



등록특허 10-2513342



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월22일

(11) 등록번호 10-2513342

(24) 등록일자 2023년03월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6571 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07F 9/657181 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7004835
- (22) 출원일자(국제) 2017년07월21일
심사청구일자 2020년07월20일
- (85) 번역문제출일자 2019년02월19일
- (65) 공개번호 10-2019-0033571
- (43) 공개일자 2019년03월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/043199
- (87) 국제공개번호 WO 2018/017910
국제공개일자 2018년01월25일
- (30) 우선권주장
62/365,520 2016년07월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20080009465 A1
W02008005964 A2
W02010107610 A1
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
첵, 피터 티. 더블유.
미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
멩, 웨이
미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 박수진

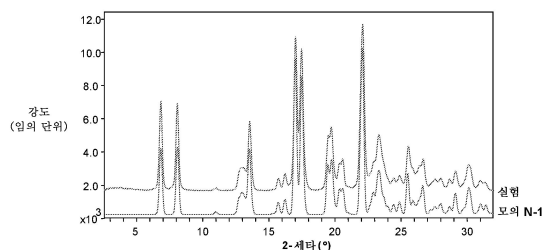
(54) 발명의 명칭 글루코키나제 활성화제 및 그의 사용 방법

(57) 요약

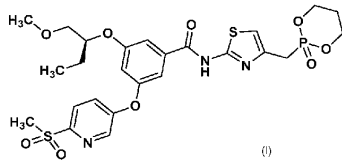
효소 글루코키나제의 활성화제이며, 이에 따라 당뇨병 및 관련 질환을 치료하는 데 유용한 것으로 여겨지는, 하(뒷면에 계속)

대표도

3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술폰닐)-3-페리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 유리 염기, 형태 N-1의 실험 및 모의 분말 패턴



기 구조 (I)를 갖는 화합물, 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염이 제공된다:



화합물, 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 사용하여 당뇨병 및 관련 질환을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

리우, 마크

미국 08820 뉴저지주 에디슨 자니나 애비뉴 16

왕, 베이

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로

빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내

차오, 톨린

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로

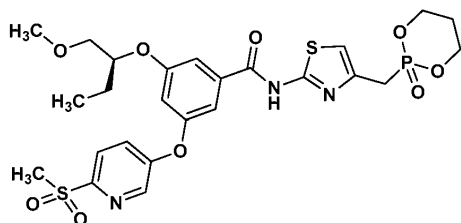
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 염:



청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 화합물의 염인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 나트륨 또는 칼륨 염인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 나트륨 염인 화합물.

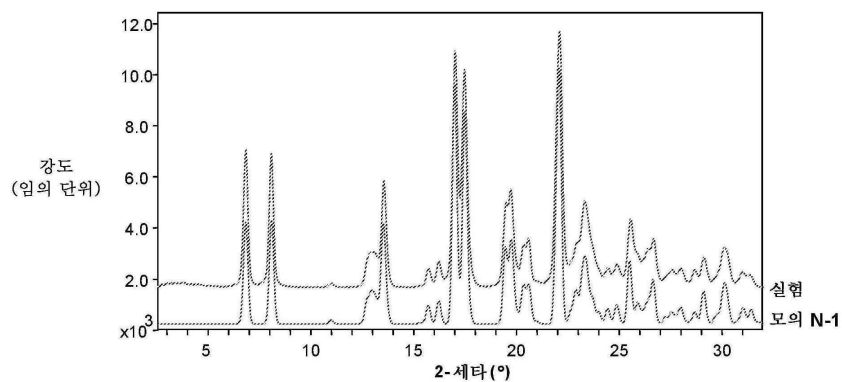
청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 칼륨 염인 화합물.

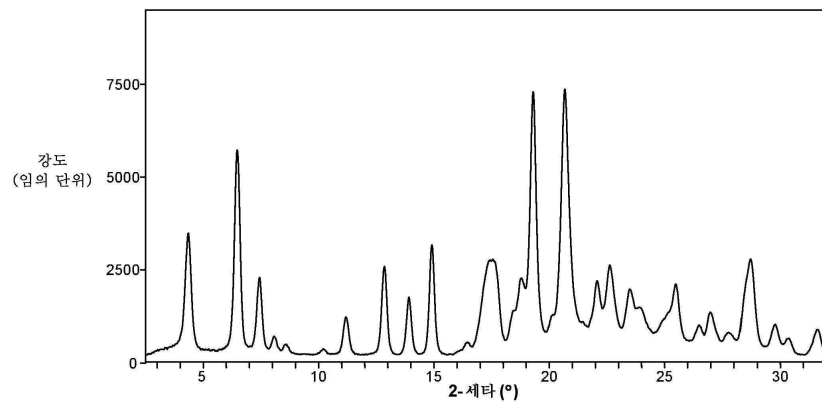
청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물의 결정질 형태인 화합물이며, 여기서 결정질 형태는 하기 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 N-1 또는 P-2 형태인 화합물.

<N-1 형태>



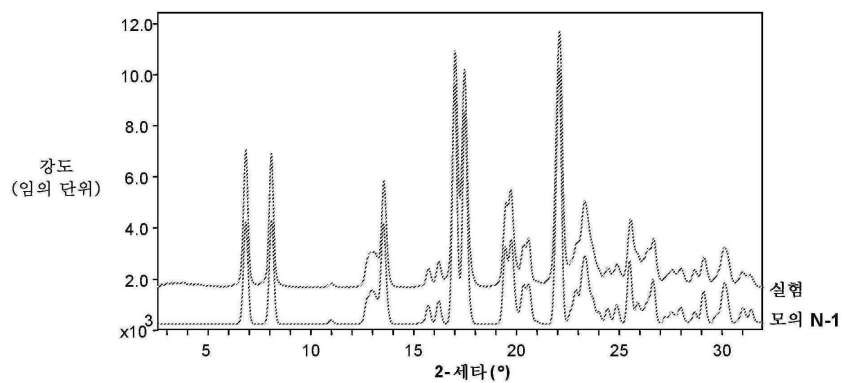
<P-2 형태>



청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물의 결정질 형태인 화합물이며, 여기서 결정질 형태는 하기 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 N-1 형태인 화합물.

<N-1 형태>



청구항 8

제6항에 있어서, 결정질 형태가 실질적으로 순수한 형태인 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, 화합물의 결정질 형태가 하기와 실질적으로 동등한 단위 셀 파라미터를 특징으로 하는 것인 화합물:

셀 치수:

$$a = 8.0531(2)$$

$$b = 13.5078(3)$$

$$c = 13.7063(3)$$

$$\alpha = 73.091(1)$$

$$\beta = 88.186(1)$$

$$\gamma = 89.881(1)$$

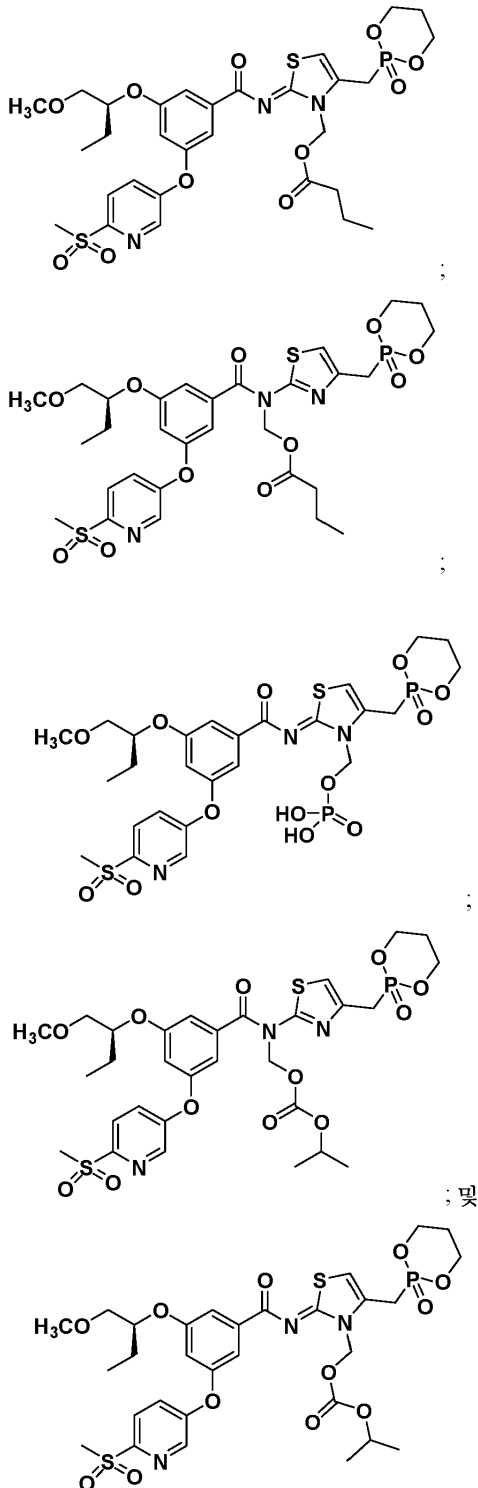
공간군: P1

분자/비대칭 유닛 (Z'): 2

밀도, 계산치 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$: 1.425.

청구항 10

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 염:



청구항 11

당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증, 이상 심장 기능, 심근 허혈, 졸중, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 비-심장 허혈, 감염, 암, 혈

관 재협착, 췌장염, 신경변성 질환, 지질 장애, 인지 장애 및 치매, 골 질환, HIV 프로테아제 연관 지방이영양증, 또는 녹내장의 치료를 위한, 제1항, 제2항 및 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물; 및 그의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 적어도 1종의 다른 유형의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2016년 7월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 62/365520을 우선권 주장하며, 그의 내용은 구체적으로 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은, 효소 글루코키나제의 활성화제이며, 이에 따라 효소 글루코키나제에 의해 활성화된 질환 또는 장애, 예를 들어, 당뇨병을 치료하는 데 유용한 것으로 여겨지는 신규 포스포네이트 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염, 및 그러한 화합물을 사용하여 효소 글루코키나제에 의해 활성화된 질환 또는 장애, 예를 들어, 당뇨병, 특히 제II형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 췌장 β -세포 및 간 실질세포에서 주로 발견되는 효소 글루코키나제 (GK)는 글루코스 대사에서 제1 단계인 글루코스의 글루코스-6-포스포네이트로의 전환을 촉매한다. 글루코키나제는 또한 췌장 β -세포 및 간 실질세포에서 글루코스 대사에 대한 속도-제한 효소이며, 이는 전신 글루코스 항상성에 중요한 역할을 한다.

[0007] 리아그, 와이. 등 (Liag, Y. et al.) (*Biochem. J.*, 309:167-173 (1995))은, 청년기 제II형 (성숙기-발병) 당뇨병 (MODY-2)이 글루코키나제 유전자의 기능 상실 돌연변이에 의해 유발된다는 발견을 보고하며, 이는 글루코키나제가 또한 인간에서 글루코스 센서로 기능한다는 것을 시사한다. 따라서, 글루코키나제를 활성화하여 글루코키나제 센서 시스템의 민감도를 증가시킴으로써 인슐린 분비 증가를 유발하는 화합물이 고혈당증 및 제II형 당뇨병의 치료에 유용할 것이다.

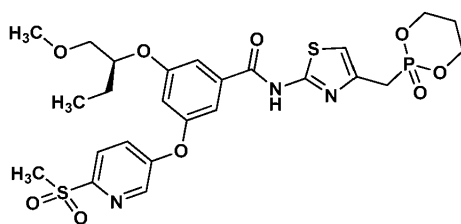
[0008] 글루코키나제 활성화제는 1) 단리된 래트 및 인간 췌장섬로부터의 인슐린 방출에 있어서의 글루코스의 효과, 및 2) 단리된 배양된 래트 섬에서의 췌장섬 글루코키나제의 글루코스 유도를 증진시키는 데 효과적인 것으로 입증되었다 (예를 들어, 문헌 [Matschinsky, F.M. et al., *Diabetes*, 55:1 (2006), 및 Matschinsky, F.M. et al., eds., *Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics*, Karger, publ., Ch. 6, pp. 360-378 (2004)]). 당뇨병성 동물 모델 연구에서, 글루코키나제 활성화제는 췌장 클램프 연구에서 인슐린 방출을 자극하고, 글리코겐 합성을 증진시키고, 간 글루코스 생산을 감소시키는 것으로 입증되었다. 중요하게도, 글루코키나제 활성화제는 상이한 제2형 당뇨병의 표준 동물 모델, 예컨대 급성 단일-용량 연구에서의 ob/ob 마우스, db/db 마우스 및 주커 fa/fa 래트에서 혈액 글루코스 수준을 용량-의존적으로 낮추는 것으로 입증되었으며, 또한 경구 글루코스 내성 검사에서, 정상 C57/BL6J 및 ob/ob 마우스 둘 다에서 글루코스 변동을 효과적으로 개선시켰다 (예를 들어, 문헌 [Matschinsky, F.M. et al., eds., *Glucokinase and Glycemic Disease, from*

Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Ch. 6, pp. 360-378 (2004)]; 뿐만 아니라 문헌 [Fyfe, M.C. et al., *Diabetologia*, 50:1277 (2007)]).

- [0009] 글루코키나제 활성화제는 또한 제II형 당뇨병의 만성 동물 모델에서 항당뇨병성 효능을 입증하였다. 예를 들어, ob/ob 마우스의 9-일 연구에서, 글루코키나제 활성화제는 연구의 개시 및 종료 시에 경구 글루코스 내성 검사에서 대등한 항고혈당 효과를 나타내면서 전체 글루코스 프로파일을 개선시켰다 (Fyfe, M.C. et al., *Diabetologia*, 50:1277 (2007)). 또 다른 예로 만성 40-주 연구에서, 글루코키나제 활성화제는 글루코스 불내성인 식이-유발 비만 마우스에서 고혈당증의 발생을 예방하였다. 글루코키나제 활성화제로 치료된 식이-유발 비만 마우스는 연구의 종료 시에 대조군에 비해 경구 글루코스 내성 검사에서 글루코스 변동에서의 현저한 개선을 보여주었다 (Matschinsky, F.M. et al., eds., *Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics*, Karger, publ., Ch. 6, pp. 360-378 (2004)).
- [0010] 따라서, 글루코키나제를 활성화시키는 화합물은 염증성, 알레르기성, 자가면역, 대사, 암 및/또는 심혈관 질환을 치료함에 있어 폭넓은 범위의 유용성을 입증할 수 있었다. PCT 공개 번호 WO 2007/007041 A1, WO 2008/005914 A1, WO 2008/154563 A1, WO 2008/005964 A1 (본원에 참조로 포함되며 본 출원인에 양도됨) 및 WO 2009/018065 A1은 글루코키나제를 활성화시키는 화합물을 개시한다. 상기 참고문헌은 또한 이들 화합물을 제조하기 위한 다양한 방법을 개시한다.
- [0011] 간 및 췌장 둘 다에서의 GK의 활성화는 당뇨병성 상태에서 순환 글루코스 수준에 대해 지대한 효과를 가질 수 있었다는 것이 또한 보고되었다. 그러나, 췌장을 표적화하는 것이 당뇨병성 상태를 악화시킬 수 있다는 심각한 우려가 있다. 이러한 측면에서, 주로 간을 표적화함으로써 췌장에 대한 효과를 최소화하는 신규 화합물을 발견하는 것이 바람직하다. (Bebernitz et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 6142-6152 및 Massa et al., *Life*, 63(1): 1-6, January 2011).
- [0012] 또한, 하기 카테고리 중 하나 이상에서 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 발견하는 것이 바람직하다:
- [0013] (a) 제약 특성 (즉, 용해도, 투과성, 지속 방출 제제에 대한 적응성);
- [0014] (b) 투여량 요건 (예를 들어, 보다 낮은 투여량 및/또는 1일 1회 투여);
- [0015] (c) 혈액 농도 최고-대-최저 특징을 감소시키는 인자 (즉, 클리어런스 및/또는 분포 부피);
- [0016] (d) 수용체에서의 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자 (즉, 단백질 결합, 분포 부피, 대사 안정성);
- [0017] (e) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담을 감소시키는 인자 (시토크롬 P450 효소 억제 또는 유도, 예컨대 CYP 2D6 억제, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Dresser, G.K. et al., *Clin. Pharmacokinet.* 38:41-57 (2000)] 참조); 및
- [0018] (f) 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시키는 인자 (예를 들어, 키나제 수용체를 뛰어넘는 약리학적 선택성, 잠재적인 화학적 또는 대사적 반응성, 제한된 CNS 침투, 이온-채널 선택성). 특히, 상기 언급된 약리학적 특징의 바람직한 조합을 갖는 화합물을 발견하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

- [0019] 발명의 개요
- [0020] 본 발명의 한 측면에 따라, 화학식 I를 갖는 화합물 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 및 그의 모든 입체이성질체, 그의 전구약물, 및 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



I

- [0021]
- [0022] 상기 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 효소 글루코키나제의 활성을 활성화

시키거나 증진시킨다. 따라서, 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 글루코키나제의 결핍과 연관된 여러 질환 또는 장애, 예컨대 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병 연관 미세혈관 합병증, 당뇨병 연관 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사 증후군 및 그의 구성요소 상태, 및 다른 병의 치료에서 사용될 수 있다. 본 발명에 따라 예방, 억제 또는 치료될 수 있는 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 연관된 질환 또는 장애의 예는 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증, 이상 심장 기능, 심근 허혈, 졸증, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 비-심장 허혈, 감염, 암, 혈관 재협착, 체장염, 신경변성 질환, 지질 장애, 인지 장애 및 치매, 골 질환, HIV 프로테아제 연관 지방이영양증, 및 녹내장을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0023] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염, 상기 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 사용하는 제약 조성물, 및 상기 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 사용하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체와 조합하여 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

[0024] 또한, 본 발명에 따라, 상기 및 하기에 정의된 바와 같은 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 연관된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염이 치료를 필요로 하는 포유동물, 즉, 인간 환자에게 투여된다.

