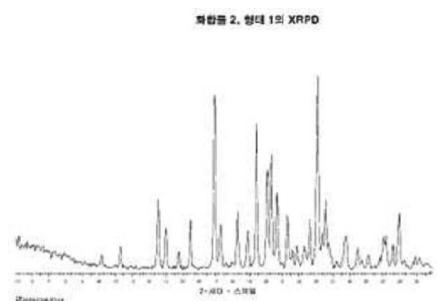
하기 화합물 2의 구조를 갖는 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온의 메탄설휘산 염의 결정질 형태로서,



화합물 2

결정질 화합물 2는 13.6° 2-세타, 16.9° 2-세타, 19.4° 2-세타, 20.1° 2-세타, 20.3° 2-세타, 20.6° 2-세타, 23.1° 2-세타, 및 23.6° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고, 하기 특성들 중 하나 이상을 더 갖는 것인 결정질 형태:

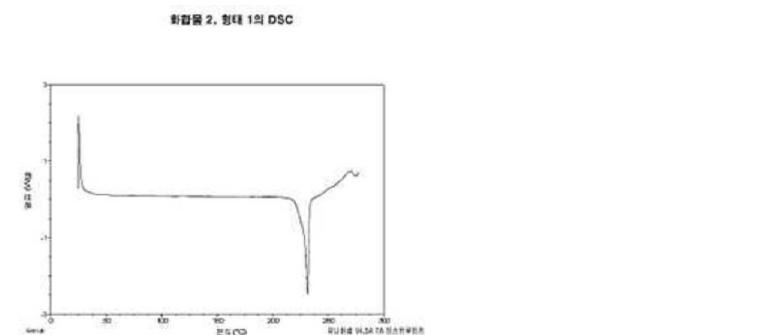
(a) 하기 도 1에 도시된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;



도 1

(b) 231°C 및 236°C 에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램;

(c) 하기 도 2에 도시된 DSC 서모그램;



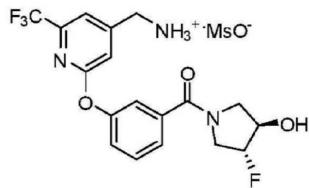
도 2

(d) 0 내지 90% 상대 습도(RH)에서 2% w/w의 가역적 수분 흡수; 또는

(e) 중량측정 증기 수착(GVS) 분석 후, 변하지 않은 XRPD 패턴.

청구항 2

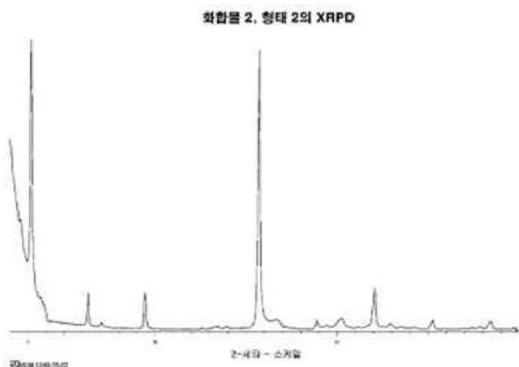
하기 화합물 2의 구조를 갖는 (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온의 메탄설폰산 염의 결정질 형태로서,



화합물 2

결정질 화합물 2는 2.6° 2-세타, 3.2° 2-세타, 6.3° 2-세타, 9.4° 2-세타, 15.7° 2-세타, 및 22.1° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고, 하기 특성들 중 하나 이상을 더 갖는 것인 결정질 형태:

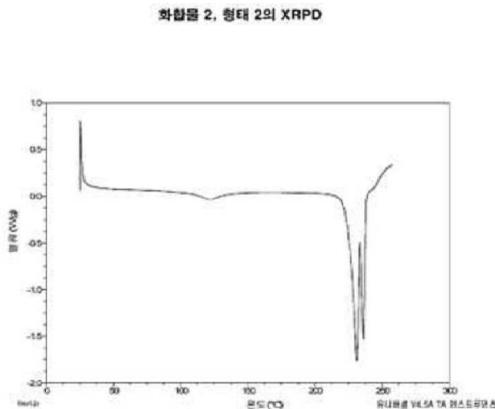
(a) 하기 도 3에 도시된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;



도 3

(b) 121.7°C , 231.1°C 및 236.1°C 에서 3개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램;

(c) 하기 도 4에 도시된 DSC 서모그램; 또는



도 4

(d) 무수.

청구항 3

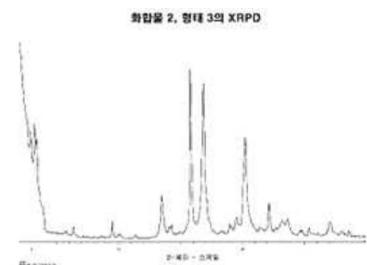
하기 화합물 2의 구조를 갖는 (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온의 메탄설폰산 염의 결정질 형태로서,



화합물 2

결정질 화합물 2는 2.9° 2-세타, 3.2° 2-세타, 3.3° 2-세타, 15.8° 2-세타, 16.9° 2-세타, 및 20.2° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고, 하기 특성들 중 하나 이상을 더 갖는 것인 결정질 형태:

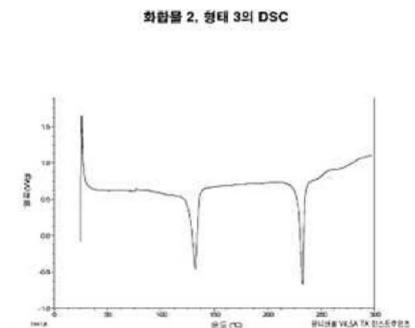
(a) 하기 도 5에 도시된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;



도 5

(b) 132.2°C 및 238.8°C 에서 2개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램;

(c) 하기 도 6에 도시된 DSC 서모그램; 또는



도 6

(d) 디메틸설폐사이드(DMSO)에 의한 용매화.

청구항 4

하기 화합물 2의 구조를 갖는 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-일)메탄온의 메탄설폰산 염의 결정질 형태로서,

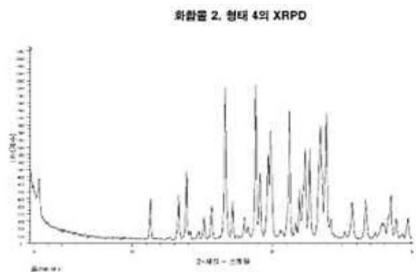


화합물 2

결정질 화합물 2는 13.9° 2-세타, 16.6° 2-세타, 18.8° 2-세타, 19.1° 2-세타, 19.7° 2-세타, 19.9° 2-세타, 20° 2-세타, 21.2° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.7° 2-세타, 23.4° 2-세타, 및 23.8° 2-세타에서 특

정적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고, 하기 특성들 중 하나 이상을 더 갖는 것인 결정질 형태:

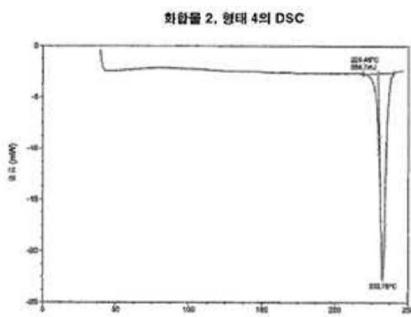
(a) 하기 도 7에 도시된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;



도 7

(b) 233°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는

(c) 하기 도 8에 도시된 DSC 서모그램.



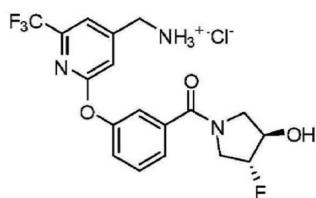
도 8

청구항 5

삭제

청구항 6

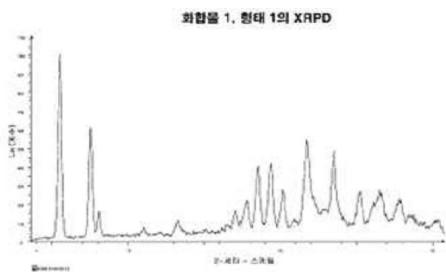
하기 화합물 1의 구조를 갖는 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온의 하이드로클로라이드 염의 결정질 형태로서,



화합물 1

결정질 화합물 1은 5.5° 2-세타, 7.5° 2-세타, 18.5° 2-세타, 19.4° 2-세타, 21.8° 2-세타, 및 23.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고, 하기 특성들 중 하나 이상을 더 갖는 것인 결정질 형태:

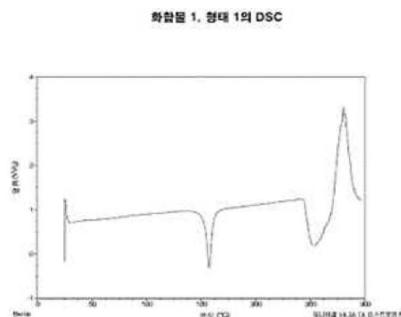
(a) 하기 도 9에 도시된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;



도 9

(b) 153°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는

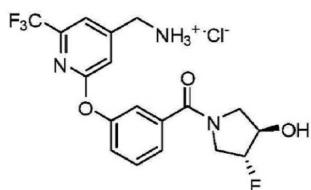
(c) 하기 도 10에 도시된 DSC 서모그램.



도 10

청구항 7

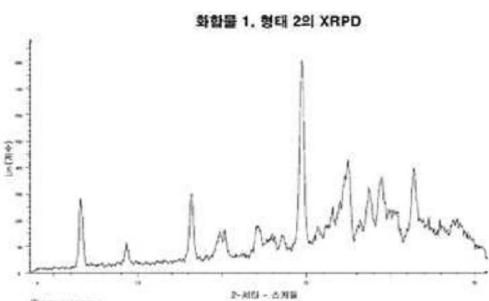
하기 화합물 1의 구조를 갖는 (R,R) -트랜스- $(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐$ - $(3-플루오로-4-하이드록시페놀리딘-1-일)메탄온$ 의 하이드로클로라이드 염의 결정질 형태로서,



화합물 1

결정질 화합물 1은 6.6° 2-세타, 13.2° 2-세타, 19.7° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.5° 2-세타, 23.7° 2-세타, 24.5° 2-세타, 및 26.4° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고, 하기 특성들 중 하나 이상을 더 갖는 것인 결정질 형태:

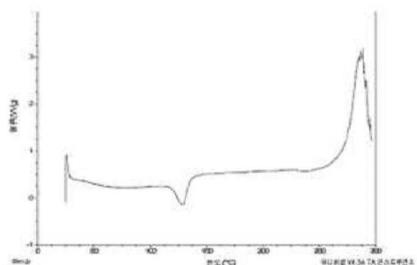
(a) 하기 도 11에 도시된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;



도 11

- (b) 43°C 및 119°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는
 (c) 하기 도 12에 도시된 DSC 서모그램.

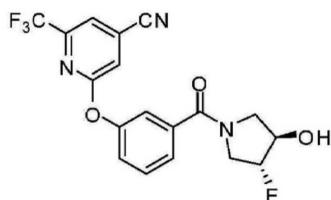
화합물 1. 형태 2의 DSC



도 12

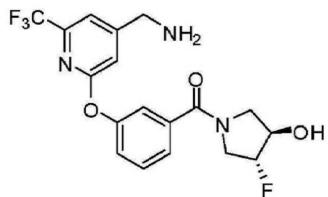
청구항 8

(*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)의 합성 방법으로서, 하기 구조를 갖는 니트릴 화합물 A-7을



화합물 A-7

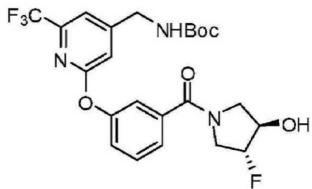
니트릴 환원 조건 하에 환원시켜 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)을 제공하는 단계를 포함하는 방법.



화합물 I

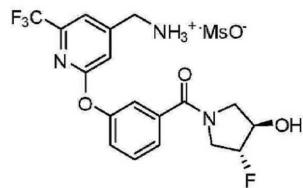
청구항 9

(*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온의 메탄설포네이트 염(화합물 2)의 합성 방법으로서, 하기 구조를 갖는 화합물 C를



화합물 C

용매 중에서 메탄솔폰산으로 처리하여 화합물 2를 제공하는 단계를 포함하는 방법.



화합물 2

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 발명의 명칭이 "리실 옥시다아제-유사 2 억제제의 결정질 형태 및 제조 방법(CRYSTALLINE FORMS OF A LYSYL OXIDASE-LIKE 2 INHIBITOR AND METHODS OF MAKING)"인 2016년 9월 7일에 출원된 미국 특허 출원 제 62/384,596호의 이득을 청구하고, 이는 그 전문이 본원에 참고로서 포함된다

[0003]

발명의 분야

[0004]

결정질 형태의 리실 옥시다아제-유사 2(LOXL2) 억제제 (3-(4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 뿐만 아니라 이의 약제학적 조성물, 및 LOXL2 활성과 연관된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에서의 이의 사용 방법이 본원에 기재된다.

배경 기술

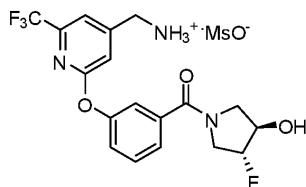
[0005]

리실 옥시다아제 유사-2(LOXL2)는 세포의 기질 단백질의 가교결합을 촉매 작용하는 아민 옥시다아제 효소이다. LOXL2는 또한 세포의 상피-간엽 이행(epithelial-to-mesenchymal transition)의 매개와 같은 세포내 과정에 포함된다. LOXL2 신호전달은, 예를 들면, 섬유성 질환 및 암과 관련이 있다.

발명의 내용

[0006] 하나의 측면에서, (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파리딘-1-일)메탄온의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 기재되고, 여기서 약제학적으로 허용되는 염은 메실레이트 염, 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염, 말레이이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 석시네이트 염, 또는 아세테이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 메실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 설페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 말레이이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 L-타르트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 푸마레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 석시네이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트 염이다.

[0007] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 메실레이트 염이고, 화합물 2의 구조를 갖는다:



[0008]

화합물 2

[0010] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 비정질이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다:

[0012] (a) 13.6° 2-세타, 16.9° 2-세타, 19.4° 2-세타, 20.1° 2-세타, 20.3° 2-세타, 20.6° 2-세타, 23.1° 2-세타, 23.6° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0013] (b) 도 1에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0014] (c) 약 231°C 및 약 236°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는

[0015] (d) 도 2에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램;

[0016] (e) 0 내지 90% RH에서 가역적 수분 흡수(~2.1% w/w);

[0017] (f) GVS 분석 후, 변하지 않은 XRPD.

[0018] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 13.6° 2-세타, 16.9° 2-세타, 19.4° 2-세타, 20.1° 2-세타, 20.3° 2-세타, 20.6° 2-세타, 23.1° 2-세타, 23.6° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 1에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 231°C 및 약 236°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 2에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.

[0019] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다:

[0020] (a) 2.6° 2-세타, 3.2° 2-세타, 6.3° 2-세타, 9.4° 2-세타, 15.7° 2-세타, 22.1° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0021] (b) 도 3에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

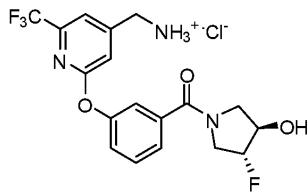
[0022] (c) 약 121.7°C, 231.1°C 및 236.1°C에서 3개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는

[0023] (d) 도 4에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램;

[0024] (e) 무수;

- [0025] (f) 150°C 초과로 가열되는 경우, 화합물 2, 형태 1로의 변형;
- [0026] (g) GVS 분석 및 40°C/75% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형;
- [0027] (h) 25°C/97% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형.
- [0028] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 2.6° 2-세타, 3.2° 2-세타, 6.3° 2-세타, 9.4° 2-세타, 15.7° 2-세타, 22.1° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 3에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 121.7°C, 231.1°C 및 236.1°C에서 3개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다. 일부에서 화합물 2는 결정질이고, 도 4에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고 무수이다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다:
- [0030] (a) 2.9° 2-세타, 3.2° 2-세타, 3.3° 2-세타, 15.8° 2-세타, 16.9° 2-세타, 20.2° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0031] (b) 도 5에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0032] (c) 약 132.2°C 및 238.8°C에서 2개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램;
- [0033] (d) 도 6에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램;
- [0034] (e) 디메틸설폐사이드(DMSO)에 의한 용매화;
- [0035] (f) 130°C 초과로 가열되는 경우, 화합물 2, 형태 1로의 변형;
- [0036] (g) GVS 분석 및 40°C/75% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형;
- [0037] (h) 40°C 및 75% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형.
- [0038] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 2.9° 2-세타, 3.2° 2-세타, 3.3° 2-세타, 15.8° 2-세타, 16.9° 2-세타, 20.2° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 5에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 132.2°C 및 238.8°C에서 2개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 6에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 디메틸설폐사이드(DMSO)에 의해 용매화된다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다:
- [0040] (a) 13.9° 2-세타, 16.6° 2-세타, 18.8° 2-세타, 19.1° 2-세타, 19.7° 2-세타, 19.9° 2-세타, 20° 2-세타, 21.2° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.7° 2-세타, 23.4° 2-세타, 23.8° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0041] (b) 도 7에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0042] (c) 약 233°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는
- [0043] (d) 도 8에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램.
- [0044] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 13.9° 2-세타, 16.6° 2-세타, 18.8° 2-세타, 19.1° 2-세타, 19.7° 2-세타, 19.9° 2-세타, 20° 2-세타, 21.2° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.7° 2-세타, 23.4° 2-세타, 23.8° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 7에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 233°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 8에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.

일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염이고, 화합물 1의 구조를 갖는다:



[0046]

화합물 1

[0048]

일부 실시양태에서, 화합물 1은 비정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 비정질이고, 40°C/75% RH에서 조해된다.

[0049]

일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다:

〔0050〕

(a) 5.5° 2-세타, 7.5° 2-세타, 18.5° 2-세타, 19.4° 2-세타, 21.8° 2-세타, 23.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분광 회절(XRPD) 패턴;

[0051]

(b) 도 9에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분광 회절(XRPD) 패턴;

[0052]

(c) 약 153°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는

[0053]

(d) 도 10에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램.

[0054]

일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 5.5° 2-세타, 7.5° 2-세타, 18.5° 2-세타, 19.4° 2-세타, 21.8° 2-세타, 23.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 9에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 약 153°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 10에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 흡습성 고체이다.

[0055]

일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 하기 특성을 중 하나 이상을 갖는다:

[0056]

(a) 6.6° 2-세타, 13.2° 2-세타, 19.7° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.5° 2-세타, 23.7° 2-세타, 24.5° 2-세타, 26.4° 2-세타에서 틀깃질의 팩크를 갖는 X선 분광 회적(XRPD) 패턴;

[0057]

(b) 도 11에 도시된 바와 식직적으로 동일한 X선 분말 회적(XRPPD) 패턴:

[0058]

(c) 약 43°C 및 약 119°C에서 흐열을 갖는 DSC 셔도그래프: 또는

[0059]

(d) 도 12에 도시된 바와 신질적으로 동일한 DSC 셜모그래

[0060]

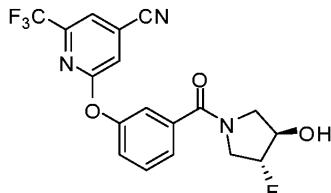
일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 6.6° 2-세타, 13.2° 2-세타, 19.7° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.5° 2-세타, 23.7° 2-세타, 24.5° 2-세타, 26.4° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 11에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 약 43°C 및 약 119°C 에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 12에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.

[0061]

하나의 측면에서, 상기 실시양태 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 코 투여, 피부 투여, 또는 안구 투여에 의한 포유동물로의 투여를 위하여 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 의한 포유동물로의 투여를 위하여 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 혼탁액, 또는 용액의 형태로 경구 투여에 의한 포유동물로의 투여를 위하여 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 고체 형태 약제학적 조성물의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 또는 캡슐의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 (R,R) -트랜스- $(3-((4-(\text{아미노메틸})-6-(\text{트리플루오로메틸})\text{페리딘}-2-\text{일})\text{옥시})\text{페닐}$ $(3-\text{플루오로}-4-\text{하이드록시페리딘}-1-\text{일})\text{메탄온}$ 약 1mg 내지 약 2000mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제의

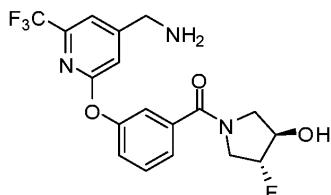
형태이고, 정체당 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온 약 50mg 또는 약 250mg을 포함한다.

[0062] 또 다른 측면에서, (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)의 합성 방법으로서, 하기 구조를 갖는 니트릴 화합물 A-7을 적합한 니트릴 환원 조건하에 환원시켜 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)을 제공하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다:



[0063]

화합물 A-7



[0065]

화합물 I

[0067]

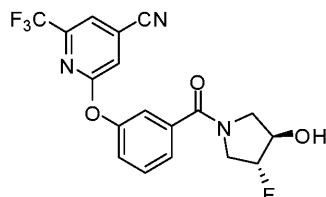
일부 실시양태에서, 적합한 니트릴 환원 조건은 촉매 수소화 조건을 포함한다.

[0068]

일부 실시양태에서, 촉매 수소화 조건은 팔라듐 촉매, 백금 촉매, 철 촉매, 코발트 촉매, 니켈 촉매, 루테늄 촉매, 로듐 촉매, 이리디늄 촉매, 또는 오스뮴 촉매; 및 수소 기체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매 수소화 조건은 활성탄, Al_2O_3 , TiO_2 , ZrO_2 , 또는 SiO_2 상에 지지된 팔라듐 촉매 또는 백금 촉매; 및 수소 기체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매 수소화 조건은 아세트산; 탄소 상 수산화팔라듐; 및 수소 기체를 포함한다.

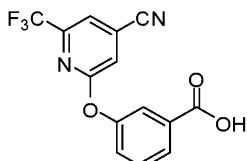
[0069]

일부 실시양태에서, 니트릴 화합물 A-7은 벤조산 화합물 A-6을 적합한 커플링 조건하에 (*3R,4R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올과 커플링시킴으로써 제조된다:



[0070]

화합물 A-7



[0072]

화합물 A-6

[0073]

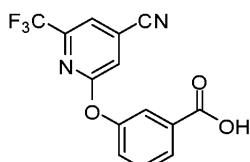
일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 벤조산 A-6의 상응하는 아실 클로라이드로의 전환; 및 벤조산 화합물 A-6의 상응하는 아실 클로라이드와 (*3R,4R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올의 커플링을 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 벤조산 A-6의 상응하는 아실 할라이드로의 전환은 벤조산 C를 염화티오닐(SOCl_2), 염화옥살릴($(\text{COCl})_2$), 삼염화인(PCl_3), 옥시염화인(POCl_3), 또는 오염화인(PCl_5)으로 처리하는 것을 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 벤조산 A-6의 상응하는 아실 클로라이드와 ($3R,4R$)-4-플루오로페롤리딘-3-올의 커플링은 비친핵성 3차 아민 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비친핵성 3차 아민 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N -디이소프로필에틸아민, 8-디아자비사이클로운데크-7-엔, 1,2,2,6,6-펜타메틸페페리딘, N -메틸모르폴린 또는 피리딘이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), N -(3-디메틸아미노프로필)- N' -에틸카보디이미드 · HCl (EDC · HCl), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리페롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 브로모-트리페롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), 7-아자-벤조트리아졸-1-일옥시-트리페롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP), 에틸 시아노(하이드록시아미노)아세테이토- O_2 -트리-(1-페롤리디닐)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyOxim), 3-(디에톡시-포스포릴옥시)-1,2,3-벤조[d]트리아진-4(3H)-온(DEPBT), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)- N,N,N',N' -테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트/헥사플루오로포스페이트(TBTU(BF_4^-)), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)- N,N,N',N' -테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU), N -[(5-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 헥사플루오로포스페이트 N -옥사이드(HDMC), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)- N,N,N',N' -테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-[1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 2-(1-옥시-페리딘-2-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소티오우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTT), 테트라메틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TFFH), N -에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 2-프로판포스폰산 무수물(T3P), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 염(DMTMM), 비스-트리클로로메틸카보네이트(BTC), 또는 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI)의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시벤조트리아졸-6-설폰아미도메틸 수지 · HCl (HOBt-6-설폰아미도메틸 수지 · HCl), 하이드록시-3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진(HOOBt), N -하이드록시석신이미드(HOSu), 1-하이드록시-7-아자-1H-벤조트리아졸(HOAt), 에틸 2-시아노-2-(하이드록시미노)아세테이트, 및 4-(N,N -디메틸아미노)페리딘(DMAP)으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.

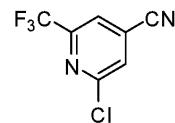
[0078] 일부 실시양태에서, 벤조산 A-6은



[0079]

[0080]

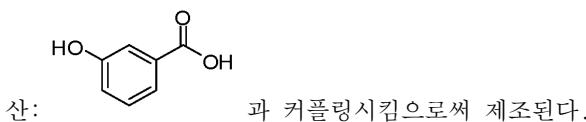
화합물 A-6



[0081]

적합한 반응 조건하에 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴:

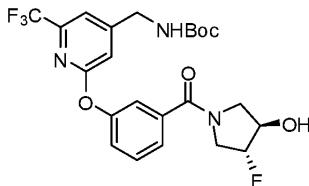
을 3-하이드록시벤조



[0082]

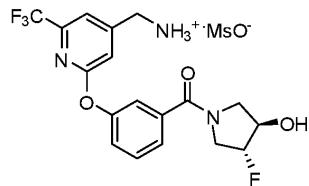
일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 친핵성 방향족 치환(SNAr) 반응 조건을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 적합한 용매 중의 유기 또는 무기 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 인산나트륨 및 인산칼륨으로 구성되는 군으로부터 선택된 무기 염기; 및 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 테트라프로파란, 및 디옥산으로 구성되는 군으로부터 선택된 적합한 용매를 포함한다.

[0083] 또 다른 실시양태에서, (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염(화합물 2)의 합성 방법으로서, 화합물 C를 적합한 용매 중에서 메탄설폰산으로 처리하여 화합물 2를 제공하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다:



[0084]

화합물 C

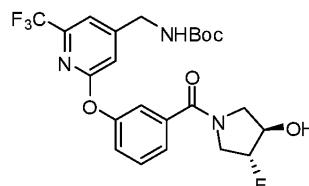


[0086]

화합물 2

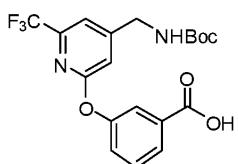
[0088] 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디클로로메탄이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 화합물 C는 벤조산 화합물 A를 적합한 커플링 조건하에 (*3R,4R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올, 하이드로클로라이드와 커플링시킴으로써 제조된다:



[0090]

화합물 C



[0092]

화합물 A

[0094] 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 벤조산 화합물 A의 상응하는 아실 클로라이드로의 전환; 및 벤조산 화합물 A의 상응하는 아실 클로라이드와 (*3R,4R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올, 하이드로클로라이드의 커플링을 포함한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 벤조산 화합물 A의 상응하는 아실 할라이드로의 전환은 벤조산 화합물 A를 염화티오닐 (SOCl₂), 염화옥살릴((COCl)₂), 삼염화인(POCl₃), 옥시염화인(POCl₃), 또는 오염화인(POCl₅)으로 처리하는 것을 포함한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 벤조산 화합물 A의 상응하는 아실 클로라이드와 (*3R,4R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올, 하이드로클로라이드의 커플링은 비친핵성 3차 아민 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비친핵성 3차 아민은 트리에틸아민, 트리부틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 8-디아자비사이클로운데크-7-엔, 1,2,2,6,6-펜타메틸페리딘, *N*-메틸모르폴린 또는 피리딘이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드·HCl(EDC·HCl), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-

포스포늄 혼사를루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리파롤리디노-포스포늄 혼사를루오로포스페이트(PyBOP), 브로모-트리파롤리디노-포스포늄 혼사를루오로포스페이트(PyBrOP), 7-아자-벤조트리아졸-1-일옥시-트리파롤리디노포스포늄 혼사를루오로포스페이트(PyAOP), 에틸 시아노(하이드록시아미노)아세테이토- O_2)-트리-(1-피롤리디닐)-포스포늄 혼사를루오로포스페이트(PyOxim), 3-(디에톡시-포스포릴옥시)-1,2,3-벤조[d]트리아진-4(3H)-온(DEPBT), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트/溷사를루오로포스페이트(TBTU(BF₄)), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 혼사를루오로포스페이트(HCTU), N-[(5-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 혼사를루오로포스페이트 N-옥사이드(HDMC), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 혼사를루오로포스페이트(HATU), 1-[1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리텐아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 혼사를루오로포스페이트(COMU), 2-(1-옥시-피리딘-2-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소티오우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTT), 테트라메틸플루오로포름아미디늄 혼사를루오로포스페이트(TFFH), N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 2-프로판포스폰산 무수물(T3P), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 염(DMTMM), 비스-트리클로로메틸카보네이트(BTC), 또는 1,1'-카보닐디아미다졸(CDI)의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시벤조트리아졸-6-설폰아미도메틸 수지 · HCl(HOBt-6-설폰아미도메틸 수지 · HCl), 하이드록시-3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진(HOOBt), N-하이드록시석신이미드(HOSu), 1-하이드록시-7-아자-1H-벤조트리아졸(HOAt), 에틸 2-시아노-2-(하이드록시미노)아세테이트, 및 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(DMAP)으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.

[0098]

또 다른 측면에서, (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시피리딘-1-일)메탄온(화합물 1)을 아세토니트릴 중의 메탄설폰산 0.92 eq로 처리한 후, 화합물 2를 여과로 단리하고 전공하에 건조시키는 단계를 포함하는 (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시피리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염(화합물 2)의 합성 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1을 아세토니트릴 중에서 메탄설폰산으로 처리하는 단계는 용액을 주위 온도에서 교반한 다음, 용액을 환류시키는 것을 추가로 포함한다.

[0099]

또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는 (3R,4R)-4-플루오로피리딘-3-올, 하이드로클로라이드의 합성 방법이 본원에 기재된다:

[0100]

a) 라세미-(트랜스-3-플루오로-4-하이드록시피리딘-1-일)(페닐)메탄온에 효소적 생체 촉매 작용을 적용하여 ((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피리딘-1-일)(페닐)메탄온을 제공하는 단계; 및

[0101]

b) ((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피리딘-1-일)(페닐)메탄온의 아미드 결합을 절단하여 (3R,4R)-4-플루오로피리딘-3-올, 하이드로클로라이드를 제공하는 단계.

[0102]

일부 실시양태에서, 효소 생체 촉매 작용은 적합한 리파아제의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 리파아제는 2차 알코올의 리파아제 촉매 작용된 에스테르 교환을 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 리파아제는 진균성 리파아제 또는 박테리아성 리파아제이다. 일부 실시양태에서, 진균성 리파아제는 칸디다 루고스 (*Candida rugose*)(CRL), 칸디다 안타르크티카 A(*Candida antarctica* A)(CAL-A), 칸디다 안타르크티카 B(*Candida antarctica* B)(CAL-B), 씨모마이세스 라누기노수스(*Thermomyces lanuginosus*)(TL IL), 또는 리조무코르 미에헤이(*Rhizomucor miehei*)(RL IM)로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 박테리아성 리파아제는 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*)(AK, PFL), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*)(PS), 크로모박테리움 비스코슘(*Chromobacterium viscosum*)(CVL)으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 적합한 리파아제는 노보자임(Novozyme) 435, 노보코르(Novocor) AD L 및 리포자임(Lipozyme) CALB L이다. 일부 실시양태에서, 리파아제 촉매 작용된 에스테르 교환은 아실 공여체의 존재하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 아실 공여체는 비가역적 아실 공여체이다. 일부 실시양태에서, 아실 공여체는 엔올 에스테르 또는 무수물이다. 일부 실시양태에서, 엔올 에스테르는 비닐 에스테르, 이소프레닐 에스테르, 또는 에톡시 비닐 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 엔올 에스테르는 아세테이트 비닐 에스테르, 피발레이트 비닐 에스테르, 4-펜테노에이트 비닐 에스테르, 크로토네이트 비닐 에스테르, 메타크릴레이트 비닐 에스테르, 벤조에이트 비닐 에스테르, 신나메이트 비닐 에스테르, N-Boc 글리시네이트 비닐 에스테르, 및 페닐(티오)아세테이트 비닐 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 비닐 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 효소적 생체 촉매 작용은 유기 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 디메틸설포사이드, N,N-디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 부탄올, 디에틸에테르, TBME, DIPE, 톨루엔, 사이클로헥산, 헥산, 또는 헵тан이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 아세톤, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, tert-아밀 알코올, DIPE, 또는

톨루엔이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 단계 b)는 ((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-일)(페닐)메탄온을 적합한 용매 중에서 산으로 처리하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 염산이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 에테르 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 디메톡시에탄 또는 디에틸 에테르이다.

