



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0139046
(43) 공개일자 2017년12월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7032023
- (22) 출원일자(국제) 2016년04월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년11월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2016/051120
- (87) 국제공개번호 WO 2016/170352
국제공개일자 2016년10월27일
- (30) 우선권주장
1507036.0 2015년04월24일 영국(GB)

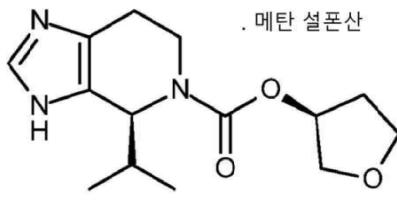
- (71) 출원인
프록시머겐 리미티드
영국 씨비22 3에이티 캠브리지 캠브리지 바브라
함 리서치 캠퍼스 미네르바 빌딩 250
- (72) 발명자
사보리, 에드워드
영국 캠브리지시어 씨비22 3에이티 캠브리지 브라
함 리서치 캠퍼스 미네르바 빌딩 250 프록시머겐
리미티드 내
- (74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 세미카바자이드-민감성 아민 산화효소(SSAO) 효소 억제제로서의 결정질 화합물

(57) 요 약

하기 화학식 (I):



(I)

(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트의 특정 결정질 메실레이트 염 형태, 및 이의 약제에서의 용도. (화학식 (I))

(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

공간군 (space group) $P2(1)2(1)2(1)$ 및 실질적으로 다음과 같은 차원의 단위 셀 치수를 갖는, 결정질 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트 메실레이트 염:

a	8.75780(10)Å	α	90°
b	9.70830(10)Å,	β	90°,
c	20.6736(2)Å,	γ	90°,

청구항 2

CuK α 방사선을 이용하여 측정한 다음의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는, 결정질 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트 메실레이트 염: 21.948.

청구항 3

제2항에 있어서, CuK α 방사선을 이용하여 측정한 다음의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는, 염: 17.744 및 21.948.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, CuK α 방사선을 이용하여 측정한 다음의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는, 염: 17.744, 20.886, 21.948.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, CuK α 방사선을 이용하여 측정한 다음의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는, 염: 17.744, 20.886, 21.948, 및 9.851.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CuK α 방사선을 이용하여 측정한 다음의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는, 염: 17.744, 20.886, 21.948, 9.851 및 16.280.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CuK α 방사선을 이용하여 측정한 다음의 2θ 값을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는, 염: 9.851, 16.280, 17.097, 17.744, 19.694, 20.443, 20.886, 21.948, 22.112, 23.194, 23.653, 24.144, 27.084, 27.283 및 29.912.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 표 4 및/또는 도 2에 정리된 XRPD 패턴을 갖는, 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 95% 초과의 순도를 갖는, 염.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 99% 초과의 순도를 갖는, 염.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 99.5% 초과의 순도를 갖는, 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 95% 초과의 거울이성체적 순도(enantiomeric purity)를 갖는, 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 99% 초과의 거울이성체적 순도를 갖는, 염.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 99.5% 초과의 거울이성체적 순도를 갖는, 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 염, 및 하나 이상의 적절한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16

염증, 염증성 질병, 면역 또는 자가면역 질환, 또는 종양 성장의 억제의 치료에서의 사용을 위한, 또는 상기 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 염, 또는 제15항에 기재된 약제학적 조성물.

청구항 17

염증, 염증성 질병, 면역 또는 자가면역 질환, 또는 종양 성장의 억제의 치료 방법으로서, 이러한 질병을 겪는 개체에게 유효량의 제1항 내지 제14항에 기재된 염 또는 제15항에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 염증 또는 염증성 질병, 면역 또는 자가면역 질환은 관절염 (류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 골관절염 및 건선 관절염을 포함함), 유흘막염, 혈관염, 쇼그伦병, 장의 염증과 관련된 질환 (크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환 및 과민성 대장 증후군을 포함함), 죽상동맥경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병, 대뇌아밀로이드맥관병증, 피질하 경색과 백질뇌증을 동반하는 상엽색체우성 뇌혈관병(카다실) (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), 폐 염증성 질병 (천식, 만성 폐쇄성 폐질환 및 급성 호흡곤란 증후군을 포함함), 섬유성 질환 (특발성 폐섬유화증, 심장 섬유화, 간 섬유증 및 경피증(폐부경화증)을 포함함), 피부 염증 질병 (접촉성 피부염, 아토피 피부염 및 건선을 포함함), 눈 염증 질병(노인성황반변성, 포도막염 및 당뇨망막병증을 포함함), 전신성 염증반응 증후군, 폐혈증, 간의 염증성 및/또는 자가면역 질환 (자가면역성 간염, 일차성 담즙성 간경화증, 알코올성 간 질환, 경화성담관염, 및 자가면역성담관염을 포함함), 당뇨병 (I형 또는 II형) 및/또는 이들의 합병증, 만성심부전, 울혈성심부전, 혀혈성 질환 (뇌졸증 및 혀혈성-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury)을 포함함) 또는 심근경색증 및/또는 이들의 합병증, 또는 뇌전증인 것인, 염 또는 방법.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 류마티스 관절염, 골관절염, 간 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환, 다발성 경화증, 쇼그伦병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 염증성 장 질환, 또는 혈관성 치매로부터 선택된 질병의 치료를 위한, 염 또는 방법.

청구항 20

(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트의 유리 염기로부터 메실레이트 염을 형성함으로써, 결정질 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트 메실레이트 염을 제조하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 메실레이트 염은 상기 유리 염기에 메탄설휠산의 첨가에 의해 형성된 것인, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 기재된 방법에 의해 수득된 결정질 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트 메실레이트 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트의 결정질 메실레이트 염 형태, 제조 및 분리 방법, 이 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 약제학적 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

세미카바자이드-민감성 아민 산화효소(Semicarbazide-sensitive amine oxidase; SSAO) 활성은, 효소 (EC.1.4.3.6)의 구리-함유 아민 산화효소 패밀리에 속하는, 혈관 부착 단백질-1 (VAP-1) 또는 아민 산화효소, 구리 함유 3 (Amine Oxidase, Copper Containing 3; AOC3)에 의해 발현되는 효소 활성이다. 그러므로 SSAO 효소의 억제제는 또한 VAP-1 단백질의 생물학적 기능을 조절할 수 있다.