[0025] 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 단독으로, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명은 상기 및 하기에 정의된 바와 같은 질환을 예방, 억제 또는 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제의 조합물의 치료 유효량이 치료를 필요로 하는 포유동물, 즉, 인간 환자에 투여된다.

[0027] 추가적으로, 본 발명은 이전에 관련 기술분야에 개시된 화합물, 예컨대 PCT 공개 번호 WO 2008/005964 A1에 개시된 것과 비교하여, 간 활성/선택성, 특히 생체내 글루코스 감소에서의 유의한, 바람직하게는 2배, 보다 바람직하게는 3배의 개선을 갖는 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 기재한다.

[0028] 또한, 본 발명은 이전에 관련 기술분야에 개시된 화합물, 예컨대 PCT 공개 번호 WO 2008/005964 A1에 개시된 것과 비교하여, 투여량 요건의 유의한 개선, 예를 들어, 개선된 용해도를 갖는 것으로 여겨지는 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 기재한다.

[0029] 또한, 본 발명은 이전에 관련 기술분야에 개시된 화합물, 예컨대 PCT 공개 번호 WO 2008/005964 A1에 개시된 것과 비교하여, 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담의 감소, 예를 들어, 시토크롬 P450 효소 억제 또는 유도를 갖는 것으로 여겨지는 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 기재한다.

[0030] 게다가, 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 이전에 관련 기술분야에 개시된 화합물, 예컨대 PCT 공개 번호 WO 2008/005964 A1에 개시된 것을 넘어서는 예상치 못한 이점을 보여준다. 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 검정(들)에서 간 활성/선택성의 개선 및 글루코키나제에 대한 충분한 활성의 바람직한 조합을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물은 본원에서 논의된 1종 이상의 질환 또는 장애의 치료, 억제 또는 호전에 보다 유용할 것이다.

[0031] 게다가, 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 이전에 관련 기술분야에 개시된 화합물, 예컨대 PCT 공개 번호 WO 2008/005964 A1에 개시된 것을 넘어서는 예상치 못한 이점을 보여준다. 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 검정(들)에서 간 활성/선택성, 글루코키나제에 대한 충분한 활성, 투여량 요건의 유의한 개선, 예를 들어, 개선된 용해도, 및 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담의 감소, 예를 들어, 시토크롬 P450 효소 억제 또는 유도의 바람직한 조합을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 본원에서 논의된 1종 이상의 질환 또는 장애의 치료, 억제 또는 호전에 보다 유용할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1. 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술폰닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디

옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 유리 염기, 형태 N-1의 실험 및 모의 분말 패턴.

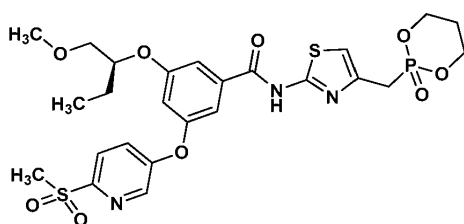
도 2. 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 유리 염기, 형태 N-1, 무수 에탄올로부터 결정화된 것의 열 분석.

도 3. 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드-푸마르산, 형태 P-2의 실험 분말 패턴.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 발명의 상세한 설명

[0034] 본 발명에 따라, 화학식 I를 갖는 화합물 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 및 그의 모든 입체이성질체, 그의 전구약물, 및 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



I

[0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 염이다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 나트륨 또는 칼륨 염이다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 나트륨 염이다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 칼륨 염이다.

[0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 결정질 형태, 바람직하게는 N-1 또는 P-2 형태, 보다 바람직하게는 N-1 형태이다.

[0041] 한 실시양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 순수한 형태이다.

[0042] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 하기와 실질적으로 동등한 단위 셀 파라미터를 특징으로 한다:

[0043] 셀 치수:

[0044] $a = 8.0531(2)$

[0045] $b = 13.5078(3)$

[0046] $c = 13.7063(3)$

[0047] $\alpha = 73.091(1)$

[0048] $\beta = 88.186(1)$

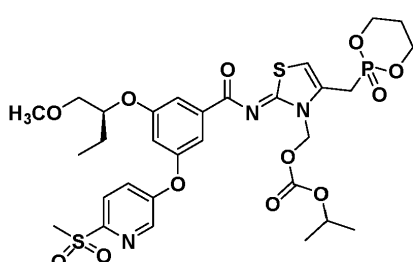
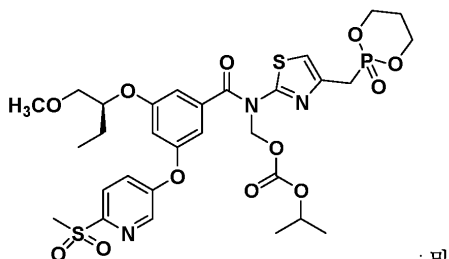
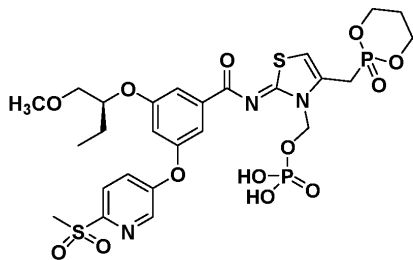
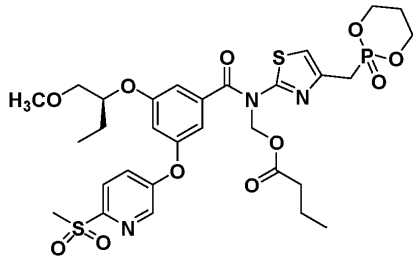
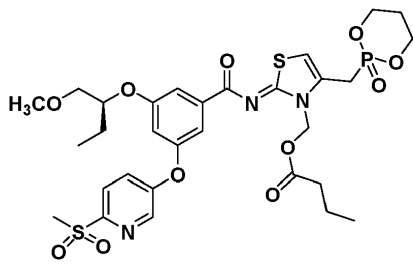
[0049] $\gamma = 89.881(1)$

[0050] 공간군: P1

[0051] 분자/비대칭 단위 (Z'): 2

[0052] 밀도, 계산치 $g\text{-cm}^{-3}$: 1.425

[0053] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0054]

[0055]

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 실질적으로 도 1에 나타난 것에 따른 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0056]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로 또는 임의로 제약상 허용되는 담체 및/또는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0057]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 효소 글루코키나제의 활성의 증진을 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 효소 글루코키나제의 활성을 증진시키는 방법에 관한 것이다.

[0058]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 효소 글루코키나제의

활성 결핍과 연관된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 연관된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0059] 본 발명에 따라 예방, 억제 또는 치료될 수 있는 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 연관된 질환 또는 장애의 예는 상기 제시된 질환 또는 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 당뇨병, 고혈당증, 비만, 이상지혈증, 고혈압, 및 인지 장애의 진행 또는 발병의 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 고혈당증, 비만, 이상지혈증, 고혈압, 및 인지 장애의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 당뇨병의 진행 또는 발병의 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 고혈당증의 진행 또는 발병의 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈당증의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 비만의 진행 또는 발병의 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0064] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염을 단독으로, 또는 임의로 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 이상지혈증의 진행 또는 발병의 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이상지혈증의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0065] 본 발명의 또 다른 실시양태는 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염의 용도에 관한 것이다.

[0066] 본 발명의 또 다른 실시양태는 당뇨병을 치료하는 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 또 다른 실시양태는 포유동물에서 당뇨병을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 또 다른 실시양태는 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염의 용도에 관한 것이며, 여기서 이러한 치료는 공동 사용 또는 임의의 순서로 순차적 사용을 위한 또 다른 치료제와의 조합물을 포함한다.

[0069] 본 발명의 또 다른 실시양태는 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서의 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염 및 또 다른 치료제의 조합물에 관한 것이다.

[0070] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체 이성질체 또는 염의 결정질 형태, 이러한 결정질 형태를 사용하는 제약 조성물, 및 이러한 형태를 사용하는 방법을 제공한다.

[0071] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않고 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 또한 본원에서 논의된 발명의 대안적 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태가 임의의 다른 실시양태와 함께 본 발명의 추가의 실시양태를 기재할 수 있음을 이해한다. 게다가, 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재할 수 있다.

[0072] 정의

- [0073] 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예컨대 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해, 광학 활성 형태를 제조하는 방법이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 나타내지 않는 한, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체 및 모든 라세미 형태가 의도된다.
- [0074] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0075] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조회으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다.
- [0076] 용어 제약상 허용되는 "염" 및 "염들"은 무기 및 유기 염기로 형성되는 염기성 염을 의미한다. 이러한 염은 암모늄 염; 알칼리 금속 염, 예컨대 리튬, 나트륨 및 칼륨 염 (바람직함); 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염기와 염, 예컨대 아민 유사 염 (예를 들어, 디시클로헥실아민 염, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민 및 히드라바민 염); 및 아르기닌 및 리신 등과 같은 아미노산과의 염; 및 쯔비터 이온, 소위 "내부 염"을 포함한다. 비록 다른 염이 또한 예를 들어 생성물의 분리 또는 정제에 유용하지만, 비독성 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- [0077] 또한, 용어 제약상 허용되는 "염" 및 "염들"은 산 부가염을 포함한다. 이들은, 예를 들어 강한 무기산, 예컨대 광산 (예를 들어, 황산, 인산, 또는 할로젠화수소산, 예컨대 HCl 또는 HBr); 강한 유기 카르복실산, 예컨대, 비치환되거나 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알칸카르복실산 (예를 들어, 아세트산), 예컨대 포화 또는 불포화 디카르복실산 (예를 들어, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산), 예컨대 히드록시카르복실산 (예를 들어, 아스코르브산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산), 예컨대 아미노산 (예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산 또는 리신 또는 아르기닌), 또는 벤조산; 또는 유기 술폰산, 예컨대, 비치환되거나 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 (C₁-C₄) 알킬 또는 아릴술폰산 (예를 들어, 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산)을 사용하여 형성된다.
- [0078] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 2종의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록이 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)]에 보고되었으며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0079] 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 수 있는 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다.
- [0080] 용어 "전구약물"은, 대상체에게 투여 시, 대사 또는 화학적 과정에 의해 화학적 전환을 겪어 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 염을 생성하는 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 카르복시기를 함유하는 화합물은, 화합물 그 자체를 생성하기 위해 체내에서 가수분해됨으로써 전구약물로서 역할을 하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되며, 이는 가수분해가 다수의 경우에서 원칙적으로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 발생하는 이들 경우에 사용될 수 있다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 아세테이트, 피발레이트, 메틸카르보네이트, 벤조에이트 등을 생성하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여 화학식 I의 화합물을 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환된 아실화제와 반응시켜 형성된 에스테르 및 카르보네이트를 포함한다.

- [0082] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 하기에 기재된다:
- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);
 - b) *Design of Prodrugs*, Bundgaard, H. ed., Elsevier (1985);
 - c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); 및
 - d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).
- [0083]
- [0084] 상기 참고문헌은 본원에 참조로 포함된다.
- [0085] 용어 "호변이성질체"는 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 화학식 I의 화합물 및 그의 염을 지칭하며, 여기서 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되어, 결과적으로 분자의 원자 사이의 화학 결합이 재배열된다. 모든 호변이성질체 형태는, 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0086] 게다가, 화학식 I의 화합물은, 그의 제조에 후속하여, 바람직하게는 단리 및 정제되어 99 중량% 이상 양의 화학식 I 화합물 ("실질적으로 순수한" 화합물 I)을 함유한 조성물을 수득하고, 이것은 이어서 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제형화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 I의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0087] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 형태인 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 게다가, 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로, 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 제조를 위한 방법은 출발 물질로서 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 이용할 수 있다. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 생성물이 제조될 때, 그들은 통상적인 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.
- [0088] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.
- [0089] "치료 유효량"은 본 발명의 화합물의 단독량 또는 본 발명의 화합물을 당뇨병 및/또는 비만을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 다른 활성 성분과 조합한 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0090] 본원에 사용된 "치료하는 것" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 특히 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있지만, 아직 이를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우, 질환-상태가 이러한 포유동물에서 발생하는 것을 방지하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 경감시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0091] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 그렇지 않으면 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0092] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 또한 본원에서 논의된 발명의 대안적 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태가 임의의 다른 실시양태와 함께 본 발명의 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재할 수 있다.
- [0093] 특정한 형태를 특징화하기 위해 본원에 사용된 명칭, 예를 들어, "N-1"은 유사하거나 동일한 물리적 및 화학적 특징을 갖는 임의의 다른 물질에 대한 제한으로 여겨져서는 안되며, 오히려 이들 명칭이 또한 본원에 제시된 특

징화 정보에 따라 해석되어야 하는 단순한 식별자일 뿐인 것으로 이해되어야 한다.

- [0094] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 신규 물질로서, 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포피난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 유리 염기의 결정질 형태를, 특히 제약상 허용되는 형태로 제공한다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 유리 염기의 결정질 형태는 실질적으로 순수한 형태이다. 유리 염기의 결정질 형태의 바람직한 실시양태는 N-1 및 P-2 형태로서 실시예 4에 개시된다.
- [0095] 본원에 사용된 "다형체"는 결정을 형성하는 분자, 원자 및/또는 이온에 대한 동일한 화학적 조성을 갖지만 상이한 공간 배열을 갖는 결정질 형태를 지칭한다.
- [0096] 본원에 사용된 "무정형"은 결정질이 아닌 분자, 원자 및/또는 이온의 고체 형태를 지칭한다.
- [0097] 결정질 형태의 샘플은 우세한 양의 단일 결정질 형태 및 임의로 소량의 1종 이상의 다른 결정질 형태의 존재를 나타내는 실질적으로 순수한 상 균질성으로 제공될 수 있다. 샘플 내 하나 초과와 결정질 형태의 존재는 분말 X선 회절 (PXRD) 또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법 (SSNMR)과 같은 기술에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 실험적으로 측정된 PXRD 패턴을 모의 PXRD 패턴과 비교할 경우에 가외의 피크의 존재는 샘플 내 하나 초과와 결정질 형태를 나타낼 수 있다. 모의 PXRD는 단결정 X선 데이터로부터 계산될 수 있다. 문헌 [Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963)]을 참조한다.
- [0098] 바람직하게는, 실험적으로 측정된 PXRD 패턴에서 모의 PXRD 패턴에 부재하는 가외의 피크가 전체 피크 면적의 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 보다 바람직하게는 2% 미만으로 발생하는 것으로 나타내어질 때, 결정질 형태는 실질적으로 순수한 상 균질성을 갖는다. 가장 바람직한 것은 실험적으로 측정된 PXRD 패턴에서 모의 PXRD 패턴에 부재하는 가외의 피크가 전체 피크 면적의 1% 미만으로 발생하는 실질적으로 순수한 상 균질성을 갖는 결정질 형태이다.
- [0099] 결정질 형태의 제조 절차는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 결정질 형태는, 예를 들어 적합한 용매로부터의 결정화 또는 재결정화, 승화, 용융물로부터의 성장, 또 다른 상으로부터의 고체 상태 변환, 초임계 유체로부터의 결정화, 및 제트 분무를 포함한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 용매 혼합물로부터의 결정질 형태의 결정화 또는 재결정화를 위한 기술은, 예를 들어 용매의 증발, 용매 혼합물의 온도 감소, 분자 및/또는 염의 과포화 용매 혼합물의 결정 시딩, 용매 혼합물의 동결 건조, 및 용매 혼합물에 대한 역용매 (상대용매)의 첨가를 포함한다.
- [0100] 형태들은 고정된 분석 온도에서의 형태의 단결정의 단위 셀 및 강도 측정에 기초한 단결정 X선 회절을 사용하여 특징화되고 구별될 수 있다. 단위 셀 및 강도 분석의 상세한 설명은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Stout et al., Chapter 3, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., New York (1968)]에 개시되어 있다. 대안적으로, 결정질 격자 내 공간 관계에서의 원자의 고유 배열은 관찰된 분율 원자 좌표에 따라 특징화될 수 있다. 구조 분석을 위한 분율 좌표의 실험적 결정에 대해 상기 문헌 [Stout et al.]을 참조한다. 결정질 구조를 특징화하는 또 다른 수단은 분말 X선 회절 분석으로, 여기서는 실험적 또는 관찰된 회절 프로파일을 둘 다 동일한 분석 온도에서 순수한 분말 물질을 나타내는 모의 프로파일과 비교하고, 대상 형태에 대한 측정치를 일련의 2 θ 값 및 강도로 특징화한다.
- [0101] TGA에 의해 특징화되는 바와 같이 본원에 사용된 용어 "무시할 수 있는 중량 손실"은 순수한 (비-용매화된) 결정질 형태가 존재함을 나타낸다.
- [0102] 본 발명의 한 실시양태에서, 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포피난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 결정질 형태는 실질적으로 순수한 형태로 제공된다. 상기 결정질 형태는, 예를 들어 부형제, 담체, 및 다른 활성 제약 성분 또는 상이한 분자 구조의 활성 화학 물질 중 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 다른 성분을 임의로 포함할 수 있는 제약 조성물에 사용될 수 있다.
- [0103] 바람직하게는, 실험적으로 측정된 PXRD 패턴에서 모의 PXRD 패턴에 부재하는 가외의 피크가 전체 피크 면적의 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 보다 바람직하게는 2% 미만으로 발생하는 것으로 나타내어질 때, 결정질 형태는 실질적으로 순수한 상 균질성을 갖는다. 가장 바람직한 것은 실험적으로 측정된 PXRD 패턴에서 모의 PXRD 패턴에 부재하는 가외의 피크가 전체 피크 면적의 1% 미만으로 발생하는 실질적으로 순수한 상 균질성을 갖는

결정질 형태이다.

