(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0052938
(43) 공개일자 2020년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7010475
(22) 출원일자(국제) 2018년09월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/034021
(87) 국제공개번호 WO 2019/054451
국제공개일자 2019년03월21일
(30) 우선권주장
JP-P-2017-178030 2017년09월15일 일본(JP)

(71) 출원인
모찌다 세이야쿠 가부시끼가이샤
일본 160-8515 도쿄도 신주쿠쿠 요츠야 1쪼메 7반지
(72) 발명자
가와다, 유지
일본 1608515 도쿄도 신주쿠쿠 요츠야 1쪼메 7반지 모찌다 세이야쿠 가부시끼가이샤 내
사이토, 후미히코
일본 1608515 도쿄도 신주쿠쿠 요츠야 1쪼메 7반지 모찌다 세이야쿠 가부시끼가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

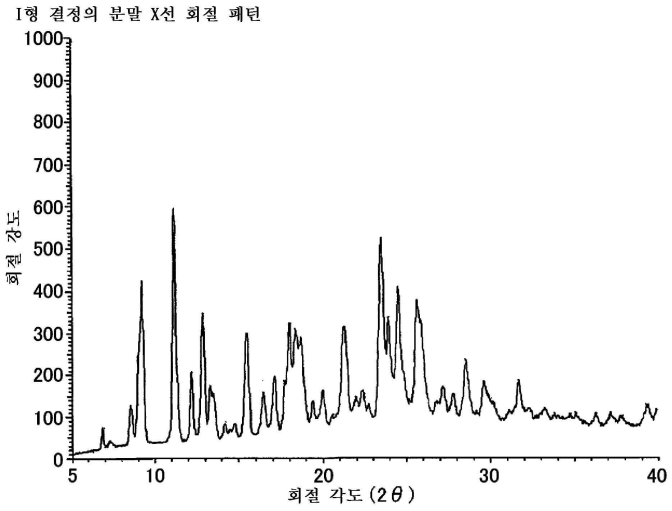
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **테트라히드로나프틸우레아 유도체의 결정**

(57) 요 약

본 발명은, 의약품 원약의 결정으로서 유용한 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정을 제공한다. 본 발명은, 또한 우수한 TrkA 저해 작용을 갖는 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정, 당해 결정을 포함하는 의약 및 의약 조성물, 그리고 당해 결정의 제조 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
나가스에, 히로시
일본 1608515 도쿄도 신주쿠쿠 요츠야 1쪼메 7반지 모찌다 세이야쿠 가부시끼가이샤 내
사토, 츠토무
일본 1608515 도쿄도 신주쿠쿠 요츠야 1쪼메 7반지 모찌다 세이야쿠 가부시끼가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

분말 X선 회절에 의한 회절각(2θ)으로서, 적어도, 9.2±0.2, 11.2±0.2, 12.9±0.2, 18.0±0.2, 18.4±0.2, 21.3±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 24.6±0.2 및 25.7±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정.

청구항 2

도 1에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정) 외삽 융점 개시 온도가, 131℃인 것을 특징으로 하는 I형 결정.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 주상 결정의 형태인 I형 결정.

청구항 5

1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아를, 알코올계 용매와 물의 혼합 용매에 현탁하는 공정, 얻어진 혼합 용액을 교반하면서 가열해서 용해시키는 공정, 용해한 용액을 상기 가열 온도에서 교반하는 공정, 및 상기 교반한 용액을 실온까지 방랭해서 결정을 얻는 공정을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 기재된 I형 결정의 제조 방법.

청구항 6

분말 X선 회절에 의한 회절각(2θ)으로서, 적어도, 7.2±0.2, 10.8±0.2, 11.9±0.2, 14.5±0.2, 18.8±0.2, 22.3±0.2, 23.9±0.2, 24.2±0.2, 26.0±0.2 및 27.9±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정.

청구항 7

도 5에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정) 외삽 융점 개시 온도가, 149℃인 것을 특징으로 하는 V형 결정.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 주상 결정의 형태인 V형 결정.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 기재된 I형 결정을, 아세톤과 탄화수소계 용매의 혼합 용매에 현탁하는 공정, 및 얻어진 혼

합 용액을 실온에서 교반하는 공정을 포함하는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정의 제조 방법.

청구항 11

분말 X선 회절에 의한 회절각(2θ)으로서, 적어도, 6.8±0.2, 10.3±0.2, 14.3±0.2, 15.3±0.2, 17.6±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 22.3±0.2 및 22.6±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정.

청구항 12

도 3에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정) 외삽 융점 개시 온도가, 121℃인 것을 특징으로 하는 III형 결정.

청구항 14

분말 X선 회절에 의한 회절각(2θ)으로서, 적어도, 6.9±0.2, 9.2±0.2, 11.1±0.2, 13.3±0.2, 18.5±0.2, 19.0±0.2, 22.3±0.2, 22.8±0.2, 23.4±0.2 및 24.2±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI형 결정.

청구항 15

도 7에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI형 결정.

청구항 16

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제9항 및 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, TrkA 저해제인 의약 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 동통, 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방제 및/또는 치료제인 의약 조성물.

청구항 19

의약 조성물의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제9항 및 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 결정의 사용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 트로포미오신 수용체 키나아제 A(TrkA) 저해 작용을 갖고, 동통 등의 예방 및/또는 치료제로서 유용한 테트라히드로나프틸우레아 유도체의 하나인, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈

렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아(이하, 화합물 (1)로도 기재하는 경우가 있다)의 신규 결정형(I형 결정, III형 결정, V형 결정 및 VI형 결정), 그들 결정의 제조법 및 당해 결정을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 트로포미오신 수용체 키나아제(Tropomyosin receptor kinase: Trk)는, 세포 외에 뉴로트로핀(NT)과의 결합 도메인, 세포 내에 키나아제 도메인을 갖는 NT의 수용체형 티로신 키나아제이며, 신경 성장 인자(NGF)의 수용체인 TrkA, 뇌 유래 신경영양 인자(BDNF) 및 NT-4/5의 수용체인 TrkB, 및 NT-3의 수용체인 TrkC로 분류된다. 이들 Trk 수용체는 신경 조직에 고발현하여, 신경 세포의 분화나 유지, 시그널 전달에 관여하는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 1).

[0003] NGF는, 예를 들어 관절염, 췌염, 방광염, 만성 두통, 당뇨병성 신경 장애나 암 등의 통증을 수반하는 질환에서 농도가 상승하는 것이 알려져 있고, 또한 인간이나 래트로의 NGF의 투여에 의해서도 통증이 유발되는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 2). 또한 NGF나 TrkA의 인간 기능 상실형 변이에 의해 선천성 무통증을 나타내는 것(비특허문헌 3), NGF나 TrkA의 녹아웃 마우스에서 동통 증상이 소실되는 것(비특허문헌 4, 5)도 알려져 있는 점에서, 생체 내에 있어서 NGF/TrkA 경로는 통증의 발현에 강하게 관여하고 있다고 생각된다.

[0004] NGF/TrkA 경로의 저해제, 즉 항NGF 항체나 항TrkA 항체, 저분자 Trk 저해제 등은, 임상 시험이나 비임상 시험에 있어서 여러가지 동통 증상을 개선할 수 있는 것이 나타나고 있다. 예를 들어, 변형성 관절증, 만성 요통증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염 및 만성 췌염 등에 수반하는 동통, 신경 장애성 동통, 암성 동통, 복합성 국소 동통 증후군, 편두통 등의 통증에 유효한 것이 보고되어 있다(비특허문헌 2, 6 내지 9).

[0005] TrkA를 포함하는 Trk 수용체는, 과잉 발현, 활성화 및 유전자 융합을 포함하는 변이 등에 의해, 신경아세포종, 난소암, 결장직장암, 흑색종, 두경부암, 위암, 폐암, 유방암, 신경교아종, 성상세포종, 수모세포종, 담관세포암, 분비성 유방암, 타액선암, 전립선암, 췌암, 갑상선 유두암 및 성인 골수성 백혈병 등을 포함하는 여러가지 암에 관여하고 있는 것이 알려져 있고, Trk 저해제는 임상 시험 및 비임상 시험에 있어서 종양 증식을 저해하는 것이 나타나 있다(비특허문헌 10 내지 14).

[0006] 또한, TrkA 수용체는, 비만 세포나 호산구 등의 염증 세포, 단구, 마크로파지, T 세포나 B 세포 등의 면역 담당 세포, 그리고 콜린 작동성 신경을 포함하는 중추 신경 세포 등에도 발현하고 있고, 천식, 비염, 아토피성 피부염, 궤양성 대장염, 크론병, 건선, 다발성 경화증, 전신성 에리테마토데스나 알츠하이머병 등의 질환에 있어서도, NGF/TrkA 경로의 관여가 보고되어 있다(비특허문헌 15 내지 21).

[0007] 이들 이유에서, TrkA 저해 활성을 갖는 약제의 창제는, 동통, 암, 염증성 질환, 알레르기성 질환, 자기 면역 질환 등의 치료에 응용할 수 있을 가능성이 있고, 새로운 타입의 치료제 및/또는 예방제로서 기대할 수 있다.

[0008] 우레아 구조를 갖는 TrkA 저해 작용을 나타내는 유도체가, WO2015/175788호 팸플릿(특허문헌 1), WO2015/039333호 팸플릿(특허문헌 2), WO2014/078378호 팸플릿(특허문헌 3) 및 WO2014/078325호 팸플릿(특허문헌 4) 등에 개시되어 있다. 그러나, 이들에 개시되어 있는 유도체에는, 본 발명의 특징적인 구조인 테트라히드로나프틸 구조를 갖는 화합물이 없고, 테트라히드로나프틸 구조를 갖는 화합물에 대해서는, 개시도 시사도 없다.

[0009] 또한, WO2014/078454호 팸플릿(특허문헌 5)에는, 테트라히드로나프틸 구조를 갖는 TrkA 저해 작용을 나타내는 유도체가 개시되어 있지만, 특허문헌 5에 기재된 유도체는 피라졸환을 갖는 우레아 유도체이며, 본 발명의 화합물 (1)의 개시는 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) WO2015/175788호 팸플릿

(특허문헌 0002) WO2015/039333호 팸플릿

(특허문헌 0003) WO2014/078378호 팸플릿

(특허문헌 0004) WO2014/078325호 팸플릿

(특허문헌 0005) WO2014/078454호 팸플릿

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Current Opinion in Neurobiology, 제11권, 272-280페이지, 2001년

(비특허문헌 0002) Journal of Pain Research, 제9권, 373-383페이지, 2016년

(비특허문헌 0003) Journal of Neurochemistry, 제124권, 276-289페이지, 2013년

(비특허문헌 0004) Cell, 제76권, 1001-1011페이지, 1994년

(비특허문헌 0005) The FASEB Journal, 제8권, 738-744페이지, 1994년

(비특허문헌 0006) Arthritis Research & Therapy, 제18권, 97페이지, 2016년

(비특허문헌 0007) Journal of Orthopaedic Research, 제33권, 1235-1241페이지, 2015년

(비특허문헌 0008) Pain, 제138권, 47-60페이지, 2008년

(비특허문헌 0009) The Journal of Neuroscience, 제27권, 8190-8201페이지, 2007년

(비특허문헌 0010) Biochimica et Biophysica Acta, 제1866권, 37-50페이지, 2016년

(비특허문헌 0011) Cancer discovery, 제5권, 25-34페이지, 2015년

(비특허문헌 0012) Clinical & Translational Oncology, 제18권, 599-607페이지, 2016년

(비특허문헌 0013) Journal of Proteome Research, 제7권, 1932-1944페이지, 2008년

(비특허문헌 0014) Nature Reviews Cancer, 제3권, 203-216페이지, 2003년

(비특허문헌 0015) Jorunal of Alzheimer's Disease, 제40권, 605-617페이지, 2014년

(비특허문헌 0016) Expert review of Respiratory Medicine, 제4권, 395-411페이지, 2010년

(비특허문헌 0017) Current Opinin in Pulmonary Medicine, 제7권, 1-7페이지, 2001년

(비특허문헌 0018) Gut, 제46권, 670-678페이지, 2000년

(비특허문헌 0019) Acta Dermato-Venereologica, 제95권, 542-548, 2015년

(비특허문헌 0020) Cytokine, 제20권, 136-139페이지, 2002년

(비특허문헌 0021) Progress in Brain Research, 제146권, 415-432페이지, 2004년

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은, 트로포미오신 수용체 키나아제 A(TrkA) 저해 작용을 갖고 있으며, 동통 등의 예방 및/또는 치료제 등으로서 유용한 화합물 (1)에 대해서, 의약품 원약에 적합한 결정을 제공하는 것이다. 또한, 상기 화합물 (1)의 결정을 제공함으로써, 우수한 의약 조성물의 제공이 가능하게 된다.

[0013] 「다형」은, 물질에 2개 이상의 결정형(결정 구조)이 존재하는 것을 의미한다. 또한, 특정한 물질의 다른 결정형은 「다형체」라고 불린다. 「다형」은, 일반적으로, 입체 배좌를 변화시키거나, 혹은 이분자간 또는 분자내 상호 작용(특히, 수소 결합)의 영향을 받음으로써, 다양한 다형체의 결정격자에서의 다른 원자 배치에 반영되어 있다. 한편, 물질의 전체로서의 외형은 「형태」 또는 「결정 형태」라고 불리고 있으며, 이것은, 내부 구조에 관계없이, 결정의 외부 형상 및 존재면을 나타낸다. 결정은, 다양한 조건(예를 들어, 성장 속도, 교반 방법(속도, 온도) 및 불순물의 존재 등)에 따라서, 다양한 결정 형태를 나타내는 경우가 있다.

[0014] 물질의 다양한 「다형」은, 다른 결정격자 에너지를 가질 수 있기 때문에, 고체 상태에서 다형은 다른 물리적

성질(예를 들어, 형, 밀도, 융점, 색, 안정성, 용해성, 용해 속도 등)을 나타내는 경우가 있다. 전술한 물리적 성질은, 의약 혹은 의약 조성물 등에서 사용되는 특정한 다형의, 안정성, 용해성 및 생물학적 이용능(체내 흡수 작용, 약제의 작용 등), 그리고 의약품의 보관 수명, 제제 특성 및 가공 특성 등에 영향을 미치는 경우도 있다. 다형에 의해, 체내 흡수 속도가 상이한 점에서, 원래 갖고 있는 활성과 비교하여, 높거나 혹은 낮은 생물 활성이 유도된다.

[0015] 의약품의 결정다형은, 복수의 다형이 존재하기 때문에, 당해 의약품의 결정형의 제조 과정 혹은 보관 과정에서, 어떤 결정형이 다른 결정형으로 변화하는, 즉 결정 구조가 변화하는 것을 의미하는 「다형 전위(또는, 결정 전이라고도 한다)」를 야기할 가능성도 있을 수 있다. 또한, 어떤 다형이 다른 다형보다 높은 열역학적 안정성을 나타내는 경우, 제제 작성 시에 당해 다른 다형보다 당해 어떤 다형을 선택해야 하는 경우도 있을 수 있기 때문에, 열역학적 안정성을 확인해서 보다 유리한 다형을 선택하는 것도 과제 중 하나가 된다.

[0016] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 연구한 결과, 화합물 (1)의 결정화에 성공하고, 화합물 (1)의 4종류의 결정 형태(본 명세서에 있어서 기재되는 당해 4종류의 결정 형태(결정형)는, 본 명세서에 있어서 이후, I형 결정, III형 결정, V형 결정 및 VI형 결정이라 칭하고, 또한 I형 결정을 Form I, III형 결정을 Form III, V형 결정을 Form V 및 VI형 결정을 Form VI라 표기하는 경우도 있다)가 존재하는 것을 발견했다.

[0017] 또한, 당해 화합물 (1)의 4종류의 결정 형태(I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정)는, 각각 명료하게 다른 물리적 성질을 갖고, 의약품 원료로서 기대할 수 있는 것을 발견하고, 본 발명을 완성했다.

[0018] 본 발명의 화합물 (1)은, I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정의 결정형에 상관없이, 트로포미오신 수용체 키나아제 A(TrkA) 저해 작용을 갖는 화합물이며, TrkA가 관여하는 질환(예를 들어, 동통 등)의 개선 작용을 갖고 있다.

[0019] I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정의 결정형에 상관없이, 본 발명의 화합물 (1)을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, TrkA가 관여하고 있는 질환의 예방제 및/또는 치료제로서 기대된다.

