(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월06일
(11) 등록번호 10-2750784
(24) 등록일자 2025년01월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 271/22 (2006.01) *A61K 31/225* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07C 269/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 271/22 (2013.01)
A61K 31/225 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035784
(22) 출원일자(국제) 2019년05월14일
심사청구일자 2022년05월13일
(85) 번역문제출일자 2020년12월11일
(65) 공개번호 10-2021-0013081
(43) 공개일자 2021년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/086809
(87) 국제공개번호 WO 2019/219000
국제공개일자 2019년11월21일
(30) 우선권주장
PCT/CN2018/086755 2018년05월14일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
KR101810246 B1*
US20140243544 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
엑스진 파마슈티컬 인크.
케이만군도 케이와이 1-1112 그랜드 케이만 피.오.박스 2804 크리켓 스퀘어 윌로우 하우스 오프 쇼어 인코포레이션스 (케이만) 리미티드 플로어 4
(72) 발명자
아이 신미아오
중국 100176 베이징 비디에이 타이허 로드 6
수 펑
미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 미들필드 로드 1981
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

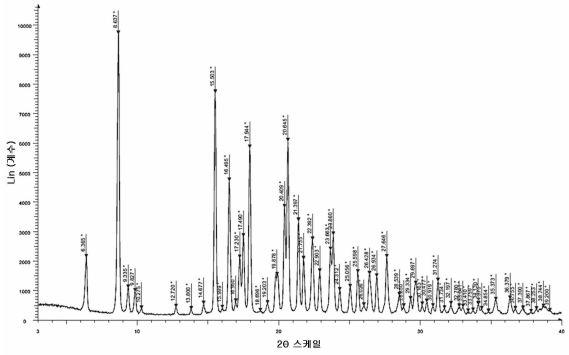
전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **나프록센 및 프레가발린의 1-(아실옥시)-알킬 카르바메이트 약물 복합체의 제조방법 및 그 중간체**

(57) 요 약

본원에는 약물 복합체 (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 결정형 및 그의 약학 조성물이 기재되어 있다. 또한, 질환 및 병태의 치료에 상기 결정형을 사용하는 방법이 기재되어 있다.

대 표 도



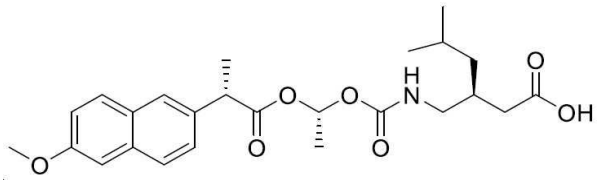
(52) CPC특허분류
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07C 269/08 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
리 웨이둥
중국 610031 쓰촨성 청두 노쓰 세컨드 서클 넘버 111
첸 리
중국 300071 톈진 훙차오 디스트릭트 웰링턴 인터내셔널 커뮤니티 헤빈 가든 3-1701

명 세 서

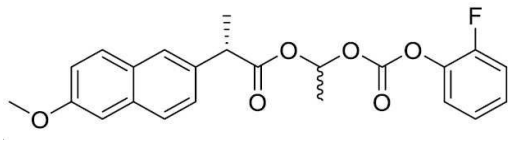
청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물: (S)-3-(((((R)-1-(((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일)옥시)에톡시)카르보닐)아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 제조 방법으로서,

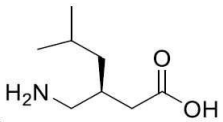


(S)-((R,S)-1-((2-플루오로펜옥시)카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트:



(화합물 4)

를 프레가발린:



과 반응시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 염기를 사용하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 염기는 트리에틸아민인 제조 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 염기는 15±5℃의 온도에서 화합물 4 및 프레가발린에 첨가되는 것인 제조 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 염기 첨가가 완료되면, 온도는 25±3℃로 상승되는 것인 제조 방법.

청구항 6

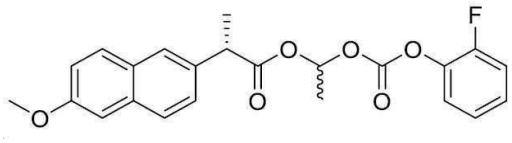
제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 재결정화 후에 얻어지는 것인 제조 방법.

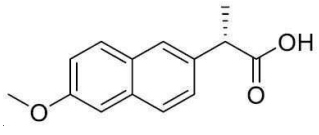
청구항 7

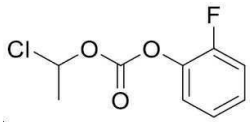
제6항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 이소프로판올 및 물 중에서 재결정화되는 것인 제조 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, (S)-((R,S)-1-((2-플루오로펜옥시)카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트:


(화합물 4)는,

나프록센:  과

1-클로로에틸 (2-플루오로페닐) 카르보네이트:  (화합물 3)의 반응으로부터 제조되는 것인 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, Cu_2O를 사용하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 10

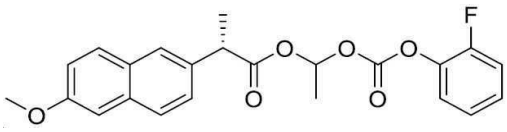
제9항에 있어서, 톨루엔을 사용하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 반응은 115±5℃에서 수행되는 것인 제조 방법.

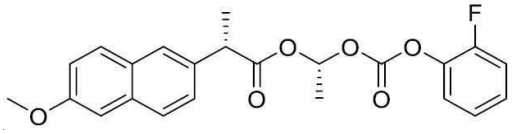
청구항 12

1-(((2-플루오로펜옥시)카르보닐)옥시)에틸 (2S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트:


인 화합물.

청구항 13

(R)-1-(((2-플루오로펜옥시)카르보닐)옥시)에틸 (S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트:


인 화합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 특허 출원은 2018년 5월 14일자로 출원된 PCT 출원 PCT/CN2018/086755호를 우선권으로 주장하며, 상기 출원은 본원에 참조로 그 전문이 포함된다.

배 경 기 술

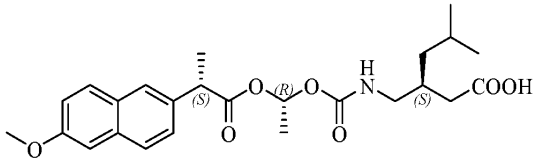
[0003] (S)-3-(((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산은 프레가발린 및 나프록센의 약물 복합체이다.

[0004] 약물의 무정형 및 결정형은 상이한 물리적/화학적 성질 및/또는 생체이용률을 갖는다. 임의의 결정질 물질의 핵심 특징은 다형태 양상이다. 다형태는 결정 격자가 분자의 상이한 배열을 함유하여 상이한 물리적 성질을 갖는 동일한 분자의 결정이다. 다형태에 의하여 나타나는 상이한 물리적 성질은 보관, 안정성, 압축성, 밀도 및 용해율과 같은 약학적 파라미터에 영향을 미친다. 그러한 성질들은 약물 제품의 제형, 제조 및 생체이용률에서 중요하다. 다형태 사이의 용해도 차이는 극한의 상황에서 효력이 부족하거나 또는 심지어 원치않는 독성을 갖는 결정형로 전이될 수 있다. 게다가, 결정형의 물리적 성질은 약학적 가공에서 중요할 수 있다.

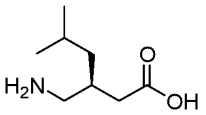
[0005] (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 다형태에 대한 수요가 여전히 존재한다. 본 발명은 그러한 수요를 역설하며, 마찬가지로 관련 잇점을 제공한다.

발명의 내용

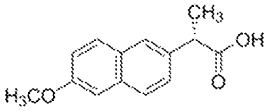
[0006] 한 측면에서, 본원에는 프레가발린 및 나프록센의 복합체인 ((S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐아미노)메틸)-5-메틸헥산산)("화학식 I의 화합물")의 결정형을 포함하는 조성물이 제공된다. 동물 실험에서, 화학식 I의 화합물은 경구 투약 후 효율적으로 흡수되며, 흡수시 나프록센 및 프레가발린으로 신속하게 전환된다. 건강한 지원자에서 임상전 독성학 및 안전성 약리학 시험 및 1상 임상 시험은 하기 화학식 I의 화합물이 나프록센 및 프레가발린에 노출로부터 예상되는 것을 넘어선 어떠한 약리학적 효과를 유발하지 않는다는 것을 입증한다.



[0007] **화학식 I**

[0008] 

(프레가발린)



(나프록센)

[0009] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 8.6, 15.5, 16.4, 17.9 및 20.6° 2Θ에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 17.2, 17.5, 20.4, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 또는 27.6° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 8.6, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 20.4, 20.6, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 및 27.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 8.6, 9.3, 9.8, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 19.9, 20.4, 20.6, 21.4, 21.7, 22.4, 22.9, 23.7, 23.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 27.6, 29.7 및 31.3° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 결정형은 약 90% 초과의 화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정형의 화학적 순도는 HPLC 분석에 의하여 측정된다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 90% 초과의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 90% 초과의 부분입체 이성질체 순도를 갖는다.

[0013] 일부 실시양태에서, 결정형은 약 100℃ 내지 약 140℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 110℃ 내지 약 130℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 118℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 119℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는다.

[0014] 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 2개의 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함한다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 결정형을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 고체 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 액체이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 수중 결정형의 용액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 염수 용액, 수성 덱스트로스 용액, 글리세롤 용액 또는 이들의 조합 중 결정형의 용액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 투여용이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여용이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 습윤제, 유화제, 완충제, 안정화제, 증점제, 활제 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 적어도 2개의 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물 및 키트의 사용 설명서를 포함하는, 대상체에서 질환을 예방 또는 치료하기 위한 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사람이다. 일부 실시양태에서, 질환은 통증 또는 염증성 질환이다. 일부 실시양태에서, 통증은 신경병성 통증 또는 근골격통이다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염이다. 일부 실시양태에서, 키트는 적어도 1종의 추가적인 치료제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가적인 치료제는 통증 또는 신경 질환의 치료를 위한 제제이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상가적으로 작용한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상승적으로 작용한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사람이다. 일부 실시양태에서, 질환은 통증 또는 염증성 질환이다. 일부 실시양태에서, 통증은 신경병성 통증 또는 근골격통이다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법은 적어도 1종의 추가적인 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가적인 치료제는 통증 또는 신경 질환의 치료를 위한 제제이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상가적으로 작용한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상승적으로 작용한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 동시 투여된다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 용매 중에 용해시켜 화학식 I의 화합물의 용액을 얻는 단계; 및 (ii) 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 얻은 결정형은 약 8.6, 15.5, 16.4, 17.9 및 20.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 얻은 결정형은 약 6.4, 17.2, 17.5, 20.4, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 또는 27.6° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 얻은 결정형은 약 6.4, 8.6, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 20.4, 20.6, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 및 27.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 얻은 결정형은 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 상온보다 높은 온도로 가열하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계는 화학식 I의 화합물의 용액을 상온보다 낮은 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계는 화학식 I의 화합물의 용액을 약 0℃ 내지 25℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법은 추가적인 용매를 화학식 I의 화합물의 용액에 첨가하는 것을 추가로 포함한다.

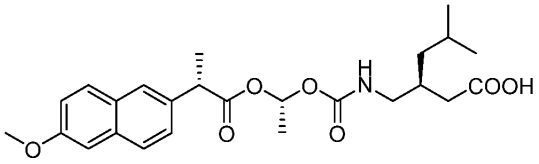
[0023] 일부 실시양태에서, 용매는 극성 양성자성 용매를 포함한다. 예를 들면 일부 실시양태에서, 용매는 이소프로판올을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 40℃ 내지 약 환류 온도의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 용매는 알칸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 용매는 헵탄을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매 및 추가적인 용매는 약 1:2 내지 약 1:3(v/v)의 부피비로 사용된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 용매는 헵탄, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 헵탄 및 에틸 아세테이트를 약 10:1의 부피비로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 50℃ 내지 약 환류 온도의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 70℃의 온도로 가열하는 것을 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 용매는 메틸시클로헥산, 메틸 t-부틸 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 메틸시클로헥산 및 메틸 t-부틸 에테르를 약 10:1의 부피비로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 20℃ 내지 약 40℃의 온도로 가열하는 것을 포함한다.

[0026] 다양한 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법은 시드 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액에 투입하는 것을 더 포함한다.

[0027] 본원에는 하기 화학식 I의 화합물의 결정형이 개시되어 있다:



. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 8.6, 15.5, 16.4, 17.9 및 20.6° 2Θ에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 17.2, 17.5, 20.4, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 또는 27.6° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 8.6, 15.5, 16.4, 17.2,

17.5, 17.9, 20.4, 20.6, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 및 27.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 8.6, 9.3, 9.8, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 19.9, 20.4, 20.6, 21.4, 21.7, 22.4, 22.9, 23.7, 23.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 27.6, 29.7 및 31.3° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 90% 초과의 화학적 순도를 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형의 화학적 순도는 HPLC 분석에 의하여 측정된다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 90% 초과의 거울상 이성질체 순도를 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 90% 초과의 부분입체 이성질체 순도를 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 100℃ 내지 약 140℃ 범위의 융점을 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 110℃ 내지 약 130℃ 범위의 융점을 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 118℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 119℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는다. 결정형의 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 2개의 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함한다.

[0028] 또한, 본원에는 본원에 개시된 결정형을 포함하는 약학 조성물이 개시되어 있다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 고체 제형으로 존재한다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 캡슐이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 현탁액이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 수성 현탁액이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 액체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 수중 결정형의 용액을 포함한다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 염수 용액, 수성 덱스트로스 용액, 글리세롤 용액 또는 이들의 조합 중 결정형의 용액을 포함한다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 투여용이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여용이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 습윤제, 유화제, 완충제, 안정화제, 증점제, 활제 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 적어도 2개의 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함한다.

[0029] 또한, 본원에는 본원에 개시된 결정형 또는 본원에 개시된 약학 조성물 및 키트의 사용 설명서를 포함하는, 대상체에서 질환을 예방 또는 치료하기 위한 키트가 개시되어 있다. 키트의 일부 실시양태에서, 대상체는 동물이다. 키트의 일부 실시양태에서, 대상체는 사람이다. 키트의 일부 실시양태에서, 질환은 통증 또는 염증성 질환이다. 키트의 일부 실시양태에서, 통증은 신경병성 통증 또는 근골격통이다. 키트의 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염이다. 키트의 일부 실시양태에서, 키트는 적어도 1종의 추가적인 치료제를 추가로 포함한다. 키트의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가적인 치료제는 통증 또는 신경 질환의 치료를 위한 제제이다. 키트의 일부 실시양태에서, 결정형 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상가적으로 작용한다. 키트의 일부 실시양태에서, 결정형 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상승적으로 작용한다.

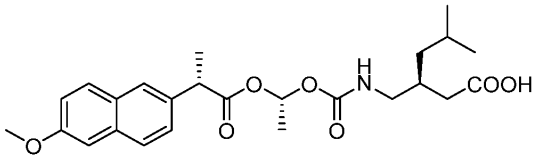
[0030] 또한, 본원에는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 개시되어 있다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 사람이다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 질환은 통증 또는 염증성 질환이다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 통증은 신경병성 통증 또는 근골격통이다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염이다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 1종의 추가적인 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가적인 치료제는 통증 또는 신경 질환의 치료를 위한 제제이다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상가적으로 작용한다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 상승적으로 작용한다. 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부 실시양태에서, 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제는 동시 투여된다.

[0031] 또한, 본원에는 하기 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법이 개시되어 있으며, 그러한 방법은

[0032] (i) 화학식 I의 화합물을 용매 중에 용해시켜 화학식 I의 화합물의 용액을 얻는 단계; 및

[0033] (ii) 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 결정형을 단리하는 단계

[0034] 를 포함한다:

[0035] 

.

[0036] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 8.6, 15.5, 16.4, 17.9 및 20.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 17.2, 17.5, 20.4, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 또는 27.6° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 6.4, 8.6, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 20.4, 20.6, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 및 27.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 결정형은 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물 및 용매를 상온보다 높은 온도로 가열하는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계는 화학식 I의 화합물의 용액을 상온보다 낮은 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계는 화학식 I의 화합물의 용액을 약 0℃ 내지 25℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가적인 용매를 화학식 I의 화합물의 용액에 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 극성 양성자성 용매를 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 이소프로판올을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물 및 용매를 약 40℃ 내지 약 환류 온도의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 추가적인 용매는 알칸을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 추가적인 용매는 헵탄을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매 및 추가적인 용매는 약 1:2 내지 약 1:3 (v/v)의 부피비로 사용된다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 헵탄, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 헵탄 및 에틸 아세테이트를 약 10:1의 부피비로 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물 및 용매를 약 50℃ 내지 약 환류 온도의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물 및 용매를 약 70℃의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 메틸시클로헥산, 메틸 t-부틸 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 메틸시클로헥산 및 메틸 t-부틸 에테르를 약 10:1의 부피비로 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용해 단계는 화학식 I의 화합물 및 용매를 약 20℃ 내지 약 40℃의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 시드 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액에 투입하는 것을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은 화학식 I의 화합물의 결정형의 X선 분말 회절도를 도시한다.

도 2는 화학식 I의 화합물의 결정형의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.

도 3은 화학식 I의 화합물의 결정형의 DSC & TGA 오버레이 스펙트럼을 도시한다.

도 4는 화학식 I의 화합물의 X선 구조를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 정의

[0039] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 해당 기술분야의 기술자 중 하나에 의하여 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0040] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는다면 복수형을 포함한다.

[0041] "약학적으로 허용되는 비히클"은 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 아주번트, 부형제 또는 담체를 지칭한다.

[0042] "환자"는 동물, 예컨대 포유동물, 예를 들면 사람을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 사람 치료 및 수의학적 적용예에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 포유동물이며, 일부 실시양태에서, 환자는 사람이다. 용어

"환자" 및 "대상체"는 본원에서 번갈아 사용된다.

[0043] "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 질병을 얻을 위험을 감소시키는 것을 지칭한다(즉, 질환에 노출될 수 있거나 또는 질환에 취약하게 될 수 있으나, 그러한 질환을 경험하지 않거나 또는 증상을 나타내지 않는 환자에서 질환의 임상적 징후 중 적어도 하나가 발생되지 않도록 한다).

[0044] "약물 복합체"는 불안정 화학적 결합을 갖는 화학적 링커에 의하여 연결된 생물학적 활성 물질을 지칭한다. 통상적으로, 링커는 효소 또는 비효소 수단에 의하여 생체내 분해되는 결합(들)에 의하여 약물에 부착될 것이다.