- [0104] 또 다른 실시양태에서, 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포피난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 결정질 형태로 본질적으로 이루어지는 조성물이 제공된다. 이러한 실시양태의 조성물은 조성물에서의 그의 중량을 기준으로 하여 적어도 90 중량%의 상기 형태를 포함할 수 있다.
- [0105] 반응 불순물 및/또는 가공 불순물의 존재는, 예를 들어 크로마토그래피, 핵 자기 공명 분광분석법, 질량 분광측정법 또는 적외선 분광분석법과 같은 관련 기술분야에 공지된 분석 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0106] 결정질 형태는, 예를 들어 적합한 용매로부터의 결정화 또는 재결정화, 승화, 용융물로부터의 성장, 또 다른 상으로부터의 고체 상태 변환, 초임계 유체로부터의 결정화 및 제트 분무를 포함한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 용매 혼합물로부터의 결정질 형태의 결정화 또는 재결정화를 위한 기술은, 예를 들어 용매의 증발, 용매 혼합물의 온도 감소, 분자 및/또는 염의 과포화 용매 혼합물의 결정 시딩, 용매 혼합물의 동결 건조, 및 용매 혼합물에 대한 역용매 (상대용매)의 첨가를 포함한다. 고처리량 결정화 기술을 사용하여 다형체를 포함한 결정질 형태를 제조할 수 있다.
- [0107] 다형체를 포함한 약물의 결정, 약물 결정의 제조 방법 및 특징화는 문헌 [Byrn, S.R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)]에서 논의된다.
- [0108] 용매를 사용하는 결정화 기술의 경우에, 용매 또는 용매들의 선택은 전형적으로 하나 이상의 인자, 예컨대 화합물의 용해도, 결정화 기술 및 용매의 증기압에 따라 달라진다. 용매의 조합이 사용될 수 있고; 예를 들어, 화합물을 제1 용매에 가용화시켜 용액을 제공한 후에, 용액에서 화합물의 용해도를 감소시키는 역용매를 첨가하여 결정을 형성시킬 수 있다. "역용매"는 화합물이 저용해도를 갖는 용매이다. 결정의 제조에 적합한 용매는 극성 및 비극성 용매를 포함한다.
- [0109] 결정을 제조하기 위한 하나의 방법에서, 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포피난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드를 적합한 용매에 현탁시키고/거나 교반하여 슬러리를 제공하며, 이를 가열하여 용해를 촉진시킬 수 있다. 본원에 사용된 용어 "슬러리"는 포화 유리 염기 용액을 의미하며, 이는 또한 추가량의 화합물을 함유하여 주어진 온도에서 화합물 및 용매의 불균질 혼합물을 제공할 수 있다. 이와 관련하여 적합한 용매는, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 극성 비양성자성 용매 및 극성 양성자성 용매, 및 이들 중 2종 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0110] 시드 결정을 임의의 결정화 혼합물에 첨가하여 결정화를 촉진할 수 있다. 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 시딩은 특정한 결정질 형태의 성장 제어 수단으로서 또는 결정질 생성물의 입자 크기 분포의 제어 수단으로서 사용된다. 따라서, 필요한 시드의 양의 계산은, 예를 들어 문헌 [Mullin, J.W. et al., "Programmed cooling of batch crystallizers", *Chemical Engineering Science*, 26:369-377 (1971)]에 기재된 바와 같이, 이용가능한 시드의 크기 및 평균 생성물 입자의 목적하는 크기에 따라 달라진다. 일반적으로, 작은 크기의 시드가 배치 내의 결정 성장을 효과적으로 제어하는데 요구된다. 작은 크기의 시드는 보다 큰 결정의 체에 의한 분리, 밀링 또는 마이크로화, 또는 용액의 마이크로-결정화에 의해 생성될 수 있다. 결정의 밀링 또는 마이크로화가 목적하는 결정 형태로부터의 결정화도에 임의의 변화 (즉, 무정형 또는 또 다른 다형체로의 변화)가 일어나지 않도록 주의해야 한다.
- [0111] 냉각된 혼합물을 진공 하에 여과할 수 있으며, 단리된 고체를 적합한 용매, 예컨대 차가운 재결정화 용매로 세척하고, 질소 퍼징 하에 건조시켜 목적하는 결정질 형태를 제공할 수 있다. 단리된 고체를 적합한 분광학적 또는 분석적 기술, 예컨대 SSNMR, DSC, PXRD 등으로 분석하여 생성물의 바람직한 결정질 형태의 형성을 확인할 수 있다. 생성된 결정질 형태는 전형적으로 결정화 절차에 원래 사용된 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포피난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 중량을 기준으로 하여 약 70 중량% 초과와 단리 수율의 양, 그러나 바람직하게는 90 중량% 초과와 양으로 제조된다. 필요한 경우 생성물을 공-밀링하거나 메쉬 스크린을 통해 통과시켜 생성물을 미세화할 수 있다.
- [0112] 결정질 형태는 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스포피난-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드를 제조하기 위한 최종 공정 단계의 반응 매질로부터 직접적으로 제조될 수 있다. 이는 예를 들어 최종 공정 단계에 유리 염기가 결정화될 수 있는 용매 또는 용매의 혼합물을 사용하여 달성될 수 있다. 대안적으로, 결정질 형태는 증류 또는 용매 첨가 기술에 의해 수득

될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 용매는, 알콜과 같은 양성자성 극성 용매 및 케톤과 같은 비양성자성 극성 용매를 포함한, 본원에 기재된 이들 용매 중 임의의 것을 포함한다.

[0113] 일반적 지침에 따라, 반응 혼합물을 여과하여 임의의 목적하지 않는 불순물, 무기 염 등을 제거한 후에, 반응물 또는 결정화 용매로 세척할 수 있다. 생성된 용액을 농축시켜 과량의 용매 또는 기체상 구성성분을 제거할 수 있다. 증류가 사용되는 경우, 수집된 증류물의 궁극적 양은, 예를 들어 용기 크기, 교반 성능 등을 포함한 공정 인자에 따라 달라질 수 있다. 일반적 지침에 따라, 반응 용액을 용매 교체를 수행하기 이전 원래 부피의 약 1/10로 증류시킬 수 있다. 반응물을 샘플링하고 검정하여 표준 방법 기술에 따라 반응의 정도 및 생성물의 중량%를 결정할 수 있다. 원하는 경우에, 추가의 반응 용매를 첨가하거나 제거하여 반응 농도를 최적화시킬 수 있다. 바람직하게는, 최종 농도는 슬러리가 전형적으로 생성되는 시점에서 약 50 중량%로 조정된다.

[0114] 반응 혼합물을 증류하지 않고 용매를 반응 용기에 직접적으로 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 최종 농도가 목적하는 순도, 회수 등에 따라 달라질 수 있을지라도, 용액 중 유리 염기의 최종 농도는 바람직하게는 약 4% 내지 약 7%이다. 반응 혼합물을 용매 첨가 후에 교반하고 동시에 가온시킬 수 있다. 예시로서, 반응 혼합물을 약 70℃로 가온하면서 약 1시간 동안 교반할 수 있다. 반응물을 바람직하게는 뜨거운 상태로 여과하고, 반응 용매, 첨가된 용매, 또는 그의 조합으로 세척한다. 시드 결정을 임의의 결정화 용액에 첨가하여 결정화를 개시할 수 있다.

[0115] 본원에 기재된 다양한 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 분석 기술의 사용을 통해 서로 구별가능할 수 있다. 이러한 기술은 X선 분말 회절 (PXRD)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히, 형태들은 고정된 분석 온도에서의 주어진 형태의 단결정의 단위 셀 측정에 기초한 단결정 X선 회절을 사용하여 특징화되고 구별될 수 있다. 단위 셀의 상세한 설명은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Stout et al. Chapter 3, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., New York (1968)]에 제공되어 있다. 대안적으로, 결정질 격자 내 공간 관계에서의 원자의 고유 배열은 관찰된 분율 원자 좌표에 따라 특징화될 수 있다. 결정질 구조를 특징화하는 또 다른 수단은 분말 X선 회절 분석으로, 여기서는 회절 프로파일을 순수한 분말 물질을 나타내는 모의 프로파일과 비교하며, 둘 다는 동일한 분석 온도에서 가동하고, 대상 형태에 대한 측정치를 일련의 2θ 값 (보통 4개 이상)으로 특징화한다.

[0116] 고체 상태 핵 자기 공명 (SSNMR) 분광분석법, 시차 주사 열량측정법 (DSC), 온도기록법 및 결정질 또는 무정형 형태의 육안 검사와 같은 다른 형태 특징화 수단이 사용될 수 있다. 이들 파라미터를 또한 대상 형태를 특징화하기 위해 조합하여 사용할 수도 있다.

[0117] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 X선 회절 패턴이 사용된 측정 조건에 따라 달라지는 측정 오차와 함께 얻어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 특히, 일반적으로 X선 회절 패턴에서의 강도는 사용되는 측정 조건 및 결정의 외형 또는 형태에 따라 달라질 수 있는 것으로 공지되어 있다. 상대 강도가 또한 실험 조건에 따라 달라질 수 있고, 따라서 강도의 정확한 정도는 고려되지 않아야 하는 것으로 추가로 이해되어야 한다. 추가적으로, 통상적인 X선 회절 패턴에서의 회절각의 측정 오차는 전형적으로 약 0.2° 이하, 바람직하게는 약 0.1° (이하에서 논의됨)이며, 이러한 정도의 측정 오차는 상기 언급된 회절각에 포함되는 것으로 고려되어야 한다. 결과적으로, 본 발명의 결정 형태는 본원에 개시된 첨부 도면에 도시된 X선 회절 패턴과 완전히 동일한 X선 회절 패턴을 제공하는 결정 형태에 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 첨부 도면에 개시된 것과 실질적으로 동일한 X선 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정 형태가 본 발명의 범주 내에 속한다. X선 회절 패턴의 실질적인 동일성을 확인하는 능력은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 영역 내에 있다.

[0118] 실시예

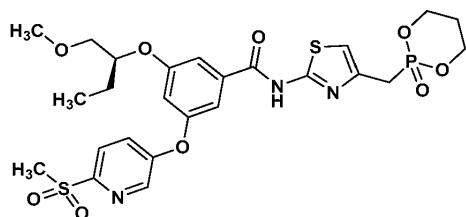
[0119] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있으며, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합화되도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 본원에 제시된 예시적인 실시예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.

[0120] 약어

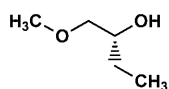
[0121] DMAP 디메틸아미노피리딘

[0122] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0123]	EDAC	3-에틸-3'-(디메틸아미노)프로필-카르보디이미드 히드로클로라이드
[0124]		(또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드)
[0125]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0126]	EtOH	에탄올
[0127]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0128]	equiv.	당량
[0129]	g	그램
[0130]	h	시간
[0131]	HOBt	히드록시벤조트리아졸
[0132]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0133]	i-Pr ₂ EtN 디	(이소프로필)에틸아민
[0134]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
[0135]	MeOH	메탄올
[0136]	min	분
[0137]	mL	밀리리터
[0138]	mmol	밀리몰
[0139]	NaHMDS	소듐 비스(트리메틸실릴)아미드
[0140]	rt	채류 시간
[0141]	THF	테트라히드로푸란
[0142]		실시예 1
[0143]		3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드



[0144]		
[0145]	중간체 1A:	(2R)-1-메톡시-2-부탄올



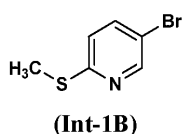
(Int-1A)

[0146]		
[0147]		-10℃에서 아르곤 하에 THF (680 mL) 중 CuI (32.4 g, 170 mmol)의 교반 현탁액에 CH ₃ MgBr의 용액 (510 mL, Et ₂ O 중 3.0 M, 1532 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 20분 동안 교반하고, -40℃로 냉각시키고, (R)-2-(메톡시메틸)옥시란 (50 g, 568 mmol)을 -40℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가

온되도록 하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -40°C 로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl (500 mL) 및 물 (500 mL)로 조심스럽게 켄칭하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 진청색 용액이 수득될 때까지 2시간 동안 교반하였다 (공기에 노출시켰다). 상을 분할하고, 유기 상을 Et_2O (500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 실리카 겔 패드를 Et_2O (200 mL)로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 1A (53.2 g, 90% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0148] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.66 (m, 1H), 3.42 (dd, $J=9.3$, 2.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (dd, $J=9.3$, 7.7 Hz, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 76.62, 71.0, 58.5, 25.7, 9.5; $[\alpha]^{21.9}_{\text{D}}$ (EtOH, 27.46 mg/mL) = $+6.41^{\circ}$; $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$ 에 대한 분석 계산치: C, 57.66%; H, 11.61%, 실측치: C, 57.78%; H, 11.19%.

[0149] 중간체 1B: 5-브로모-2-(메틸티오)피리딘

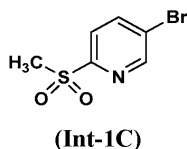


[0150]

[0151] 아르곤 하에 실온에서 DMF (1500 mL) 중 2,5-디브로모피리딘 (180 g, 760 mmol)의 교반 용액에 소듐 티오메톡시드 (55.9 g, 798 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 소듐 티오메톡시드 (19.1 g, 272.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 50°C 에서 ~ 700 mL로 농축시켰다. 잔류물을 물 (1000 mL)로 희석하고, 생성물을 Et_2O (4 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 1B (143.8 g, 92% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 (CombiScreen) ODS-A S-5 μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = $90:10:0.2$ $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 및 B = $10:90:0.2$ $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$) 85.4%, $\text{rt} = 3.14$ 분; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 204.03$;

[0152] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 150.1, 138.2, 122.6, 115.6, 13.4; $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNS}$ 에 대한 분석 계산치: C, 35.31; H, 2.96; N, 6.86; 실측치: C, 35.25%; H, 2.94%; N, 6.78%.

[0153] 중간체 1C: 5-브로모-2-(메틸술포닐)피리딘



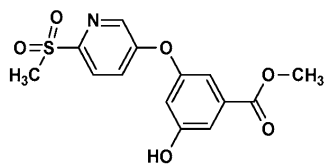
[0154]

[0155] 실온에서 물 (1200 mL) 중 중간체 1B (143 g, 701 mmol)의 교반 용액에 옥손(OXONE)[®] 모노퍼슬페이트 (1077 g, 1752 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 1C (148.5 g, 90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5 μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = $90:10:0.2$ $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 및 B = $10:90:0.2$ $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$) 98.7%, $\text{rt} = 1.75$ 분; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 237.99$;

[0156] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (dd, $J=2.2$, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, $J =$

8.1 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ 156.21, 151.1, 140.8, 125.51, 124.82, 122.4, 40.0; $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrNO}_2\text{S}$ 에 대한 분석 계산치: C, 30.52; H, 2.56; N, 5.93; 실측치: C, 30.52%; H, 2.56%; N, 5.93%.

[0157] 중간체 1D: 메틸 3-히드록시-5-[[6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일]옥시]벤조에이트



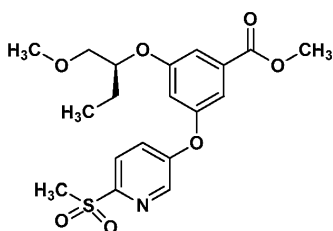
(Int-1D)

[0158]

[0159] DMF (400 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (42.7 g, 254 mmol)의 교반 용액에 중간체 1C (30 g, 127 mmol) 및 Cs_2CO_3 (53.8 g, 165 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (200 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (200 mL)으로 희석하고, 실온에서 15분 동안 교반하고, EtOAc (2 x 250 mL)로 세척하였다. 수성 상을 빙수조에서 냉각시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH=3으로 산성화시키고, EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 크로마토그래피 (SiO_2 ; 1000 g; 0% EtOAc/헥산에서 80% EtOAc/헥산의 연속식 구배)하여 중간체 1D (18.99 g, 46.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5 μ , 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4 및 B = 10:90:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4) 90.0%, r_t = 2.55분; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 324.1$;

[0160] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 158.1, 156.8, 155.4, 151.2, 140.8, 133.0, 125.2, 122.9, 114.0, 112.4, 112.0, 52.6, 40.5; $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.01; H, 4.05; N, 4.33; 실측치: C, 51.94%; H, 3.90%; N, 4.29%.