[0104] 임의의 상기 언급된 측면에서 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량이 (a) 포유 동물에게 전신적으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구적으로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 흡입에 의해 투여되고/되거나; (e) 코 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 포유동물에게 국부적으로 투여되고/되거나; (h) 안구 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 포유동물에게 직장으로 투여되고/되거나; (j) 포유동물에게 비전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 실시양태가 있다.

[0105] 임의의 상기 언급된 측면에서 화합물이 포유 동물에게 1일 1회 투여되거나 화합물이 포유 동물에게 1일 기간에 걸쳐 여러번 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 투여 스케줄로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 매일 투여 스케줄로 투여된다.

[0106] 질환 또는 병태의 치료를 포함하는 임의의 상기 언급된 측면에서 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여에 더하여, 하나 이상의 추가의 제제를 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 다양한 실시양태에서, 각각의 제제는 동시에 포함하여 임의의 순서로 투여된다.

[0107] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 인간에게 투여된다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 경구적으로 투여된다.

[0110] 포장재, 포장재 내의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 활성 대사물질, 약제학적으로 허용되는 프로드러그, 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물이 LOXL2의 활성의 억제를 위하여, 또는 LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이득을 얻을 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 완화를 위하여 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0111] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명에 따라 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 개시내용의 취지 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백해질 것이기 때문에, 특정한 실시양태를 지시하는 상세한 설명 및 특정한 예시는 오직 예시의 방식으로 제공된다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0112] 도 1은 화합물 2의 형태 1에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 2는 화합물 2의 형태 1에 대한 대표적인 DSC 서모그램을 도시한다.

도 3은 화합물 2의 형태 2에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 4는 화합물 2의 형태 2에 대한 대표적인 DSC 서모그램을 도시한다.

도 5는 화합물 2의 형태 3에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 6은 화합물 2의 형태 3에 대한 대표적인 DSC 서모그램을 도시한다.

도 7은 화합물 2의 형태 4에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 8은 화합물 2의 형태 4에 대한 대표적인 DSC 서모그램을 도시한다.

도 9는 화합물 1의 형태 1에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 10은 화합물 1의 형태 1에 대한 대표적인 DSC 서모그램을 도시한다.

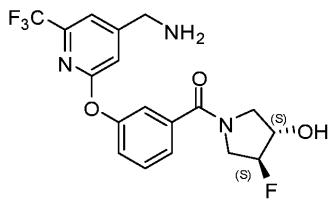
도 11은 화합물 1의 형태 2에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 12는 화합물 1의 형태 2에 대한 대표적인 DSC 서모그램을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0113] 리실 옥시다아제 유사-2(LOXL2)는 Cu^{2+} 및 리신 티로실퀴논(LTQ)-의존 아민 옥시다아제를 포함하는 리실 옥시다아제(LOX) 패밀리의 구성원이다. 패밀리는 5종의 유전자를 포함한다: *Lox*(LOX), *Lox11*(리실 옥시다아제 유사-1, LOXL1), *Lox12*(LOXL2), *Lox13*(리실 옥시다아제 유사-3, LOXL3), 및 *Lox14*(리실 옥시다아제 유사-4, LOXL4). LOX 패밀리는 콜라겐 및 엘라스틴 중의 리신 및 하이드록실리신의 ϵ -아미노기의 산화적 탈아민화를 촉매 작용하여 이들 분자의 가교 결합을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 콜라겐 및 엘라스틴의 가교 결합은 세포외 기질의 인장 강도를 유지하기 위해 필수적이다.
- [0114] 병리학적 간질의 발달은 질환에서 중요한 역할을 한다. 병리학적 간질은 활성화된 간질 세포, 콜라겐 기질, 성장 인자, 및 혈관신생 구조로 구성된다. 섬유생성과 같은 병리학적 상태 동안, 섬유아세포는 동원되고 활성화되어 섬유증의 발달을 야기하는 세포외 기질 단백질의 증가된 합성 및 침착을 조성하는 미세 환경의 발생을 야기한다.
- [0115] 섬유성 질환 및 암에서 질환과 연관된 섬유아세포 활성화는 궁극적으로 콜라겐 I 및 III을 포함하는 세포외 기질 단백질의 과잉 침착, 새로 침착된 콜라겐의 증가된 가교 결합 및 강화된 조직 경직성을 야기하는 세포외 기질의 리모델링을 야기한다. 추가로, 활성화된 섬유아세포는 많은 전혈관신생, 전혈관형성, 및 전증식 성장 인자 및 사이토킨, 예를 들면, 형질전환 성장 인자 베타(TGF- β), 결합 조직 성장 인자(CTGF), 간질 세포 유래 인자 1(SDF-1), 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 발현하고, 이로써 질환 진행의 파라크린 신호전달에서 중요한 역할을 한다. 섬유아세포 활성화 및 동원 및/또는 이들의 신호전달 경로의 억제를 통한 이러한 병리학적 간질의 발달의 방해는 섬유성 질환에서 신규한 치료학적 전략을 나타낸다.
- [0116] 유사한 촉매 활성에도 불구하고, 각각의 리실 옥시다아제 효소는 독특한 발현 및 기능적 활성을 갖는 것으로 보고되었다. LOXL2는 병리학적 부위에 섬유아세포를 활성화시키고 동원함으로써 섬유성 질환에서 병리학적 간질의 발달에서 중요한 역할을 한다.
- [0117] LOXL2는 세포외 기질의 리모델링에서 이의 역할 이외에 세포내 기능을 갖는 것으로 입증되었다. LOXL2는 Snail1 안정성 및 기능적 활성을 촉진함으로써 상피-간엽 이행(EMT) 트랜스듀서인 Snail1을 적극적으로 조절한다. LOXL2는 초점 부착 키나아제(focal adhesion kinase)(FAK) 신호전달 경로의 활성화에 적극적으로 기여하고 초점 부착 착물의 조직화에 참여한다. LOXL2 유전자의 사일런싱은 상피 세포 극성의 재획득을 유도하고 유방 세포주의 이동 및 침습 능력을 감소시킨다. 세포 부착 및 세포 극성의 조정은 세포 내 LOXL2에 의해 매개되는 것으로 보고되었다. LOXL2는 Snail1 의존성 및 Snail1 독립성 메커니즘에 의해 E-카드레린 뿐만 아니라 밀착 연접 및 세포 극성 유전자를 전사적으로 억제한다. LOXL2는 더 최근에 염색질과 연관되어 있는 것으로 기재되었으며 LOXL2 촉매 도메인에 의존적인 기능인 히스톤 H3 트리메틸 탈아민화에 관여하는 것으로 보고되었다.
- [0118] LOXL2는 섬유증 형성과정에 관여하는 것으로 나타났다. 섬유증 형성과정은 결합이 있는 장기 기능 및 장기 부전으로 이어지는 물리적, 생화학적 및 생역학적 기질 특성을 변경하는, 콜라겐과 같은 세포외 기질 성분의 과잉 침착을 포함한다. 조직 섬유증은 또한 세포의 형질 전환 및 전이를 직접적으로 촉진함에 의해 암의 진행과 연관된다. 종양은 전형적으로 정상 조직보다 더 경직되어 있으며 종양의 강성을 종양의 전이에 영향을 준다.
- [0119] 과도한 LOXL2 효소 활성은 종양의 증가된 경직성에 관련되어 있다. 상승된 LOXL2는 또한 월슨 질환 및 원발성 담즙성 간경변 및 NASH를 앓는 환자의 간으로부터의 섬유증 병변과 연관되어 있다. 추가로, LOXL2 특이적 단일 클론 항체, AB0023의 투여는 섬유증 모델에서 질환을 감소시키는데 효과적이었다. AB0023은 성장 인자 및 가교 결합된 콜라겐 기질 및 TGF-베타 신호전달의 생성을 억제하는 것으로 나타났다.
- [0120] LOXL2는 I형 콜라겐 가교 결합을 촉진하고, 다양한 병인학 및 다양한 장기에서의 섬유생성의 핵심 조절물질이다. 순환하는 LOXL2의 수준은 섬유증 단계와 관련이 있다. LOXL2는 섬유성 질환에서 핵심 경로 표적이다. 문헌[Mehal *et al.* "Expressway to the core of fibrosis," *Nat Med.* 2011. 17: 552-553]을 참조할 수 있다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 포유동물에서 섬유증의 치료 또는 예방에서의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에 개시된다.

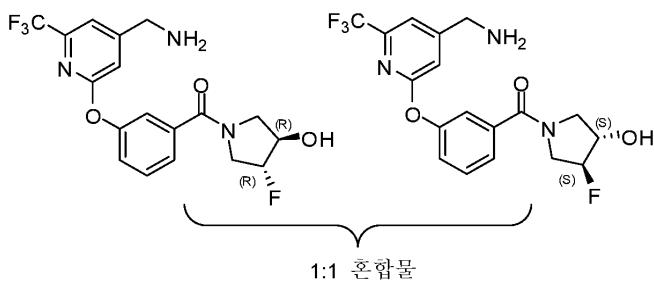
- [0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, "섬유증"은 외상, 염증, 조직 복구, 면역학적 반응, 세포 과다형성 및 신생물형성 후 발생하는 세포외 기질 구성성분의 축적을 의미한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 섬유증 세포 또는 조직을 본원에 개시된 화합물과 섬유증을 감소시키거나 억제하는데 충분한 양으로 접촉시키는 것을 포함하는 조직에서 섬유증을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 섬유증 병태를 포함한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 섬유증은 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 심장 섬유증, 복막 섬유증, 안구 섬유증 또는 피부 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 폐 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 간 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 신장 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 심장 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 복막 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 안구 섬유증을 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유증은 피부 섬유증을 포함한다.
- [0125] 증가된 LOXL2 발현은 결장, 식도 종양, 구강 편평 세포 암종, 후두 편평 세포 암종 및 두부 및 경부 편평 세포 암종이 있는 환자의 불량한 예후와 연관이 있다. LOXL2는 유방암, 결장암, 위암, 두경부암, 폐암 및 흑색종의 암에 참여하는 것으로 제시되었다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물로 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0127] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "암"은 조절되지 않는 방식으로 증식하고, 일부 경우, 전이(확산)하는 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다. 암의 유형은 전이가 있거나 없는 질환의 임의의 단계에서의 고형 종양(예를 들면, 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁 내막, 심장, 신장, 폐, 간, 자궁, 림프 조직(림프종), 난소, 췌장 또는 기타 내분비 기관(갑상선), 전립선, 피부(흑색종 또는 기저 세포 암) 또는 혈액 종양(예를 들면, 백혈병 및 림프종)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 치료가 필요한 포유동물에게 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 포유동물에서 류머티스성 관절염, 소아 특발성 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 또는 강직성 척추염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0129] (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)
- [0130] "화합물 I" 또는 "(R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-파리딘-2-일)옥시)페닐)(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온", 또는 임의의 기타 유사한 명칭은 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:
- FC(F)(F)c1cc(Oc2ccccc2C(=O)N3CC(O)C(F)(F)C3)cc(N)cc1
- [0131]
- [0132] 일부 실시양태에서, 화합물 I은 실질적으로 (S,S)-이성질체를 함유하지 않는다(즉, 화합물 I은 실질적으로 "(S,S)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-파리딘-2-일)옥시)페닐)(3S,4S)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온", 또는 임의의 기타 유사한 명칭을 함유하지 않는다).
- [0133] 거울상이성질체에 관하여 "실질적으로 함유하지 않는다"는 언급된 거울상이성질체가 존재하지 않거나 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만의 언급된 거울상이성질체가 존재하는 것을 의미한다.
- [0134] "화합물 Ent-I" 또는 "(S,S)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-파리딘-2-일)옥시)페닐)(3S,4S)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온", 또는 임의의 기타 유사한 명칭은 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0135]

[0136]

일부 실시양태에서, 라세미-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온은 화합물 I 대신에 사용된다. 라세미 화합물 I(화합물 Rac-I)은 하기와 같이 묘사된다:



[0137]

[0138]

화합물 I은 강력한 메커니즘 기반 LOXL2 억제제이다. 화합물 I은 LOXL2의 높은 친화성, 선택적, 의사-비가역적인(pseudo-irreversible), 소분자 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 아미노메틸 페리딘 잔기는 효소 활성 부위와 상호작용하여 시간 의존적, 의사-비가역적인 억제성 착물을 형성한다. 프로파일링 연구는 화합물 I의 2개의 거울상이성질체(즉, (R,R) 및 (S,S))가 약리학 및 약동학 프로파일에서 서로 그리고 라세미 화합물 I에 대하여 매우 유사하다는 것을 제시한다. 화합물 I은 시험관내 검정에서 (S,S)-이성질체보다 더 강력하였다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 시험관내 검정에서 (S,S)-이성질체보다 2배 미만으로 더 강력하였다.

[0139]

일부 실시양태에서, 화합물 I은 특이적으로 LOXL2를 억제하고/하거나 이에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 특이적으로 LOXL2를 억제하고/하거나 이에 결합하고, 실질적으로 임의의 다른 리실 옥시다아제를 억제하고/하거나 결합하지 않는다. 다른 리실 옥시다아제는 LOX, LOXL1, LOXL3, 및 LOXL4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2의 활성을 억제하고, LOX의 활성을 실질적으로 억제하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2의 활성을 억제하고, 또 다른 리실 옥시다아제-유사 단백질의 활성을 실질적으로 억제하지 않는다.

[0140]

본원에서 사용되는 바와 같이, "선택적 LOXL2 억제제"는 실질적으로 임의의 다른 리실 옥시다아제를 억제하고/하거나 이에 결합하지 않는 LOXL2의 소분자 억제제를 지칭한다. 다른 리실 옥시다아제는 LOX, LOXL1, LOXL3, 및 LOXL4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 실질적으로 LOX 또는 LOXL3을 억제하고/하거나 이에 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOX대해서 보다 LOXL2에 대하여 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 30배 이상, 40배 이상, 50배 이상, 60배 이상, 70배 이상, 80배 이상, 90배 이상, 100배 이상, 120배 이상, 140배 이상, 160배 이상, 180배 이상, 200배 이상, 250배 이상, 300배 이상, 350배 이상, 400배 이상, 450배 이상, 500배 이상, 550배 이상, 600배 이상, 650배 이상, 700배 이상, 800배 이상, 900배 이상, 또는 1000배 이상 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOX대해서보다 LOXL2에 대하여 400배 이상 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOXL3에 대해서보다 LOXL2에 대하여 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 30배 이상, 40배 이상, 50배 이상, 60배 이상, 70배 이상, 80배 이상, 90배 이상, 100배 이상, 120배 이상, 140배 이상, 160배 이상, 180배 이상, 200배 이상, 250배 이상, 300배 이상, 350배 이상, 400배 이상, 450배 이상, 500배 이상, 550배 이상, 600배 이상, 650배 이상, 700배 이상, 800배 이상, 900배 이상, 또는 1000배 이상 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOXL3에 대해서보다 LOXL2에 대하여 5배 이상 더 선택적이다.

[0141]

본원에 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제화, 조합 요법 등)에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 a) 낮은 키랄 순도의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; b) 임의의 광학 순도의 "(S,S)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온", 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 또

는 c) 라세미-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 대체된다.

[0142] 화합물 I과 관련하여 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 이것이 투여되는 포유동물에 유의미한 자극을 유발하지 않으며 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 실질적으로 파기하지 않는 화합물 I의 염을 지칭한다. 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]을 참조할 수 있다. 약제학적 염은 전형적으로 비이온성 종보다 위액 및 장액에서 더 용해성이고 더 빠르게 용해되고, 따라서 고체 제형에서 유용하다. 추가로, 이들의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하고, 이러한 능력은 지연되고 지속된 방출 행동의 한 측면으로서 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태로 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생물학적 막을 통한 통과가 조정될 수 있다.

[0143] 약제학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 첨가 형태(용매화물)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 이소프로판올, 아세토니트릴, 헵탄 등에 의한 생성물 형성 또는 단리의 과정 동안 형성된다. 하나의 측면에서, 용매화물은, 이에 한정되지 않지만, 3 등급 용매(들)를 사용하여 형성된다. 용매의 범주는, 예를 들면, 문헌[the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에서 정의된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용매화물은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 과정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 추가로, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 용매화되지 않은 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 수화된다.

[0144] 광범위하게 다양한 약제학적으로 허용되는 염이 화합물 I로부터 형성되고 하기를 포함한다:

[0145] - 화합물 I(즉, 유리 염기 형태)이 무기산으로 처리되는 경우에 형성된 염. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함하지만 이에 한정되지 않고;

[0146] - 화합물 I(즉, 유리 염기 형태)이 유기 산으로 처리되는 경우에 형성된 염. 유기산은 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-설폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 사이클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵تون산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 밀레산; 밀산(-L); 밀론산; 말렌살(DL); 메탄설폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로프리온산; 파이로글루탐산(-L); 살리실산; 세바스산; 스테아르산; 석신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오사이안산; 툴루엔설폰산(p); 및 운데사일렌산을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0147] 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염, 메실레이트 염, 말레이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 석시네이트 염, 또는 아세테이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 설페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 메실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 L-타르트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 푸마레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 석시네이트 염이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트 염이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 화합물 I은 용매 중에서 황산으로 처리되어 상응하는 설페이트 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 용매 중에서 인산으로 처리되어 상응하는 포스페이트 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 용매 중에서 L-타르타르산으로 처리되어 상응하는 L-타르트레이트 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 용매 중에서 시트르산으로 처리되어 상응하는 시트레이트 염을 형성한다. 일부 실시양태에서,

용매는 아세토니트릴 또는 에탄올이다.

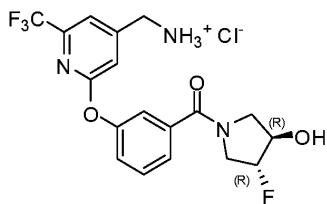
[0149] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 비정질이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 결정질이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I은 클로라이드 염, 설페이트 염, 브로마이드 염, 메실레이트 염, 말레이이트 염, 시트레이트 염 또는 포스페이트 염으로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I은 하이드로클로라이드 염으로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I은 메실레이트 염으로서 제조된다.

[0151] 본원에서 사용되는 바와 같이, "MsO⁻"는 메탄설포네이트 음이온, CH₃S(O)₂O⁻의 축약형이다.

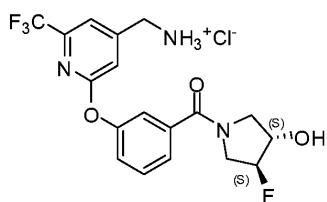
[0152] (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염(화합물 1)

"화합물 1" 또는 "(R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염", 또는 임의의 기타 유사한 명칭은 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



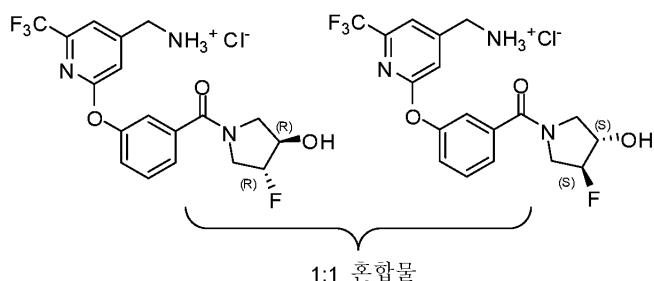
[0154]

화합물 1의 (S,S)-거울상이성질체(화합물 Ent-1)는 하기 구조를 갖는다:



[0156]

라세미 화합물 1(화합물 Rac-1)은 하기와 같이 묘사된다:



[0158]

비정질 화합물 1

[0160] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 비정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 비정질 상은 결정도의 부족을 보이는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0161]

비정질 화합물 1은 40°C/75% RH에서 조해된다.

[0162]

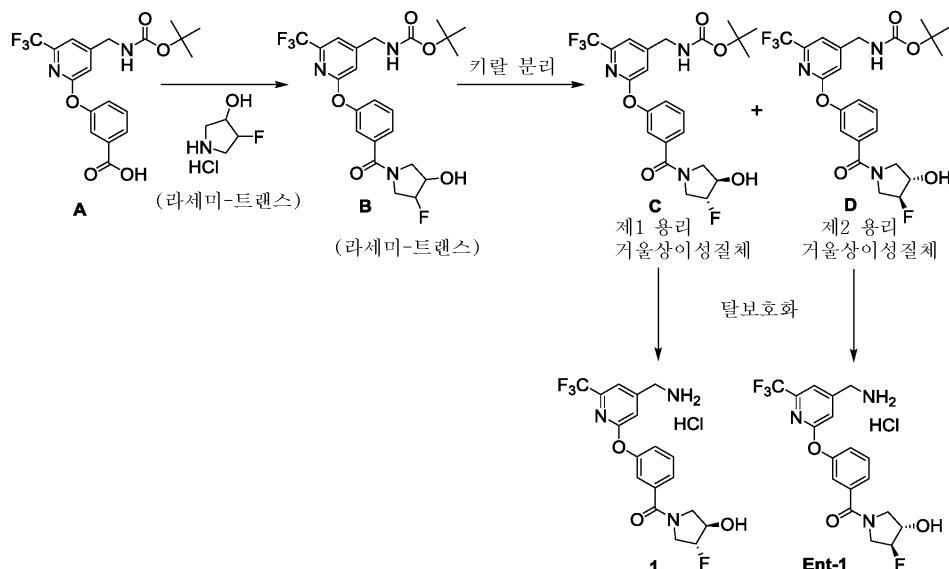
화합물 1의 형태 1

[0163] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 1이고, 하기 특성을 중 하나 이상을 갖는다:

- [0164] (a) 5.5° 2-세타, 7.5° 2-세타, 18.5° 2-세타, 19.4° 2-세타, 21.8° 2-세타, 23.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0165] (b) 도 9에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0166] (c) 약 153°C 에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는
- [0167] (d) 도 10에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램.
- [0168] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 1이고, (a), (b), (c), 및 (d)로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 1이고, (a), (b), (c), 및 (d)로 구성되는 군으로부터 선택된 3개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 1이고, 특성 (a), (b), (c), 및 (d)를 갖는다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 5.5° 2-세타, 7.5° 2-세타, 18.5° 2-세타, 19.4° 2-세타, 21.8° 2-세타, 23.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 9에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 약 153°C 에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 10에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 1이고, 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 디메톡시에탄, 또는 테트라하이드로푸란/물(95:5)의 용액으로부터 수득된다.
- [0174] 형태 1은 흡습성 고체이고, 이는 $40^\circ\text{C}/75\%$ RH에서 1주 동안 저장되는 경우, 형태 2로 변형된다.
- 화합물 1의 형태 2**
- [0176] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 2이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 2이고, 하기 특성을 중 하나 이상을 갖는다:
- [0177] (a) 6.6° 2-세타, 13.2° 2-세타, 19.7° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.5° 2-세타, 23.7° 2-세타, 24.5° 2-세타, 26.4° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0178] (b) 도 11에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0179] (c) 약 43°C 및 약 119°C 에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는
- [0180] (d) 도 12에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램.
- [0181] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), 및 (d)로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), 및 (d)로 구성되는 군으로부터 선택된 3개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 형태 2이고, 특성 (a), (b), (c), 및 (d)를 갖는다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 6.6° 2-세타, 13.2° 2-세타, 19.7° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.5° 2-세타, 23.7° 2-세타, 24.5° 2-세타, 26.4° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 11에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 약 43°C 및 약 119°C 에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 결정질이고, 도 12에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.
- [0186] 형태 2는 열적으로 안정하지만 시간에 따라 제조에 적합하지 않은 왁스형 고체로 전환된다.
- 화합물 1의 합성**
- [0188] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 하기 반응식에 따른 키랄 분리를 사용하는 합성 경로를 통해 제조된다:

[0189]

반응식 1. 키랄 분리를 통한 제조



[0190]

[0191]

상기 반응식에 나타낸 바와 같이, 일부 실시양태에서, 3-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일옥시)벤조산(화합물 A)을 적절한 커플링 조건하에 라세미 트랜스-4-플루오로-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드로 처리하여 라세미-트랜스-*tert*-부틸((2-(3-(3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(화합물 B)를 제공한다.

[0192]

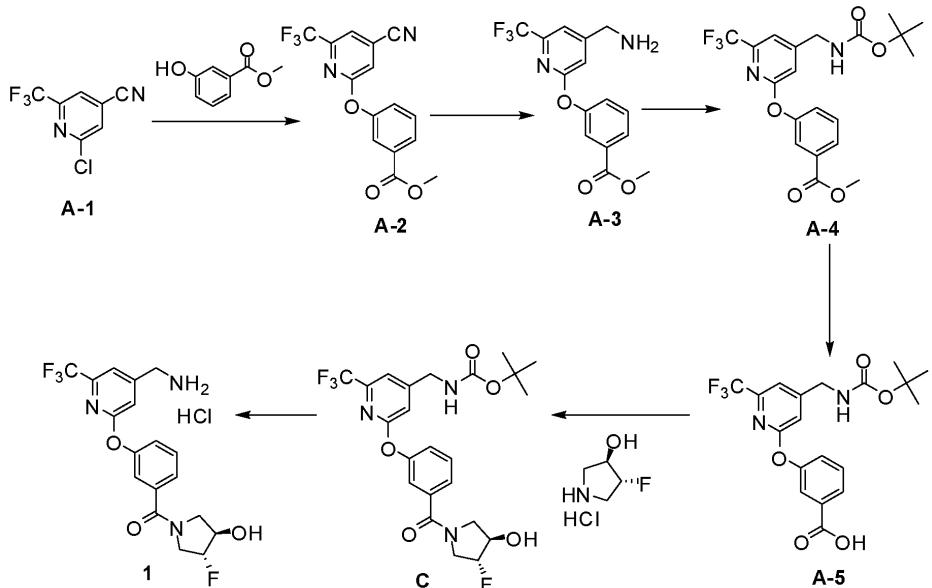
일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 EDC, DCC, BOP, HATU 등의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 염기의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 유기 염기이다. 일부 실시양태에서, 염기는 입체장애 염기, 예를 들면, 트리메틸아민(TEA), 디이소프로필에틸아민(DIEA 또는 DIPEA), N-메틸모르폴린, 피리딘 등이다. 일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 용매의 사용을 포함한다. 적합한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 실온에서 DCM/DMF 중의 HATU 및 DIEA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 라세미-트랜스-*tert*-부틸((2-(3-(3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(화합물 B)를 적절한 키랄 HPLC 방법을 사용하여 개별적인 거울상이성질체로 분리하여 *tert*-부틸((2-(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸카바메이트(화합물 C)를 제공한다. *tert*-부틸((2-(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸카바메이트(화합물 C)를 적합한 용매 중에서 적합한 산으로 처리하여 (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염(화합물 1)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 산은 염산(HCl), 메탄설휠산, 트리플루오로아세트산, 벤젠설휠산 또는 톨루엔설휠산이다. 일부 실시양태에서, 적합한 산은 염산(HCl)이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디에틸에테르(Et₂O)이다.

[0193]

일부 실시양태에서, 화합물 1은 하기 반응식에 따른 합성 경로를 통해 제조된다:

[0194]

반응식 2. 키랄 분리 없는 화합물 1의 제조



[0195]

[0196]

상기 반응식에 나타낸 바와 같이, 일부 실시양태에서, 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-1)에 적절한 반응 조건하에 처리하여 메틸 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-2)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 반응 조건은 친핵성 방향족 치환(SNAr) 반응 조건을 포함한다. 친핵성 방향족 치환은 친핵체가 방향족 고리 위의 우수한 이탈기, 예를 들면, 할라이드를 대체하는 치환 반응이다. 일부 실시양태에서, 적절한 반응 조건은 THF/DMF 중의 K_2CO_3 과 함께 메틸 3-하이드록시벤조에이트를 포함한다.

[0197]

방향족 에테르를 형성하는 방법은 본원에 기재된 방법 또는 문헌[the Ulman Ether synthesis, Chan-Lam coupling, and Buchwald-Hartwig synthesis (D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.*, 2003, 5, 3799-3802; C. G. Bates, *et al.*, *Org. Lett.*, 2002, 4, 2803-2806; C. H. Burgos, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 4321-4326; C. H. Burgos, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 4321-4326; D. M. T. Chan, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2933-2936; Z. Liu, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 3198-3209; Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5609-5612; F. Li, Q. et al., *Org. Lett.*, 2003, 5, 2169-2171; D. A. Evans, *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 2937-2940; C.-E. Yeom, *et al.*, *Synlett*, 2007, 146-150]을 포함하지만 이에 한정되지 않는 당해 분야에 기재된 방법을 포함한다.

[0198]

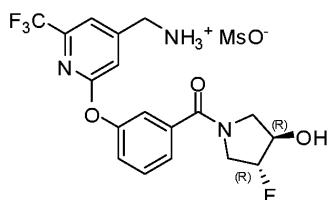
일부 실시양태에서, 메틸 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-2)를 적합한 반응 조건하에 $CoCl_2$ 및 $NaBH_4$ 로 처리하여 메틸 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-3)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 $0^\circ C$ 에서 THF/MeOH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 메틸 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-3)를 디-*tert*-부틸 디카보네이트에 의해 메틸 3-((4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-4)로 전환한다. 일부 실시양태에서, 메틸 3-((4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-4)를 $LiOH$ 에 의한 처리를 통해 상응하는 산, 3-((4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-5)으로 가수분해한다.

일부

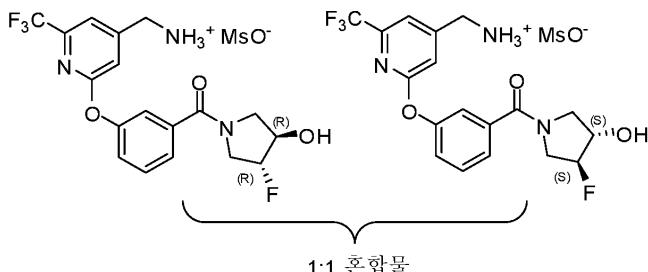
실시양태에서,

3-((4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-5)을 적합한 반응 조건하에 (*3R,4R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올 하이드로클로라이드로 처리하여 *tert*-부틸((2-(3-((*3R,4R*)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(화합물 C)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 DCM/DMF 중의 HATU 및 DIPEA를 포함한다. 일부 실시양태에서, *tert*-부틸((2-(3-((*3R,4R*)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(화합물 C)를 적절한 산성 반응 조건하에 처리하여 (3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)((*3R,4R*)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염(화합물 1)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 반응 조건은 DCM 중의 $HCl/MTBE$ 를 포함한다.

- [0199] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 90% 초과로 순수하다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 95% 초과로 순수하거나, 96% 초과로 순수하거나, 97% 초과로 순수하거나, 98% 초과로 순수하거나, 99% 초과로 순수하다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 90% 초과의 키랄 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과의 키랄 순도를 갖는다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 화합물 1의 (S,S)-거울상이성질체의 검출 가능한 양을 포함한다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 5% 미만의 (3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-올을 함유한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 샘플은 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만의 (3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-올을 함유한다.
- [0203] (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염(화합물 2)
- [0204] "화합물 2" 또는 "(R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-페리딘-2-일)옥시)페닐)(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염", 또는 임의의 기타 유사한 명칭(예를 들면, 화합물 2, 메실레이트 염)은 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



- [0205]
- [0206] 화합물 2의 (S,S)-거울상이성질체(화합물 Ent-2)는 하기 구조를 갖는다:
-
- The structure is identical to the one above, except the hydroxyl group on the piperidin-1-yl ring is shown with an S configuration.
- [0207]
- [0208] 라세미 화합물 2(화합물 Rac-2)은 하기와 같이 묘사된다:



- [0209]
- [0210] 비정질 화합물 2
- [0211] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 비정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 비정질 상은 결정도의 부족을 보이는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0212] 화합물 2의 형태 1
- [0213] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, 하기 특성을 중 하나 이상을 갖는다:
- [0214] (a) 13.6° 2-세타, 16.9° 2-세타, 19.4° 2-세타, 20.1° 2-세타, 20.3° 2-세타, 20.6° 2-세타, 23.1° 2-세타, 23.6° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0215] (b) 도 1에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

- [0216] (c) 약 231°C 및 약 236°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는
- [0217] (d) 도 2에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램;
- [0218] (e) 0 내지 90% RH에서 가역적 수분 흡수(~2.1% w/w);
- [0219] (f) GVS 분석 후, 변하지 않은 XRPD.
- [0220] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, (a), (b), (c), (d), (e), 및 (f)로 구성되는 군으로부터 선택된 특성 중 하나 이상을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, (a), (b), (c), (d), (e), 및 (f)로 구성되는 군으로부터 선택된 3개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, (a), (b), (c), (d), (e), 및 (f)로 구성되는 군으로부터 선택된 4개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, (a), (b), (c), (d), (e), 및 (f)로 구성되는 군으로부터 선택된 5개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, 특성 (a), (b), (c), (d), (e), 및 (f)를 갖는다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 13.6° 2-세타, 16.9° 2-세타, 19.4° 2-세타, 20.1° 2-세타, 20.3° 2-세타, 20.6° 2-세타, 23.1° 2-세타, 23.6° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0222] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 1에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 231°C 및 약 236°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 2에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 0 내지 90% RH에서 가역적 수분 흡수(~2.1% w/w)를 갖는다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, GVS 분석 후, 변하지 않은 XRPD를 갖는다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 1이고, 에탄올 또는 아세토니트릴의 용액으로부터 수득된다.
- [0228] 화합물 2의 형태 2**
- [0229] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다:
- [0230] (a) 2.6° 2-세타, 3.2° 2-세타, 6.3° 2-세타, 9.4° 2-세타, 15.7° 2-세타, 22.1° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0231] (b) 도 3에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;
- [0232] (c) 약 121.7°C, 231.1°C 및 236.1°C에서 3개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램;
- [0233] (d) 도 4에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램;
- [0234] (e) 무수;
- [0235] (f) 150°C 초과로 가열되는 경우, 화합물 2, 형태 1로의 변형;
- [0236] (g) GVS 분석 및 40°C/75% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형;
- [0237] (h) 25°C/97% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형.
- [0238] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 2개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 3개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 4개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 5개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 6개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는

군으로부터 선택된 7개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, 특성 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)를 갖는다.