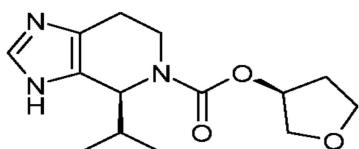
- [0003] SSAO 활성은 혈관 및 비-혈관 평활근 조직, 내피 및 지방질 조직을 포함하는 다양한 조직에서 발견되었다 [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Nakos & Gossrau, *Folia Histochem. Cytobiol.* 1994, 32, 3-10; Yu 등, *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Castillo 등, *Neurochem. Int.* 1998, 33, 415-423; Lyles & Pino, *J. Neural. Transm. Suppl.* 1998, 52, 239-250; Jaakkola 등, *Am. J. Pathol.* 1999, 155, 1953-1965; Morin 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572; Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216]. 또한, SSAO 단백질은 혈장에서 발견되었고, 이러한 가용성 형태는 조직-결합 형태와 유사한 특성을 갖는 것으로 보인다 [Yu 등, *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Kurkijarvi 등, *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557].
- [0004] 이러한 풍부한 효소의 정확한 생리적인 역할은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, SSAO 및 이의 반응 생성물이 세포 시그널링 및 조절 내의 여러 기능을 가질 수 있는 것으로 보인다. 예를 들면, 최근 발견은 SSAO가 두 GLUT4-매개 포도당 섭취 [Enrique-Tarazona 등, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032; Morin 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572] 및 지방세포 분화 [Fontana 등, *Biochem. J.* 2001, 356, 769-777; Mercier et al., *Biochem. J.* 2001, 358, 335-342]에 역할을 한다는 것을 제시했다. 또한, SSAO는 염증 과정에도 관여하여 백혈구에 대한 부착 단백질로 역할하고 [Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251], 연결 조직 매트릭스 발달 및 유지에서도 또한 역할 할 수 있는 것으로 [Langford 등, *Cardiovasc. Toxicol.* 2002, 2(2), 141-150; Gokturk 등, *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 1921-1928] 나타났다. 또한, SSAO 및 혈관형성 사이의 관계가 최근 밝혀졌고 [Noda 등, *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935], 이러한 관계에 기초하여 SSAO의 억제제가 항-혈관형성 효과를 갖는 것으로 예상된다.
- [0005] 인간에 대한 여러 연구들은 혈장 내의 SSAO 활성이 울혈심부전증, 당뇨병, 알츠하이머병, 및 염증과 같은 질환에서 상승한다는 것을 증명하였다 [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Boomsma 등, *Cardiovasc. Res.* 1997, 33, 387-391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Kurkijarvi 등, *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557; Boomsma 등, *Diabetologia* 1999, 42, 233-237; Meszaros 등, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1999, 24, 299-302; Yu 등, *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Matyus 등, *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan 등, *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernandez 등, *Neurosci. Lett.* 2005, 384(1-2), 183-187]. 내생 아민 산화효소에 의해서 생성된 반응성 알데하이드 및 과산화수소가 심혈관 질환, 당뇨 합병증 및 알츠하이머 병의 진행에 기여한다는 것이 제시되었다 [Callingham 등, *Prog. Brain Res.* 1995, 106, 305-321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; 등, *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; 등, *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008, 34(2), 194-204]. 또한, SSAO의 효소 활성은, SSAO가 혈관 내피(vascular endothelium) 상에서 강하게 발현되는 염증 부위에서 백혈구 혈관외유출(extravasation)에 관여한다 [Salmi 등, *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]. 또한, SSAO의 억제가 당뇨 합병증 예방에서 및 염증성 질병에서 치료적 가치를 가질 것으로 시사되어 왔다 [Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi 등, *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562].
- [0006] WO2007/146188는 SSAO 활성의 저지(blocking)는 백혈구 보충(recruitment)을 억제하여, 염증 반응을 감소시키고, 발병(seizures)의 예방 및 치료에서, 예를 들면 뇌전증에서 유용할 것으로 기대된다는 것을 제시한다.
- [0007] O'Rourke 등 (J Neural Transm. 2007;114(6):845-9)은 이전에 뇌졸증 쥐 모델에서 입증된 SSAO 억제 효능을 갖는, 신경 질병에서 SSAO의 억제제의 가능성을 시험하였다. SSAO 억제제는 재발-경감(relapsing-remitting) 실험적 자가면역 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE)인, 인간 다발성 경화증과 많은 특징을 공유하는 쥐 모델에서 시험되었다. 데이터는 이 모델 내에서 및 따라서 인간 다발성 경화증의 치료 내에서의 소 분자 항-SSAO 치료의 잠재적인 임상적 이점을 입증했다.
- [0008] SSAO 녹아웃(knockout) 동물은 표현형적으로 명백히 정상이지만, 다양한 염증 자극에 대해 반응하여 발생된 염증 반응에서 현저한 감소를 나타낸다 [Stolen 등, *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]. 또한, 항체 및/또는 소 분자의 사용에 의한 인간 질병(예를 들면 카르기난-유도된 발 염증, 옥사졸론-유도된 대장염, 리포폴리사카라이드-유도된 폐 염증, 콜라겐-유도된 관절염, 내독소-유도된 포도막염)의 다수의 동물 모델 내 야생형 동물 내에서 이의 길항 작용은 질병 표현형의 중증도를 감소시키고 염증 사이토카인 및 케모카인의 수준을 감소시켜, 백혈구 침입의 감소에 방어적인 것으로 보여졌다 [Kirton 등, *Eur. J. Immunol.* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald 등, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*

2007, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251; Noda 등, FASEB J. 2008 22(4), 1094-1103; Noda 등, FASEB J. 2008, 22(8), 2928-2935]. 이러한 항-염증 방어는 하나의 특정 질병 또는 질병 모델에 제한적인 것보다 원인이 되는 메커니즘에 비의존적으로 다양한 모든 염증 모델에 걸쳐 제공되는 것으로 보여진다. 이는 SSAO가 염증 반응의 조절을 위한 중요한 핵심이 되는 요점이 될 수 있고, 그러므로 SSAO 억제제가 넓은 범위의 인간 및 동물 질병에서 항-염증 약물에 효과적일 것이라는 것을 제시한다. VAP-1은 또한 간 및 폐의 섬유증 질병을 포함하는 섬유증 질병의 진행 및 유지에서 관련되어 있다. Weston 및 Adams (J Neural Transm. 2011, 118(7), 1055-64)은 간 섬유증 내의 VAP-1에 관련된 실험적 데이터를 요약했고, Weston 등 (EASL Poster 2010)은 VAP-1의 봉쇄가 섬유증을 유도하는 사염화탄소의 분해를 촉진한다는 것을 보고했다. 또한, VAP-1은 폐의 염증(예를 들면 Singh 등, 2003, Virchows Arch 442:491-495)에 관련되어 있고, 이는 VAP-1 차단제가 폐 염증을 감소시키고 그 결과 질병의 전-섬유증(pro-fibrotic) 및 전-염증(pro-inflammatory) 양태 모두를 치료함으로써 낭포성 섬유증의 치료에 유용하다는 것을 제시한다.

[0009] SSAO (VAP-1)은 위암에서 상향 조절되고(up-regulated) 인간 흑색종, 간세포암, 및 머리 및 목 종양의 종양 혈관 구조에서 확인되어 왔다 (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), J Immunol 160, 3978-88.; Irljala H, Salmi M, Alanen K, Gre'nman R, Jalkanen S (2001), Immunol. 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, 등 (2004), Melanoma Res. 14, 135-40.). 한 보고는 (Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), J Immunol. 184, 3164-3173.) 효소적으로 비활성인 VAP-1을 견디는 쥐가 더 천천히 흑색종을 성장시키고, 감소된 종양 혈관의 숫자 및 직경을 갖는다는 것을 나타냈다. 이러한 종양의 감소된 성장은 또한 골수 억제 세포(myeloid suppressor cell)의 감소된 (60-70%까지) 침투에 반영되었다. 고무적으로 VAP-1은 결핍은 정상 조직 내 혈관 또는 텁프 형성에 영향이 없었다.

[0010] 상기의 이유로, SSAO의 억제가 또한 면역 세포의 접합 능력 및 대응하는 이들의 활성 및 최종 혈관외유출 (extra-vasation)을 감소시키면서, 전-염증성 효소 생성물(알데히드, 과산화수소 및 암모니아)의 수준을 낮출 것으로 예상된다. 이러한 활성이 치료적으로 유용할 것으로 예상되는 질병은 면역 세포가 염증성 질병 및 면역/자가면역 질병과 같은 병리학의 억제, 유지 또는 분해의 현저한 역할을 하는 모든 질병을 포함한다. 이러한 질병의 예시는 다발성 경화증, 관절염 및 혈관염을 포함한다.