[0161] 중간체 1E: (S)-3-((1-메톡시부탄-2-일)옥시)-5-((6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)옥시)벤조산



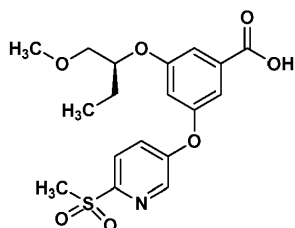
(Int-1E)

[0162]

[0163] 0°C에서 아르곤 하에 THF (200 mL) 중 중간체 1D (23.8 g, 73.6 mmol), 중간체 1A (10.81 g, 96 mmol) 및 트리페닐포스핀 (23.17 g, 88 mmol)의 교반 용액에 디-tert-부틸아조디카르복실레이트 (25.4 g, 110 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1N 수성 HCl 및 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 ; 330 g; 0% EtOAc/헥산에서 50% EtOAc/헥산의 연속식 구배)하여 중간체 1E (25.3 g, 84% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5 μ , 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4 및 B = 10:90:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4) 92%, r_t = 3.32분; 99.8% ee (SFC; 키랄팩 AD-H, 0.46 x 25 cm, 5 μ m 칼럼, 200-400 nm에서의 검출; 유량 = 3 mL/분; 등용매 70/30 CO_2 /MeOH 이동상; 100 bar 압력); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 410.1$;

[0164] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=2.2$, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.8$, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=2.2$, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (dd, $J=5.1$, 2.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 160.3, 156.6, 155.5, 151.8, 140.8, 133.1, 125.2, 122.8, 113.7, 112.8, 112.6, 79.2, 73.9, 59.3, 52.4, 40.4, 24.2, 9.5; $[\alpha]_D^{23.4}$ (EtOH, 5.73 mg/mL) = -21.75°; $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.73%; H, 5.66%; N, 3.42%; 실측치: C, 55.92%; H, 5.46%; N, 3.41%.

[0165] 중간체 1F: (S)-3-((1-메톡시부탄-2-일)옥시)-5-((6-(메틸sul포닐)피리딘-3-일)옥시)벤조산



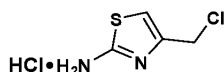
(Int-1F)

[0166]

[0167] THF (1500 mL)/ H_2O (500 mL) 중 중간체 1E (155 g, 379 mmol) 및 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27.2 g, 1136 mmol)의 교반 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 THF를 제거하고, 나머지 수용액을 Et_2O (2 x 40 mL)로 세척하고, 1N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시킨 다음, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 이 오일을 EtOAc /헥산 (4회) 및 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4회)로부터 재결정화하여 백색 고체 (100.4 g)를 수득하였다. 이들 재결정화로부터의 합한 모액을 진공 하에 농축시켜 무색 오일을 수득하였으며, 이를 EtOAc /헥산 (4회) 및 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4회)로부터 재결정화하여 추가의 백색 고체 (21.5 g)를 수득하였다. 모든 재결정화된 물질을 합하여 중간체 1F (121.9 g, 80.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5 μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 및 B = 10:90:0.2 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$) 99%, $r_t = 3.02$ 분; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 396.1$;

[0168] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=8.6$, 0.4 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.7$, 2.8 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.96 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 160.5, 156.7, 155.6, 151.6, 140.8, 132.2, 125.2, 122.9, 114.2, 113.4, 79.3, 74.0, 59.3, 40.4, 24.1, 9.6; $[\alpha]_D^{23.4}$ (CHCl_3 , 3.84 mg/mL) = -20.48°; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$ 에 대한 분석 계산치: C, 54.67%; H, 5.35%; N, 3.54%; 실측치: C, 54.44%; H, 5.30%; N, 3.49%.

[0169] 중간체 1G: 4-(클로로메틸)티아졸-2-아민 히드로클로라이드



(Int-1G)

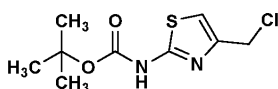
[0170]

[0171] 아세톤 (150 mL) 중 1,3-디클로로프로판-2-온 (35 g, 276 mmol)의 교반 25°C 용액에 아세톤 (800 mL) 중 티오우레아 (20.98 g, 276 mmol)의 25°C 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 차가운 아세톤으로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 중간체 1G (49.6 g, 97% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5 μ 4.6 x 50 mm 칼

럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄ 및 B = 10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 91%, rt = 0.19분; [M + H]⁺ = 148.9;

[0172] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (s, 1H), 4.73 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 170.4, 135.9, 108.3, 37.6; C₄H₆Cl₂N₂S에 대한 분석 계산치: C, 25.96%; H, 3.27%; N, 15.14%; 실측치: C, 26.2%; H, 3.46%; N, 15.22%.

[0173] 중간체 1H: tert-부틸 [4-(클로로메틸)티아졸-2-일]카르바메이트



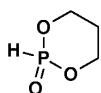
(Int-1H)

[0174]

[0175] 물 (100 mL) 및 CH₂Cl₂ (210 mL) 중 중간체 1G (50 g, 270 mmol)의 교반 0℃ 혼합물에 NaHCO₃ (45.3 g, 539 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. NaCl (21.5 g)을 첨가하여 수성 층을 포화시키고, 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (10 x 210 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 진공 하에 약 800 mL로 농축시켰다. 이 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (64 g, 293 mmol) 및 DMAP (1.65 g, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 HCl (2 x 260 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 1H (61.9 g, 97% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄ 및 B = 10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 92%, rt = 3.10분; [M + H]⁺ = 249.1;

[0176] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 161.9, 152.6, 146.6, 110.7, 83.0, 40.9, 28.2; C₉H₁₃ClN₂O₂S에 대한 분석 계산치: C, 43.46%; H, 5.27%; N, 11.26%; 실측치: C, 43.84%; H, 5.25%; N, 11.22%.

[0177] 중간체 1I: 1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥시드



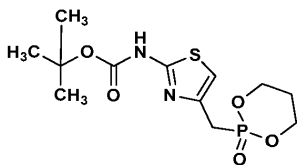
(Int-1I)

[0178]

[0179] 아르곤 하에 디에틸 포스포네이트 (555 g, 4019 mmol) 및 프로판-1,3-디올 (306 g, 4019 mmol)의 용액을 130℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용기에 단경로 증류 헤드 및 수용기를 장착하였다. 140 mm Hg의 진공을 천천히 적용하였다. 반응 혼합물을 EtOH 증류가 중지될 때까지 (~4 h) 140 mm Hg 및 130℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 100℃로 냉각되도록 하고, 50 mm Hg의 진공을 천천히 적용하고, 반응 혼합물을 증류가 중지될 때까지 (1 h) 50 mm Hg 및 100℃에서 교반하였다. 진공을 천천히 0.5 mm Hg로 감소시키고, 표제 화합물을 0.5 mm Hg 및 120-125℃에서의 증류에 의해 투명한 오일로서 분리시켰다. 이 오일을 정치하여 응고시켜 중간체 1I (443.5 g, 90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0180] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.06 (d, J=676.1 Hz, 1H), 4.20-4.37 (m, 4H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 67.2 (d, J=6.9 Hz), 26.0 (d, J=8.4 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 4.4 (d, J=668.8 Hz); C₃H₇O₃P에 대한 분석 계산치: C, 29.52%; H, 5.78%; 실측치: C, 29.37%; H, 5.78%.

[0181] 중간체 1J: tert-부틸 (4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)티아졸-2-일)카르바메이트



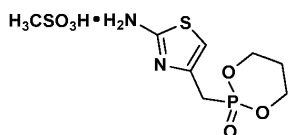
(Int-1J)

[0182]

[0183] 0℃에서 THF 중 NaHMDs의 교반 용액 (1M 용액 450 mL; 450 mmol)에 THF (65 mL) 중 중간체 1I (62.8 g, 515 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 슬러리를 0℃에서 45분 동안 교반하였다. THF (98 mL) 중 중간체 H 화합물 (32 g, 129 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 반응을 포화 수성 NH₄Cl (300 mL)로 천천히 켄칭하였다. 유기 상을 염수 (300 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 연황색 발포체로 농축시켰으며, 이를 EtOAc (200 mL)로 연화처리하고, 여과하고, EtOAc (25 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 1J (13.8 g)를 백색 고체로서 수득하였다. 합한 EtOAc 세척물을 진공 하에 농축시켜 황색 발포체를 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (SiO₂; 330 g; 0% MeOH/EtOAc에서 6% MeOH/EtOAc의 연속식 구배에 이어서 6% MeOH/CH₂Cl₂에서 20% MeOH/CH₂Cl₂의 연속식 구배)하여 백색 고체 (10.0 g)를 수득하였다. 이들 백색 고체를 합하여 중간체 1J (23.8 g, 55.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄ 및 B = 10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 98%, rt = 2.57분; [M + H]⁺ = 335.1;

[0184] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.37 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 161.2, 152.5, 140.4, 109.6, 82.5, 66.8, 29.5, 28.0, 26.0; ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 19.4; C₁₂H₁₉N₂O₅PS에 대한 분석 계산치: C, 43.11%; H, 5.72%; N, 8.37%; 실측치: C, 43.36%; H, 5.45%; N, 8.38%.

[0185] 중간체 1K: 2-((2-아미노티아졸-4-일)메틸)-1,3,2-디옥사포스피란 2-옥시드 메탄술포네이트



(Int-1K)

[0186]

[0187] 아세트니트릴 (200 mL) 중 중간체 1J (42 g, 126 mmol)의 교반 현탁액에 메탄술포산 (15.1 g, 157 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 55℃에서, tert-부틸 메틸 에테르 (200 mL)를 첨가하고; 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 차가운 1:1 아세트니트릴: tert-부틸 메틸 에테르 (50 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 40℃에서 건조시켜 중간체 1K (41 g, 98.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄ 및 B = 10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 99%, rt = 0.19분; [M + H]⁺ = 235.1;

[0188] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (s, 3H), 6.31 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 2H), 3.21 (d, J=20.1 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ: 172.4, 131.8, 106.4, 69.8, 39.6, 27.5, 25.9, 24.5; ³¹P NMR (160 MHz, DMSO-d₆) δ 15.8; C₈H₁₅N₂O₆PS₂에 대한 분석 계산치: C, 29.09%; H, 4.58%; N, 8.48%; P, 9.38%; S, 19.41%; 실측치: C, 29.44%; H, 4.79%; N, 8.48%; P,

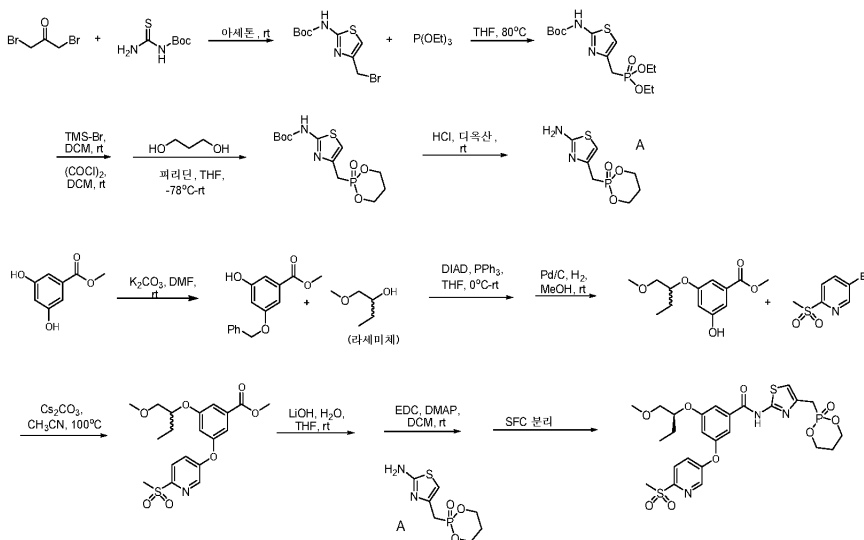
8.67%; S, 17.78%.

[0189] 실시예 1

[0190] DMF (160 mL) 중 중간체 1K (23.08 g, 73.4 mmol)의 교반 현탁액에 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (15.8 g, 122 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C로 가열하였다. 중간체 1F (24.2 g, 61.2 mmol), HOBT 수화물 (10.78 g, 70.4 mmol) 및 EDAC (16.42 g, 86 mmol)를 70°C 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 25분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (600 mL)로 희석하고, H_2O (250 mL), 포화 수성 NaHCO_3 (2 X 250 mL), 1N 수성 HCl (250 mL) 및 염수 (250 mL)로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 백색 발포체 (40 g)를 수득하였다. 백색 발포체를 EtOH (350 mL)로부터 재결정화하여 실시예 1 (34.4 g, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석용 HPLC (YMC 콤비스크린 ODS-A S-5 μ 4.6 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 4 mL/분; 0% B에서 100% B의 4분에 걸친 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.2 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 및 B = 10:90:0.2 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{H}_3\text{PO}_4$) 99.6%, r_t = 2.57분; $\geq 99.0\%$ ee (SFC; 키랄셀(Chiralcel) OJ-H, 0.46 x 25 cm, 5 μ m 칼럼, 200 nm에서의 검출; 유량 = 3 mL/분; 등용매 80/20 $\text{CO}_2/\text{MeCN}:\text{iPrOH}$ (1:1) 이동상; 150 bar 압력); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 612.2$;

[0191] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.74 (br. s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.03-4.19 (m, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.00 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 166.0, 162.2, 160.2, 158.3, 157.6, 153.3, 142.4, 142.2, 136.8, 127.2, 124.3, 113.6, 113.0, 112.8, 112.4, 80.4, 75.1, 69.3, 59.6, 40.8, 29.1, 28.1, 27.5, 25.3, 9.9; ^{31}P NMR (160 MHz, CD_3OD) δ : 21.11; $[\alpha]^{21.9}_D$ (MeCN, 4.19 mg/mL) = -18.4°; $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9\text{PS}_2$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.10%; H, 4.95%; N, 6.86%; 실측치: C, 49.09%; H, 4.96%; N, 6.87%.

[0192] 대안적으로, 실시예 1을 하기 반응식에 따라 제조하였다:



[0193]

[0194] 실시예 2

[0195] 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 나트륨 염

[0196] 중간체 2A: 소듐, 4-펜틸페놀레이트 (Int-2A)

[0197] 4-펜틸페놀 (3.604 g, 21.94 mmol)을 교반용 자석 및 아르곤 유입구가 구비된 100 mL 1구 배 형상의 플라스크 중 MeOH (10 mL) 중에 용해시켰다. MeOH (24 mL) 및 물 (6 mL)의 혼합물 중 NaOH (0.878 g, 21.94 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 반고체로 농축시

키고, 이를 진공 하에 100℃에서 밤새 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체를 석유 에테르 (40 mL) 상에서 슬러리화시키고, 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 석유 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 중간체 2A (3.9424 g, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0198] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.99 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.25 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.41 (quin, J=7.4 Hz, 2H), 1.33-1.15 (m, 4H), 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3H).

[0199] 실시예 2

[0200] 실시예 1 (11.024 g, 18.02 mmol)을 교반용 자석, 환류 응축기 및 아르곤 유입구가 구비된 250 mL 1구 플라스크 중 THF (50 mL) 중에 용해시켰다. THF (12.50 mL) 중 중간체 2A (3.36 g, 18.02 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하는 Et₂O (1000 mL)에 천천히 첨가하고, 생성된 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 Et₂O (3 x 100 mL)로 세척하고, 진공 건조시켜 실시예 2 (11.3166 g, 99% 수율)를 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[0201] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.81 (t, J=2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.39-4.19 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 8H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 3H), 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0202] 실시예 3

[0203] 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 칼륨 염

[0204] 실시예 1 (0.2 g, 0.327 mmol)을 교반용 자석 및 아르곤 유입구가 구비된 25 mL 1구 배 형상의 플라스크 중 THF (비율: 16.00, 부피: 8 mL) 중에 용해시켰다. THF (비율: 1.000, 부피: 0.5 mL) 중 칼륨 4-펜틸페놀레이트 (0.066 g, 0.327 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하는 Et₂O (100 mL)에 적가하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 Et₂O (3 x 1 mL)로 세척하고, 진공 건조시켜 실시예 3 (0.1927 g, 91% 수율)을 연황색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[0205] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60 (1 H, d, J=2.75 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.79 Hz), 7.63 (1 H, dd, J=8.79, 2.75 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.37 (1 H, s), 6.83 (1 H, br. s.), 6.46 (1 H, br. s.), 4.43-4.52 (1 H, m), 4.21-4.38 (4 H, m), 3.52 (2 H, d, J=5.50 Hz), 3.21-3.34 (8 H, m), 1.92-2.07 (1 H, m), 1.59-1.73 (3 H, m), 0.93 (3 H, t, J=7.42 Hz).

[0206] 실시예 4

[0207] 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드의 결정 형태

[0208] 3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술포닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-디옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 유리 염기의 결정 형태를 하기 기재된 바와 같이 제조하고 특장화하였다.

[0209] 형태의 특징화를 위한 절차

[0210] 단결정 데이터

[0211] 데이터는 브루커-노니우스(Bruker-Nonius) (브루커 AXS, 인크., 미국 53711 위스콘신주 이스트 체릴 파크웨이 매디슨 5465) CAD4 연속 회절계에서 수집하였다. 25개의 고-각도 반사의 실험용 회절계 세팅의 최소 제공 분석을 통해 단위 셀 파라미터를 얻었다. 강도는 θ - 2θ 가변 스캔 기술로 일정한 온도에서 Cu K α 방사선 (λ = 1.5418 Å)을 사용하여 측정하였으며, 오직 로렌츠(Lorentz)-편광 인자에 대해 보정하였다. 스캔 시간의 절반 동안 스캔의 극단에서 배경 계수를 수집하였다. 대안적으로, 단결정 데이터를 브루커 노니우스 카파 CCD 2000 시스템에서 Cu K α 방사선 (λ = 1.5418 Å)을 사용하여 수집하였다. 측정된 강도 데이터의 색인화 및 처리는 콜렉트 프로그램 스위트 (콜렉트 데이터 수집 및 처리 사용자 인터페이스: 콜렉트: 데이터 수집 소프트웨어,

알. 후프트, 노니우스 B.V.(R. Hooft, Nonius B.V.), 1998.)에서 HKL2000 소프트웨어 패키지 (Otwinowski, Z. et al. in *Macromolecular Crystallography*, Vol. 276, pp. 307-326, Carter, W.C., Jr. et al., eds., Academic, NY (1997))를 사용하여 수행하였다. 대안적으로, 단결정 데이터를 브루커-AXS APEX2 CCD 시스템에서 Cu K α 방사선 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)을 사용하여 수집하였다. 측정된 강도 데이터의 색인화 및 처리는 APEX2 소프트웨어 패키지/프로그램 스위트 (APEX2 데이터 수집 및 처리 사용자 인터페이스: APEX2 사용자 매뉴얼, v1.27; 브루커 AXS, 인크., 미국 53711 위스콘신주 이스트 체릴 파크웨이 매디슨 5465)를 사용하여 수행하였다.