[0045] 임의의 질환 또는 질병의 "치료하는" 또는 "치료"는 한 실시양태에서 질환 또는 질병을 향상시키는(즉, 질환 또는 그의 임상적 증상 중 적어도 하나의 발생을 중지 또는 감소시키는) 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의하여서는 식별될 수 없는 적어도 1종의 물리적 파라미터를 향상시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질병을 물리적으로 억제시키거나(예, 식별 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 억제시키거나(예, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다인 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질병의 개시를 지연시키는 것을 지칭한다.

[0046] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위하여 환자에게 투여시 질환에 대한 상기 치료를 실시하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 경중도 및 치료하고자 하는 환자의 연령, 체중 등에 의존하여 변동될 것이다.

[0047] "용매화물"은 약학적으로 허용되는 용매의 하나 이상의 분자와 물리적 회합된 화합물(예, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)을 지칭한다.

[0048] "결정형" 및 "다형태"는 본원에서 번갈아 사용될 수 있으며, 특정한 결정질 또는 무정형 형태를 지칭하지 않는다면 예를 들면 다형태, 슈도다형태, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형태(무수물 포함), 구조 다형태 및 무정형 형태뿐 아니라, 이들의 혼합물을 포함한 화합물의 모든 결정질 및 무정형 형태를 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 예를 들면 화합물의 다형태, 슈도다형태, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형태(무수물 포함), 구조 다형태 및 무정형 형태뿐 아니라 이들의 혼합물을 포함한 상기 화합물의 결정질 및 무정형 형태를 포함한다.

[0049] 용어 "동시투여", "~와 병용하여 투여하는" 및 그의 문법적 등가예는 본원에 사용된 바와 같이 제제 및/또는 그의 대사산물 둘 다가 대상체에서 동시에 존재하도록 대상체에게 2종 이상의 제제의 투여를 포함한다. 동시투여는 별개의 조성물에서의 동시 투여, 별개의 조성물에서 상이한 시간에서의 투여 또는 제제 둘 다가 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다.

[0050] 본원에 언급된 화합물의 약학적으로 허용되는 형태는 약학적으로 허용되는 염, 킬레이트, 비공유 착체, 프로드러그 및 이들의 혼합물을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 존재한다. 그래서, 용어 "화학적 실체" 및 "화학적 실체들"은 또한 약학적으로 허용되는 염, 킬레이트, 비공유 착체, 프로드러그 및 혼합물을 포함한다.

[0051] 조성물이 다형태의 혼합물로서 존재할 경우, 각각의 다형태 성분의 비율(%)은 고체 상태 NMR, IR 및 XRPD를 포함하나 이에 제한되지 않는, 해당 기술분야에 널리 공지된 하나 이상의 기술에 의하여 측정될 수 있다.

[0052] 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않을 경우, 일반적으로 허용되는 의미가 적용된다.

[0053] Atm: 대기

[0054] DCC: 디시클로헥실카르보디이미드

[0055] DCM: 디클로로메탄

[0056] DIPA: 디이소프로필아민

[0057] DMAP: 4-N,N-디메틸아미노피리딘

[0058] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0059] DMSO: 디메틸술폭시드

[0060] g: 그램

[0061] h: 시간

[0062] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피

[0063] ℓ: 리터

[0064] LC/MS: 액체 크로마토그래피/질량 분광학

[0065] M: 몰 농도

[0066] Min: 분

[0067] mℓ: 밀리리터

[0068] mmol: 밀리몰

[0069] NHS: N-히드록시숙신이미드

[0070] TBAB: 테트라부틸암모늄 브로마이드

[0071] THF: 테트라히드로푸란

[0072] TFA: 트리플루오로아세트산

[0073] TLC: 박층 크로마토그래피

[0074] TMS: 트리메틸실릴

[0075] ㎕: 마이크로리터

[0076] μM: 마이크로몰 농도

[0077] v/v: 부피 대 부피

[0078] 이제, 바람직한 실시양태를 상세하게 참조할 것이다. 바람직한 실시양태를 기재하기는 하나, 본 발명은 그러한 바람직한 실시양태로 한정되지 않는 것으로 이해될 것이다. 반대로, 대안예, 수정예 및 등가예를 포함시키고자 하며, 이는 그로부터 발생하는 임의의 청구범위에 의하여 정의되는 바와 같이 본 발명의 정신 및 범주 내에 포함될 수 있기 때문이다.

[0079] 화학식 I의 화합물 ((S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐아미노)메틸)-5-메틸헥산산)의 결정형 및 그의 제조

[0080] 본원에 기재된 화학적 실체는 일반적으로 널리 공지된 합성 방법의 적절한 조합에 의하여 합성될 수 있다. 그러한 화학적 실체의 합성에 유용한 기술은 본 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 기술자에게 용이하게 자명하며, 접근 가능하다. 다수의 임의로 치환된 출발 화합물 및 기타 반응물은 예를 들면 알드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Company)(미국 위스컨신주 밀워키 소재)로부터 입수 가능하거나 또는 통상적으로 사용되는 합성 방법을 사용하여 해당 기술분야의 기술자에 의하여 용이하게 생성될 수 있다.

[0081] 본 발명의 방법에 따라 생성된 결정형은 해당 기술분야에 따른 임의의 방법에 의하여 특징화될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 방법에 의하여 생성된 결정형은 X선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량법(DSC), 열중량 분석(TGA), 핫-스테이지(hot-stage) 현미경법 및 분광학(예, 라만, 고체상 핵자기 공명(ssNMR) 및 적외선(IR))에 의하여 특징화될 수 있다.

[0082] XRPD

[0083] 본 발명에 따른 결정형은 X선 분말 회절 패턴(XRPD)에 의하여 특징화될 수 있다. XRPD 피크의 상대적 강도는 사용된 입자 크기, 샘플 제조 기술, 샘플 장착 절차 및 특정한 기기에 의존하여 변동될 수 있다. 게다가, 기기 변동 및 기타 요인은 2Θ 값에 영향을 미칠 수 있다. 그러므로, XRPD 피크 할당은 ±약 0.3° 변동될 수 있다.

[0084] DSC

[0085] 본 발명에 따른 결정형은 또한 도 3에 도시된 바와 같은 그의 특징적인 시차 주사 열량기(DSC) 트레이스에 의하여 확인될 수 있다. DSC의 경우, 관찰된 온도는 온도 변화율뿐 아니라, 사용된 샘플 제조 기술 및 특정한 기기에 의존할 것으로 공지되어 있다. 그래서, DSC 열분석도와 관련된 본원에 보고된 값은 ±약 4℃ 변동될 수 있다.

[0086] TGA

[0087] 본 발명의 결정형은 또한 무정형 물질 또는 또 다른 다형태 형태와는 상이한 열적 양상을 유발할 수 있다. 열적 양상은 실험실에서 일부 다형태 형태를 기타 형태와 구별하는데 사용될 수 있는 열중량 분석(TGA)에 의하여 측정될 수 있다. 한 측면에서, 결정형은 열중량 분석에 의하여 특징화될 수 있다.

[0088] 본 발명의 결정형은 의약 제제의 생성에 유용하며, 결정질 및 반결정형을 생성하는 결정화 프로세스 또는 무정형 형태를 얻기 위한 고화 프로세스에 의하여 얻을 수 있다. 다양한 실시양태에서, 결정화는 화학식 I의 화합물을 반응 혼합물 중에서 생성하고, 원하는 다형태를 반응 혼합물로부터 단리하거나 또는 미가공 화합물을 용매 중에, 임의로 열을 사용하여 용해시킨 후 생성물을 냉각(능동 냉각 포함)에 의하여 및/또는 일정 시간 동안 반용매의 첨가에 의하여 결정화/고화시켜 실시된다. 결정화 또는 고화에 이어서 원하는 물 및/또는 용매 함량이 최종 다형태 형태에 도달될 때까지 제어된 조건 하에서 건조를 실시할 수 있다.

[0089] 화학식 I의 화합물의 예시의 결정형 및 그의 제조 방법은 본원에 상세하게 개시된다. 본원에 기재된 방법은 또한 화학식 I의 입체 이성질체뿐 아니라, 그의 동위원소 표지된 유도체(예, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O 등)에도 적용되는 것으로 이해하여야 한다.

[0090] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 재결정화에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물의 결정형의 제조 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 임의의 적용 가능한 방법에 의하여 합성될 수 있다. 예를 들면 화학식 I의 화합물은 국제 공개 번호 WO 2010/042759(Feng Xu)에 기재된 방법에 따라 생성될 수 있으며, 이 출원은 본원에 참조로 그 전문이 포함된다. 추가로, 화학식 I의 화합물의 제조의 예시의 방법은 하기 실시예 1 및 2에 기재되어 있다. 화학식 I의 화합물의 단리 및 정제는 필요할 경우 임의의 적절한 분리 또는 정제 절차, 예를 들면 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 또는 후층 크로마토그래피 또는 상기 절차의 조합에 의하여 수행될 수 있다. 적절한 분리 및 단리 절차의 구체적인 예시는 하기 실시예 1 및 2에 상세히 기재되어 있다. 그러나, 기타 공지된 분리 또는 단리 절차도 또한 사용될 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 상기 방법에 의하여 생성된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 수성 아세토니트릴로부터의 동결건조후 회백색 또는 백색 고체로서 단리된다. 상기 방법에 의하여 얻은 화학식 I의 화합물은 부분 또는 완전 무정형일 수 있다. 추가로, 상기 방법에 의하여 얻은 화학식 I의 화합물은 흡습성일 수 있는 알칼리 금속 염 형태를 함유할 수 있다.

[0092] 무정형 고체는 낮은 벌키 밀도로 인하여 약학 가공 조건 하에서 취급하기 어렵다. 게다가, 흡습성 고체의 취급은 특수 기술 및 기기를 추가로 필요로 한다. 더욱이, 흡습성인 약물은 수증기 차단체를 갖는 특수 용기 내에 포장되어야만 하는데, 이는 상기 생성물의 비용을 실질적으로 증가시킨다. 따라서, 약학 가공 및 약학 조성물에 이롭게 사용될 수 있는 우수한 물리화학적 성질을 갖는 화학식 I의 결정형에 대한 수요가 존재한다.

[0093] 결정화 이전에, 화학식 I의 화합물은 약 50-100%, 예를 들면 약 60%-100%, 약 70%-100%, 약 80%-100% 또는 약 90%-100% 범위 내의 화학적 순도로 단리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결정화 이전에, 화학식 I의 화합물은 90% 초과, 91% 초과, 92% 초과, 93% 초과, 94% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과의 화학적 순도로 단리된다. 일부 실시양태에서, 결정화 이전에, 화학식 I의 화합물은 100%에 도달하는 화학적 순도로 단리된다.

[0094] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 화학식 I의 화합물의 재결정화에 의하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 재결정화는 화학식 I의 화합물을 용매에 첨가하여 용액 또는 현탁액을 형성하는 것을 포함한다. 본 개시내용에 사용된 바와 같이, 용어 용액 및 현탁액은 번갈아 사용되며, 화학식 I의 화합물이 용해도에도 불구하고 용매 또는 용매 혼합물 중에 배치되는 상황을 포함하는 것을 의미한다. 재결정화에 사용된 용매는 균질한 용매, 용매들의 조합 또는, 화학식 I의 화합물이 온도 의존성 용해도를 나타내는 용매 또는 용매 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 재결정화에 사용되는 용매는 화학식 I의 화합물이 제1의 온도 범위 내에서가용성이며, 제2의 온도 범위 내에서 난용성인 용매 또는 용매 조합이다. 일부 실시양태에서, 재결정화에 사용된 용매는 "우수한" 용매 및 "반용매"의 혼합물이다.

[0095] 적절한 "우수한" 용매의 비제한적인 예는 유기 알콜(예를 들면 메탄올, 에탄올, 1,2-프로판디올, t-부탄올, n-부탄올, 이소프로판올), 아세트산, 니트로메탄, 아세토니트릴, 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 1,2 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 2-메틸 테트라히드로푸란, 톨루엔, 메틸 t-부틸 에테르, 클로로

벤젠, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 쿠멘, o-크실렌, m-크실렌, p-크실렌, 2-에톡시에탄올, 1,2-에탄디올, 에틸 포르메이트, 2-메톡시에탄올, 1-펜탄올, 아니솔, 디클로로메탄, 시스 및 트랜스 1,2-디클로로에틸렌, 클로로포름, 디메틸아세트아미드, 프로필 아세테이트 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0096] 적절한 "반용매"의 비제한적인 예는 알칸, 예컨대 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 운데칸, 도데칸, 시스- 또는 트랜스-데칼린, 시클로헥산, 메틸시클로헥산 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 용해 프로세스는 고온에서 실시된다. 일부 예에서, 재결정화 용매계 중에서 화학식 I의 화합물의 용해는 약 40-90℃, 50-90℃, 60-90℃, 70-90℃, 80-90℃, 40-80℃, 50-80℃, 60-80℃, 70-80℃, 40-70℃, 50-70℃, 60-70℃, 40-60℃, 50-60℃ 또는 40-50℃의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 용해에 대한 온도는 약 실온 내지 재결정화 용매의 비점까지 및 비점을 포함한 범위 내의 온도이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용매 또는 용매 혼합물 중에서 가열 및 임의로 진탕 또는 교반하면서 용해된다. 가열된 용액은 화학식 I의 화합물의 완전 용해를 보장하기 위하여 고온에서 보관될 수 있다. 가열된 용액은 또한 임의의 용해되지 않은 성분을 제거하기 위하여 고온에서 여과될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용해후 용액을 서서히 냉각시켜 화학식 I의 결정형을 제공하며, 이는 여과 및/또는 건조에 의하여 잔류 용매로부터 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 -25℃ 내지 약 25℃, 예를 들면 약 -15℃-약 25℃, 약 0℃ 내지 약 25℃, 약 -15℃ 내지 약 15℃ 또는 약 -5℃ 내지 약 5℃의 온도로 냉각시킨다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0-30℃, 5-30℃, 10-30℃, 15-30℃, 20-30℃, 25-30℃, 0-20℃, 5-20℃, 10-20℃, 15-20℃, 18-20℃, 0-10℃, 5-10℃ 또는 0-5℃의 온도로 냉각시킨다.

[0098] 일부 실시양태에서, 얻은 화학식 I의 화합물의 결정형은 추가로 건조될 수 있다. 건조는 대기압에서 또는 감압하에서, 대기 온도에서 또는 고온에서 수행될 수 있다.

[0099] 결정화 기술분야에서의 기술자에게 공지된 기타 방법(예, 용매 증발, 드라우닝-아웃(drowning-out), 화학 반응, 소량의 원하는 결정 형태를 사용한 시딩(seeding) 등)도 또한 사용하여 화학식 I의 화합물의 결정형을 제공할 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 화학식 I의 화합물을 이소프로판올을 포함하는 용매(예를 들면 이소프로판올) 중에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물의 양 대 사용된 용매의 양의 비는 약 10:1 내지 약 1:10 w/v, 예를 들면 약 9:1 내지 약 1:10, 8:1 내지 약 1:10, 7:1 내지 약 1:10, 6:1 내지 약 1:10, 5:1 내지 약 1:10, 4:1 내지 약 1:10, 3:1 내지 약 1:10, 2:1 내지 약 1:10, 1:2 내지 약 1:10, 1:3 내지 약 1:10, 1:4 내지 약 1:10, 1:5 내지 약 1:10, 1:6 내지 약 1:10, 1:7 내지 약 1:10, 1:8 내지 약 1:10 또는 1:9 내지 약 1:10 w/v 범위 내이다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물의 양 대 사용된 용매의 양의 비는 약 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10 w/v이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물의 양 대 사용된 용매의 양의 비는 약 1:2 w/v이다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물을 이소프로판올을 포함하는 용매 중에 용해시키는 것은 약 20℃ 내지 약 환류 온도의 온도에서, 예를 들면 약 20℃-80℃, 약 20℃-70℃, 약 20℃-60℃, 약 20℃-50℃, 약 20℃-40℃, 약 20℃-30℃, 약 30℃-80℃, 약 30℃-70℃, 약 30℃-60℃, 약 30℃-50℃, 약 30℃-40℃, 약 40℃-80℃ 약 40℃-70℃, 약 40℃-60℃, 약 40℃-50℃, 약 50℃-80℃, 약 50℃-70℃, 약 50℃-60℃, 약 60℃-80℃, 약 60℃-70℃ 또는 약 70℃-80℃에서 실시된다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물을 이소프로판올을 포함하는 용매 중에 용해시키는 것은 약 40℃의 온도에서, 예를 들면 약 30℃-50℃ 또는 약 35℃-45℃의 온도에서 실시된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 반용매를 이소프로판올을 포함하는 용매 중의 화학식 I의 화합물의 용액에 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 반용매는 알칸, 예를 들면 헵탄이다. 일부 실시양태에서, 첨가된 헵탄의 양 대 이소프로판올을 포함하는 용매의 양의 비는 약 10:1 내지 약 1:1 v/v 사이, 예를 들면 9:1-8:1, 9:1-7:1, 9:1-6:1, 9:1-5:1, 9:1-4:1, 9:1-3:1, 9:1-2:1, 9:1-1:1, 8:1-7:1, 8:1-6:1, 8:1-5:1, 8:1-4:1, 8:1-3:1, 8:1-2:1, 8:1-1:1, 7:1-6:1, 7:1-5:1, 7:1-4:1, 7:1-3:1, 7:1-2:1, 7:1-1:1, 6:1-5:1, 6:1-4:1, 6:1-3:1, 6:1-2:1, 6:1-1:1, 5:1-4:1, 5:1-3:1, 5:1-2:1, 5:1-1:1, 4:1-3:1, 4:1-2:1, 4:1-1:1, 3:1-2:1, 3:1-1:1 또는 2:1-1:1 v/v 사이이다. 일부 실시양태에서, 첨가된 헵탄의 양 대 이소프로판올을 포함하는 용매의 양의 비는 약 6:1 내지 약 5:1 v/v, 예를 들면 약 5.5:1 v/v이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 반용매(예를 들면 헵탄)를 일정 시간에 걸쳐 서서히(예를 들면 적하) 첨가한다. 일부 실시양태에서, 반용매는 약 5 시간 내지 약 1 분, 예를 들면 약 4.5 시간-1 분, 4 시간-1 분, 3.5 시간-1 분, 3 시