[0239] 형태 2는 습한 곳에서 형태 1로 전환된다.

[0240] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 2.6° 2-세타, 3.2° 2-세타, 6.3° 2-세타, 9.4° 2-세타, 15.7° 2-세타, 22.1° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0241] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 3에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0242] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 121.7°C , 231.1°C 및 236.1°C 에서 3개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다.

[0243] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 4에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.

[0244] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 무수이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 2이고, 에탄올 및 n-헵탄의 용액으로부터 수득된다.

화합물 2의 형태 3

[0247] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, 하기 특성을 중 하나 이상을 갖는다:

[0248] (a) 2.9° 2-세타, 3.2° 2-세타, 3.3° 2-세타, 15.8° 2-세타, 16.9° 2-세타, 20.2° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0249] (b) 도 5에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0250] (c) 약 132.2°C 및 238.8°C 에서 2개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램;

[0251] (d) 도 6에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램;

[0252] (e) 디메틸설폐사이드(DMSO)에 의한 용매화;

[0253] (f) 130°C 초과로 가열하는 경우, 화합물 2, 형태 1로의 변형;

[0254] (g) GVS 분석 및 $40^\circ\text{C}/75\%$ RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형;

[0255] (h) 40°C 및 75% RH에서 7일 후, 화합물 2, 형태 1로의 변형.

[0256] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 2개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 3개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 4개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 5개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 6개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)로 구성되는 군으로부터 선택된 7개 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, 특성 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), 및 (h)를 갖는다.

[0257] 형태 3은 DMSO 용매화물이다. 형태 3을 지시할 수 있는, 형태 3을 130°C 로 가열하는 경우 및 저장 조건하에 형태 1로 변화된 XRPD는 형태 1로 변형되는 준안정성 용매화물이다.

[0258] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 2.9° 2-세타, 3.2° 2-세타, 3.3° 2-세타, 15.8° 2-세타, 16.9° 2-세타, 20.2° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0259] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 5에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0260] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 132.2°C 및 238.8°C 에서 2개의 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖

는다.

[0261] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 6에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.

[0262] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 디메틸설폐사이드(DMSO)에 의해 용매화된다.

[0263] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 3이고, 디메틸 설폐사이드(DMSO) 및 아세토니트릴(MeCN)의 용액으로부터 수득된다.

화합물 2의 형태 4

[0265] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 4이다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 4이고, 하기 특성을 중 하나 이상을 갖는다:

[0266] (a) 13.9° 2-세타, 16.6° 2-세타, 18.8° 2-세타, 19.1° 2-세타, 19.7° 2-세타, 19.9° 2-세타, 20° 2-세타, 21.2° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.7° 2-세타, 23.4° 2-세타, 23.8° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0267] (b) 도 7에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0268] (c) 약 233°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램; 또는

[0269] (d) 도 9에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램.

[0270] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 4이고, (a), (b), (c), 및 (d)로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 4이고, (a), (b), (c), 및 (d)로 구성되는 군으로부터 선택된 3개의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 4이고, 특성 (a), (b), (c), 및 (d)를 갖는다.

[0271] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 13.9° 2-세타, 16.6° 2-세타, 18.8° 2-세타, 19.1° 2-세타, 19.7° 2-세타, 19.9° 2-세타, 20° 2-세타, 21.2° 2-세타, 22.3° 2-세타, 22.7° 2-세타, 23.4° 2-세타, 23.8° 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0272] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 7에 도시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0273] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 약 233°C에서 흡열을 갖는 DSC 서모그램을 갖는다.

[0274] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이고, 도 8에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 서모그램을 갖는다.

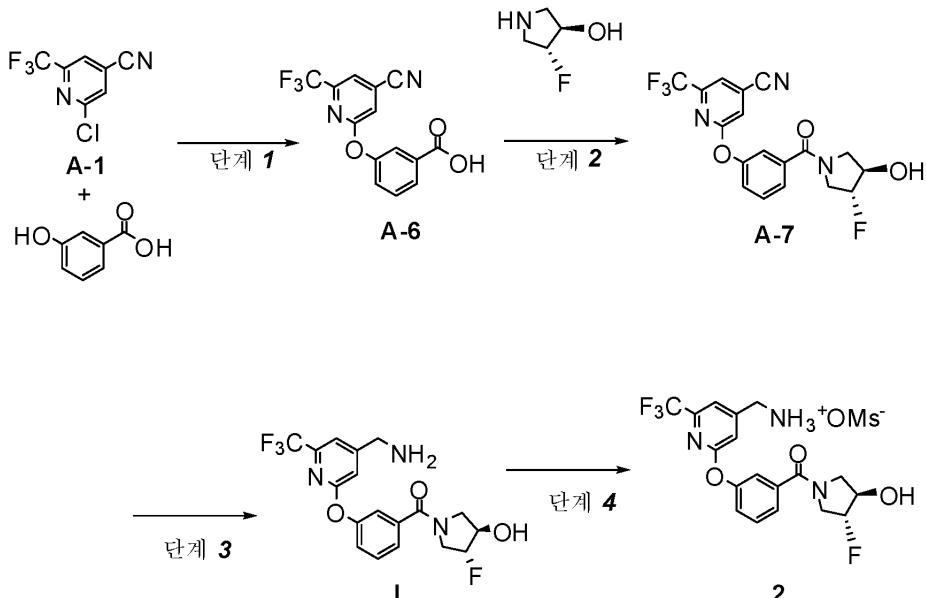
[0275] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 결정질 형태 4이고, 아세토니트릴 중의 화합물 2의 슬러리로부터 단리된다.

화합물 2의 합성

[0277] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 하기 반응식에 따라 나타낸 바와 같은 합성 경로를 통해 제조된다:

[0278]

반응식 3. 화합물 2의 제조.



[0279]

[0280]

상기 반응식에 나타낸 바와 같이, 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-1) 및 3-하이드록시벤조산을 적합한 반응 조건하에 반응시켜 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-6)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 친핵성 방향족 치환(SNAr) 반응 조건을 포함한다. 친핵성 방향족 치환은 친핵체가 방향족 고리 위의 우수한 이탈기, 예를 들면, 할라이드를 대체하는 치환 반응이다. 일부 실시양태에서, 적절한 반응 조건은 DMF 중의 Cs_2CO_3 을 포함한다.

[0281]

방향족 에테르를 형성하는 방법은 본원에 기재된 방법 또는 문헌[the Ulman Ether synthesis, Chan-Lam coupling, and Buchwald-Hartwig synthesis (D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.*, 2003, 5, 3799-3802; C. G. Bates, *et al.*, *Org. Lett.*, 2002, 4, 2803-2806; C. H. Burgos, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 4321-4326; C. H. Burgos, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 4321-4326; D. M. T. Chan, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2933-2936; Z. Liu, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 3198-3209; Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5609-5612; F. Li, Q. et al., *Org. Lett.*, 2003, 5, 2169-2171; D. A. Evans, *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 2937-2940; C.-E. Yeom, *et al.*, *Synlett*, 2007, 146-150]을 포함하지만 이에 한정되지 않은 당해 분야에 기재된 방법을 포함한다.

[0282]

일부 실시양태에서, 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-6)을 (3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드로 적합한 커플링 조건하에 처리하여 2-((3-((3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-7)을 제공한다.

[0283]

일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 EDC, DCC, BOP, HATU 등의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 염기의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 유기 염기이다. 일부 실시양태에서, 염기는 입체장애 염기, 예를 들면, 트리메틸아민, 트리에틸아민(TEA), 디이소프로필에틸아민(DIEA), N-메틸모르폴린, 피리딘 등이다. 일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 용매의 사용을 포함한다. 적합한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄 등을 포함한다.

[0284]

일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드·HCl(EDC·HCl), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리파롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 브로모-트리파롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), 7-아자-벤조트리아졸-1-일옥시-트리파롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP), 에틸 시아노(하이드록시아미노)아세테이트- O_2 -트리-(1-페롤리디닐)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyOxim), 3-(디에톡시-포스포릴옥시)-1,2,3-벤조[d]트리아진-4(3H)-온(DEPBT), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트/헥사플루오로포스페이트(TBTU(BF_4^-)), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트

이트(HCTU), N-[5-(5-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 혼합화합물(N-옥사이드(HDMC), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 혼합화합물(NATU), 1-[1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리텐아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 혼합화합물(COMU), 2-(1-옥시-피리딘-2-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소티우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTT), 테트라메틸플루오로포름아미디늄 혼합화합물(TFFH), N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 2-프로판포스폰산 무수물(T3P), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 염(DMTMM), 비스-트리클로로메틸카보네이트(BTC), 또는 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI)의 사용을 포함한다.

[0285] 일부 실시양태에서, 커플링 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시벤조트리아졸-6-설폰아미도메틸 수지·HCl(HOBt-6-설폰아미도메틸 수지·HCl), 하이드록시-3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진(HOOBt), N-하이드록시석신이미드(HOSu), 1-하이드록시-7-아자-1H-벤조트리아졸(HOAt), 에틸 2-시아노-2-(하이드록시미노)아세테이트, 및 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(DMAP)으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 포함한다.

[0286] 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 먼저 산의 아실 할라이드로의 전환 후, (3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드와의 커플링을 포함하는 2단계 공정을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산의 아실 할라이드로의 전환을 위한 적합한 시약은 염화티오닐(SOCl₂), 염화옥살릴((COCl)₂), 삼염화인(PCl₃), 옥시염화인(POCl₃), 및 오염화인(PCl₅)의 사용을 포함한다. 이를 반응은 종종 디메틸포름아미드(DMF)의 촉매량의 첨가에 의해 촉진된다.

[0287] 산의 아실 할라이드로의 전환을 위한 추가의 적합한 시약은 트리메틸아민, 트리페닐포스핀(TPP) 및 클로라이드의 공급원(예를 들면, 사염화탄소, 트리클로로아세토니트릴)의 존재하에 시아누릭 클로라이드(2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진), 및 테트라메틸- α -클로로엔아민의 사용을 포함한다.

[0288] 아실 클로라이드와의 커플링 반응은 일반적으로 형성된 HCl을 포획하기 위한 추가의 염기의 사용을 필요로 한다. 커플링은 일반적으로 불활성 무수 용매 중에서, 비친핵성 3차 아민(NEt₃, iPr₂NEt[또한 휴니그(Hunig) 염기로도 지칭됨], 또는 N-메틸모르폴린)의 존재하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 커플링 반응은 촉매량의 피리딘 또는 N,N-디메틸아미노피리딘(DMAP)에 의해 가속화된다. 일부 경우에, 피리딘은 용매로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 금속 아연의 사용은 또한 실온에서 커플링을 가속화시킬 수 있다.

[0289] 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 (3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 첨가 전에 염화옥살릴에 의한 벤조산 C의 전처리를 포함한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 2-(3-((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-7)을 적절한 환원 조건하에 처리하여 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)을 제공한다. 니트릴의 아민으로의 환원을 위한 적합한 니트릴 환원 조건은 공지되어 있다(Nishimura, Shigeo(2001). Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis(1st ed.). Wiley-Interscience. pp. 254-277; March, Jerry(1985), Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure(3rd ed.), Wiley).

[0291] 일부 실시양태에서, 적합한 니트릴 환원 조건은 니트릴의 촉매 수소화를 포함한다(Karsten et al., (2000). "Amines, Aliphatic". Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry). 니트릴 작용기를 상용하는 아민으로 수소화하는 촉매로서, 주기율표의 전이 족 중 하나 이상의 원소, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 철, 코발트, 니켈, 루테늄, 로듐, 팔라듐, 백금, 아리듐, 또는 오스뮴을 포함하는 촉매를 사용하는 것이 가능하다. 촉매는, 예를 들면, 크롬, 철, 코발트, 망간, 몰리브덴, 티탄, 주석, 알칼리 금속 족의 금속, 알칼리 토금속 족의 금속 및/또는 인을 포함하는 프로모터로 도핑될 수 있다.

[0292] 수소화 활성 금속가 추가의 성분(예를 들면, 알루미늄)의 합금을 침출(활성화)시켜 수득되는 골격 촉매(skeletal catalyst)(또한 라니(Raney) 유형, 즉, 라니 촉매로도 지칭됨)가 또한 고려된다. 이러한 촉매는 라니 니켈 촉매 및 라니 코발트 촉매를 포함한다.

[0293] 일부 실시양태에서, 지지된 팔라듐 또는 백금 촉매가 촉매로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 지지 물질은 활성탄, Al₂O₃, TiO₂, ZrO₂, 및 SiO₂를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0294] 일부 실시양태에서, 촉매 수소화 촉매는 라니 니켈, 팔라듐 블랙, 또는 이산화백금의 사용을 포함한다. 다른 촉

매, 예를 들면, 브롬화코발트가 고려된다.

[0295] 수소화를 위한 다른 중요한 인자는 용매 선택, 용액 pH, 입체 효과, 온도, 및 수소화 용기 내의 수소의 압력을 포함한다.

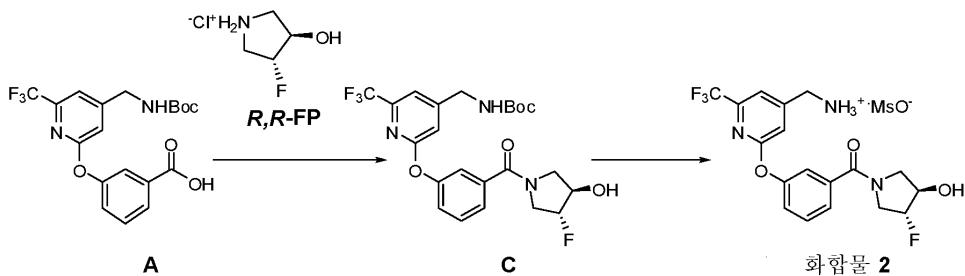
[0296] 일부 실시양태에서, 적절한 수소화 조건은 AcOH 5%, Pd(OH)₂/C, 및 H₂를 포함한다.

[0297] 일부 실시양태에서, 니트릴의 아민으로의 비촉매적 전환을 위한 비촉매적 환원제는 리튬 알루미늄 수소화물, 수소화붕소리튬, 디보란, 또는 알코올 용매 중의 원소 나트륨을 포함한다.

[0298] 일부 실시양태에서, 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-일)메탄온(화합물 I)을 적절한 반응 조건하에 처리하여 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염(화합물 2)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 반응 조건은 화합물 I을 ACN 중에 회석하고, 메탄설폰산(MSA)을 천천히 가하고, HPLC 순도에 의해 MSA 농도를 조절하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응 용액을 약 1시간 동안 약 20±5°C에서 에이징하고, 가열하여 약 2시간 동안 환류시켰다(~82° -85°C). 일부 실시양태에서, 혼합물을 밤새 실온에서 교반되도록 두고, 가열 사이클을 DSC가 일치할 때까지 3회 이상 반복하였다.

[0299] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 하기 반응식에 따라 나타낸 바와 같은 합성 경로를 통해 제조된다:

[0300] 반응식 4. 화합물 2의 대안적인 제조.



[0301]

[0302] 상기 반응식에 나타낸 바와 같이, 일부 실시양태에서, (3-((4-((tert-부톡시카보닐)메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조산)(화합물 A) 및 ((3R,4R)-4-플루오로페리딘-3-올 하이드로클로라이드((R,R)-FP)를 적절한 커플링 조건하에 반응시켜 *tert*-부틸((2-((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(화합물 C)를 제공한다. 적절한 커플링 조건은 상기 논의된다. 일부 실시양태에서, 적절한 커플링 조건은 HATU, DIPEA, 및 DCM/DMF를 포함한다.

[0303]

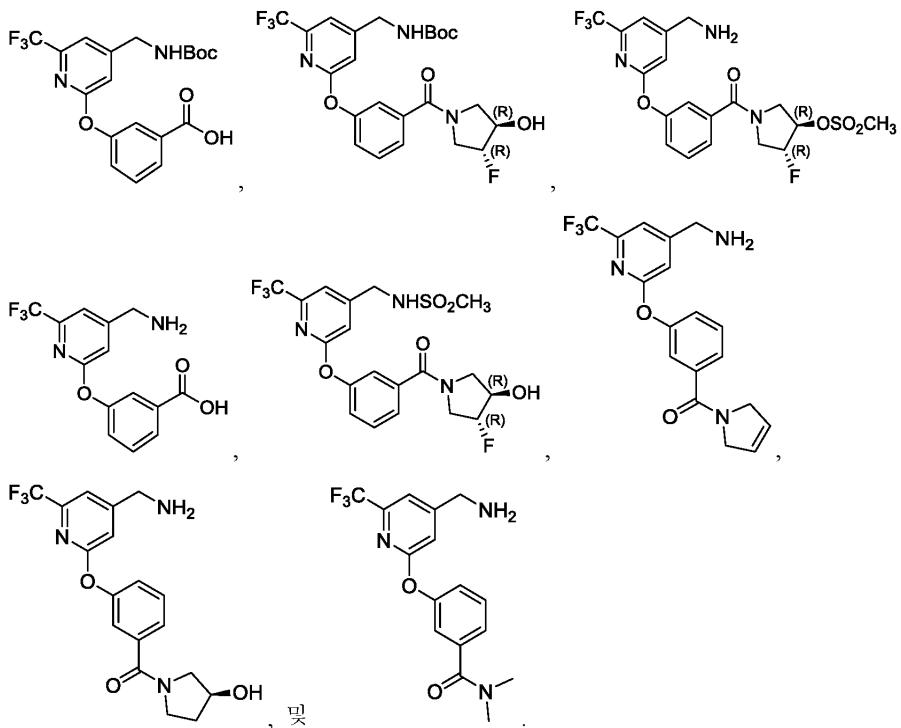
일부 실시양태에서, 화합물 C를 적절한 반응 조건하에 메탄설폰산으로 처리하여 (3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염(화합물 2)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 반응 조건은 화합물 C를 DCM 중에 용해시키고, 용액을 반응기로 옮기고, DCM로 회석하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 메탄설폰산을 채우고, 반응을 가열하여 환류시키고 완료로 간주될 때까지 밤새 교반하였다. 일부 실시양태에서, 그 결과 걸쭉한 백색 슬러리를 DCM로 회석하고, 냉각하고, 여과하고, 메틸-*tert*-부틸-에테르(MTBE)로 헹구었다.

[0304]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 90% 초과로 순수하다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 95% 초과로 순수하거나, 96% 초과로 순수하거나, 97% 초과로 순수하거나, 98% 초과로 순수하거나, 99% 초과로 순수하다.

[0305]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 하기 화합물 중 하나 이상의 검출 가능한 양을 포함한다:



[0306]

[0307]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 90% 초과의 키랄 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과의 키랄 순도를 갖는다.

[0308]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 화합물 2의 (S,S)-거울상이성질체의 겹출 가능한 양을 포함한다.

[0309]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 5% 미만의 $(3R,4R)$ -4-플루오로페롤리딘-3-올을 함유한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만의 $(3R,4R)$ -4-플루오로페롤리딘-3-올을 함유한다.

결정질 형태의 제조

[0311]

일부 실시양태에서, "(*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온(예를 들면, .(*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염 또는 (*R,R*)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염)의 약제학적으로 허용되는 염의 결정질 형태은 실시예에 개략적으로 서술된 바와 같이 제조된다. 본원에 제시된 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 달라질 수 있다는 것을 주의한다.

[0312]

적합한 용매

[03] 3]

포유동물, 예를 들면, 인간에게 투여 가능한 치료제는 하기 규제 지침에 의해 제조되어야 한다. 이러한 정부 규제 지침은 우수 제조 관리 기준(GMP: Good Manufacturing Practice)으로 지정된다. GMP 지침은 활성 치료제의 허용 가능한 오염 수준, 예를 들면, 최종 생성물 중의 잔류 용매의 양을 개략적으로 서술한다. 바람직한 용매는 GMP 기관에서 사용에 적합하고 산업 안전 의식과 일치하는 것들이다. 용매의 범주는, 예를 들면, 문헌[the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(Ich), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에서 정의된다.

[0314]

용매는 세 등급으로 분류된다. 1 등급 용매는 독성이고 피해야 하는 것이다. 2 등급 용매는 치료제의 제조 동안 사용이 제한되는 용매이다. 3 등급 용매는 낮은 독성 가능성 및 인간 건강에 낮은 위험성을 갖는 용매이다. 3 등급 용매에 대한 데이터는 이들이 급성 또는 단기 연구에서 덜 독성이고 유전독성 연구에서 음성인 것을 나타낸다.

[0315]

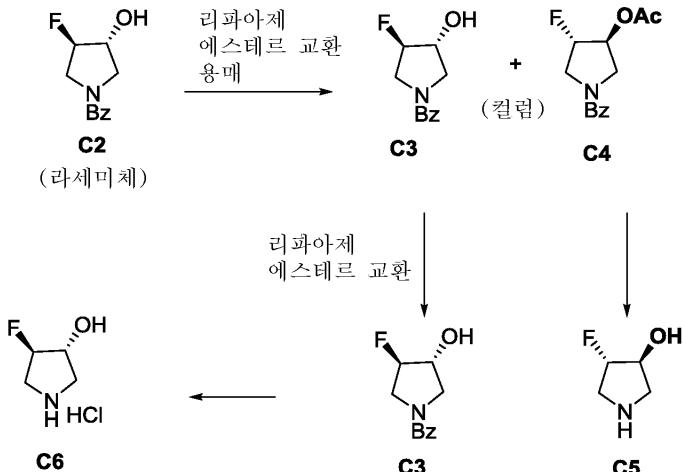
피해야 하는 1등급 용매는 베젤; 사연화탄소; 1,2-디클로로에탄; 1,1-디클로로에탄; 및 1,1,1-트리클로로에탄

을 포함한다.

- [0316] 2 등급 용매의 예는 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리딘, 니트로메탄, 피리딘, 셀룰란, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에텐 및 자일렌이다.
- [0317] 낮은 독성을 갖는 3 등급 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, *tert*-부틸 메틸 에테르(MTBE), 쿠멘, 디메틸 셀록사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라하이드로푸란을 포함한다.
- [0318] 활성 약제학적 성분(API) 중의 잔류 용매는 API의 제조로부터 유래된다. 일부 경우에, 용매는 실질적인 제조 기술에 의해 완전하게 제거되지 않는다. API의 합성을 위한 용매의 적절한 선택은 수율을 향상시킬 수 있거나 특징, 예를 들면 결정 형태, 순도, 및 용해도를 결정할 수 있다. 따라서, 용매는 합성 공정에서 중요한 파라미터이다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염을 포함하는 조성물은 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염을 포함하는 조성물은 잔류량의 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염을 포함하는 조성물은 잔류량의 2 등급 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2 등급 용매는 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리딘, 니트로메탄, 피리딘, 셀룰란, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에텐 및 자일렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 2 등급 용매는 디클로로메탄, 아세토니트릴, 및 N,N-디메틸포름아미드이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염을 포함하는 조성물은 잔류량의 3 등급 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 3 등급 용매이다. 일부 실시양태에서, 3 등급 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, *tert*-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 디메틸 셀록사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라하이드로푸란으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 3 등급 용매는 에틸 아세테이트, *tert*-부틸메틸에테르, 헵탄, 및 아세톤으로부터 선택된다.
- [0320] 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염을 포함하는 조성물은 검출 가능한 양의 유기 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염은 하이드로클로라이드 염(즉, 화합물 1)이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염은 메실레이트 염(즉, 화합물 2)이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 2 등급 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 3 등급 용매이다.
- [0321] (3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-올
- [0322] 일부 실시양태에서, (3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-올-하이드로클로라이드는 반응식 5에 기재된 바와 같이 제조된다.

[0323]

반응식 5. (3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-올, 하이드로클로라이드(화합물 C6)의 제조



[0324]

[0325]

일부 실시양태에서, (3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-올은 효소 생체 촉매 작용을 사용하여 라세미(트랜스-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-일)(페닐)메탄온으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 효소 생체 촉매 작용은 적합한 리파아제의 사용을 포함한다. 리파아제는 생체 촉매 작용에서 가장 흔하게 사용되는 부류의 효소 중 하나이다. 이들은 다양한 기질에 대하여 사용되어 왔고, 매우 넓은 기질 특이성을 보여준다. 리파아제는 트리아실글리세롤의 디아실글리세롤, 모노아실글리세롤, 글리세롤 및 유리 지방산으로의 가수분해를 촉매 작용한다. 반응은 무수 조건하에 가역적이고, 효소는 에스테르화, 알코올 분해 및 에스테르 교환에 의해 신규한 분자를 합성 할 수 있다. 모든 반응은 온화한 반응 조건하에 높은 위치선택성 및 거울상이성질선택성(enantioselectivity)으로 수행될 수 있다.

[0326]

리파아제의 합성 응용은 이들의 화학선택성, 위치선택성 및 입체선택성을 이용한다. 리파아제는 보호화 및 탈보호화 기술을 포함하는 다작용성 화합물의 위치선택적 및 화학선택적 반응을 촉매 작용한다.

[0327]

리파아제 촉매 작용된 에스테르 교환의 입체선택성은 상응하는 라세미체의 속도론적 분할에 의해 거울상이성질적으로 순수한(enantiopure) 알코올의 제조에 사용된다. 리파아제 촉매 작용은 하이드록실 작용성에 대하여 유지되지만, 다른 작용성은 알코올 구조에서 허용된다. 2차 알코올에 의해 수득된 거울상이성질선택성은 1차 또는 3차 알코올에서 관찰되는 것과 비교하여 종종 높다. 2차 알코올에 대한 리파아제 촉매 작용은 비대칭 중심에 직접적으로 부착된 하이드록실 작용기를 지향한다.

[0328]

2차 알코올 및 에스테르의 속도론적 분할은 각각 리파아제 촉매 작용된 아실화 및 알코올 분해에 의해 유기 용매 중에서 수행된다. 알코올로서 하나의 거울상이성질체 및 에스테르로서 다른 거울상이성질체의 형성을 야기한다. 각각 거울상이성질체에 대한 최대 이론적 수율은 50%이다.

[0329]

알코올의 리파아제 촉매 작용된 분할은 아실 공여체의 존재하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 알코올의 리파아제 촉매 작용된 분할은 준-비가역적(quasi-irreversible) 또는 비가역적 아실 공여체의 존재하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 알코올의 리파아제 촉매 작용된 분할은 비가역적인 에스테르 교환 시약으로서 엔올 에스테르의 존재하에 수행된다.

[0330]

준-비가역적 및 비가역적 아실 공여체는 활성화된 아실 공여체에 속하고, 이들은 효소 반응의 속도의 증가에 기여한다. 준-비가역적 아실 공여체는 2,2,2-트리플루오로에틸 에스테르, 시아노메틸 에스테르, 및 옥심 에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 비가역적 아실 공여체는 무수물 및 엔올 에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 엔올 에스테르는 비닐 에스테르, 이소프레닐 에스테르, 및 에톡시 비닐 에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 비닐 에스테르는 아세테이트 비닐 에스테르, 피발레이트 비닐 에스테르, 4-펜테노에이트 비닐 에스테르, 크로토네이트 비닐 에스테르, 메타크릴레이트 비닐 에스테르, 벤조에이트 비닐 에스테르, 신나메이트 비닐 에스테르, N-Boc 글리시네이트 비닐 에스테르, 및 페닐(티오)아세테이트 비닐 에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0331]

가역적 아실 공여체(알킬 에스테르 및 티오에스테르)가 아실화에 사용되는 경우, 열역학적 평형은 과량의 아실 공여체의 사용 또는 반응 혼합물 중에 형성된 생성물의 제거에 의해 생성물 형성을 향하여 이동할 수 있다.

- [0332] 일부 실시양태에서, 효소 반응은 유기 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 디메틸설폐사이드, *N,N*-디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 부탄올, 디에틸에테르, TBME, DIPE, 툴루엔, 사이클로헥산, 헥산, 또는 헵탄이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 아세톤, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, *tert*-아밀 알코올, DIPE, 또는 툴루엔이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 아세톤이다.
- [0333] 합성 반응에서 사용된 리파아제는 일반적으로 미생물로부터 유래된다. 진균성 리파아제는 칸디다 루고스(CRL), 칸디다 안타르크티카 A(CAL-A), 칸디다 안타르크티카 B(CAL-B), 씨모마이세스 라누기노수스(TL IL), 또는 리조무코르 미에헤이(RL IM)로부터 유래된다. 박테리아성 리파아제는 슈도모나스 플루오레센스(AK, PFL), 부르크홀데리아 세파시아(Ps), 크로모박테리움 비스코슘(CVL)으로부터 유래된다.
- [0334] 리파아제는 칸디다 안타르크티카 리파아제 B, 부르크홀데리아 세파시아 리파아제, 및 씨모마이세스 라누기노수스 리파아제를 포함한다. 효모 칸디다 안타르크티카는 2종의 상이한 리파아제, A(CAL-A) 및 B(CAL-B)를 생성한다. 두 리파아제는 모두 정제되었고, 특성화되었고, 고정된 형태로 이용 가능하다. CAL-B는 33 kDa의 분자 질량 및 6.0의 pH를 갖는 단백질이다. 효소는 pH 범위 3.5-9.5에서 수성 매질 중에 안정하다. 변성 온도는 50 내지 60°C이다. 가장 자주 사용되는 CAL-B 제조물은 개시되지 않은 프로토콜을 기반으로 한 거대다공성 아크릴 중합체 수지 상에 고정된 효소를 함유하는 노보자임 435이다. CAL-B를 함유하는 추가의 효소 제조물은 IMMCALB-T1-1500, IMMCALB-T2-150, IMMCALB-T2-350, IMMCALB-T3-150, IMMCALBY-T1-1500, IMMCALBY-T2-150, IMMCALBY-T2-350, IMMCALBY-T3-150을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 고정화 방법은 건조한 폴리프로필렌 비드 상의 흡착 또는 건조하거나 습한 아크릴 비드에 대한 공유 부착이다. 비드의 크기는 다양할 수 있다(150-300 μm, 350-700 μm, <1500 μm).
- [0335] 부르크홀데리아 세파시아 리파아제(이전에는 슈도모나스 세파시아(*Pseudomonas cepacia*)로 명명됨)는 박테리아 기원을 갖는다. 부르크홀데리아 세파시아 리파아제는 320개의 아미노산으로 구성되고 33 kDa의 분자 질량을 갖는 단백질이다. 이러한 리파아제는 유리 형태로 이용 가능하거나(리파아제 SL 및 리파아제 AH), 규조토 상의 흡착에 의해 고정되거나(PS-D), 세라믹 토요나이트(Toyonite) 200 상의 강한 흡착력에 의해 고정된다(PS-C II).
- [0336] 씨모마이세스 라누기노수스 리파아제(이전에 휴미콜라 라누기노사(*Humicola lanuginosa*)로 명명됨)는 진균 기원을 갖는다. 이러한 단백질은 30 kDa의 분자 질량 및 269개의 아미노산을 갖는다. 최적 pH는 11-12이고, 열안정성은 55-60°C까지 유지된다. 씨모마이세스 라누기노수스 리파아제는 상업적 제조물 리폴라제(Lipolase)®의 활성 성분이다. 씨모마이세스 라누기노수스로부터의 리파아제 제조물은 리포자임 TL IM(실리카 상에 고정화된 리파아제), IMMTLL-T1-1500(폴리프로필렌 상의 흡착에 의해 고정화된 리파아제) 및 IMMTLL-T2-150(폴리아크릴 비드 상에 공유적으로 고정화된 리파아제)를 포함한다.
- [0337] 추가로, 하나의 포유동물 리파아제(돼지 췌장(PPL))가 유용한 것으로 입증되었다.
- [0338] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용이 고려되는 리파아제 효소는 고정화된 리파아제 효소를 포함한다. 고체 담체 상의 리파아제 효소의 고정화는 생체 촉매 작용에 있어서 다수의 이득을 야기한다. 고정화된 리파아제 효소의 이득은 비용 절감을 위하여 재사용될 수 있고 생성물의 단백질 오염을 최소화할 수 있는 비수성 용매 중의 우수한 성능, 효율적인 회수 및 반응 생성물의 분리, 열, 유기 용매 또는 자가분해로부터의 개선된 안정성, 비용 효율을 위한 더 높은 촉매 생산성, 및 편리하고 더 안전한 취급을 포함한다.
- [0339] 고정화된 효소는 에스테르의 거울상이성질선택적 분할, 에스테르를 형성하는 알코올의 아실화, 민감한 기질의 온화한 가수분해 또는 아실화, 라세미 알코올의 에스테르 교환에 의한 속도론적 분할, 라세미 에스테르의 가수분해에 의한 속도론적 분할에 유용하다.
- [0340] 유기 용매에서, 리파아제는 동결건조 및 점점 더 고정화에 의해 수득되는 건조된 형태로 사용된다. 고정화된 리파아제의 사용의 이점은 불균일계 촉매로부터 유래된 것들, 예를 들면, 용이한 회수, 재사용 가능성, 및 연속 공정을 개발할 가능성이다. 고정화는 유기 용매 중의 안정성을 증가시키는데 사용된다. 게다가, 활성, 기질 특이성 및 거울상이성질선택성은 고정화에 의해 개선될 수 있다. 고정화에 이용 가능한 방법은 담체 상의 흡착 및 담체에 대한 캡슐화 또는 공유 부착이다. 효소의 가교 결합은 담체를 사용하지 않으면서 공유 결합의 형성을 기반으로 하는 고정화의 특정한 경우이다.
- [0341] 일부 실시양태에서, 노보자임® 435는 라세미 알코올 C2의 에스테르 교환에 의한 속도론적 분할을 위한 리파아제 효소로서 사용된다. 노보자임® 435는 소수성 담체(아크릴 수지) 상에 고정화된 CALB 리파아제이다. 라세미 알코올 C2의 분할을 위하여 고려되는 추가의 리파아제 효소는 노보코르® AD L(칸디다 안타르크티카A(CALA)로부터

터) 및 리포자임® CALB L(칸디다 안타르크티카 B(CALB)로부터)을 포함한다.