[0212] 지시되는 경우에, 데이터 수집 동안 옥스포드(Oxford) 크리오 시스템 (옥스포드 크리오시스템즈 크리오스트림 냉각기: 문헌 [Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986)])의 냉각 스트림 중에서 결정을 냉각시켰다.

[0213] 구조는 직접적인 방법으로 해석하고, SDP (SDP, 구조 결정 패키지, 엔라프-노니우스(Enraf-Nonius), 11716 뉴욕주 보헤미아. SDP 소프트웨어에서 산란 인자 (f' 및 f'' 포함)는 문헌 ["International Tables for Crystallography", Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1, Kynoch Press, Birmingham, England (1974)]으로부터 입수함) 소프트웨어 패키지 (약간의 국부적 변경이 있음) 또는 결정학적 패키지 MAXUS (마쿠스(maxus) 해석 및 정밀화 소프트웨어 스위트: 맥케이, 에스. (Mackay, S.) 등, 마쿠스: 회절 데이터 또는 SHELXTL⁴로부터의 결정 구조의 해석 및 정밀화를 위한 컴퓨터 프로그램)를 사용하여 관찰된 반사에 기초하여 정밀화하였다. 유도된 원자 파라미터 (좌표 및 온도 인자)를 전체 행렬 최소-제곱을 통해 정밀화하였다. 정밀화에서 최소화된 함수는 $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ 이다. R 은 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ 로 정의되며, $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2}$ 로, 여기서 w 는 관찰된 강도의 오차에 기초한 적절한 가중 함수이다. 모든 정밀화 단계에서 차등 맵을 검사하였다. 수소가 등방성 온도 인자를 갖는 이상적인 위치에 도입되었지만, 수소 파라미터는 변경되지 않았다.

[0214] X선 분말 회절 데이터 (PXRD)

[0215] PXRD 데이터는 브루커 C2 GADDS를 사용하여 취득하였다. 방사선은 Cu K α (40 KV, 40mA)였다. 샘플-검출기 거리는 15 cm였다. 분말 샘플을 직경 1mm 이하의 밀봉된 유리 모세관에 넣고; 데이터 수집 동안 모세관을 회전시켰다. 적어도 1000초의 샘플 노출 시간으로 $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 에 대해 데이터를 수집하였다. 생성된 2차원 회절 아크를 적분하여 3 내지 35° 2θ 범위에서 스텝 크기가 0.02° 2θ 인 전통적인 1차원 PXRD 패턴을 생성하였다.

[0216] 시차 주사 열량측정 (DSC)

[0217] TA 인스트루먼트(TA INSTRUMENTS)® 모델 Q1000 또는 2920에서 DSC 실험을 수행하였다. 샘플 (약 2-6 mg)을 알루미늄 팬에서 칭량하여, 밀리그램의 백분의 일까지 정확하게 기록하고, DSC로 옮겼다. 기기를 50mL/분의 질소 가스로 퍼징하였다. 데이터는 실온 내지 300°C 사이에서 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도로 수집하였다. 흡열 피크가 아래를 향하는 플롯이 만들어졌다.

[0218] 열 중량측정 분석 (TGA)

[0219] TA 인스트루먼트® 모델 Q500 또는 2950에서 TGA 실험을 수행하였다. 샘플 (약 10 내지 30 mg)을 미리 칭량된 백금 팬에 놓았다. 샘플의 중량을 정확하게 측정하고, 기기에 의해 밀리그램의 1/1000까지 기록하였다. 노를 100 mL/분의 질소 기체로 퍼징하였다. 데이터는 실온 내지 300°C 사이에서 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도로 수집하였다.

[0220] 형태의 제조 및 분석

[0221] 형태 제조, PXRD, DSC 및 TGA 특징화

[0222] 실시예 4a, 형태 N-1: 조 실시예 1 (20.77 g)을 무수 에탄올 (매회 175 mL)로부터 2회 재결정화시켜 N-1 형태 물질 (16.0 g; 73%)을 백색 결정질 고체로서 취득하였다. 결정을 무수 에탄올 용액에서 무색 침상물로서 실시예 1으로부터 성장시켰다. 형태 N-1은 다른 사건이 일어날 수 있는 보다 높은 온도에서, 전형적으로 약 166°C 에서 흡열 반응이 발생하는 DSC 온도기록도를 특징으로 하였다. 형태 N-1은 단결정 구조 데이터에서 생성된 모의 패턴과 일치하는 PXRD 패턴을 특징으로 하였다. 또한 형태 N-1은 단결정 구조에 따라 약 275°C 까지 무시할 수 있는 중량 손실을 갖는 TGA 곡선을 특징으로 하였다.

[0223] 실시예 4a는 실질적으로 하기와 동등한 단위 셀 파라미터를 특징으로 한다:

[0224] 셀 치수:

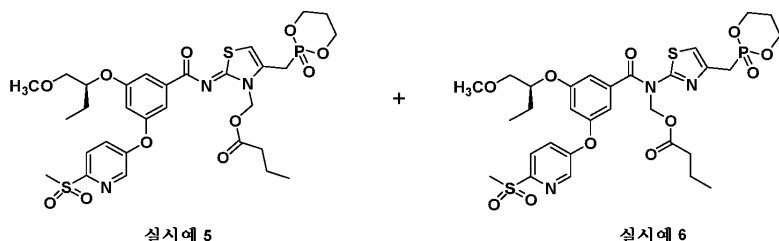
[0225] $a = 8.0531(2)$

- [0226] $b = 13.5078(3)$
- [0227] $c = 13.7063(3)$
- [0228] $a = 73.091(1)$
- [0229] $\beta = 88.186(1)$
- [0230] $\gamma = 89.881(1)$
- [0231] 공간군: P1
- [0232] 분자/비대칭 단위 (Z'): 2
- [0233] 밀도, 계산치 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$: 1.425.
- [0234] 대안적으로, 실시예 4a를 하기와 같이 제조하였다:
- [0235] 디클로로메탄 (28 L, 11 vol)에 이어서 조 실시예 1 (2.53 kg, 1.0 당량)을 주위 온도에서 30 L 반응기에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하여 용해에 영향을 미친 다음, 산화알루미늄 (2.82 kg, 6.7 당량)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 3 kg 셀라이트 층을 통해 여과한 다음, 셀라이트 층을 디클로로메탄 (30.4 L, 12 vol)으로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음, 폴리싱 여과된 에탄올 (6 L)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 감소된 온도 (55°C 미만) 하에 농축시켜 농축 혼합물 (7 L, 3Vol)을 수득하였다. 폴리싱 여과된 에탄올 (30 L, 12 vol)을 농축 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C 내지 65°C로 가열하였다. 소정 온도가 되면, 실시예 4a (12.5 g)의 시드 결정을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 60 내지 65°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 기간의 종결 시점에, 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 여기서 이를 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 원심분리 하에 여과하고, 에탄올 (5 L)로 세척한 다음, 1시간 동안 스핀 건조시켰다. 이 기간의 종결 시점에, 생성된 물질을 진공 하에 65°C에서 6시간 동안 건조시켜 실시예 4a (2.27 kg)를 수득하였다.
- [0236] 실시예 4a를 또한 하기와 같이 제조하였다:
- [0237] 조 실시예 1 (50 mg)을 75°C에서 무수 EtOH (15 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 용액을 20°C로 냉각시키고, 여기서 이를 1시간 이상 및 4시간 이하의 기간 동안 유지시켜 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0238] 조 실시예 1 (50 mg)을 90°C에서 n-부탄올 (15 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 용액을 20°C로 냉각시키고, 여기서 이를 1시간 이상 및 4시간 이하의 기간 동안 유지시켜 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0239] 조 실시예 1 (50 mg)을 80°C에서 이소-부탄올 (15 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 용액을 20°C로 냉각시키고, 여기서 이를 1시간 이상 및 4시간 이하의 기간 동안 유지시켜 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0240] 조 실시예 1 (50 mg)을 80°C에서 tert-부탄올 (15 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 용액을 30°C로 냉각시키고, 여기서 이를 1시간 이상 및 4시간 이하의 기간 동안 유지시켜 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0241] 조 실시예 1 (50 mg)을 20°C에서 디메틸 술폭시드 (4 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 물 (9.5 vol-당량)을 30분 이상 및 1시간 이하의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 20°C에서 12시간 이상 동안 교반하여 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0242] 조 실시예 1 (50 mg)을 20°C에서 디메틸 포름아미드 (4 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 물 (20 vol-당량)을 30분 이상 및 1시간 이하의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 20°C에서 12시간 이상 동안 교반하여 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0243] 조 실시예 1 (50 mg)을 50°C에서 아세톤 (30 vol-당량) 중에 용해시켰다. 용해가 완결된 후, 물 (15 vol-당량)을 30분 이상 및 1시간 이하의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 20 vol-당량 이상 및 30 vol-당량 이하로 농축시켰다. 소정 농도가 되면, 열을 제거하고, 혼합물을 12시간 이상 동안 20°C로 냉각되도록 하여 실시예 4a를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0244] 실시예 4b, 푸마르산 공결정, 형태 P-2: 실시예 4a를 20℃에서 MeOH (20 L/kg) 중에 용해시킨 다음, 용매를 증류에 의해 진공 하에 밤새 제거하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물에 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물 (20 L/kg, 1:2 v:v의 비율)을 첨가하여 슬러리를 수득하였다. 생성된 슬러리를 50℃로 가열하였으며, 여기서 이를 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 그 후, 슬러리를 25℃로 냉각시키고, 여기서 이를 3시간 동안 교반하였다. 이 기간의 종결 시점에, 생성된 고체를 원심분리에 의해 단리시켜 실시예 4b를 (1:1) 푸마르산 염으로서 수득하였다.

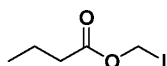
[0245] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.75-1.56 (m, 4H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H). 형태 P-2를 PXRD 패턴에 의해 특징화하였다.

[0246] 실시예 5 및 6



[0247]

[0248] 중간체 5A - 아이오도메틸 부티레이트



[0249]

[0250] 100 mL 1구 둥근 바닥 플라스크 (아르곤 하에 있으며 알루미늄 호일에 의해 광으로부터 차단됨) 중 아세톤 (50 mL) 중 클로로메틸 부티레이트 (0.25 g, 1.83 mmol)의 용액에 NaI (0.549 g, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 여과하였고; 필터 케이크를 아세톤 (5 mL)으로 세척하고, 합한 여과물을 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이를 Et₂O (10 mL)로 연화처리하고, 여과하였다. 나머지 물질을 진공 하에 농축시켜 중간체 5A (0.291 g, 70% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0251] 실시예 5 및 6:

[0252] 아르곤 하에 DMF (5 mL) 중 실시예 1 (0.2 g, 0.327 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (0.266 g, 0.817 mmol; 진공 하에 가열하면서 건조됨) 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (0.333 g, 1.64 mmol)를 연속적으로 첨가하고, 이어서 DMF (1 mL) 중 중간체 5A (0.112 g, 0.490 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응을 분석용 HPLC 및 LC/MS에 의해 완결된 것으로 결정하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였고; 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 물질을 CH₃CN (2 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC [루나(Luna)-5 μ C-18(2) 100A - 30 x 250 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 40 mL/분; 25분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 5분 유지 시간, 여기서 A = 90:10 H₂O:MeCN 및 B = 10:90 H₂O:MeCN]에 의해 정제하였다. 보다 빠른 용리 생성물 1 (체류 시간 19.1분)을 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 또한, 보다 천천히 용리하는 생성물 2 (체류 시간 19.6분)를 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 보다 빠른 용리 생성물 1 (불순함)을 CH₃CN (2 mL)에 용해시키고, 정제용 HPLC [루나-5 μ C-18(2) 100A - 30 x 250 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 40 mL/분; 25분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 5분 유지 시간, 여기서 A = 90:10 H₂O:MeCN 및 B = 10:90 H₂O:MeCN]에 의해 추가로 정제하여 실시예 6 (19 mg; 8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석용 HPLC [루나-5 μ C-18(2) 100A - 2.0 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 0.8 mL/분; 4분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.1

H₂O:MeCN: CF₃CO₂H 및 B = 10:90:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H] 체류 시간 = 3.60분, 100% 순도; [M+H]⁺ = 712.2;

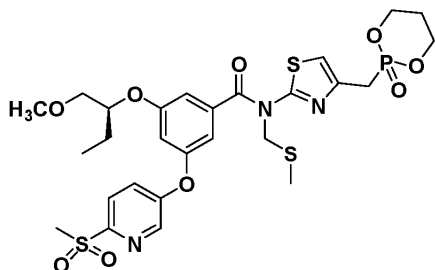
[0253] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.41 (d, J=20.3 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.29 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0254] 보다 천천히 용리하는 분획 2 (불순함)를 CH₃CN (2 mL) 중에 용해시키고, 이 물질을 정제용 HPLC [루나-5 μ C-18(2) 100A - 30 x 250 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 40 mL/분; 30분에 걸친 40% B에서 70% B의 연속식 구배 + 100% B에서 5분 유지 시간, 여기서 A = 90:10 H₂O:MeCN 및 B = 10:90 H₂O:MeCN]에 의해 추가로 정제하여 실시예 5 (119 mg, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 분석용 HPLC [루나-5 μ C-18(2) 100A - 2.0 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 0.8 mL/분; 4분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H 및 B = 10:90:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H] 체류 시간 = 3.70분, 98.8% 순도; [M+H]⁺ = 712.2;

[0255] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.51 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0256] 대안적으로, 실시예 6을 하기 절차에 따라 제조하였다:

[0257] 중간체 6A



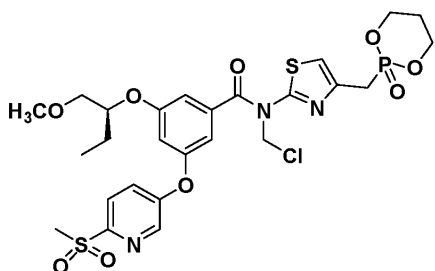
[0258]

[0259] 교반용 자석이 구비된 48 mL 유리 밀봉된 튜브 중 CH₂Cl₂ (15 mL) 중 실시예 1 (1.5 g, 2.452 mmol)의 용액에 포스파젠 염기 P1-t-Bu-트리스(테트라메틸렌) (1.532 g, 4.90 mmol) 및 (클로로메틸)(메틸)술폰 (0.284 g, 2.94 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응관을 Ar로 플러싱하고, 캡핑하고, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였으며, 이를 최소량의 CH₂Cl₂에 용해시키고, 크로마토그래피 (120 g SiO₂; 35분에 걸친 헥산 중 0-100% EtOAc에 이어서 35분에 걸친 CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH의 구배)하여 중간체 6A (1.029 g, 62% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다. 분석용 HPLC [루나-5 μ C-18(2) 100A - 2.0 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 0.8 mL/분; 4분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H 및 B = 10:90:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H] 체류 시간 = 3.403분, [M+H]⁺ = 671.9,

[0260] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.57 - 4.43 (m, 3H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 3H), 0.98

(t, J = 7.4 Hz, 4H).

[0261] 중간체 6B



[0262]

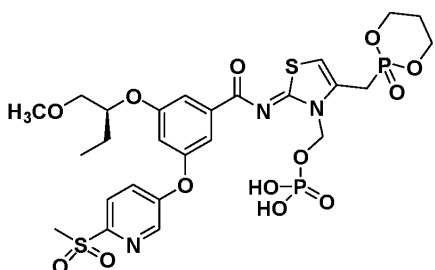
[0263] Ar 하에 CH_2Cl_2 (12.5 mL) 중 중간체 6A (0.400 g, 0.595 mmol)의 용액에 트리에틸아민 히드로클로라이드 (0.246 g, 1.79 mmol)를 첨가하고, 이어서 술폰릴 클로라이드 (0.595 mL, 0.595 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 Ar 하에 90분 동안 교반한 후, 분석용 HPLC 및 LC/MS에 따라 반응은 완결되었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 6B (393 mg; 0.595 mmol; 100% 조 수율)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다. 분석용 HPLC [루나-5 μ C-18(2) 100A - 2.0 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 0.8 mL/분; 4분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 및 B = 10:90:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$]; 체류 시간 = 3.335분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656$ (메탄올 부가물).