[0011] 새롭고 개선된 SSAO의 억제제의 충족되지 않은 의학적 필요성이 존재한다. WO2010/031789은 (이 문헌의 내용은 본 명세서에서 참조로 포함된다) SSAO 억제제 화합물의 유망한 부류를 개시하며, 특히 유망한 것은 실시예 16인데, 이는 다음의 구조를 갖는 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 유리 염기이다:



[0012] [0013] 상기 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 유리 염기는 흡습성(hygroscopic)이고 무정형인 유리/검이다. 까다로운 약제학적 필요조건 및 상세사항을 만족시키는 제형을 가능하게 하는 순수한 결정 형태의 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트를 생산할 필요성이 있다. 대량 생산에 적용 가능한 형태로 활성 성분이 제조되는 것이 요망된다. 제품이 손쉽게 여과가능하고 용이하게 건조될 수 있는 형태인 것이 요망된다. 또한 제품이 특별한 저장 환경을 필요로 하지 않으면서 장기간 동안 안정한 것이 요망된다.

발명의 내용

[0014] 발명의 요약

[0015] 본 출원인은 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 메설레이트 염의 결정질 형태가 공지된 유리 염기보다 놀랍게도 개선된 특성을 가진다는 것을 발견했다. 상기 개선된 특성은 높은 열적 안정성, 여과의 용이성, 건조의 용이성 및 감소된 흡습성을 포함

한다.

[0016] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 상기 메실레이트 염(즉, 상기 메탄설휠산 염)은 X-선 분말 회절(XRPD) 및 편광 현미경(PLM)에 의해 높은 결정질인 것으로 나타났다. 상기 개선된 열적 안정성은 189°C의 높은 녹는점에 의해 입증된다. 상기 감소된 흡습성은 75%의 상대습도를 갖는 환경 내 40°C의 온도에서 3일 이하의 저장 동안의 결정질 염의 안정성에 의해 입증된다. 본 발명은 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 결정질 메실레이트 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0017] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 상기 결정질 메실레이트 염은 염증, 염증성 질병, 면역 또는 자가면역 질환, 또는 종양 성장의 억제의 치료에서 유용할 것으로 기대된다. 일 구현예에서, 상기 염증 또는 염증성 질병 또는 면역 또는 자가면역 질환은 관절염(류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 골관절염 및 건선 관절염을 포함함), 윤활막염, 혈관염, 쇼그렌병, 장의 염증과 관련된 질환(크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환 및 과민성 대장 증후군을 포함함), 죽상동맥경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병, 대뇌아밀로이드맥관병증, 피질하경색과 백질뇌증을 동반하는 상엽색체우성 뇌혈관병(카다실)(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), 폐 염증성 질병(천식, 만성 폐쇄성 폐질환 및 급성 호흡곤란 증후군을 포함함), 섬유성 질환(특발성 폐섬유화증, 심장 섬유화, 간 섬유증 및 경피증(폐부경화증)을 포함함), 피부 염증 질병(접촉성 피부염, 아토피 피부염 및 건선을 포함함), 눈 염증 질병(노인성황반변성, 포도막염 및 당뇨망막병증을 포함함), 전신성 염증반응 증후군, 폐혈증, 간의 염증성 및/또는 자가면역 질환(자가면역성 간염, 일차성 담즙성 간경화증, 알코올성 간 질환, 경화성담관염, 및 자가면역성담관염을 포함함), 당뇨병(I형 또는 II형) 및/또는 이들의 합병증, 만성심부전, 울혈성심부전, 허혈성 질환(뇌졸증 및 허혈성-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury)을 포함함) 또는 심근경색증 및/또는 이들의 합병증, 또는 뇌전증이다.

[0018] 본 발명은 전술한 질환 및 질병의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트의 상기 결정질 메실레이트 염의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 이러한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는, 인간을 포함한 포유류에 유효량의 상기에서 정의된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 유리 염기의 XRPD를 나타낸다.

도 2는 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 메실레이트 염의 결정질의 XRPD를 나타낸다. XRPD는 2번 수행된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0021] 본 명세서에서 사용된 "치료"는 표제 질환(disorder) 또는 질환(condition)의 예방, 또는 일단 질환이 발생하면 질환의 개선 또는 제거를 포함한다.

[0022] "유효량"은 치료된 개체에 치료적 효과를 주는 화합물의 양을 가리킨다. 치료적 효과는 객관적이거나(즉, 어떠한 시험 또는 표지에 의해 측정 가능함) 또는 주관적일(즉, 개체에게 효과의 조짐을 주거나 개체가 효과를 느낌) 수 있다.

[0023] "약제학적으로 허용가능한"은 일반적으로 안전하고 비-독성이고, 생리학적으로나 다른 바람직하지 않은 것이 아닌, 약제학적 조성물을 제조하는 데에 유용한 것을 의미하고 수의학적 용도뿐 아니라 인간 약제학적 용도에서 유용한 것을 포함한다.

[0024] 다른 반대되는 언급이 없는 한, 본 명세서에서 설명된 결정질 염 형태와 연결되어 사용되는 용어 "(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트"는 (3S,4S) 및 (3R,4R) 거울상이성체의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-

4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트, 및 이의 염은 >95%, 바람직하게는 >99%, 더 바람직하게는 >99.5%의 절대적 순도를 갖는다. 일 구현예에서 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일(4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트는 >95%, 바람직하게는 >99%, 더 바람직하게는 >99.5%의 거울상 이성체적 순도를 갖는 (3S,4S) 거울상 이성체를 의미한다. 일 구현예에서 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일(4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트는 >95%, 바람직하게는 >99%, 더 바람직하게는 >99.5%의 부분입체이성체적 순도를 갖는다.

[0025] 조성물

임상적 용도에서, 본 발명의 결정질 화합물은 다양한 투여 방법에 대한 약제학적 제형으로 제형화된다. 본 발명의 화합물은 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 투여될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 어떤 적절한 경로, 바람직하게는 경구, 직장의, 코의, 국소의 (구강의 및 혀의), 혀의, 경피의, 척추 강내의, 점막경유의 또는 비경구적 (피하의, 근육내의, 정맥 내의 및 진피내의를 포함함) 투여에 의해 투여될 수 있다.

다른 제형은 편의에 맞게 유닛 투여 형태로, 예를 들면 정제 및 지효성 캡슐, 및 리포좀 내에서 나타날 수 있고, 약학의 분야에 잘 알려진 어떠한 방법에 의해서 제조될 수 있다. 약제학적 제형은 주로 활성 물질, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 편의에 따라 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 혼합되어 제조된다. 부형제의 예시는 물, 젤라틴, 아라비아검, 락토오스, 미정질(microcrystalline) 셀룰로오스, 녹말, 소듐 녹말 글리콜레이트, 인산수소칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 틸컴, 콜로이드성 이산화규소, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 이러한 제형은 또한 다른 약제학적으로 활성 제제, 및 통상적인 부가제, 예를 들면 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미료, 버퍼 및 이와 유사한 것을 함유할 수 있다. 주로, 활성 화합물의 양은 제조의 0.1 내지 95 중량%, 바람직하게는 비경구 용도를 위한 제조의 0.2 내지 20 중량%, 더 바람직하게는 경구 투여를 위한 제조의 1 내지 50 중량%이다.