[0342] 일부 실시양태에서, 라세미 알코올 **C2**를 아세톤 중에서 비닐 아세테이트 및 노보자임® 435로 처리하여 미반응 알코올 **C3** 및 에스테르 **C4**를 제공한다. 알코올 **C3** 및 에스테르 **C4**를 분리한다. 일부 실시양태에서, 알코올 **C3** 및 에스테르 **C4**를 컬럼 크로마토그래피로 분리한다.

[0343] 일부 실시양태에서, 알코올 **C3**의 키랄 순도는 알코올 **C3**에 아세톤 중의 비닐 아세테이트 및 노보자임® 435의 2 회차를 적용함으로써 강화된다. 반응이 완료된 것으로 여겨진 후, 알코올 **C3**을 정제한다. 일부 실시양태에서, 알코올 **C3**을 컬럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0344] 그 다음, 화합물 **C3**의 아미드를 가수분해하여 $(3R,4R)$ -4-플루오로피롤리딘-3-올을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 **C3**을 적합한 용매 중에서 산으로 처리하여 $(3R,4R)$ -4-플루오로피롤리딘-3-올을 제공한다. 일부 실시양태에서, 산은 염산이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 에테르 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 디메톡시에탄 또는 디에틸 에테르이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 1,4-디옥산이다.

특정 용어학

[0346] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 하기 용어는 하기에 제공되는 정의를 가진다. 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들면, "포함한다" 및 "포함되는"은 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 섹션 제목은 유기적인 목적만을 위한 것이며, 기재된 주제를 한정하는 것으로서 해석되지 않을 것이다.

[0347] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분에 관한 용어 "허용되는"은 치료되는 대상의 종합적인 건강에 대하여 지속적인 유해 작용이 없다는 것을 의미한다.

[0348] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 단지 예로서, 표적의 활성을 강화시키는 것, 표적의 활성을 억제하는 것, 표적의 활성을 제한하는 것, 또는 표적의 활성을 연장하는 것을 포함하여, 표적의 활성을 변경하도록 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.

[0349] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절물질"은 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용은 작용제, 부분 작용제, 역 작용제, 길항제, 분해제(degrader), 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조절물질은 길항제이다. 일부 실시양태에서, 조절물질은 분해제이다.

[0350] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 원하는 부위에 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하는데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 당해 분야의 숙련가는 본원에 기재된 화합물 및 방법으로서 사용될 수 있는 투여 기술에 친숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구적으로 투여된다.

[0351] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동시투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0352] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 의미하며, 이는 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화할 것이다. 결과는 질환의 정후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물계의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한, 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적합한 "유효"량은 기술, 예를 들면, 용량 증가 연구를 사용하여 임의로 결정된다.

[0353] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "강화하다" 또는 "강화하는"은 효능 또는 기간에서 원하는 효과를 증가시키거나 연장하는 것을 의미한다. 따라서 치료제의 효과를 강화하는 것에 관하여, 용어 "강화하는"은 효능 또는 기간에서 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 증가시키거나 연장하는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "강화 유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 강화하는데 적합한 양을 의미한다.

[0354] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조합물"은 1종 이상의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 수득되고, 활성 성분의 고정 조합물 및 비고정 조합물을 둘 다 포함하는 제품을 의미한다. 용어 "고정 조합물"은 활

성 성분, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 보조 제제(co-agent)가 환자에게 동시에 단일 실체 또는 투여량의 형태로 둘 다 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 보조 제제가 환자에게 개별적인 실체로서 동시에, 함께 또는 특정의 개재하는 제한 시간 없이 순차로 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여로 환자의 신체에 2종의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들면, 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0355] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.

[0356] 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유 동물 강: 인간, 침팬지와 같은 비인간 영장류, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 가축; 설치류, 예를 들면, 래트, 마우스 및 기니아 피그 등을 포함하는 실험 동물의 임의 구성원을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 하나의 측면에서, 포유동물은 인간이다.

[0357] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적으로 및/또는 치료적으로, 질환 또는 병태의 적어도 한 증상을 경감하거나 약화시키거나 개선하거나, 추가 증상을 예방하거나, 질환 또는 병태를 억제하거나, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발현을 저지하거나, 질환 또는 병태를 완화시키거나, 질환 또는 병태의 퇴행을 야기하거나, 질환 또는 병태가 원인이 된 상태를 완화시키거나, 질환 또는 병태의 증상을 중단하는 것을 포함한다.

약제학적 조성물/제제

[0359] 약제학적 조성물은 활성 화합물의 약제학적으로 사용되는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하는 통상적인 방법으로 제제화된다. 적합한 기술, 담체, 및 부형제는, 예를 들면, 본원에 그 전문이 참조로서 포함되는 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있는 것들을 포함한다.

[0360] 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위하여, 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 제제화한다. 이러한 담체는 치료되는 환자에 의한 경구 섭취를 위하여 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)이 정제, 분말, 환제, 당제, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 엘리서제, 슬러리, 혼탁액 등으로 제제화될 수 있게 한다. 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위하여, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)은 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하는 것 없이 제제화되고, 포유동물로의 투여를 위하여 캡슐에 직접적으로 넣어진다.

[0361] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비정질 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 결정질 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화합물 2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비정질 화합물 2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 결정질 화합물 2를 포함한다.

[0362] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 (a) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2); 및 하기 중 하나 이상을 포함한다: (b) 결합제; (c) 봉해제; (d) 충전제(희석제); (e) 활택제; (f) 유동화제(유동성 개선제); (g) 압축 보조제; (h) 색소; (i) 감미료; (j) 보존제; (k) 혼탁/분산제; (l) 막 형성제/코팅; (m) 향미제; (o) 인쇄 잉크; (p) 가용화제; (q) 알칼리화제; (r) 완충제; (s) 항산화제; (t) 발포제.

[0363] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 (a) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2); 및 (b) 캡슐 쉘을 포함한다.

[0364] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 이외에 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 스테아르산마그네슘; (b) 락토스; (c)

미세결정질 셀룰로스; (d) 규화 미세결정질 셀룰로스; (e) 만니톨; (f) 전분(옥수수); (g) 이산화규소; (h) 이산화티탄; (i) 스테아르산; (j) 나트륨 전분 글리콜레이트; (k) 젤라틴; (l) 탈크; (m) 수크로스; (n) 아스파탐; (o) 스테아르산칼슘; (p) 포비돈; (q) 전호화 전분; (r) 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스; (s) OPA 제품(코팅 및 잉크); (t) 크로스카멜로스; (u) 하이드록시 프로필 셀룰로스; (v) 에틸셀룰로스; (w) 인산칼슘(이염기성); (x) 크로스포비돈; (y) 세라(및 글레이즈); (z) 탄산나트륨; (aa) 하이프로멜로스.

[0365] 하나의 실시양태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 제조물은 하나 이상의 고체 부형제를 하나 이상의 본원에 기재된 화합물과 혼합하고, 임의로 수득된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가 후, 과립의 혼합물을 가공하여 정제를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제조물, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 기타 등등, 예를 들면, 폴리비닐파롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 원하는 경우, 봉해제, 예를 들면, 가교 결합 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐파롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨이 첨가된다.

[0366] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 수성 경구 분산액, 고체 경구 제형, 고속 용해 제제, 밸포성 제제, 동결건조 제제, 정제, 캡슐, 환제, 방출 제어 제제, 장용정, 흡입 분말, 흡입 분산액, IV 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 제형으로 제제화된다.

[0367] 추가의 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 압축정, 정제 가루약, 신속 용해정, 다중 압축정, 또는 장용정, 당의정, 또는 필름 코팅정으로서 제공될 수 있다.

[0368] 약제학적 제형은 다양한 방법으로 제제화될 수 있고, 즉시 방출, 지속 방출 및 지연 방출을 포함하여 다양한 약물 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 몇몇 경우에 특정한 양의 시간이 지날 때까지 약물 투여 후 약물 방출을 방지하는 것(즉, 시한 방출), 예정된 시간 기간 동안 실질적으로 연속적인 방출을 제공하는 것(즉, 지속 방출) 또는 약물 투여 직후 방출을 제공하는 것(즉, 즉시 방출)이 바람직할 수 있다.

[0369] 일부 실시양태에서, 제제는 원하는 경우, 예를 들면, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 격일, 1일 1회, 1일 2회(b.i.d.), 또는 1일 3회(t.i.d.) 투여를 가능하게 하는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)의 치료적 유효량을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 제제는 1일 1회 투여를 가능하게 하는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)의 치료적 유효량을 제공한다.

[0370] 하나의 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)은 1일 1회 투여를 제공하는 즉시 방출 형태으로 제제화된다. 일반적으로 말하면, 치료적 효과를 이끌어내는데 효과적인 시간 기간 동안 생체내 효과적인 것으로 확인된 농도에 상응하는 혈장 수준을 달성하는데 효과적인 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)의 양을 투여하는 것을 원할 것이다.

[0371] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 및 하나 이상의 부형제는 건조 혼합되고, 경구 투여 후, 약 10분 미만, 약 15분 미만, 약 20분 미만, 약 25분 미만, 약 30분 미만, 약 35분 미만, 또는 약 40분 미만 내에 실질적으로 봉해되어, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 제제를 위장관액으로 방출하는 약제학적 조성물을 제공하는데 충분한 경도를 갖는 정제와 같은 덩어리로 압축된다.

[0372] 일부 실시양태에서, 즉시 방출 제형으로 본원에 제공된 약제학적 조성물은 치료적 활성 성분 또는 조합물의 75% 이상을 방출할 수 있고/거나 문헌[USP XXII, 1990(The United States Pharmacopeia.)]에 기재된 바와 같이, 정제 코어에 포함된 특정한 치료제 또는 조합물의 속방정을 위한 봉해 또는 용해 요건을 만족시킨다. 즉시 방출 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 환제, 경구 용액, 분말, 비드, 펠렛, 입자 등을 포함한다.

[0373] 약제학적 조성물에서 사용된 부형제는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)과의 혼화성 및 원하는 제형의 방출 프로파일 특성을 기반으로 선택되어야 한다. 예시적인 부형제는, 예를 들면, 결합제, 혼탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 활택제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다.

[0374] 결합제는 응집성을 고체 경구 제형 제제에 부여한다: 분말 충전된 캡슐 제제에 있어서, 이들은 연질 또는 경질 셀 캡슐을 충전하는 플리그 형성을 보조하고, 정제 제제에 있어서, 이들은 압축 후에 정제가 그대로 남아 있는

것을 보장하고 압축 또는 충전 단계 전에 혼합물 균일성을 보장하는 것을 돋는다.

[0375] 일부 실시양태에서, 결합제(들)는 전분, 당, 포비돈, 셀룰로스 또는 개질된 셀룰로스, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 락토스, 또는 자일리톨, 소르비톨 또는 말티톨과 같은 당 알코올로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 하이프로멜로스(예를 들면, 메토겔(Methocel) E5)이다.

[0376] 일반적으로, 20-70%의 결합제 수준이 분말 충전된 젤라틴 캡슐 제제에 사용된다. 정제 제제에서 결합제 사용 수준은 직접 압축, 습윤 과립화, 룰러 압축, 또는 그 자체가 중간 결합제로서 작용하는 충전제와 같은 다른 부형제의 사용 여부에 따라 달라진다.

[0377] 분산제, 및/또는 점도 조절제는 액체 매질을 통한 약물의 확산 및 균질성을 제어하는 물질 또는 과립화 방법 또는 혼합 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이들 제제는 또한 코팅 또는 침식성 매트릭스의 효과를 촉진한다.

[0378] 희석제는 조성물의 벌크를 증가시켜 압축을 촉진하거나 캡슐 충전을 위한 균질한 혼합에 충분한 벌크를 생성한다.

[0379] 용어 "붕해되다"는 위장관액과 접촉시 제형의 용해 및 분산 둘 다를 포함한다. "붕해 제제 또는 붕해제"는 성분의 파괴 또는 붕해를 촉진한다. 일부 실시양태, 하나의 측면에서, 고체 경구 제형은 15% w/w 이하의 붕해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이다. 또 다른 측면에서, 붕해제는 전분 글리콜레이트 또는 크로스포비돈이다.

[0380] 충전제는 화합물, 예를 들면, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 엑스트로스, 엑스트레이트, 엑스트란, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 자일리톨, 락타톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.

[0381] 하나의 측면에서, 충전제는 락토스(예를 들면, 일수화물)이다. 또 다른 측면에서, 충전제는 만니톨, 또는 인산이칼슘이다. 또 다른 측면에서, 충전제는 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘 또는 소르비톨이다.

[0382] 위장관액은 본원에 기재된 조성물의 경구 투여 후, 대상의 위 분비액 또는 대상의 타액, 또는 이의 등가물이다. "위 분비액의 등가물"은 위 분비액과 유사한 함량 및/또는 pH를 갖는 시험관내 유체, 예를 들면, 1% 나트륨 도데실 세ղ레이트 용액 또는 물 중의 0.1N HCl 용액을 포함한다. 추가로, 모의 장액(USP)은 pH 6.8의 수성 인산염 완충 시스템이다.

[0383] 활택제 및 유동화제는 물질의 접착 또는 마찰을 방지하거나 감소시키거나 억제하는 화합물이다. 하나의 측면에서, 고체 경구 제형은 약 0.25% w/w 내지 약 2.5% w/w의 활택제를 포함한다. 또 다른 측면에서 고체 경구 제형은 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 활택제를 포함한다.

[0384] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 제형은 정제(신속 방출 정제, 연장 방출 정제, 서방정, 장용정, 혼탁정, 신속 용해정, 바이트 붕해정, 신속 붕해정, 밤포정, 또는 캐플릿 포함), 환제, 분말(멸균 포장 분말, 분산성 분말, 또는 밤포성 분말 포함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐 둘 다, 예를 들면, 동물 유래 젤라틴 또는 식물 유래 HPMC로 만든 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐(sprinkle capsule)" 포함), 고체 분산액, 다입자성 제형, 웰렛, 또는 과립의 형태이다.

[0385] 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 분말의 형태이다. 또한 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 속방정을 포함하지만 이에 한정되지 않는 정제의 형태이다. 추가로, 본원에 기재된 약제학적 제제는 단일 용량 또는 다중 용량으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 2, 또는 3, 또는 4개의 정제로 투여된다.

[0386] 일부 실시양태에서, 고체 제형, 예를 들면, 정제, 밤포정, 및 캡슐은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 하나 이상의 약제학적 부형제와 혼합하여 벌크 혼합 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이들 벌트 혼합 조성물을 균질한 것으로 지칭하는 경우, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 입자는 조성물 전체에서 고르게 분산되어 조성물이 동일하게 효과적인 단위 제형, 예를 들면, 정제, 환제, 또는 캡슐로 용이하게 세분될 수 있다는 것을 의미한다. 하나의 실시양태에서, 개별적인 단위 용량은 또한 경구 섭취시 또는 희석제와 접촉시 붕해되는 필름 코팅을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 이들 제제는 통상적인 기술에 의해 제조된다.

[0387] 통상적인 기술은, 예를 들면, 하기 방법 중 하나 또는 조합을 포함한다: (1) 건식 혼합, (2) 직접 압축, (3) 분

쇄, (4) 건식 또는 비수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합. 예를 들면, 문헌[Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*(1986)]을 참조한다. 다른 방법은, 예를 들면, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅(예를 들면, 웜스터(wurster) 코팅), 탄젠트 코팅, 탑 분무, 정제화, 압출 등을 포함한다.

[0388] 압축된 정제는 상기 기재된 벌크 혼합 제제를 압축함으로써 제조된 고체 제형이다. 다양한 실시양태에서, 입에서 용해되도록 설계된 압축된 정제는 하나 이상의 향미제를 포함할 것이다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 최종 압축된 정제를 둘러싼 필름을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 환자의 순응을 돋는다(예를 들면, 오파드라이(Opadry)[®] 코팅 또는 당 코팅). 오파드라이[®]를 포함하는 필름 코팅은 전형적으로 정제 중량의 약 1% 내지 약 5% 범위이다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0389] 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그의 조합물; 및 통상적인 정제화 공정을 사용하고 후속적으로 코어를 코팅하여 정제 코어를 형성하는 하나 이상의 정제화 부형제를 포함하는 필름 코팅된 제형의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 정제 코어는 통상적인 과립화 방법, 예를 들면, 습식 또는 건식 과립화를 과립의 임의의 분쇄 및 후속적인 압축 및 코팅과 함께 사용하여 제조될 수 있다.

[0390] 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그의 조합; 및 장용성 코팅 제형에서 사용을 위한 하나 이상의 방출 제어 부형제를 포함하는 장용성 코팅 제형의 약제학적 조성물이 추가로 본원에 제공된다. 약제학적 조성물은 또한 비방출 제어 부형제를 포함한다.

[0391] 장용성 코팅은 장에서 위산의 작용에 저항하지만 용해되거나 봉해되는 코팅이다.

[0392] 하나의 측면에서, 본원에 개시된 경구 고체 제형은 장용성 코팅(들)을 포함한다. 장용성 코팅은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 셀룰로스 아세테이트 석시네이트; 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트; 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP); 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트(및 이의 석시네이트 및 프탈레이트 버전); 스티롤 말레산 공중합체; 폴리메타크릴산/아크릴산 공중합체; 하이드록시에틸 에틸 셀룰로스 프탈레이트; 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트; 셀룰로스 아세테이트 테트라하이드로프탈레이트; 아크릴 수지; 셀락.

[0393] 장용성 코팅은 정제, 환제, 캡슐, 펠렛, 비드, 과립, 입자 등에 입혀져 이것이 소장에 도달할 때까지 용해되지 않는 코팅이다.

[0394] 당의정은 불쾌한 맛 또는 향을 가리고 정제를 산화로부터 보호하는데 유리할 수 있는 당 코팅에 둘러싸인 압축된 정제이다.

[0395] 필름 코팅은 수용성 물질의 박막 또는 필름으로 덮인 압축된 정제이다. 필름 코팅은 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중 압축정은 적층된 정제, 및 압축 코팅 또는 건조 코팅 정제를 포함하는 1회 이상의 압축 사이클에 의해 만들어진 압축된 정제이다. 일부 실시양태에서, 정제는 신속, 활성 방출을 위한 즉시 봉해를 가능하게 하는 수용성, pH 의존성 필름 코팅으로 코팅된다(예를 들면, 오파드라이 제품).

[0396] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 제어된 방출 제형의 형태이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제어된 방출"은 활성 성분의 방출의 속도 또는 위치가 경구 투여시 즉시 제형의 것과 상이한 제형을 지칭한다. 제어된 방출 제형은 지연된, 연장된, 연기된, 지속된, 박동성, 변형된, 표적화된, 프로그래밍된 방출을 포함한다. 제어된 방출 제형의 약제학적 조성물은 매트릭스 제어된 방출 장치, 삼투 제어된 방출 장치, 다입자 제어된 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용성 코팅, 다층 코팅, 및 이의 조합을 포함하는 다양한 변형된 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조된다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 입자 크기를 다르게 하여 변형될 수 있다.

[0397] 즉시 방출 조성물과 대조적으로, 제어된 방출 조성물은 예정된 프로파일에 따라 연장된 시간 기간 동안 인간에의 제제의 전달을 가능하게 한다. 이러한 방출 속도는 연장된 시간 기간 동안 제제의 치료적 유효 수준을 제공할 수 있고, 따라서 약리학적 반응의 더 기간을 제공할 수 있다. 이러한 더 긴 반응 기간은 상응하는 즉시 방출 제조물에 의해 달성되지 못하는 많은 고유한 이득을 제공한다. 하나의 측면에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적

으로 허용되는 염의 제어된 방출 조성물은 연장된 시간 기간 동안 화합물 I의 치료적 유효 수준을 제공하고, 따라서 약리학적 반응의 더 긴 기간을 제공할 수 있다.

[0398] 본원에서 사용되는 바와 같은 지연된 방출은 방출이 지연된 방출 변경이 없는 경우에 달성되는 것보다 더 원위에 있는 장관의 다소 일반적으로 예측 가능한 위치에서 달성될 수 있는 전달을 지칭한다. 일부 실시양태에서 방출 지연 방법은 코팅이다. 임의의 코팅은 장용성 코팅이 약 5 미만의 pH에서 위장관액에서 용해되지 않지만 pH 약 5 이상에서 용해되도록 충분한 두께로 적용되어야 한다.

[0399] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 매트릭스 제어된 방출 장치를 사용하여 제작된 변형된 방출 제형이다(문헌[Takada *et al* in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999)] 참조).

[0400] 하나의 실시양태에서, 변형된 방출 제형의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 합성 중합체, 및 천연 발생 중합체 및 유도체, 예를 들면, 다당류 및 단백질을 포함하는 수-팽창성, 침식성, 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제제화된다.

[0401] 일부 실시양태에서, 매트릭스 제어된 방출 시스템은 장용성 코팅을 포함하여 약물이 위에서 방출되지 않도록 한다.

[0402] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 단위 제형 또는 다중 제형으로 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단위 제형은 인간 및 동물 대상에게 투여에 적합하고 당해 분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 별개인 단위를 지칭한다. 각각의 단위 용량은 필요한 약제학적 담체 또는 부형제와 관련하여 목적하는 치료적 효과를 생성하는데 충분한 활성 성분(들)의 예정된 양을 함유한다. 단위 제형의 예는 개별적으로 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 제형은 이의 부분으로 또는 다중으로 투여될 수 있다. 다중 제형은 분리된 단위 제형으로 투여되는 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 제형이다. 다중 제형의 예는 정제 또는 캡슐의 병을 포함한다.

[0403] 다른 실시양태에서 본원에 기재된 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 제제를 포함하는 분말은 하나 이상의 약제학적 부형제 및 향미제를 포함하여 제제화된다. 추가의 실시양태는 또한 혼탁제 및/또는 습윤제를 포함한다. 이러한 벌크 혼합물은 단일 용량 포장 또는 다중 용량 포장 단위로 균일하게 세분된다. 용어 "균일한"은 벌크 혼합물의 균질성이 포장 공정 동안 실질적으로 유지되는 것을 의미한다.

[0404] 또한 다른 실시양태에서, 발포성 분말이 제조된다. 발포성 염은 경구 투여를 위하여 약을 분산하는데 사용되었다. 발포성 염은 일반적으로 중탄산나트륨, 시트르산 및/또는 타르타르산으로 구성된 견조 혼합물 중에 약제를 함유하는 과립 또는 조분말이다.

[0405] 본원에 기재된 발포성 과립의 제조 방법은 세 가지 기본 공정을 사용한다: 습식 과립화, 건식 과립화 및 용합. 용합 방법은 가장 상업적인 발포성 분말의 제조에 사용된다. 이들 방법이 과립의 제조를 의도하고 있지만, 본원에 기재된 발포성 염은 하나의 실시양태에서 또한 정제 제조를 위한 기술에 따라 정제로서 제조된다는 것을 주의하여야 한다.

[0406] 하나의 실시양태에서, 경구적으로 사용되는 약제학적 제조물은 젤라틴으로 만들어진 압입형(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질, 밀봉된 캡슐을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 압입형 캡슐은 충전제, 예를 들면, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분, 및/또는 활택제, 예를 들면, 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및, 임의로, 안정화제와 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 하나의 실시양태에서, 압입형 캡슐은 추가의 불활성 성분 없이 오직 활성 성분만을 함유한다. 하나의 실시양태에서, 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들면, 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 혼탁된다. 추가로, 하나의 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다. 다른 실시양태에서, 제제는 스프링클 캡슐 중에 위치하고, 여기서 캡슐을 전체로 삼키거나 캡슐을 개봉하고 내용물을 섭취 전 음식에 뿐린다.

[0407] 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0408] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 및 대상에게 경구 투여를 위한 하나 이상의 분산제 또는 혼탁제를 포함하는 약제학적 제제가 제공된다. 하나의 실시양태에서, 제제는 물과 혼합시, 실질적으로 균일한 혼탁액이 수득되는 혼탁액을 위한 분말 및/또는 과립이다.

[0409] 혼탁액은 주로 균질한 경우, 즉, 혼탁액이 혼탁액 전체의 어느 지점에서도 대략 동일한 농도의 화합물 I, 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)으로 구성되는 경우, "실질적으로 균일"하다(USP Chapter 905).

[0410] 경구 투여용 액체 제제 제형은 수성 혼탁액 또는 비수성 혼탁액이다.

[0411] 경구 투여용 액체 제제 제형은, 이에 한정되지 않지만, 약제학적으로 허용되는 수성 경구 분산액, 에멀전, 용액, 및 시럽으로부터 선택된 수성 혼탁액이다. 예를 들면, 문헌[Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)]을 참조한다. 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 포함하는 것 이외에, 액체 제형은 첨가제, 예를 들면, (a) 불해제; (b) 분산제; (c) 습윤제; (d) 보존제; (e) 점도 강화제; (f) 감미제; (g) 향미제; (h) 가용화제(생체이용률 강화제)를 포함한다.

[0412] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 수성 혼탁액 및 분산액은 문헌[USP Chapter 905]에 상기 정의된 바와 같이 4시간 이상 동안 균질한 상태로 남아 있다.

[0413] 액체 조성물은 예시적으로 제제(예를 들면, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2))이 용액, 혼탁액 또는 둘 다 중에 존재하는 액체의 형태를 취한다. 하나의 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0414] 액체 조성물은 예시적으로 제제(예를 들면, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2))이 용액, 혼탁액 또는 둘 다 중에 존재하는 액체의 형태를 취한다. 하나의 실시양태에서, 액체 조성물은 비수성이다.

[0415] 하나의 실시양태에서, 수성 혼탁액은 또한 혼탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예를 들면, 셀룰로스성 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예를 들면, 가교 결합된 카복실 함유 중합체를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 유용한 조성물은 또한, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 엑스트란으로부터 선택된 점막접착성 중합체를 포함한다.

[0416] 하나의 실시양태에서, 약제학적 조성물은 또한 산, 예를 들면, 아세트산, 봉산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예를 들면, 수산화나트륨, 인산나트륨, 나트륨 보레이트, 탄산나트륨, 나트륨 시트레이트, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예를 들면, 시트레이트/헥스트로스, 탄산나트륨, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.

[0417] 하나의 실시양태에서, 액체 약제학적 조성물은 또한 조성물의 삼투질 농도를 허용되는 범위로 만들기 위하여 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 비설페이트 음이온을 갖는 것들을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 나트륨 티오설페이트, 나트륨 비설페이트 및 암모늄 설페이트를 포함한다.

[0418] 하나의 실시양태에서, 약제학적 조성물은 또한 미생물 활성을 억제하는 하나 이상의 보존제를 포함한다.

[0419] 또한 다른 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위하여 또는 다른 목적을 위하여 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물유, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥톡시놀 10, 옥토시놀 40을 포함한다.

[0420] 또한 다른 조성물은 필요한 경우, 화학적 안정성을 향상시키기 위하여 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 오직 예시의 방식으로, 아스코르브산, 토코페롤, 및 나트륨 메타비설파이트를 포함한다.

[0421] 하나의 실시양태에서, 수성 조성물은 단일 용량의 재밀폐 가능하지 않은 용기에 포장된다. 대안적으로, 다중 용량의 재밀폐 가능한 용기가 사용되고, 이러한 경우, 이는 전형적으로 조성물 중에 보존제를 포함하는 것이다.

[0422] 일부 실시양태에서, 수성 약제학적 조성물은 보존제를 포함하지 않고 제조 24시간 내에 사용된다.

[0423] 일부 실시양태에서, 수성 약제학적 조성물은 활성 약제학적 성분의 생체이용률을 강화하는 것을 돋는 하나 이상의 가용화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용화제는 라브라솔(Labrasol), 루트롤(Lutrol)(마크로겔, 폴록

사며), 및 당해 분야에 공지된 다른 것들로부터 선택된다.

[0424] 본원에 기재된 경우 약제학적 용액은 유아(2세 미만 연령), 10세 미만 연령의 소아 및 고체 경우 제형을 삼키거나 섭취할 수 없는 임의의 환자 군에의 투여에 유리하다.

[0425] 구강 또는 설하 투여를 위하여, 하나의 실시양태에서, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 또는 겔의 형태를 취한다(예를 들면, 미국 특허 제4,229,447호; 제4,596,795호; 제4,755,386호; 및 제5,739,136호 참조).

[0426] 하나의 실시양태에서, 당의정 코어는 적합한 코팅에 의해 제조된다. 이러한 목적을 위하여, 임의로 아라비아검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유하는 농축된 당 용액이 사용된다. 하나의 실시양태에서, 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료가 첨가된다.

[0427] 많은 담체 및 부형제가 심지어 동일한 제형 내에서도 여러 기능을 제공할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0428] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)은 흡입/코 전달에 적합한 약제학적 조성물의 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 용액, 혼탁액, 애멸전, 콜로이드성 분산액, 스프레이, 건조 분말, 에어로졸, 또는 이의 조합의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 코/흡입성 약제학적 조성물에서 흔히 사용되는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 애터마이저, 취입기, 네뷸라이저, 기화기, 또는 정량 흡입기로 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 코 또는 경구로 흡입된다. 일부 실시양태에서, 결정질 화합물 1은 약제학적 조성을 중에 사용된다. 일부 실시양태에서, 결정질 화합물 2는 약제학적 조성을 중에 사용된다. 일부 실시양태에서, 비정질 화합물 1은 약제학적 조성을 중에 사용된다. 일부 실시양태에서, 비정질 화합물 2는 약제학적 조성을 중에 사용된다.

[0429] 대표적인 코/흡입 제제는, 예를 들면, 문헌[Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005]에 기재되어 있다.

[0430] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)은 코 스프레이, 코 미스트 등의 형태로 제제화된다.

[0431] 흡입에 의한 투여를 위하여, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)은 에어로졸, 미스트 또는 분말로서 사용을 위하여 제제화된다.