[0264] 실시예 6

[0265] Ar 하에 MeCN (10 mL) 중 중간체 6B (0.393 g, 0.595 mmol)의 용액에 부티르산 (0.163 mL, 1.79 mmol) 및 K_2CO_3 (0.329 g, 2.38 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반한 후, 분석용 HPLC 및 LC/MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였고; 나머지 고체를 MeCN (2 mL)으로 세척하고, 합한 여과물을 진공 하에 부피로 ~2 mL로 농축시켰다. 이 조 물질을 정제용 HPLC [펜 루나 약시아 -5 μ C-18 - 30 x 100 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 40 mL/분; 20분에 걸친 10% B에서 75% B의 연속식 구배 + 100% B에서 2분 유지 시간, 여기서 A = 90:10 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 및 B = 10:90 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$]에 의해 2회 정제하여 실시예 6 (277 mg, 64% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석용 HPLC (선파이어 C18 3.5 μ M, 3.0 X 150 mm 칼럼, 220 및 254 nm에서의 검출; 유량 = 1 mL/분; 12분에 걸친 10% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 3분 유지 시간, 여기서 A = 95:5:0.05 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 및 B = 5:95:0.05 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$); 체류 시간 = 9.62분; 순도 = 98%; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 712.0$,

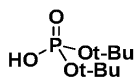
[0266] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.41 (d, J = 20.3 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0267] 실시예 7



[0268]

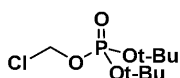
[0269] 중간체 7A



[0270]

[0271] 진한 HCl (2.89 mL, 34.6 mmol)을 0℃에서 물 (10 mL) 중 칼륨 디-tert-부틸 포스페이트 (8.6 g, 34.6 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 소량의 빙수 (~ 5 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 7A (7.1 g, 33.8 mmol, 98% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0272] 중간체 7B

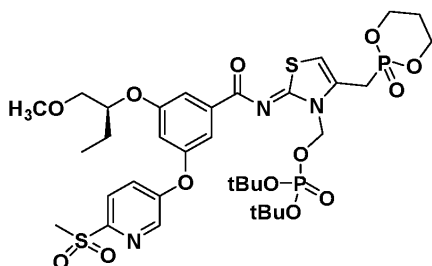


[0273]

[0274] 물 및 CH₂Cl₂ (각각 50 mL) 중 중간체 7A (2.9 g, 13.8 mmol), Bu₄NHSO₄ (0.468 g, 1.38 mmol) 및 NaHCO₃ (9.27 g, 110 mmol)의 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 클로로메틸 클로로술페이트 (2.09 mL, 20.7 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (24 g SiO₂; EtOAc/헥산 (0%에서 30%, 15 분에 걸쳐)의 연속식 구배)하여 중간체 7B (2.1 g, 8.12 mmol, 59% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0275] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.49 (s, 18H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -11.94 (s).

[0276] 중간체 7C



[0277]

[0278] Ar 하에 DMF (7.5 mL) 중 실시예 1 (250 mg, 0.409 mmol)의 용액에 중간체 7B (254 mg, 0.981 mmol), Bu₄NI (53 mg, 0.143 mmol) 및 Cs₂CO₃ (333 mg, 1.02 mmol)을 연속적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 교반한 후, 분석용 HPLC 및 LC/MS에 따라 반응은 완결되었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 나머지 고체를 CH₂Cl₂ (25 mL)로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였으며, 이를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC [루나-5μ C-18(2) 30 x 250 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 20 mL/분; 30분에 걸친 40% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 7분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:CF₃CO₂H 및 B = 10:90:0.1 H₂O:MeOH:CF₃CO₂H]에 의해 정제하여 중간체 7C (0.1768 g, 51.9% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다. 분석용 HPLC [루나-5μ C-18(2) 100A - 2.0 x 50 mm 칼럼, 220 nm에서의 검출; 유량 = 0.8 mL/분; 4분에 걸친 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 1분 유지 시간, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H 및 B = 10:90:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H]; 체류 시간 = 3.78분, [M+H]⁺ = 834.3,

[0279] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 18H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

3.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (M, 2H), 1.29 (d, J = 6.33 Hz, 6H), 0.99 (t, J = 7.43 Hz, 3H). ^{31}P NMR (202.45 MHz, CDCl_3) δ : 18.66.

[0289] 실시예 9:

[0290] 분석용 HPLC (선파이어 C18 3.5 μM , 3.0X150 mm 칼럼, 220 및 254 nm에서의 검출; 유량 = 1 mL/분; 15분에 걸친 10% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 3분 유지 시간, 여기서 A = 95:5:0.05 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 및 B = 5:95:0.05 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$); 체류 시간 = 9.35분; 분석 순도 = 98.5%; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 728.3$.

[0291] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 2.75, 8.79 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.56 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 4.49-4.58 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.50 (d, J = 20.34 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.74 (M, 2H), 1.24 (d, J = 6.05 Hz, 6H), 0.97 (t, J = 7.15 Hz, 3H).

[0292] 글루코키나제 활성화에 대한 분석

[0293] 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 글루코키나제를 활성화한다. 글루코키나제를 활성화하는 것에 있어 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염을 시험하는 데 사용될 수 있는 검정은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예컨대 미국 특허 번호 6,320,050, 6,384,200 및 6,610,846 및 WO 004/052869 및 문헌 [Castellano, A.L. et al., "Glucokinase activating ureas", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 15:1501-1504 (2005), 및 Grimsby, J., et al., "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", *Science*, 301:370-373 (2003)]에 개시되어 있다.

[0294] 일반적으로, 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 100 μM , 바람직하게는 10 μM , 보다 바람직하게는 1 μM 과 등가이거나 또는 그보다 강력한 농도에서 글루코키나제의 활성을 증진시키는 것으로 확인되었고, 이로써 본 발명의 화합물은 특히 효과적인 글루코키나제 활성 증진제인 것으로 입증되었다. EC_{50} (완전 활성화의 50%에 도달하는 농도) 및/또는 배경값 초과 최대 퍼센트 활성화로서 효능을 계산 및 표현할 수 있고, 이는 상기 기재된 검정 시스템을 사용하여 측정된 활성을 지칭한다.

[0295] 검정 및 생물학적 데이터

[0296] 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 전구약물, 부분입체이성질체 또는 염은 하기 검정에서 시험되었고, 글루코키나제의 활성화제인 것으로 밝혀졌다.

[0297] 글루코키나제 탠덤 효소적 검정

[0298] 인간 글루코키나제 (GK)의 효소적 활성을 이산 시간 주기 동안 GK, ATP, 및 글루코스를 인큐베이션하고 이어서 EDTA (에틸렌디아민 테트라-아세트산)로 켄칭함으로써 측정하였다. 그 다음, 생성물 글루코스-6-포스페이트 (G6P)의 상대량을 G6P 데히드로게나제를 사용하고 405 nm의 파장에서 티오NAD (티오-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)에서 티오NADH (티오-히드로니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)로의 전환을 측정하는 검출 검정을 구동함으로써 측정하였다. 이러한 "커플링되지 않은" 효소적 반응을 GK "탠덤" 검정으로서 표시한다. 화합물에 의한 GK의 활성화는 본 검정을 사용하여 평가할 수 있다. 이어서, 하기 기재된 GK 탠덤 검정 프로토콜을 글루코스 5 및 12 mM에서 0 내지 100 μM 의 활성화제 화합물 농도의 범위를 사용하여 수행하였다. 인간 전장 글루코키나제 (GK, 15 nM)를 투명한 바닥을 갖는 384 웰 흑색 마이크로타이터 플레이트에서 5 또는 12 mM 글루코스와 인큐베이션하였다. GK 반응을 개시하기 위해, 마그네슘-ATP (3 mM 최종 농도)를 완충제 (1 mM 디티오프레이트 및 5% DMSO를 함유하는 25 mM HEPES 완충제, pH 7.1의 최종 완충제 조건) 중 GK에 첨가하였다. 전체 반응 부피는 20 μL 였다. 반응을 10분 동안 진행되도록 하였고, 이어서 5 μL EDTA로 켄칭하였다 (45 mM 최종). 이어서, 검출 반응의 성분, 티오NAD 및 G6PDH (글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제) (각각 650 μM 및 3.33 단위의 최종 농도)를 25 μL 의 부피로 (50 μL 의 총 부피를 제공하도록) 함께 첨가하였다. 흡광도 측정은 스펙트라마क्स(SPECTRAMAX)® 플러스 384 흡광도 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices)) 상에서 405 nm에서 수행하였다. 흡광도를 판독하고, 배경 글루코스-6-포스페이트 수준을 제한 후, 활성화를 대조군 활성의 백분율로 계산하였다. 대조군 활성은 비히클 (DMSO)의 존재 하에 GK를 사용하여, 배경 글루코스-6-포스페

이트를 제하고 결정하였다. 배경 글루코스-6-포스페이트는 ATP에 의한 반응 개시 전에 GK를 EDTA로 사전-켄칭 함으로써 결정하였다.

[0299] 인간 GK의 발현 및 정제

[0300] 무크티아르(Mookhtiar) 등 (1)에 의해 기재된 바와 같이, 전장 인간 간 GK (태그부착되지 않음)를 25℃에서 BL21 STAR (DE3)pLysS 세포 (인비트로젠(Invitrogen))에서 발현하였다. 약간의 변형과 함께 본질적으로 랑쥐 (Lange) (2)에 의해 기재된 바와 같이, 단백질을 정제하였다. 간략하게, 세포 펠릿을 동결 및 해동의 3개 라운드를 통해 용해시키고, 정제를 위해 15,000 g에서 원심분리하고, 40-65% (NH₄)₂SO₄로 침전시켰다. 생성된 펠릿을 완충제에 재현탁하고, 투석하고, Q-세파로스(Q-SEPHAROSE)® (시그마(Sigma)) 칼럼에 직접적으로 적용한 후, 선형 100-600 mM KCl 구배로 용리하였다. GK 함유 분획을 풀링하고, 25 mM Hepes pH 7.2/1 mM MgCl₂/1 mM EDTA/0.1 M KCl/1 mM DTT에 대해 밤새 투석하고, 이어서 10% 글리세롤이 첨가된 동일한 완충제로 다시 투석하였다.

[0301] 참고문헌

1. Mookhtiar, K.A. et al., "Heterologous expression and characterization of rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45:1670-1677 (1996).

2. Lange, A.J. et al., "Expression and site-directed mutagenesis of hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277:159-163 (1991).

[0302]

[0303] 비교 화합물에 대해서는 하기 표 1 데이터를 참조한다 (WO 2008/005964 A1, 미국 7,432,287 및 미국 7,977,367 참조). 비교 데이터는 본 발명의 화합물의 1) 수용해도, 2) 인간 간 마이크로솜에서의 대사 안정성; 3) 시토크롬 P450 효소 억제의 감소 및/또는 4) 인간 글루코키나제의 억제에서의 예기치 못한 유의한 개선을 보여준다.

[0304] 표 1

비교 시험관내 데이터

	실시예 37 WO 2008/005964 A1	실시예 54 WO 2008/005964 A1	실시예 83 WO 2008/005964 A1	실시예 137 WO 2008/005964 A1	실시예 169 WO 2008/005964 A1	실시예 117 US 7432287	실시예 48 US 7977367	실시예 1 본 출원
인간	135	79	170	156	149	134	337	95
클루코키나제 IC ₅₀ (nM)								
인간	38	49	54	21	54	64	348	36
클루코키나제 EC ₅₀ (nM)								
인간	204%	176%	170%	169%	187%	183%	255%	194%
클루코키나제 Y _{max} (최대 활성화)								
마우스	47	75	76	24	58	48	356	37
클루코키나제 EC ₅₀ (nM)								
마우스	209%	206%	186%	202%	191%	176%	245	194%
클루코키나제 Y _{max} (최대 활성화)								
CYP450 1A2 IC ₅₀ (μM)	>40	>40	>40	>40	>40	>6.7	20	>40
CYP450 2C8	---	---	---	---	20	>6.7	17.6	24.6

[0305]

[0306]

	실시예 37 WO 2008/005964 A1	실시예 54 WO 2008/005964 A1	실시예 83 WO 2008/005964 A1	실시예 137 WO 2008/005964 A1	실시예 169 WO 2008/005964 A1	실시예 117 US 743287	실시예 48 US 7977367	실시예 1 본 출원
IC ₅₀ (μM)								
CYP450 2C9	6.1	8.5	11	1.0	4.02	>6.7	20	26.8
IC ₅₀ (μM)								
CYP450 2C19	29.5	32.5	>40	0.6	14.6	>20.0	20	>40
IC ₅₀ (μM)								
CYP450 2D6	>40	>40	>40	>40	>40	>6.7	20	>40
IC ₅₀ (μM)								
CYP450 3A4	27.8	>40	>40	>40	>40	>6.7	20	>40
IC ₅₀ (μM)								
대사 안정성 인간 간 마이크로솜 (0.5 μM)	4%	54%	80%	26%	70%	100%	96%	80%
대사 안정성 마우스 (0.5 μM)	72%	90%	96%	64%	86%	100%	92%	92%
수용해도 (μg/mL)	16	9	65	---	4	730	---	74

[0307]

[0308]

[0309]

생체내 연구: 경구 글루코스 내성 검사 (OGTT)

경구 글루코스 내성 검사를 실험 전 26주 동안 고지방 식이 (지방 60% kcal)를 급여한 수컷 DIO (식이-유발 비만) C57BL/6J 마우스에 대해 수행하였다. 마우스를 실험에 사용하기 전에 밤새 단식시켰다. 시험 화합물 또는 비히클 (둘 중 하나: 1) 40% PEG 400 + 10% 크레모포어(Cremophore) + 50% 물, 또는 2) 10% 디메틸 아세트아미드 + 10% 에탄올 + 10% 크레모포어 + 70% 물)을 경구로 제공하고 60분 후에 2 g/kg 체중의 용량으로 글루코스 용액을 경구 투여하였다 (경구 글루코스 내성 검사; OGTT). 혈액 글루코스 수준을 글루코스 투여 전 및 후에 (2시간의 시간 경과) 상이한 시점에서 취해진 꼬리-채혈 샘플로부터 측정하였다. 혈액 글루코스의 시간 곡선을 생성하였고, 0-120분의 기준선 곡선-하-면적으로부터의 변화 (ΔAUC)를 계산하였다 (글루코스 투여 시간이 제0 시점임).

[0310]

비교 화합물에 대해서는 하기 표 2 데이터를 참조한다 (WO 2008/005964 A1 및 WO 2009/041475 A1 참조). 비교 데이터는 상기 기재된 바와 같은 DIO 마우스에서의 OGTT 시험에서 글루코스 AUC 수준의 예기치 못한 감소를 보여준다.

표 2

비교 생체내 데이터

C57/Bl6j 마우스	실시예 37 WO 2008/005964 A1	실시예 54 WO 2008/005964 A1	실시예 83 WO 2008/005964 A1	실시예 137 WO 2008/005964 A1	실시예 169 WO 2008/005964 A1	실시예 117 US 7432287	실시예 48 US 7977367	실시예 48 US 7977367	실시예 1 본 출원
용량	10 mg/kg = 16 µmol/kg	10 mg/kg = 17 µmol/kg	10 µmol/kg	30 µmol/kg	10 µmol/kg	10 µmol/kg	10 µmol/kg	30 µmol/kg	10 µmol/kg
글루코스 강하 (30 분)	ND	ND	ND	ND	유의한 강하 없음	유의한 강하 없음	유의한 강하 없음	유의한 강하 없음	유의한 강하
글루코스 강하 (60 분)	ND	ND	ND	ND	유의한 강하 없음	유의한 강하	유의한 강하	유의한 강하	유의한 강하
글루코스 강하 (120 분)	ND	ND	ND	ND	유의한 강하 없음	유의한 강하 없음	유의한 강하 없음	유의한 강하 없음	유의한 강하
글루코스 강하 (AUC) (120 분)	-77% (통계적으로 유의함) P<0.001	-50% (통계적으로 유의함) P<0.001	-39% (통계적으로 유의함) P<0.001	-48% (통계적으로 유의하지 않음)	-8% (통계적으로 유의하지 않음)	-67% (통계적으로 유의함) P<0.001	-20% (통계적으로 유의하지 않음)	-43% (통계적으로 유의함) P<0.001	-47% (통계적으로 유의함) P<0.001
인슐린 증가	10 mpk에서 유의한 증가 없음; 30 mpk에서 유의한 증가	10 또는 30 mg/kg에서 유의한 증가 없음	10 또는 30 µmol/kg에서 유의한 증가 없음	30 µmol/kg에서 유의한 증가 없음	10 µmol/kg에서 유의한 증가 없음	용량 ≥3 µmol/kg에서 유의한 증가	300 µmol/kg까지 유의한 증가 없음	300 µmol/kg까지 유의한 증가 없음	300 µmol/kg까지 유의한 증가 없음

생체내 연구: 약동학적 연구

약동학적 (PK) 스크리닝 연구를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 수행하였다. 예를 들어, 연구 화합물을 PEG400/크렘포르 EL(Cremphor EL)/물 (40/10/50) 비히클 중 용액으로서 10 mg/kg으로 수컷 C57 블랙6j(Black6j) (C57B16J) 마우스 (시점당 N=3)에 경구로 투여하였다. 마우스를 PK 연구 전에 밤새 단식시켰다. 혈액 샘플을 심장 채혈에 의해 투여 0.5, 1, 2 및 4시간 후에 취했다. 혈액 샘플 (~0.2mL)에 K₂EDTA를 첨가하고, 4°C에서 원심분리하여 (1500-2000 x g) 혈장을 수득하였다. 간 샘플 (N=3)을 투여 1시간 후에 수집하였다. 간 조직을 3 부피의 물로 균질화하여 균일한 균질물을 형성하였다. 혈장 및 간 샘플 둘 다를, 그들을 LC/MS/MS로 분석하기 전에 -20°C에서 저장하였다. 혈장 AUC를 선형 및 로그 사다리꼴 합을 사용하여 계산하였다. 간-대-혈장 (L/P) 비는, 간에서의 총 농도를 각각의 마우스에 대한 혈장 농도로 나눔으로써 계산하였다.

3마리의 마우스로부터의 L/P 비의 평균을 표준 편차와 함께 보고하였다.

[0316] 비교 화합물에 대해서는 하기 표 3 데이터를 참조한다 (WO 2008/005964 A1 및 WO 2009/041475 A1 참조). 비교 데이터는 본 발명의 화합물의 예기치 못한 유의한 간 선택성을 보여준다.