[0020] 본 발명의 화합물 (1)의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정은, TrkA 저해 작용을 갖는 화합물이며, 의약품으로서 유용한 것을 이해할 수 있다.

[0021] 본 발명의 화합물 (1)의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정은, 의약품 원료로서 충족할 수 있는 것이 기대된다.

[0022] 본 발명의 화합물 (1)의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정은, 우수한 의약 조성물을 제공하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 (실시예 2)의 화합물 (1)의 I형 결정의 분말 X선 회절 패턴이다.

도 2는 (실시예 2)의 화합물 (1)의 I형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터이다.

도 3은 (실시예 3)의 화합물 (1)의 III형 결정의 분말 X선 회절 패턴이다.

도 4는 (실시예 3)의 화합물 (1)의 III형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터이다.

도 5는 (실시예 4)의 화합물 (1)의 V형 결정의 분말 X선 회절 패턴이다.

도 6은 (실시예 4)의 화합물 (1)의 V형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터이다.

도 7은 (실시예 5)의 화합물 (1)의 VI형 결정의 분말 X선 회절 패턴이다.

도 8은 (실시예 2)의 화합물 (1)의 I형 결정의 DSC 및 TGA의 스펙트럼 데이터이다.

도 9는 (실시예 2)의 화합물 (1)의 I형 결정의 현미경 사진이다.

도 10은 (실시예 3)의 화합물 (1)의 III형 결정의 DSC 및 TGA의 스펙트럼 데이터이다.

도 11은 (실시예 4)의 화합물 (1)의 V형 결정의 DSC 및 TGA의 스펙트럼 데이터이다.

도 12는 (실시예 4)의 화합물 (1)의 V형 결정의 현미경 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아(화합물 (1))의 I형 결정 또는 V형 결정, 당해 결정의 제조 방법 및 당해 결정을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

[0025] 또한, 본 발명은, 화합물 (1)의 III형 결정 또는 VI형 결정, 당해 결정의 제조 방법 및 당해 결정을 함유하는 의약 조성물에도 관한 것이다.

[0026] 본 발명은, 이하의 양태 [1] 내지 [41]을 포함한다.

[0027] 여기서, 본 명세서에 있어서, 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나에 기재된 결정을, 「본 발명의 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 결정」, 「화합물 (1)의 결정」 또는 「본 발명의 결정」이라고 하는 경우가 있다.

[0028] 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나에 기재된 결정을, 「본 발명의 I형 결정」이라고 하는 경우가 있다.

[0029] 양태 [7] 내지 양태 [11] 중 어느 하나에 기재된 결정을 「본 발명의 III형 결정」이라고 하는 경우가 있다.

[0030] 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나에 기재된 결정을 「본 발명의 V형 결정」이라고 하는 경우가 있다.

[0031] 양태 [18] 내지 양태 [20] 중 어느 하나에 기재된 결정을 「본 발명의 VI형 결정」이라고 하는 경우가 있다.

[0032] [1] 본 발명의 제1 양태는, 분말 X선 회절에 의한 회절각(2Θ)으로서, 적어도, 9.2±0.2, 11.2±0.2, 12.9±0.2, 18.0±0.2, 18.4±0.2, 21.3±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 24.6±0.2 및 25.7±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정이다.

[0033] [2] 본 발명의 제2 양태는, 도 1에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2Θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정이다.

[0034] [3] 본 발명의 제3 양태는, 분말 X선 회절에 있어서 표 2에 나타내는 회절각(2Θ) 및 상대 강도(%)를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정이다.

[0035] [4] 본 발명의 제4 양태는, 도 2에 도시하는 FT-IR 스펙트럼도에 나타내는 데이터값(cm^{-1})에 의해 특징지어지는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정, 바람직하게는 도 2에 도시하는 FT-IR 스펙트럼도에 나타내는 데이터값(cm^{-1})에 의해 특징지어지고, 또한 상기 양태 [1] 내지 양태 [3] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0036] [5] 본 발명의 제5 양태는, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정) 외삽 융점 개시 온도가 131℃인 것을 특징으로 하는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정이다.

[0037] [6] 본 발명의 제6 양태는, 주상 결정의 형태의 상기 양태 [1] 내지 양태 [5] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0038] [7] 본 발명의 제7 양태는, 분말 X선 회절에 의한 회절각(2Θ)으로서, 적어도, 6.8±0.2, 10.3±0.2, 14.3±0.2, 15.3±0.2, 17.6±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 22.3±0.2 및 22.6±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III 결정이다.

[0039] [8] 본 발명의 제8 양태는, 도 3에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2Θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III 결정이다.

[0040] [9] 본 발명의 제9 양태는, 분말 X선 회절에 있어서 표 3에 나타내는 회절각(2Θ) 및 상대 강도(%)를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정이다.

[0041] [10] 본 발명의 제10 양태는, 도 4에 도시하는 FT-IR 스펙트럼도에 나타내는 데이터값(cm^{-1})에 의해 특징지어지는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정, 바람직하게는 도 4에 도시하는 FT-IR 스펙트럼도에 나타내는 데이터값(cm^{-1})에 의해 특징지어지고, 또한 상기 양태 [7] 내지 양태 [9] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 III형 결정이다.

[0042] [11] 본 발명의 제11 양태는, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정) 외삽 융점 개시 온도가 121℃인 것을 특징으로 하는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정이다.

[0043] [12] 본 발명의 제12 양태는, 분말 X선 회절에 의한 회절각(2Θ)으로서, 적어도, 7.2±0.2, 10.8±0.2, 11.9±0.2, 14.5±0.2, 18.8±0.2, 22.3±0.2, 23.9±0.2, 24.2±0.2, 26.0±0.2 및 27.9±0.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정이다.

[0044] [13] 본 발명의 제13 양태는, 도 5에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2Θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V 결정이다.

[0045] [14] 본 발명의 제14 양태는, 분말 X선 회절에 있어서 표 4에 나타내는 회절각(2Θ) 및 상대 강도(%)를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정이다.

[0046] [15] 본 발명의 제15 양태는, 도 6에 도시하는 FT-IR 스펙트럼도에 나타내는 데이터값(cm^{-1})에 의해 특징지어지는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정, 바람직하게는 도 6에 도시하는 FT-IR 스펙트럼도에 나타내는 데이터값(cm^{-1})에 의해 특징지어지고, 또한 상기 양태 [12] 내지 양태 [14] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0047] [16] 본 발명의 제16 양태는, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정) 외삽 융점 개시 온도가 149℃인 것을 특징으로 하는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정이다.

[0048] [17] 본 발명의 제17 양태는, 주상 결정의 형태인 상기 양태 [12] 내지 양태 [16] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0049] [18] 본 발명의 제18 양태는, 분말 X선 회절에 의한 회절각(2Θ)으로서, 적어도, 6.9±0.2, 9.2±0.2, 11.1±0.2, 13.3±0.2, 18.5±0.2, 19.0±0.2, 22.3±0.2, 22.8±0.2, 23.4±0.2 및 24.2(°)에 특징적 피크를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI형 결정이다.

[0050] [19] 본 발명의 제19 양태는, 도 7에 도시하는 분말 X선 회절도에 의해 특징지어지고, 분말 X선 회절의 회절각(2Θ)의 각 특징적 피크에 있어서는 ±0.2의 오차가 허용되는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI 결정이다.

[0051] [20] 본 발명의 제20 양태는, 분말 X선 회절에 있어서 표 5에 나타내는 회절각(2Θ) 및 상대 강도(%)를 갖는, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI형 결정이다.

[0052] [21] 본 발명의 제21 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정의 제조 방법으로서, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아를, 알코올계 용매와 물의 혼합 용매에 현탁하는 공정, 얻어진 혼합 용액을 교반하면서 가열(상기 용매의 비점 이하의 온도, 예를 들어 50 내지 90℃, 바람직하게는 60 내지 80℃, 보다 바람직하게는 70℃±5℃)해서 용해시키는 공정(예를 들어, 0.1 내지 12시간, 바람직하게는 20분 내지 6시간, 보다 바람직하게는 30분 내지 60분), 그 후 용해한 용액을 상기 가열 온도에서 교반(예를 들어, 0.1 내지 12시간, 바람직하게는 20분 내지 6시간, 보다 바람직하게는 30분 내지 60분)하는 공정, 및 그 후 교반

한 용액을 실온까지 방랭(예를 들어, 1 내지 48시간, 바람직하게는 2 내지 24시간, 보다 바람직하게는 5 내지 18시간)함으로써 결정을 얻는 공정을 포함하는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정의 제조 방법이다.

[0053] [21-1] 상기 양태 [21]에 있어서의 알코올계 용매는, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 또는 2-프로판올이고; 보다 바람직하게는, 메탄올 또는 에탄올이다.

[0054] [21-2] 상기 양태 [21] 또는 [21-1]에 기재된 제조 방법에 있어서의 알코올계 용매와 물의 혼합 용매의 혼합비는, 4:1 내지 1:1(체적:체적, v/v)의 범위에서 적절히 선택할 수 있다. 보다 구체적으로는, 예를 들어 에탄올:물=4:1, 3:1, 2:1 또는 7:3 혹은 이들 사이의 비율을 들 수 있다. 이 혼합비의 혼합 용매를 준비하여, 적절히 용해시킬 때까지의 양으로 사용한다.

[0055] [21-3] 상기 양태 [21] 내지 양태 [21-2] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 제조 방법에 있어서, 여과 취출하여 얻어진 결정을, 알코올계 용매와 물의 혼합비가 1:4(체적:체적, v/v)인 혼합 용매 및/또는 물로 세정하여, 감압 하 건조하는 것이 바람직하다.

[0056] [21-4] 상기 양태 [21] 내지 양태 [21-3] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 제조 방법에 있어서, 얻어진 결정을, 알코올계 용매:물의 혼합비가 1:9(체적:체적, v/v)인 혼합 용매에 첨가하여, 60 내지 80℃에서 30 내지 60분 교반하고, 실온까지 방랭하는 공정을 포함하는 것이 보다 바람직하다.

[0057] [22] 본 발명의 제22 양태는, 상기 양태 [7] 내지 양태 [11] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 III형 결정의 제조 방법으로서, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아를, 에테르계 용매에 현탁하는 공정, 얻어진 혼합 용액을 실온에서 1일 정도, 바람직하게는 1 내지 60시간, 보다 바람직하게는 6 내지 48시간, 더욱 바람직하게는 12 내지 36시간 교반하고, 석출한 결정을 여과 취출하는 공정을 포함하는, 상기 양태 [7] 내지 양태 [11] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정의 제조 방법이다.

[0058] [22-1] 상기 양태 [22]에 있어서의 에테르계 용매로서는, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, tert-부틸메틸에테르(MTBE), 테트라히드로푸란, 또는 1,4-디옥산 등을 들 수 있고; 바람직하게는, tert-부틸메틸에테르(MTBE)이다.

[0059] [22-2] 상기 양태 [22]에 있어서, (1) 추가로 상기와 동일하거나 또는 상이한 용매 중에 현탁하는 공정, (2) 실온에서 4일 정도, 바람직하게는 1일 내지 10일, 보다 바람직하게는 2 내지 8일, 더욱 바람직하게는 3 내지 7일 교반하는 공정을 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0060] [23] 본 발명의 제23 양태는, 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정의 제조 방법으로서, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정(상기 양태 [1] 내지 양태 [6])을 아세톤과 탄화수소계 용매의 혼합 용매에 현탁하는 공정, 얻어진 혼합 용액을 실온에서 교반(예를 들어, 0.1 내지 24시간, 바람직하게는 30분 내지 12시간, 보다 바람직하게는 1시간±30분 정도, 더욱 바람직하게는 1시간)하는 공정을 포함하는, 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정의 제조 방법이다.

[0061] [23-1] 상기 양태 [23]에 있어서의 탄화수소계 용매는, n-헥산, n-헵탄을 들 수 있고, 바람직하게는 n-헵탄이다.

[0062] [23-2] 상기 양태 [23] 또는 양태 [23-1]에 기재된 제조 방법에 있어서의 아세톤과 탄화수소계 용매의 혼합 용매의 혼합비는, 3:1 내지 1:1(체적:체적, v/v)의 범위에서 적절히 선택할 수 있다. 보다 구체적으로는, 예를 들어 아세톤:n-헵탄=3:1, 2:1, 또는 1:1 등을 들 수 있고, 바람직하게는 1:1이다.

[0063] [23-3] 상기 양태 [23]에 있어서, 교반한 용액에 추가로 상기와 동일하거나 또는 상이한 혼합 용매를 첨가하고, 석출하는 결정을 여과 취출하는 공정을 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0064] [24] 본 발명의 제24 양태는, 상기 양태 [18] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 VI형 결정의 제조 방법으로서, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메

틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아를, 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등)과 물의 혼합 용매(7:3)에 현탁하는 공정, 얻어진 혼합 용액을 예를 들어 50 내지 100℃, 바람직하게는 60 내지 90℃, 보다 바람직하게는 70 내지 80℃에서, 예를 들어 1 내지 120분, 바람직하게는 10 내지 60분, 보다 바람직하게는 20 내지 40분 교반하고, 용해시키는 공정, 용해한 용액을 실온까지 방랭(예를 들어 0.1 내지 120분, 바람직하게는 1 내지 60분, 보다 바람직하게는 10 내지 30분)하는 공정을 포함하는, 상기 양태 [18] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI형 결정의 제조 방법이다.

[0065] [24-1] 상기 양태 [24]에 있어서, 여과 취출하여 얻어진 결정을, 추가로 에탄올과 물의 혼합 용매(7:3, 체적:체적, v/v)로 세정하고, 감압 하 건조하는 것이 보다 바람직하다.

[0066] [24-2] 상기 양태 [24]에 있어서, 방랭하고, 실온에서 1 내지 48시간(바람직하게는 2 내지 24시간, 보다 바람직하게는 5 내지 18시간) 교반해서 석출하는 결정을 얻는 공정을 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0067] [25] 본 발명의 제25 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 의약 조성물이다.

[0068] [25-1] 상기 양태 [25]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0069] [25-2] 상기 양태 [25]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0070] [26] 본 발명의 제26 양태는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통), 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 질환을 치료하기 위한 의약이며, 상기 질환을 치료하기에 유효한 양의, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이다.

[0071] [26-1] 상기 양태 [26]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0072] [26-2] 상기 양태 [26]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0073] 본 명세서 중, 특별히 언급하지 않는 한, 「질환을 치료한다」에 있는 「치료한다」란, 「질환」의 진행, 또는 하나 혹은 복수의 「질환」을 회복시키거나, 완화하거나, 또는 억제하는 것을 의미한다.

[0074] 본 명세서 중, 「예방한다」는, 환자의 상태에 따라, 「질환」의 발병 또는 그 「질환」에 관련된 임의의 증상의 발병을 예방하는 것을 의미한다. 「질환」의 예방, 그리고 발병 전에 「질환」 또는 그 임의의 증상의 중증도를 저감하는 것도 포함한다.

[0075] [27] 본 발명의 제27 양태는, 본 발명의 제26 양태에 기재된 적어도 하나의 질환을 치료하기 위한 의약 조성물로서, TrkA를 저해하기에 유효한 양의, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이다.

[0076] [27-1] 상기 양태 [27]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0077] [27-2] 상기 양태 [27]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0078] [28] 본 발명의 제28 양태는, TrkA 저해제인, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이다.

[0079] [28-1] 상기 양태 [28]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0080] [28-2] 상기 양태 [28]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0081] [29] 본 발명의 제29 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, TrkA가 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제이다.

[0082] 「TrkA가 관여하는 질환」으로서는, 예를 들어 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통), 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것이 아니다.

[0083] [29-1] 본 발명의 제29-1 양태는, TrkA가 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 결정이다.