제형은 또한 공지된 방법, 예를 들면 과립화, 압축, 미세캡슐화, 분사 코팅 등에 의해 추가로 제조될 수 있다. 제형은 정제, 캡슐, 과립, 분말, 시럽, 혼탁액, 죄약 또는 주사 형태의 투여에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 액체 제형은 물 또는 다른 적절한 비허를 내 활성 물질을 용해시키거나 부유시키는 것에 의해서 제조될 수 있다. 정제 및 과립은 통상적인 방법에 따라 코팅될 수 있다. 연장된 시간 동안 치료적으로 유효한 혈장농도를 유지하기 위해, 본 발명의 화합물을 지효성 제형으로 포함될 수 있다.

특정 화합물의 투여 수준 및 투여 빈도는 사용된 특정 화합물의 효능, 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간 (length of action), 환자의 나이, 몸무게, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 방법 및 시간, 분출량, 병용약물, 치료될 질환의 중증도 및 환자가 겪고 있는 치료를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 1일 투여는 예를 들면 몸무게 킬로 당 약 0.001mg 내지 약 100mg의 범위로, 단일 또는 다중 투여 용량, 예를 들면 각각 약 0.01mg 내지 약 25mg로 투여될 수 있다. 인간의 통상적인 1일 전체 투여량은 2000mg/일, 바람직하게는 200 내지 2000mg/일, 더 바람직하게는 500 내지 2000mg/일이다. 일반적으로, 이러한 투여는 경구적으로 주어지지만 비경구적 투여 또한 선택될 수 있다.

[0030] 실험적 방법

[0031] 분석 방법

[0032] X-선 분말 회절 (X-Ray Powder Diffraction; XRPD)

Cu K α 방사선 (40kV, 40mA), 자동화된 XYZ 스테이지(stage), 자동-시료 위치를 위한 레이저 비디오 현미경, 및 HiStar 2-차원 구역 탐지기를 이용한 Bruker AXS C2 GADDS 회절분석기로 X-선 분말 회절 패턴을 수집했다. X-선 광학은 0.3mm의 핀홀 시준기가 연결된 단일 괴벨(Gobel) 다중층 거울로 구성된다. 보증된 표준 NIST 1976 강옥 (Corundum) (평판)을 이용하여 주마다 성능 확인을 수행하였다. 빔 발산, 시료 상의 즉 X-선 빔의 유효한 크기는 대략 40mm였다. Θ - Θ 연속적인 스캔 모드를 시료에 사용하여 3.2° - 29.7° 범위의 유효 2Θ 를 주는 20cm 거리를 감지했다. 통상적으로 시료에 120초 동안 X-선 빔이 노출되었다. 데이터 수집을 위한 소프트웨어는 WNT 4.1.16을 위한 GADDS이었고 상기 데이터는 Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 또는 v 13.0.0.2을 이용하여 분석되고 나타났다. 주위 환경에서 진행된 시료를 그라인딩(grinding) 없이 받은 분말을 이용한 평판 견본에서 준비했다. 대략 1-2 mg의 시료를 유리 슬라이드 상에 살짝 압축하여 평평한 표면을 얻었다. 비-주위 환경에서 진행된 시료를 열 전도 화합물을 갖는 실리콘 웨이퍼 상에 올렸다. 그리고 나서 상기 시료를 약 10°C/분에서 적절한 온도로 가열하고, 이어서 데이터 수집이 시작되기 전에 약 1분 동안 등온적으로 고정하였다.

- [0034] 대안적으로, X-선 분말 회절 패턴을, Cu K α 방사선 (40kV, 40mA), Θ -2 Θ 고니어미터, 및 V4 및 수용 슬릿(receiving slit)의 발산을 이용한 Bruker D8 회절분석기, Ge 단색화장치 및 Lynxeye 감지기로 수집하였다. 보증된 Corundum 표준 (NIST 1976)을 이용하여 상기 장치의 검사를 수행했다. 데이터 수집을 위해 사용된 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0이고 Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 또는 v 13.0.0.2을 이용하여 데이터를 분석하고 나타냈다. 시료를 받은 대의 분말을 사용한 평판 견본으로 주위 환경에서 진행하였다. 대략 20mg의 시료를 조심스럽게 공동(cavity)으로 팩킹하고, 폴리싱된 제로백그라운드(zerobackground) (510) 실리콘웨이퍼로 커팅했다. 시료를 분석 동안 자기 자신의 평면에서 회전시켰다. 데이터 수집은 자세한 사항은 다음과 같다 - 각 범위: 2 내지 42° 2 Θ ; 단계 크기: 0.05° 2 Θ ; 수집 시간: 0.5s/단계.
- [0035] 핵 자기 공명(NMR)
- [0036] ^1H NMR 분광은 자동 샘플러가 갖춰지고 DRX400 콘솔(console)에 의해 제어되는 Bruker 400MHz 장치로 수집되었다. 실험이 로딩된 표준 Bruker을 이용한 Topspin v 1.3 (patch level 10)와 같이 진행되는 ICONNMR v4.0.4 (빌드 1)을 자동화된 실험이 이용하여 얻어졌다. 비-기계적인 분광학에서, 데이터는 Topspin 단독의 사용을 통해 얻어졌다. 다른 반대되는 언급이 없는 한 시료를 *d*6-DMSO 중에서 준비하였다. ACD SpecManager v 12.00 (build 29094)을 이용하여 오프라인 분석을 수행했다. 대안적으로, ^1H NMR 분광은 Bruker Avance III 400MHz QNP Ultrashield Plus Cryo으로 수집되었다.
- [0037] 액체 크로마토그래피-질량 분석기 (LCMS)
- [0038] Phenomenex Synergi 칼럼 (RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μm , 1.5mL/분, 30°C, 변화율 물(+0.1% TFA) 중의 5-100% MeCN (+0.085% TFA) 7분 동안 - 0.5분 held 동안 고정, 200-300nm)을 이용한 Waters ZQ 질량 분광기를 갖는 Agilent 1100 HPLC 시스템으로 분석적 LCMS를 수행했다.
- [0039] 시차주사 열량 측정법 (DSC)
- [0040] 50 위치 자동샘플러를 갖춘 TA Instruments Q2000으로 DSC 데이터를 수집했다. 사파이어를 이용하여 열용량을 위한 보정을 수행했고 보증된 인듐을 이용하여 에너지 및 온도를 위한 보정을 수행했다. 통상적으로 편홀이 있는 알루미늄 팬 내에서 0.5-3mg의 각 시료를 25°C 내지 350°C까지 10°C/분으로 가열했다. 50mL/분으로 건조 질소 퍼징을 샘플에 유지했다. 2°C/분의 근본적인 가열 속도 및 1.27°C/분 및 60초의 온도 조절 변수를 이용하여 조절된 온도 DSC를 수행했다. 장치 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series v2.8.0.392 및 Thermal Advantage이었고 상기 데이터는 Universal Analysis v4.3A를 이용하여 분석되었다.
- [0041] 열-중량 분석 (TGA)
- [0042] 16 위치 자동샘플러가 갖춰진 TA Instruments Q500 TGA으로 TGA 데이터를 수집했다. 보증된 Alumel 및 Nickel을 이용하여 상기 장치를 온도 보정했다. 통상적으로 5-30mg의 각 시료를, 포장 무게를 제하기 전(pre-tared) 백금 도가니 및 알루미늄 DSC 팬에 넣고, 주위 온도에서 350°C까지 10°C/분으로 가열했다. 60mL/분으로 질소 퍼징을 시료 상에 유지했다. 장치 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series v2.8.0.392 및 Thermal Advantage v4.8.3였다.
- [0043] 편광 현미경 (PLM)
- [0044] 시료는 이미지 포착을 위한 디지털 비디오 카메라를 갖는 Leica LM/DM 편광 현미경으로 조사되었다. 소량의 각 시료는 유리 슬라이드 상에 위치되고, 유침(immersion oil) 위에 위치되고, 유리 슬립으로 덮혀, 각각의 입자가 가능하면 분리되도록 하였다. 상기 시료를 적절한 배율 및 부분적인 편광으로 람다 가짜-색(false-colour) 여과기를 연결하여 보았다.
- [0045] 발열기 현미경 관찰 (Hot Stage Microscopy; HSM) [녹는점]
- [0046] 발열기 현미경 관찰을 Mettler-Toledo MTFP82HT 발열기 및 이미지 포착을 위한 디지털 비디오 카메라가 연결된 Leica LM/DM 편광 현미경을 이용하여 수행하였다. 소량의 각 시료는 유리 슬라이드 상에 위치되어, 각 입자가 가능하면 분리되도록 하였다. 상기 시료를 적절한 배율 및 부분적인 편광으로 보았으며, 람다 가짜-색(false-colour) 여과기를 연결하고, 주로 10-20°C/분의 주위 온도에서 가열하였다.
- [0047] HPLC에 의한 화학적 순도의 결정
- [0048] 다이오드 정렬 감지기가 갖춰진 Agilent HP1100 시리즈 시스템으로, 하기에서 자세히 설명된 방법을 이용하여