[0317] 표 3

[0318] 비교예 PK 데이터

C57/Bl6 마우스	실시에 37 WO 2008/005964 A1	실시에 54 WO 2008/005964 A1	실시에 83 WO 2008/005964 A1	실시에 137 WO 2008/005964 A1	실시에 169 WO 2008/005964 A1	실시에 117 US 7432287	실시에 48 US 7977367	실시에 1 본 출원
용량	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
혈장 (0.5 hr)	6845 ± 2596 nM	435 ± 100 nM	1261 ± 375 nM	1876 ± 302 nM	118 ± 29 nM	23193 ± 13418 nM	7285 ± 856 nM	604 ± 234 nM
혈장 (1 hr)	17162 ± 8590 nM	571 ± 18 nM	1140 ± 331 nM	1542 ± 544 nM	115 ± 11 nM	20062 ± 4027 nM	10115 ± 1085 nM	631 ± 286 nM
혈장 (2 hr)	7822 ± 2008 nM	467 ± 49 nM	311 ± 217 nM	754 ± 210 nM	95 ± 10 nM	7031 ± 1179 nM	13120 ± 6756 nM	398 ± 193 nM
혈장 (4 hr)	2485 ± 1360 nM	485 ± 290 nM	302 ± 266 nM	214 ± 107 nM	48 ± 18 nM	1699 ± 28 nM	6712 ± 2591 nM	193 ± 133 nM
혈장 AUC (4 hr)	12144 nM.hr (24 hr)	4210 nM.hr	2166 nM.hr	3280 nM.hr	330 nM.hr	36530 nM.hr	36910 nM.hr	1532 nM.hr
간 (1 hr)	38570 ± 11946 nM	9680 ± 351 nM	3325 ± 500 nM (4 hr)	51339 ± 8802 nM	1608 ± 345 nM	22242 ± 6183 nM	19816 ± 7328 nM	21626 ± 1359 nM
간/혈장 비	2.2	16.9	16.2	36.8	13.9	1.1	1.9	39

[0319]

[0320] 추가의 PK 연구를 위해, 전구약물 실시예 화합물을 10 mg/kg의 용액 (40% PEG400 + 10% 크레모포어 + 50% 물) 으로서 래트에 투여하고 (마우스 PK 연구에 대해 상기 기재된 바와 같은 일반적 절차를 수행하였음), 혈액 샘플 을 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8시간 후에 취했다. 본 발명의 전구약물 화합물에 대해서는 하기 표 4 데이 터를 참조한다. 데이터는 본 발명의 화합물의 예기치 못한 유의한 간 선택성을 보여준다.

[0321] 표 4

[0322] PK 데이터

스프로그/돌리 래트	실시에 1	실시에 6	실시에 8
용량	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
혈장 (0.25 hr)	251 ± 269 nM	573 ± 134 nM	419 ± 15 nM
혈장 (0.5 hr)	233 ± 72 nM	764 ± 137 nM	650 ± 174 nM
혈장 (1 hr)	429 ± 58 nM	1068 ± 341 nM	824 ± 165 nM
혈장 (2 hr)	180 ± 15 nM	353 ± 193 nM	202 ± 52 nM
혈장 (4 hr)	54 ± 15 nM	47 ± 18 nM	35 ± 4 nM
혈장 (6 hr)	10 ± 6 nM	5 ± 2 nM	6 ± 1 nM
혈장 (8 hr)	7 ± 3 nM	4 ± 1 nM	10 nM
혈장 AUC (0-8 hr)	815 ± 68 nM*h	1686 ± 433 nM*h	1211 ± 80 nM*h

[0323]

[0324] 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 화합물과 비교하여 유익한 약리학적 특징, 예컨대, 간 선택성, 보다 낮은 투여량 수준에서의 개선된 글루코스 감소, 개선된 용해도 및 감소된 시토크롬 P450 효소 억제 또는 유도의 조합을 갖는다는 것을 발견하였다. 표 1, 2, 3 및 4를 참조한다. 예를 들어, 본 발명의 실시예 1 및 WO 2008/005964 A1의 실시예 169를 참조한다. 본 발명의 실시예 1은 1) 인간 GK에서 36 nM의 EC₅₀, 2) 26.8 μM의 CYP450 2C9 IC₅₀, 3) 74 μg/mL의 수용해도, 4) 10 μmol/kg 용량에서의 47%의 (식이-유발 비만 마우스에서의 경구 글루코스 내성 검사 [OGTT] 후) 글루코스 AUC의 감소, 및 5) 수컷 C57B16J 마우스에서의 10 mg/kg 용량의 투여 1시간 후, 21626 ± 1359 nM의 간 노출 및 ~39:1의 간:혈장 비를 갖는다. 이에 비해, GK에 대해 유사한 활성 (54 nM의 GK EC₅₀)을 갖는 WO 2008/005964 A1의 실시예 169는 CYP450 2C9에 대해 6배 더 영향을 미치고 (4.02 μM의 CYP450 2C9 IC₅₀), 18배 덜 가용성이고 (4 μg/mL의 수용해도), 식이-유발 비만 마우스에서의 경구 글루코스 내성 검사 후에 글루코스 AUC를 감소시키는 데 6배 덜 효과적이고 (10 μmol/kg에서 8%의 글루코스 AUC 감소), 간에서 ~13배 더 적은 약물 노출을 제공하고 (수컷 C57B16J 마우스에게의 10 mg/kg 용량의 투여 1시간 후에 1608 ± 345 nM), ~3배 감소된 간:혈장 선택성 (13.9:1 대 39:1)을 제공한다.

[0325] 유용성 및 조합물

[0326] A. 유용성

[0327] 본 발명의 화합물은 효소 글루코키나제의 활성 증진제로서의 활성을 갖고, 따라서 글루코키나제 활성과 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0328] 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병 연관 미세혈관 합병증, 당뇨병 연관 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사성 증후군 및 그의 구성요소 상태, 및 다른 병의 치료, 예방 또는 진행 지연을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 특히 제II형 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성, 고인슐린 혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증, 이상 심장 기능, 심근 허혈, 졸중, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 비-심장 허혈, 감염, 암, 혈관 재협착, 췌장염, 신경변성 질환, 지질 장애, 인지 장애 및 치매, 골 질환, HIV 프로테아제 연관 지방이영양증, 및 녹내장을 예방, 억제 또는 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0329] 대사 증후군 또는 "증후군 X"는 문헌 [Ford et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) 및 Arbeeny et al., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001)]에 기재되어 있다.

[0330] B. 조합물

[0331] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 제약 담체 또는 희석제와 조합하여 포함하는 제

약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어, 항당뇨병제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있다.

[0332]

본 발명의 화합물은 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항아테롬성동맥경화제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 항체장염제, 지질 강하제, 식욕 억제제, 심부전에 대한 치료, 말초 동맥 질환에 대한 치료 및 항염증제를 포함하는, 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 적합한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0333]

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항당뇨병제의 예는 인슐린 및 인슐린 유사체 (예를 들어, LysPro 인슐린, 인슐린을 포함하는 흡입용 제제); 글루카곤-유사 펩티드; 술폰닐우레아 및 유사체 (예를 들어, 클로르프로파미드, 글리벤크라미드, 톨부타미드, 톨라자미드, 아세토핵사미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드, 레파글리니드, 메글리타니드); 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민, 펜포르민, 부포르민); 알파2-길항제 및 이미다졸린 (예를 들어, 미다글리졸, 이사글리돌, 테리글리돌, 이다족산, 에파록산, 플루파록산); 다른 인슐린 분비촉진제 (예를 들어, 리노글리리드, 인슐리노트로핀, 엑센딘-4, N,N-디메틸-N'-[2-(4-모르폴리닐)페닐]구아니딘 (E)-2-부텐디오에이트 염 (BTS-675820), (-)-N-(트랜스-4-이소프로필시클로헥산카르보닐)-D-페닐알라닌 (A-4166)); 티아졸리딘디온 및 PPAR-감마 효능제 (예를 들어, 시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존, 로시글리타존); PPAR-알파 효능제 (예를 들어, 페노피브레이트, 겐피브로질); PPAR 알파/감마 이중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르, 펠리글리타자르, 알레글리타자르); SGLT2 억제제 (예를 들어, 3-(벤조[b]푸란-5-일)-2',6'-디히드록시-4'-메틸프로피오페논-2'-O-(6-O-메톡시카르보닐)-β-D-글루코피라노시드 (T-1095 다나베 세이 야쿠(Tanabe Seiyaku)), 플로리진, TS-033 (다이쇼(Taisho)), 다파글리플로진 (BMS), 세르기플로진 (키세이 (Kissei)), AVE 2268 (사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)), 카나글리플로진); 11-베타-히드록시스테로이드 데히드로게나제 유형 I 억제제 (예를 들어, AMG221, INCB13739); 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP4) 억제제 (예를 들어, 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴 및 테나글립틴); 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 수용체 효능제 (예를 들어, 엑세나티드 (바이에타(Byetta)), NN2211 (리라글루티드, 노보 노르디스크(Novo Nordisk)), AVE0010 (사노피-아벤티스), R1583 (로슈(Roche)/입센(Ipsen)), SUN E7001 (다이이치(Daiichi)/산토리 (Santory)), GSK-716155 (GSK/휴먼 게놈 사이언시스(Human Genome Sciences)) 및 엑센딘-4 (PC-DACTM)); 알도스 리덕타제 억제제 (예를 들어, WO 99/26659에 개시된 것들); RXR 효능제 (예를 들어, 레글리타자르 (JTT-501), 5-[[6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-나프탈레닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 (MCC-555), 5-[[3-(5,6,7,8-테트라히드로-3,5,5,8,8-펜타메틸-2-나프탈레닐)-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온 (MX-6054), DRF2593, 파르글리타자르, (±)-5-[[2,4-디옥소티아졸리딘-5-일]메틸]-2-메톡시-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]벤즈아미드 (KRP-297), 6-[1-(5,6,7,8-테트라히드로-3,5,5,8,8-펜타메틸-2-나프탈레닐)시클로프로필]-3-피리딘카복실산 (LG100268)); 지방산 산화 억제제 (예를 들어, 클로목시르, 에토목시르; α-글루코시다제 억제제: 프레코스, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트, 보글리보스, 2,6-디데옥시-2,6-이미노-7-O-β-D-글루코피라노실-D-글리세로-L-굴로-헵티톨 (MDL-25,637), 카미글리보스); 베타-효능제 (예를 들어, 메틸 에스테르 [4-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아미노]프로필]페녹시]-아세트산 (BRL 35135), 2-[4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아미노]프로필]페녹시]-아세트산 (BRL 37344), 4-[(3R)-3-비스[(2R)-2-히드록시-2-페닐에틸]아미노]부틸]-벤즈아미드 (Ro 16-8714), 2-[4-[2-[[[(2S)-2-히드록시-3-페녹시프로필]아미노]에톡시]페녹시]-N-(2-메톡시에틸)-아세트아미드 (ICI D7114), 5-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아미노]프로필]-3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나트륨 염 (CL 316,243), TAK-667, AZ40140); 포스포디에스테라제 억제제, cAMP 및 cGMP 유형 둘 다 (예를 들어, 실테나필, 9-((1S,2R)-2-플루오로-1-메틸프로필)-2-메톡시-6-(1-피페라지닐)퓨린 히드록로라이드 (L-686398), L-386,398); 아밀린 효능제 (예를 들어, 프람린티드); 리폭시게나제 억제제 (예를 들어, 마소프로칼); 소마토스타틴 유사체 (예를 들어, 란레오티드, 세글리티드, 옥트레오티드); 글루카곤 길항제 (예를 들어, BAY 276-9955); 인슐린 신호전달 효능제, 인슐린 모방제, PTP1B 억제제 (예를 들어, 2-[2-(1,1-디메틸-2-프로페닐)-1H-인돌-3-일]-3,6-디히드록시-5-[7-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]-2,5-시클로헥사디엔-1,4-디온 (L-783281), TER17411, TER17529); 글루코스신생 억제제 (예를 들어, GP3034); 소마토스타틴 유사체 및 길항제; 항지질분해제 (예를 들어, 니코틴산, 아시피록스, N-시클로헥실-2'-O-메틸-아데노신 (WAG 994)); 글루코스 수송 자극제 (예를 들어, 4-클로로-α-[(4-메틸페닐)술폰일]-벤젠헵탄산 (BM-130795)); 글루코스 신태아제 키나제 억제제 (예를 들어, 염화리튬, CT98014, CT98023); 갈라닌 수용체 효능제; 케모카인 수용체 길항제 CCR2/5 (예를 들어, NCB3284, MK-0812, INCB8696, 마라비록 (화이자(Pfizer)) 및 비크리비록); 갑상선 수용체 효능제 (예를 들어, KB-2115 (카로바이오 (KaroBio))); 글루코키나제 활성화제 (예를 들어, RO-27-4375, RO-28-1675 (로슈), 6-[[3-[(1S)-2-메톡시-1-메

틸에톡시]-5-[(1S)-1-메틸-2-페닐에톡시]벤조일]아미노]-3-피리딘카복실산 (GKA-50 아스트라제네카 (AstraZeneca)); GPR 40 조절제 (예를 들어, (S)-4-(디메틸아미노)-3-(4-((4-메틸-2-p-톨릴티아졸-5-일)메톡시)페닐)-4-옥소부탄산, 6-클로로-2-(4-클로로벤질티오)-1-(4-(메톡시메톡시)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸, TAK-875, CNX011 및 P1736) 및 GPR-119 조절제 (예를 들어, PSN821 (OSI 파마슈티칼스(OSI Pharmaceuticals)))를 포함한다.

[0334] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 지질 강하제 및 항아테롬성동맥경화제의 예는 1종 이상의 MTP/ApoB 분비 억제제 (예를 들어, 디플로파티드, N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]-]아미노]-1-피페리딘일]부틸]-9H-플루오렌-9-카복시아미드, 메탄술포네이트, CP-741952 (화이자), SLx-4090 (서피스 로직스(Surface Logix))); HMG CoA 리덕타제 억제제 (예를 들어, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴); 스쿠알렌 신데타제 억제제, PPAR 알파 효능제 및 피브린산 유도제 (예를 들어, 페노피브레이트, 겐피프로질); ACAT 억제제; 리폭시게나제 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 에제티미브); 갑상선 수용체 효능제 (예를 들어, 상기 제시된 바와 같음); 회장 Na⁺/담즙산 공동수송체 억제제 (예를 들어, 문헌 [Drugs of the Future, 24:425-430 (1999)]에 개시된 바와 같은 화합물); LDL 수용체 활성의 상향조절제 (예를 들어, (3R)-3-[(13R)-13-히드록시-10-옥소테트라데실]-5,7-디메톡시-1(3H)-이소벤조푸라논 (다이쇼 파마슈티칼 캄파니 리미티드(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.)) 및 (3 α ,4 α ,5 α)-4-(2-프로페닐)-콜레스탄-3-올 (일라이 릴리(Eli Lilly))); 담즙산 격리제 (예를 들어, 웰콜(WELCHOL)®, 콜레스티드(COLESTID)®, 로콜레스트(LoCholest) 및 퀘스트란(QUESTRAN)®; 및 피브린산 유도제, 예컨대 아트로미드(Atromid), 로피드(LOPID)® 및 트리코트(Tricot); 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, 토르세트라피브 및 (2R)-3-[(3-(4-클로로-3-에틸-페녹시)-페닐)-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)페닐]메틸]아미노]-1,1,1-트리플루오로-2-프로판올); 니코틴산 및 그의 유도체 (예를 들어, 니아신, 아시피복스); PCSK9 억제제; LXR 효능제 (예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 2003/01814206, 2005/0080111 및 2005/0245515에 개시된 것들); 리폭시게나제 억제제 (예를 들어, WO 97/12615에 개시된 바와 같은 벤즈이미다졸 유도체, WO 97/12613에 개시된 바와 같은 15-LO 억제제, WO 96/38144에 개시된 바와 같은 이소티아졸론, 및 문헌 [Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), 및 Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999)]에 개시된 바와 같은 15-LO 억제제)를 포함한다.

[0335] 바람직한 혈중지질강하제는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 아타바스타틴 및 로수바스타틴이다.

[0336] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예는 베타 아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제 (L형 및 T형; 예를 들어, 딜티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 미베프라딜), 이뇨제 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리암프레넨, 아밀로리드, 스피로노락톤), 레닌 억제제 (예를 들어, 알리스키렌), ACE 억제제 (예를 들어, 캅토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 텔라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-1 수용체 길항제 (예를 들어, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄), ET 수용체 길항제 (예를 들어, 시탁센탄, 아트르센탄, 및 미국 특허 번호 5,612,359 및 6,043,265에 개시된 화합물), 이중 ET/AII 길항제 (예를 들어, WO 00/01389에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 바소펩티다제 억제제 (이중 NEP-ACE 억제제 (예를 들어, 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트), 니트레이트, 중추성 알파 효능제 (예를 들어, 클로니딘), 알파1 차단제 (예를 들어, 프라조신), 동맥 혈관확장제 (예를 들어, 미녹시딜), 교감신경차단제 (예를 들어, 레스페린), 레닌 억제제 (예를 들어, 알리스키렌 (노바르티스(Novartis)))를 포함한다.