[0084] [29-2] 상기 양태 [29] 또는 [29-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0085] [29-3] 상기 양태 [29] 또는 [29-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태 또는 복수의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0086] 「동통」은, 많은 외상 및 질환 상태의 특징이다. 체조직으로의, 질환 또는 외상을 통한 실질적 손상이 일어나는 경우, 침해 수용기 활성화의 특징은 변화하고, 이것은, 손상 부위 및 근처 정상 조직에 있어서의 과민성으로 연결된다. 구체적인 동통으로서는, 골관절염 동통, 관절통, 신경인성 동통, 수술 후 동통, 요통 및 당뇨병성 신경 장애, 수술 중 동통, 암성 동통, 화학 요법 유도 동통, 두통(군발 두통, 긴장성 두통, 편두통 동통을 포함한다), 삼차 신경 동통, 대상 포진 동통, 대상 포진 후 신경통, 수근관 증후군, 염증성 동통, 관절 류머티즘으로부터의 동통, 결장염, 간질성 방광염의 동통, 내장통, 신장 결석으로부터의 동통, 담석으로부터의 동통, 인후통, 섬유근육통, 만성 동통 증후군, 시상통 증후군, 졸중으로부터의 동통, 환지통, 일광화상, 신경근 장애, 복합 국소 동통 증후군, HIV 감각성 신경 장애, 중추 신경 장애 동통 증후군, 다발성 경화증 동통, 파킨슨병 동통, 척수 손상 동통, 생리통, 치통, 골전이로부터의 동통, 자궁내막증으로부터의 동통, 자궁근종으로부터의 동통, 침해 수용성 동통, 통각 과민 및 측두 하악골 관절통 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0087] 「급성 동통」은, 국제 동통 학회의 정의에 따르면, 질환, 염증, 또는 조직에 대한 손상에 기인한다. 이 종류의 동통은, 대체로, 예를 들어 외상 또는 수술 후에 돌발하며, 불안증 또는 스트레스를 수반할 수 있고, 일정 기간 및 중증도에 한정된다. 경우에 따라서는, 급성 동통은 만성화할 수 있다.

[0088] 「만성 동통」은, 국제 동통 학회의 정의에 따르면, 질환 자체를 나타낸다고 널리 믿고 있다.

[0089] 만성 동통은, 환경적 및 심리적 요인에 의해, 더욱 악화될 수 있다. 만성 동통은, 대체로 3개월 이상에 걸쳐서, 급성 동통보다 보다 긴 기간에 걸쳐서 지속되어, 대부분의 내과 요법에 대하여 내성이 있다. 만성 동통은, 환자에 있어서 위중한 문제를 야기할 수 있기 때문에, 많은 경우, 위중한 문제를 야기한다. 만성 동통에는, 암성 동통(종양으로 발생하는 동통), 내장통(예를 들어, 췌장암 및/또는 복부에 있어서의 전이로부터 발생하는 내장통), 체성통(예를 들어, 골암, 뼈에 있어서의 전이, 수술 후 동통, 육종, 결합 조직의 암, 골조직의 암, 골수의 조혈 세포의 암, 다발성 골수종, 백혈병, 원발성 또는 속발성 골암 중 하나 또는 복수에 의한 체성통)이 포함된다.

[0090] 「염증성 동통」은, 염증으로부터 발생하는 동통을 의미한다. 염증성 동통은, 많은 경우, 기계적 자극에 대한 증가한 감수성(기계적 통각 과민 또는 압통)으로서 나타난다. 예를 들어, 염증성 동통은, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 상태에 의한: 화상, 일광화상, 관절염, 대장염, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 점막염, 요도염, 방광염, 위염, 폐렴 및 교원 혈관병 등.

[0091] 「신경 장애성 동통」은, 신경 손상을 발생하는 상태 또는 사상으로부터 발생하는 동통을 의미한다. 「신경 장애」는, 신경에 대한 손상을 발생하는 질환 과정을 의미한다. 「작열통」은, 신경 손상 후의 만성 동통의 상태를 의미한다. 「이통」은, 통상은 무통의 자극, 예를 들어 순한 접촉에 반응하여, 인간이 통증을 느끼는 상태를 의미한다.

[0092] 「신경 장애성 동통」은, 예를 들어 작열통, 당뇨병, 교원 혈관병, 삼차 신경통, 척수 손상, 뇌간 손상, 시상통 증후군, 복합성 국소 동통 증후군 I형/반사성 교감 신경성 이영양증, 파브리 증후군, 소경 섬유 신경병증, 암,

암 화학 요법, 만성 알콜 중독, 뇌졸중, 농양, 탈수초 질환, 바이러스 감염, 항바이러스 요법, AIDS 및 AIDS 요법 등에서 선택되는 상태에 의한다.

[0093] 「신경 장애성 동통」은, 예를 들어 외상, 수술, 절단술, 독소 및 화학 요법 등에서 선택되는 작용 요인에 의한다.

[0094] 「침해 수용성 동통」은, 조직 손상 또는 손상을 일으킬 가능성이 있는 심한 자극에 의해 유발된다. 통각 구심성 신경 섬유는, 손상 부위에 있어서의 침해 수용기에 의한 자극의 전달에 의해 활성화되며, 그의 종말 위치에서 척수를 과민화한다. 이것은 뒤이어, 동통이 인지되는 뇌까지 척수로를 위로 중계한다. 침해 수용기의 활성화는, 2가지 타입의 구심성 신경 섬유를 활성화한다. 유수의 A-δ 섬유는, 신속히 전달하여, 날카롭게 찌르는 동통 감각을 담당하고, 한편, 무수의 C 섬유는, 더 늦은 속도로 전달하여, 둔하거나 쑤시는 동통을 전달한다. 중등도로부터 중증의 급성 침해 수용성 동통은, 좌상/염좌에 의한 동통, 수술 후 동통(임의의 타입의 외과 수술 후의 동통), 외상후 동통, 화상, 심근경색, 급성 췌염 및 신산통의 두드러진 특징이지만, 그들에 한정되는 것은 아니다. 일반적으로, 암 관련 급성 동통 증후군도, 화학 요법 독성, 면역 요법, 호르몬 요법 및 방사선 요법 등의 치료 상의 상호 작용에 기인하고 있다.

[0095] 중등도로부터 중증의 급성 침해 수용성 동통은, 암성 동통(예를 들어, 골통, 두통 및 안면통, 내장통) 또는 암 요법에 수반하는 것(예를 들어, 화학 요법 후 증후군, 만성 수술 후 동통 증후군, 조사 후 증후군)일 수 있는 암성 동통, 탈출성 혹은 단열성 추간판 또는 요부 추간 관절, 선장 관절, 방척주근 혹은 후종인대의 이상에 기인하는 경우가 있는 배부통의 두드러진 특징이지만, 그들에 한정되는 것은 아니다.

[0096] 「암」은, 전형적으로 무질서 세포 증식을 특징으로 하는 포유 동물에 있어서의 생리학적 상태를 의미하거나, 또는 나타낸다. 「암」의 구체적인 예로서는, 신경아세포종, 자궁체암, 다형성 아교모세포종, 자궁경부암, 췌장암, 결장암, 직장암, 전립선암, 흑색종, 골수종, 갑상선암, 폐암(소세포 폐암, 비소세포 폐암), 뇌종, 식도암, 신장암, 골종 및 혈액암(만성 골수성 백혈병, 급성 림프 아구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프 아구성 백혈병(Ph+ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 만성 림프성 백혈병(CML)), 편평 상피암, 신경 교종, 위장암, 난소암, 간암, 위암, 방광암, 간 세포종, 유방암, 두경부암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 부비강 내츄럴 킬러, 다발성 골수종 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것은 아니다.

[0097] 「염증/염증성 질환」의 구체적인 예로서는, 간질성 방광염(IC), 유통성 방광 증후군(PBS), 요실금, 염증성 방광염, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 관절 류머티즘, 관절 종창, 천식, 아토피성 피부염, 건선, 건선성 관절염 및 전신성 에리테마토데스 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것이 아니다.

[0098] 「알레르기성 질환」의 구체적인 예로서는, 천식, 아토피성 피부염 및 비염 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것이 아니다.

[0099] 「피부 질환」의 구체적인 예로서는, 소양증(전신성 피부 소양증, 국한성 피부 소양증 및 범발성 피부 소양증을 포함한다) 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것이 아니다.

[0100] 「신질환」의 구체적인 예로서는, 당뇨병성 신증, 신장 섬유증 및 만성 신질환 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것은 아니다.

[0101] 「어느 특정한 감염증」의 구체적인 예로서는 크루즈 트리파노소마 감염증 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것이 아니다.

[0102] 「신경 변성 질환」의 구체적인 예로서는, 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병 등을 들 수 있지만, 이들에 한정하는 것이 아니다.

[0103] [30] 본 발명의 제30 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, TrkA가 관여하는 질환의 치료제이다.

[0104] [30-1] 상기 양태 [30]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0105] [30-2] 상기 양태 [30]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0106] [31] 본 발명의 제31 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전

립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통), 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증 등의 예방 및/또는 치료제이다.

[0107] 바람직하게는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통)의 예방 및/또는 치료제이다.

[0108] [31-1] 본 발명의 제31-1 양태는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통), 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증 등의 예방 및/또는 치료를 위한, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정이다.

[0109] 바람직하게는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통)의 예방 및/또는 치료를 위한, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정이다.

[0110] [31-2] 상기 양태 [31] 또는 [31-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0111] [31-3] 상기 양태 [31] 또는 [31-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0112] [32] 본 발명의 제32 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 본 발명의 제26 양태에 기재된 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 질환의 치료제이다.

[0113] [32-1] 상기 양태 [32]에 있어서, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 동통 질환의 치료제이다.

[0114] [32-2] 상기 양태 [32] 및 [32-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0115] [32-3] 상기 양태 [32] 및 [32-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0116] [33] 본 발명의 제33 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 하나 이상을 포함하는/으로 이루어지는 TrkA 저해제이다.

[0117] [33-1] 본 발명의 제33-1 양태는, TrkA 저해를 위한, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정이다.

[0118] [33-2] 상기 양태 [33] 또는 [33-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0119] [33-3] 상기 양태 [33] 또는 [33-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0120] [34] 본 발명의 제34 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 적어도 하나의 의약 조성물로서의 사용이다.

[0121] [34-1] 본 발명의 제34-1 양태는, 의약 조성물의 제조를 위한, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 사용이다.

[0122] [34-2] 상기 양태 [34] 또는 [34-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0123] [34-3] 상기 양태 [34] 또는 [34-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0124] [35] 본 발명의 제35 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 적어도 하나의 TrkA 저해로서의 사용이다.

[0125] [35-1] 본 발명의 제35-1 양태는, TrkA 저해제의 제조를 위한, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 사용이다.

[0126] [35-2] 상기 양태 [35] 또는 [35-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0127] [35-3] 상기 양태 [35] 또는 [35-1]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0128] [36] 본 발명의 제36 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 의약 조성물의 제조에 있어서의 사용이다.

[0129] [36-1] 상기 양태 [36]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0130] [36-2] 상기 양태 [36]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0131] [37] 본 발명의 제37 양태는, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 TrkA 저해제의 제조에 있어서의 사용이다.

[0132] [37-1] 상기 양태 [37]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0133] [37-2] 상기 양태 [37]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0134] [38] 본 발명의 제38 양태는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통), 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증에서 선택되는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 적어도 하나를 상기 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이다.

[0135] 바람직하게는, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통)을 치료하는 방법으로서, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 적어도 하나를 상기 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이며, 보다 바람직하게는 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통)을 치료하는 방법이다.

[0136] [38-1] 상기 양태 [38]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0137] [38-2] 상기 양태 [38]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0138] 여기서 「대상」이란, 인간 외에, 개, 고양이, 래트, 마우스, 원숭이, 소, 말, 돼지, 양 등의 비인간 포유 동물을 포함하는 것으로 한다.

[0139] 본 명세서 중, 특별히 언급하지 않는 한, 「질환의 치료」에 있는 「치료」란, 「질환」의 진행, 또는 하나 혹은 복수의 「질환」을 회복시키거나, 완화하거나, 또는 억제하는 것을 의미한다.

[0140] [39] 본 발명의 제39 양태는, 본 발명의 제26 양태에 기재된 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 질환을 치료하기에 유효한 양의, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 상기 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이다.

[0141] [39-1] 상기 양태 [39]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0142] [39-2] 상기 양태 [39]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0143] [40] 본 발명의 제40 양태는, 본 발명의 제26 양태에 기재된 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 질환을 치료하는 방법으로서, TrkA를 저해하기에 유효한 양의, 상기 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정을 상기 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이다.

[0144] [40-1] 상기 양태 [40]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0145] [40-2] 상기 양태 [40]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0146] [41] 본 발명의 제41 양태는, 상기 질환이, 골관절염 동통, 관절통, 신경인성 동통, 수술 후 동통, 요통 및 당뇨병성 신경장애, 수술 중 동통, 암성 동통, 화학 요법 유도 동통, 두통(군발 두통, 긴장성 두통, 편두통 동통을 포함한다), 삼차 신경 동통, 대상 포진 동통, 대상 포진 후 신경통, 수근관 증후군, 염증성 동통, 관절 류머티즘으로부터의 동통, 결장염, 간질성 방광염의 동통, 내장통, 신장 결석으로부터의 동통, 담석으로부터의 동통, 인후통, 섬유근육통, 만성 동통 증후군, 시상통 증후군, 졸중으로부터의 동통, 환지통, 일광화상, 신경근장애, 복합 국소 동통 증후군, HIV 감각성 신경 장애, 중추 신경 장애 동통 증후군, 다발성 경화증 동통, 파킨슨병 동통, 척수 손상 동통, 생리통, 치통, 골 전이로부터의 동통, 자궁내막증으로부터의 동통, 자궁근종으로부터의 동통, 침해 수용성 동통, 통각 과민, 측두하악골 관절통, 신경아세포종, 자궁체암, 다형성 아교모세포종, 자궁경부암, 췌장암, 결장암, 직장암, 전립선암, 흑색종, 골수종, 갑상선암, 폐암(소세포 폐암, 비소세포 폐암), 뇌종, 식도암, 신장암, 골종 및 혈액암(만성 골수성 백혈병, 급성 림프 아구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프 아구성 백혈병(Ph+ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 만성 림프성 백혈병(CML)), 편평 상피암, 신경 교종, 위장암, 난소암, 간암, 위암, 방광암, 간 세포종, 유방암, 두경부암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 부비강 내츄럴 킬러, 다발성 골수종, 간질성 방광염(IC), 유통성 방광 증후군(PBS), 요실금, 염증성 방광염, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 전신성 에리테마토데스, 관절 류머티즘, 관절 종창, 천식, 아토피성 피부염, 건선, 건선성 관절염, 비염, 전신성 피부 소양증, 국한성 피부 소양증, 범발성 피부 소양증, 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병, 크루즈 트리파노소마 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 당뇨병성 신증, 신장 섬유증 및 만성 신질환 및 골조송증의 군에서 선택되는 양태 [29]에 기재된 예방 및/또는 치료제 또는 양태 [38]에 기재된 방법이다.

[0147] [41-1] 상기 양태 [41]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [1] 내지 양태 [6] 중 어느 하나의 양태에 기재된 I형 결정이다.

[0148] [41-2] 상기 양태 [41]에 있어서의 결정은, 바람직하게는 상기 양태 [12] 내지 양태 [17] 중 어느 하나의 양태에 기재된 V형 결정이다.

[0149] 본 발명의 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정의 TrkA 저해 작용은 적절히 선택한 방법, 예를 들어 후술하는 약리 실험예 1(인간 유래 TrkA 결합 저해 작용)로 측정할 수 있다.

[0150] 본 발명의 양태 [1] 내지 양태 [20] 중 어느 하나의 양태에 기재된 결정은, 약리 실험예 1(인간 TrkA 결합 저해 작용)에 있어서, 우수한 TrkA 저해 활성을 갖는다.

[0151] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0152] 본 발명에 있어서의 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 결정은, 어느 결정형도 중수소 변환체여도 된다.

[0153] 본 명세서에 있어서, 얻어진 결정의 해석 방법으로서는, X선 회절에 의한 결정 해석의 방법이 일반적이다. 또한, 결정의 방위를 결정하는 방법으로서는, 기계적인 방법 또는 광학적인 방법(예를 들어, FT-라만 스펙트럼,

고체 NMR 스펙트럼) 등도 들 수 있다. 또한, 결정의 열분석(시차 주사 열량 측정, Differential Scanning Calorimetry(DSC), 열 중량 분석, Thermal gravimetric analysis(TGA)), 적외 흡수 스펙트럼(IR) 분석(KBr법, 용액법) 등도 통상의 방법에 따라서 측정할 수 있다.

[0154] 상기 해석 방법에 의해 얻어지는 스펙트럼의 피크는, 그의 성질상 일정한 측정 오차가 필연적으로 발생한다. 스펙트럼의 피크 수치가 당해 오차 범위인 것도 본 발명의 결정에 포함된다.