[0432] 일부 실시양태에서, 코/흡입 투여에 적합한 약제학적 조성물은 통상적으로 적합한 추진제의 사용과 함께 가압팩 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제시의 형태로 전달된다. 흡입기 또는 취입기에서 사용을 위한 캡슐 및 카트리지는 본원에 기재된 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0433] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 포유동물에게 코/흡입 전달을 위한 분말의 형태이다. 일부 실시양태에서, 분말은 응집을 방지하는 더 큰 크기의 담체 입자와 혼합된 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)의 미분되고/되거나 나노크기의 입자를 포함한다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서 건조 분말 제제는 하기와 같이 제조된다: 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 제트 분쇄한다. 락토스를 제트 분쇄하고, 두 성분을 혼합하고, 최종 혼합물을 멀균 취입기에 포장한다. 일부 경우에 본원에 기재된 분말 흡입성 제제는 화합물 1의 결정질 입자를 포함한다. 일부 경우에 본원에 기재된 분말 흡입성 제제는 화합물 2의 결정질 입자를 포함한다. 일부 경우에 본원에 기재된 분말 흡입성 제제는 화합물 1의 비정질 입자를 포함한다. 일부 경우에 본원에 기재된 분말 흡입성 제제는 화합물 2의 비정질 입자를 포함한다.

투여량

[0435] 특정한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)의 유효량은 용량당 약 1 mg 내지 약 2.5 g, 용량당 1 mg 내지 약 2 g, 용량당 약 1 mg 내지 약 1.5 g, 용량당 약 1 mg 내지 약 1 g, 용량당 약 5 mg 내지 약 600 mg 또는 용량당 약 50 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)의 유효량은 1일당 약 1 mg 내지 약 5 g, 1일당 약 5 mg 내지 약 2 g, 1일당 약 5 mg 내지 약 1 g, 1일당 약 5 mg 내지 약 0.6 g,

또는 1일당 약 5 mg 내지 약 0.5 g이다.

[0436] 일부 실시양태에서, 화합물 I의 유효량은 용량당 약 50 mg, 용량당 약 100 mg, 용량당 약 150 mg, 용량당 약 200 mg, 용량당 약 250 mg, 용량당 약 300 mg, 용량당 약 350 mg, 용량당 약 400 mg, 용량당 약 450 mg, 용량당 약 500 mg, 용량당 약 550 mg, 용량당 약 600 mg, 용량당 약 650 mg, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 750 mg, 용량당 약 800 mg, 용량당 약 850 mg, 용량당 약 900 mg, 용량당 약 950 mg, 용량당 약 1000 mg, 용량당 약 1050 mg, 용량당 약 1100 mg, 용량당 약 1150 mg, 용량당 약 1200 mg, 용량당 약 1250 mg, 용량당 약 1300 mg, 용량당 약 1350 mg, 용량당 약 1400 mg, 용량당 약 1450 mg, 용량당 약 1500 mg, 용량당 약 1550 mg, 용량당 약 1600 mg, 용량당 약 1650 mg, 용량당 약 1700 mg, 용량당 약 1750 mg, 용량당 약 1800 mg, 용량당 약 1850 mg, 용량당 약 1900 mg, 용량당 약 1950 mg, 또는 용량당 약 2000 mg이다.

[0437] 일부 실시양태에서, 경구 약제학적 용액은 약 6 mg/mL 내지 약 63 mg/mL의 화합물 2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경구 약제학적 용액은 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 화합물 2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경구 약제학적 용액은 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 화합물 1을 포함한다.

[0438] 하나의 측면에서, 정제는 약 5% w/w 내지 약 50% w/w의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 속방정은 약 5% w/w 내지 약 40% w/w의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 속방정은 약 5% w/w, 약 10% w/w, 약 15% w/w, 약 20% w/w, 약 25% w/w, 약 30% w/w, 약 33% w/w, 약 35% w/w, 약 40% w/w의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2)을 포함한다.

[0439] 일부 실시양태에서, 캡슐은 오직 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 화합물 1 또는 화합물 2) 및 캡슐 셀만을 포함한다.

투여 방법 및 치료 계획

[0441] 하나의 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이득을 얻을 포유동물에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용된다. 이러한 치료가 필요한 포유동물에서 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 포유동물에게 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 활성 대사물질, 프로드러그를 치료적 유효량으로 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0442] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위하여 투여된다. 특정한 치료적 응용에서, 조성물은 이미 질병 또는 병태를 겪고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하는데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도를 위한 유효량은 질환 또는 병태의 중증도와 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우된다. 치료 유효량은 용량 증가 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하지만 이에 한정되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0443] 예방적 응용에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 질병 또는 병태에 걸리기 쉽거나 그렇지 않으면 이들의 위험에 처한 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 환자에서 사용될 때, 이러한 용도를 위한 양은 질환, 질병 또는 병태의 중증도와 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다. 하나의 측면에서, 예방적 치료는 이전에 치료되는 질환의 적어도 한 증상을 경험하였고, 현재 차도가 있는 포유동물에게 질환 또는 병태의 증상의 복귀를 방지하기 위해, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0444] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정한 실시양태에서, 의사의 재량으로 환자의 질환 또는 병태의 증상을 경감하거나 그렇지 않으면 제어하거나 제한하기 위하여 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여는 만성적으로, 즉 환자의 수명 전체를 포함하여, 연장된 기간 동안 투여된다.

[0445] 환자의 상태가 개선되는 특정한 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소하거나 일시적으로 중단된다(즉, "휴약"). 구체적인 실시양태에서, 휴약의 기간은 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 포함하여, 2일 내지 1년이다. 휴약 중 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,

및 100%를 포함하여, 단지 예로서 10%-100%이다.

[0446] 일단 환자 상태의 개선이 일어났으면, 유지 용량이 필요한 경우 투여된다. 이어서, 구체적인 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 질환, 질병 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소한다. 그러나 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 재발시 장기적으로 간헐적 처치를 필요로 한다.

[0447] 하나의 측면에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 의한 치료가 필요한 인간에게 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 격일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1주 2회 투여된다.

[0448] 일반적으로, 인간에서 본원에 기재된 질환 또는 병태의 치료를 위하여 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용량은 전형적으로 용량당 약 0.1 mg 내지 약 10 mg/체중 kg 범위이다. 하나의 실시양태에서, 바람직한 용량은 편리하게도 단일 용량으로 또는 동시에(또는 단기간의 시간 동안) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들면, 1일당 2, 3, 4개 이상의 서브 용량으로 제시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 편리하게도 1일 1회 동시에(또는 단기간의 시간 동안) 투여되는 분할 용량으로 제시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 편리하게도 1일 2회 동일 분량으로 투여되는 분할 용량으로 제시된다.

[0449] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 인간에게 용량당 약 0.1 mg 내지 약 10 mg/체중 kg의 용량으로 경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 연속 일일 투여 계획으로 인간에게 투여된다.

[0450] 용어 "연속 투여 계획"은 정기적인 간격의 특정한 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 연속 투여 계획은 특정한 치료제의 임의의 휴약이 없는 정기적인 간격의 특정한 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 다른 실시양태에서, 연속 투여 계획은 주기적인 특정한 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 다른 실시양태에서, 연속 투여 계획은 약물 투여 후 특정한 치료제의 휴약(예를 들면, 세척 기간 또는 약물이 투여되지 않는 다른 이러한 시간 기간)이 주기적인 특정한 치료제의 투여를 지칭한다. 예를 들면, 일부 실시양태에서 치료제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 1주 6회, 1주 7회, 격일, 3일마다, 4일마다, 1주 동안 매일 후 치료제 투여 없이 1주, 2주 동안 매일 후 치료제 투여 없이 2주, 3주 동안 매일 후 치료제 투여 없이 1, 2 또는 3주, 4주 동안 매일 후 치료제 투여 없이 1, 2, 3 또는 4주, 매주 치료제 투여 후 치료제 투여 없이 1주, 격주 치료제 투여 후 치료제 투여 없이 2주로 투여된다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 1회이다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 2회이다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 3회이다. 일부 실시양태에서, 매일 투여 1일 3회 초과이다.

[0451] 용어 "연속 매일 투여 계획"은 각각의 날의 대략 동일한 시간에 매일 특정한 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 1회이다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 2회이다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 3회이다. 일부 실시양태에서, 매일 투여는 1일 3회 초과이다.

[0452] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 1일 1회 투여된다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 1일 2회 투여된다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 1일 3회 투여된다.

[0453] 인간에서 질환 또는 병태의 상태에서 개선이 관찰되지 않는 특정한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 매일 용량은 증가된다. 일부 실시양태에서, 1일 1회 투여 계획은 1일 2회 투여 계획으로 변경된다. 일부 실시양태에서, 1일 3회 투여 계획은 투여되는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양을 증가시키는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 흡입에 의한 투여 빈도는 더 정기적으로 반복되는 높은 Cmax 수준을 제공하기 위하여 증가된다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 지속적이거나 더 정기적인 노출을 제공하기 위하여 증가된다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 더 정기적으로 반복되는 높은 Cmax 수준을 제공하고 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 지속적이거나 더 정기적인 노출을 제공하기 위하여 증가된다.

- [0454] 임의의 상기 언급된 측면에서 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량이 (a) 포유동물에게 전신적으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구적으로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (e) 포유동물에게 국부적으로 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 비전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 실시양태가 있다.
- [0455] 임의의 상기 언급된 측면에서 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 있고, 이는 (i) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 1일 1회 투여되고/되거나; (ii) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유동물에게 1일 기간 동안 수회 투여되는 추가의 실시양태를 포함한다.
- [0456] 임의의 상기 언급된 측면에서 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 있고, 이는 (i) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 단일 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되고/되거나; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 4시간마다이거나; (iii) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유동물에게 8시간마다 투여되고/되거나; (iv) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유동물에게 12시간마다 투여되고/되거나; (v) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유동물에게 24시간마다 투여되는 추가의 실시양태를 포함한다. 추가의 또는 대안적인 실시양태에서, 방법은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여가 일시적으로 중단되거나, 투여 중인 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여가 일시적으로 감소하는 휴약을 포함하고; 휴약 종료시 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여는 재개된다. 하나의 실시양태에서, 휴약의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하다.
- [0457] 일반적으로, 성인 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일당 1 mg-5000 mg 범위이다. 일부 실시양태에서, 성인 치료에 사용되는 용량은 1일당 약 1 mg 내지 약 4000 mg, 1일당 약 150 mg 내지 약 4000 mg 또는 1일당 약 150 mg 내지 약 2000 mg이다. 일부 실시양태에서, 50 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 화합물 I이 성인에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 바람직한 용량은 편리하게도 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들면, 1일당 2, 3, 4개 이상의 서브 용량으로 제시된다.
- [0458] 일부 실시양태에서, 매일 투여량 또는 제형 중의 활성의 양은 개별적인 치료 계획에 관하여 다수의 변수를 기반으로, 본원에 지시된 범위보다 낮거나 높다. 다양한 실시양태에서, 매일 및 단위 투여량은 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별적인 대상의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 인간의 신원(예를 들면, 체중), 및 투여되는 특정한 추가의 치료제(해당되는 경우), 및 의사의 판단을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.
- [0459] 이러한 치료 계획의 독성과 치료 효능은 LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 세포 배양체 또는 실험 동물에서 표준 약학 과정에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이것은 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비로서 표시된다. 특정한 실시양태에서, 세포 배양 시험과 동물 연구로부터 수득된 데 이터는 인간을 포함하는 포유 동물에서 사용하기 위한 치료 유효 1일 투여량 범위 및/또는 치료 유효 단위 투여량을 제제화하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 1일 투여량은 최소 독성을 가진 ED₅₀을 포함하는 혈중 농도의 범위 내에 있다. 특정한 실시양태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 제형 및 사용되는 투여의 경로에 따른 이러한 범위 내에서 달라진다.
- [0460] 일부 실시양태에서, 래트 투여된 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 대한 7일 NOAEL은 적어도 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000 mpk이다. 일부 실시양태에서, 개 투여된 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 대한 7일 NOAEL은 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300 및 500 mpk 이하이다.
- [0461] 조합 치료
- [0462] 특정한 경우에, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 하나 이상의 다른 치료제와 조

합으로 투여하거나 제제화하는 것이 적절하다.

[0463] 키트 및 제조 물품

상기 개체에게 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 LOXL2 활성과 연관된 병태, 질환 또는 질병을 치료하는 키트가 본원에 기재된다.

본원에 기재된 치료 용도로 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품이 또한 본원에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 하나 이상의 용기, 예를 들면, 바이알, 튜브 등을 수용하기 위해 구획화된 운반체, 포장, 또는 용기를 포함할 수 있고, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용될 개별 성분 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는, 예를 들면, 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다.

본원에 제공된 제조 물품은 포장재를 포함한다. 약제학적 포장재의 예는 플리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제제 및 투여 및 치료의 의도된 방식에 적합한 임의의 포장재를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 다양한 제제화는 LOXL2의 억제에 의해 이들을 얻거나 LOXL2가 증상 또는 원인의 매개체 또는 원인인 임의의 질병을 위한 다양한 치료를 위한 것으로 예상된다.

용기(들)는 임의로 멀균 접근 포트를 갖는다(예를 들면, 용기는 정맥주사액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 바이알이다). 이러한 키트는 임의로 본원에 기재된 방법에서의 이의 용도와 관련된 식별 설명서 또는 라벨 또는 지침서와 함께 화합물을 포함한다.

키트는 전형적으로 본원에 기재된 화합물의 용도에 대해 상업적 및 사용자 입장에서 바람직한, 각각 하나 이상의 다양한 물질(예를 들면, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치)을 함유하는 하나 이상의 추가 용기를 포함할 것이다. 이러한 물질의 비제한적 예는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 운반체, 포장, 용기, 바이알 및/또는 튜브, 내용물 및/또는 사용 지침이 수록된 라벨, 및 사용 지침서가 있는 포장 삽입물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 지침서의 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

일부 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 이와 연관되어 있다. 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 기호가 용기 자체에 부착되거나 몰딩되거나 에칭될 경우에 라벨은 용기 상에 있을 수 있고; 이것이 또한 용기를 보유하는 수용기 또는 운반체 내에, 예를 들면, 포장 삽입물로서 존재할 경우에 용기와 연관되어 있을 수 있다. 라벨은 내용물이 특정 치료 용도를 위해 사용되어야 함을 나타내는데 사용될 수 있다. 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이 내용물을 사용하기 위한 지시를 나타낼 수 있다.

특정한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 단위 제형을 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치 중에 존재한다. 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 포일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 지침서를 수반할 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 약제의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 연관된 안내문을 수반할 수 있고, 안내문은 인간 또는 수의학 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 안내문은, 예를 들면, 약물 처방, 또는 승인된 제품 첨부에 있어서 미국 식품의약품국에 의해 승인된 라벨링일 수 있다. 혼화성 약제학적 담체 중에 제제화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기 내에 위치하고, 지시된 상태의 치료를 위하여 라벨링될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이 본원에 기재된 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 액체 용액을 포함하는 것으로 기재된 약제학적 조성물은 염의 해리 및/또는 화합 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 예를 들면, 화합물 2의 수성 용액을 포함하는 본원에 기재된 약제학적 조성물은 메탄설포네이트 음이온의 균집 및 (2-(3-((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메탄아미늄 양이온의 균집을 포함하는 조성물을 포함한다.

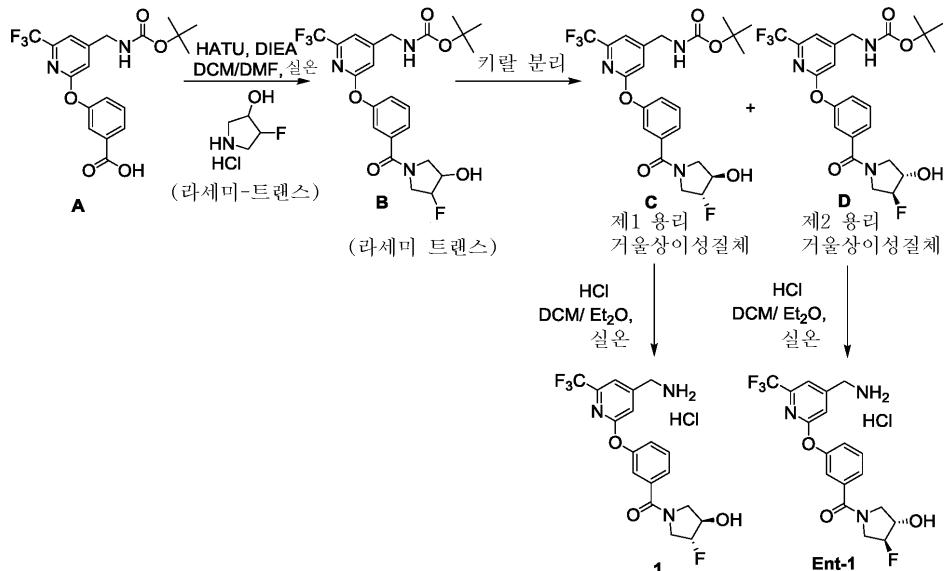
[0472] 실시예

하기 실시예는 예시적인 목적으로 제공되며 본원에 제공된 청구범위를 제한하지 않는다.

[0473] 실시예 1: 키랄 분리를 통한 화합물 1의 제조

[0475]

화합물 1 및 화합물 Ent-1을 하기 도시된 바와 같이 키랄 분리를 통해 제조하였다.



[0476]

[0477]

단계 1: 라세미-트랜스-*tert*-부틸((2-(3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(B)

[0478]

2개의 분리된 동일 반응 배치를 하기와 같이 설정하였다: DCM/DMF(3:1, 11 mL) 혼합물 중의 화합물 A(750 mg, 1.82 mmol)의 교반된 용액에 HATU(1.0 g, 2.63 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 라세미-트랜스-4-플루오로-3-하이드록시페리딘-1-카보닐(304 mg, 2.14 mmol) 및 DIEA(938 mg, 7.27 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 시점에서 두 반응 배치를 모두 조합하고, DCM을 감압하에 증발시켰다. 잔여 반응 혼합물을 물(200 mL)과 EtOAc(200 mL)로 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과한 다음, 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔여물을 정제하여(실리카겔; 혼산 중의 10~100% EtOAc로 용리) 화합물 B(1.58 g, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60(m, 1H), 7.47 – 7.56(m, 2H), 7.36 – 7.44(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.14(s, 1H), 5.56(m, 1H), 4.93(m, 1H), 4.10 – 4.30(m, 3H), 3.45 – 3.90(m, 4H), 1.38(s, 9H); LCMS 질량: 522.0(M⁺Na).

[0479]

단계 2: (R,R)-트랜스-*tert*-부틸((2-(3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(C) 및 (S,S)-트랜스-*tert*-부틸((2-(3-플루오로-4-하이드록시페리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)카바메이트(D)

[0480]

키랄 HPLC 분리(키랄 팩(Chiral Pak) ADH, 250 x 20 mm, 5 mm 컬럼, 10% MeOH:이소프로판올(1:1) 및 90% 혼산(0.1% DEA 함유)으로 등용매 용리, 유속 18 mL/분)를 통해 화합물 C(102 mg) 및 화합물 D(88 mg) 둘 다를 화합물 B(300 mg, 0.60 mmol)로부터 수득하였고, 여기서 화합물 C는 첫번째로 용리되고, 화합물 D는 두번째로 용리된다.

[0481]

화합물 C: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59(m, 1H), 7.47 – 7.56(m, 2H), 7.35 – 7.45(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.16(s, 1H), 5.56(m, 1H), 4.94(m, 1H), 4.25 – 4.30(m, 2H), 4.17(m, 1H), 3.45 – 3.90(m, 4H), 1.39(s, 9H); LCMS 질량: 500.0(M⁺+1). 키랄 HPLC 분석: R_t = 11.84분(키랄 팩 ADH, 250 x 4.6 mm, 5 mm 컬럼, 25분 동안 10% MeOH:EtOH(1:1) 및 90% 혼산(0.1% DEA 함유)으로 등용매 용리; 유속 1.0 mL/분).

[0482]

화합물 D: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59(m, 1H), 7.47 – 7.56(m, 2H), 7.35 – 7.45(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.16(s, 1H), 5.56(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.25 – 4.30(m, 2H), 4.17(m, 1H), 3.45 – 3.90(m, 4H), 1.39(s, 9H); LCMS 질량: 500.0(M⁺+1). 키랄 HPLC 분석: R_t = 14.71분(키랄 팩 ADH, 250 x 4.6 mm, 5 mm 컬럼, 25분 동안 10% MeOH:EtOH(1:1) 및 90% 혼산(0.1% DEA 함유)으로 등용매 용리; 유속 1.0 mL/분).

[0483]

단계 3: (S,S)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드

록시피롤리딘-1-일)메탄온 하이드로클로라이드 염(화합물 Ent-1)

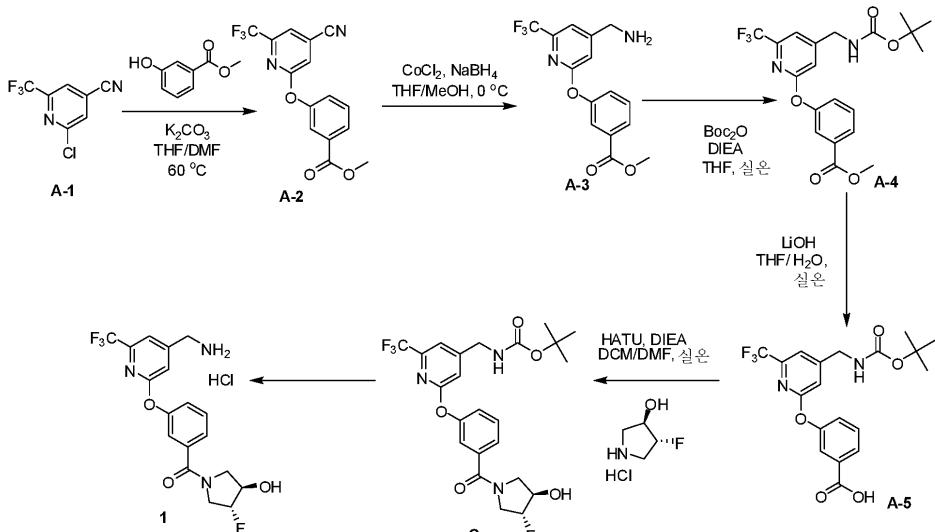
[0484] 화합물 D를 DCM(27 mL) 중에 실온에서 용해시켜 표제 화합물(화합물 Ent-1)(77 mg, 100%)을 제조하였다. Et₂O 중의 2 M HCl(9.69 mL, 19.38 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 Et₂O 중의 2 M HCl(9 mL, 18.0 mmol)을 가하고, 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하여 농축하여 표제 화합물(88 mg, 0.176 mmol)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61(br s, 3H), 7.84(s, 1H), 7.51 – 7.57(m, 2H), 7.43(m, 1H), 7.28 – 7.37(m, 2H), 5.57(br m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.12 – 4.30(br m, 3H), 3.30 – 3.92(m, 4H); LCMS 질량: 400.0(M⁺+1).

[0485] 단계 4: (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염(1)

[0486] 화합물 D를 DCM(27 mL) 중에 실온에서 용해시켜 표제 화합물(화합물 1)(89 mg, 100%)을 제조하였다. Et₂O 중의 2 M HCl(9.69 mL, 19.38 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 Et₂O 중의 2 M HCl(9 mL, 18.0 mmol)을 가하고, 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하여 농축하여 표제 화합물(102 mg, 0.204 mmol)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61(br s, 3H), 7.84(s, 1H), 7.51 – 7.57(m, 2H), 7.43(m, 1H), 7.28 – 7.37(m, 2H), 5.62(br m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.12 – 4.30(br m, 3H), 3.30 – 3.92(m, 4H); LCMS 질량: 400.0(M⁺+1).

[0487] 실시예 2: 거울상이성질적으로 순수한 (R,R)-4-플루오로-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드를 갖는 화합물 1의 제조

[0488] 하기 나타낸 바와 같이 거울상이성질적으로 순수한 (R,R)-4-플루오로-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 화합물 1을 합성하였다. 동일한 방법론을 사용하여, 화합물 Ent-1을 (S,S)-4-플루오로-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드로부터 제조하였다.



[0489]

단계 1: 메틸 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-2)

[0490] THF/DMF(4:1, 55 mL)의 혼합물을 중의 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-1)(4.0 g, 19.4 mmol) 및 메틸 3-하이드록시벤조에이트(3.24 g, 21.3 mmol)의 용액에 K₂CO₃(8.0 g, 58 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. THF를 감압하여 증발시키고, 잔여 반응 혼합물을 물(200 mL)과 EtOAc(100 mL)로 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(1 x 100 mL)로 재추출하였다. 조합된 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과한 다음, 감압하여 농축하였다. 미정제 잔여물을 정제하여(실리카 젤; 헥산 중의 0-50% EtOAc로 용리) 화합물 A-2를 담황색 고체(5.63 g, 91%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21(m, 1H), 8.07(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.55(m, 1H), 3.85(s, 3H); LCMS 질량:

323.0($M^+ + 1$).

[0492] 단계 2: 메틸 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-3)

[0493] 0°C에서 THF/MeOH(1:1, 140 mL) 중의 메틸 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-2)(1.5 g, 4.65 mmol)의 교반된 용액에 $CoCl_2$ (1.8 g, 13.98 mmol) 후, $NaBH_4$ (1.77 g, 46.5 mmol)를 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고, 수득된 잔여물을 물(200 mL)과 EtOAc(200 mL)로 분할하였다. 물-유기 층을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기 층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음, 감압하에 농축하여 화합물 A-3을 호박색 오일(1.38 g, 92%)로서 수득하였다. 이는 추가의 정제를 필요로 하지 않았다. 1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.83(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.65(br m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.33(br m, 1H), 3.80 - 3.83(m, 5H); LCMS 질량: 327.0($M^+ + 1$).

[0494] 단계 3: 메틸 3-((4-((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)벤조에이트(화합물 A-4)

[0495] 0°C에서 THF(25 mL) 중의 에스테르 화합물 A-3(1.38 g, 4.24 mmol)의 교반된 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트(1.29 g, 5.94 mmol) 및 DIEA(2.21 mL, 12.74 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온으로 테우고, 추가 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 EtOAc(50 mL)과 물(50 mL)로 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 정제하여(실리카 젤; 헥산 중의 0-60% EtOAc) 화합물 A-4를 호박색 오일(1.42 g, 78%)로서 수득하였다. 1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.85(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.58 - 7.62(m, 2H), 7.48 - 7.51(m, 2H), 7.13(br m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.84(s, 3H), 1.36(s, 9H); LCMS 질량: 427.0($M^+ + 1$).

[0496] 단계 4: 3-((4-((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-5)

[0497] THF/ H_2O (6:1, 21 mL)의 혼합물 중의 에스테르 화합물 A-4(1.42 g, 3.34 mmol)의 교반된 용액에 수성 4M $LiOH$ (17 mL, 68 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(30 mL)로 희석하고, 수성 포화 시트르산을 사용하여 pH 3-4로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축하여 화합물 A-5를 황백색 고체(1.2 g, 87%)로서 수득하였다. 1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.17(br s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.66(br m, 1H), 7.53 - 7.62(m, 2H), 7.44 - 7.51(m, 2H), 7.12(br m, 1H), 4.25(m, 2H), 1.36(s, 9H); LCMS 질량: 413.0($M^+ + 1$).

[0498] 단계 5: tert-부틸((2-(3-((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)카바메이트(화합물 C)

[0499] DCM(2.40 L, 15 Vol) 및 DMF(0.56 L, 3.5 vol)의 혼합물 중의 화합물 A-5(160 g, 0.388 mol, 1.0 eq)의 용액에 HATU(177 g, 0.466 mol, 1.2eq)를 가하였다. 혼합물을 10분 동안 주위 온도에서 교반한 다음, (3R,4R)-4-플루오로파롤리딘-3-올 하이드로클로라이드(71.5 g, 0.466 mol, 1.3 eq) 및 DIPEA(0.226 L, 1.37 mol, 3.5 eq)를 상기 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의한 증명에 따라 반응이 완료된 후, DCM을 감압하에 제거하였다.

[0500] 잔여물을 물(1.0 L)과 EtOAc(1.0 L)로 분할하였다. 조합된 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 미정제 잔여물을 크로마토그래피(실리카 젤: PE 중의 20-50% EtOAc로 용리)에 의해 정제하였다. 용리액을 감압하에 농축하여 무색 오일을 수득하였다. 오일을 EtOAc(3.0 L)로 희석한 다음, 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 감압하에 농축하여 화합물 C(160 g)을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 82 %, HPLC 순도: 95.1% 면적.

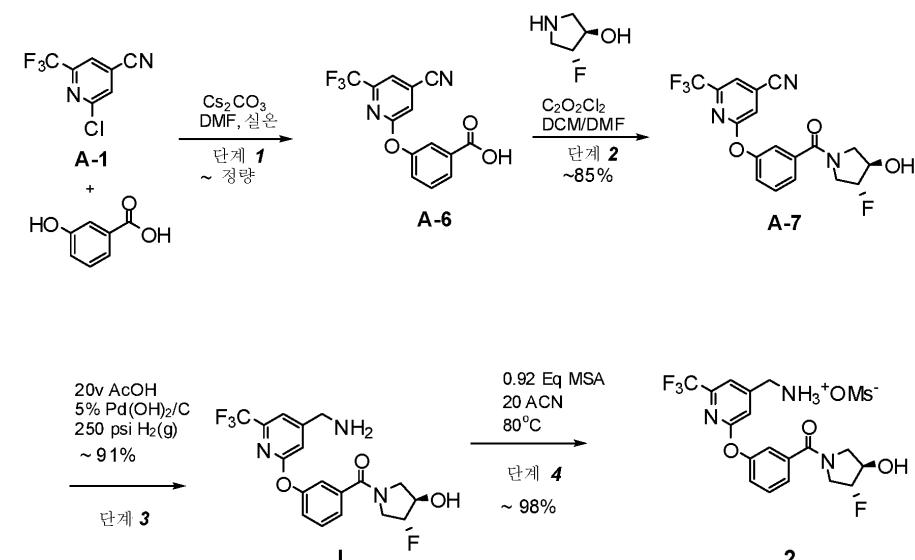
[0501] 단계 6: (3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온, 하이드로클로라이드 염(화합물 1)

[0502] DCM(3.37 L, 22 Vol) 중의 화합물 C(151 g, 0.3 mol, 1.0 eq)의 용액에 MTBE 중의 6.6 N HCl (695 mL, 6.9 mol,

23 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석에 의한 증명에 따라 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압하에 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 고체를 MTBE(400 mL) 중에 슬러리화하고, 여과하였다. 습윤 케이크를 MTBE로 세척하고, 건조시켜 화합물 1(110 g)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 83 %, HPLC 순도 98.4% 면적, ee: 100%. (DAICEL 키랄셀(Chiralcel) AD-H 컬럼: 5 μ m x 4.6*150 mm, 0.1% DEA와 함께 80% HEX/10% MeOH/10% EtOH).

[0503] 실시예 3: 화합물 2의 제조

[0504] 일부 실시양태에서, 하기와 같이 거울상이성질적으로 순수한 *R,R*-4-플루오로-3-하이드록시페롤리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 화합물 2를 제조한다.



[0505]

[0506] 단계 1: 3-((4-시아노-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-6)

[0507]

2-클로로-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-1) 20g 및 Cs_2CO_3 (78 g, 0.242 mol, 2.5 eq)을 반응기에서 80mL DMF 중에 혼탁시켰다. 40mL DMF 중의 3-하이드록시벤조산(13.4 g, 0.096 mol, 1.0 eq)의 용액을 30°C 미만의 온도를 유지하는 반응기에 천천히 가하였다. 반응기의 내용물을 30±5°C로 가열하고, 반응이 완료될 때까지(69시간) 에이징하였다. 반응은 화합물 A-1 = 1%로 완료된 것으로 간주되었다. 반응 혼합물을 1 L 정제 공정 H_2O 로 회석하고, 2 x 200mL EtOAc로 세척하였다. 수성 용액의 pH는 ~9이었고, 20±5°C의 온도를 유지하면서 3 M HCl(aq) 97 mL의 첨가를 통해 pH ~3-4로 조절하였다. 수성 층을 EtOAc 2 x 300mL로 추출하고, 유기 층을 150mL 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 건조물로 농축하여 화합물 A-6을 수득하였다. 외양: 황갈색 고체. 질량=29.98g

[0508]

[0508] 단계 2: 2-((3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴(화합물 A-7)

[0509]

화합물 A-6의 이론적 수율을 기준으로 100mL로 농축함으로써, 3-((4-시아노-6-트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)벤조산(화합물 A-6)을 단계 1로부터 DCM 중에서 단축하였다. 0±5°C의 온도를 유지하면서, 반응기를 염화옥살릴(1.2 eq)로 채우고, 1시간 동안 천천히 실온으로 헤워지도록 하였다. 2시간 후, 전환은 완료된 것으로 간주되었다. (3*R*,4*R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올 하이드로클로라이드를 150mL DMF 및 350mL DCM과 조합하였다. 0±5°C의 온도를 유지하면서, A-6의 산 클로라이드를 (3*R*,4*R*)-4-플루오로페롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 용액에 첨가한 후, DIPEA 3.5 eq를 천천히 첨가하였다.