ChemStation 소프트웨어 vB.02.01-SR1을 이용하여 순도 분석을 수행했다 (표 1).

표 1

시료 준비	아세토나이트릴: 물 1: 1 중의 0.5 mg/ml		
칼럼	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4.6mm, 2.7μm		
칼럼 온도(°C)	25		
주사 (μl)	5		
파장, 밴드 너비(nm)	255, 90 nm		
유속 (ml·min ⁻¹)	2.0		
상 A	물 중의 0.1 TFA		
상 B	아세토나이트릴 중의 0.085% TFA		
시간표	시간(분)	% 상 A	% 상 B
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

[0049]

[0050] 키랄 HPLC에 의한 비대칭 중심적 순도(chiral purity) 결정

[0051] Astec Chirobiotic T 100 x 4.6mm 5μm 칼럼, 극성 역상, 150 x 4.6mm, 5μm, 등용매 85% MeOH 15% 20mM 암모늄 아세테이트 10분 동안, 1.0mL/분, 220nm을 이용하여 Agilent 1200 시스템으로 키랄 HPLC를 수행했다.

[0052] 칼 퍼셔 적정 (KF)에 의한 수분 측정

[0053] Hydranal Coulomat AG 시료 및 아르곤 퍼장을 이용한 Mettler Toledo DL39 Coulometer로 각 샘플의 수분 함량을 측정하였다. 무게 측정된 고체 시료를, 물이 들어가는 것을 막기 위해 서바실(subbaseal)을 연결한 백금 TGA 팬 상의 용기에 넣었다. 대략 10mg의 시료를 적정마다 사용하였고 측정을 반복했다.

[0054] 중량 증기 수착(Gravimetric Vapour Sorption; GVS)

[0055] Intrinsic Control 소프트웨어 v1.0.0.30에 의해 제어되는 SMS DVS Intrinsic 수분 수착 분석기를 이용하여 수착 등온선을 수득했다. 장치 제어로 상기 시료 온도를 25°C로 유지하였다. 200mL/분의 전체 유속으로 건조 및 습한 질소의 흐름을 혼합함으로써 습도를 조절하였다. 샘플 가까이에 위치된, 보정된 Rotronic 프로브(1.0-100 %RH의 동적 영역(dynamic range))에 의해 상대 습도를 측정하였다. %RH의 기능으로 시료의 (질량 완화(mass relaxation)) 무게 변화를 지속적으로 미세저울로 모니터했다(정확도 ±0.005mg). 주로 5-20mg의 시료를 주위 조건 하에서 포장의 무게를 잰 메쉬 스테인리스 스틸 바구니에 위치시켰다. 시료를 40%RH 및 25°C에서(전형적인 실내 조건(room condition)) 로드하고 로드시키지 않았다. 아래에서 개요가 서술된 것과 같이(2번의 스캔이 완전한 하나의 순환을 제공), 수분 수착 등온선을 수행했다. 25°C 및 10%RH의 간격을 갖는 0.5-90 %RH 범위에서 표준 등온선을 수행했다. DVS Analysis Suite v6.0.0.7을 이용하여 마이크로소프트 엑셀로 데이터 분석에 착수했다. SMS DVS 고유 실험의 방법 변수들: 흡착 스캔 1 40-90; 탈착/흡착 스캔 2 90-0, 0-40; 간격 (%RH) 10; 스캔의 숫자 4; 유속 (mL/분) 200; 온도 (°C) 25; 안정성 (°C/분) 0.2; 수착 시간 (h) 6h 종료. XRPD에 의한 등온선 및 재-분석의 완료 후에 시료를 회수했다.

[0056] 이온 크로마토그래피 (IC)

[0057] IC Net software v2.3을 이용하여 Metrohm 761 Compact IC (양이온을 위해) 및 Metrohm 861 Advanced Compact

IC (음이온을 위해)으로 데이터를 수집했다. 정확하게 무게를 잰 시료를 적절한 용해 용액 중에서 원액으로 사용하였고 시험을 위해 사전에 1: 9로 희석하였다. 분석될 이온의 알려진 농도의 표준 용액과의 비교에 의해 정량화를 해냈다. 음이온 크로마토그래피를 위한 IC 방법 변수들: 방법의 유형 - 음이온 교환; 칼럼 - Metrosep A Supp 5-250 (4.0x250mm); 칼럼 온도 (°C) 주위; 주사 (μ l) 20; 감지 - 전도성 감지기; 유속 (mL/분) 0.7; 용리제 3.2mM 탄산나트륨, 5% 아세톤 수용액 중의 1.0mM 탄산수소나트륨.

[0058] 결과

[0059] 결정질 메실레이트 염을 분리시켰고 XRPD, 1 H NMR, DSC, TGA, GVS, IC, PLM, HSM, HPLC 및 KF 중 일부 또는 전부를 이용하여 특성화 하였다(표 2 참고).

[0060] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트 유리 염기 및 결정질 메실레이트 염의 특성 요약

표 2

시료	형태	MP	흡습성
유리 염기	무정형 검	-	<24h 내에 25°C/60%RH에서 액화됨
결정질 메실레이트 염	결정질 고체	189°C	3일 후 40°C/75%RH에서 액화됨

[0062] 장기 보관 동안 안정성 / 흡습성

[0063] 결정질 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트 메실레이트는 또한 2개의 LDPE 라이너(liner) 내에 3 분취량(aliquot)으로 분배되고, 케이블 끈으로 밀봉되며, 차후에 열-밀봉될 건조제 파우치와 함께 호일 백 내에 위치될 때의, 안정성 및 흡습성에 대해 평가되었다. 그리고 나서, 상기 호일 백은 HDPE 뚜껑과 맞춰진 HDPE 케그(keg) 내에 위치시켰다. 이러한 조건은 전형적인 GMP 수준의 저장 조건을 반영한다. 안정성은 HPLC에 의해 평가되었고 흡습성은 칼 피셔(Karl Fisher; KF) 적정에 의해 평가되었다. 결정질 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트 메실레이트는 25°C /60%RH에서 3년 동안 수분 섭취 없이 단지 0.1% 만이 분해되었고, 40°C/75%RH에서 6달 후 단지 0.1%의 수분 섭취와 단지 0.1%만이 분해되었다.