[0155] 예를 들어, 분말 X선 회절의 회절각(2θ)에 있어서는, 특정한 결정형의 다른 시료는, 회절각(2θ)의 동일한 주요 피크를 공유하게 되지만, 부차 피크에 관해서는 분말 X선 회절 패턴에 차가 발생할 수 있다. 분말 X선 회절의 회절각(2θ)에 있어서는,「±0.2」 또는 「±0.1」의 오차가, 허용되는 것을 의미한다. 일반적으로, 분말 X선 회절에 있어서의 회절 각도(2θ)는, ±0.2° 의 범위 내에서 오차가 발생할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 「(약) 회절 각도(2θ) X° 」라고 할 때는, 특별히 기재한 경우를 제외하고, 「회절 각도(2θ) ((X-0.2) 내지 (X+0.2))° 」를 의미한다. 분말 X선 회절에 있어서의 회절 각도가 완전히 일치하는 결정뿐만 아니라, 회절 각도가 ±0.2° 의 오차 범위 내에서 일치하는 결정도 본 발명에 포함된다.

[0156] 본 명세서에 있어서의 분말 X선 회절의 회절각(2θ)에 있어서, 「특징적인 피크」란, 예를 들어 표 2, 표 3, 표 4, 표 5에 예시되어 있는 값의 회절각(2θ)으로 극대 흡수를 나타내는 피크를 의미한다. 또한, 분말 X선 회절의 각 회절각(2θ)에 대한 상대 강도(%)는, 각 피크의 X선의 강도가 결정의 크기와 방향에 따라 바뀌는 경우가 있고, 때로는 보이지 않는 경우도 있는 점에서, 측정 조건에 따라 바뀔 수 있다.

[0157] FT-IR 스펙트럼의 적외 흡수(cm^{-1})에 있어서는,「±0.2」 또는 「±0.1」의 오차가 허용되는 것을 의미한다.

[0158] 본 명세서에 있어서, 결정 전이란, 어떤 온도 또는 압력을 초과했을 때에 결정 구조가 변화하는 현상이다.

[0159] 「결정 전이법」으로서는, 자체 공지된 방법을 들 수 있고, 예를 들어 용액으로부터의 결정화(예를 들어, 농축법, 서랭법, 반응법(확산법, 전해법), 수열 육성법, 융제법 등), 증기로부터의 결정화(예를 들어, 기화법(봉관법, 기류법), 기상 반응법, 화학 수송법), 용융체로부터의 결정화(예를 들어, 노멀 프리징법(인상법, 온도 경사법, 브리지만법), 대용융법(존 레벨링법, 플로트 존법), 특수 성장법(VLS법, 액상 에피택시법)), 증산법(결정을 용매에 녹여서, 여과 후 대기 조건에서 용매를 증발시키는 방법), 슬러리법(과잉의 고체가 남도록 용매에 결정을 첨가해서 현탁액으로 하고, 대기 온도 또는 가열 혹은 냉각 하에서 교반 후, 고체를 여집(濾集)하는 방법), 감압 건조, 갈아 으깸, 분쇄, 가압 등을 들 수 있다.

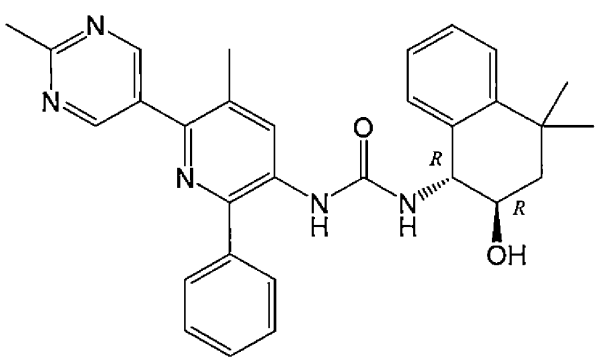
[0160] 「주상 결정」란, 단면이 삼각형, 사각형, 오각형과 같은 다각형이나 원형이며, 당해 단면으로부터 수직 방향으로 연신한 형상의 결정을 의미한다. 「주상」의 보다 구체적인 형상으로서는, 예를 들어 원기둥상, 삼각주상, 사각주상, 육각주상, 팔각주상, 또는 그들에 근사한 형상 등을 들 수 있다.

[0161] 본 발명에 있어서의, I형 결정, III형 결정, V형 결정 또는 VI형 결정의 화학 순도는, 약 95% 내지 100%, 바람직하게는 약 97% 내지 100%, 더욱 바람직하게는 약 99% 내지 100%이다.

[0162] [1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아(화합물 (1))의 제조 방법]

[0163] 화합물 (1)은 본원 실시예 1의 방법으로 제조하는 것이 가능하다.

[0164] 화합물 (1)의 구조식을 이하에 나타낸다.

[0165] 

(1)

[0166] [본 발명의 결정 또는 그의 의약 조성물과의 병용제]

[0167] 본 발명의 결정, 또는 그의 의약 조성물은, 의료 현장에서 행해지고 있는 일반적인 방법으로, 다른 약물 혹은 약제와 병용하는 것도 가능하다. 본 발명의 결정과 배합 또는 병용할 수 있는 약물로서는, 예를 들어 (A) 동통 치료약 (B) 동통이 병발하기 쉬운 질환의 치료약 등을 들 수 있다.

[0168] 따라서, 본 발명의 다른 양태에 의하면, 화합물 (1)의 결정, 그리고 (A) 동통 치료약 혹은 (B) 동통이 병발하기 쉬운 질환의 예방약 및/또는 치료약 등의 다른 약물 또는 약제의 1종 이상을 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0169] 본 발명의 또 다른 양태에 의하면, (A) 동통 치료약 혹은 (B) 동통이 병발하기 쉬운 질환의 예방약 및/또는 치료약 등의 다른 약물 또는 약제와 병용되는, 상기 식 (1)로 표시되는 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 그들의 용매화물 중 적어도 하나를 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0170] 상기 (A)의 약물로서는, 예를 들어 이하를 예시할 수 있다.

[0171] (A1) 오피오이드 작동약; (A2) 피린계 해열 진통약; (A3) 비피린계 해열 진통약; (A4) 비스테로이드성 항염증약(NSAIDs); (A5) COX-2 선택적 저해약; (A6) 말초성 신경 장애성 동통·섬유근 통증약; (A7) 하강성 동통 억제계약;

[0172] 또한, 신경 인성 동통에 전용하여, 처방되고 있는 이하의 약물,

[0173] (A8) 항간질약; (A9) 항우울약; (A10) 항부정맥약; (A11) NMDA 수용체 길항약; (A12) 비스포스폰산염; (A13) 바닐로이드 수용체 작동약; (A14) 나트륨 채널 모듈레이터; (A15) 지방산 아미드 히드롤라제(FAAH) 저해 활성 화합물; (A16) 바르비투레이트 진정약; (A17) 진정 작용을 갖는 벤조디아제핀; (A18) H1 길항약; (A19) 5-HT 수용체 작동약 또는 길항약; (A20) 1형 마이크로솜 프로스타글란딘 E 합성 효소(mPGES-1) 저해약; (A21) 류코트리엔 B4 길항약; (A22) α2-δ 리간드; (A23) 대사조절형 글루탐산 서브타입 1수용체(mGluR1) 길항약; (A24) 프로스타글란딘 E2 서브타입 4(EP4) 길항약.

[0174] 또한, 상기 (B)의 약물로서는, 예를 들어 이하를 예시할 수 있다.

[0175] (B1) 당뇨병 치료약((i) PPARγ 작용약(작동약, 저해약), (ii) 인슐린 분비 촉진약, (iii) 속효형 인슐린 분비 촉진제, (iv) α글루코시다제 저해약, (v) 인슐린 저항성 개선약[구체적으로는, (a) PPARγ 작용약, (b) PTP-1B 저해약, (c) DPP-4 저해약, (d) GLP-1 및 GLP-1 작동약, (e) 11β-HSD 저해약 등, (f) GPR40 작동약, (g) GPR119 작동약, (h) GPR120 작동약], (vi) 간당 신생 억제제, (vii) 비구아니드제, (viii) 인슐린 또는 인슐린 유도체, (ix) α2 길항약, (x) SGLT2 저해제);

[0176] (B2) 항비만약((i) 아드레날린 β3 수용체 작동약, (ii) CB-1 수용체 길항약, (iii) 뉴로펩티드 Y(NPY) 수용체 길항약, (iv) 섭식 억제약, (v) 리파아제 저해약, (vi) 펩티드 YY(PYY) 수용체 길항약 등);

[0177] (B3) 콜레스테롤 저하약 등의 고지혈증 치료약((i) ω3 지방산류, (ii) HMG-CoA 환원 효소 저해제, (iii) HMG-CoA 합성 효소 저해제, (iv) 콜레스테롤 흡수 저해제, (v) 아실-CoA·콜레스테롤 아실 전이 효소(ACAT) 저해제, (vi) CETP 저해제, (vii) 스쿠알렌 합성 효소 저해제, (viii) 항산화제, (ix) PPARα 작동약, (x) PPARδ 작동약, (xi) LXR 작동약, (xii) FXR 작동약, (xiii) MTTP 저해제, (xiv) 스쿠알렌 에폭시다아제 저해제 등);

[0178] (B4) 강압제((i) 이뇨제, (ii) 칼슘 수용체 길항약, (iii) 안지오텐신 변환 효소 저해약(ACEI), (iv) 안지오텐신 수용체 길항약(ARB), (v) 직접적 레닌 저해약, (vi) α수용체 차단약, (vii) β수용체 차단약, (viii) $\alpha_1\beta$ 차단약);

[0179] (B5) 질환 수식성 항류머티즘약(DMARDs); (B6) 항사이토카인약; (B7) 성호르몬 또는 그의 유도체; (B8) 부갑상선 호르몬(PTH); (B9) $GABA_B$ 수용체 작동약; (B10) 스테로이드약; (B11) α아드레날린 작용약; (B12) α2 아드레날린 수용체 작동약;

[0180] (B13) 진정약; (B14) 골격근 이완약; (B15) 항경련약; (B16) 타키키닌(NK) 길항약(NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항약); (B17) 무스카린성 길항약; (B18) 콜타르 진통약; (B19) 신경 차단약;

[0181] (B20) T2A 수용체 길항약; (B21) 5-HT3 길항약; (B22) 콜린 작용성(니코틴성) 진통약; (B23) PDEV 저해약; (B24) 일산화질소 합성 효소(iNOS) 저해약; (B25)아세틸콜린에스테라제 저해약; (B26) 5-리폭시게나제 저해약; (B27) 항TNF 치료; (B28) 대사 길항제 및 항엽산제; (B29) 표적화 키나아제 저해제;

[0182] (B30) 항경련제; (B31) 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 수용체(CGRP) 길항약; (B32) 티로신 키나아제 표적화 치료약; (B33) Ras-Raf-MEK-ERK 경로 저해제; (B34) PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 저해제; (B34) 아포토시스 조절 인자 및 시그널 전달 경로 저해제; (B35) 세포 장애성 화학 요법약;

[0183] (B36) 혈관신생 표적화 요법약; (B37) 면역 표적 약제; (B38) NGF 표적화 생물 의약품; (B39) 범Trk 저해제를 포함하는, 본 발명의 식 (1)의 화합물 이외의 TrkA 경로에 대하여 활성을 갖는 약제.

[0184] 상기 질환에 대하여 본 발명의 화합물 (1)을 상기 (A) 및 (B)와 같은 기존약과 병용함으로써, 기존약의 투약량을 낮추는 것이 가능하고, 기존약의 부작용을 경감시키는 것이 가능하게 된다. 물론, 당해 약물을 사용한 병용 방법은, 상기 질환에 한정되는 것이 아니고, 또한 병용되는 약물은 상기에 예시한 화합물에 한정되지 않는다.

[0185] 본 발명의 화합물 (1)과 병용되는 상기 (A) 및 (B)와 같은 병용 약물을 조합해서 사용하는 경우에는, 별도의 제제(또는 각각을 포함하는 키트)이거나, 합제여도 된다. 또한, 별도의 제제에 있어서는, 양자를 동시에 복용하는 것도, 시간을 늦추어서 투여하는 것도 가능하다.

[0186] 본 발명의 화합물 (1)은, 단회 또는 다회 투여 중 어느 것으로, 단독으로 또는 약학적으로 허용할 수 있는 담체와 조합해서 투여할 수 있다. 적절한 의약 담체에는, 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수용액 및 여러가지의 유기 용매가 포함된다. 그에 의해 형성되는 의약 조성물은 이어서, 정제, 분제, 로젠지, 액체 제조, 시럽제, 주사액 등의 다양한 투여 형태로 용이하게 투여할 수 있다. 이들 의약 조성물은, 향미제, 결합제, 부형제 등의 추가 성분을 경우에 따라 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 (1)은, 경구, 구강, 비강, 비경구(예를 들어, 정맥내, 근내, 또는 피하), 경피(예를 들어, 패치), 혹은 직장 투여용에, 또는 흡입 혹은 주입(insufflations)에 의한 투여에 적합한 투여 형태로 제제화할 수 있다.

[0187] [병용·배합제/조합제의 투여 형태]

[0188] 본 발명의 화합물 (1)과 상기 (A) 및 (B)와 같은 병용 약물의 투여 형태는, 특별히 한정되지 않고, 투여 시에, 본 발명의 화합물 (1)과 당해 병용 약물이 조합되어 있으면 된다. 이러한 투여 형태로서는, 예를 들어,

[0189] (1) 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물을 동시에 제제화해서 얻어지는 단일 제제의 투여,

[0190] (2) 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물을 별도로 제제화해서 얻어지는 2종의 제제의 동일 투여 경로로의 동시 투여,

[0191] (3) 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물을 별도로 제제화해서 얻어지는 2종의 제제의 동일 투여 경로로의 시간차를 둔 투여,

[0192] (4) 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물을 별도로 제제화해서 얻어지는 2종의 제제의 다른 투여 경로로의 동시 투여,

[0193] (5) 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물을 별도로 제제화해서 얻어지는 2종의 제제의 다른 투여 경로로의 시간차를 둔 투여(예를 들어, 본 발명의 화합물 (1)→병용 약물의 순서로의 투여, 또는 역순서로의 투여) 등이 사용된다. 이하, 이들 투여 형태를 통합하여, 본 발명의 병용제라 약기한다.

[0194] 본 발명의 병용제를 투여할 때에는, 상기 (A) 및 (B)와 같은 병용 약물과 본 발명의 화합물 (1)을 동시기에 투여해도 되지만, 병용 약물의 투여 후, 본 발명의 화합물 (1)을 투여해도 되고, 본 발명의 화합물 (1)의 투여 후, 병용 약물을 투여해도 된다. 시간차를 두고 투여하는 경우, 시간차는 투여하는 유효 성분, 제형 및 투여 방법에 따라 다르지만, 예를 들어 병용 약물을 먼저 투여하는 경우, 병용 약물을 투여한 후 1분 내지 3일 이내, 바람직하게는 10분 내지 1일 이내, 보다 바람직하게는 15분 내지 1시간 이내에 본 발명의 화합물 (1)을 투여하는 방법을 들 수 있다. 본 발명의 화합물 (1)을 먼저 투여하는 경우, 본 발명의 화합물 (1)을 투여한 후, 1분 내지 1일 이내, 바람직하게는 10분 내지 6시간 이내, 보다 바람직하게는 15분 내지 1시간 이내에 병용 약물을 투여하는 방법을 들 수 있다.

[0195] 병용 약물의 투여량은, 부작용이 문제가 안되면, 어떤 양을 설정하는 것도 가능하고, 임상 상 사용되고 있는 용량을 기준으로 해서 적절히 선택할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물 (1)과 병용 약물의 배합비는, 투여 대상, 투여 경로, 대상 질환, 증상, 조합 등에 의해 적절히 선택할 수 있다. 본 발명의 화합물 (1)이 병용 약물과 조합해서 사용되는 경우에는, 서로의 제제의 양은, 그들 제제의 반대 효과를 생각해서 안전한 범위 내에서 저감할 수 있다.

[0196] 예를 들어, 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명 화합물 (1) 1질량부에 대하여, 병용 약물을 0.01 내지

100질량부, 바람직하게는 0.1 내지 90질량부, 보다 바람직하게는 1 내지 80질량부 사용하면 된다.

[0197] 본 발명의 병용제는, 독성이 낮고, 예를 들어 본 발명의 화합물 (1), 또는(및) 상기 병용 약물을 공지된 방법에 따라, 약리학적으로 허용되는 담체와 혼합해서 의약 조성물, 예를 들어 정제(당의정, 필름 코팅정을 포함한다), 산제, 과립제, 캡슐제(소프트 캡슐을 포함한다), 액제, 주사제, 좌제, 서방제 등으로 할 수 있고, 그것들은, 경구적, 또는 비경구적(예, 국소, 직장, 정맥 등)으로 안전하게 투여할 수 있다.