[0510]

반응을 H_2O 40 mL로 켄칭하고, DCM을 중류시켜 화합물 A-7의 DMF/ H_2O 혼합물을 수득하고, 이를 MTBE 720 mL로 회석한 다음, H_2O 3 x 600 mL, 염수 1 x 400 mL로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 100mL로 농축하였다. 농축물을 20시간 동안 결정화되도록 둔 다음, 헵탄 15v로 채운 다음, 추가 20시간 동안 에이징하였다. 고체를 여과를 통해 수집한 다음, 헵탄 2 x 50 mL로 헹구고, 45°C에서 일정한 중량으로 건조시켜 화합물 A-7을 수득하였다. 외양=백색 고체; 질량=16.5, 이론치 18.94g; HPLC=98%

[0511] 단계 3: 3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)((3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)

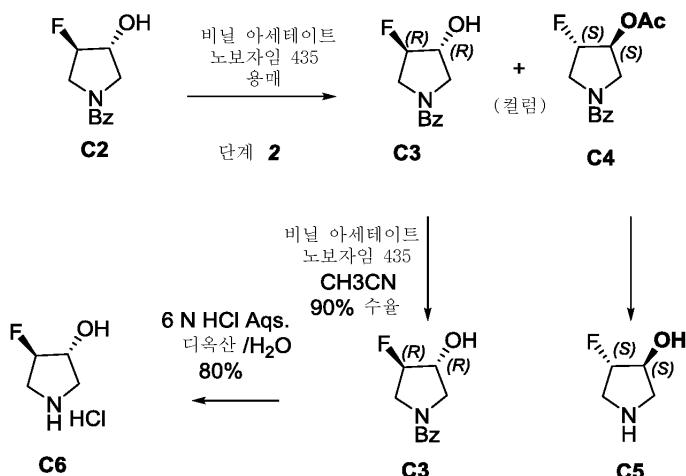
[0512] 탈기체 반응기로 조합된 화합물 A-7 16 g, AcOH 350 mL, 5% Pd(OH)₂/C를 3시간 동안 250 PSI H₂(g)로 가압하였다. 물질을 폴리쉬 여과하고, 0±5°C에서 H₂O 700 mL로 행구고, pH~11로 16.9v 사용된 50% NaOH로 켄칭하였다. EtOAc 2 x 20v로 추출하고, 2시간 동안 에이징한 다음, 총을 나누고, 25±5°로 데워(25°C를 초과하는 동안 염은 용액이다) 화합물 I을 수득하였다. HPLC=91.1%, 7.026분; 질량=16.44g; 수율=101% - 정량.

[0513] 단계 4: (3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)페닐)((3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)메탄온, 메탄설포네이트 염(화합물 2)

[0514] 화합물 I을 ACN 160 mL 중에 희석하고, MSA를 천천히 가하고, HPLC 순도에 의해 MSA 농도를 조절하여, 화합물 I 8.0g을 MSA 염(화합물 2)으로 전환시켰다. 용액을 1시간 동안 20±5°C에서 에이징하고, 가열하여 2시간 동안 환류시켰다(~82° -85°C). 혼합물을 밤새 실온에서 교반되도록 하고, DSC로 확인될 때까지(총 환류 유지 시간 10시간) 가열 사이클을 3회 더 반복하여 화합물 2를 수득하였다. HPLC= 99.5%; 질량=7.36g; ee=99.7%(DAICEL 키랄셀 OD-H 컬럼: 5 μm x 4.6*150 mm, 0.1% DEA를 함유하는 90% HEX/10% IPA).

실시예 4: (3*R*,4*R*)-4-플루오로파롤리딘-3-올-하이드로클로라이드(C6)의 제조

[0515] 일부 실시양태에서, 화합물 C6을 하기 나타낸 바와 같이 제조한다.



[0517]

단계 1: ((3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)(페닐)메탄온(화합물 C3)

[0519] 아세톤 190.0 kg을 반응기에 채운 다음, 화합물 C2 50 kg을 채웠다. 반응 혼합물을 20-25°C에서 15분 동안 혼합하였다. 비닐 아세테이트 15.6 kg 및 노보자임® 435 2 kg을 반응기에 채웠다. 반응 혼합물을 20-25°C에서 37시간 동안 혼합하였다. 화합물 C3(ee%) > 95.0%이 될 때까지 반응 진행을 키랄 HPLC로 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 아세톤 10 kg으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에 40-50°C에서 11시간 동안 제거하여 미정제 화합물 C3 10.5 kg을 수득하였다. 이것을 반응기에 충전한 다음, 실리카 젤 16.0 kg 및 DCM 14.0 kg를 충전하고, 슬러리를 20-25°C에서 15분 동안 혼합하였다. 실리카 젤 3.60 kg을 크로마토그래피 컬럼 상에 로딩한 다음, 페트를륨 에테르 6.3 kg을 로딩하였다. Na₂SO₄ 0.90 kg 후, 추가의 페트를륨 에테르 6.3 kg을 컬럼 상에 30분 동안 로딩하였다. DCM(70.2 kg) 및 EtOAc(5.34 kg)의 혼합물 60 L를 컬럼 상에 로딩하였다. 증발 후, 화합물 C3 2.9 kg을 수득하였다(ee%=94.9 DAICEL 키랄셀 OD-H 컬럼: 5 μm x 4.6*150 mm, 0.1% DEA를 함유하는 90% HEX/10% IPA).

단계 2: (3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시파롤리딘-1-일)(페닐)메탄온(화합물 C3)

[0521] 아세톤 75 kg을 반응기에 채운 다음, 화합물 C3 2.9 kg을 채웠다. 반응 혼합물을 20-25°C에서 15분 동안 혼합하였다. 비닐 아세테이트 6.0 kg 및 노보자임® 435 2.8 kg을 반응기에 채웠다. 반응 혼합물을 20-25°C에서 54시간 동안 혼합하였다. 화합물 C3(ee%) > 99.5%이 될 때까지 반응 진행을 키랄 HPLC로 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 아세톤 5.5 kg으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에 40-50°C에서 6시간 동안 제거하여 미정제 화합물 C3 2.5 kg을 수득하였다. 화합물 C3 2.5 kg을 반응기에 채운 다음, 실리카 젤 3.8 kg 및 DCM 14.0

kg을 채우고, 슬러리를 20-25°C에서 30분 동안 혼합하였다. 실리카겔 3.60 kg을 크로마토그래피 컬럼 상에 로딩한 다음, 페트롤륨 에테르 5.3 kg을 로딩하였다. Na₂SO₄ 0.50 kg 후, 추가의 페트롤륨 에테르 6.3 kg을 컬럼 상에 30분 동안 로딩하였다. DCM(70.2 kg) 및 EtOAc(5.34 kg)의 혼합물을 60 L 후, EtOAc 50 L를 컬럼 상에 로딩하였다(3회 반복). 증발 후, 화합물 C3 2.0 kg을 수득하였다(ee% = 99.1 DAICEL 키랄셀 OD-H 컬럼: 5 μm x 4.6*150 mm, 0.1% DEA를 함유하는 90% HEX/10% IPA)

[0522]

단계 3: (3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드(화합물 C6)

[0523]

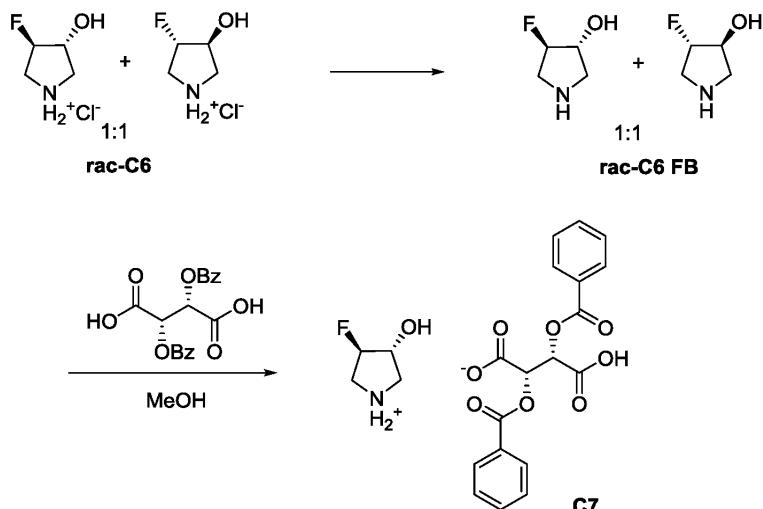
1,4-디옥산 12.0 kg을 반응기에 채운 다음, 화합물 C3 2.40 kg을 채웠다. 반응 혼합물을 20-25°C 옛 15분 동안 혼합하고, 농축된 염산 12.0 kg을 반응기에 채우고, 1,4-디옥산을 감압하에 65-75°C에서 5시간 동안 제거하였다. DCM 15.0 kg을 반응기에 채우고, 반응 혼합물을 20-25°C에서 15분 동안 혼합한 다음, 감압하에 증발시켰다(4회 반복). 남은 물을 감압하에 65-75°C에서 5시간 동안 제거하였다. 메틸벤젠 20.0 kg을 회전 스텁병에 가하고, 감압하에 40-50°C에서 6시간 동안 제거하여 화합물 C6 1.54 kg을 수득하였다(ee% = 99.1 DAICEL 키랄셀 OD-H 컬럼: 5 μm x 4.6*150 mm, 0.1% DEA를 함유하는 90% HEX/10% IPA).

[0524]

실시예 5: (3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드(화합물 C6)의 절대 배열의 결정:

[0525]

일부 실시양태에서, (R,R)-4-플루오로피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드(화합물 C6)의 절대 배열을 C7의 x선 결정학 분석에 의해 결정하였다.



[0526]

단계 1: 라세미-트랜스-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘(rac-C6 FB)

[0527]

EtOH(100 mL) 중의 NaOH(2.83 g, 70.6 mmol)의 용액에, 라세미-트랜스-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드(rac-C6)(10 g, 70.6 mmol)를 가하였다. 그 다음, 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여과액을 농축하여 유리 염기(rac-C6 FB)를 갈색 액체(7.0 g)로서 수득하였다.

[0528]

단계 2: (3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-아움(2*S*,3*S*)-2,3-비스(벤조일옥시)-3-카복시프로파노에이트 염 C7

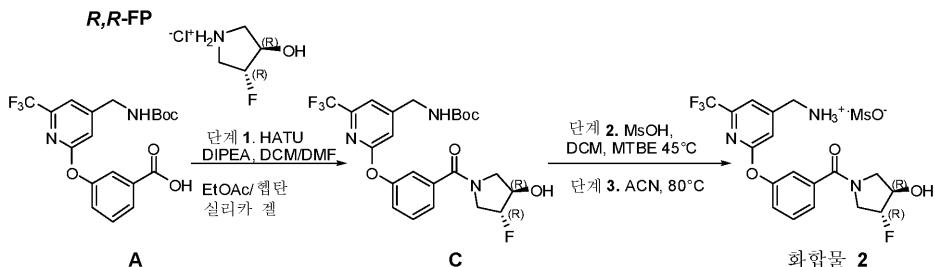
[0529]

라세미-트랜스-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘(rac-C6 FB)의 (2*S*,3*S*)-2,3-비스(벤조일옥시)-3-카복시프로판산에 의한 처리에 의해 (벤조일옥시)-3-카복시프로파노에이트 염을 형성하고, 메탄올로부터 반복하여 재결정화시켜 키랄 HPLC에 의해 C6에 상응하는 실질적으로 순수한 거울상이성질체를 수득하였다(94.4% ee; DAICEL 키랄셀 AD-H 컬럼: 5 μm x 4.6*150 mm, 0.1% DEA를 함유하는 90% HEX/10% IPA). X선 결정학으로 (R,R) 배열을 확인하였다.

[0530]

실시예 6: 화합물 2의 대안적인 합성 공정

[0532] 일부 실시양태에서, 화합물 2를 하기 나타낸 바와 같이 제조한다.



[0533]

[0534] 3-((4-((tert-부록시카보닐)메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일옥시)벤조산(1.0 eq)(화합물 A), (3R,4R)-4-플루오로파리딘-3-올 하이드로클로라이드((R,R)-FP)(1.4 eq), HATU(1.2 eq), 및 디클로로메탄(DCM)(32 kg)을 조합하였다. 천천히 교반하면서, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 5.2 kg 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 3.5 eq를 가하였다. 반응을 완료될 때까지 가열하여 환류시켰다. 그 다음, DCM을 진공하에 제거하였다. DMF 중의 화합물 C를 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 미정제 화합물 C을 건조물로 농축하고, 최종 용리 용매비 7:3 EtOAc/헵탄의 구배를 사용하여 실리카 플러그를 통해 정제하다. 모든 화합물 C 분획을 농축하고, 중탄산나트륨 용액, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기물을 농축하여 화합물 C를 98% 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 순도 및 98.5% 수율로 수득하였다.

[0535]

tert-부틸(2-((3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시파리딘-1-카보닐)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸카바메이트(화합물 C)를 DCM 중에 용해시키고, 반응기로 옮기고, DCM으로 희석하였다. 메탄설휠산(0.93 eq)을 채우고, 반응을 가열하여 환류시키고, 밤새 완료로 간주될 때까지 교반하였다. 이 시점에서 걸쭉한 백색 슬러리를 DCM으로 희석하고, 냉각하고, 여과하고, 메틸-tert-부틸-에테르(MTBE)로 헹구었다. 유기물을 농축하여 화합물 2를 98.5% HPLC 순도 및 98.5% 수율로 수득하였다.

[0536]

화합물 2를 아세토니트릴 중에서 분쇄하고, 약 4시간 동안 가열한 다음, 20°C로 냉각하였다. 고체의 샘플을 제거하고, 건조시켜 잔여 DCM 및 아세토니트릴(ACN)을 시험하였다. 잔여 DCM 및 ACN이 각각 1200 백만분율(ppm) 및 820 ppm의 한계 미만이 될 때까지 분쇄를 반복하였다. 불순물 형성을 제어하기 위하여 화합물 2의 순도를 HPLC로 모니터링하였다. 공정은 화합물 2를 99.3% HPLC 순도 및 91% 회수율로 생성하였다.

실시예 7: 화학적 순도 결정

[0538] 역상 HPLC 방법을 전개하여 순도 및 관련 성분을 측정하였다.

[0539] 표 1. 화학적 순도 결정을 위한 HPLC 방법 파라미터

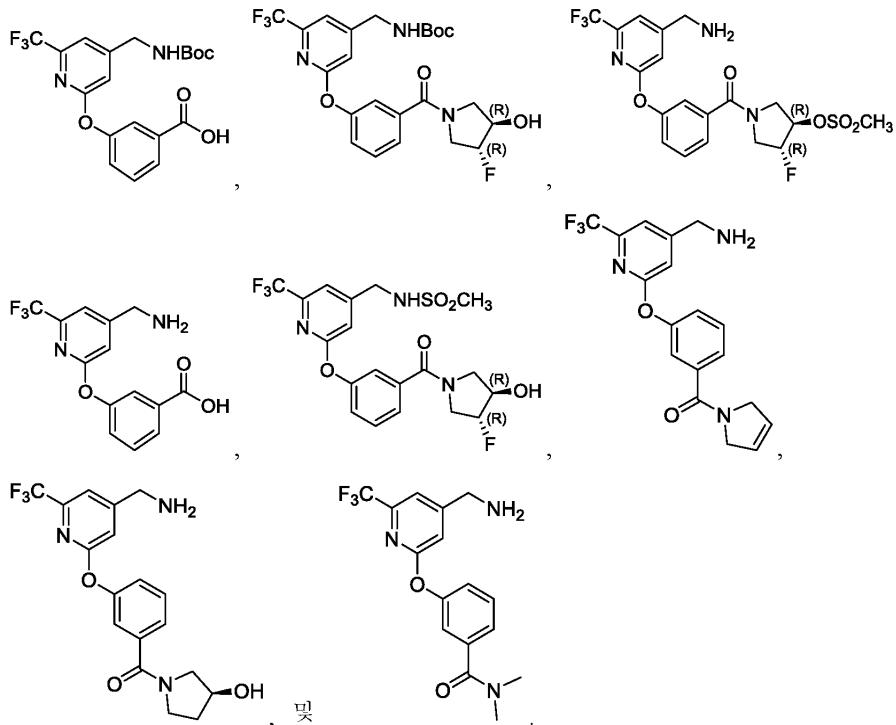
컬럼	애질런트 이클립스(Agilent Eclipse) XDB-C ₈ , 5 μm 컬럼 (4.6 mm x 150 mm)
이동상 A	물 중의 0.1% TFA: 90%에서 0%로
이동상 B:	아세토니트릴 중의 0.1% TFA: 10%에서 100%로
검출	UV: λ=275 nm
컬럼 온도	25°C
주입 부피	5.0 μL
유속	1.0 mL/분.
회득 시간	20 분

[0540]

[0541] 화합물 2의 샘플은 90% 초과로 순수한 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 95% 초과로 순수하거나, 96% 초과로 순수하거나, 97% 초과로 순수하거나, 98% 초과로 순수하거나, 99% 초과로 순수한 것으로 확인되었다.

[0542]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 하기 화합물 중 하나 이상의 검출 가능한 양을 포함한다:



[0543]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 상기 기재된 화합물의 검출 가능한 양을 포함하지 않는다.

실시예 8: 키랄 순도 결정

키랄 HPLC를 사용하여 키랄 순도를 측정하였다. 하기 조건을 사용하였다.

표 2. 광학 순도 결정을 위한 HPLC 방법 파라미터

컬럼	키랄팩(ChiralPak) IC-3, 3 μm 컬럼 (4.6 mm x 250 mm)
이동상:	헥산/EtOH (75:25 v/v) 중의 0.05% ESA.
검출	UV: $\lambda = 220\text{ nm}$
컬럼 온도	15°C
주입 부피	10 μL
유속	1.0 mL/분.
회복 시간	45 분

[0548]

키랄 순도(면적 %)를 각각의 거울상이성질체에 대한 피크 면적 반응에 의해 결정한다.

화합물 2의 샘플은 90% 거울상이성질체 과잉률(e.e.) 초과의 키랄 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% e.e. 초과의 키랄 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 100% e.e.의 키랄 순도를 갖는다.

[0551]

일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 화합물 2의 (*S,S*)-거울상이성질체의 검출 가능한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 화합물 2의 (*S,S*)-거울상이성질체의 검출 가능한 양을 포함하지 않는다.

실시예 9: 잔여 (*R,R*)-FP 결정

역상 HPLC 방법을 전개하여 잔여 (*R,R*)-FP [(3*R,4R*)-4-플루오로피롤리딘-3-올]을 측정하였다.

[0554] 표 3. 잔여 (R,R)-FP 결정을 위한 HPLC 방법 파라미터

컬럼	에질런트 이클립스 플러스(Plus) C18 컬럼 (4.6 mm x 100 mm, 3.5 μ m)	
이동상 A	물 중의 0.05% TFA:	55%에서 0%로
이동상 B:	ACN 중의 0.05% TFA:	45%에서 100%로
검출	$\lambda=235$	
컬럼 온도	20°C	
주입 부피	1.0 μ L	
유속	1.0 mL/분.	
획득 시간	15 분	

[0555] [0556] 화합물 2의 샘플은 5% 미만의 (3R,4R)-4-플루오로파롤리딘-3-올을 함유한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2의 샘플은 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만의 (3R,4R)-4-플루오로파롤리딘-3-올을 함유한다.

[0557] 실시예 10: 잔여 용매

[0558] 불꽃 이온화 검출(FID)과 함께 USP G43 모세관 컬럼을 사용하여 잔여 용매를 기체 크로마토그래피로 검출하였다. 샘플 용액은 NMP 중에 10 mg/mL로 제조한다.

[0559] 가능한 잔여 용매는 메탄올, 아세톤, 이소프로판올, 아세토니트릴, 디클로로메탄, t-부틸메틸에테르, 헥산, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 사이클로헥산, 헵탄, 디옥산, 이소부틸메틸케톤, 톨루엔, 및 디메틸포름아미드를 포함한다.

[0560] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 하기 중 하나 이상의 검출 가능한 양을 함유한다: 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄, t-부틸메틸에테르, 아세톤, 디메틸포름아미드, 및 아세토니트릴.

[0561] 실시예 11: 화합물 1의 다형체 스크리닝

[0562] 예비 용해도 평가

[0563] 화합물이 완전히 용해될 때까지 또는 최대 100 vol이 사용될 때까지 비정질 화합물 1(30 mg)을 증가하는 부피로 처리하였다. 용매의 각각의 첨가 후, 시스템을 10분 동안 50°C에서 부드럽게 진탕한 다음, 용매의 새로운 분취량 첨가 전에 실온에서 5분 동안 두었다. 평가가 완료된 후, 수득된 임의의 혼탁액을 숙성시키고, 투명한 용액을 5°C로 냉각하였다. 표 4는 이를 연구의 결과를 나타낸다.

[0564] 표 4. 용해도 평가

용매	5 vol		10 vol		20 vol		50 vol		70 vol		100 vol		용해도 mg/mL	XRPD
	실온	50°C	실온	50°C	실온	50°C	실온	50°C	실온	50°C	실온	50°C		
톨루엔	x	x	x	x	x	x	x	x	☒	☒	☒	☒	< 10	n/a
디클로로메탄	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	< 10	n/a
테트라하이드로푸란 (THF)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	< 10	형태 1
2-프로판올	☒	✓											> 200	n/a
에탄올	☒	✓											> 200	n/a
에틸 아세테이트	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	< 10	형태 1
니트로메탄	x	☒	☒	☒	☒	x	x	x	x	x	x	x	< 10	n/a
아세토니트릴	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	< 10	형태 1
디메톡시에탄	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	< 10	형태 1
THF:물 95:5	☒	x	✓										200 - 100	형태 1

[0565]

[0566] 숙성

[0567] 용해도 평가 후 수득된 혼탁액을 25 내지 50°C의 숙성 챔버에서 진탕하였다(8시간 사이클). 3일 후, 고체를 여과하고, 공기 건조시켰다. 수득된 고체를 초기에 표 5에 나타낸 바와 같이 XRPD로 분석하였다.

표 5. 숙성으로부터의 다형성 스크린 결과(25-50°C에서 사이클링)

과정	용매	부피 (μ L)	최종 온도 (°C)	단리	XRPD
숙성	톨루엔	3000	25	여과	2 피크 - 형태 1
숙성	디클로로메탄	3000	25	여과	형태 1
숙성	테트라하이드로푸란	3000	25	여과	형태 1
숙성	에틸 아세테이트	3000	25	여과	형태 1
숙성	나트로메탄	3000	25	여과	형태 1
숙성	아세토니트릴	3000	25	여과	형태 1
숙성	디메톡시에탄	3000	25	여과	형태 1

냉각

용해도 평가 후 수득된 용액을 냉장고(5°C)에서 3일 동안 두었다. 고체를 공기 건조시키고, 잔여물을 표 7에 나타낸 바와 같이 XRPD로 분석하였다.

표 6. 5°C 냉각으로부터의 다형성 스크린 결과

과정	용매	부피 (μ L)	최종 온도 (°C)	단리	XRPD
냉각	2-프로판올	150	5	실온에서 건조	형태 1
냉각	에탄올	150	5	실온에서 건조	형태 1
냉각	테트라하이드로푸란:물 95:5	300	5	실온에서 건조	형태 1

증발

숙성으로부터의 상청액을 주위 조건에서 천천히 증발되도록 하였다. 고체가 회수되지 않았다.

결과의 논의

용해도 평가 동안, 일부 샘플은 용매의 첨가 후 분명한 가시적인 변화를 나타냈다(표 4 참조). 고체는 용해되지 않았지만 상이한 질감을 가졌다. 따라서, 소량의 고체를 회수하고, 용해도 평가를 계속하기 전에 XRPD로 분석하였다. 모든 회절도는 화합물 1의 형태 1로 명명된 결정질 패턴을 나타냈다. 이러한 상황에서 용해도 값은 절대 값(mg/mL)과 연관이 있지 않고, 결정화가 발생하는 부피와 연관이 있다. XRPD 분석 후, 고체를 40°C 및 75% RH에서 저장하였고, 24시간 후 조제되었다.

추가 결정화 시도를 가열/냉각 사이클, 냉각 및 저속 증발을 포함하는 몇몇 접근을 통해 수행하였다. 화합물 1의 형태 1를 숙성으로부터 5°C에서 수득하였다. 상청액을 증발시킨 후, 고체가 회수되지 않았고, 따라서 이는 형성된 화합물 1의 형태 1이 이들 용매 중에 불용성이라는 것을 나타낸다.

결정화 시도로부터 모든 회수된 고체를 40°C 및 75% RH에서 저장하였다. 12일 후, 이들은 약간의 액적에 둘러싸인 유리질 고체로 변형되었다. 이들은 XRPD에 의하면 결정질로 남아 있었지만, 신규한 패턴인 화합물 1의 형태 2를 나타냈다.

화합물 1의 형태 2를 저장 조건하에 1주 동안 두었다. 이는 변하지 않은 채로 남아 있었다.

신규한 결정질 형태의 특성화

2개의 신규한 결정질 패턴인 화합물 1의 형태 1 및 형태 2를 다형성 스크린 동안 확인하였다. 비정질 형태 이외에 이들 두 형태의 특성화 결과를 표 7에 요약한다.

[0583] 표 7. 화합물 1의 다형체의 특성화

	비정질	형태 1	형태 2
염 형태	HCl 염	HCl 염	HCl 염
XRPD	비정질 트레이스	형태 1	형태 2
¹ H-NMR	구조와 일치	구조와 일치	구조와 일치
DSC	재결정화 사례가 관찰되지 않음	흡열 (153.1°C, 51.3 J/g)	흡열 (43.1°C, 17.9 J/g); 흡열 (118.9°C, 32.2 J/g)
40 °C / 75% RH에서 7일 저장	유리질 물질	왁스형/유리질 고체 + 작은 입자의 조해 - 형태 2	왁스형/유리질 고체 + 작은 입자의 조해 - 형태 2
IC	1:1	1:1	1:1

[0584] [0585] ¹H-NMR은 연구된 임의의 결정질 고체에서 용매의 임의의 관련 양 또는 분해를 드러내지 않았다. 이러한 결과는 화합물 1의 형태 1에 대하여 관찰된 DSC 트레이스에 의해 입증되고, 여기서 상대적으로 높은 용융(153.1°C) 전에 유의미한 사례는 관찰되지 않고, 이는 화합물 1의 형태 1이 무수 형태일 가능성이 크다는 것을 나타낸다.

[0586] [0587] 화합물 1의 형태 2의 경우에, 43°C에서 넓은 사례는 고체 용융을 나타내는 118.9°C에서 흡열 전에 보였다. 이는 화합물 1의 형태 2가 수화물 형태일 가능성이 크다는 것을 나타낸다.

[0588] [0589] 이들 결과를 기반으로, 화합물 1의 형태 1은 흡습성 형태이고, 이는 물을 수용하기 위하여 자신을 재배열하여 이의 구조를 화합물 1의 형태 2로 변화시킨다. 일단 물이 방출되면, DSC 데이터는 더 낮은, 화합물 1의 형태 1과 상이한 용융점을 나타내고, 이는 이것이 화합물 1의 형태 1로 다시 돌아가지 않는다는 것을 나타낸다. 신규한 무수 형태는 가능하게는 화합물 1의 형태 2의 탈수 공정을 통해 형성될 수 있다.

[0588] 추가로, 물 중의 화합물 1의 형태 1의 수성 용해도를 빠르게 추정하기 위하여, 간단한 용해도 평가를 수행하였다. 형태 1의 혼합물 샘플을 바이알로 칭량해 넣고, 물의 분취량을 표 8에 나타낸 바와 같이 25°C에서 가하였다. 형태 1은 적어도 1000 mg/mL의 용해도를 나타냈다.

표 8. 화합물 1의 형태 1의 수용해도

샘플(mg)	물 (μL)	결과
30	150 μL (2.5 vol)	용해됨
10	10 μL (1 vol)	용해됨

[0590] [0591] 실시예 12: 화합물 I의 염 스크리닝

[0592] [0593] 상업적인 화학 물질 및 용매를 알드리치(Aldrich) 또는 플루카(Fluka)로부터 구입하였다. 스크린에 사용된 산 스톡 용액은 표 9에 나타낸 바와 같이 제조하였다.

표 9. 염 스크린에 사용된 스톡 용액

반대 이온	농도	용매
황산 - SO ₄	1.0 M	THF
메탄설휠산 - MSA	1.0 M	THF
말레산 - MEA	1.0 M	THF
인산 - PHOA	1.0 M	THF
L-타르타르산 - TAR	1.0 M	THF
푸마르산 - FUA	0.5 M	MeOH:THF 1:1
석신산 - SUCA	1.0 M	메탄올
아세트산 - AcOH	1.0 M	THF

[0594] [0595] 예비) 유리 염기 용해도 평가

[0596] 물질이 완전히 용해될 때까지 또는 최대 50 vol이 사용될 때까지 화합물 I(10 mg)을 증가하는 부피의 용매로 처리하였다. 용매의 각각의 첨가 후, 시스템을 50°C에서 10분 동안 진탕한 다음, 용매의 새로운 분취량의 첨가 전에 실온에서 5분 동안 두었다.

[0597] 평가가 완료된 후, 시스템을 50°C로 가열하고, HCl(THF 중의 1 M, 27.5 μL) 1.1 eq로 처리하였다. 용액/현탁액

을 50°C에서 1시간 동안 둔 다음, 5°C로 0.1°C/분으로 냉각하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 회수된 용액을 주위 조건하에 건조물로 증발되도록 하였다.

[0598] 표 10은 용해도 평가의 초기 결과를 나타낸다.

표 10. 화합물 I의 용해도 평가

용매	용해도	용액의 증발 후
톨루엔	> 20 mg/mL	검
디클로로메탄	> 100 mg/mL	검
테트라하이드로푸란	> 100 mg/mL	검
2-프로판올	> 100 mg/mL	검
에탄올	> 100 mg/mL	검
에틸 아세테이트	> 100 mg/mL	검
헥산	> 100 mg/mL	검
아세토니트릴	> 100 mg/mL	검

[0600] 어떠한 초기 실험에서도 결정질 물질이 회수되지 않았다. 결정질 고체를 회수하기 위하여 추가의 기술/접근법을 수행하였고 이를 하기 기재한다.

[0602] 초음파 처리

[0603] 검을 초음파 욕조에 넣었다. 1시간 후, 변화가 나타나지 않았다. 각각의 용매 100 μ L를 가하고, 이들을 초음파 욕조에 추가 1시간 동안 넣어 침전을 도왔다. 이들은 검으로 남아 있었다.

[0604] 숙성

[0605] 초음파 처리로부터 회수된 검(여전히 용매 100 μ L와 함께)을 12시간 동안 숙성하였다(25 내지 50°C 사이클링). 용액을 회수하였다.

[0606] 냉각

[0607] 숙성 후, 용액을 냉장고(-20°C)에 밤새 넣었다. 침전이 발생하지 않았지만, 검이 회수되었다.

[0608] 진공하에 건조

[0609] -20°C에서 수득된 용액 및 검을 실온에서 건조되도록 하고, 이들을 주말 동안 오븐(25°C/진공)에 넣었다. 2개의 고체를 각각 EtOH 및 ACN로부터 회수하였다. 이들 고체는 비정질이었고, 1 H-NMR에서 관찰된 유리 염기에 관하여 관찰된 피크 이동은 염 형성이 발생하였다는 것을 제시한다. 이들 결과를 기반으로, 염 스크린을 위하여 에탄올 및 아세토니트릴을 선택하였다.

[0610] 일반적인 과정(EtOH)

[0611] 화합물 I(15 mg)을 50°C에서 EtOH 중에 용해시켰다. 용액을 선택된 반대 이온으로 처리하고, 1시간 동안 50°C에서 교반하였다. 그 다음, 용액을 5°C로 0.1°C/분으로 냉각하고, 이 온도에서 주말 동안 교반하였다. 혼탁액을 실온에서 건조되도록 하였다. 용액을 주위 조건에서 증발시키고, 회수된 오일은 오븐(실온/진공)에 넣었다. 모든 고체를 XRPD로 분석하였다. 표 12는 염 스크린의 결과를 나타낸다.