간-1 분, 2.5 시간-1 분, 2 시간-1 분, 1.5 시간-1 분, 1 시간-1 분, 45 분-1 분, 30 분-1 분, 15 분-1 분, 5 분-1 분, 5 시간-15 분, 4.5 시간-15 분, 4 시간-15 분, 3.5 시간-15 분, 3 시간-15 분, 2.5 시간-15 분, 2 시간-15 분, 1.5 시간-15 분, 1 시간-15 분, 45 분-15 분, 30 분-15 분, 5 시간-30 분, 4.5 시간-30 분, 4 시간-30 분, 3.5 시간-30 분, 3 시간-30 분, 2.5 시간-30 분, 2 시간-30 분, 1.5 시간-30 분, 1 시간-30 분, 45 분-30 분, 5 시간-45 분, 4.5 시간-45 분, 4 시간-45 분, 3.5 시간-45 분, 3 시간-45 분, 2.5 시간-45 분, 2 시간-45 분, 1.5 시간-45 분, 1 시간-45 분, 5 시간-1 시간, 4.5 시간-1 시간, 4 시간-1 시간, 3.5 시간-1 시간, 3 시간-1 시간, 2.5 시간-1 시간, 2 시간-1 시간, 1.5 시간-1 시간, 5 시간-2 시간, 4.5 시간-2 시간, 4 시간-2 시간, 3.5 시간-2 시간, 3 시간-2 시간, 2.5 시간-2 시간, 5 시간-2.5 시간, 4.5 시간-2.5 시간, 4 시간-2.5 시간, 3.5 시간-2.5 시간, 3 시간-2.5 시간, 5 시간-3 시간, 4.5 시간-3 시간, 4 시간-3 시간, 3.5 시간-3 시간, 5 시간-3.5 시간, 4.5 시간-3.5 시간, 4 시간-3.5 시간, 5 시간-4 시간, 4.5 시간-4 시간, 05 5 시간-4.5 시간에 걸쳐 첨가된다. 일부 실시양태에서, 반용매는 약 2 시간-약 5 분의 기간에 걸쳐, 예를 들면 약 1 시간에 걸쳐 첨가된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 반용매(예를 들면 헵탄)의 첨가 후 화학식 I의 화합물의 용액을 냉각시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 냉각시킨다. 일부 실시양태에서, 용액을 적어도 약 0℃의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 30℃ 이하의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0℃ 내지 약 5℃, 약 0℃ 내지 약 10℃, 약 0℃ 내지 약 15℃, 약 0℃ 내지 약 20℃, 약 0℃ 내지 약 25℃, 약 0℃ 내지 약 30℃, 약 5℃ 내지 약 10℃, 약 5℃ 내지 약 15℃, 약 5℃ 내지 약 20℃, 약 5℃ 내지 약 25℃, 약 5℃ 내지 약 30℃, 약 10℃ 내지 약 15℃, 약 10℃ 내지 약 20℃, 약 10℃ 내지 약 25℃, 약 10℃ 내지 약 30℃, 약 15℃ 내지 약 20℃, 약 15℃ 내지 약 25℃, 약 15℃ 내지 약 30℃, 약 20℃ 내지 약 25℃, 약 20℃ 내지 약 30℃ 또는 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 20℃, 약 25℃ 또는 약 30℃의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 15℃ 내지 약 25℃ 또는 예를 들면 약 20℃의 온도로 냉각시켰다.

[0105] 일부 실시양태에서, 용액은 상기 온도에서 약 5 시간 내지 약 1 분, 예를 들면 약 4.5 시간-1 분, 4 시간-1 분, 3.5 시간-1 분, 3 시간-1 분, 2.5 시간-1 분, 2 시간-1 분, 1.5 시간-1 분, 1 시간-1 분, 45 분-1 분, 30 분-1 분, 15 분-1 분, 5 분-1 분, 5 시간-15 분, 4.5 시간-15 분, 4 시간-15 분, 3.5 시간-15 분, 3 시간-15 분, 2.5 시간-15 분, 2 시간-15 분, 1.5 시간-15 분, 1 시간-15 분, 45 분-15 분, 30 분-15 분, 5 시간-30 분, 4.5 시간-30 분, 4 시간-30 분, 3.5 시간-30 분, 3 시간-30 분, 2.5 시간-30 분, 2 시간-30 분, 1.5 시간-30 분, 1 시간-30 분, 45 분-30 분, 5 시간-45 분, 4.5 시간-45 분, 4 시간-45 분, 3.5 시간-45 분, 3 시간-45 분, 2.5 시간-45 분, 2 시간-45 분, 1.5 시간-45 분, 1 시간-45 분, 5 시간-1 시간, 4.5 시간-1 시간, 4 시간-1 시간, 3.5 시간-1 시간, 3 시간-1 시간, 2.5 시간-1 시간, 2 시간-1 시간, 1.5 시간-1 시간, 5 시간-2 시간, 4.5 시간-2 시간, 4 시간-2 시간, 3.5 시간-2 시간, 3 시간-2 시간, 2.5 시간-2 시간, 5 시간-2.5 시간, 4.5 시간-2.5 시간, 4 시간-2.5 시간, 3.5 시간-2.5 시간, 3 시간-2.5 시간, 5 시간-3 시간, 4.5 시간-3 시간, 4 시간-3 시간, 3.5 시간-3 시간, 5 시간-3.5 시간, 4.5 시간-3.5 시간, 4 시간-3.5 시간, 5 시간-4 시간, 4.5 시간-4 시간, 5 시간-4.5 시간 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 용액은 상기 온도에서 약 5 시간 초과, 예를 들면 약 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간 또는 20 시간 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 용액은 상기 온도에서 약 1 시간 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 15℃ 내지 약 25℃ 또는 예를 들면 약 20℃의 온도로 냉각시키고, 상기 온도에서 약 1 시간 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 용액을 제1의 더 낮은 온도로 냉각시키고, 상기 온도에서 제1의 시간 동안 유지한 후, 제2의 온도로 냉각시키고, 제2의 더 낮은 온도에서 제2의 시간 동안 유지한다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 15℃ 내지 약 25℃ 또는 예를 들면 약 20℃의 온도로 냉각시키고, 상기 온도에서 약 1 시간 동안 유지한 후, 약 0-10℃로 냉각시키고, 상기 온도에서 약 15 시간 동안 유지한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 얻은 결정형을 여과 및/또는 세정하는 것을 추가로 포함한다. 세정은 임의의 적절한 용매에 의하여, 예를 들면 이소프로판올, 헵탄 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매에 의하여 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 얻은 결정형을 헵탄으로 세정한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 화학식 I의 화합물을 에틸 아세테이트, 헵탄 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매 중에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매 중의 헵탄 대 에틸 아세테이트의 양의 비는 약 20:1 내지 약 1:20 v/v이며, 예를 들면 용매 중의 에틸 아세테이트에 대한 헵탄의 양의 비는 약 20 내지 약 1이다. 일부 실시양태에서, 용매 중의 에틸 아세테이트에 대한 헵탄의 양의 비는 적어도 약 1이

다. 일부 실시양태에서, 용매 중의 에틸 아세테이트에 대한 헵탄의 양의 비는 약 20 이하이다. 일부 실시양태에서, 용매 중의 에틸 아세테이트에 대한 헵탄의 양의 비는 약 20 내지 약 15, 약 20 내지 약 10, 약 20 내지 약 5, 약 20 내지 약 1, 약 15 내지 약 10, 약 15 내지 약 5, 약 15 내지 약 1, 약 10 내지 약 5, 약 10 내지 약 1 또는 약 5 내지 약 1이다. 일부 실시양태에서, 용매 중의 헵탄 대 에틸 아세테이트의 양의 비는 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 1:1, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:15 또는 약 1:20이다. 일부 실시양태에서, 용매 중의 헵탄의 양 대 에틸 아세테이트의 양의 비는 약 10:1 v/v이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 헵탄 및 에틸 아세테이트를 포함하는 용매 중에 용해시키는 것은 상온보다 높은 온도에서, 예를 들면 약 50℃ 내지 약 환류 온도의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 50℃-80℃, 약 60℃-80℃, 약 70℃-80℃, 약 50℃-70℃, 약 60℃-70℃ 또는 약 50℃-60℃의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 70℃의 온도에서 실시된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 헵탄 및 에틸 아세테이트 중의 화학식 I의 화합물의 용액을 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 헵탄 및 에틸 아세테이트 중의 화학식 I의 화합물의 용액 적어도 약 0℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 헵탄 및 에틸 아세테이트 중의 화학식 I의 화합물의 용액을 약 30℃ 이하의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 헵탄 및 에틸 아세테이트 중의 화학식 I의 화합물의 용액을 약 0℃ 내지 약 5℃, 약 0℃ 내지 약 10℃, 약 0℃ 내지 약 15℃, 약 0℃ 내지 약 20℃, 약 0℃ 내지 약 25℃, 약 0℃ 내지 약 30℃, 약 5℃ 내지 약 10℃, 약 5℃ 내지 약 15℃, 약 5℃ 내지 약 20℃, 약 5℃ 내지 약 25℃, 약 5℃ 내지 약 30℃, 약 10℃ 내지 약 15℃, 약 10℃ 내지 약 20℃, 약 10℃ 내지 약 25℃, 약 10℃ 내지 약 30℃, 약 15℃ 내지 약 20℃, 약 15℃ 내지 약 25℃, 약 15℃ 내지 약 30℃, 약 20℃ 내지 약 25℃, 약 20℃ 내지 약 30℃ 또는 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 헵탄 및 에틸 아세테이트 중의 화학식 I의 화합물의 용액을 약 0℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 20℃, 약 25℃ 또는 약 30℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함한다.

[0109] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 얻은 결정형을 여과 및/또는 세정하는 것을 추가로 포함한다. 세정은 임의의 적절한 용매에 의하여, 예를 들면 에틸 아세테이트 및/또는 헵탄을 포함하는 용매에 의하여 수행될 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 화학식 I의 화합물을 메틸시클로헥산 및/또는 메틸 t-부틸 에테르를 포함하는 용매 중에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 화학식 I의 화합물을 메틸시클로헥산 및 메틸 t-부틸 에테르의 혼합물 중에 용해시키는 것을 포함한다. 메틸시클로헥산 대 메틸 t-부틸 에테르의 양의 비는 약 1:1 내지 약 30:1 v/v일 수 있다. 일부 실시양태에서, 메틸 t-부틸 에테르에 대한 메틸시클로헥산의 양의 비는 적어도 약 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 메틸 t-부틸 에테르에 대한 메틸시클로헥산의 양의 비는 약 30 이하일 수 있다. 일부 실시양태에서, 메틸 t-부틸 에테르에 대한 메틸시클로헥산의 양의 비는 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 30, 약 5 내지 약 10, 약 5 내지 약 15, 약 5 내지 약 20, 약 5 내지 약 25, 약 5 내지 약 30, 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30 또는 약 25 내지 약 30일 수 있다. 일부 실시양태에서, 메틸 t-부틸 에테르에 대한 메틸시클로헥산의 양의 비는 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25 또는 약 30일 수 있다.

[0111] 화학식 I의 화합물을 메틸시클로헥산 및/또는 메틸 t-부틸 에테르를 포함하는 용매 중에 용해시키는 것은 약 10℃ 내지 약 60℃의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 적어도 약 10℃의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 60℃ 이하의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 10℃ 내지 약 15℃, 약 10℃ 내지 약 20℃, 약 10℃ 내지 약 25℃, 약 10℃ 내지 약 30℃, 약 10℃ 내지 약 35℃, 약 10℃ 내지 약 40℃, 약 10℃ 내지 약 45℃, 약 10℃ 내지 약 50℃, 약 10℃ 내지 약 55℃, 약 10℃ 내지 약 60℃, 약 15℃ 내지 약 20℃, 약 15℃ 내지 약 25℃, 약 15℃ 내지 약 30℃, 약 15℃ 내지 약 35℃, 약 15℃ 내지 약 40℃, 약 15℃ 내지 약 45℃, 약 15℃ 내지 약 50℃, 약 15℃ 내지 약 55℃, 약 15℃ 내지 약 60℃, 약 20℃ 내지 약 25℃, 약 20℃ 내지 약 30℃, 약 20℃ 내지 약 35℃, 약 20℃ 내지 약 40℃, 약 20℃ 내지 약 45℃, 약 20℃ 내지 약 50℃, 약 20℃ 내지 약 55℃, 약 20℃ 내지 약 60℃, 약 25℃ 내지 약 30℃, 약 25℃ 내지 약 35℃, 약 25℃ 내지 약 40℃, 약 25℃ 내지 약 45℃, 약 25℃ 내지 약 50℃, 약 25℃ 내지 약 55℃, 약 25℃ 내지 약 60℃, 약 30℃ 내지 약 35℃, 약 30℃ 내지 약 40℃, 약 30℃ 내지 약 45℃, 약 30℃ 내지 약 50℃, 약 30℃

내지 약 55℃, 약 30℃ 내지 약 60℃, 약 35℃ 내지 약 40℃, 약 35℃ 내지 약 45℃, 약 35℃ 내지 약 50℃, 약 35℃ 내지 약 55℃, 약 35℃ 내지 약 60℃, 약 40℃ 내지 약 45℃, 약 40℃ 내지 약 50℃, 약 40℃ 내지 약 55℃, 약 40℃ 내지 약 60℃, 약 45℃ 내지 약 50℃, 약 45℃ 내지 약 55℃, 약 45℃ 내지 약 60℃, 약 50℃ 내지 약 55℃, 약 50℃ 내지 약 60℃ 또는 약 55℃ 내지 약 60℃의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 10℃, 약 15℃, 약 20℃, 약 25℃, 약 30℃, 약 35℃, 약 40℃, 약 45℃, 약 50℃, 약 55℃ 또는 약 60℃의 온도에서 실시된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 20℃ 내지 약 40℃의 온도에서 실시된다.

[0112] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 메틸시클로헥산 및/또는 메틸 t-부틸 에테르 중의 화학식 I의 화합물의 용액을 냉각시키는 것을 추가로 포함하며, 상기 용액을 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도로 냉각시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용액을 적어도 약 0℃의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 30℃ 이하의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0℃ 내지 약 5℃, 약 0℃ 내지 약 10℃, 약 0℃ 내지 약 15℃, 약 0℃ 내지 약 20℃, 약 0℃ 내지 약 25℃, 약 0℃ 내지 약 30℃, 약 5℃ 내지 약 10℃, 약 5℃ 내지 약 15℃, 약 5℃ 내지 약 20℃, 약 5℃ 내지 약 25℃, 약 5℃ 내지 약 30℃, 약 10℃ 내지 약 15℃, 약 10℃ 내지 약 20℃, 약 10℃ 내지 약 25℃, 약 10℃ 내지 약 30℃, 약 15℃ 내지 약 20℃, 약 15℃ 내지 약 25℃, 약 15℃ 내지 약 30℃, 약 20℃ 내지 약 25℃, 약 20℃ 내지 약 30℃ 또는 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 20℃, 약 25℃ 또는 약 30℃의 온도로 냉각시켰다. 일부 실시양태에서, 용액을 약 0℃. 내지 약 25℃의 온도로 냉각시켜 결정질 (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산을 제공한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 재결정화는 얻은 결정형을 여과 및/또는 세정시키는 것을 추가로 포함한다. 세정은 임의의 적절한 용매에 의하여, 예를 들면 메틸시클로헥산 및/또는 메틸 t-부틸 에테르를 포함하는 용매에 의하여 수행될 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의하여 얻은 화학식 I의 화합물의 결정형은 8.6° ±0.3° , 15.5° ±0.3° , 16.4° ±0.3° , 17.9° ±0.3° 및 20.6° ±0.3° 에서 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 6.4° ±0.3° , 9.3° ±0.3° , 9.8° ±0.3° , 17.2° ±0.3° , 17.5° ±0.3° , 19.9° ±0.3° , 20.4° ±0.3° , 21.4° ±0.3° , 21.7° ±0.3° , 22.4° ±0.3° , 22.9° ±0.3° , 23.7° ±0.3° , 23.9° ±0.3° , 24.3° ±0.3° , 25.0° ±0.3° , 25.6° ±0.3° , 26.4° ±0.3° , 26.9° ±0.3° , 27.6° ±0.3° , 29.7° ±0.3° 및 31.3° ±0.3° 에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가적인 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 6.4° ±0.3° , 8.6° ±0.3° , 9.3° ±0.3° , 9.8° ±0.3° , 15.5° ±0.3° , 16.4° ±0.3° , 17.2° ±0.3° , 17.5° ±0.3° , 17.9° ±0.3° , 19.9° ±0.3° , 20.4° ±0.3° , 20.6° ±0.3° , 21.4° ±0.3° , 21.7° ±0.3° , 22.4° ±0.3° , 22.9° ±0.3° , 23.7° ±0.3° , 23.9° ±0.3° , 24.3° ±0.3° , 25.0° ±0.3° , 25.6° ±0.3° , 26.4° ±0.3° , 26.9° ±0.3° , 27.6° ±0.3° , 29.7° ±0.3° 및 31.3° ±0.3° 에서의 특징적인 흡수 피크를 갖는다.

[0115] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의하여 얻은 화학식 I의 결정형은 X선 분말 회절도에서 8.6° ±0.3° , 15.5° ±0.3° , 16.4° ±0.3° , 17.9° ±0.3° 및 20.6° ±0.3° 에서 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형의 X선 분말 회절도는 6.4° ±0.3° , 9.3° ±0.3° , 9.8° ±0.3° , 17.2° ±0.3° , 17.5° ±0.3° , 19.9° ±0.3° , 20.4° ±0.3° , 21.4° ±0.3° , 21.7° ±0.3° , 22.4° ±0.3° , 22.9° ±0.3° , 23.7° ±0.3° , 23.9° ±0.3° , 24.3° ±0.3° , 25.0° ±0.3° , 25.6° ±0.3° , 26.4° ±0.3° , 26.9° ±0.3° , 27.6° ±0.3° , 29.7° ±0.3° 및 31.3° ±0.3° 에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가적인 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 기타 실시양태에서, 화학식의 결정형은 X선 분말 회절도에서 6.4° ±0.3° , 8.6° ±0.3° , 9.3° ±0.3° , 9.8° ±0.3° , 15.5° ±0.3° , 16.4° ±0.3° , 17.2° ±0.3° , 17.5° ±0.3° , 17.9° ±0.3° , 19.9° ±0.3° , 20.4° ±0.3° , 20.6° ±0.3° , 21.4° ±0.3° , 21.7° ±0.3° , 22.4° ±0.3° , 22.9° ±0.3° , 23.7° ±0.3° , 23.9° ±0.3° , 24.3° ±0.3° , 25.0° ±0.3° , 25.6° ±0.3° , 26.4° ±0.3° , 26.9° ±0.3° , 27.6° ±0.3° , 29.7° ±0.3° 및 31.3° ±0.3° 에서 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의하여 얻은 화학식 I의 결정형의 X선 분말 회절도는 도 1에 도시된 X선 분말 회절도와 본질적으로 동일하다.