[0198] 본 발명의 병용제의 제조에 사용되어도 되는 약리학적으로 허용되는 담체로서는, 상기한 본 발명의 의약 조성물에 사용되는 것과 마찬가지 것을 사용할 수 있다.

[0199] 본 발명의 병용제에 있어서의 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물의 배합비는, 투여 대상, 투여 경로, 질환 등에 의해 적절히 선택할 수 있다.

[0200] 상기 병용 약물은, 2종 이상을 적당한 비율로 조합해서 사용해도 된다.

[0201] 병용 약물의 투여량은, 임상 상 사용되고 있는 용량을 기준으로 해서 적절히 선택할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 (1)과 병용 약물의 배합비는, 투여 대상, 투여 경로, 대상 질환, 증상, 조합 등에 의해 적절히 선택할 수 있다. 예를 들어, 투여 대상이 인간일 경우, 본 발명의 화합물 (1) 1질량부에 대하여, 병용 약물을 0.01 내지 100질량부 사용하면 된다.

[0202] 예를 들어, 본 발명의 병용제에 있어서의 본 발명의 화합물 (1)의 함유량은, 제제의 투여 형태에 따라 다르지만, 통상 제제 전체에 대하여 약 0.01 내지 99.9질량%의 범위이고, 바람직하게는 약 0.1 내지 50질량%의 범위이고, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 20질량% 정도의 범위이다. 부언하면, 이들 수치 범위의 상한값 및 하한값은, 각각의 값을 임의로 조합하여 수치 범위로 해도 된다.

[0203] 본 발명의 병용제에 있어서의 병용 약물의 함유량은, 제제의 투여 형태에 따라 다르지만, 통상 제제 전체에 대하여 약 0.01 내지 99.9질량%의 범위이고, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50질량%의 범위이고, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20질량%의 범위이다. 부언하면, 이들 수치 범위의 상한값 및 하한값은, 각각의 값을 임의로 조합하여 수치 범위로 해도 된다.

[0204] 본 발명의 병용제에 있어서의 담체 등의 첨가제의 함유량은, 제제의 투여 형태에 따라 다르지만, 통상 제제 전체에 대하여 약 1 내지 99.99질량%의 범위이고, 바람직하게는 약 10 내지 약 90질량%의 범위이다. 부언하면, 이들 수치 범위의 상한값 및 하한값은, 각각의 값을 임의로 조합하여 수치 범위로 해도 된다.

[0205] 본 발명의 화합물 (1) 및 병용 약물을 각각 별도로 제제화하는 경우도 마찬가지 함유량이어도 된다.

[0206] 상기한 바와 같이 투여량은 다양한 조건에서 변동하므로, 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또한 범위를 초과해서 투여할 필요가 있는 경우도 있다.

[0207] [본 발명의 결정의 의약 조성물]

[0208] 본 발명의 결정의 의약 조성물은, 본 발명의 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 결정을 포함하고, 의약상 허용되는 첨가제와 조합해서 만들어진다. 보다 상세하게는, 부형제(예; 포도당, 락토오스(1수화물, 분무 건조 1수화물, 무수 등), 수크로오스, 백당, 만니톨, 만니트, 크실리톨, 소르비톨, 결정 셀룰로오스, 미결정성 셀룰로오스, 규산, 전분, 옥수수 전분, 감자 전분 및 제2인산칼슘 2수화물 등), 결합제[예; 셀룰로오스류(히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)), 결정 셀룰로오스, 미결정성 셀룰로오스, 젤라틴, 당류(유당, 만니톨, 백당, 소르비톨, 에리트리톨, 크실리톨), 전분류(옥수수 전분, 감자 전분), 알파화 전분, 덱스트린, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 마크로골, 폴리비닐알코올(PVA), 폴리에틸렌글리콜, 천연 고무 및 합성 고무 등], 활택제(예; 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘과 라우릴황산나트륨의 혼합물, 탈크, 카르복시메틸셀룰로오스 등), 붕괴제[예; 전분류(옥수수 전분, 감자 전분, 전분, 알파화 전분), 카르복시메틸스타치나트륨, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 전분 글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 미결정성 셀룰로오스, 저급 알킬 치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 알긴산나트륨 등], 계면 활성제(라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트 80 등), 유동 촉진제(이산화규소 및 탈크 등), 피막제[예; 셀룰로오스류(히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 E, 메타크릴산 코폴리머 LD], 가소제(예; 시트르산트리에틸, 마크로골), 은폐제(예; 산화티타늄), 착색제, 향미제, 방부제(예; 염화벤잘코늄, 파라옥시벤조산에스테르), 등장화제(예; 글리세린, 염화나트륨, 염화

칼슘, 만니톨, 포도당), pH 조절제(예; 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 염산, 황산, 인산 완충액 등의 완충액), 안정화제(예; 당, 당알코올, 크산탄검), 분산제, 산화 방지제(예; 아스코르브산, 부틸히드록시아니솔(BHA), 갈산프로필, dl-α-토코페롤), 완충제, 보존제(예; 파라벤, 벤질알코올, 염화벤잘코늄), 방향제(예; 바닐린, l-멘톨, 장미유), 용해 보조제(예; 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌글리콜, 인지질 콜레스테롤, 트리에탄올아민), 흡수 촉진제(예; 글리콜산나트륨, 에데트산나트륨, 카프르산나트륨, 아실카르니틴류, 리모넨), 겔화제, 현탁화제, 또는 유화제, 일반적으로 사용되는 적당한 첨가제 또는 용매의 류를, 본 발명의 화합물 (1)과 적절히 조합해서 다양한 제형으로 할 수 있다.

[0209] 다양한 제형으로서는, 예를 들어 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 환제, 에어로졸제, 흡입제, 연고제, 첩부제, 좌제, 주사제, 트로키제, 액제, 주정제, 현탁제, 엑기스제, 엘릭시르제 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 경구, 피하 투여, 근육내 투여, 비강내 투여, 경피 투여, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 신경주위 투여, 경막외 투여, 경막하강내 투여, 뇌실내 투여, 직장내 투여, 흡입 등에 의해 환자에게 투여할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 바람직하게는 경구 투여에 적합하다.

[0210] 본 발명의 의약 조성물은, 경구적으로 투여하는 것이 가능하다. 경구 투여는, 화합물이 위장관에 들어가도록, 입으로부터 복용하여 연하하는 것이며, 또한 화합물이 입으로부터 직접 혈류에 들어가는 구강 투여 또는 설하 투여여도 된다. 경구 투여에 적합한 제제로서는, 정제; 미립자, 액체, 또는 분말을 함유하는 캡슐제; 로젠지제(액체 함유를 포함한다), 저작제(츄어블정); 다입자 및 나노 입자제; 겔제, 고용체, 리포솜, 필름제(점막 부착제를 포함한다), 질좌제, 분무제 등의 고형 제제 및 액상 제제 등을 들 수 있다.

[0211] 액상 제제로서는, 현탁제, 액제, 시럽제 및 엘릭시르제 등을 들 수 있다. 당해 제제는, 연질 또는 경질의 캡슐제의 충전제로서 사용할 수 있고, 구체적으로는, 담체(예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 메틸셀룰로오스, 또는 적당한 기름 등) 그리고 1종 또는 복수의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 액상 제제는, 고체의, 예를 들어 사셰(과립제용 포 또는 백)로부터의 재구성에 의해 제조할 수도 있다.

[0212] 본 발명의 의약 조성물은, 혈류 중, 근육 중, 또는 내장 중에, 카테터 기법 또는 주입(infusion)을 사용하는 것을 포함하는 주사에 의한 직접 투여하는 것이 가능하다. 주사로서는, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 복강내 투여, 골수강내 투여, 뇌실내 투여, 요도내 투여, 흉골내 투여, 두개내 투여, 근육내 투여 및 피하 투여 등을 들 수 있다. 주사에서는, 바늘 주사기, 무바늘 주사기 등의 장치를 사용한다. 주사에 의한 직접 투여에는, 예를 들어 동결 건조에 의한 주사용 제제의 제조 등의 제약 기법도 포함된다.

[0213] 주사용 제제는, 보존제를 첨가하여, 예를 들어 앰플 또는 다회 투여 용기로, 단위 투여 형태로서 제공할 수 있다. 이들 제제는, 유성 또는 수성 매체 중의 현탁제, 액제, 또는 에멀션 등의 투여 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제, 및/또는 분산제 등의 제제화제를 함유할 수 있다. 혹은 활성 성분은, 사용 전에, 적절한 매체, 예를 들어 멸균 발열 물질 제거수로 재구성하기 위한 분말 형태일 수도 있다.

[0214] 제품 용액이 필요해지는 경우, 제품 용액은 환자에게의 경구 또는 비경구 투여에 필요해지는 강도의 용액을 발생하기에 충분한 양으로, 물(또는 다른 수성 매질)에 단리 포접 복합체를 용해함으로써 제조할 수 있다. 이들 화합물은, 구강 내에서 활성 성분이 방출되도록 설계되어 있는, 신속 분산 투여 형태(fddf)로 제제화할 수 있다. 이들 제제는 대부분의 경우, 급속 용해성 젤라틴을 베이스로 한 매트릭스를 사용해서 제제화되어 있다. 이들의 투여 형태는 잘 알려져 있으며, 광범위한 약물을 송달하기 위해 사용할 수 있다. 대부분의 신속 분산 투여 형태는, 담체 또는 구조 형성제로서 젤라틴을 이용한다. 전형적으로, 젤라틴은, 포장으로부터 취출할 때 파손을 방지하는 충분한 강도를 투여 형태에 부여하기 위해 사용되지만, 일단 입에 넣으면, 젤라틴은 그 투여 형태가 즉시 분해되는 것을 가능하게 한다. 혹은, 동일한 효과를 얻기 위해, 다양한 전분이 사용된다.

[0215] 본 발명의 의약 조성물은, 피부 또는 점막에, 즉 경피적(dermally 또는 transdermally)으로, 국소적으로 투여하는 것이 가능하다. 이들의 전형적인 제제로서는, 겔제, 히드로겔제, 로션제, 액제, 크림제, 연고제, 살포제, 붕대제, 폼제, 필름제, 피부용 패치제, 웨이퍼제, 임플란트제, 스펀지제, 파이버제, 반창고제 및 마이크로에멀션제를 들 수 있다. 리포솜도 사용하는 것이 가능하다.

[0216] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 좌제, 페서리, 또는 관장 등의 투여 형태로 경직장적 또는 경질적으로 투여하는 것이 가능하다. 좌제 기제로서, 예를 들어 카카오버터 또는 다른 글리세라이드 등을 사용하여, 좌제 또는 정류 관장 등의 직장 조성물로 제제화하는 것이 가능하다.

[0217] 본 발명의 의약 조성물은, 등장성의 pH 조정한 멸균 염수 중의 미분말화된 현탁액 또는 용액의 점적제의 투여 형태로, 눈 또는 귀에 직접 투여할 수도 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 다른 제제로서는, 연고제, 생분해성(예

를 들어, 흡수성 겔 스펀지, 콜라겐) 및 비생분해성(예를 들어, 실리콘) 임플란트제, 웨이퍼제, 렌즈제 및 니오솜 또는 리포솜 등의 미립자제 또는 소포제 등을 들 수 있다.

[0218] 본 발명의 의약 조성물은, 비강 내 또는 흡입에 의해, 예를 들어 용액 또는 현탁액의 투여 형태로서, 건조 분말 인헤일러로부터 건조 분말의 투여 형태로서, 또는 에어로졸 스프레이로서 투여하는 것도 가능하다. 용액 또는 현탁액의 투여 형태에서는, 환자에 의해 압착되거나 혹은 펌프로 송출되는 펌프 스프레이 용기가 사용된다. 에어로졸 스프레이에서는, 적당한 분사제 또는 다른 적절한 가스를 사용하는(또는 사용하지 않는), 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저 등이 사용된다. 건조 분말 인헤일러 및 에어로졸의 경우, 용량 단위는, 프리필드 캡슐, 블리스터 혹은 포켓에 의해, 또는 질량 측정에서 공급되는 투여 챔버를 이용하는 시스템에 따라 결정된다. 본 발명에 의한 단위는, 전형적으로는, 화합물 또는 염 1 내지 5000㎍을 함유하는 일정량 즉 「퍼프」를 투여하도록 구성된다. 1일 총 투여량은, 전형적으로는, 1㎍ 내지 20㎎의 범위이고, 단회 투여 또는 분할 투여하는 것이 가능하다.

[0219] 인간 환자에 대한 투여에서는, 본 발명의 화합물 (1)의 1일 총 투여량은, 투여 방법에 따라서 결정되는 것이며, 0.005㎎ 내지 200㎎의 범위이고, 바람직하게는 0.01㎎ 내지 100㎎의 범위이고, 보다 바람직하게는 0.1㎎ 내지 50㎎의 범위이다. 1일 총 투여량은, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 투여하는 것이 가능하다. 이들 용량은, 약 65㎏ 내지 70㎏의 체중을 갖는 평균적인 인간 환자에 기초하여 계산된다. 의사는, 유아 및 고령자 등의, 체중이 상기 범위로부터 벗어나 있는 대상에 대한 투여량은, 별도로 결정할 수 있다.

[0220] 상술한 치료적 사용에 있어서 투여되는 용량은, 사용되는 화합물 또는 염, 투여 양식, 요망되는 치료, 및 적응으로 여겨지는 장애에 따라 다양해진다. 본 발명의 의약 조성물의 투여량은, 환자의 연령, 체중, 질병의 종류나 정도, 투여 경로 등을 고려한 다음 설정하는 것이 바람직하고, 경구 투여하는 경우, 통상 0.05 내지 100㎎/㎏/일이고, 바람직하게는 0.1 내지 10㎎/㎏/일의 범위 내가 될 것이다. 또한, 비경구 투여의 경우에는 투여 경로에 따라 크게 다르지만, 통상 0.005 내지 10㎎/㎏/일이고, 바람직하게는 0.01 내지 1㎎/㎏/일의 범위 내가 될 것이다. 이것을 1일 1회의 투여(단회 투여)로부터 수회로 나누어서 투여(분할 투여)하는 것이 가능하다. 부언하면, 이들 수치 범위의 상한값 및 하한값은, 각각의 값을 임의로 조합하여 수치 범위로 해도 된다.

[0221] [약리 실험예]

[0222] 이하에 실험예를 들어, 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 전혀 한정되는 것은 아니다. 이하의 약리 실시예 1 내지 5는, 본 발명의 결정의 유효성을 시험하는 방법을 제공한다.

[0223] (약리 실험예 1): 인간 TrkA 단백에 대한 결합 활성 평가

[0224] TrkA LanthaScreen(등록상표) Eu 키나아제 결합 검정(Kinase Binding Assay)(ThermoFisher SCIENTIFIC)을 사용하여 측정했다. 384웰 플레이트(Corning)에 키나아제 버퍼(ThermoFisher SCIENTIFIC)로 희석한 각 농도의 피검 화합물 (1) 용액 2.5μL 및 15nM의 TrkA 효소(ThermoFisher SCIENTIFIC)를 2.5μL 첨가했다. 또한, 3nM Eu-항-His Tag 항체(ThermoFisher SCIENTIFIC)를 5μL, 30nM 키나아제(등록상표) 트레이서 236(ThermoFisher SCIENTIFIC)을 5μL 첨가하고, 60분간 실온에서 반응시켰다. 반응 후, EnVision 2100(PerkinElmer)에서 여기 파장 340㎚에 의한 유로퓸의 형광 강도(방출 파장 615㎚) 및 TR-FRET(방출 파장 665㎚)를 측정함으로써, 그의 형광비를 피검 화합물 (1)과 TrkA 효소의 결합량으로서 산출했다. 피검 화합물 (1) 대신에 용매를 첨가한 웰의 형광비를 0%, TrkA 단백을 첨가하지 않은 웰의 형광비를 100%로 하여 각 피검 화합물의 저해 활성(IC_{50}값)을 산출했다.

[0225] 피검 화합물 (1)인 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 각 결정의 TrkA 저해 활성은 IC_{50}값으로 평가할 수 있다. IC_{50}값이 50nmol/L 이하인 화합물을 A(활성이 매우 높다), IC_{50}값이 50nmol/L보다 크고 1000nmol/L 이하인 화합물을 B(활성이 높다), IC_{50}값이 1000nmol/L보다 큰 화합물을 C(활성이 낮다)로 해서 표 1에 나타냈다.