[0064] 단일 결정 X-선 회절 (SXRPD)

[0065] Cu에서 0이고, Oxford Cryosystems Cobra 냉각 장치를 갖춘 Atlas CCD 회절계인 Oxford Diffraction Supernova Dual Source로 데이터를 수집했다. 상기 데이터를 CuK α 방사선을 이용하여 수집했다. SHELXS 또는 SHELXD 중 하나를 이용하여 주로 구조를 해석했고 Bruker AXS SHELXTL 세트의 일부인 SHELXL 프로그램으로 개량했다(refine). 반대되는 언급이 없는 한, 탄소에 부착된 수소 원자는 기하학상으로 위치되고 등방성의 이동 변수(isotropic displacement parameter)를 제거하여 개량하는 것을 허용한다. 헤テ로원자에 부착된 수소 원자는 푸리에 합성의 차이로부터 위치되고 등방성의 이동 요인과 무관하게 개량되는 것이 허용된다.

[0066] 단일 결정 구조 결정

[0067] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트 메실레이트의 단일 결정이 에틸 아세테이트 / 메탄올로부터의 느린 증발에 의해 성장된다.

[0068] $w^{-1} = (F_o^2)^2 + (0.0490P)^2 + (0.3000P)$ 의 무게를 주는 F^2 에 대한 풀-매트릭스 최소-자승 세분(full-matrix least-squares refinement)의 직접적인 방법으로 구조 해답을 얻었고, 상기 식에서 $P = (F_o^2 + 2Fc^2)/3$ 인 이방성의 이동 변수이다. 구면 조화 함수(spherical harmonics)를 이용한 경험적 흡수 보정(Empirical absorption correction)을 SCALE3 ABSPACK 스케일링 알고리즘(scaling algorithm)에서 실시했다.

[0069] 절대적인 구조 변수 = 0.002(13). 모든 데이터에 대해 최종 $wR^2 = \{\sum [w(F_o^2 - Fc^2)^2]/\sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0.0657$, $F_o > 4\sigma(F_o)$ 인 2651 반사의 F 값들에 대한 통상적인 $R_1 = 0.024$, 모든 데이터 및 234개 변수에서 $S = 1.007$. 최종 Δ/σ (최대) 0.000, Δ/σ (평균), 0.000.

[0070] $+0.24$ 및 $-0.288 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ 간의 최종적인 거리 지도.

[0071] 해석된 결정 구조 변수들은 다음과 같다 (표 3):

표 3

분자식	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$				
분자량	375.44				
결정계(crystal system)	사방정계				
공간군(space group)	$P2(1)2(1)2(1)$	a	8.75780(10) \AA	α	90°
		b	9.70830(10) \AA	β	90°
		c	20.6736(2) \AA	γ	90°
V	1757.74(3) \AA^3				
Z	4				
D_c	1.419 $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$				
μ	1.975 mm^{-1}				
근원, λ	Cu-K α				
$F(000)$	800				
T	100(2)K				
결정	무색의 블록, 0.09 x 0.02mm				
다음에서 줄임	0.80 \AA				
Θ_{rec}	62.35°				
완전설	99.2%				
반사	13291				
독특한 반사	2736				
R_{int}	0.0256				

[0072]

[0073] 원자의 배위(co-ordinate)는 다음과 같다:

[0074] x y z

[0075] S1 -0.953688 -0.131935 -0.071370

[0076] O1 -0.020659 -0.149398 -0.484602

[0077] O2 -0.234768 -0.155566 -0.365860

[0078] O3 -0.474652 -0.066100 -0.365092

[0079] O4 -0.912055 -0.134194 -0.140238

[0080] O5 -1.110792 -0.173740 -0.060477

[0081] O6 -0.844708 -0.208722 -0.032208

[0082] N1 -0.412770 -0.253710 -0.303870

[0083] N2 -0.617297 -0.224842 -0.147335

[0084] H2A -0.722228 -0.196131 -0.146105

[0085] N3 -0.392648 -0.259773 -0.107928

[0086]	H3A	-0.324241	-0.261543	-0.081273
[0087]	C1	0.073273	-0.055487	-0.449929
[0088]	H1A	0.096656	0.026304	-0.476759
[0089]	H1B	0.170449	-0.099983	-0.437205
[0090]	C2	-0.017615	-0.014548	-0.390676
[0091]	H2B	-0.004410	0.084643	-0.381074
[0092]	H2C	0.014557	-0.068772	-0.352479
[0093]	C3	-0.183226	-0.046385	-0.408629
[0094]	H3B	-0.249376	0.037232	-0.405075
[0095]	C4	-0.171565	-0.096071	-0.477738
[0096]	H4B	-0.248192	-0.168773	-0.486334
[0097]	H4C	-0.188739	-0.019057	-0.508271
[0098]	C5	-0.383218	-0.150898	-0.346637
[0099]	C6	-0.560166	-0.254872	-0.270030
[0100]	H6B	-0.616936	-0.169106	-0.281832
[0101]	C7	-0.521333	-0.248342	-0.198878
[0102]	C8	-0.536619	-0.232888	-0.092882
[0103]	H8A	-0.575742	-0.221293	-0.050370
[0104]	C9	-0.379700	-0.269963	-0.174418
[0105]	C10	-0.240769	-0.305362	-0.212417
[0106]	H10A	-0.184330	-0.381585	-0.191434
[0107]	H10B	-0.172218	-0.224586	-0.215739
[0108]	C11	-0.296381	-0.348962	-0.279498
[0109]	H11A	-0.208892	-0.350915	-0.309809
[0110]	H11B	-0.339647	-0.443040	-0.277151
[0111]	C12	-0.659963	-0.380274	-0.288449
[0112]	H12A	-0.612652	-0.464685	-0.269297
[0113]	C13	-0.664766	-0.397753	-0.361667
[0114]	H13A	-0.560447	-0.406134	-0.378360
[0115]	H13B	-0.714279	-0.317374	-0.381222
[0116]	H13C	-0.722663	-0.480993	-0.372510
[0117]	C14	-0.821261	-0.366359	-0.261740
[0118]	H14A	-0.816850	-0.355260	-0.214661
[0119]	H14B	-0.880046	-0.449226	-0.272353
[0120]	H14C	-0.870697	-0.285637	-0.281016
[0121]	C15	-0.939731	0.041434	-0.046714