[0116] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 약 100℃ 내지 약 140℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 약 110℃ 내지 약 130℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 약 115℃ 내지 약 125℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 약 117℃ 내지 약 123

℃ 범위 내, 예를 들면 약 118℃ 내지 약 122℃ 범위의 융점을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 약 119℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는다.

[0117] 치료적 용도

[0118] 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 적절한 대상체는 예를 들면 사람, 사람이 아닌 영장류(고릴라, 침팬지, 오랑우탄 또는 원숭이를 포함하나 이에 제한되지 않음), 설치류(마우스, 래트, 기니 피그 또는 저빌을 포함하나 이에 제한되지 않음), 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 토끼 또는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 영장류, 예를 들면 사람이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본 발명의 결정형은 신경 질병, 간질 또는, 중추 매개 통증, 말초 매개 통증, 구조 또는 연조직 손상 관련 통증, 진행성 질환 관련 통증(즉, 종양학), 근골격통 및, 급성(즉, 급성 손상 또는 외상, 수술전 및 수술후, 두통, 예컨대 편두통), 만성(즉, 신경병성 통증 병태, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진후 신경통) 및 염증성 병태(즉, 골 또는 류마티스 관절염, 급성 손상에 대한 후유증 또는 외상) 통증 상태를 모두 포함하는 신경병성 통증 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는 통증, 우울증, 불안, 정신병, 실신 발작, 운동저하증, 두개골 질환, 신경변성 질환, 공황, 불면증, 위장관병, 중독 질환(예, 에탄올, 코카인), 하지 불안 증후군을 치료하기 위하여 포유동물, 바람직하게는 사람에게 투여된다.

[0120] 기타 실시양태에서, 본 발명의 결정형은 신경 질병, 간질, 급성(즉, 급성 손상 또는 외상, 수술전 및 수술후, 두통, 예컨대 편두통), 만성(즉, 신경병성 통증 병태, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진후 신경통) 및 염증성 병태(즉, 골 또는 류마티스 관절염, 급성 손상에 대한 후유증 또는 외상) 통증 상태를 모두 포함하는 중추 매개 통증, 말초 매개 통증, 구조 또는 연 조직 손상 관련 통증, 진행성 질환 관련 통증(즉, 종양학), 근골격통 및 신경병성 통증 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는 통증, 우울증, 불안, 정신병, 실신 발작, 운동저하증, 두개골 질환, 신경변성 질환, 공황, 불면증, 위장관병, 중독 질환(예, 에탄올, 코카인) 및 하지 불안 증후군에 대한 소인을 포함한 각종 질병에 대한 방지적/예방적 대책으로서 동물, 예를 들면 사람에게 투여된다.

[0121] 추가의 실시양태에서, 본 발명의 결정형은 하나의 질병의 예방을 위하여 사용되며, 상기 언급된 또 다른 질병의 치료를 위하여 동시에 사용되며, 예를 들면 결정형은 정신병 또는 중독의 예방 및 통증의 치료에 사용될 수 있다. 또는 예를 들면 결정형은 통증의 예방 및 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 또는 예를 들면 결정형은 염증성 질환의 예방 및 통증의 치료에 사용될 수 있다.

[0122] 통증(예, 신경병성 통증 및 근골격통), 염증성 질환(예, 관절염)의 치료에서 본 발명의 결정형 또는 그의 약학 조성물의 적합성은 해당 기술분야에 공지된 방법에 의하여 결정될 수 있다. 예시의 방법은 예를 들면 미국 특허 제5,563,175호, 미국 특허 제6,001,876호, 미국 특허 제6,028,214호, 미국 특허 제6,117,906호, 미국 특허 제8,268,887호, 국제 출원 공개 번호 WO 1992/09560, 국제 출원 공개 번호 WO 1993/23383, 국제 출원 공개 번호 WO 1997/29101, 국제 출원 공개 번호 1997/33858, 국제 출원 공개 번호 1997/33859, 국제 출원 공개 번호 WO 1998/17627, 국제 출원 공개 번호 WO 1999/08671, 국제 출원 공개 번호 WO 1999/21824, 국제 출원 공개 번호 WO 1999/31057, 국제 출원 공개 번호 WO 1999/37296, 국제 출원 공개 번호 WO 1999/31075, 국제 출원 공개 번호 WO 1999/61424, 국제 출원 공개 번호 WO 2000/23067, 국제 공개 번호 WO 2000/31020, 국제 공개 번호 WO 2000/50027 및 국제 공개 번호 WO 2002/00209에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 그 전문이 포함된다.

[0123] 본 발명의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 해당 기술분야에 기재된 공지의 절차를 사용하여 통증(예, 신경병성 통증 및 근골격통) 및/또는 염증성 질환(예, 관절염)을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 결정형은 개시된 결정형이 나프록센 및 프레가발린 둘 다를 생체내 방출하므로, 통증(예, 신경병성 통증 및 근골격통) 또는 염증성 질환(예, 관절염)의 치료 또는 예방에서 해당 비결정형 및/또는 모약물 분자(프레가발린 및/또는 나프록센)보다 더 효과적일 수 있다.

[0124] 일부 실시양태에서, 혈중 치료제 농도에 도달하기 위하여 각각의 모약물에 더 적은 양이 필요할 수 있으며, 즉 특정 이론에 의하여 제한하지는 않지만, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정형은 위장관 내강으로부터 혈액으로 흡수되기 전 안정하며, 그 후 이들은 가수분해되어 나프록센 및 프레가발린을 혈액 중에 방출하는 것으로 여겨진다. 그러므로, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정형은 경구 투약시 나프록센에 비하여 적은 GI 독성을 갖는다. 예를 들면 NSAID, 예컨대 나프록센은 COX-1 및 COX-2 효소 둘 다를 비선택적으로 억제하는 것으로 여겨진다. 이는 프로스타글란딘 합성 및 백혈구 활성화의 억제를 초래한다. 프로스타글란딘은 염증을 유발하

는 체내에서 신호 분자로서 역할을 한다. 그래서, COX-1/2를 억제함으로써 나프록센은 항염증 및 진통 효과를 유발한다. 비특이성 NSAID-유발된 GI 손상에 대한 주요 원인은 바이카르보네이트, 프로스타글란딘의 생성을 감소시키며, 위점막 상피를 직접 손상시키며, 복구 과정을 손상시켜 점막 장벽의 파괴로 인한 것으로 제안된다. 손상은 상부 GI계에 대한 NSAID의 전신 효과 및 국소 효과의 알짜 효과가 된다. 그러나, 다수의 시험은 고 NSAID, 예컨대 나프록센 농도의 국소 노출이 전신 노출에 비하여 GI 손상(예, 궤양 또는 출혈)을 야기하는데 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 시사하였다(Banoob, D. W. et al., *Ann Pharmacother*. 2002, 36(1), 163-6; Petroski, D.; *Clin Ther*. 1993, 15(2), 314-20; Van, G. A. et al., *Dig. Dis. Sci*. 1993, 38(11), 1970-7; D'Haens, G. et al., *J. Clin. Gastroenterol*. 1993, 17(3), 207-12. 34. Ivey, K. J. et al., *Dig Dis Sci.*, 1980, 25(2), 97-99). 흥미롭게도, 프로드러그 전략을 사용한 흡수 과정 중에 NSAID의 생물학적 활성을 "차폐"함으로써 GI 손상은 상당하게 최소화될 수 있다(Ruchita, S. et al., *Curr Drug Deliv.*, 2017, 14(1), 16-26). 나프록센에 비하여, 본원에 개시된 결정형은 위장관을 따라 장관벽을 가로질러 무상해로 흡수되며, 그리하여 나프록센에 의하여 유발된 GI 부작용은 상당하게 감소될 수 있다.

[0125] 화학식 I의 화합물의 결정형은 또한 통증(예, 신경병성 통증 및 근육 및 골격 통증), 대상포진후 신경통, 염증성 질환(예, 관절염)의 치료 또는 예방에서 나프록센 및 프레가발린 단일요법보다 더 효과적일 수 있다(Haruhiko N. et al., *J. Med. Sci.*, 2012, 28, 59-68; Seiji Ohtori et al., *Yonsei Med. J.* 2013, 54(5), 1253-1258; Carlo Luca Romano, et al., *J. Orthopaed Traumatol*, 2009, 10, 185-191).

[0126] 약학 조성물

[0127] 본 발명의 약학 조성물은 통상적으로 활성 성분으로서 본 발명의 결정형 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 치료적 유효량을 제공하기 위하여 제제화된다. 필요할 경우, 약학 조성물은 본원에 개시된 결정형 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 배위 착체 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 불활성 고체 희석제 및 충전제를 포함한 담체, 멸균 수용액 및 각종 유기 용매를 포함한 희석제, 침투 강화제, 가용화제 및 아주번트를 함유한다.

[0128] 본 발명의 약학 조성물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는 통상적으로 약학 조성물의 형태로 투여되는 하나 이상의 기타 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 필요할 경우, 본 발명의 결정형 및 기타 제제(들)는 제제로 혼합될 수 있거나 또는 성분 둘 다를 별도의 제제로 제제화하여 별도로 조합하거나 또는 동시에 조합하여 이를 사용할 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성수중 화학식 I의 결정형의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성수중 화학식 I의 결정형의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 125%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 초과이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성수중 화학식 I의 결정형의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v 범위 내이다.

[0132] 일부 실시양태에서, 약학 조성물 1 ㎖ 중의 화학식 I의 결정형의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g 또는 0.0001 g 이하이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 약학 조성물 1 ㎖ 중의 화학식 I의 결정형의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5 g, 7 g, 7.5 g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g 또는 10 g 초과이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 약학 조성물 1 ㎖ 중의 화학식 I의 결정형의 양은 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g 또는 1-3 g 범위 내이다.

[0135] 본 발명에 따른 화학식 I의 결정형은 넓은 투약량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들면 성인 사람의 치료에서 1 일 0.01 내지 1,000 ㎎, 0.5 내지 100 ㎎, 1 내지 50 ㎎ 및 1 일 5 내지 40 ㎎의 투약량이 사용될 수 있는 투약량의 예가 된다. 예시의 투약량은 1 일 100 내지 2,000 ㎎이다. 정확한 투약량은 투여의 경로, 화학식 I의 결정형이 투여되는 형태, 치료되는 대상체, 치료되는 대상체의 체중 및 주치의의 선호 및 경험에 의존할 것이다.

[0136] 하기에는 비제한적인 예시의 약학 조성물 및 그의 제조 방법이 기재되어 있다.

[0137] 경구 투여용 약학 조성물

[0138] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화학식 I의 결정형 및 경구 투여에 적절한 약학 부형제를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물을 제공한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명의 화학식 I의 결정형의 유효량; 임의로 (ii) 제2의 제제의 유효량; 및 (iii) 경구 투여에 적절한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 경구 투여용 고체 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (iv) 제3의 제제의 유효량을 추가로 함유한다.

[0140] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 소비에 적절한 액체 약학 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적절한 본 발명의 약학 조성물은 사전결정된 양의 활성 성분을 분말로서 또는 과립, 용액 또는, 수성 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼 중에 각각 함유하는 별개의 제형, 예컨대 캡슐, 카세제 또는 정제 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 제시될 수 있다. 그러한 제형은 임의의 약학 방법에 의하여 생성될 수 있으나, 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필수 성분으로 구성된, 담체와 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분쇄 고체 담체 또는 둘 다와 함께 균일하고, 친밀하게 혼합한 후, 필요할 경우 생성물을 원하는 제형으로 성형하여 생성된다. 예를 들면 정제는 임의로 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 성형하여 생성될 수 있다. 압축 정제는 적절한 기기 내에서 활성 성분을 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립으로 압축시키고, 결합제, 활제, 불활성 희석제 및/또는 계면활성제 또는 분산제를 포함하나 이에 제한되지 않는 부형제와 임의로 혼합하여 생성될 수 있다. 성형 정제는 적절한 기기 내에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 성형하여 생성될 수 있다.

[0141] 일부 실시양태에서, 경구 전달용 약학 조성물은 캡슐, 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 비히클은 경구 캡슐이다.

[0142] 경구 투여된 조성물은 하나 이상의 임의적인 제제, 예를 들면 감미제, 예컨대 프룩토스, 아스파탐 또는 사카린, 풍미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리 착색제 및 방부제를 함유하여 약학적으로 맛 좋은 제제를 제공할 수 있다. 게다가, 정제 또는 환제 형태인 경우 약학 조성물은 코팅되어 위장관 내에서의 붕해 및 흡수를 지연시키며, 그리하여 연장된 시간 동안 지속 작용을 제공할 수 있다. 삼투 능동 구동 화합물을 둘러싼 선택적 침투성 막은 또한 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 경구 투여에 적절하다. 상기 후자의 플랫폼에서, 캡슐을

둘러싼 환경으로부터의 액체는 구동 화합물에 의하여 흡수되며, 그 후 팽창되어 제제 또는 제제 조성물을 구경을 통하여 대체한다. 그러한 전달 플랫폼은 즉시 방출 제제의 스파이크 처리된 프로파일과는 반대로 본질적으로 0차 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 시간 지연 물질, 예컨대 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트도 또한 사용될 수 있다. 경구 조성물은 표준 비히클, 예컨대 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 이산화규소 등을 포함할 수 있다. 그러한 비히클은 제제 등급을 갖는 것이 바람직하다. 경구 액체 제제, 예를 들면 현탁액, 엘릭시르 및 용액의 경우, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제는 물, 염수, 알킬렌 글리콜(예, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜(예, 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알콜, pH 4 및 pH 6 사이의 약산성 완충제(예, 약 5 mM 내지 약 50 mM 사이의 아세테이트, 시트레이트, 아스코르베이트) 등을 포함한다. 추가적으로, 풍미제, 방부제, 착색제, 담즙 염, 아실카르니틴 등을 첨가할 수 있다.

[0143] 본 발명은 화학식 I의 결정형을 포함하는 무수 약학 조성물 및 제형을 추가로 포함한다. 본 발명의 무수 약학 조성물 및 제형은 무수 또는 저 수분 함유 성분 및 저 수분 또는 저 습도 조건을 사용하여 생성될 수 있다. 제조, 포장 및/또는 보관 중 수분 및/또는 습도와 실질적인 접촉이 예상될 경우 본 발명의 약학 조성물 및 제형은 무수 상태로 생성될 수 있다. 무수 약학 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적절한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적절한 포장의 예는 밀폐 밀봉된 호일, 플라스틱 등, 단위 투약 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0144] 화학식 I의 결정형은 통상의 약학 배합 기술에 따라 약학 담체와 완전 혼합하여 조합될 수 있다. 담체는 투여에 요구되는 제제의 형태에 의존하여 각종 형태를 취할 수 있다. 경구 제형용 조성물의 제조에서, 임의의 일반적인 약학 매체를 경구 액체 제제(예컨대 현탁액, 용액 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우 담체, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜, 풍미제, 방부제, 착색제 등으로서 사용될 수 있거나; 또는 일부 실시양태에서 락토스를 사용하지 않는 경구 고체 제제의 경우 담체, 예컨대 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 활제, 결합제 및 붕해제를 사용할 수 있다. 예를 들면 고체 경구 제제를 사용하면 적절한 담체는 분말, 캡슐 및 정제를 포함한다. 필요할 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의하여 코팅될 수 있다.

[0145] 약학 조성물 및 제형에 사용하기 적절한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 껌, 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알기네이트, 분말 트라가칸트, 구아껌, 셀룰로스 및 그의 유도체(예, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0146] 본원에 개시된 약학 조성물 및 제형에 사용하기에 적절한 충전제의 예는 탈크, 탄산칼슘(예, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0147] 붕해제는 수성 환경에 노출시 붕해되는 정제를 제공하기 위하여 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 너무 많은 붕해제는 병 내에서 붕해될 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 붕해제는 붕해가 발생하기에 불충분할 수 있으며, 그리하여 제형으로부터 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경시킬 수 있다. 그래서, 너무 적거나 또는 너무 많은 붕해제가 활성 성분(들)의 방출을 치명적으로 변경시키지 않는 충분량의 붕해제는 본원에 개시된 다형태의 제형을 형성하는데 사용될 수 있다. 사용된 붕해제의 양은 제제의 유형 및 투여의 방식에 기초하여 변경될 수 있으며, 해당 기술분야의 기술자에게 쉽게 식별 가능하다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 붕해제 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제를 약학 조성물에 사용할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물 및 제형을 형성하는데 사용될 수 있는 붕해제는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분, 예비젤라틴화 전분, 기타 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로스, 껌 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0148] 본 발명의 약학 조성물 및 제형을 형성하는데 사용될 수 있는 활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 라이트 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 탈크, 수소화 식물성 오일(예, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두유), 스테아르산아연, 에틸 올레에이트, 에틸라우레에이트, 한천 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가적인 활제는 예를 들면 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응집 에어로졸 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 활제는 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 임의로 첨가될 수 있다.

[0149] 일부 사례에서, 콜로이드 입자는 적어도 1종의 양이온성 제제 및 적어도 1종의 음이온성 계면활성제, 예컨대 폴록사머, 티옥사폴, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 소르비탄 에스테르 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 일부 사례에서, 양이온제는 알킬아민, 3급 알킬 아민, 4급 암모늄 화합물, 양이온성 지질, 아미노 알콜, 비구아니딘 염, 양이온성 화합물 또는 이들의 혼합물이다. 일부 사례에서, 양이온제는 비구아니딘 염, 예컨대 클로르헥시딘 폴리아미노프로필 비구아니딘, 펜포르민, 알킬비구아니딘 또는 이들의 혼합물이다. 일부 사례에서, 4급 암모늄 화합물은 벤잘코늄 할라이드, 라우랄코늄 할라이드, 세트리미드, 헥사데실트리메틸암모늄 할라이드, 테트라데실트리메틸암모늄 할라이드, 도데실트리메틸암모늄 할라이드, 세트리모늄 할라이드, 벤제토늄 할라이드, 베헨알코늄 할라이드, 세탈코늄 할라이드, 세테틸디모늄 할라이드, 세틸피리디늄 할라이드, 벤조도데시늄 할라이드, 클로르알릴 메텐아민 할라이드, 미리스틸알코늄 할라이드, 스테아르알코늄 할라이드 또는 그의 2종 이상의 혼합물이다. 일부 사례에서, 양이온제는 벤잘코늄 클로라이드, 라우랄코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 벤제테늄 클로라이드, 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드 또는 그의 2종 이상의 혼합물이다. 일부 사례에서, 오일 상은 미네랄 오일, 라이트 미네랄 오일, 중쇄 트리글리세리드(MCT), 코코넛 오일; 수소화 면실유, 수소화 팜유, 수소화 피마자유 또는 수소화 대두유를 포함하는 수소화 오일; 폴리옥실-40 수소화 피마자유, 폴리옥실-60 수소화 피마자유 또는 폴리옥실-100 수소화 피마자유를 포함하는 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 유도체이다.