표 11. 염 스크린 결과(EtOH)

용매	반대 이온	산의 첨가 후	5 °C에서	오븐(25 °C/진공)에서 건조 후 - XRPD
에탄올	황산 - SO ₄	용액	용액	오일 - XRPD 없음
에탄올	메탄솔폰산 - MSA	용액	혼탁액	n/a - 결정질 패턴 (형태 1, 화합물 2)
에탄올	말레산 - MEA	용액	용액	고체 - 비정질 1
에탄올	인산 - PHOA	용액	용액	고체 - 비정질
에탄올	L-타르타르산 - TAR	용액	용액	고체 - 비정질
에탄올	푸마르산 - FUA	용액	용액	오일 - XRPD 없음
에탄올	석신산 - SUCA	용액	용액	오일 - XRPD 없음
에탄올	아세트산 - AcOH	용액	용액	오일 - XRPD 없음

[0613]

[0614] 1. 고체를 1주 후 진공하에 회수하였다.

[0615] 일반적인 과정(아세토니트릴)

[0616] 화합물 I(15 mg)을 50°C에서 아세토니트릴 중에 용해시켰다. 용액을 선택된 반대 이온으로 처리하였다. 용액을 1시간 동안 50°C에서 교반하고, 5°C로 0.1°C/분으로 냉각하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 혼탁액을 실온에서 건조되도록 하였다. 겉을 숙성 챔버(25-50°C 사이클링, 8시간 사이클)에 24시간 동안 넣은 후, 오븐(실온/진공)에서 건조시켰다. 용액을 주위 조건에서 증발시키고, 회수된 오일을 오븐(실온/진공)에 넣었다. 모든 고체를 XRPD로 분석하였다. 표 12는 염 스크린의 결과를 나타낸다.

표 12. 염 스크린 결과(아세토니트릴)

용매	반대 이온	산의 첨가 후	5 °C에서	오븐(25 °C/진공)에서 건조 후 - XRPD
아세토니트릴	황산 - SO ₄	용액	용액	고체 - 비정질
아세토니트릴	메탄설휠산 - MSA	혼탁액	혼탁액	n/a - 결정질 패턴 (형태 1, 화합물 2)
아세토니트릴	말데산 - MEA	용액	용액	오일 - XRPD 없음
아세토니트릴	인산 - PHOA	혼탁액	검	고체 - 비정질
아세토니트릴	L-타르타르산 - TAR	혼탁액	검	고체 - 비정질
아세토니트릴	푸마르산 - FUA	용액	용액	오일 - XRPD 없음
아세토니트릴	석신산 - SUCA	용액	용액	오일 - XRPD 없음
아세토니트릴	아세트산 - AcOH	용액	용액	오일 - XRPD 없음

[0618] **실시예 13: 화합물 2의 형태 1의 제조**

[0620] 화합물 I(500 mg)을 아세토니트릴(3623 μ l) 중에 용해시켰다. 메탄설휠산 1.1 당량을 연동 펌프(Vt = 5 mL, 10 vol)를 통해 천천히 가하였다(1380 μ l). 매우 걸쭉한 혼탁액을 이로써 수득하고, 추가의 용매 5 mL를 가하여 교반을 도왔다. 혼탁액을 25°C에서 1시간 동안 교반되도록 두었고, 사이클을 24시간으로 설정하였다:

[0621] - 0.2°C/분으로 5°C로 상승

[0622] - 5°C에서 2시간

[0623] - 0.2°C/분으로 25°C로 상승

[0624] - 25°C에서 2시간

[0625] 25°C에서, 백색 혼탁액을 회수하였다. 이를 여과하고(0.45 μ m), 주말 동안 공기 건조되도록 두었다. 화합물 2의 형태 1 471.6 mg(76% 수율)을 수득하고, XRPD 분석을 통해 확인하였다.

[0626] 또 다른 실시양태에서, 화합물 2 1.0 g을 ACN 10v 중에 용해시키고, 24시간 동안 환류시켜 화합물 2의 형태 1을 수득하였다. 용액을 냉각하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0627] 화합물 2의 결정질 형태 1의 특성은 표 13에 나타낸다.

[0628]

표 13. 화합물 2의 형태 1에 대한 특성화 세부사항

염 형태	메실레이트 (1 당량)																	
외양:	백색 내지 담황색 고체																	
열중량 분석(TGA)	0.7% w/w 혼실(78°C로부터 243°C 까지), 250°C 초과에서 분해																	
시차 주사 열량측정법(DSC)	~ 231.05°C에서 흡열(82.7 J/g) – 작은 출더 관찰됨																	
비선광도:	$\lambda=589.2$ 에서 $14 \pm 2^\circ$ ($c=0.02$ g/mL, 메탄올)																	
수성 용해도:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>용해도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 2</td> <td>>107 mg/mL(자유롭게 용해 가능)</td> </tr> <tr> <td>pH 7.4</td> <td>>107 mg/mL(자유롭게 용해 가능)</td> </tr> <tr> <td>pH 10</td> <td>> 85 mg/mL(용해 가능)</td> </tr> </tbody> </table>		pH	용해도	pH 2	>107 mg/mL(자유롭게 용해 가능)	pH 7.4	>107 mg/mL(자유롭게 용해 가능)	pH 10	> 85 mg/mL(용해 가능)								
pH	용해도																	
pH 2	>107 mg/mL(자유롭게 용해 가능)																	
pH 7.4	>107 mg/mL(자유롭게 용해 가능)																	
pH 10	> 85 mg/mL(용해 가능)																	
유기 용해도:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>용매</th> <th>정성 용해도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>물, 디메틸 셀록사이드</td> <td>> 200 mg/mL(자유롭게 용해 가능)</td> </tr> <tr> <td>메탄올</td> <td>~ 100 mg/mL(자유롭게 용해 가능)</td> </tr> <tr> <td>테트라하이드로푸란/물 (90:10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>에탄올/물 (90:10)</td> <td>~ 50 mg/mL(용해 가능)</td> </tr> <tr> <td>이소프로판올/물 (90:10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EtOH</td> <td>~ 15 mg/mL(적게 용해 가능)</td> </tr> <tr> <td>이소프로필 아세테이트, 이소프로판올, 메틸-에틸-케톤, 아세톤, 에탄올, 메틸-t-부틸 에테르, 1,4 디옥산, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴</td> <td>≤ 10 mg/mL(약간 용해 가능)</td> </tr> </tbody> </table>		용매	정성 용해도	물, 디메틸 셀록사이드	> 200 mg/mL(자유롭게 용해 가능)	메탄올	~ 100 mg/mL(자유롭게 용해 가능)	테트라하이드로푸란/물 (90:10)		에탄올/물 (90:10)	~ 50 mg/mL(용해 가능)	이소프로판올/물 (90:10)		EtOH	~ 15 mg/mL(적게 용해 가능)	이소프로필 아세테이트, 이소프로판올, 메틸-에틸-케톤, 아세톤, 에탄올, 메틸-t-부틸 에테르, 1,4 디옥산, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴	≤ 10 mg/mL(약간 용해 가능)
용매	정성 용해도																	
물, 디메틸 셀록사이드	> 200 mg/mL(자유롭게 용해 가능)																	
메탄올	~ 100 mg/mL(자유롭게 용해 가능)																	
테트라하이드로푸란/물 (90:10)																		
에탄올/물 (90:10)	~ 50 mg/mL(용해 가능)																	
이소프로판올/물 (90:10)																		
EtOH	~ 15 mg/mL(적게 용해 가능)																	
이소프로필 아세테이트, 이소프로판올, 메틸-에틸-케톤, 아세톤, 에탄올, 메틸-t-부틸 에테르, 1,4 디옥산, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴	≤ 10 mg/mL(약간 용해 가능)																	
흡습성(중량측정 증기 수축 [GVS]):	0 내지 90% RH에서 가역적인 수분 흡수 (~2.1% w/w) X 선 분말 회절(XRPD): 변화하지 않음																	
결정도:	결정질																	
다형성:	40°C/75% RH 및 25°C/97% RH에서 7일 후 안정한 형태 1																	

[0629]

실시예 14: 화합물 2의 결정화 연구

[0630]

화합물 2(20 mg)를 바이알에 침량해 넣고, 슬러리 수득을 목표로 용매를 가하였다(100 μ L, 5 vol). 혼탁액을 속성 챔버(25-50°C 사이클링)에 24시간 동안 두었고, 회수된 고체를 XRPD로 분석하였다. 표 14는 결정화 연구를 요약한다.

[0631]

표 14. 결정화 연구

염(mg)	용매	부피(μL)	XRPD
20	톨루엔	100	형태 1, 화합물 2
20	디클로로메탄	100	형태 1, 화합물 2
20	테트라하이드로푸란	100	형태 1, 화합물 2
20	2-프로판올	100	형태 1, 화합물 2
20	에탄올	100	형태 1, 화합물 2
20	에틸 아세테이트	100	형태 1, 화합물 2
20	니트로메탄	100	형태 1, 화합물 2
20	아세토니트릴	100	형태 1, 화합물 2
20	1,2-디메톡시에탄	100	형태 1, 화합물 2
20	테트라하이드로푸란:물 95:5	100	형태 1, 화합물 2

[0632]

[0634] 실시예 15: 화합물 I으로부터의 다른 가능한 염을 위한 스크린

[0635] 다른 염을 형성하는 과정

[0636] 화합물 I(100/50 mg)을 아세토니트릴/에탄올(10 vol) 중에 용해시켰다. 반대 이온 1.1 eq을 천천히 가하고, 혼탁액을 25°C에서 1시간 동안 교반되도록 두었다. 사이클을 24시간으로 설정하였다:

[0637] - 0.2°C/분으로 5°C로 상승

[0638] - 5°C에서 2시간

[0639] - 0.2°C/분로 25°C로 상승

[0640] - 25°C에서 2시간

[0641] 25°C에서, 용액, 검 및 백색 고체의 혼합물을 회수하고, 이는 실온에서 건조시 검으로 변형되었다. 검을 오븐(25°C/진공)에 넣고, 황색 고체를 회수하고, XRPD로 분석하였다. 표 15는 이들 염의 제조 과정을 나타낸다.

[0642] 표 15. 다른 염의 제조 과정

중량(mg)	용매	부피 (μL)	반대 이온	당량	부피 (μL)	반대 이온의 첨가 후 관찰
100	아세토니트릴	1000	황산 - SO ₄	1.1	275	175μL 후, 검으로 변형된 혼탁액
100	아세토니트릴	1000	인산 - PHOA	1.1	275	혼탁액으로 남아 있음
100	아세토니트릴	1000	L-타르타르산 - TAR	1.1	275	200μL 후, 검으로 변형된 혼탁액
50	아세토니트릴	500	시트르산 - CA	1.1	138	125μL 후, 검으로 변형된 혼탁액
50	에탄올	500	시트르산 - CA	1.1	138	용액으로 남아 있음

[0643]

[0644] 다른 염에 대한 결정화 연구 과정

[0645] 비정질 염을 분쇄하고, 바이알에 칭량해 넣고, 용매를 가하였다(5 vol). 혼탁액을 숙성 챔버(25-50°C 사이클링)에 24시간 동안 두었다. 용액을 증발되도록 두고, 회수된 고체를 XRPD로 분석하였다. 표 16은 이들 염의 제조 결과를 나타낸다.

[0646]

표 16. 다른 염의 결과

반대 이온	숙성 사이클 후 관찰	실온에서 건조 후 관찰	오븐에서 건조 후 수율
황산 - SO ₄	용액	검	53%
인산 - PHOA	검	검	77%
L-타르타르산 - TAR	백색 고체	검	70%
시트르산 - CA	검	검	62%
시트르산 - CA	용액	검	54%

[0647] [0648] ¹ 이러한 염에 대한 흡습성의 지표

[0649] 반대 이온의 첨가 후, 오직 하나의 백색 결죽한 혼탁액이 형성되었지만(포스페이트 염), 이는 숙성 후 검으로 변형되었다. 숙성 사이클 후 결정화지만 건조시 검이 되는 타르트레이트 염은 이의 물을 흡수하는 능력을 나타낸다. 잔여 염은 용액 또는 검이었다.

[0650] 황산을 사용하여 화합물 I의 설페이트 염을 형성하였다. 화합물 I의 설페이트 염과의 결정화 연구는 하기 용매로 수행하였다: 툴루엔, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 니트로메탄, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 및 테트라하이드로푸란/물(95:5). 오일을 수득하였다.

[0651] 인산을 사용하여 화합물 I의 포스페이트 염을 형성하였다. 화합물 I의 포스페이트 염과의 결정화 연구는 하기 용매로 수행하였다: 툴루엔, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 니트로

메탄, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 및 테트라하이드로푸란/물(95:5). 비정질 화합물을 톨루엔 및 디클로로메탄으로부터 수득하였고; 오일을 다른 용매로부터 수득하였다.

[0652] L-타르타르산을 사용하여 화합물 I의 타르트레이트 염을 형성하였다. 화합물 I의 타르트레이트 염과의 결정화 연구는 하기 용매로 수행하였다: 톨루엔, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 니트로메탄, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 및 테트라하이드로푸란/물(95:5). 오일을 에탄올 및 테트라하이드로푸란:물(95:5)로부터 수득하고, 비정질 화합물을 다른 용매로부터 수득하였다.

[0653] 시트르산을 사용하여 아세토니트릴로부터 화합물 I의 시트레이트 염을 형성하였다. 화합물 I의 시트레이트 염과의 결정화 연구는 하기 용매로 수행하였다: 톨루엔, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 니트로메탄, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 및 테트라하이드로푸란/물(95:5). 비정질 화합물을 톨루엔 및 디클로로메탄으로부터 수득하고, 오일을 다른 용매로부터 수득하였다.

[0654] 시트르산을 사용하여 에탄올로부터 화합물 I의 시트레이트 염을 형성하였다. 화합물 I의 시트레이트 염과의 결정화 연구는 하기 용매로 수행하였다: 톨루엔, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 니트로메탄, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 및 테트라하이드로푸란/물(95:5). 오일을 수득하였다.

실시예 16: 화합물 2의 형태 2의 제조

[0655] 화합물 2(700 mg)를 EtOH(49 mL) 중에 50°C에서 용해시켜 화합물 2의 결정질 형태 2를 수득하였다. 용액을 50°C에서 교반하고, 15분 후, 교반을 중단하였다. n-헵탄을 가하고(70 mL), 시스템을 드라이 아이스/아세톤 욕조에 2시간 동안 넣었다. 고체를 여과하고, 공기 건조시키고, 특성화하였다.

실시예 17: 화합물 2의 형태 3의 제조

[0656] 화합물 2를 DMSO 중에 50°C에서 용해시켜 화합물 2의 결정질 형태 3을 수득하였다. 용액을 50°C에서 교반하고, 15분 후, 교반을 중단하였다. MeCN을 가하고, 시스템을 실온 또는 5°C으로 드라이 아이스/아세톤에서 냉각시켰다.

실시예 18: 화합물 2의 형태 4의 제조

[0657] (R,R)-트랜스-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-하이드록시페롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I) 8.0g을 ACN 160mL 중에서 메탄설폰산 0.92 eq로 처리하여 화합물 2의 결정질 형태 4를 수득하였다. 용액을 1시간 동안 20±5°C에 둔 다음, 2시간 동안 가열하여 환류시키고(~82° -85°C), 밤새 실온에서 교반되도록 하고, DSC가 확인될 때까지 가열 사이클을 3회 더 반복하였고, 총 환류 유지 시간은 10시간이다. 결정질 화합물을 여과에 의해 단리하고 진공하에 건조시켰다.

실시예 19: 형태 1 및 4의 화합물 2 혼합물의 화합물 2 형태 1로의 전환

[0658] 화합물 2(형태 1 및 4의 혼합물)를 냉각된 IPA:물(95:5; 1 mL)로 처리하고, -8°C에서 70°C로 0.5°C/분의 속도로 가열하였다. 그 다음, 샘플을 다시 70°C에서 -8°C로 동일한 속도로 냉각시켰다. 가열시 투명점(100% 변형) 및 재냉각시 구름점(< 100% 변형)을 크리스탈16(Crystal16) 장치를 사용하여 기록하고, 데이터를 표 17에 나타낸다. XRPD 분석을 냉각 후 수득된 모든 고체에 대하여 수행하였다. 냉각 후 단리된 고체의 XRPD 분석은 오직 단리된 형태인 형태 1을 드러냈다.

표 17. 용해도 및 준안정성 한계 곡선의 요약

샘플 중량 (mg)	투명 점 온도 (°C)	구름 점 온도 (°C)
5	6.9	N/A
10	20.3	N/A
20	37.2	N/A
30	48.5	-7.8
40	55.8	-1.8
60	64	14.5
70	68.6	24.7
100	N/A	N/A

[0664]

[0665] 실시예 20: 안정성 연구

[0666] 표 18에 나타낸 조건에 따라 안정성 연구를 수행하였다. 화합물을 외양, 순도, 관련 성분, 키랄 순도, 수분, DSC, 및 XRPD에 따라 검정하였다.

[0667] 표 18: 안정성 연구

연구	저장 조건
3 개월 가속됨	40°C/75% RH
강제된 분해:	산(2N HCl) 염기(0.33N NaOH) 과산화물(10% H ₂ O ₂) 용액, 열(50°C, 24h.) 용액, 빛(365nm, 24 시간) 고체 열(100°C, 24 시간) 고체 빛(365nm, 24 시간)
1년 ICH 안정성	25°C/60% 40°C/75%
2년 ICH 안정성	25°C/60% 40°C/75%

[0668]

[0669] ICH = 국제 조화 위원회(International Conference on Harmonisation); RH = 상대 습도

[0670] 화합물 1

[0671] 화합물 1은 3개월 가속 조건(40°C/75% RH)에서 순도 또는 수분의 흡수에서 유의미한 변화를 나타내지 않았다.

[0672] 화합물 2

[0673] 화합물 2에 있어서, 장기간에 대한 1개월 데이터 및 1년 ICH 연구 및 2년 ICH 연구의 가속 조건은 시험된 모든 속성에 대한 한계 내에 있고, 주목할 만한 화학적 또는 물리적 변화는 없다.

[0674] 실시예 21: 강제된 분해 연구

[0675] 실시예 7의 HPLC 화학 순도 조건을 사용하여 화합물 2의 강제된 분해를 수행하였다.

[0676] 고체 상태

[0677] 화합물 2는 열(100°C, 24시간) 및 빛(최대 365 nm, 24시간)에 노출된 고체로서 안정하였다.

[0678] 용액 상태

[0679] 화합물 2는 용액 중에 가열시(24시간 동안 50°C) 안정하였다. 관련 성분 또는 순도에서 유의미한 변화가 주목되지 않았다.

[0680] 실시예 22: X선 분말 회절(XRPD)

[0681] 브루커(Bruker) AXS C2 GADDS

[0682] Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), 자동화된 XYZ 단계, 자동 샘플 포지셔닝용 레이저 비디오 현미경 및 HiStar 2차 원 면적 검출기를 사용하여 브루커 AXS C2 GADDS 회절계 상에서 X선 분말 회절 패턴을 수집하였다. X선 광학은 0.3 mm의 펀홀 시준기와 연결된 단일 고벨(Gobel) 다층 거울로 구성된다. 인증된 표준 NIST 1976 커런덤(평판)을 사용하여 매주 성능 확인을 수행한다.

[0683] 빔 확산, 즉, 샘플에 대한 X선 빔의 유효 크기는 약 4 mm이었다. Θ-Θ 연속 스캔 방식을 20 cm의 샘플 - 검출기 거리와 함께 사용하고, 이는 3.2° - 29.7°의 유효 2Θ 범위를 제공한다. 전형적으로 샘플을 X선 빔에 120 초 동안 노출할 것이다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 XP/2000 4.1.43을 위한 GADDS이고, 디프락 플러스(Diffrac Plus) EVA v15.0.0.0을 사용하여 데이터를 분석하고 제시하였다.

[0684] 주위 조건하에 샘플 작동을 분쇄 없이 받은 그대로 분말을 사용하여 평판 표본으로서 준비하였다. 샘플 약 1 - 2 mg을 유리 슬라이드 위에 가볍게 눌러서 평평한 표면을 수득하였다.

[0685] 브루커 AXS D8 어드밴스(Advance)

[0686] Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), Θ -2 Θ 측각기, 및 V4의 확산 및 수용 슬리트, Ge 단색화 장치 및 링크스아이(Lynxeye) 검출기를 사용하여 브루커 D8 회절계 상에서 X선 분말 회절 패턴을 수집하였다. 장치는 인증된 커런덤 표준(NIST 1976)을 사용하여 성능 확인한다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 디프락 플러스 XRD 코맨더(Commander) v2.6.1이고, 디프락 플러스 EVA v15.0.0.0을 사용하여 데이터를 분석하고 제시하였다.

[0687] 주위 조건하에 받은 그대로 분말을 사용하여 평판 표본으로서 샘플을 작동시켰다. 샘플을 공동에 마감된 제로 배경(510) 실리콘 웨이퍼로 공동 컷에 부드럽게 압축해 넣었다. 분석 동안 샘플을 이의 자체 면에서 회전시켰다. 데이터 수집의 세부사항은 하기와 같다:

[0688] · 각도 범위: 2 내지 42° 2 Θ

[0689] · 단계 크기: 0.05° 2 Θ

[0690] · 수집 시간: 0.5초/단계

화합물 1의 형태 1

[0692] 형태 1에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도 9에 나타낸다. 특징적인 피크는 하기 표에 열거된 피크를 포함한다:

각도 2-세타 °	강도 %
5.5	100
7.5	61
18.5	40.5
19.4	41.9
20.2	27.7
21.8	54.6
23.5	48.7
25.2	27.1
26.6	27.5

[0693]

화합물 1의 형태 2

[0695] 형태 2에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도 11에 나타낸다. 특징적인 피크는 하기 표에 열거된 피크를 포함한다:

각도 2-세타 °	강도 %
6.6	34.9
13.2	37.1
19.7	100
22.3	45.5
22.5	53.4
23.7	40.2
24.5	45
26.4	49.3

[0696]

도 11은 40°C 및 75% RH에서 7일 동안 저장 후, 형태 2에 대한 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

화합물 2의 형태 1

[0699] 형태 1에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도 1에 나타낸다. 특징적인 피크는 하기 표에 열거된 피크를 포함한다:

각도 (2-세타 °)	강도 (%)
13.6	37.1
14.0	22.6
15.4	26.6
16.9	90.3
17.3	24.3
18.3	30.7
19.4	75.7
20.1	52.2
20.3	60.1
20.6	40.4
21.3	29
22.6	27
23.1	100
23.6	36.6
27.9	30.2

[0700]

[0701] 화합물 2의 형태 2

[0702] 형태 2에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도 3에 나타낸다. 특징적인 피크는 하기 표에 열거된 피크를 포함한다:

각도 (2-세타 °)	강도 (%)
2.6	38.5
3.2	100
6.3	12.9
9.4	13.2
15.7	96.3
22.1	14.6

[0703]

[0704] 화합물 2의 형태 3

[0705] 형태 3에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도 5에 나타낸다. 특징적인 피크는 하기 표에 열거된 피크를 포함한다:

각도 (2-세타 °)	강도 (%)
2.9	63.1
3.2	67.5
3.3	59.9
3.8	20.5
9.5	11.9
13.5	26.2
15.8	100
16.9	91.1
19.0	10.4
19.5	13.9
20.2	59.8
22.2	21.9

[0706]

[0707] 화합물 2의 형태 4

[0708] 형태 4에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도 7에 나타낸다. 특징적인 피크는 하기 표에 열거된 피크를 포함한다:

각도 2-세타 °	강도 %
11.3	27.9
13.3	30.4
13.9	45.6
16.6	98.1
18.8	100
19.1	44.4
19.7	56.5
19.9	70.7
20	43.7
21.2	83.7
22.3	60
22.7	59.4
23.4	74.5
23.8	81.9

[0709]

실시예 23: 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열중량 분석(TGA)

[0710]

DSC 데이터를 50 위치 자동 샘플러가 장착된 TA 인스트루먼츠(Instruments) Q2000 상에서 수집하였다. 사파이어를 사용하여 열 용량에 대한 보정을 수행하고, 인증된 인듐을 사용하여 에너지 및 온도에 대한 보정을 수행하였다. 전형적으로, 핀홀 알루미늄 팬에서 각각의 샘플 0.5 - 3 mg을 25°C에서 300°C로 10°C/분로 가열하였다. 샘플에 대하여 50 ml/분의 건조 질소로 퍼지를 유지하였다.

[0711]

장치 제어 소프트웨어는 Q 시리즈(Series)용 어드밴티지(Advantage) v2.8.0.394 및 씨멀 어드밴티지(Thermal Advantage) v5.5.3이고, 유니버설 애널리시스(Universal Analysis) v4.5A를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0712]

TGA 데이터를 16 위치 자동 샘플러가 장착된 TA 인스트루먼츠 Q500 TGA 상에서 수집하였다. 인증된 알루미늄 및 니켈을 사용하여 장치를 온도 보정하였다. 전형적으로 각각의 샘플 5 - 10 mg을 미리 칭량된 알루미늄 DSC 팬 위에 로딩하고, 주위 온도에서 350°C로 10°C/분으로 가열하였다. 60 ml/분의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지하였다.

[0713]

장치 제어 소프트웨어는 Q 시리즈용 어드밴티지 v2.5.0.256 및 씨멀 어드밴티지 v5.5.3이고, 유니버설 애널리시스 v4.5A를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0714]

비정질 화합물 1

[0715]

약 66.8°C의 온도를 갖는 흡열이 관찰되었다. 약 200°C에서 출발하는 넓은 흡열이 관찰되었다. TGA는 약 280°C에서 출발하는 것으로 관찰된 분해와 함께 25°C로부터 130°C까지 약 2%의 중량 손실을 드러냈다. 이러한 사례는 DSC에서 관찰된 70°C에서의 흡열과 상응한다. 용매의 유의미하지 않은 양(디에틸 에테르 0.02 eq)이 ^1H NMR에 의해 나타났고, 이는 화합물 1이 TGA 중량 손실을 기준으로 물 약 0.5 분자를 함유할 가능성이 있다는 것을 나타낸다.

[0716]

화합물 1의 형태 1

[0717]

약 153.1°C의 온도를 갖는 흡열이 관찰되었고, 상대적으로 높은 용융 전에 유의미한 사례가 관찰되지 않았다. 이로부터, 형태 1은 무수 형태일 가능성이 있다. 형태 1에 대한 대표적인 서모그램은 도 10에 나타낸다.

[0718]

화합물 1의 형태 2

[0719]

고체 용융을 나타내는 118.9°C에서의 흡열 전에 43.1°C에서 넓은 사례가 보였다. 이는 형태 2가 수화물 형태일 가능성을 나타낸다. 형태 2에 대한 대표적인 서모그램은 도 12에 나타낸다.

[0720]

화합물 2의 형태 1

[0721]

흡열은 약 230.5°C에서 작은 솔더 관찰과 함께 관찰되었다. 형태 1에 대한 대표적인 서모그램은 도 2에 나타낸다. TGA 분석은 250°C 초과에서 관찰된 분해와 함께 78°C 내지 약 243°C에서 0.7% w/w 손실을 드러냈다.

[0722]

형태 1은 무수 메실레이트 염이다.

[0724] **화합물 2의 형태 2**

[0725] 3개의 흡열은 약 121.7°C, 231.1°C 및 236.1°C에서 있었다. 패턴 4에 대한 대표적인 서모그램은 도 4에 나타낸다.

[0726] 형태 2는 무수 메실레이트 염일 가능성이 있다.

[0727] 열 분석하에, 이는 3개의 흡열 피크를 나타낸다: 제1 피크는 형태 1과 일치하고, 2개의 피크로 나타난 용융이 뒤따른다. 제2 흡열은 형태 2의 용융인 것으로 간주된다. 용합 규칙의 열은 형태 1과 형태 2 사이의 거울상 유발 시스템을 가리킨다.

[0728] 형태 2는 150°C 초과로 가열되는 경우, 형태 1로 변형될 수 있다.

[0729] $^1\text{H-NMR}$ 은 약 0.1 당량의 에탄올을 나타냈고, 이는 TGA에 의해 관찰된 중량 손실과 대략적으로 일치한다. 제1 사례는 에탄올의 탈용매화일 수 있다.

[0730] **화합물 2의 형태 3**

[0731] 2개의 흡열이 약 132.2°C 및 238.8°C에서 관찰되었다. 형태 3에 대한 대표적인 서모그램은 도 6에 나타낸다.

[0732] 형태 3은 DMSO 용매화물인 것으로 의심된다. 샘플을 130°C로 가열하는 경우, 저장 조건하에, 형태 1로 변한 XRPD가 관찰되었고, 이는 형태 3이 형태 1로 변형되는 준안정성 용매화물인 것을 나타낼 수 있다.

[0733] **화합물 2의 형태 4**

[0734] 흡열이 관찰된 작은 솔더와 함께 약 232.8°C에서 관찰되었다. 형태 4에 대한 대표적인 서모그램은 도 8에 나타낸다.

[0735] 형태 4는 무수 메실레이트 염이다

[0736] **실시예 24: 중량측정 증기 수착(GVS)**

[0737] 인트린식 컨트롤(Intrinsic Control) 소프트웨어 v1.0.1.2(또는 v 1.0.1.3)에 의해 제어된 SMS DVS 인트린식 (Intrinsic) 수분 수착 분석기를 사용하여 0 내지 90% 상대 습도(RH) 범위에 걸쳐 중량측정 증기 수착(GVS) 등 온선을 수득하였다.

[0738] **화합물 2의 형태 1**

[0739] 화합물 2의 형태 1의 시험은 0 내지 90% RH에서 가역적 수분 흡수(~2.1% w/w)를 나타냈다. XRPD는 GVS 분석 후, 변하지 않았다.

[0740] **화합물 2의 형태 2**

[0741] 형태 2는 GVS 분석 및 40°C/75% RH에서 7일 후, 형태 1로의 상 변형(완전히 동일하지는 않지만)을 겪는다. 변화는 또한 25°C/97% RH에서 7일 후 발생한다.

[0742] **실시예 A-1: 화합물 1의 캡슐 제제**

[0743] 화합물 1을 크기 9 캡슐(Torpac, Inc., 미국 뉴저지 소재)에 직접적으로 가하였다.

[0744] **실시예 A-2: 화합물 2의 정제 제제**

[0745] 2개의 상이한 정제 제제는 50 mg 및 250 mg 강도(화합물 1의 양을 기준으로)로 제조하였다. 표준 정제 기술을 사용하여 정제를 제조하였다.

[0746]

표 19: 제제 A

250 mg 용량 (화합물 I)			
	중량%	정제당 중량 (mg)	50-g 배치당 중량 (g)
화합물 2	35.27%	317.42	17.634
프로솔브(Prosolv) HD90	55.73%	501.58	27.866
Ac-Di-Sol	5.00%	45.00	2.500
HPC 클루셀(Klucel) EXF	3.00%	27.00	1.500
에어로실(Aerosil) 200	0.50%	4.50	0.250
스테아르산마그네슘	0.50%	4.50	0.250
합계	100.00%	900.00	50.000

[0747]

표 20: 제제 B

250 mg 용량 (화합물 I)			
	Wt %	정제당 중량 (mg)	50-g 배치당 중량 (g)
화합물 2	35.27%	317.42	17.634
아비셀(Avicel) PH102	14.06%	126.52	7.029
파르텍(Parteck) M200 (만니톨)	42.17%	379.56	21.087
익스플로탭(Explotab)	5.00%	45.00	2.500
PVP VA 64	3.00%	27.00	1.500
PRUV	0.50%	4.50	0.250
합계	100.00%	900.00	50.000

[0749]

[0750] 2개의 상이한 정제 강도 제제를 50 mg 및 250 mg 강도(화합물 I의 양을 기준으로)로 제조하였다. 표준 정제 기술을 사용하여 정제를 제조하고, 20°C 내지 25°C에서 저장하였다. 정제를 직접 혼합으로 제제화하고 900 mg 캡슐 형상 정제로 압축하였다.