[0122] H15A -0.966523 0.048834 -0.000821

[0123] H15C -1.009980 0.097844 -0.072401

[0124] H15B -0.834933 0.074003 -0.053214

[0125] X-선 분말 회절

[0126] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트의 메실레이트 염의 분말 X-선 회절 패턴은 2θ 각도로 8.549, 9.851, 10.899, 12.295, 13.198, 13.393, 14.083, 15.897, 16.280, 17.097, 17.744, 18.289, 19.694, 20.180, 20.443, 20.597, 20.886, 21.948, 22.112, 22.444, 23.194, 23.653, 24.144, 24.714, 25.292, 25.590, 25.810, 26.526, 26.765, 27.084, 27.283, 27.662, 28.159, 28.996, 29.135, 29.912 및 30.868에서 피크를 가진다. 정상적인 실험 변수를 고려하기 위해, 상기에서 확인된 피크는 2θ 각도 $+/- 0.2$ 이하, 예를 들면 $+/- 0.1$, $+/- 0.05$, $+/- 0.01$, $+/- 0.005$, 및 $+/- 0.001$ 의 정확도를 갖는 것으로 고려되어야 한다. 이러한 피크들의 상대적인 세기는 다음과 같다 (표 4):

표 4

각도 (2θ)	강도 (%)	각도 (2θ)	강도 (%)
8.549	3.7	22.112	22.5
9.851	24.2	22.444	4.5
10.899	7.2	23.194	14.5
12.295	2.3	23.653	21.9
13.198	6.9	24.144	11.8
13.393	4.9	24.714	3.3
14.083	4.2	25.292	4.1
15.897	3.2	25.590	5.3
16.280	23.7	25.810	4.3
17.097	13.7	26.526	4.0
17.744	47.0	26.765	4.0
18.289	7.4	27.084	17.2
19.694	21.5	27.283	10.5
20.180	4.2	27.662	3.4
20.443	18.1	28.159	9.8
20.597	7.3	28.996	5.3
20.886	42.8	29.135	4.1
21.948	100.0	29.912	10.5
		30.868	5.0

[0127]

합성

[0128] 다음의 약어들이 사용되었다:

[0129] Aq 수용액

[0130] DCM 디클로로메탄

[0131] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0132] ee 거울상 이성체적 초파

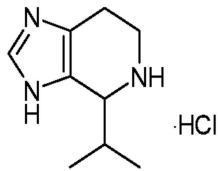
[0133] ES⁺ 전기분사

[0134] EtOAc 에틸 아세테이트

[0135] h 시간(들)

- [0137] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0138] HRMS 고해상 질량 분석기
- [0139] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분석기
- [0140] M 몰랄
- [0141] MeOH 메탄올
- [0142] $[\text{MH}^+]$ 양성자화된 분자 이온
- [0143] min 분
- [0144] RP 역상
- [0145] MS 질량 분석기
- [0146] R_T 자연 시간
- [0147] sat 포화된
- [0148] THF 테트라하이드로퓨란
- [0149] TFA 트리플루오로아세트산
- [0150] 실험적 방법
- [0151] 모든 시료는 상업적 등급이었고, 다른 반대되는 언급이 없는 한 추가적인 정제 없이 받은 대로 사용되었다. 시료 등급 용매는 모든 경우에 사용되었다.
- [0152] Agilent 1100 HPLC 시스템이 연결된 Waters ZQ 질량 분석기로 분석적 LCMS을 수행했다. Agilent 1100 시스템으로 분석 HPLC를 수행했다. Agilent 1100 HPLC 시스템이 연결된 Agilent MSD-TOF으로 고-배율 질량 분광 (HRMS)을 얻었다. 분석 동안 2개의 질량들에 의해 보정을 검사했고 필요한 경우 교정되었다. 양의 전자분무 모드 (positive electrospray mode)에서 분광을 얻었다. 얻어진 질량 범위는 m/z 100–1100였다. 질량 피크의 프로파일 검출이 사용되었다. RediSep 실리카 칼럼이 갖춰진 CombiFlash Companion 시스템, 또는 Strata SI-1 실리카 기가튜브(gigatube)가 갖춰진 Flash Master Personal 시스템 중 하나로 플래쉬 크로마토그래피를 수행했다. Phenomenex Synergi Hydro RP 150 x 10 mm, YMC ODS-A 100/150 x 20 mm 또는 Chirobiotic T 250 x 10 mm 칼럼이 갖춰진, Gilson 시스템 (Gilson 321 균형 펌프 및 Gilson 215 자동샘플러를 갖는 Gilson 322 펌프)으로 역상 HPLC를 수행했다. Merck LiChroprep[®] RP-18 (40–63 μm) 실리카 칼럼을 갖춘 Gilson 시스템 (Gilson 321 펌프 및 Gilson FC204 부분 수집)으로 역상 칼럼 크로마토그래피를 수행했다. ACD 6.0을 이용하여 화합물을 자동적으로 이름 붙였다. 모든 화합물을 진공 오븐에서 밤새도록 건조시켰다.
- [0153] 분석적 HPLC 및 LCMS 테이터를 다음과 같이 수득되었다:
- [0154] 시스템 A: Phenomenex Synergi Hydro RP (C18, 30 x 4.6 mm, 4 μm), 변화율 물(+0.1% TFA) 중의 5–100% CH_3CN (+0.085% TFA), 1.5 mL/분, 1.75 분의 변화율 시간과 함께, 200 nm, 30°C; 또는
- [0155] 시스템 B: Phenomenex Synergi Hydro RP (C18, 150 x 4.6 mm, 4 μm), 변화율 물(+0.1% TFA) 중의 5–100% CH_3CN (+0.085% TFA), 1.5 mL/분 7 분의 변화율 시간과 함께, 200 nm, 30°C.
- [0156] 키랄 HPLC 테이터는 다음과 같이 수득되었다:
- [0157] 시스템 C: Chirobiotic V 극성 이온 모드 (150 x 4.6 mm), 10 mM 암모니아 포르메이트 수용액 버퍼 중의 70% MeOH, 1.0 mL/분, 10 분 동안, 200 nm, 30°C.
- [0158] 중간체 1

[0159] 4-이소프로필-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]페리딘 하이드로클로라이드



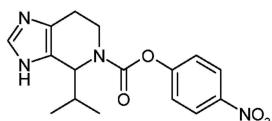
[0160]

[0161] 히스타민 디하이드로클로라이드(61.9 g, 336 mmol)를 물(125 mL) 및 MeOH (500 mL) 중의 NaOH (33.6 g, 841 mmol) 용액에 용해시키고, 이소부티르알데하이드 (61.4 mL, 672 mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 환류 하에서 가열하고 pH를 7로 1 M HCl 수용액 (250 mL)로 조절하고 용매를 진공 내에서 제거했다. 잔류물을 승온된 MeOH (300 mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 두고 여과시키고 진공 내에서 용매를 제거했다. 잔류물을 MeOH (50 mL) 및 아세톤 (400 mL) 중에 2시간 동안 교반시키고 2시간 동안 4°C로 냉각시켰다. 생성된 침전을 여과하고 아세톤(100 mL)로 세척하여 백색 고체인 4-이소프로필-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]페리딘 하이드로클로라이드 (33.0 g, 48.7%)을 얻었다.

[0162] 분석적 LCMS: 순도 >90% (시스템 A, $R_T = 0.51$ 분), ES⁺: 166.4 [MH]⁺.

[0163] 중간체 2

[0164] 4-니트로페닐 4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트

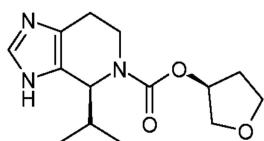


[0165]

[0166] 중간체 1 (2.78 g, 8.28 mmol, 60% 순도) 및 DIPEA (5.27 mL, 30.3 mmol)를 DCM (100 mL) 중에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (4.07 g, 20.2 mmol)를 가했다. 상기 반응 혼합물을 18시간 상온에서 교반했다. 상기 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 (5 x 100 mL), 건조하고 (MgSO₄), 용매를 진공 내에서 제거하여 노란색 검인 4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]페리딘-5-카복실레이트 (5.28 g, 조생성물)를 얻었다.