[0150] 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여에 요구될 경우, 활성 성분은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 각종 조합과 같은 희석제와 함께 각종 감미제 또는 풍미제, 착색 물질 또는 염료 및 필요할 경우 유화제 및/또는 현탁제와 조합될 수 있다.

[0151] 정제는 코팅되지 않거나 또는 공지의 기술에 의하여 코팅하여 위장관 내에서의 붕해 및 흡수를 지연시킬 수 있으며, 그리하여 더 긴 기간에 걸쳐 지속 작용을 제공한다. 예를 들면 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분을 불활성 고체 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합한 경질 젤라틴 캡슐로서 또는 활성 성분을 물 또는 오일 매체, 예를 들면 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합한 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.

[0152] 본 발명의 약학 조성물 및 제형을 형성하는데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물을 사용할 수 있으며, 친유성 계면활성제의 혼합물을 사용할 수 있거나 또는 적어도 1종의 친수성 계면활성제 및 적어도 1종의 친유성 계면활성제의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0153] 적절한 친수성 계면활성제는 일반적으로 적어도 10의 HLB 값을 가질 수 있는 한편, 적절한 친유성 계면활성제는 일반적으로 약 10 이하의 HLB 값을 가질 수 있다. 비이온성 친양쪽성 화합물의 상대적 친수성 및 소수성을 특징화하는데 사용된 실험 파라미터는 친수성-친유성 균형("HLB" 값)이다. 더 낮은 HLB 값을 갖는 계면활성제는 더 큰 친유성 또는 소수성을 가지며, 오일 중의 더 큰 용해도를 갖는 한편, 더 높은 HLB 값을 갖는 계면활성제는 더 큰 친수성을 가지며, 수용액 중의 더 큰 용해도를 갖는다. 친수성 계면활성제는 일반적으로 약 10 초과의 HLB 값을 갖는 화합물뿐 아니라, HLB 스케일이 일반적으로 적용 불가한 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성이온성 화합물인 것으로 고려한다. 유사하게, 친유성(즉, 소수성) 계면활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 공업적, 약학적 및 화장품 에멀젼의 배합을 가능케 하는데 일반적으로 사용되는 대략적인 가이드일 뿐이다.

[0154] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적절한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄 염; 푸시드산 염; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세리드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리소레시틴 및 수소화 리소레시틴; 인지질 및 그의 유도체; 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도큐세이트; 아실악틸레이트; 모노글리세리드 및 디글리세리드의 모노아세틸화 및 디아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노글리세리드 및 디글리세리드; 모노글리세리드 및 디글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0155] 전술한 기에서 이온성 계면활성제는 단지 예로서 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도큐세이트; 아실악틸레이트; 모노글리세리드 및 디글리세리드의 모노아세틸화 및 디아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노글리세리드 및 디글리세리드; 모노글리세리드 및 디글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0156] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노/디글리세리드의 모노/디아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세리드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 술페이트, 테라세실 술페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴 및 그의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0157] 친수성 비이온성 계면활성제는 알킬글루코시드; 알킬말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로골글리세리드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과 폴리올의 친수성 트랜스에스테르화 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 그의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 그의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르 및, 트리글리세리드, 식물성 오일 및 수소화 식물성 오일로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과 폴리올의 친수성 트랜스에스테르화 생성물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 당류일 수 있다.

[0158] 기타 친수성-비이온성 계면활성제는 PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 디올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올레에이트, PEG-32 디올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화 피마자유, PEG-60 수소화 피마자유, PEG-60 옥수수 오일, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 소야 스테롤, PEG-20 트리올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토코페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올레에이트, 트윈(Tween) 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈 및 폴록사머를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0159] 적절한 친유성 계면활성제는 단지 예로서 지방 알콜; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알콜 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노글리세리드 및 디글리세리드의 락트산 유도체; 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과 폴리올의 소수성 트랜스에스테르화 생성물; 유용성 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 군에서, 바람직한 친유성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 포함하거나 또는 식물성 오일, 수소화 식물성 오일 및 트리글리세리드로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과 폴리올의 소수성 트랜스에스테르화 생성물이다.

[0160] 한 실시양태에서, 조성물은 본 발명의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하기 위하여 및 본 발명의 화합물의 침전을 최소로 하기 위하여 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 비경구 용도를 위한 조성물 예를 들면 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 가용화제는 또한 친수성 약물 및/또는 기타 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키기 위하여 또는 조성물을 안정한 또는 균질한 용액 또는 분산액으로서 유지하기 위하여 첨가될 수 있다.

[0161] 적절한 가용화제의 예는 알콜 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, 부탄올, 벤질 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 약 200 내지 약 6,000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라히드로푸르푸릴 알콜 PEG 에테르(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아미드 및 기타 질소 함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ε-카프롤락탐, N-알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프롤락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ε-카프롤락톤 및 그의 이성질체, δ-발레롤락톤 및 그의 이성질체, β-부티롤락톤 및 그의 이성질체; 및 해당 기술분야에 공지된 기타 가용화제, 예컨대 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르비드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 다양한 실시양태에서, 12-히드록시스테아르산 및 약 30% 유리 폴리에틸렌 글리콜의 폴리글리콜 모노- 및 디-에스테르를 포함하는 가용화제(솔루톨(Solutol) HS 15로서 입수 가능)가 가용화제로서 사용된다.

[0162] 가용화제의 혼합물도 또한 사용할 수 있다. 그의 예는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜 및 디메틸 이소소르비드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 가용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0163] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 구체적으로 제한되지는 않는다. 주어진 가용화제의 양은 해당 기술분야의 기술자 중 하나에 의하여 용이하게 결정될 수 있는 생체허용 가능한 양으로 제한될 수 있다. 일부 상황에서, 예를 들면 통상의 기술, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 조성물을 대상체에게 제공하기 전 과잉의 가용화제를 제거하여 약물의 농도를 최대로 하기 위하여 생체허용 가능한 양을 훨씬 초과하는 가용화제의 양을 포함하는 것이 이로울 수 있다. 그래서, 존재할 경우, 가용화제는 약물 및 기타 부형제의 중량합을 기준으로 하여 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량% 또는, 약 200 중량% 이하의 중량비로 존재할 수 있다. 필요할 경우, 매우 소량의 가용화제, 예컨대 5%, 2%, 1% 또는 심지어 그보다 더 적게 사용될 수 있다. 통상적으로, 가용화제는 약 1 중량% 내지 약 100 중량%, 더욱 통상적으로 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0164] 상기 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 첨가제 및 부형제는 착감소제, 소포제, 완충제, 중합체, 산화방지제, 방부제, 킬레이트화제, 점도조정제, 등장화제, 향미료, 착색제, 부취제, 불투명화제, 현탁제, 결합제, 충전제, 가소제, 활제 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0165] 게다가, 산 또는 염기는 가공을 쉽게 하며, 안정성을 향상시키거나 또는 기타 이유로 조성물에 혼입될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기의 예는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산알루미늄마그네슘 , 합성 규산알루미늄, 합성 히드로칼사이트, 수산화알루미늄마그네슘, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리이소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(트리스(TRIS)) 등을 포함한다. 또한, 약학적으로 허용되는 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등의 염인 염기가 적절하다. 다가양성자성 산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨 및 인산이수소나트륨도 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 간편하며, 약학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리토금속 등일 수 있다. 그의 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0166] 적절한 산은 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 산이다. 적절한 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적절한 유기 산의 예는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄술폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산,

톨루엔술폰산, 요산 등을 포함한다.

[0167] 주사용 약학 조성물

[0168] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 주사에 적절한 약학 부형제를 함유하는 주사용 약학 조성물을 제공한다. 조성수중 성분 및 제제의 양은 본원에 기재된 바와 같다.

[0169] 본 발명의 신규한 조성물이 주사에 의한 투여를 위하여 혼입될 수 있는 형태는 참기름, 옥수수 오일, 면실유 또는 땅콩유뿐 아니라, 엘릭시르, 만니톨, 덱스트로스 또는 멸균 수용액 및 유사 약학 비히클을 갖는 수성 또는 오일 현탁액 또는 에멀젼을 포함한다.

[0170] 염수 중의 수용액은 또한 주사에 통상적으로 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 적절한 이들의 혼합물), 시클로덱스트린 유도체 및 식물성 오일도 또한 사용될 수 있다. 예를 들면 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의하여, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지를 위하여 및 계면활성제의 사용에 의하여 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의하여 야기될 수 있다.

[0171] 멸균 주사 용액은 상기 열거한 바와 같은 다양한 기타 성분과 함께 본 발명의 화합물을 필요한 양으로 적절한 용매 중에 혼입시키고, 필요한 바에 따라 멸균 여과하여 생성된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매체 및 상기 열거된 것으로부터의 필수 기타 성분을 함유하는 멸균 비이클에 각종 멸균된 활성 성분을 혼입하여 생성된다. 멸균 주사 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조의 특정한 바람직한 방법은 그의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분의 분말과 임의의 추가적인 원하는 성분을 산출하는 진공 건조 및 냉동 건조 기술이다.

[0172] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 정맥내 투여를 위한 액체 제제로서 제제화된다. 화학식 I의 결정형을 정맥내 투여할 경우 물이 바람직한 비히클이다. 특히 주사 가능한 용액의 경우 염수 용액 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액도 또한 액체 비히클로서 사용될 수 있다. 적절한 약학 비히클은 또한 부형제, 예컨대 전분, 셀룰로스, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 필요할 경우 또한 소량의 습윤화제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 게다가, 보조제, 안정화제, 증점제, 활제 및 착색제를 사용할 수 있다.

[0173] 화학식 I의 결정형을 포함하는 약학 조성물은 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화(levigate), 유화, 캡슐화, 포집 또는 동결건조 프로세스에 의하여 제조될 수 있다. 약학 조성물은 통상의 방식으로 화학식 I의 결정형을 약학적으로 사용 가능한 제제로 가공하는 것을 돕는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본 발명의 약학 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 정제, 환제, 펠릿, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말, 지속 방출 제제, 좌제, 에멀젼, 에어로졸, 스프레이, 현탁액 또는 사용에 적절한 임의의 기타 형태의 형태를 취할 수 있다.

[0174] 국소(예, 경피) 전달용 약학 조성물

[0175] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경피 전달에 적절한 적어도 1종의 약학 부형제를 함유하는 경피 전달용 약학 조성물을 제공한다.

[0176] 본 발명의 조성물은 국부 또는 국소 투여에 적절한 고체, 반고체 또는 액체 형태, 예컨대 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 포옴, 분말, 슬러리, 연고, 액제, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀젼, 염수 용액, 디메틸술폭시드(DMSO)계 용액의 제제로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 더 큰 밀도를 갖는 담체는 활성 성분에 장기간 노출된 부위를 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제제는 선택된 부위로의 활성 성분의 보다 즉각적인 노출을 제공할 수 있다.

[0177] 약학 조성물은 또한 피부의 각질층 투과 장벽을 통하여 치료제 분자의 침투를 증가시키거나 또는 그의 전달을 돕는 화합물인 적절한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 국소 제제의 기술분야에서 숙련된 자에게 공지된 다수의 상기 침투 향상 분자가 존재한다. 상기 담체 및 부형제의 예는 보습제(예, 우레아), 글리콜(예, 프로필렌 글리콜), 알콜(예, 에탄올), 지방산(예, 올레산), 계면활성제(예, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 술페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 술폭시드, 테르펜(예, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0178] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 또 다른 예시의 제제는 경피 전달 디바이스("패취")를 사용한다. 그러한 경피 패취는 본 발명의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제어된 양으로, 또 다른 제제와 함께 또는 또 다른 제제 없이 제공하는데 사용될 수 있다.

[0179] 약학적 제제의 전달을 위한 구조 및 경피 패취의 사용은 해당 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 상기 패취는 약학적 제제의 연속형, 박동형 또는 주문형 전달을 위하여 구성될 수 있다.

[0180] 흡입용 약학 조성물

[0181] 흡입 또는 통기용 조성물은 약학적으로 허용되는, 수성 또는 유기 용매 또는 그의 혼합수중 용액 및 현탁액 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바와 같은 적절한 약학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위하여 경구 또는 코 호흡 경로에 의하여 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용되는 용매 중의 조성물은 불활성 기체의 사용에 의하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 디바이스로부터 직접 흡입될 수 있거나 또는 분무 디바이스는 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제제를 적절한 방식으로 전달하는 디바이스로부터 바람직하게는 경구 또는 코에 투여될 수 있다.

[0182] 분무기 또는 액체 분무 디바이스 및 EHD 에어로졸 디바이스를 사용한 사용에 적절한 액체 약물 제제는 통상적으로 약학적으로 허용되는 비히클을 갖는 화학식 I의 결정형을 포함할 것이다. 바람직하게는, 약학적으로 허용되는 비히클은 액체, 예컨대 알콜, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 퍼플루오로카본이다. 임의로, 본원에 개시된 화합물의 용액 또는 현탁액의 에어로졸 성질을 변경시키기 위하여 또 다른 물질을 첨가할 수 있다. 바람직하게는, 상기 물질은 액체, 예컨대 알콜, 글리콜, 폴리글리콜 또는 지방산이다. 에어로졸 디바이스에 사용하기에 적절한 액체 약물 용액 또는 현탁액을 제제화하는 기타 방법은 해당 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다(예를 들면 미국 특허 제5,556,611호(Biesalski)를 참조한다).

[0183] 안과 질환의 치료용 약학 조성물

[0184] 조성물은 눈 투여를 위하여 제제화되며, 본 발명의 하나 이상의 결정형의 유효량 및 눈 투여에 적절한 약학 부형제를 함유한다. 눈 투여에 적절한 본 발명의 약학 조성물은 수성 또는 비수성 액체, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼 중의 용액 또는 현탁액 중의 활성 성분의 사전결정된 양을 각각 함유하는 불연속 제형, 예컨대 드롭 또는 스프레이로서 제시될 수 있다. 점안액은 활성 성분을 멸균 수용액, 예컨대 생리학적 염수, 완충 용액 등에 용해시키거나 또는 사용전 용해시키고자 하는 분말 조성물을 합하여 생성될 수 있다. 기타 비히클은 균형 염 용액, 염수 용액, 수용성 폴리에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알콜 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 석유 유도체, 예컨대 미네랄 오일 및 화이트 백색 바셀린, 동물성 지방, 예컨대 라놀린, 아크릴산의 중합체, 예컨대 카르복시폴리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예컨대 땅콩유 및 다당류, 예컨대 덱스트란 및 글리코사미노글리칸, 예컨대 히알루론산나트륨을 포함하나 이에 제한되지 않는 해당 기술분야에 공지된 바와 같이 선택될 수 있다. 필요할 경우, 점안액에 일반적으로 사용되는 첨가제를 첨가할 수 있다. 그러한 첨가제는 등장화제(예, 염화나트륨 등), 완충제(예, 붕산, 인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨 등), 방부제(예, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 클로로부탄올 등), 증점제(예, 당류, 예컨대 락토스, 만니톨, 말토스 등; 예를 들면 히알루론산 또는 그의 염, 예컨대 히알루론산나트륨, 히알루론산칼륨 등; 예를 들면 뮤코다당류, 예컨대 콘드로이틴 술페이트 등; 예를 들면 소듐 폴리아크릴레이트, 카르복시비닐 중합체, 가교된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 셀룰로스 또는 해당 기술분야의 기술자에게 공지된 기타 제제)를 포함한다.

[0185] 기타 약학 조성물

[0186] 약학 조성물은 또한 본원에 기재된 조성물 및, 설하, 협측, 직장, 골내, 안내, 비내, 경막외 또는 척추내 투여에 적절한 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제로부터 생성될 수 있다. 상기 약학 조성물의 제조는 해당 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들면 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; *Remingtons Pharmaceutical*

Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하며, 이들 모두는 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0187] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 예를 들면 통상의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유하는 직장 또는 질 조성물, 예컨대 좌제 또는 정체 관장으로 제제화된다.

[0188] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 또한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 상기 장시간 작용 제제는 이식(예를 들면 피하 또는 근육내)에 의하여 또는 근육내 주사에 의하여 투여될 수 있다. 그래서, 예를 들면 화학식 I의 결정형은 적절한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들면 허용 가능한 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지를 사용하거나 또는 난용성 유도체로서, 예를 들면 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0189] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 순수한 활성 제제로서 제제화된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형은 화학식 I의 기타 결정형와의 혼합물로서 제제화된다.

[0191] 투여의 방식

[0192] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 결정형 또는 약학 조성물의 투여는 결정형을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의하여 수행될 수 있다. 그러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 또는 주입 포함), 국소(예, 경피 적용), 직장 투여, 카테트 또는 스텐트에 의하여 또는 흡입을 통한 국부 전달을 경유한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 화학식 I의 화합물의 결정형 또는 약학 조성물은 또한 지방질내(intraadiposally) 또는 수막강내 투여될 수 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 예를 들면 주입, 일시 주사, 피부를 통한 국소 투여, 상피 또는 점막피부 내층(예, 경구 점막, 직장 및 장관 점막 등)을 통한 흡수에 의하여 투여된다.

[0194] 화학식 I의 화합물의 결정형의 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 다양한 전달계는 공지되어 있으며(예, 리포좀, 미세입자, 마이크로캡슐, 캡슐 등에서의 캡슐화), 이는 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다. 투여의 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비내, 경막외, 경구, 설하, 비내, 뇌내, 질내, 경피, 직장, 흡입에 의하여 또는, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부로의 국소를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 예를 들면 경구 캡슐의 형태로 경구 투여된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형은 조절/지속 방출계에 의하여 투여된다. 본 발명의 결정형은 예를 들면 스텐트의 지주로부터, 스텐트 이식편으로부터, 이식편으로부터 또는 스텐트의 커버 또는 외장으로부터의 국소 전달에 의하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 결정형은 매트릭스와 혼합된다. 상기 매트릭스는 중합체 매트릭스일 수 있으며, 화합물을 스텐트에 결합시키는 작용을 할 수 있다. 상기 용도에 적절한 중합체 매트릭스는 예를 들면 락톤계 폴리에스테르 또는 코폴리에스테르, 예컨대 폴리락티드, 폴리카프롤락톤글리콜리드, 폴리오르토에스테르, 다가무수물, 폴리아미노산, 다당류, 폴리포스파젠, 폴리(에테르-에스테르) 공중합체(예, PEO-PLLA); 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세테이트), 아크릴레이트계 중합체 또는 공중합체(예, 폴리히드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리디논), 불소화된 중합체, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌 및 셀룰로스 에스테르를 포함한다.