[0751]

표 21. 화합물 2 정제, 50 mg(화합물 I)의 조성

성분	정제당 양 - (중량%)
화합물 2	62.46 mg (6.94%)
규화미세 결정질 셀룰로스	756.5 mg (84.1%)
크로스카멜로스 나트륨	45.00 mg (5.0%)
하이드록시프로필셀룰로스	27.00 mg (3.0%)
콜로이드성 이산화규소	4.50 mg (0.5%)
스테아르산마그네슘	4.50 mg (0.5%)
합계	900 mg

[0752]

[0753] 표 21: 화합물 2 정제, 250 mg(화합물 I)의 조성

성분	정제당 양 - (중량%)
화합물 2	312.3 mg (34.7%)
프로솔브 HD90	506.7 mg (56.3%)
Ac-Di-Sol®	45.00 mg (5.0%)
HPC 클루셀 EXF	27.00 mg (3.0%)
에어로실 200	4.50 mg (0.5%)
스테아르산마그네슘	4.50 mg (0.5%)
합계	900 mg

[0754]

[0755] 간단하게, 화합물 2 정제 배치를 하기와 같은 조건하에 제조하였다: 부형제(활택제 제외) 및 화합물 2를 V-셀 블렌더에 가한다. 첨가의 순서: 충전제의 절반, 초봉해제, 건조한 결합제, 유동화제, 화합물 2, 및 마지막으로 잔여 충전제. 10분 동안 혼합한다. 그 다음, 50% 분말 또는 2000 내지 3000 분당 회전(rpm)으로 813 μm 라운드 플랫(Round Flat) 스크린을 통해 동시분쇄(co-mill)한다. 동시분쇄된 혼합물을 다시 V-셀 블렌더에 넣고, 추가 10분 동안 혼합한다. 스테아르산마그네슘을 스크리닝한다. 스크리닝된 스테아르산마그네슘을 혼합물에 가하고, V-셀 블렌더에서 2분 동안 혼합한다. 평평한 면을 갖는 0.400" x 0.750" 캡슐 정제 형상의 도구를 사용하여 정제를 900 mg의 정제 중량으로 압축한다. HDPE 병에 정제를 포장하고 CRC로 밀봉한다.

[0756] 스테아르산마그네슘을 제외한 혼합물을 혼합 및 분쇄 후, 혼합 균일성을 수행하였다. 혼합물을 제조한 후, 정제를 적절한 중량(900 mg) 및 경도(18 kp; 15 - 21 kp 범위)로 제조하였다. 과쇄성을 측정하였고, 이는 1.0%이었다. 정제를 5%의 허용으로 무작위로 중량 확인하였다. 각각의 정제를 육안으로 결함, 예를 들면, 캡핑, 균열, 또는 기형에 대하여 검사하고, 임의의 발견된 결함에 대하여 불합격 처리하였다.

[0757] 정제는 백색 내지 황백색 캡슐 형상의 정제를 함유한다.

실시예 B-1: 농축된 컨디셔닝된 배지(CCM)의 제조

[0759] 인간 LOXL2/CHO 및 인간 LOX/HEK 안정한 세포주를 정상 성장 조건하에 세포가 ~80% 컨플루언트(confluent)가 될 때까지 15 cm 조직 배양 플레이트에 배양하였다. 그 다음, 무혈청 배지(페놀 레드 무함유 DMEM/F12 믹스 w/글루타맥스, pen/strep 함유, 10-100 μM CuCl₂ ± 0.1% BSA) 25-30 mL의 첨가 전에, 세포를 PBS로 세척하였다. 컨디셔닝된 배지를 제거하기 전에, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 무혈청 배지 중에서 40-48시간 동안 배양하고, 2000 rpm으로 5분 동안 4°C에서 원심분리하여 세포/잔해를 펠렛화하였다. 분취 및 -80°C에서 저장 전에, 제조사(EMD Millipore, 미국 매사추세츠주 빌레리카 소재)의 지침에 따라 10-30 MWCO 센트리프렙 컬럼을 사용하여 배지를 10-20배 농축하였다.

실시예 B-2: 인간 LOXL2 CCM 검정

[0761] 인간 LOXL2를 안정하게 발현하는 CHO 세포로부터 10-20배 농축된 컨디셔닝된 배지(BSA 함유가 아님)를 사용하여 암플렉스 레드(Amplex Red) 형광성을 측정하여 LOXL2 아민 옥시다아제 활성을 평가하였다. 아민 옥시다아제 활성을 검정하기 위하여, 농축된 컨디셔닝된 배지 10 μl 를 DMSO 중의 시험 화합물 2 μl 및 검정 완충제(50 mM 보레이트 완충제, pH 8) 73 μl 와 함께 2시간 동안 37°C에서 배양하였다. 2시간 배양 후, 10 mM 1,5-디아미노펜탄(DAP) 5 μl 를 검정 완충제 중에 희석시키고, 암플렉스 레드 믹스(검정 완충제 8.5 μl + 10 mM 암플렉스 레드 0.5 μl + 500 U/ml 호스래디쉬 퍼옥시다아제 1 μl) 10 μl 를 가하고, 플레이트를 혼합하고, 형광성을 측정을 위하여 플렉스스테이션(FlexStation) 상에서 즉시 놓았다. 형광성을 여기 = 544 및 방출 = 590에서 0.5-1시간 동안 2분마다 속도론적 방식으로 판독하였다. 아민 옥시다아제 활성을 곡선의 선형부의 기울기로부터 계산하였다. 비히클(DMSO)을 함유한 웰은 최대 활성을 나타냈고, 0% 억제로 설정되었고, 100 μM β APN(3-아미노프로파이오니트릴)을 함유한 웰은 활성을 나타내지 않았고, 100% 억제로 설정되었다.

[0762]

표 23

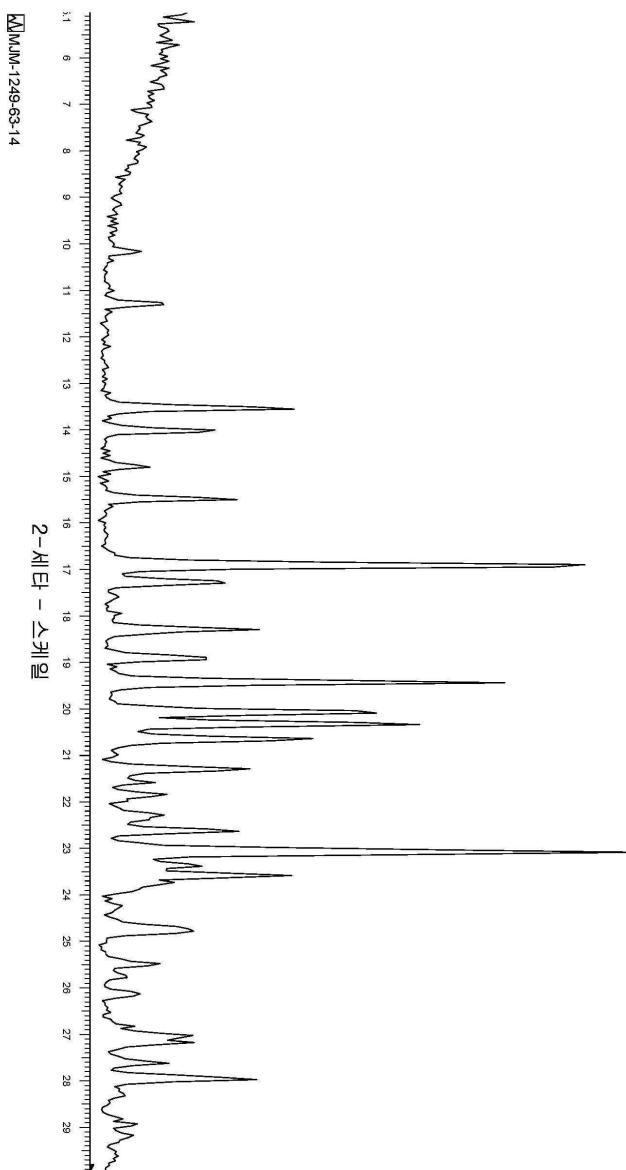
화합물	IC ₅₀
Rac-1	A
Ent-1	A
1	A
2	A

[0763]

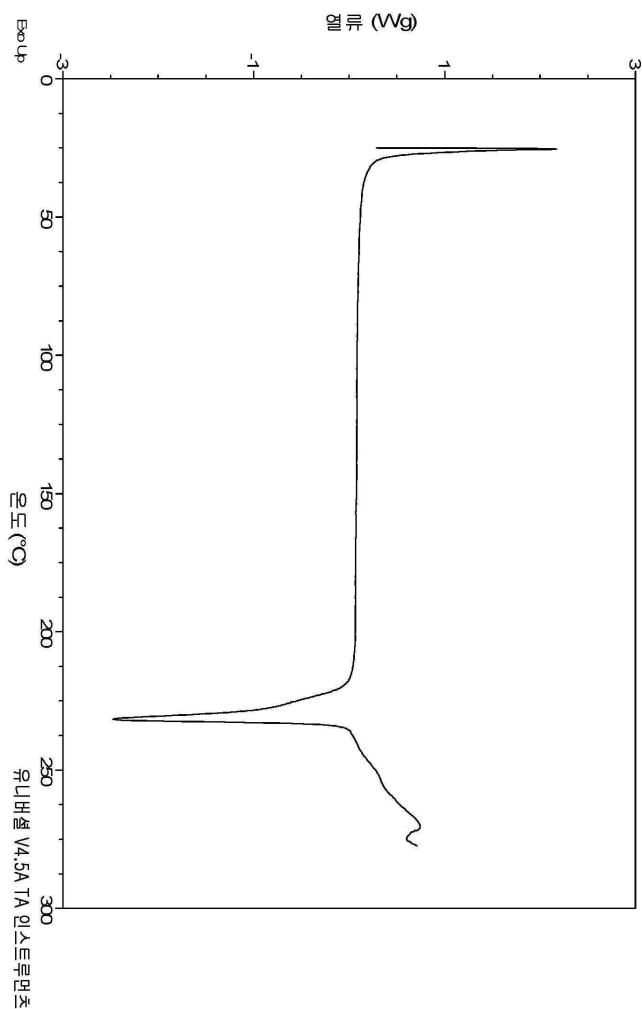
[0764] A는 <300 nM^o]다.

[0765]

본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 오직 예시적인 목적을 위한 것이고, 당해 분야의 숙련가에게 제시된 다양한 변형 또는 변화가 본 출원 및 첨부된 청구범위의 취지 및 범위 내에 포함될 것이다.

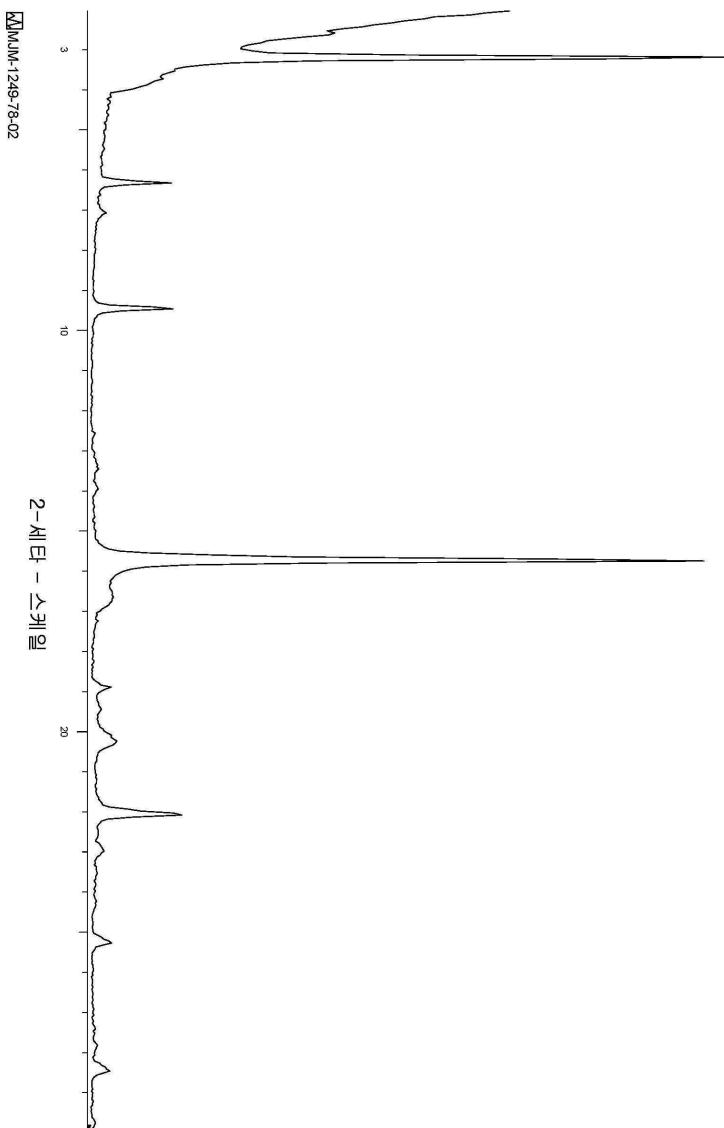
도면**도면1****화합물 2, 형태 1의 XRD**

도면2



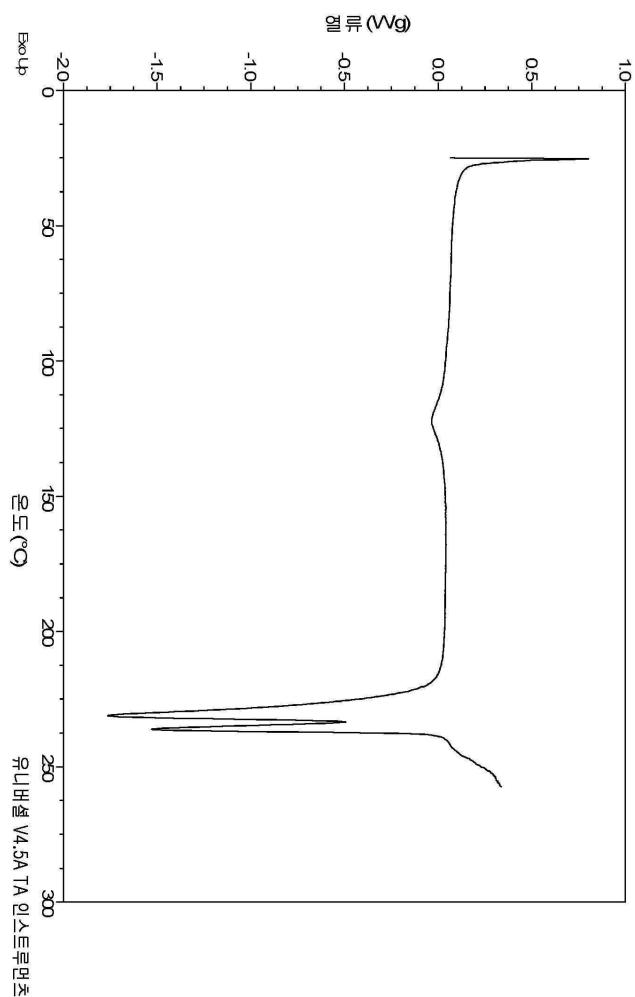
화합물 2, 형태 1의 DSC

도면3



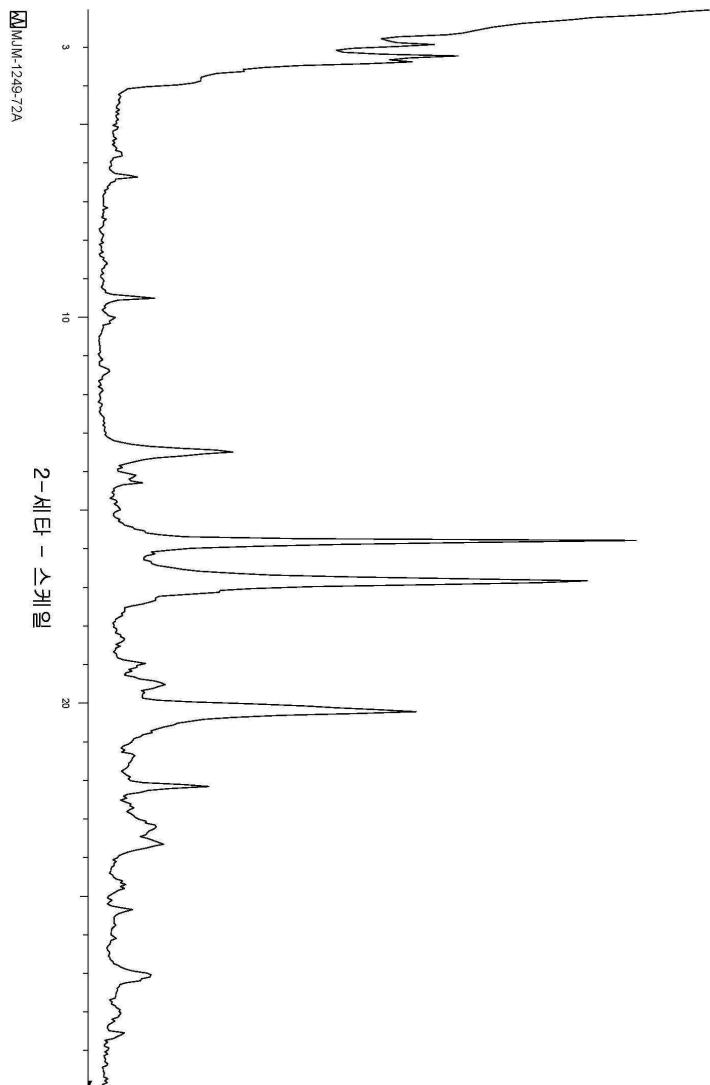
화합물 2, 형태 2의 XRD

도면4



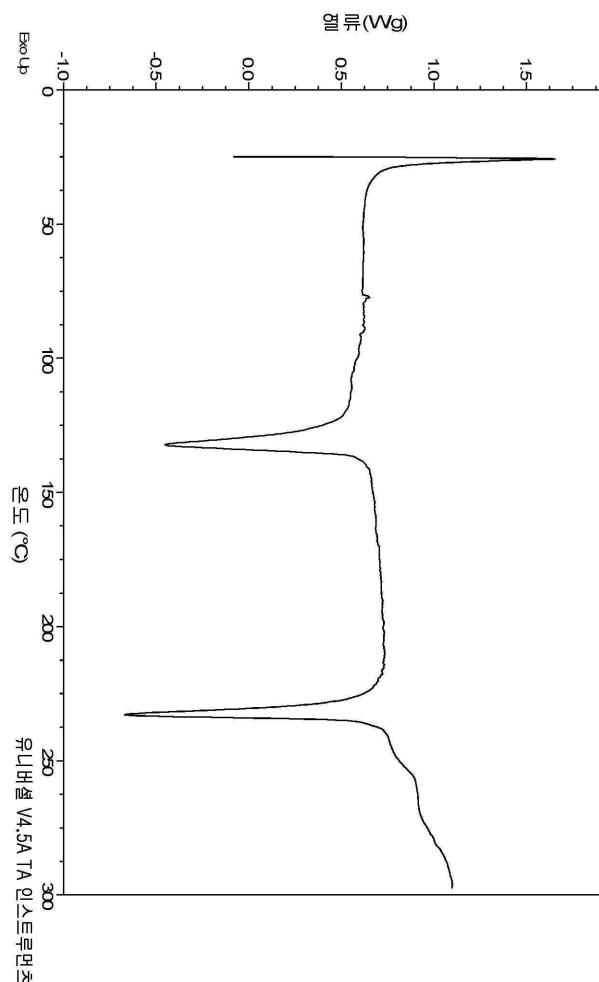
화합물 2, 형태 2의 XRPD

도면5



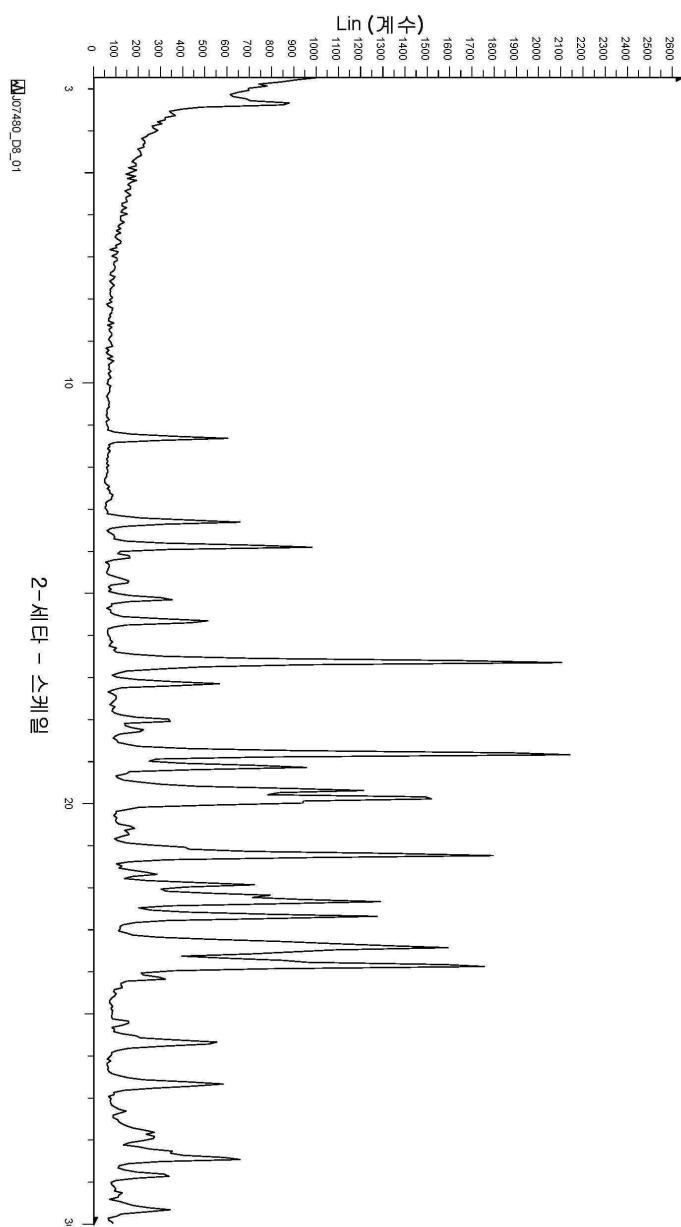
화합물 2, 형태 3의 XRD

도면6



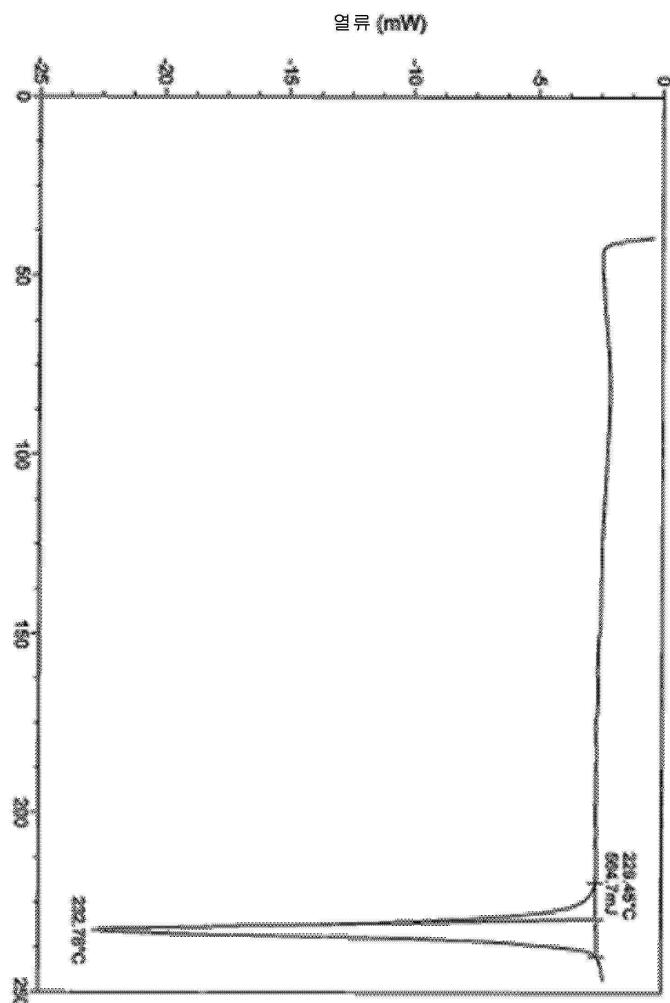
화합물 2, 형태 3의 DSC

도면7



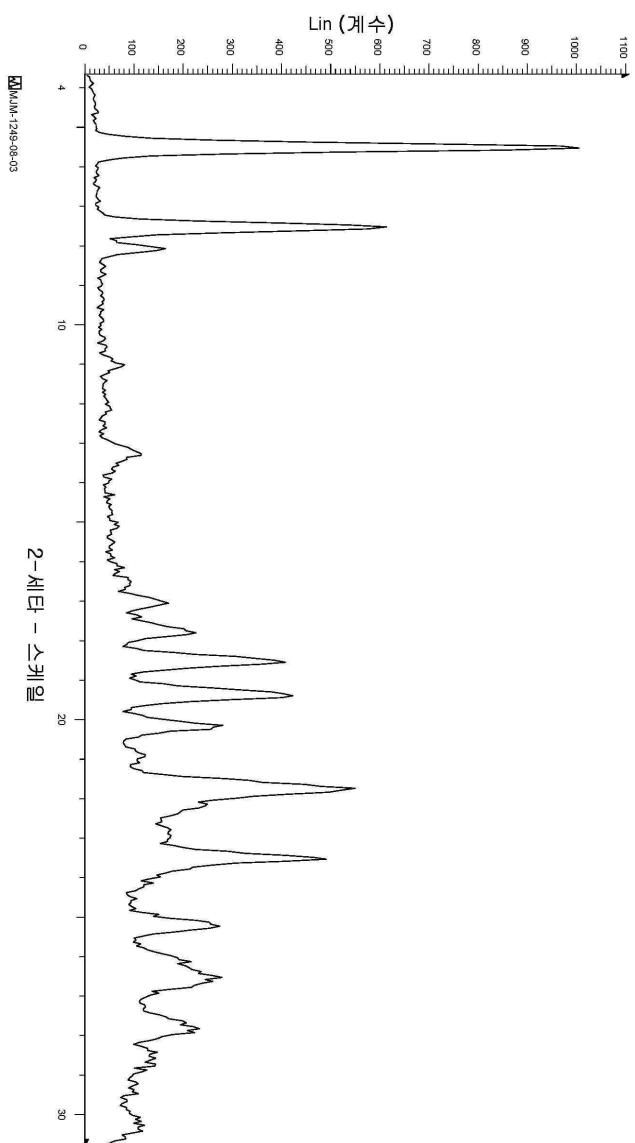
화합물 2, 형태 4의 XRPD

도면8



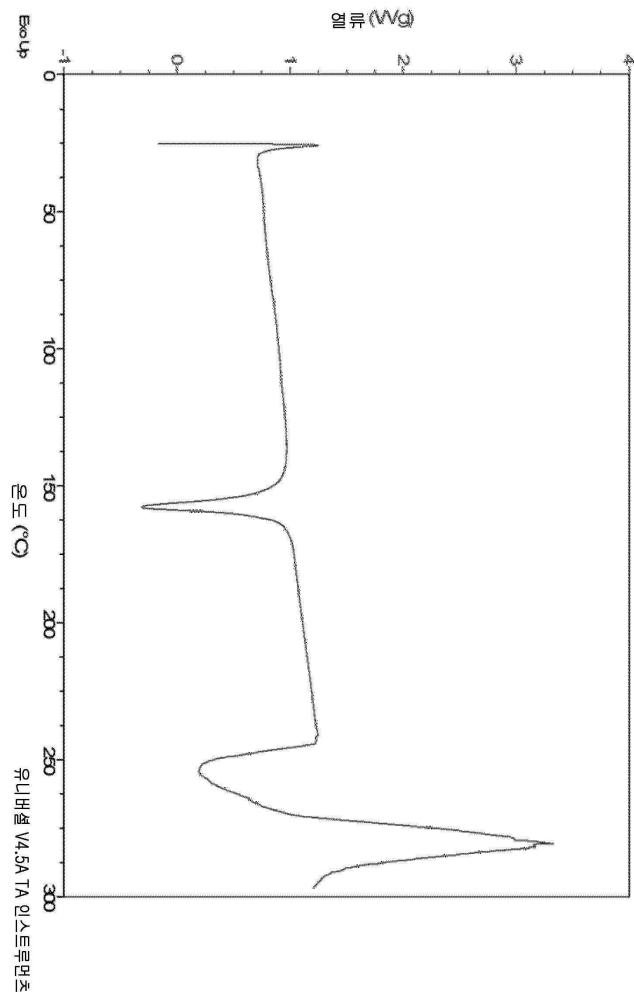
화합물 2, 형태 4의 DSC

도면9



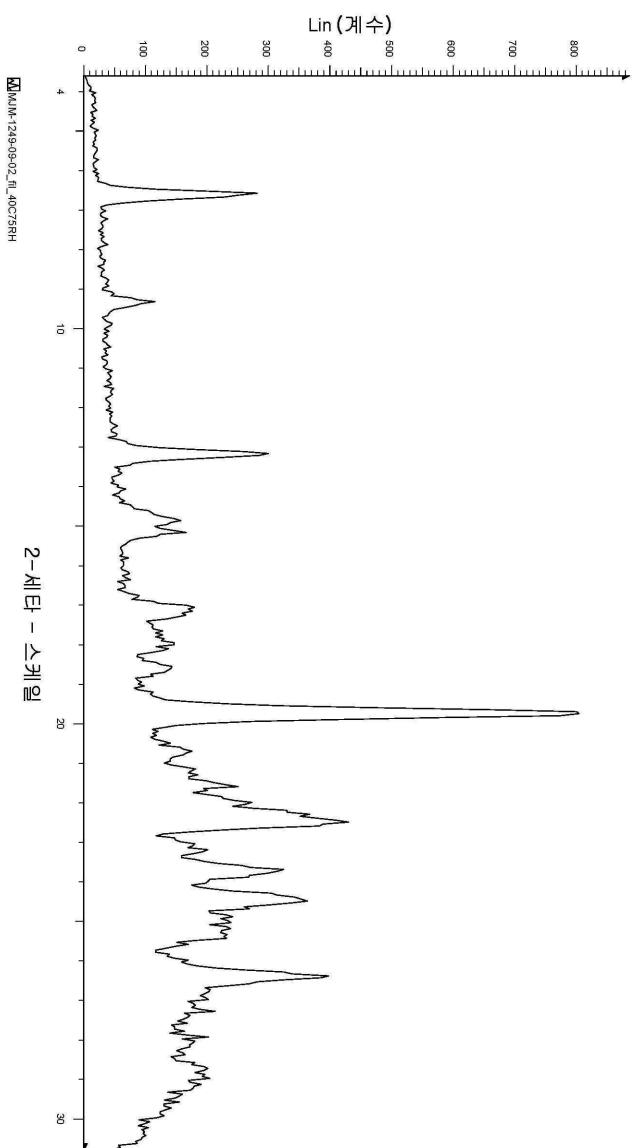
화합물 1, 형태 1의 XRPD

도면 10



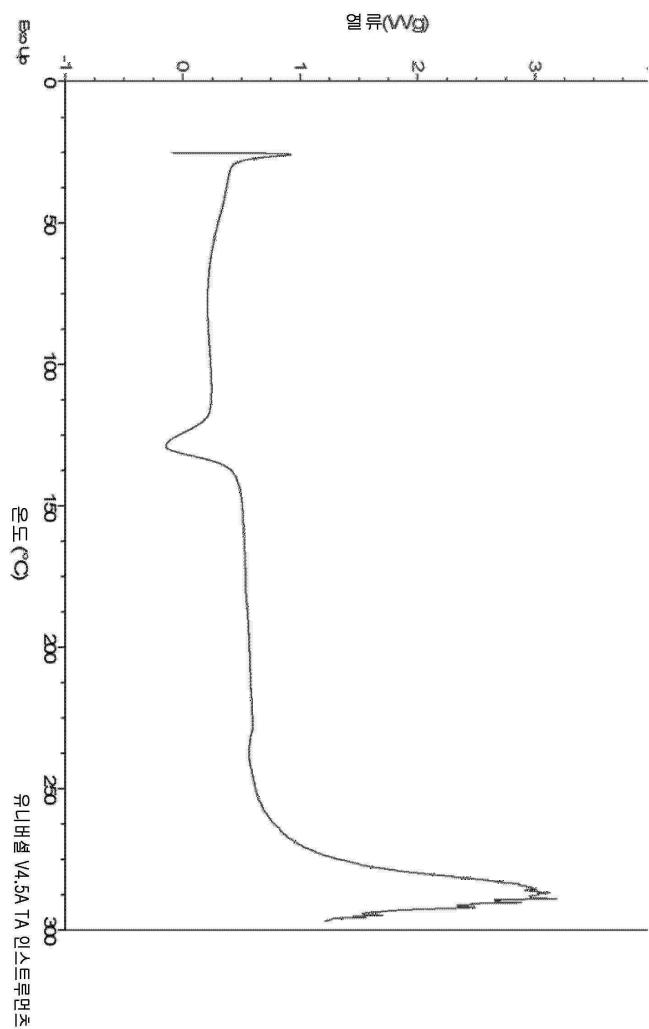
화합물 1, 형태 1의 DSC

도면11



화합물 1, 형태 2의 XRPD

도면12



화합물 1, 형태 2의 DSC