[0167] 분석적 HPLC: 순도 41% (시스템 B, $R_T = 4.70$ 분); 분석적 LCMS: purity 86% (시스템 A, $R_T = 1.70$ 분), ES⁺: 331.0 [MH]⁺.

[0168] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]-페리딘-5-카복실레이트



[0169]

[0170] NaH (0.40 g, 10.0 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산)를 무수 THF (20 mL) 중에 분산시키고, 0°C까지 냉각시키고 (S)-3-하이드록시테트라하이드로퓨란 (0.88 g, 0.68 mL, 10.0 mmol)를 첨가했다. 상기 혼탁액을 30분 동안 0°C에서 교반하고 이어서 THF (60 mL) 중의 중간체 2 (3.30 g, 10.0 mmol, 70% 순도)의 용액에 가하고 반응 혼합물을 상온에서 교반했다. THF 중의 NaH 및 (S)-3-하이드록시테트라하이드로퓨란의 이러한 두 첨가 부분은 각각 5시간 및 29시간 후에 가했었다. 2일 후 상기 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 퀼칭(quench)했고 용매를 진공 내에서 제거했다. 상기 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고 1 M Na₂CO₃ 수용액으로 세척하고 (4 x 100 mL), 건조하고 (MgSO₄), 용매를 진공 내에서 제거했다. 상기 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(정상, 20 g, Strata SI-1, 실리카 기가튜브, DCM (200 mL)에 이어서 DCM (200 mL 각각) 중의 2%, 4% 및 5% MeOH) 및 역상 HPLC(YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/분, 변화율 30% 내지 60% (7 분 동안) 이어서 100% (3 분) 10% MeOH/물 중의

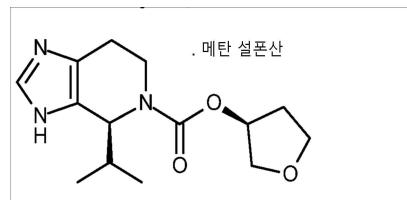
MeOH)로 정제하여 백색 고체인 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 (34.8 mg, 1.1%)을 얻었다.

[0171] 분석적 HPLC: 순도 100% (시스템 B, $R_T = 3.63$ 분); 분석적 LCMS: 순도 100% (시스템 B, $R_T = 4.01$ 분), $ES^+ : 280.1 [MH]^+$.

[0172] (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 (39.91 mg)을 10 mM 암모늄 포르메이트 베퍼 및 MeOH (2 mL, 1:1) 중에 용해시키고 역상 HPLC (Chirobiotic T 250 x 10 mm, 3 mL/분, 등용매 진행(isocratic run) 10 mM 암모늄 포르메이트 베퍼 중의 70% MeOH (40 분), pH 7.4)로 2번 정제하여 단일 부분입체이성체인 (3S)-테트라하이드로퓨란-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 (6.90 mg, 99% ee)를 얻었다.

[0173] 분석적 HPLC: 순도 100% (시스템 B, $R_T = 3.63$ 분); 키랄 HPLC: 순도 99.5% (시스템 C, $R_T = 2.22$ 분); 분석적 LCMS: 순도 100% (시스템 B, $R_T = 3.90$ 분), $ES^+ : 280.1 [MH]^+$; HRMS 계산치 $C_{14}H_{21}N_3O_3$: 279.1583, 측정치 279.1571.

[0174] (3S)-테트라하이드로-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 메탄설휠산 염

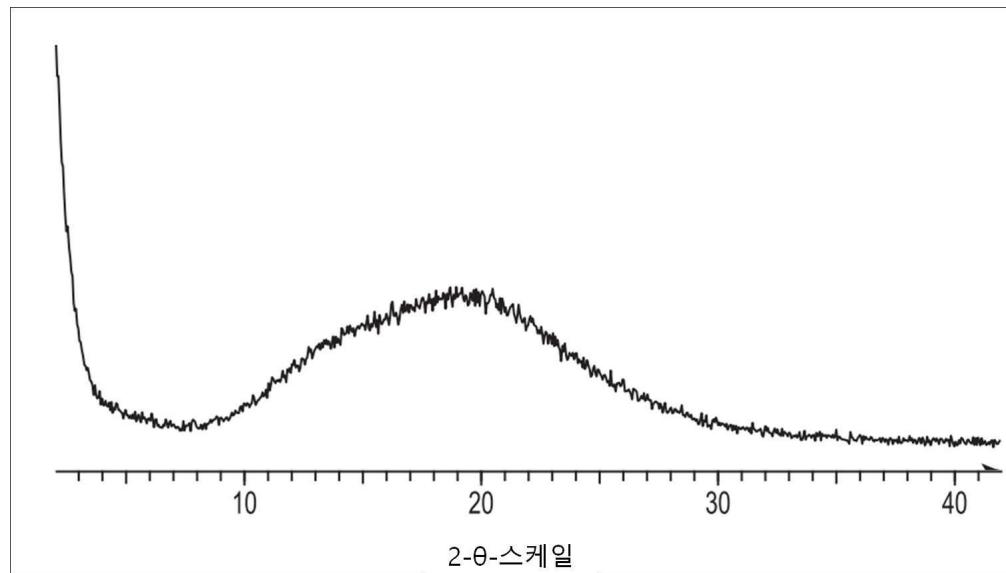


[0175]

[0176] (3S)-테트라하이드로-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 유리 염기 (460mg, 1.65mmol)를 실온에서 EtOAc (10mL) 중에 용해시켜 선명한 무색 용액을 얻었다. 메판설휠산 (107uL)을 몇 분획으로 나누어 조심스럽게 가열하면서 가했다. 상기 용액을 밤새도록 실온으로 냉각시켰다. 생성된 결정을 여과로 수집하고, EtOAc로 세척하고 (2 x 10mL), 40°C의 진공 내에서 밤새도록 건조시켰다. (3S)-테트라하이드로-3-일 (4S)-4-이소프로필-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]파리딘-5-카복실레이트 메틸레이트 염을 백색 결정질 고체로 99% 수득율 (615mg)으로 수득했다. HPLC: 자연 시간 2.27분, 순도 99.5%. 녹는점: 189°C. LCMS: 자연 시간 4.19분, $ES^+ : 280.0 [MH]^+$, 100% 순도. 키랄 HPLC: 자연 시간 3.70분, >99.5% de. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.72 (1H, m, $NHCH_2NH^+$), 5.29 (1H, m, OCH_2), 5.05 (0.5H, d, J 8.4Hz, CCH_2N), 4.89 (0.5H, d, J 7.6Hz, CCH_2N), 4.59 (0.5H, m, NCH_2CH_B), 4.39 (0.5H, m, NCH_2CH_B), 3.97-3.85 (4H, m, CH_2OCH_2), 3.20 (1H, m, NCH_2CH_B), 2.89 (3H, s, $CH_3SO_3^-$), 2.89-2.72 (2H, m, CCH_2CH_2N), 2.23-2.07 (3H, m, $CH(CH_3)_2$, OCH_2CH_2), 1.16 (3H, d, J 6.4Hz, CH_3) and 1.06-0.96 (3H, m, CH_3).

도면

도면1



도면2