[0196] 적절한 매트릭스는 분해되지 않을 수 있거나 또는 시간 경과에 따라 분해될 수 있어서 화합물 또는 화합물들을 방출한다. 본 발명의 결정형와 함께 사용할 수 있는 추가적인 적절한 중합체 물질은 예를 들면 문헌[*Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen 및 Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Langer et al., 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23161; Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 251351; and Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 711105]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 그 전문이 포함된다.

[0197] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형은 경구 지속 방출 전달계를 경유하여 투여된다. 경구 지속 방출에 사용될 수 있는 중합체는 예를 들면 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 히드록시에틸셀룰로스(예, 히드록시프로필메틸 셀룰로스)를 포함한다. 임의의 적절한 셀룰로스 에테르는 또한 경구 지속 방출 전달계에 사용될 수 있다.

[0198] 기타 실시양태에서, 장용피 제제는 경구 지속 방출 투여에 사용될 수 있다. 코팅 물질은 예를 들면 pH 의존성 용해도(즉, pH 조절된 방출)를 갖는 중합체, 팽창, 용해 또는 부식의 서행 또는 pH 의존성 속도를 갖는 중합체(즉, 시간 조절된 방출), 효소에 의하여 분해되는 중합체(즉, 효소 조절된 방출) 및 압력 증가에 의하여 파괴되는 단단한 층을 형성하는 중합체(즉 압력 조절 방출)를 포함한다.

[0199] 기타 실시양태에서, 삼투 전달계는 경구 지속 방출 투여에 사용된다(Verma et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000, 261695-708). 일부 실시양태에서, 오로스(OROS)™ 삼투 디바이스는 예를 들면 미국 특허 제3,845, 770호 및 미국 특허 제3,916,899호에 개시되어 있는 바와 같은 경구 지속 방출 전달 디바이스에 사용된다.

[0200] 기타 실시양태에서, 왁스는 경구 지속 방출 투여에 사용될 수 있다. 적절한 지속 방출 왁스의 예는 미국 특허 제3,402,240호(카르나우바 왁스, 칸델딜라 왁스, 에스파르토 왁스 및 오우리큐리 왁스); 미국 특허 제4,820,523호(수소화 식물성 오일, 밀납, 카라누바 왁스, 파라핀, 칸델릴리아, 오조케라이트 및 이들의 혼합물); 및 미국 특허 제4,421,736호(파라핀 및 피마자 왁스의 혼합물)에 개시되어 있다.

[0201] 일부 실시양태에서, 약물 방출 지질 매트릭스는 경구 지속 방출 투여에 사용될 수 있다. 예를 들면 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물의 고체 미립자는 미국 특허 제6,375,987호 및 미국 특허 제6,379,700호에 개시된 바와 같이 지질(예, 글리세릴 베헤네이트 및/또는 글리세릴 팔미토스테아레이트)의 조절 방출 박층으로 코팅될 수 있다. 지질 코팅된 입자는 임의로 압축되어 정제를 형성할 수 있다. 지속 방출 경구 투여에 적절한 또 다른 제어 방출 지질계 매트릭스 물질은 미국 특허 제6,171,615호에 개시된 바와 같이 폴리글리콜화 글리세리드를 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 상이한 조절 방출계는 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 표적 부근에 배치되어 전신 투약의 일부만을 필요로 할 수 있다(예, Goodson, "*Medical Applications of Controlled Release*," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형의 요구량은 전신 투약량의 약 1/20, 1/15, 1/10, 1/9. 1/8. 1/7, 1/6, 1/5, 1/4, 1/3 또는 1/2이다. 문헌[Langer, 1990, *Science* 24911527-1533]에 논의된 기타 조절 방출계도 또한 사용될 수 있다.

[0203] 기타 실시양태에서, 국소 전달계는 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 전달에 사용된다. 예를 들면 문헌[LeBon, B., et al., *Journal of Pain and Symptom Management*, 2009, 37(5), 913 및 Singh, V., et al., *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2013, January-March, pp. 1-7]에 기재된 계를 사용할 수 있다.

[0204] 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 바람직하게는 환자에게 생체내 투여시 나프록센 및 프레가발린을 제공한다. 특정 이론으로 한정하려는 의도는 아니지만, 화학식 I의 화합물의 결정형의 약물 복합체 및/또는 그의 약학 조성물의 링커는 화학적 및/또는 효소적으로 분해될 수 있다. 포유동물의 위, 장관 내강, 장관 조직, 혈액, 간, 뇌 및/또는 임의의 기타 적절한 조직은 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 링커를 분해시킬 수 있다. 분해의 기전은 중요하지 않다. 특정 이론으로 한정하려는 의도는 아니지만, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 링커는 위장관에 의하여(예, 위 또는 장관 내강 내에서) 흡수 전 및/또는 위장관에 의하여(예, 포유동물의 장관 조직내, 혈액, 간 또는 기타 적절한 조직) 흡수 후 분해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 링커는 위장관에 의하여 흡수 전 분해되며, 나프록센 및 프레가발린 둘 다는 통상적으로 전신 순환으로 흡수된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 링커는 위장관에 의한 흡수 후 분해되며, 나프록센 및 프레가발린은 수동 확산, 능동 수송 또는 둘 다에 의하여 전신 순환으로 흡수된다.

[0205] 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 링커가 위장관에 의하여 흡수 후 분열될 경우, 나프록센 및 프레가발린은 대장으로부터 전신 순환으로 흡수될 기회를 가질 수 있다. 그러한 상황에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 바람직하게는 지속 방출계로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 경구 지속 방출 투여에 의하여 전달된다. 그러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 1 일 1 회 또는 2 회, 예를 들면 1 일 1 회 투여된다.

[0206] 투약량

[0207] 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 일반적으로 의도한 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 사용될 것이다. 질환 또는 질병, 예컨대 통증(예, 신경병성 통증 및 근골격통) 및 염증성 질환(예, 관절염)의 치료 또는 예방을 위한 용도의 경우, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여 또는 적용된다. 본원에 개시된 특정한 질병 또는 병태의 치료에서 효과적일 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성

물의 양은 질환 또는 병태의 성질에 의존할 것이며, 이미 기재된 바와 같이 해당 기술분야에 공지된 표준 임상 기술에 의하여 결정될 수 있다. 게다가, 시험관내 또는 생체내 검정은 최적의 투약량 범위를 확인하는 것을 돕는데 임의로 사용될 수 있다.

[0208] 투여되는 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 양은 물론 기타 요인 중에서 치료되는 대상체, 대상체의 체중, 병의 경중도, 투여의 방식 및 주치의의 판단에 의존할 것이다. 예를 들면 투약량은 단일 투여에 의하여, 복수의 적용 또는 조절 방출에 의하여 약학 조성물로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 경구 지속 방출 투여에 의하여 전달된다. 그러한 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 1 일 5 회, 4 회, 3 회, 2 회 또는 1 회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 경구 지속 방출 투여에 의하여 1 일 2 회 전달된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 경구 지속 방출 투여에 의하여 1 일 1 회 전달된다.

[0209] 투약은 간헐적으로 반복될 수 있으며, 단독으로 또는 기타 약물과 병용하여 제공될 수 있으며, 질환 상태 또는 질병의 효과적인 치료에 필요한 만큼 지속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 약 0.5 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체를 제공하도록 조절될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 적어도 약 0.5 mg/일의 약물 복합체를 제공하도록 조절될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 약 20,000 mg/일 이하의 약물 복합체를 제공하도록 조절될 수 있다.

[0210] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 약 0.5 mg/일 내지 약 5 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 50 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 100 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 200 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 300 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 500 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 0.5 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 50 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 100 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 200 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 300 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 500 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 100 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 200 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 300 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 500 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 50 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 200 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 300 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 500 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 100 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 300 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 500 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 200 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 300 mg/일 내지 약 500 mg/일의 약물 복합체, 약 300 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 300 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 300 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 300 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 300 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 500 mg/일 내지 약 1,000 mg/일의 약물 복합체, 약 500 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 500 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 500 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 500 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 1,000 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 약물 복합체, 약 1,000 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 1,000 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 1,000 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 2,000 mg/일 내지 약 5,000 mg/일의 약물 복합체, 약 2,000 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 2,000 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5,000 mg/일 내지 약 10,000 mg/일의 약물 복합체, 약 5,000 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체 또는 약 10,000 mg/일 내지 약 20,000 mg/일의 약물 복합체를 제공하도록 조절될 수 있다.

[0211] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 약 0.5 mg/일의 약물 복합체, 약

5 ㎎/일의 약물 복합체, 약 50 ㎎/일의 약물 복합체, 약 100 ㎎/일의 약물 복합체, 약 200 ㎎/일의 약물 복합체, 약 300 ㎎/일의 약물 복합체, 약 500 ㎎/일의 약물 복합체, 약 1,000 ㎎/일의 약물 복합체, 약 2,000 ㎎/일의 약물 복합체, 약 5,000 ㎎/일의 약물 복합체, 약 10,000 ㎎/일의 약물 복합체 또는 약 20,000 ㎎/일의 약물 복합체를 제공하도록 조절될 수 있다.

[0212] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 약 50 ㎎/일 및 약 2,000 ㎎/일 사이의 약물 복합체(약 25 ㎎/일 나프록센, 17 ㎎/일 프레가발린 및 약 1,000 ㎎/일의 나프록센, 690 ㎎/일의 프레가발린에 해당)를 제공하도록 조절될 수 있다.

[0213] 투약량 범위는 기술자에게 공지된 방법에 의하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0214] 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 사람에서 사용 전 원하는 치료적 또는 예방적 활성에 대하여 시험관내 및 생체내 검정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 치료적 유효량은 실질적인 독성을 야기하지 않으면서 치료적 이득을 제공할 것이다. 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 독성은 표준 약학 절차를 사용하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 투약량 비는 치료 지수가 된다. 본원에 기재된 화학식 I의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물의 투약량은 독성이 적거나 또는 전혀 없는 유효 투약량을 포함하는 순환 농도 범위 내에 포함될 수 있다.

[0215] 병용 요법

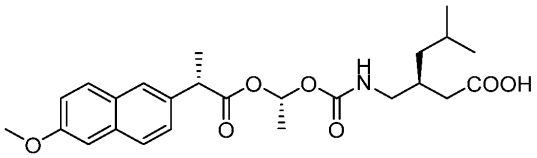
[0216] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물은 적어도 1종의 기타 치료제와의 병용 요법에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 결정형 및/또는 그의 약학 조성물 및 기타 치료제는 상가적으로 또는 상승적으로 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 및 기타 치료제는 상가적으로 작용한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형 및 기타 치료제는 상승적으로 작용한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 결정형을 포함하는 약학 조성물은 화학식 I의 결정형와 동일한 약학 조성물 또는 상이한 약학 조성물의 일부가 될 수 있는, 또 다른 치료제의 투여와 동시에 투여된다. 기타 실시양태에서, 화학식 I의 결정형을 포함하는 약학 조성물은 또 다른 치료제의 투여 이전에 또는 이후에 투여된다.

[0218] 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 결정형은 화학식 I의 화합물의 무정형 형태, 화학식 I의 또 다른 결정형, 나프록센 및/또는 프레가발린과 병용하여 투여된다.

[0219] 실시양태

[0220] 실시양태 1: 하기 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 조성물:

[0221] 

.

[0222] 실시양태 2: 결정형이 약 8.6, 15.5, 16.4, 17.9 및 20.6° 2Θ에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 1의 조성물.

[0223] 실시양태 3: 결정형이 약 6.4, 17.2, 17.5, 20.4, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 또는 27.6° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 2의 조성물.

[0224] 실시양태 4: 결정형이 약 6.4, 8.6, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 20.4, 20.6, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 및 27.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 1의 조성물.

[0225] 실시양태 5: 결정형이 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 2 내지 4 중 임의의 하나의 조성물.

[0226] 실시양태 6: 결정형이 약 6.4, 8.6, 9.3, 9.8, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 19.9, 20.4, 20.6, 21.4, 21.7, 22.4, 22.9, 23.7, 23.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 27.6, 29.7 및 31.3° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0227] 실시양태 7: 결정형이 약 90% 초과의 화학적 순도를 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0228] 실시양태 8: 결정형의 화학적 순도가 HPLC 분석에 의하여 측정되는 실시양태 7의 조성물.

[0229] 실시양태 9: 결정형이 약 90% 초과의 거울상 이성질체 순도를 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0230] 실시양태 10: 결정형이 약 90% 초과의 부분입체 이성질체 순도를 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0231] 실시양태 11: 결정형이 약 100℃ 내지 약 140℃ 범위의 융점을 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0232] 실시양태 12: 결정형이 약 110℃ 내지 약 130℃ 범위의 융점을 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0233] 실시양태 13: 결정형이 약 118℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0234] 실시양태 14: 결정형이 약 119℃ 내지 약 121℃ 범위의 융점을 갖는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0235] 실시양태 15: 조성물이 적어도 2개의 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물.

[0236] 실시양태 16: 상기 실시양태 중 임의의 하나의 조성물을 포함하는 약학 조성물.

[0237] 실시양태 17: 약학 조성물이 고체 제형인 실시양태 16의 약학 조성물.

[0238] 실시양태 18: 약학 조성물이 캡슐인 실시양태 16 또는 17의 약학 조성물.

[0239] 실시양태 19: 약학 조성물이 현탁액인 실시양태 16의 약학 조성물.

[0240] 실시양태 20: 약학 조성물이 수성 현탁액인 실시양태 19의 약학 조성물.

[0241] 실시양태 21: 약학 조성물이 액체인 실시양태 16의 약학 조성물.

[0242] 실시양태 22: 약학 조성물이 수중 결정형의 용액을 포함하는 실시양태 21의 약학 조성물.

[0243] 실시양태 23: 약학 조성물이 염수 용액, 수성 덱스트로스 용액, 글리세롤 용액 또는 이들의 조합 중 결정형의 용액을 포함하는 실시양태 21의 약학 조성물.

[0244] 실시양태 24: 약학 조성물이 정맥내 투여용인 실시양태 22 또는 23의 약학 조성물.

[0245] 실시양태 25: 약학 조성물이 경구 투여용인 실시양태 16 내지 23 중 임의의 하나의 약학 조성물.

[0246] 실시양태 26: 습윤제, 유화제, 완충제, 안정화제, 증점제, 활제 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는 실시양태 16 내지 25 중 임의의 하나의 약학 조성물.

[0247] 실시양태 27: 약학 조성물이 적어도 2개의 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 실시양태 16 내지 26 중 임의의 하나의 약학 조성물.

[0248] 실시양태 28: 실시양태 1 내지 15 중 임의의 하나의 조성물 또는 실시양태 16 내지 27 중 임의의 하나의 약학 조성물 및 키트의 사용 설명서를 포함하는, 대상체에서 질환을 예방 또는 치료하기 위한 키트.

[0249] 실시양태 29: 대상체가 동물인 실시양태 28의 키트.

[0250] 실시양태 30: 대상체가 사람인 실시양태 28 또는 29의 키트.

[0251] 실시양태 31: 질환이 통증 또는 염증성 질환인 실시양태 28 내지 30 중 임의의 하나의 키트.

[0252] 실시양태 32: 통증이 신경병성 통증 또는 근골격통인 실시양태 31의 키트.

[0253] 실시양태 33: 염증성 질환이 관절염인 실시양태 31의 키트.

[0254] 실시양태 34: 키트가 적어도 1종의 추가적인 치료제를 추가로 포함하는 실시양태 28 내지 33 중 임의의 하나의 키트.

[0255] 실시양태 35: 적어도 1종의 추가적인 치료제가 통증 또는 신경 질환의 치료를 위한 제제인 실시양태 34의 키트.

[0256] 실시양태 36: 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제가 상가적으로 작용하는 실시양태 34 또는 35의 키트.

[0257] 실시양태 37: 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제가 상승적으로 작용하는 실시양태 34 또는 35의 키트.

[0258] 실시양태 38: 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 실시양태 1 내지 15 중 임의의 하나의 조성물 또는 실시양태 16 내지 27 중 임의의 하나의 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

[0259] 실시양태 39: 대상체가 사람인 실시양태 38의 방법.

[0260] 실시양태 40: 질환이 통증 또는 염증성 질환인 실시양태 38 또는 39의 방법.

[0261] 실시양태 41: 통증이 신경병성 통증 또는 근골격통인 실시양태 40의 방법.

[0262] 실시양태 42: 염증성 질환이 관절염인 실시양태 40의 방법.

[0263] 실시양태 43: 적어도 1종의 추가적인 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 실시양태 38 내지 42 중 임의의 하나의 방법.

[0264] 실시양태 44: 적어도 1종의 추가적인 치료제가 통증 또는 신경 질환의 치료를 위한 제제인 실시양태 43의 방법.

[0265] 실시양태 45: 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제가 상가적으로 작용하는 실시양태 43 또는 44의 방법.

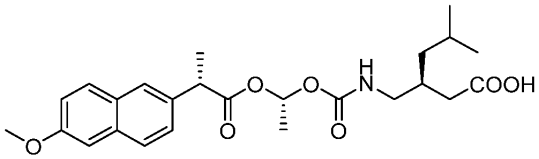
[0266] 실시양태 46: 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제가 상승적으로 작용하는 실시양태 43 또는 44의 방법.

[0267] 실시양태 47: 조성물 또는 약학 조성물 및 적어도 1종의 추가적인 치료제가 동시에 투여되는 실시양태 43 내지 46 중 임의의 하나의 방법.

[0268] 실시양태 48: 하기 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법으로서, 그러한 방법은

[0269] 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 용매 중에 용해시켜 화학식 I의 화합물의 용액을 얻는 단계; 및

[0270] 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계를 포함한다:

[0271] 

[0272] 실시양태 49: 결정형이 약 8.6, 15.5, 16.4, 17.9 및 20.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 48의 방법.

[0273] 실시양태 50: 결정형이 약 6.4, 17.2, 17.5, 20.4, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 또는 27.6° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 49의 방법.

[0274] 실시양태 51: 결정형이 약 6.4, 8.6, 15.5, 16.4, 17.2, 17.5, 17.9, 20.4, 20.6, 21.4, 22.4, 23.7, 23.9 및 27.6° 2Θ에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 48의 방법.