[0337] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예는 칸나비노이드 수용체 1 길항제 또는 역 효능제 (예를 들어, 리모나반트, (4S)-3-(4-클로로페닐)-N-[(4-클로로페닐)술포닐]-4,5-디히드로-N'-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-카복시아미드 (SLV 319), CP-945598 (화이자), 수리나반트 (SR-147778, 사노피-아벤티스), N-[(1S,2S)-3-(4-클로로페닐)-2-(3-시아노페닐)-1-메틸프로필]-2-메틸-2-[[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시]프로판아미드 (머크(Merck)) 및 문헌 [Hertzog, D.L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004)]에서 논의된 것들); 베타 3 아드레날린성 효능제 (예를 들어, 라파베그론 (AJ9677, 다케다(Takeda)/다이

니폰(Dainippon)), N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]-2-히드록시프로필]아미노]에틸]페닐]-4-(1-메틸에틸)-벤젠술폰아미드 (L750355, 머크) 또는 CP331648 (화이자), 또는 미국 특허 번호 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 및 5,488,064에 개시된 바와 같은 다른 공지된 베타 3 효능제, 특히 라파베그론, N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]-2-히드록시프로필]아미노]에틸]페닐]-4-(1-메틸에틸)-벤젠술폰아미드 및 CP331648이 바람직함]; 리파제 억제제 (예를 들어, 올리스타트 또는 세틸리스타트, 특히 올리스타트가 바람직함); 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 시부트라민 (애보트(Abbott)) 및 테소펜신 (뉴로서치(Neurosearch)), 특히 시부트라민이 바람직함); 도파민 재흡수 억제제 (예를 들어, 부프로프리온, GSK); 또는 5-HT_{2C} 효능제 (예를 들어, 로르카세린 히드로클로라이드 (아레나(Arena)), WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-옥타히드로-7bH-시클로펜타-[b][1,4]디아제피노[6,7,1hi]인돌], 특히 로르카세린 히드로클로라이드가 바람직함); 5-HT₆ 수용체 길항제 (수벤(Suven), 바이오비트룸(Biovitrum), 에픽스(Epix)), 항간질제 토피라메이트 (존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)) 및 조니사מיד, 섬모 신경영양 인자 효능제 (예를 들어, 악소킨(AXOKINE)® (레게네론(Regeneron))); 뇌 유래 신경영양 인자 (BDNF), 오렉신 길항제, 히스타민 수용체-3 (H3) 조정제, 멜라닌-농축 호르몬 수용체 (MCHR) 길항제 (예를 들어, GSK-856464 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), T-0910792 (암젠(Amgen))); 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 (DGAT) 억제제 (예를 들어, BAY-74-4113 (바이엘(Bayer)), PF-04620110 및 LCQ908); 아세틸-CoA 카복실라제 (ACC) 억제제 (예를 들어, N-(4-(4-(4-이소프로폭시페녹시)페닐)부트-3-인-2-일)아세트아미드 (A-80040, 애보트), (R)-안트라센-9-일-(3-(모르폴린-4-카르보닐)-1,4'-비피페리딘-1'-일)메타논 (CP-640186, 화이자)); 문헌 [Jiang et al., *Diabetes*, 53 (2004), (abs 653-p)]에 기재된 바와 같은 SCD-1 억제제; 아밀린 수용체 효능제 (예를 들어, WO 2005/025504에 개시된 화합물); 갑상선 수용체 효능제 (예를 들어, 상기 제시된 바와 같음); 성장 호르몬 분비 촉진 수용체 (GHSR) 길항제 (예를 들어, A-778193 (애보트), 랩틴 및 랩틴 모방체 (예를 들어, OB-3 (에지스(Aegis)/알바니 메디칼 칼리지(Albany Medical College)), 랩틴 유사체 A-100 및 A-200 (암젠), CBT-001452 (캠브리지 바이오테크놀로지(Cambridge Biotechnology)), ML-22952 (밀레니엄(Millennium))), PYY 수용체 효능제 (예를 들어, AC-162352 (아밀린), PYY-3-36 (에미셔(Emisphere)), PYY(3-36)NH₂ (유니진(Unigene))), NPY-Y4 효능제 (7TM 파마(Pharma) WO 2005/089786(A2,A3)-1), NPY-5 길항제 (예를 들어, NPY5RA-972 (아스트라제네카), GW-594884A (글락소스미스클라인), J-104870 (반유(Banyu)))); MTP/apoB 분비 억제제 (상기 제시된 바와 같음), 및/또는 식욕감퇴제를 포함한다.

- [0338] 본 발명의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 식욕감퇴제는 텍스암페타민, 펜테르민, 페닐프로판올아민 또는 마진돌을 포함하며, 텍스암페타민이 바람직하다.
- [0339] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 화합물은 CCK 수용체 효능제 (예를 들어, SR-27895B); 갈라닌 수용체 길항제; MCR-4 길항제 (예를 들어, N-아세틸-L-노르류실-L-글루타미닐-L-히스티딜-D-페닐알라닐-L-아르기닐-D-트립토판-글리신아미드, (HP-228)); 우로코르틴 모방체, CRF 길항제 및 CRF 결합 단백질 (예를 들어, 미페프리스톤 (RU-486), 우로코르틴)을 포함한다.
- [0340] 또한, 본 발명의 화합물은 레야타즈(REYATAZ)® 및 칼레트라(KALETRA)®를 포함하나 이에 제한되지는 않는 HIV 프로테아제 억제제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0341] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 기억 증진제, 항치매제 또는 인지 촉진제의 예는 아리셉트(ARICEPT)®, 라자다인, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 메만틴, 타크린, 메트리포네이트, 무스카린, 크사노멜린, 데프레닐 및 피소스티그민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0342] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항염증제의 예는 NSAID, 프레드니손, 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 수펜타닐, 술린다, 인터페론 알파, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타존, 플루티카손, 베타메타손, 히드로코르티손, 베클로메타손, 레미케이드(REMICADE)®, 오렌시아(ORENCIA)® 및 엔브렐(ENBREL)®을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0343] 상기 언급된 특허 및 특허 출원은 본원에 참조로 포함된다.
- [0344] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [*Physicians' Desk Reference*]에 표시된 양으로, 상기 제시된 특허에서와 같이, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다.
- [0345] 투여량 및 제제화

- [0346] 본 개시내용의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 파립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 모든 사용되는 투여 형태는 제약 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시예 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.
- [0347] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태, 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 장애를 방지하거나, 그에 대항하거나 또는 그의 진행을 정지시키는 데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.
- [0348] 일반적 지침에 따라, 각 활성 성분의 1일 경구 투여량은, 지시된 효과를 위해 사용되는 경우, 1일당 약 0.001 내지 1000 mg/kg 체중, 또는 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중, 또는 대안적으로 1일당 약 1.0 내지 20 mg/kg/일의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 총 1일 투여량을 1일 2회, 3회 또는 4회 분할 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 활성 성분의 1일 경구 투여량은 3 내지 600 mg으로, 1일 1회 투여되거나 또는 1일 2회 분할 용량으로 투여된다. 대안적으로, 활성 성분은 10-20 mg의 용량으로 1일 2회 투여되거나 또는 40-100 mg의 용량으로 1일 1회 투여될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 12.5 mg의 용량으로 1일 2회 투여되거나 또는 75 mg의 용량으로 1일 1회 투여될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 3, 10, 30, 100, 300 및 600 mg의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다.
- [0349] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량 투여는, 물론, 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적인 것이다.
- [0350] 전형적으로, 본 발명의 화합물은, 의도된 투여 형태, 즉 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 시럽 등에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 제약 실시와 일치하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (본원에서 총괄적으로 제약 담체로 지칭됨)와 혼합하여 투여된다.
- [0351] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성, 제약상 허용되는, 불활성 담체 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있고; 액체 형태로의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구, 비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라카간트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.
- [0352] 또한, 본 발명의 화합물은 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0353] 본 발명의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엠퍼론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토크테스트, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.
- [0354] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

- [0355] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화된 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 회석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 기간에 걸쳐 의약의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적 봉해를 위해 장용 코팅될 수 있다.
- [0356] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 수용을 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0357] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요할 경우에, 완충제 물질을 함유할 수 있다. 단독의 또는 조합된 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산은 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 보존제 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.
- [0358] 적합한 제약 담체는 이 분야의 표준 참고 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다.
- [0359] 본 발명의 화합물의 투여에 유용한 대표적인 제약 투여 형태는 하기와 같이 예시될 수 있다.
- [0360] 캡슐
- [0361] 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐에 각각 100 mg의 분말화 활성 성분, 150 mg의 락토스, 50 mg의 셀룰로스 및 6 mg의 스테아르산마그네슘을 충전시킴으로써 다수의 단위 캡슐을 제조할 수 있다.
- [0362] 연질 젤라틴 캡슐
- [0363] 소화성 오일, 예컨대 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프의 수단에 의해 젤라틴 내에 주입하여 활성 성분 100 mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성할 수 있다. 캡슐은 세척 및 건조되어야 한다.
- [0364] 정제
- [0365] 정제를 통상의 절차에 따라 투여 단위가 100 mg의 활성 성분, 0.2 mg의 콜로이드성 이산화규소, 5 mg의 스테아르산마그네슘, 275 mg의 미세결정질 셀룰로스, 11 mg의 전분 및 98.8 mg의 락토스이도록 제조할 수 있다. 적절한 코팅을 적용하여 식미성을 증가시키거나 흡수를 지연시킬 수 있다.
- [0366] 분산액
- [0367] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 경구 투여용 스프레이 건조 분산액을 제조할 수 있다.
- [0368] 주사제
- [0369] 1.5 중량%의 활성 성분을 10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물 중에서 교반함으로써 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물을 제조할 수 있다. 용액은 염화나트륨에 의해 등장성이 되어야 하고 멸균되어야 한다.
- [0370] 현탁액
- [0371] 수성 현탁액은 경구 투여용으로 각 5 mL가 100 mg의 미분된 활성 성분, 200 mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 5 mg의 벤조산나트륨, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P. 및 0.025 mL의 바닐린을 함유하도록 제조할 수 있다.
- [0372] 상기 제2 치료제 중 2종 이상이 실시예의 화합물과 함께 투여되는 경우에, 일반적으로 전형적 1일 투여량 및 전형적 투여 형태의 각 성분의 양은, 조합하여 투여될 때의 치료제의 상승적 또는 상승작용적 효과를 고려하여, 단독으로 투여될 때의 작용제의 일반적 투여량에 비해 감소될 수 있다.
- [0373] 특히 단일 투여 단위로서 제공되는 경우에, 조합된 활성 성분들 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 실시예의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합됨에도 불구하고, 활성 성분들 간의 물리적 접촉을 최소화하도록 (즉, 감소시키도록) 제제화된다. 예를 들어, 1종의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 1종은 위에서 방출되지 않

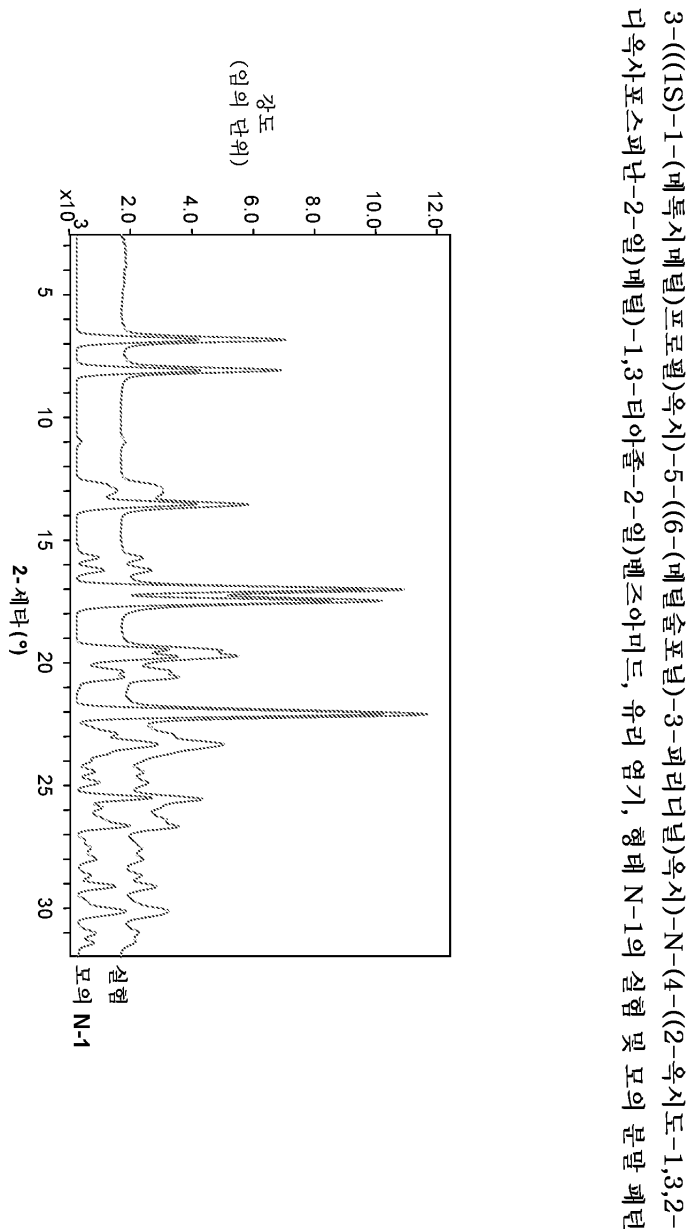
고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 1종의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 활성 성분 중 하나는 또한, 위장관 전반에 걸쳐 지속 방출을 달성하고 또한 조합된 활성 성분들 간의 물리적 접촉을 최소화하도록 작용하는 물질로 코팅될 수 있다. 게다가, 지속-방출 성분은 이 성분의 방출이 오직 장에서만 발생하도록 추가적으로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 1종의 성분이 지속 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분이 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅되는 것인 조합 제품의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.

[0374]

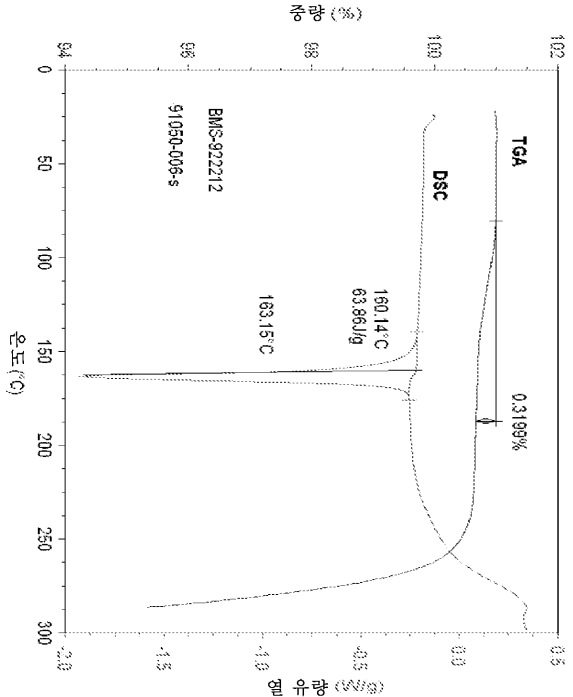
단일 투여 형태로 투여하든지 또는 개별 형태로 그러나 동일한 방식으로 동일한 시간에 투여되는지의 여부와 관계없이, 본 발명의 조합 제품의 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 이들 방식뿐만 아니라 다른 방식은 본 개시내용을 숙지한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.

도면

도면1

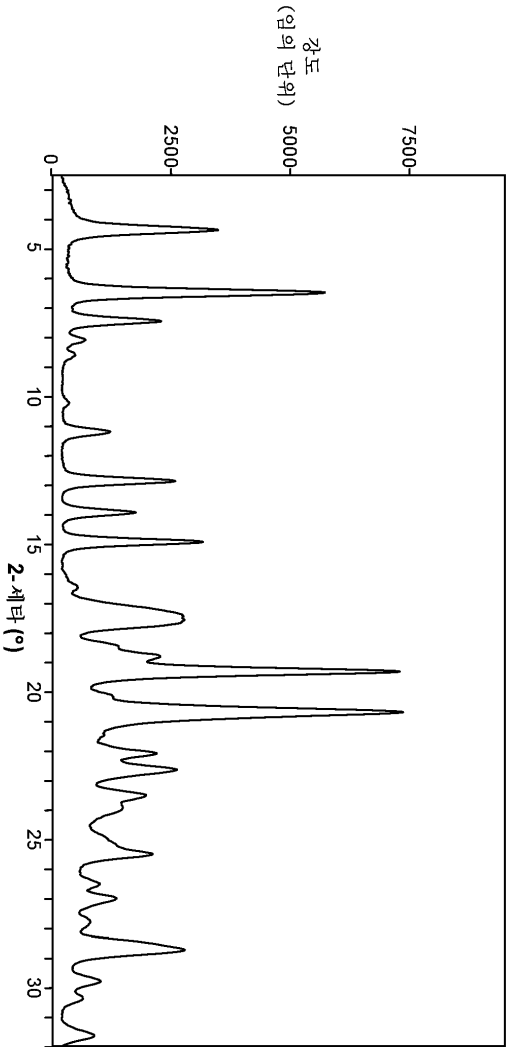


3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)-5-((6-(메틸술폰닐)-3-피리다닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-다옥사포스피란-2-일)메틸)-1,3-티아졸-2-일)벤즈아미드, 유리 염기, 형태 N-1, 무수 에탄올로부터 결정화된 것의 열 분석



도면2

3-(((1S)-1-(메톡시메틸)프로필)옥시)-5-((6-(메틸술폰닐)-3-피리디닐)옥시)-N-(4-((2-옥시도-1,3,2-
더옥사포스포난-2-일)메틸)-1,3-디아졸-2-일)벤즈아미드-푸마르산, 형태 P-2의 실험 분말 패턴



도면3