표 1

[0226]

피검 화합물(1)	IC_{50}값
1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아 (III형 결정)	A

[0227] (약리 실험예 2): 인간 TrkA 발현 세포를 사용한 저해 활성 평가

[0228] 세포계에서의 TrkA 키나아제에 대한 저해 활성은, 인간 TrkA를 안정 발현시킨 CHO-K1 세포(CellSenser(등록상표) TrkA-NFAT-bla CHO-K1 세포, ThermoFisher SCIENTIFIC)를 사용한 리간드 의존적인 세포 내 칼슘 농도의 상승을 지표로 해서 실시했다.

[0229] 분석 전날, 세포를 분석용 배지(0.5% 비동화 투석된 FBS(ThermoFisher SCIENTIFIC), NEAA(ThermoFisher SCIENTIFIC), 1mM 나트륨 피루베이트(ThermoFisher SCIENTIFIC))를 포함하는 Opti-MEM(등록상표) I 혈청 감소된 배지(ThermoFisher SCIENTIFIC)에 현탁하고, 4.0×10^4세포/100μL/웰의 밀도로, 96웰 클리어 보텀 플레이트(Greiner)에 파종했다. 분석 당일, 2.5mM 프로베네시드 함유의 로딩 버퍼(FLIPR 칼슘 검정 키트, 몰리큘러 디바이스)를 100μL 첨가하고, 37℃, 5% CO_2의 조건에서 1시간 인큐베이트했다. 0.1% BSA 함유의 20mM HEPES/HBSS로 미리 희석한 피검 화합물 (1)을 첨가하고(DMSO 최종 농도: 0.1%), 세포 내 칼슘 농도 측정 시스템(FDSS7000, 하마마츠 포토닉스)에 세트했다. 피검 화합물 (1) 첨가 5분 후에 NGF-β(시그마 알드리치 재팬)를 첨가하고(최종 농도: 30ng/mL), 세포 내 칼슘 농도를 형광 시그널로서 측정했다. 피검 화합물 (1) 대신에 용매를 첨가한 웰의 형광 시그널을 0%, NGF-β를 첨가하지 않은 웰의 형광 시그널을 100%로 하여 각 피검 화합물의 저해 활성(IC_{50}값)을 산출했다.

[0230] (약리 실험예 3): 래트 NGF 야기 혈관 투과성 항진에 대한 억제 작용

[0231] 생체 내에 있어서의 TrkA에 대한 저해 활성을 평가했다. 배부의 털을 깎은 웅성 Sprague-Dawley 래트(CD(SD) IGS 래트, 니혼 찰스·리버)에 용매를 사용해서 용해 또는 현탁시킨 피검 화합물 (1)을 경구 투여했다(투여 용량: 5mL/kg). 용매 대조군에는 용매를 경구 투여했다. 투여 1 내지 24시간 후, 이소플루란 마취 하에서 1% 에반스 블루(나카라이테스크)를 미정맥내 투여(투여 용량: 3mL/kg)하고, 직후에 생리 식염액으로 희석한 300ng/mL의 NGF(마우스 2.5s, Alomone) 용액을 배부 2군데에, 또한 생리 식염액을 배부 2군데에 피내 투여(투여 용량: 50μL/site)했다. 피내 투여 10분 후, 배부 피부의 투여 부위(4군데)를 잘라내고, 그 피부 샘플을 24웰 플레이트(닛케이 세이사쿠쇼)의 각 웰에 1 샘플씩 옮겼다. 플레이트에 포름아미드(와코 쥰야꾸 고교)를 1.5mL/웰씩 더하여 덮개를 덮은 후, 37℃에서 밤새 인큐베이트했다. 200μL의 포름아미드의 추출액을 96웰 플레이트(nunc)로 옮기고, 포름아미드 중에 추출된 에반스 블루의 흡광도(파장: 620nm)를, SpectraMax(몰리큘러 디바이스)를 사용하여 측정했다.

[0232] 동시에 포름아미드로 희석한 에반스 블루 표품의 흡광도도 측정하여, 검량선을 작성했다. 그 검량선과 각 샘플의 흡광도로부터, 각 샘플의 에반스 블루 농도를 산출했다.

[0233] 동일 개체로부터 채취한 4군데의 피부 샘플 중, NGF를 투여한 2군데의 평균값으로부터, 생리 식염액을 투여한 2군데의 평균값을 뺀 값을 그 개체의 값으로 했다. 래트 NGF 야기 혈관 투과성 항진 억제율은, 용매 대조군의 에반스 블루 농도를 0%로 하여 산출했다.

[0234] (약리 실험예 4): 완전 프로인드 아쥬반트(CFA) 야기 모델 래트에 대한 진통 작용

[0235] CFA 야기 모델 래트를 사용하여, 피검 화합물 (1)의 진통 작용을 평가했다.

[0236] (1) CFA 야기 모델 래트의 제작

[0237] CFA(시그마 알드리치 재팬)와 생리 식염액을 등량씩 혼합해서 에멀션을 제조하고, 이소플루란 마취 하에서 래트 오른 다리 족척에 26G 주사 바늘을 사용해서 100μL 투여했다. 정상 대조군에는 생리 식염액을 100μL 투여했다.

[0238] (2) 피검 화합물 (1), 항NGF 항체의 투여

[0239] 피검 화합물 (1)을 0.5% 메틸셀룰로오스(와코 쥰야꾸 고교)로 용해 또는 현탁했다(투여 용량: 5mL/kg). 양성 대조인 항NGF 항체는, 생리 식염액으로 용해· 희석해서 2mL/kg의 용액에 제조했다. 피검 화합물 (1) 투여군은, CFA 투여 당일로부터 1일 2회, 7일간 반복 경구 투여했다. 항NGF 항체는, CFA 투여와 동일에 복강내 투여했다.

[0240] (3) 50% 역치(threshold)(g)의 측정

[0241] CFA 투여 7일 후에 측정을 실시했다. 측정 환경에 1시간 이상 동물을 길들인 후에, Dixon up-down법(Journal of Neuroscience Methods, 제53권, 55-63페이지, 1994년)에 따라 von Frey 필라멘트를 사용해서 족척을 자극하여, 50% 역치(g)를 이하의 식에 의해 산출했다. 또한, 측정은 맹검 하에서 실시했다.

[0242] 50% 역치(g)=(10^[Xf+kδ]/10000)

[0243] Xf: 마지막으로 사용한 필라멘트의 값

[0244] k: 표값(tabular value)

[0245] δ: 사용 필라멘트간의 차의 평균(=0.224)

[0246] (약리 실험예 5) 파마코키네틱스 시험

[0247] 본 발명의 화합물 (1)로서 이하에서 설명하는 실시예 2의 화합물(I형 결정)과 실시예 4의 화합물(V형 결정)을 채용하고, 이들 결정을 6 내지 9주령의 웅성Crl:CD(SD) 래트에 600mg/kg(투여 용매는 0.5w/v% 메틸셀룰로오스 400용액, 10mL/kg)으로 경구 단회 투여한 후, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24시간 후에 경정맥으로부터 채혈했다. 혈액을 원심 분리(12000×g, 5분간, 4℃)해서 얻어진 혈장을 사용하여, 고속 액체 크로마토그램/매스 스펙트로메트리로, 혈장 중의 시험 화합물을 측정했다. 마찬가지로 시험 화합물의 기지 농도(0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5㎍/mL)를 첨가한 표준 용액을 측정하고, 작성한 검량선으로부터 혈장 중 농도(㎍/mL)를 산출하고, 최고 혈장 중 농도를 Cmax(㎍/mL), 혈장 중 농도 하 면적을 AUC(㎍·hr/mL)라 했다. 또한, 측정 조건은 당업자가 적절히 설정하는 것이 가능하다.

[0248] 실시예 2의 화합물(I형 결정)과 실시예 4의 화합물(V형 결정)의 결과를 이하에 나타낸다.

[0249] <최고 혈장 중 농도(Cmax)>

[0250] 실시예 2의 화합물(I형 결정): 29.7㎍/mL

[0251] 실시예 4의 화합물(V형 결정): 26.9㎍/mL

[0252] <혈장 중 농도 하 면적(AUC)>

[0253] 실시예 2의 화합물(I형 결정): 561㎍·hr/mL

[0254] 실시예 4의 화합물(V형 결정): 473㎍·hr/mL

[0255] 이상의 결과로부터, 본 발명의 화합물 (1)은, 우수한 TrkA 저해 작용을 갖는 것이 나타났다. 또한, 래트에 대한 약리 실험예 3 및 4의 결과로부터, 안전성 시험에 있어서 전혀 이상이 확인되지 않아, 본 발명의 낮은 독성이 나타났다. 또한, 약리 실험예 5의 결과로부터 본 발명의 화합물 (1)의 결정의 흡수성이 매우 높은 것이 자명해졌다.

[0256] 따라서, 본 발명의 화합물 (1)은, TrkA 저해제로서, TrkA가 관여하는 질환인, 동통(변형성 관절증, 관절 류머티즘, 골절, 간질성 방광염, 만성 췌염, 전립선염에 수반하는 통증, 만성 요통, 당뇨병성 말초 신경 장애통, 수술 후 동통, 골반통, 암성 동통 등으로 대표되는 침해 수용성 동통, 신경 장애성 동통, 급성 동통, 만성 동통, 또는 염증성 동통 등의 동통), 암, 염증/염증성 질환, 알레르기성 질환, 피부 질환, 신경 변성 질환, 감염증, 시그렌 증후군, 자궁내막증, 신질환 및 골조송증 등의 질환의 예방 및/또는 치료제에 사용하는 것이 기대된다. 이들의 예방 및/또는 치료제로서의 용도는, 결정형에 따르지 않으므로, 본 발명의 화합물 (1)의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정도, 마찬가지로 상기 질환의 예방 및/또는 치료제로서의 용도가 기대된다.

[0257] 본 발명의 화합물 (1)의 I형 결정, III 결정, V형 결정 및 VI형 결정은, TrkA가 관여하는 질환인 각종 질환에 대하여 유망한 예방, 혹은 치료 효과를 나타내는 것이 기대된다.

[0258] 부언하면, 본 명세서에 기재한 모든 문헌 및 간행물은, 그 목적에 상관없이 참조에 의해 그 전체를 본 명세서에 편입하는 것으로 한다.

[0259] 실시예

[0260] 이어서, 본 발명을 더욱 상세히 설명하기 위해 실시예, 시험예를 들지만, 이들 예는 단순한 실시이며, 본 발명을 한정하는 것은 아니고, 또한 본 발명의 범위를 일탈하지 않는 범위에서 변화시켜도 된다.

[0261] 핵자기 공명 스펙트럼(NMR)의 측정에는, JEOL JNM-ECX400 FT-NMR(니혼덴시), JEOL JNM-ECX300 FT-NMR(니혼덴시), Bruker Avance III 400㎒ NMR(브루커)을 사용했다. 액체 크로마토그래피-질량 분석 스펙트럼(LC-Mass)은 이하의 방법으로 측정했다. [UPLC][메소드 A] Waters AQUITY UPLC 시스템 및 CAPCELL Pak 칼럼(2.0㎜×50㎜, 3㎛)(시세이도)을 사용하여, 메탄올:0.05% 트리플루오로아세트산 수용액=5:95(0분) 내지 95:5(1.0분) 내지 95:5(1.6분) 내지 5:95(2.0분)의 이동상 및 구배 조건을 사용했다.

[0262] [LCMS] [메소드 B] Waters FractionLynx MS 시스템(Waters) 및 SunFire 칼럼(4.6㎜×5㎝, 5㎛)(Waters)을 사용하여, 아세토니트릴:0.05% 아세트산 수용액=10:90(0분) 내지 100:0(5.0분) 내지 100:0(6.0분) 내지 10:90(7.0분), 또는 [메소드 C] 아세토니트릴:0.05% 트리플루오로아세트산 수용액=10:90(0분) 내지 100:0(5.0분) 내지 100:0(6.0분) 내지 10:90(7.0분)의 이동상 및 구배 조건을 사용했다. 분취계에는 화합물에 의해 적절히 변경한 구배 조건을 사용했다. 초임계 유체 액체 크로마토그래피(SFC)에 의한 광학 분할은 Waters SFC Prep15 System, SFC80q System 및 대응하는 키랄 칼럼을 사용해서 실시했다. 광학 순도 분석은 Waters SFC UPC2 및 대응하는 키랄 칼럼을 사용해서 실시했다. LC-Mass는 ESI(일렉트로 스프레이 이온화)를 사용한 질량 분석(MS-ESI)을 사용하고 있다.

[0263] ^{1}H-NMR 데이터 중, NMR 시그널의 패턴에서, s는 싱글렛, d는 더블렛, t는 트리플렛, q는 콰르텟, m은 멀티플렛, br은 브로드, J는 커플링 상수, Hz는 헤르츠, CDCl3은 중클로로포름, DMSO-D6은 중디메틸술폭시드, CD3OD는 중메탄올을 의미한다. ^{1}H-NMR 데이터 중, 수산기(OH), 아미노기(NH_2), 카르복실기(COOH)의 프로톤 등, 브로드밴드이기 때문에 확인을 할 수 없는 시그널에 대해서는, 데이터에 기재하지 않았다.

[0264] 후술하는 표 중의 MS-ESI 데이터 중, M은 분자량, $[M+H]^+$는 분자 이온 피크를 의미한다. 또한, 표 중의 A, B, C는, 각각 「UPLC [메소드 A]」, 「LCMS [메소드 B]」, 「LCMS [메소드 C]」를 의미한다. 또한, MS-ESI는 ESI를 사용한 질량 분석인 것을 의미한다.

[0265] 본 명세서 중의 「실온」은, 통상 1℃ 내지 30℃의 온도(일본 약전 규정), 바람직하게는 20℃±15℃(JIS Z 8703), 보다 바람직하게는 15 내지 25℃를 나타내는 것으로 한다. 본 실시예 중의 「실온」은 20℃를 나타내는 것으로 한다.

[0266] 실시예의 결정화에서는, 시판 중인 용매를 정제하지 않고 사용했다.

[0267] 분말 X선 회절 분석은, D8 Discover, GADDS CS(브루커사제)를 사용해서, Bragg-Brentano법(X-선 소스: 40kV, 40mA, 파장: 1.5418Å(옹스트롬)(CuKalpha), 카메라 길이: 250㎜, 온도: 실온, Phi 위치: 0도, 노출 시간: 2분, 세타1: 7도, 세타2: 7도)으로 측정했다.

[0268] FT-IR은 FT-720(HORIBA사제)사용하여, KBr법으로 측정했다. 현미경 사진은, MT4300L(메이지테크노사제)을 사용하여 측정했다.

[0269] 시차 주사 열량 분석(DSC)은, 시차 주사 열량계 DSC Q2000(TA instruments사제)을 사용하여, 승온 속도 매분 10℃에서 40℃ 내지 300℃의 범위를 측정했다. 열 중량 분석(TGA)은, 시차 주사 열량계 TGA Q50(TA instruments사제)을 사용하여, 승온 속도 매분 10℃에서 40℃ 내지 400℃의 범위를 측정했다.

[0270] 여기서, 외삽 융점 개시 온도란, 당해 화합물의 융점 피크의 상승 온도를 의미한다. 예를 들어, 도 8(I형 결정의 DSC 스펙트럼 데이터)에 있어서, 137.47℃가 융점 피크이며, 그의 상승 온도가 131.09℃, 즉 외삽 융점 개시 온도는 131℃로 결정했다.

[0271] 각 결정 형태의 외삽 융점 개시 온도는, 이하와 같은 값이 된다.

[0272] [표 A]

결정 형태	도	외삽 융점 개시 온도
Ⅰ형 결정	도８	１３１℃
ＩＩＩ형 결정	도１０	１２１℃
Ⅴ형 결정	도１１	１４９℃

[0273]

[0274] 안정성 시험은, 소형 환경 시험기(에스펙사제) SH-641을 사용하여, 시료 약 20㎎을 25℃/60%RH 및 40℃/75%RH, 1개월, 개방 혹은 밀폐 하 보존하고, 순도 및 결정형의 변화를 측정했다.

[0275] 순도 측정은, 장치: Waters ACQUITY UPLC H-Class(Waters사제) 칼럼: waters ACQUITY BEH C18(입자경 1.7㎛, 사이즈 2.1×50㎜)을 사용했다. 이동층에는 10mmol/L 탄산수소암모늄 완충액 pH9.0 및 아세토니트릴을 사용하여, 시료는 100㎍/mL의 THF(테트라히드로푸란):10mmol/L 탄산수소암모늄 완충액=20:80 용액을 제조하여 실시했다.