[0275] 실시양태 52: 결정형이 약 9.3, 9.8, 19.9, 21.7, 22.9, 24.3, 25.0, 25.6, 26.4, 26.9, 29.7 또는 31.3° 2Θ에서 적어도 1개의 추가적인 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 실시양태 49 내지 51 중 임의의 하나의 방법.

[0276] 실시양태 53: 용해 단계가 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 상온보다 높은 온도로 가열하는 것을 포함하는, 실시양태 48 내지 52 중 임의의 하나의 방법.

[0277] 실시양태 54: 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계가 화학식 I의 화합물의 용액을 상온보다 낮은 온도로 냉각시키는 것을 포함하는, 실시양태 48 내지 53 중 임의의 하나의 방법.

[0278] 실시양태 55: 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액으로부터 단리하는 단계가 화학식 I의 화합물의 용액을 약 0℃ 내지 25℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함하는, 실시양태 48 내지 54 중 임의의 하나의 방법.

[0279] 실시양태 56: 추가적인 용매를 화학식 I의 화합물의 용액에 첨가하는 것을 추가로 포함하는, 실시양태 48 내지 55 중 임의의 하나의 방법.

[0280] 실시양태 57: 용매가 극성 양성자성 용매를 포함하는, 실시양태 48 내지 56 중 임의의 하나의 방법.

[0281] 실시양태 58: 용매가 이소프로판올을 포함하는, 실시양태 48 내지 57 중 임의의 하나의 방법.

[0282] 실시양태 59: 용해 단계가 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 40℃ 내지 약 환류 온도의 온도로 가열하는 것을 포함하는, 실시양태 48 내지 58 중 임의의 하나의 방법.

[0283] 실시양태 60: 추가적인 용매가 알칸을 포함하는 실시양태 57 내지 59 중 임의의 하나의 방법.

[0284] 실시양태 61: 추가적인 용매가 헵탄을 포함하는 실시양태 57 내지 60 중 임의의 하나의 방법.

[0285] 실시양태 62: 용매 및 추가적인 용매가 약 1:2 내지 약 1:3 (v/v)의 부피비로 사용되는 실시양태 56 내지 61 중 임의의 하나의 방법.

[0286] 실시양태 63: 용매가 헵탄, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 실시양태 48 내지 56 중 임의의 하나의 방법.

[0287] 실시양태 64: 용매가 헵탄 및 에틸 아세테이트를 약 10:1의 부피비로 포함하는 실시양태 63의 방법.

[0288] 실시양태 65: 용해 단계가 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 50℃ 내지 약 환류 온도의 온도로 가열하는 것을 포함하는, 실시양태 63 또는 64의 방법.

[0289] 실시양태 66: 용해 단계가 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 70℃의 온도로 가열하는 것을 포함하는, 실시양태 63 내지 65 중 임의의 하나의 방법.

[0290] 실시양태 67: 용매가 메틸시클로헥산, 메틸 t-부틸 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 실시양태 48 내지 56 중 임의의 하나의 방법.

[0291] 실시양태 68: 용매가 메틸시클로헥산 및 메틸 t-부틸 에테르를 약 10:1의 부피비로 포함하는, 실시양태 67의 방법.

[0292] 실시양태 69: 용해 단계가 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 용매의 혼합물을 약 20℃ 내지 약 40℃의 온도로 가열하는 것을 포함하는, 실시양태 67 또는 68의 방법.

[0293] 실시양태 70: 시드 결정형을 화학식 I의 화합물의 용액에 투입하는 것을 추가로 포함하는, 실시양태 48 내지 69 중 임의의 하나의 방법.

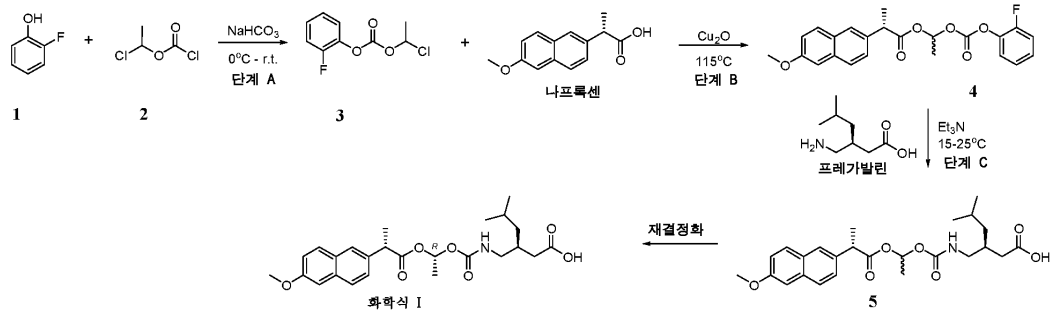
[0294] 본 발명의 바람직한 실시예를 본원에 제시 및 기재하지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서제공된다는 점은 해당 기술분야의 기술자에게 자명할 것이다. 다수의 변경예, 변형예 및 치환예는 본 발명으로부터 벗어남 없이 해당 기술분야의 기술자에게 발생될 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대체예는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 정의하며, 그러한 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 그의 등가예는 이에 포함시키고자 한다.

[0295] 실시예

[0296] 하기 실시예는 화학식 I의 화합물 및 그의 결정형의 제조를 상세하게 기재한다. 물질 및 방법 둘 다에 대한 다수의 수정예는 본 발명의 범주로부터 벗어남 없이 실시될 수 있다는 것은 해당 기술분야의 기술자에게 자명할 것이다.

[0297] 실시예 1: 화학식 I의 화합물의 예시의 합성 및 그의 결정화

반응식 1

[0298] 

[0299] 단계 A: 1-클로로에틸 2-플루오로페닐 카르보네이트(3)의 합성

[0300] 적절한 반응 용기에 물 및 중탄산나트륨에 이어서 출발 물질인 2-플루오로-페놀(1)을 넣었다. 혼합물을 약 0~5℃의 온도로 냉각시키고, 온도를 0~5℃에서 유지하면서 1-클로로에틸 클로로포르메이트(2)를 서서히 첨가하였다. 온도를 약 15±5℃로 승온시켰다. 반응이 2-플루오로-페놀의 소실에 의하여 완료된 것으로 판단시(기준 ≤2.0%, HPLC에 의함), 반응을 워크업 처리하였다. n-헵탄을 첨가하고, 유기 상을 분리하고, 물 및 염수로 세정하였다. 용액을 농축시킨 후, 톨루엔을 첨가하고, 용액을 다시 농축시켰다. 톨루엔 첨가 및 농축 사이클을 한 번 더 반복하였다.

[0301] 단계 B: (S)-((R,S)-1-((2-플루오로펜옥시)카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(4)의 합성

[0302] 적절한 반응 용기 내의 톨루엔 중의 나프록센의 용액에 1-클로로에틸 2-플루오로페닐 카르보네이트(3) 및 산화제일구리를 첨가하였다. 혼합물의 온도를 약 115±5℃로 승온시켰다. 반응이 1-클로로에틸 2-플루오로페닐 카르보네이트의 소실에 의하여 완료된 것으로 판단시(기준: ≤2.5%, HPLC에 의함), 반응을 워크업 처리하였다. 메틸 tert-부틸 에테르를 약 50±5℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 약 25±5℃에서 수집하였다. 정제수를 여과액에 첨가한 후, 혼합물을 약 0±5℃로 냉각시켰다. 혼합물을 수산화암모늄으로 약 9~11의 pH로 알칼리화하고, 유기 상을 분리하고, 수산화암모늄 및 염수로 세정하였다. 용액을 농축시킨 후, 아세토니트릴을 첨가하고, 용액을 다시 농축시켰다. 아세토니트릴 첨가 및 농축 사이클을 잔류 톨루엔이 10% 이하가 될 때까지(GC 방법에 의함) 수회 더 반복하였다.

[0303] 단계 C: (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(화학식 I의 화합물)의 합성

[0304] 적절한 반응 용기 내에서 아세토니트릴 및 메틸 tert-부틸 에테르 중의 (S)-((R,S)-1-((2-플루오로펜옥시)카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(4)의 혼합물의 용액에 정제수 및 프레가발린을 넣었다. 온도를 약 15±5℃에서 유지하면서 트리에틸아민을 서서히 첨가하였다. 반응을 위하여 온도를 약 25±3℃로 승온시켰다. 반응이 (S)-((R,S)-1-((2-플루오로펜옥시)카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트의 소실에 의하여 완료된 것으로 판단시(기준: ≤ 0.5%, HPLC에 의함), 반응을 워크업 처리하였다. 생성된 혼합물을 $KHSO_4$로 pH 3~5로 산성화시키고, 메틸 tert-부틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 정제수 및 염수로 세정하였다. 그 후, 유기 상을 농축시켰다. 이소프로판올을 첨가하고, 용액을 다시 농축시켰다. 총 잔류 아세토니트릴 및 메틸 tert-부틸 에테르가 5% 이하가 될 때까지(GC 방법에 의하여) 이소프로판올 첨가 및 농축 사이클을 1회 이상 반복하였다. n-헵탄을 혼합물에 약 40~45℃에서 첨가하고, 교반한 후, 온도를 설정된 적절한 간격으로 점진적으로 낮추어 (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(5)을 계로부터 결정화시켰다. 침전이 완료될 때 불균질 혼합물을 원심분리하고, 고체를 수집하였다.

[0305] (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(5)의 미정제 생성물을 적절한 용기 내의 이소프로판올 및 물의 용액에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 온도를 45±3℃로 승온시키면서 혼합물을 교반한 후, 온도를 설정된 적절한 간격으로 점진적으로 낮추어 (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산을 계로부

터 재결정시켰다. 침전이 중지될 때, 불균질 혼합물을 원심분리하고, 예상되는 순수한 (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(화학식 I)을 수집하였다.

[0306] (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 FT-IR(푸리에 변환 적외선 분광학)은 IS10 푸리에 변환 적외선 분광계(써모(Thermo))를 사용하여 실시하였다. 샘플을 건조, 분말 브롬화칼륨(KBr)과 혼합하여 대략 1 중량% 샘플을 함유하는 혼합물을 생성하였다. 혼합물을 고압 하의 진공에서 디스크로 압착시켰다. 주요 흡광도 주파수에 대한 할당은 하기 표 1에 제시하며, FT-IR 스펙트럼은 도 2에 도시한다.

[0307] 표 1. (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 FT-IR 스펙트럼에서 주요 흡광도 주파수에 대한 할당

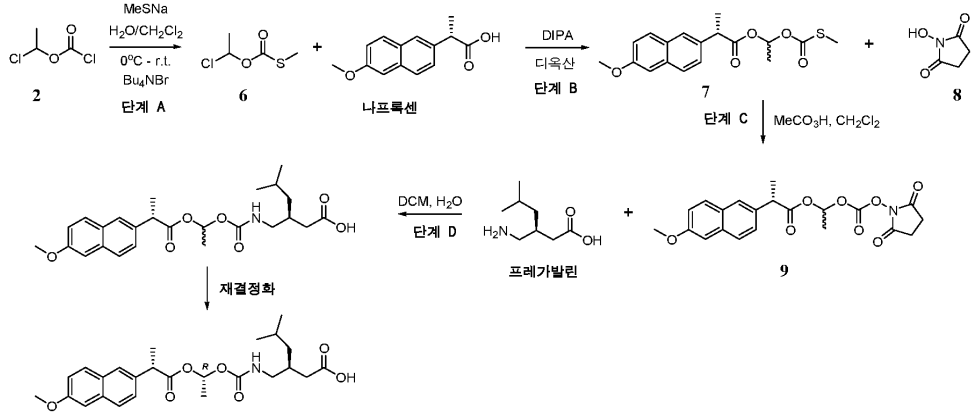
주파수 (cm^{-1})	진동 방식	할당
3500-3100	ν_{O-H}	-OH
3378	ν_{N-H}	-NH
3019	$\nu_{=C-H}$	=C-H
2962, 2869	ν_{C-H}	-C-H
1754, 1698, 1632	$\nu_{C=O}$	C=O
1606, 1506, 1446	$\nu_{C=C}$	방향족 고리
1268, 1228	ν_{C-O-C}	-C(=O)-O-C

[0308]

[0309] (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 NMR 스펙트럼(^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR)은 DMSO-d_6 중의 용액으로서 브루커 알트라 실드(Bruker Altra Shield)™ 400 NMR을 사용하여 얻었다. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.35 (overlap, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.57 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 101 MHz) δ 174.35, 172.60, 157.67, 154.49, 135.70, 133.75,129.64, 128.83, 127.36, 126.72, 126.18, 119.14, 106.12, 89.34, 55.60, 44.88, 44.02, 41.17, 37.43, 33.40, 25,08, 23.22, 22.90, 20.07, 18.92.

[0310] MS(질량 분광학)은 포지티브 모드 전기분무 이온화를 갖는 HRMS 시스템(HRMS System)의 제보(Xevo) G2-XS QT를 갖는 워터스 애큐어티 I 클래스(Waters Acquity I Class) UPLC를 사용하여 실시하였다. 샘플을 아세토니트릴 중에 0.1 mg/mℓ의 농도로 용해시켰다. MS 스펙트럼은 m/z 482.2154에서의 $[M+Na]^{+}$의 이온 피크를 나타냈다(이론치: 482.2155, $C_{25}H_{33}NO_7$.Na).

[0311] 실시예 2: (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 대안의 합성 경로



[0312]

[0313] 단계 A: O-1-클로로에틸 S-메틸 카르보노티올레이트(6)의 합성

[0314] N_2 대기압 하에서 DCM(2.0 vol.), 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.0 eq.) (2) 및 TBAB(0.01 eq.)를 반응기에 첨가하고, 온도를 약 0±5℃로 냉각시켰다. $NaSMe$(aq., 20%, w/w)(1.15 eq.)를 반응기에 약 0±5℃에서 적가하였다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트가 크로마토그램에서 1.5%(피크 면적) 미만이 될 때까지 반응 혼합물을 4 시간 동안 약 0±5℃에서 교반한 후 GC 분석을 위하여 샘플링하였다. 탈이온수(2.0 vol.)를 계에 첨가하여 혼합물을 3회 세정하고, 유기 상을 분리시키고, 수집하였다. 유기 상을 5% aq. NaCl 용액(3.0 vol.)으로 추가로 세정한 후, 분리 및 수집하였다. 잔류 부피가 1.0±0.2 vol이 될 때까지 유기 상을 감압 하에서 20℃ 미만에서 농축시켰다. 반응 생성물인 O-1-클로로에틸 S-메틸 카르보노티오에이트(6)를 GC 분석을 위하여 샘플링하였다. O-1-클로로에틸 S-메틸 카르보노티오에이트의 GC 순도는 ≥95%이다.

[0315] 단계 B: (S)-((R,S)-1-(메틸티오카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(7)의 합성

[0316] 질소 대기 하에서 O-1-클로로에틸 S-메틸 카르보노티오에이트(1.0 eq.), 나프록센(1.1 eq.) 및 KI(0.1 eq.)를 반응기 내의 1,4-디옥산(2.0 vol.) 중에 용해시켰다. 혼합물을 약 50±5℃로 가열하였다. DIPA(1.0 eq.)를 반응기에 적가하고, 온도를 약 60℃ 미만으로 유지한 후, 혼합물을 20~30 분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 온도를 약 75±5℃로 만들었다. 반응 혼합물의 샘플을 HPLC 분석을 위하여 2.0±0.2 시간마다 20 시간 동안 약 75±5℃에서 취하였다. 나프록센이 HPLC에 의하여 측정하여 ≤30%(피크 면적)가 된 후 반응을 약 25±5℃로 냉각시켰다. 그 후, 탈이온수(8.0 vol.) 및 MTBE(8.0 vol.)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 교반을 중지시킨 후, 층을 분리하고, 유기 상을 수집하였다. 유기 상을 탈이온수(8.0 vol.)로 세정하고, 분리 및 수집하였다. 그 후, 유기 상을 18% K_2CO_3 수용액(wt./wt., 8.0 vol.)으로 2회 세정하였다. 유기 상을 분리 및 수집하였다. 나프록센이 HPLC에 기초하여 <1.0%(피크 면적)이 될 때까지 혼합물을 HPLC에 의하여 분석하였다.

[0317] 유기 상을 15% NaCl 수용액(5.0 vol.)으로 세정하고, 유기 상을 분리 및 수집하였다. 유기 상을 감압 하에서 40℃ 미만에서 농축시켰다. 반응기에 헵탄(5.0 vol.)을 넣고, 감압 하에서 40℃ 미만에서 잔류 부피가 2~3 vol.가 될 때까지 혼합물을 다시 농축시켰다. 그러한 과정을 1회 다시 반복하였다. 그 후, 헵탄의 일부(5 vol.)를 반응기에 첨가하였다. 용액은 슬러리가 되었으며, 16 시간 동안 20~25℃에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 헵탄(0.5 vol.)으로 2회 세정하였다. HPLC 분석을 위하여 고체 샘플을 수집하였다. (S)-((R,S)-1-(메틸티오카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(7)의 순도가 ≥95%가 될 때까지 상기 절차를 반복하였다. 고체 생성물을 진공 하에서 30±5℃에서 건조시켰다. 단리한 생성물은 원하는 부분입체 이성질체이었으며, 하기 특징을 가졌다: mp: 65-66℃. IR (KBr) ν_{max}: 3055, 2986, 2937, 2916, 2848, 1750, 1719, 1606, 1451, 1392, 1264, 1177, 1134, 1050, 910, 854, 747 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H),7.26 - 7.24 (m, 0.5H), 7.24 - 7.21 (m, 0.5H), 7.01 (t, J = 2.2 Hz, 0.5H), 6.99 (t, J = 2.2 Hz, 0.5H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (dq, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 2.14 (s, 1.5H), 1.98 (s, 1.5H), 1.44 (d, J = 1.6 Hz, 1.5H), 1.43 (d, J = 1.6 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.24 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.43, 171.32, 169.00, 168.80, 156.64, 156.60, 133.92, 133.79, 132.70, 132.66, 128.26, 128.21, 127.85 (2), 126.16, 126.08, 125.14, 125.02, 124.97 (2), 117.97, 117.85, 104.49,

104.46, 89.31, 89.05, 54.12 (2), 44.15, 44.11, 18.34, 18.24, 17.38, 17.18, 12.15, 11.97.

[0318] 단계 C: (S)-((R,S)-1-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일옥시)카르보닐옥시)에틸) 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(9)의 합성

[0319] N_2 대기 하에서 (S)-((R,S)-1-(메틸티오카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(1.0 eq.)(7) 및 NHS(20.0 eq.)(8)를 반응기 내의 DCM(10.0 vol.) 중에 용해시켰다. 48 시간 일찍 생성된 과아세트산 용액(15 중량%)(2.5 eq.)을 반응기에 2-3 시간 이내에 25℃ 미만에서 적가하였다. 혼합물을 추가적인 1~2 시간 동안 15±5℃에서 교반을 지속한 후, 반응 혼합물을 20~25℃로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 20~25℃에서 교반한 후, HPLC 분석을 위하여 샘플링하였다. (S)-((R,S)-1-(메틸티오카르보닐옥시)에틸 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트가 피크 면적에 기초하여 ≤5.0%가 될 때까지 교반을 지속하였다.

[0320] 5% NaCl의 일부(5.0 vol.) 수용액을 반응기에 첨가하였다. 층을 분리시키고, 유기 상을 수집하였다. 나프록센이 HPLC 크로마토그램에서 ≤1.5%(피크 면적)가 될 때까지 유기 상을 5% $NaHCO_3$(5.0 vol.)로 수회 세정하였다.

[0321] 유기 상을 10% $Na_2S_2O_3$(5.0 vol.) 수용액으로 세정하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 수집하였다. 유기 상을 셀라톰을 통하여 여과하였다. 여과 케이크를 DCM(1.0 vol.)으로 2회 세정하고, 여과액을 합하고, 수집하였다. 여과액을 15% NaCl(5.0 vol.)로 추가로 세정한 후, 유기 상을 분리 및 농축시켰다. 미정제 (S)-((R,S)-1-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일옥시)카르보닐옥시)에틸) 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트)(9)를 그 다음 단계로 직접 실시하였다. 원하는 부분입체 이성질체가 생성되었으며, 하기 특징을 가졌다: 백색 결정, mp: 145-146℃. IR (KBr) ν_{max}: 2992, 2942, 1819, 1792, 1744, 1632, 1606, 1506, 1486, 1454, 1393, 1373, 1260, 1234, 1202, 1048, 910, 879, 812, 735, 644 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 0.5H), 7.36 (s, 0.5H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.58 (m, 4.5H), 1.48 (d, J = 5.4 Hz, 1.5H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.31, 172.18, 168.39 (2), 168.24 (2), 157.75, 157.68, 149.87, 149.73, 134.66, 134.40, 133.80, 133.74, 129.45, 129.33, 128.93, 128.90, 127.36, 127.32, 126.18, 126.15 (2), 126.09, 119.09, 118.85, 105.58 (2), 93.89, 93.79, 55.33 (2), 45.27, 45.04, 25.44 (2), 25.29 (2), 19.27, 19.19, 18.41, 18.34. HRMS (ESI) 실측치 438.1157, ($[M+Na]^+$, $C_{21}H_{21}NO_8$에 대한 이론치 438.1159).

[0322] 단계 D: (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(화학식 I)의 합성

[0323] N_2 하에서 미정제 (S)-((R,S)-1-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일옥시)카르보닐옥시)에틸) 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트(9)(이론치 수율×HPLC에 의한 순도, 1.0 eq.)를 반응기 내의 DCM(10.0 vol.) 중에 용해시켰다. 프레가발린(1.0 eq.) 및 탈이온수(1.5 vol.)를 반응기에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25±3℃에서 교반한 후, HPLC 분석을 위하여 샘플링하였다. (S)-((R,S)-1-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일옥시)카르보닐옥시)에틸) 2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노에이트의 피크 면적이 HPLC 분석에서 ≤1.0%일 때 탈이온화 H_2O의 일부(5.0 vol.)를 반응기에 첨가하였다. 층을 분리시키고, 유기 상을 수집하였다. 유기 상을 탈이온화 H_2O(5.0 vol.)에 이어서 15% NaCl(5.0 vol.) 수용액으로 추가로 세정하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 수집 및 농축시켰다.

[0324] 미정제 (S)-3-(((R,S)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(이론치 생성×순도, 1.0 eq.)을 실리카 겔(100~200 메쉬)(2.0 중량%)과 혼합하였다. 그 후, 상기 혼합물을 헵탄(165 vol.) 및 EtOAc(50 vol.)의 혼합물을 이동상으로서 갖는 실리카 겔(100~200 메쉬, 5.5 중량%) 팩킹 컬럼에 로딩하였다. 90% 초과의 HPLC 순도를 갖는 (S)-3-((((R,S)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 일부를 수집하고, 감압 하에서 45℃ 미만에서 농축시켰다.

[0325] N_2 대기 하에서 (S)-3-((((R,S)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(1.0 eq.)을 반응기 내의 IPA(2.0 vol.) 중에 용해시켰다. 혼합물을 약 40±5℃로 가열하고, 교반하여 맑은 용액을 달성하였다. 헵탄(5.5 vol.)을 반응기에 적가하고, 혼합물을 1.0 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20±5℃

로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 약 5±5℃로 냉각시키고, 15 시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 헵탄(0.5 vol.)으로 2회 세정하였다. 고체 (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산(화학식 I)을 수집하였다.

[0326] 실시예 3: 화학식 I의 결정형의 시차 주사 열량법 분석

[0327] 화학식 I의 결정형의 시차 주사 열량법 곡선은 TA-Q200 시차 주사 열량계 분석기를 사용하여 실시하였다. 샘플 퍼지 유속은 50 ㎖/min이며, 가열 속도는 10℃/min이었다. 평형 하의 샘플 셀 온도는 25℃이었으며, 최종 온도는 300℃에서 설정하였다. 스펙트럼은 117.88℃의 개시 온도 및 127.7 J/g의 ΔH를 갖는 119.90℃에서의 예리한 흡열 전이(융점)를 나타냈다. 119-120℃의 피크 흡열에서, 샘플은 분명하게 용융되었다. DSC 및 TGA 곡선의 중첩은 도 3에 제시한다. DSC 및 TGA의 결과를 합하면 화학식 I의 결정형의 결정도를 확인하였다.

[0328] 실시예 4: 입체화학의 측정

[0329] (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시)에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산은 3개의 키랄 중심을 함유한다. 나프록센 모이어티의 S-배열은 S-나프록센의 출발 물질의 거울상 이성질체 순도를 통하여 제어되며, 프레가발린 모이어티의 S-배열은 합성 중에 S-프레가발린의 출발 물질의 거울상 이성질체 순도를 통하여 제어된다. 링커 모이어티의 새로이 형성된 아실옥시 탄소는 단리되는 주요 부분입체 이성질체에서 R-입체화학 배열을 갖는다. 주요 부분입체 이성질체(결정화됨)에 대한 아실옥시 탄소 배열의 모호한 할당은 단결정 X선 회절 분석에 의하여 생성되었다. 단결정 X선 회절 및 확인된 입체 구조의 데이타 정보를 하기에 제시하며, 화학식 I의 화합물의 X선 구조를 도 4에 제시한다.

[0330] 표 2: (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로파노일옥시) 에톡시)카르보닐-아미노)메틸)-5-메틸헥산산의 X선 결정학상 데이타

실험식	$C_{25}H_{33}NO_7$
화학식량	459.52
온도	293(2)
파장	0.71073 A
결정계, 공간군	삼사정계, P1
단위 셀 치수	a = 20.506(4) Å α= 90°
	b = 18.967(4) Å β= 90°
	c = 6.2866(13) Å γ= 90°
부피	2445.1(9) $Å^3$
Z, 밀도 이론치	4, 1.248 Mg/m^3
흡수 계수	0.091 mm^{-1}
F(000)	984
결정 크기	0.24*0.22*0.18 mm^3
데이터 수집에 대한 θ 범위	2.15 내지 25.02°
한계 지수	-24<=h<=24, -22<=k<=20, -7<=l<=6
수집된 반사 / 고유	19364 / 4319 [R(int) = 0.0454]
θ 에 대한 완전성 = 25.01	99.8 %
흡수 보정	등가치로부터의 반경험
최대 및 최소 전송	0.9838 및 0.9785
정제 방법	F^2 상에서 전체 매트릭스 최소 자승법
데이타 /제한 / 파라미터	4319 / 1 / 309
F^2에 대한 피팅 양호성	1.027
최종 R 지수 [I>2시그마(I)]	R1 = 0.0447, wR2 = 0.1027
R 지수 (모든 데이타)	R1 = 0.0532, wR2 = 0.1087
절대 구조 파라미터	0.4(10)
최대 회절 피크 및 홀	0.196 및 -0.160 e. $Å^{-3}$

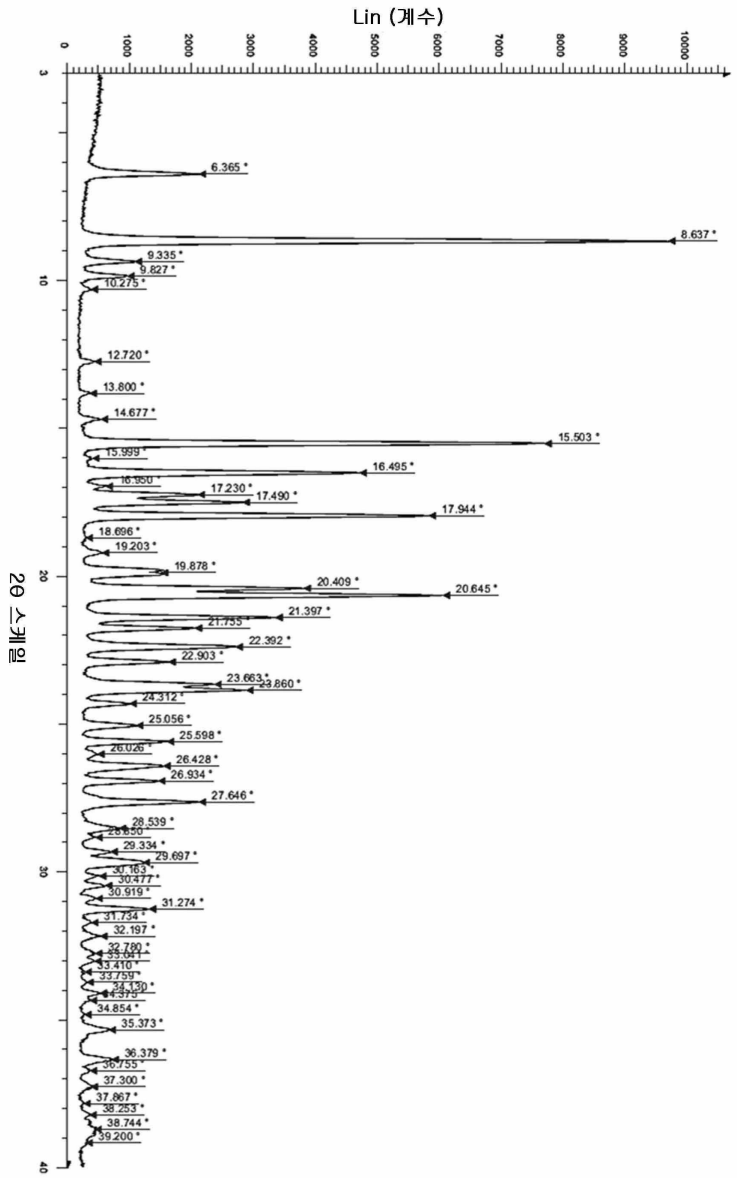
[0331]

[0332] 실시예 5. 화학식 I의 화합물의 광학 회전

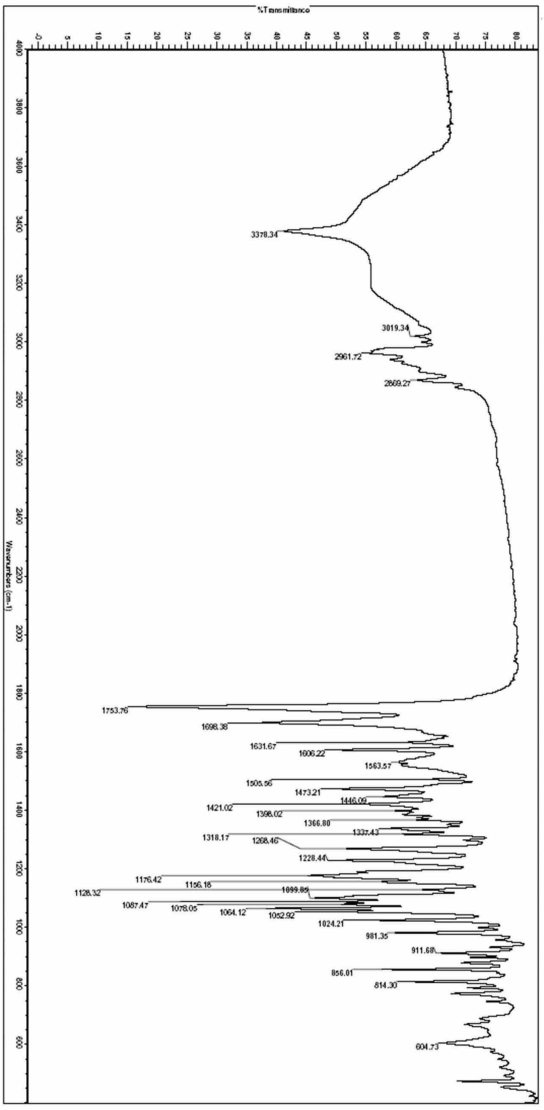
[0333] 화학식 I의 화합물(5 ㎎/㎖, MeOH 중에 용해시킴)의 관찰된 비선광도는 약 +31° 내지 +33.0° 이다.

도면

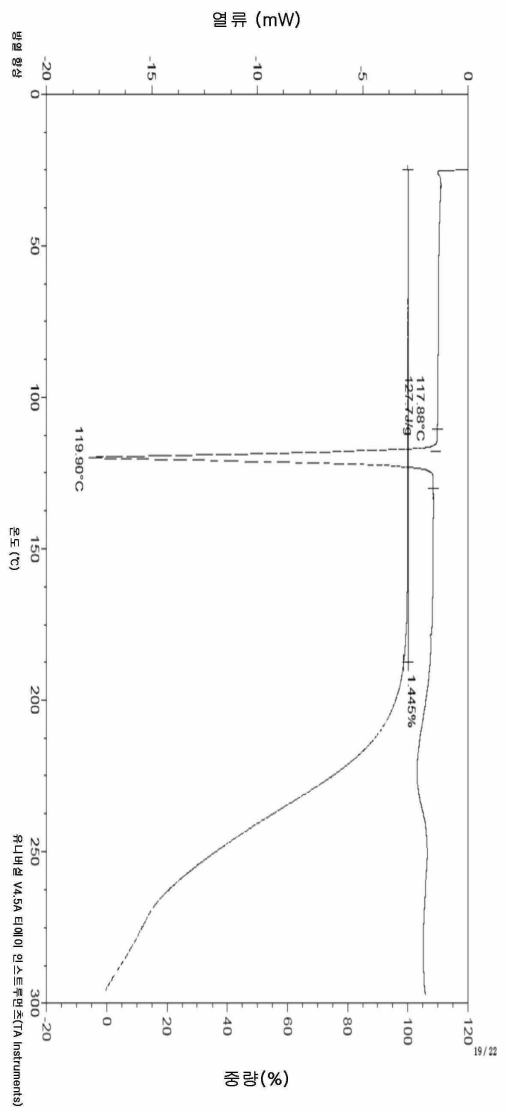
도면1


Lin (계수)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
2θ 스케일
3
10
20
30
40
6.365 *
8.637 *
9.335 *
9.827 *
10.275 *
12.720 *
13.800 *
14.677 *
15.503 *
15.999 *
16.495 *
16.950 *
17.230 *
17.490 *
17.944 *
18.696 *
19.203 *
19.878 *
20.409 *
20.645 *
21.397 *
21.755 *
22.392 *
22.903 *
23.663 *
23.860 *
24.312 *
25.056 *
25.598 *
26.026 *
26.428 *
26.934 *
27.646 *
28.539 *
28.850 *
29.334 *
29.697 *
30.163 *
30.477 *
30.919 *
31.274 *
31.734 *
32.197 *
32.780 *
33.041 *
33.410 *
33.759 *
34.130 *
34.375 *
34.854 *
35.373 *
36.379 *
36.755 *
37.300 *
37.867 *
38.253 *
38.744 *
39.200 *

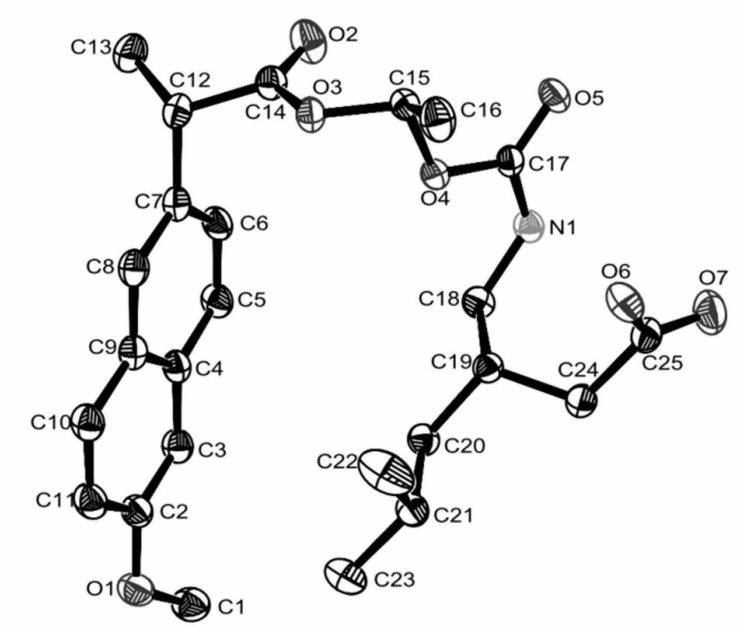
도면2


%Transmittance
Wavenumbers (cm-1)
3378.34
3019.34
2961.72
2869.27
1753.76
1698.38
1631.67
1606.22
1563.57
1505.96
1473.21
1446.09
1421.02
1396.02
1366.88
1337.43
1318.17
1288.46
1228.44
1176.42
1156.18
1128.32
1099.85
1087.47
1078.05
1064.12
1052.92
1024.21
981.35
911.68
856.81
814.30
694.73

도면3


열류 (mW)
온도 (℃)
중량(%)
119.90°C
117.88°C
127.7J/g
1.445%
유니버설 V4.5A 티에이 인스트루먼츠(TA Instruments)

도면4


O2
C13
C12
O3
C15
C14
C16
O5
C17
O4
C7
C6
N1
C8
C5
C18
O6
O7
C9
C4
C19
C24
C25
C10
C3
C20
C22
C11
C2
C21
O1
C1
C23