[0276] (실시예 1) 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아(실시예 1=화합물 (1))의 합성:

[0277] <공정 1> 5-메틸-2-페닐피리딘-3-아민(실시예 1-1)의 합성:

[0278] 시판 중인 2-클로로-5-메틸-3-피리딘아민(CAS 번호 34552-13-1)(1.0g), 페닐보로닉애시드(0.86g) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0.81g)을, 에탄올(15mL), 톨루엔(35mL) 및 2N 탄산칼륨 수용액(11mL)의 혼합 용매에 첨가하여, 질소 분위기 하에, 100℃에서 18시간 교반했다. 방랭 후, 얻어진 반응액에 아세트산에틸과 물을 첨가해서 분배하고, 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산나트륨으로 건조했다. 감압 하 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헵탄/아세트산에틸=70:30 내지 65:35 내지 60:40)로 정제하여, 표기 화합물(1.2g)을 무색 고체로서 얻었다.

[0279] <공정 2> 6-브로모-5-메틸-2-페닐피리딘-3-아민(실시예 1-2)의 합성:

[0280] (실시예 1) <공정 1>에서 얻어진 화합물(0.19g)의 N-메틸피롤리돈(2.0mL) 용액에 N-브로모숙신이미드(0.21g)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 얻어진 반응액에 물(2.0mL)을 첨가하고, tert-부틸메틸에테르로 2회 추출, 유기층을 물로 세정했다. 감압 하 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(고정상: 아미노-실리카겔, 이동상: 헵탄/아세트산에틸=90:10 내지 30:10)로 정제하여, 표기 화합물(0.20g)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0281] <공정 3> 5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-아민(실시예 1-3)의 합성:

[0282] (실시예 1) <공정 2>에서 얻어진 화합물(0.40g)의 1,2-디메톡시에탄(10mL)과 물(2.0mL)의 혼합 용액에, 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘(0.44 g), 탄산세슘(1.5g) 및 디클로로[1,1'비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로로메탄 부가물(0.12g)을 첨가하여 80℃에서 4시간 교반했다. 방랭 후, 얻어진 반응액에 물을 첨가했다. 불용물을 셀라이트 패드로 여과 분별하여 아세트산에틸로 세정하고, 여액으로부터 유기층을 분리하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하여 황산나트륨으로 건조했다. 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(고정상: 아미노-실리카겔, 이동상: 헵탄/아세트산에틸=100:0 내지 50:50)로 정제하여, 표기 화합물(0.31g)을 얻었다.

[0283] <공정 4> 2,2,2-트리클로로에틸(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)카르바메이트(실시예 1-4)의 합성:

[0284] (실시예 1) <공정 3>에서 얻어진 화합물(0.30g)의 1,2-디클로로에탄(100mL) 용액에 피리딘(0.22mL) 및 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트(0.36mL)를 실온에서 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 얻어진 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 황산나트륨으로 건조했다. 감압 하 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(고정상: 아미노-실리카겔, 이동상: 헵탄/아세트산에틸=2:1)로 정제하여, 표기 화합물(0.41g)을 백색 고체로서 얻었다.

[0285] <공정 5> 4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-올(실시예 1-5)의 합성:

[0286] 시판 중인 4,4-디메틸-3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온(CAS 번호 2979-69-3)(1.0g)의 메탄올(10mL) 용액에, 빙수냉 하에, 수소화붕소나트륨(0.24g)을 2회로 나누어서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 감압 하 메탄올을

제거하고, 얻어진 잔사에 1규정 수산화나트륨 수용액(30mL)과 아세트산에틸(40mL)을 첨가해서 분배했다. 유기층을 포화 식염수(25mL)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 농축함으로써 표기 화합물(1.0g)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[0287] <공정 6> 1,1-디메틸-1,2-디히드로나프탈렌(실시예 1-6)의 합성:

[0288] (실시예 1) <공정 5>에서 얻어진 화합물(1.0g)과 p-톨루엔술폰산 1수화물(0.05g)의 톨루엔(10mL) 용액을 90℃에서 1.5시간 교반했다. 실온에 방랭 후, 아세트산에틸(40mL)과 포화 탄산수소나트륨 수용액(30mL)을 첨가해서 분배했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 농축함으로써 표기 화합물(0.86g)을 황색 유상물로서 얻었다.

[0289] <공정 7> 3,3-디메틸-1a,2,3,7b-테트라히드로나프토[1,2-b]옥시렌(실시예 1-7)의 합성:

[0290] (실시예 1) <공정 6>에서 얻어진 화합물(30㎎)과 탄산수소나트륨(80㎎)의 아세톤(0.60mL) 현탁액에 퍼옥시1황산칼륨(0.15g) 수용액(0.60mL)을 빙냉하에서 첨가했다. 얻어진 반응액을 동온에서 1시간 교반 후, 실온에서 16시간 교반했다. 그 후, 반응액에 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서 분배했다. 유기층을 티오황산나트륨 수용액, 포화 식염수로 순차 세정하고, 황산나트륨으로 건조했다. 감압 하 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헵탄/아세트산에틸=100:0 내지 90:10)로 정제하여, 표기 화합물(24 ㎎)을 무색 유상물로서 얻었다.

[0291] <공정 8> rac-(1RS,2RS)-1-아미노-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-올(실시예 1-8)의 합성:

[0292] (실시예 1) <공정 7>에서 얻어진 화합물(30㎎)의 에탄올(0.070mL) 용액 중에, 25% 암모니아수(1.0mL)을 첨가했다. 얻어진 반응액을 봉관 중 90℃에서 1시간 교반했다. 방랭 후, 반응액에 물을 첨가해서 석출한 고체를 여과 취출하고, 감압 하에서 건조함으로써 표기 화합물(14㎎)을 얻었다.

[0293] <공정 9> (1R,2R)-1-아미노-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-올 (2S, 3S)-2,3-디히드로숙시네이트 1수화물(실시예 1-9)의 합성:

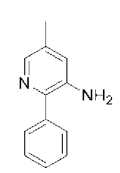
[0294] (실시예 1) <공정 8>에서 얻어진 화합물(3.4g)의 아세토니트릴(74mL)과 물(19mL)의 혼합 용액에, D-(-)-타르타르산(2.7g)을 실온에서 첨가했다. 얻어진 반응액을 100℃에서 5분간 교반하고, 실온까지 방랭 후, 동온에서 2시간 정치했다. 석출한 결정을 여과 취출하고, 미리 차게 한 아세토니트릴-물(4:1)의 혼합 용매로 결정을 세정하고, 감압 하 건조함으로써 생성물(2.0g)을 얻었다. 이 생성물에 아세토니트릴-물(4:1)(25mL)을 첨가해서 100℃에서 10분간 교반하고, 실온까지 방랭 후, 동온에서 1시간 정치하여 재결정을 행하였다. 석출한 결정을 여과 취출하고, 미리 차게 한 아세토니트릴-물(4:1)의 혼합 용매로 결정을 세정하고, 감압 하 건조함으로써 표기 화합물(1.4g)을 무색 고체로서 얻었다.

[0295] <공정 10> 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아(실시예 1=화합물 (1))의 합성:

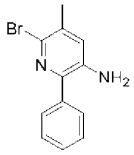
[0296] (실시예 1) <공정 4>에서 얻어진 화합물(0.10g)의 N-메틸피롤리돈(0.50mL) 용액에, (실시예 1) <공정 9>에서 얻어진 화합물(76㎎)과 트리에틸아민(0.093mL)을 첨가해서 40℃에서 18.5시간 교반했다. 얻어진 반응액에 물(3.0mL)을 첨가해서 석출한 침전을 여과 취출하여 수세했다. 여과 취출한 조생성물을 헵탄-이소프로판올(9:1)의 혼합 용매에 현탁하고 고화 분쇄한 후, 여과 취출하여 헵탄-이소프로판올(9:1)로 세정, 감압 건조함으로써 표기 화합물(82㎎)을 얻었다.

[0297] 상기 (실시예 1-1) 내지 (실시예 1-9)의 중간체 화합물 그리고 (실시예 1)의 최종 화합물의 구조를 이하에 나타낸다. (실시예 1)의 실시예 최종 화합물의 1H-NMR 데이터(표시 없음: 400㎒ NMR, *표시: 300㎒ NMR) 및 LC-Mass 데이터를 이하의 표(표 10, 표 11)에 나타낸다.

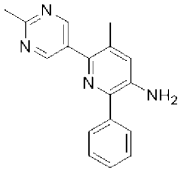
[0298] 또한, 실시예 1의 각 공정에서 합성한 중간체 화합물의 1H-NMR 데이터(표시 없음: 400㎒ NMR, *표시: 300㎒ NMR) 및 LC-Mass 데이터를 이하의 표 12, 표 13에 나타낸다.



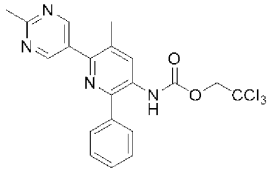
(실시예1－1)



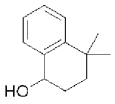
(실시예1－2)



(실시예1－3)



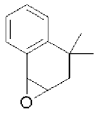
(실시예1－4)



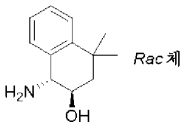
(실시예1－5)



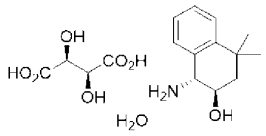
(실시예1－6)



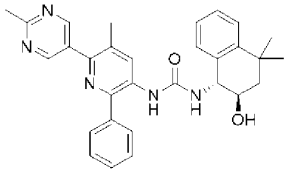
(실시예1－7)



(실시예1－8)



(실시예1－9)



(실시예1)

[0299]

[0300] (실시예 2) 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정:

[0301] (실시예 1)의 방법에 준해서 얻어진 화합물 (1)(15.0g)을 에탄올(105mL)과 물(45mL)의 혼합 용액에 현탁시켜서, 72℃에서 30분간 교반했다. 에탄올(28mL)과 물(12mL)을 추가해서 동온에서 40분간 교반하고, 완전히 용해시켰다. 동온에서 30분간 더 교반 후, 실온까지 방랭 후, 동온에서 15시간 교반했다. 석출한 결정을 여과 취출하고, 에탄올-물(1:4)의 혼합 용매 및 물로 결정을 세정하고, 감압 하 건조함으로써 생성물(12.7g)을 얻었다. 이 생성물에 에탄올-물(1:9)(127mL)을 첨가해서 74℃에서 40분간 교반하고, 실온까지 방랭했다. 석출한 결정을 여과 취출하고, 표기 화합물(11.9g)을 백색 고체로서 얻었다(화합물 (1)의 I형 결정).

[0302] 얻어진 화합물 (1)의 I형 결정의 분말 X선 회절의 측정 결과를 도 1에 도시하고, 해당 I형 결정의 특징적인 피크를 표 2에 나타낸다. 또한, 해당 I형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터를 도 2에 도시한다. 또한, 당해 I형 결정의 시차 주사 열량 측정(Differential Scanning Calorimetry, DSC) 및 열 중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis, TGA)의 스펙트럼 데이터를 도 8에 나타내고, 당해 I형 결정의 현미경 사진을 도 9에 나타낸다.

표 2

I형 결정의 분말 X선 해석의 데이터(특징적인 피크)

[0303]

2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)
9.2	72.5	18.4	51.7	24.6	68.9
11.2	100	21.3	53.4	25.7	63.1
12.9	58.1	23.5	88.5	–	–
18.0	54.6	24.0	56.2	–	–

[0304] (실시예 3) 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 III형 결정:

[0305] (실시예 1)의 방법에 준해서 얻어진 화합물 (1)(0.76g)을 메틸tert-부틸에테르(MTBE)(11.5mL)에 현탁시켜서, 실온에서 29시간 교반했다. 석출한 결정을 여과 취출하고, MTBE로 결정을 세정하고, 감압 하 건조함으로써 생성물(0.66g)을 얻었다. 이 생성물을 MTBE(9.5mL)에 현탁시켜서, 실온에서 98시간 교반했다. 석출한 결정을 여과 취출하고, 표기 화합물(0.57g)을 백색 고체로서 얻었다(화합물 (1)의 III형 결정).

[0306] 얻어진 화합물 (1)의 III형 결정의 분말 X선 회절의 측정 결과를 도 3에 도시하고, 해당 III형 결정의 특징적인

피크를 표 3에 나타낸다. 또한, 해당 III형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터를 도 4에 도시한다. 또한, 당해 III형 결정의 DSC 및 TGA의 스펙트럼 데이터를 도 10에 도시한다.

표 3

III형 결정의 분말 X선 해석의 데이터(특징적인 피크)

2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)
6.8	53.4	17.6	39.7	22.3	33.3
10.3	100	19.7	52.4	22.6	39.0
14.3	36.7	20.9	40.5	-	-
15.3	39.8	21.6	35.8	-	-

[0307]

[0308] (실시예 4) 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 V형 결정:

[0309] (실시예 2)에서 얻어진 (화합물 (1)) I형 결정(2.12g)을 아세톤(11mL)과 n-헵탄(11mL)의 혼합 용액에 현탁시켜서, 실온에서 1시간 교반했다. 이 현탁액에 n-헵탄(22mL)을 첨가하고, 여과 취출하고, 표기 화합물(1.90g)을 백색 고체로서 얻었다(화합물 (1)의 V형 결정).

[0310] 얻어진 화합물 (1)의 V형 결정의 분말 X선 회절의 측정 결과를 도 5에 도시하고, 해당 V형 결정형 결정의 특징적인 피크를 표 4에 나타낸다. 또한, 해당 V형 결정형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터를 도 6에 나타낸다. 또한, 당해 V형 결정의 DSC 및 TGA의 스펙트럼 데이터를 도 11에 도시하고, 당해 V형 결정의 현미경 사진을 도 12에 도시한다.

표 4

V형 결정의 분말 X선 해석의 데이터(특징적인 피크)

2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)
7.2	100	18.8	77.5	26.0	28.3
10.8	83.1	22.3	29.0	27.9	39.4
11.9	41.3	23.9	47.8	-	-
14.5	40.2	24.2	27.0	-	-

[0311]

[0312] (실시예 5) 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 VI형 결정:

[0313] (실시예 1)의 방법에 준해서 얻어진 화합물 (1)(3.94g)을 에탄올(28mL)과 물(12mL)의 혼합 용액에 현탁시켜서, 80℃에서 20분간 교반하고, 완전히 용해시켰다. 실온까지 방랭 후, 동온에서 17시간 교반했다. 석출한 결정을 여과 취출하고, 에탄올-물(7:3)의 혼합 용매로 결정을 세정하고, 감압 하 건조함으로써 표기 화합물(3.29g)을 백색 고체로서 얻었다(화합물 (1)의 VI형 결정).

[0314] 얻어진 화합물 (1)의 VI형 결정의 분말 X선 회절의 측정 결과를 도 7에 나타내고, 해당 VI형 결정형 결정의 특징적인 피크를 표 5에 나타낸다.

표 5

VI형 결정의 분말 X선 해석의 데이터(특징적인 피크)

2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)	2θ (°)	상대 강도 (%)
6.9	30.3	18.5	33.5	23.4	54.9
9.2	29.9	19.0	35.4	24.2	40.5
11.1	100	22.3	38.0	-	-
13.3	35.5	22.8	29.8	-	-

[0315]

[0316] (시험예 1) 평형 용해도 측정법(pH6.8 인산 완충액 중의 용해도 측정):

[0317] 상기 (실시예 2) 내지 (실시예 5)에서 얻어진, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정(실시예 2), III형 결정(실시예 3), V형 결정(실시예 4) 및 VI형 결정(실시예 5)의 각 평형 용해도(pH6.8 인산 완충액 중의 용해도)를, 하기 방법으로 측정했다.

[0318] <시험 방법>

[0319] (1) 인산 완충액(pH6.8)의 제조법:

[0320] 인산이수소칼륨을 2.7g 칭량하고, 물을 첨가해서 100mL 용액으로 하여, 0.2mol/L 인산이수소칼륨 수용액을 제조했다. 인산수소이나트륨 10수화물을 7.2g 칭량하고, 물을 첨가해서 100mL 용액으로 하여, 0.2mol/L 인산수소이나트륨 수용액을 제조했다. 0.2mol/L 인산이수소칼륨 수용액(14.8mL)과 인산수소이나트륨 수용액(10.0mL)을 물(173.6mL)로 희석해서 pH6.8의 인산 완충액을 제조했다.

[0321] (2) 측정 방법

[0322] 스크류관에 (실시예 2) 내지 (실시예 5)의 각 결정을 약 1mg씩 칭량하고, pH6.8 인산 완충액(1mL)을 첨가했다. 항온 진탕 배양기(M-BR-022UP)를 사용하여, 37℃, 1000rpm으로 24시간 인큐베이트했다. 인큐베이트 개시 후, 1, 2, 6, 24시간에 100μL씩 샘플링하고, 필터(밀리포어: 멀티스크린, MSSLBPC10)를 사용해서 원심 분리기(HITACHI, himac cF 9RX, 25℃, 1500rpm, 30초)에 의해 여과해서 불용물을 제거했다. 여액을 20μL 측량하여, 20체적% 테트라히드로푸란-80체적% 10mM 탄산수소암모늄 수용액(pH9.0)(180μL)으로 희석했다. 제조한 용액을 10μL 측량하여, 20체적% 테트라히드로푸란-80체적% 10mM 탄산수소암모늄 수용액(pH9.0)(190μL)으로 희석했다. 제조한 용액을, 하기 기재된 측정 조건 하에, 초고속 고분리 액체 크로마토그래피(UPLC)로 분석하고, 사전에 작성한 검량선을 바탕으로 용액 중의 화합물 농도를 산출했다. 각 실시예 화합물 모두 3회 측정하고, 3회의 측정값의 평균값과 표준 편차를 결과로서 표 6에 나타냈다.

표 6

[0323]

피검 화합물		용해도 (μg/mL)
실시예2의 화합물 (I형 결정)	평균	33.2
	표준 편차	3.0
실시예3의 화합물 (III형 결정)	평균	66.0
	표준 편차	2.2
실시예4의 화합물 (V형 결정)	평균	60.1
	표준 편차	6.2
실시예5의 화합물 (VI형 결정)	평균	41.1
	표준 편차	2.0

[0324] <UPLC 측정 조건>

[0325] 장치: ACQUITY UPLC H-Class(Waters사)

[0326] 검출기: PDA(200-500nm)

[0327] 칼럼: BEH C18 2.1×50mm

[0328] 측정 파장: 270nm

[0329] 칼럼 온도: 40℃

[0330] 주입량: 10μL

[0331] 이동상: 용매 A: 아세토니트릴, 용매 B: 10mM 탄산수소암모늄 수용액(pH9.0)

[0332] 구배:

[0333] 0분 A5%, B95%

[0334] 0.5분 A5%, B95%

[0335] 2.5분 A90%, B10%

[0336] 3.5분 A90%, B10%

[0337] 3.7분 A5%, B95%

[0338] 5분 A5%, B95%

[0339] 유속: 매분 0.7mL

[0340] (시험예 2) 보존 안정성 시험

[0341] 상기 (실시예 2) 내지 (실시예 5)에서 얻어진, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정(실시예 2), III형 결정(실시예 3), V형 결정(실시예 4) 및 VI형 결정(실시예 5)(각각 약 20㎎)을 유리병으로 넣고, 표 7에 기재된 각 조건 하에서 보존했다. 보존 기간 완료 후, 시료를 취출하고, 고속 액체 크로마토그래피로 순도 측정 및 실시예와 동일한 분말 X선 회절 분석으로 결정형의 확인을 행하였다. 결과를 표 7에 나타낸다.

표 7

보존 안전성

피검 화합물	보존 조건	화학 순도 (%)	보존 기간 완료 후의 결정형
실시예 2 의 화합물 (I형 결정)	시험 전	99.8	I형 결정
	25℃/60%RH、1개월、개방	99.8	I형 결정
	25℃/60%RH、1개월、밀폐	99.8	I형 결정
	40℃/75%RH、1개월、개방	99.8	I형 결정
	40℃/75%RH、1개월、밀폐	99.8	I형 결정
실시예 3 의 화합물 (III형 결정)	시험 전	100.0	III형 결정
	25℃/60%RH、1개월、개방	100.0	III형 결정
	25℃/60%RH、1개월、밀폐	100.0	III형 결정
	40℃/75%RH、1개월、개방	100.0	III형 결정
	40℃/75%RH、1개월、밀폐	100.0	III형 결정
실시예 4 의 화합물 (V형 결정)	시험 전	99.8	V형 결정
	25℃/60%RH、1개월、개방	99.8	V형 결정
	25℃/60%RH、1개월、밀폐	99.8	V형 결정
	40℃/75%RH、1개월、개방	99.8	V형 결정
	40℃/75%RH、1개월、밀폐	99.8	V형 결정
실시예 5 의 화합물 (VI형 결정)	시험 전	99.8	VI형 결정
	25℃/60%RH、1개월、개방	99.9	I형 결정
	25℃/60%RH、1개월、밀폐	99.9	VI형 결정
	40℃/75%RH、1개월、개방	99.9	I형 결정
	40℃/75%RH、1개월、밀폐	99.9	VI형 결정과 I형 결정의 혼합물

[0342]

[0343] (시험예 2)의 결과로부터, 본 발명의 I형 및 V형 결정은, 당해 시험 기간에 걸쳐 화학적·물리학적으로 안정한 것으로 나타났다. 또한, 당해 기간 중, I형 및 V형 결정에 흡습은 확인되지 않았다.

[0344] 따라서, 원약으로서 장기간에 걸쳐 그 품질이 규격 내에 유지되고, 당해 기간에 걸쳐, 의약품으로의 가공을 하기 쉬워, 의약품 제제에 사용 가능하다.

[0345] 또한, VI형 결정은 상기 (시험예 2)의 보존 중(개방계)에, I형 결정으로 전이하는 것이 확인되었다.

[0346] (시험예 3) 광안정성 시험

[0347] 상기 (실시예 2) 내지 (실시예 5)에서 얻어진, 1-((1R,2R)-2-히드록시-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-3-(5-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-2-페닐피리딘-3-일)우레아의 I형 결정(실시예 2), III형 결정(실시예 3), V형 결정(실시예 4) 및 VI형 결정(실시예 5)(각각, 약 20㎎)을 투명한 플라스틱 용기에 넣어 덮개를 덮고, 표 8에 기재된 ICH Q1B(신원약 및 신제제의 광안정성 시험 가이드 라인)에 준하는 광안정성 시험에 부쳤다(광안정성 시험의 샘플은, 가시광 및 UV-A광을 발하는 별개의 램프 하에 보존하고, 약 25℃에서, 총 폭로가 각각 120만럭스 시간 및 200와트 시간/㎡ 이상이 되도록 한다. 5일간의 시험을 0.5ICH, 10일간의 시험을 1ICH

라 표기한다). 또한, 마찬가지 시험에서 피검 화합물을 넣은 플라스틱 용기를 알루미늄 호일로 차광한 경우를 표 9로서 나타냈다. 시험 종료 후, 시료를 취출하여, 고속 액체 크로마토그래피로 순도 측정 및 실시예와 동일한 분말 X선 회절 분석으로 결정형의 확인을 행하였다. 결과를 표 8 및 표 9에 나타낸다.

표 8

광 안전성(노출)

피검 화합물	시험 조건	화학 순도 (%)	시험 종료 후의 결정형
실시예 2 의 화합물 (Ⅰ형 결정)	시험 전	99.8	Ⅰ형 결정
	0.5ICH	99.2	Ⅰ형 결정
	1ICH	98.9	Ⅰ형 결정
실시예 3 의 화합물 (ⅠⅠⅠ형 결정)	시험 전	100.0	ⅠⅠⅠ형 결정
	0.5ICH	100.0	ⅠⅠⅠ형 결정
	1ICH	100.0	ⅠⅠⅠ형 결정
실시예 4 의 화합물 (Ⅴ형 결정)	시험 전	99.9	Ⅴ형 결정
	0.5ICH	99.8	Ⅴ형 결정
	1ICH	99.8	Ⅴ형 결정
실시예 5 의 화합물 (ⅥⅠ형 결정)	시험 전	99.8	ⅥⅠ형 결정
	0.5ICH	99.7	Ⅰ형 결정
	1ICH	99.5	Ⅰ형 결정

[0348]

표 9

광 안정성(실드/차광 하)

피검 화합물	시험 조건	화학 순도 (%)	시험 종료 후의 결정형
실시예 2 의 화합물 (Ⅰ형 결정)	시험 전	99.8	Ⅰ형 결정
	0.5ICH	99.8	Ⅰ형 결정
	1ICH	99.8	Ⅰ형 결정
실시예 3 의 화합물 (ⅠⅠⅠ형 결정)	시험 전	100.0	ⅠⅠⅠ형 결정
	0.5ICH	100.0	ⅠⅠⅠ형 결정
	1ICH	100.0	ⅠⅠⅠ형 결정
실시예 4 의 화합물 (Ⅴ형 결정)	시험 전	99.9	Ⅴ형 결정
	0.5ICH	99.9	Ⅴ형 결정
	1ICH	99.9	Ⅴ형 결정
실시예 5 의 화합물 (ⅥⅠ형 결정)	시험 전	99.8	ⅥⅠ형 결정
	0.5ICH	99.9	Ⅰ형 결정
	1ICH	99.9	Ⅰ형 결정

[0349]

[0350] 상기 결과로부터, 본 발명의 Ⅰ형, ⅢⅠ형 결정 및 Ⅴ형 결정은 광에 대하여 안정한 것이 자명해졌다. 그러나, ⅥⅠ형 결정은, 광에 불안정해서, 상기 시험 중에 Ⅰ형 결정으로 전이하는 것이 확인되었다.

[0351] 상기 결과로부터, 본 발명의 결정은, (실시예 2) 내지 (실시예 5)에 나타낸 바와 같이 결정화도가 높고, (시험예 1)에 나타낸 바와 같이 용해도가 높고, (시험예 2)에 나타낸 바와 같이 보존 안정성이 높고, 또한 (시험예 3)에 나타낸 바와 같이 광안정성이 높으므로, 원약으로서 의약품 제조 시에 취급하기 쉬워, 의약 원약이나 의약 제제에 적합하다.

표 10

[0352]

실시예	NMR 데이터 (δ : ppm) <＊300MHz>
1	(CDCl3) δ : 8.88 (2H, s), 8.46 (1H, s), 7.66－7.62 (2H, m), 7.55－7.42 (3H, m), 7.35－7.17 (4H, m), 6.89 (1H, br s), 4.93 (1H, d, J = 8 Hz), 4.88－4.78 (1H, m), 3.96－3.86 (1H, m), 3.10 (1H, br s), 2.80 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.96 (1H, dd, J = 13, 4 Hz), 1.80 (1H, dd, J = 13, 13 Hz), 1.38 (3H, s), 1.29 (3H, s)

표 11

[0353]

실시예	MS－ESI (m／z) [M+H]+	유지 시간(분)	방법
1	494	1.09	A

＊：[M＋Na]+

표 12

실시예	NMR데이터 (δ : ppm) <*300MHz>
1-1	(CDCl3) δ : 7.97 (1H, s), 7.69-7.63 (2H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 6.87 (1H, s), 3.79 (2H, br s), 2.29 (3H, s)
1-2	*(CDCl3) δ : 7.67-7.61 (2H, m), 7.50-7.42 (2H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 1 Hz), 3.81 (2H, br s), 2.34 (3H, s)
1-3	*(CDCl3) δ : 8.96 (2H, s), 7.74-7.69 (2H, m), 7.53-7.46 (2H, m), 7.44-7.38 (1H, m), 7.02 (1H, s), 3.99 (2H, br s), 2.41 (3H, s), 1.64 (3H, s)
1-4	*(CDCl3) δ : 8.89 (2H, s), 8.41 (1H, br s), 7.67-7.61 (2H, m), 7.60-7.47 (3H, m), 7.06 (1H, br s), 4.86 (2H, s), 2.81 (3H, s), 2.50 (3H, s)
1-5	*(CDCl3) δ : 7.43 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.30-7.17 (2H, m), 4.82-4.69 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 1.74-1.54 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.26 (3H, s)
1-6	(CDCl3) δ : 7.30 (1H, d, J = 7 Hz), 7.22-7.12 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6.48-6.43 (1H, m), 5.97-5.91 (1H, m), 2.26 (2H, dd, J = 4, 2 Hz), 1.28 (6H, s)
1-7	*(CDCl3) δ : 7.45 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 7.40-7.31 (2H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 4 Hz), 3.77-3.73 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J = 15, 3 Hz), 1.86 (1H, dd, J = 15, 1 Hz), 1.37 (3H, s), 1.33 (3H, s)
1-8	(DMSO-D6) δ : 7.60 (1H, dd, J = 6, 3 Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 4.84 (1H, d, J = 4 Hz), 3.49-3.28 (1H, m), 1.88 (2H, br s), 1.77 (1H, dd, J = 13, 3 Hz), 1.62-1.54 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.22 (3H, s)
1-9	*(CD3OD) δ : 7.50-7.26 (4H, m), 4.40 (2H, s), 4.19 (1H, d, J = 9 Hz), 4.04-3.93 (1H, m), 2.01 (1H, dd, J = 13, 3 Hz), 1.82 (1H, dd, J = 13, 13 Hz), 1.39 (3H, s), 1.37 (3H, s)

[0354]

표 13

실시예	MS－ESI (m／z) [M+H]+	유지 시간 (분)	방법
1－1	185	0．58	A
1－2	263，265	1．02	A
1－3	277	0．66	A
1－4	451，453，455	1．12	A
1－5	159 (－OH)	1．04	A
1－6	159	1．25	A
1－8	214＊	0．70	A

[0355] ＊：[M＋Na]+

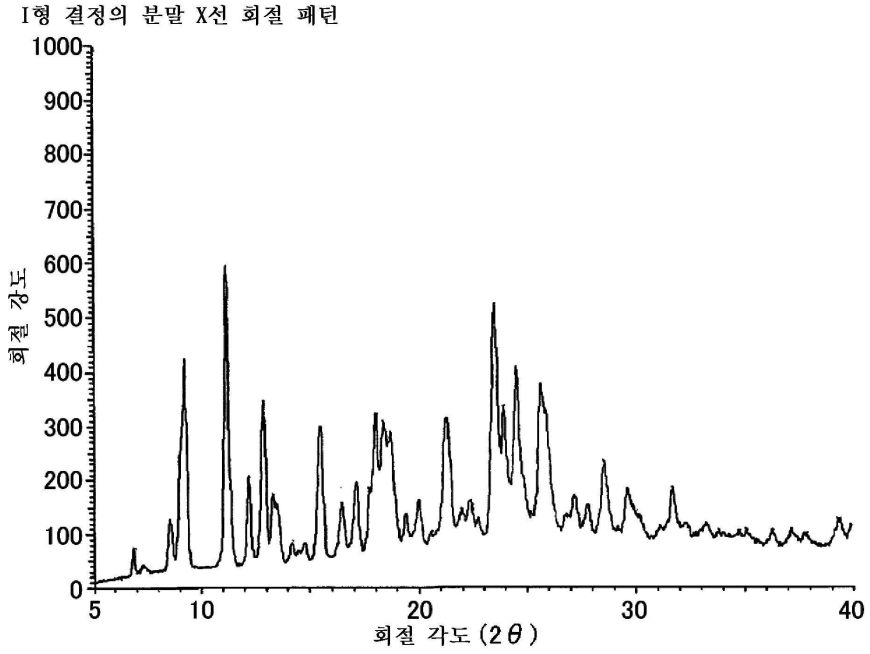
산업상 이용가능성

[0356] 본 발명의 결정은, 우수한 TrkA 저해 작용을 나타낸다고 이해할 수 있으므로, 동통 등의 질환의 임상 상 유용한 예방제 및/또는 치료제를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 결정은, 의약품 원약의 결정으로서 유용하다. 상기와 같은 화합물 (1)의 결정을 제공함으로써, 우수한 의약 조성물의 제공이 가능하게 되어 유용하다.

[0357] 이상, 본 발명의 구체적인 양태의 몇가지를 상세히 설명했지만, 당업자이면 나타낸 특정한 양태에는, 본 발명의 교시와 이점으로부터 실질적으로 일탈하지 않는 범위에서 다양한 수정과 변경을 이루는 것은 가능하다. 따라서, 그러한 수정 및 변경도, 모두 특허 청구 범위에서 청구되는 본 발명의 정신과 범위 내에 포함되는 것이다.

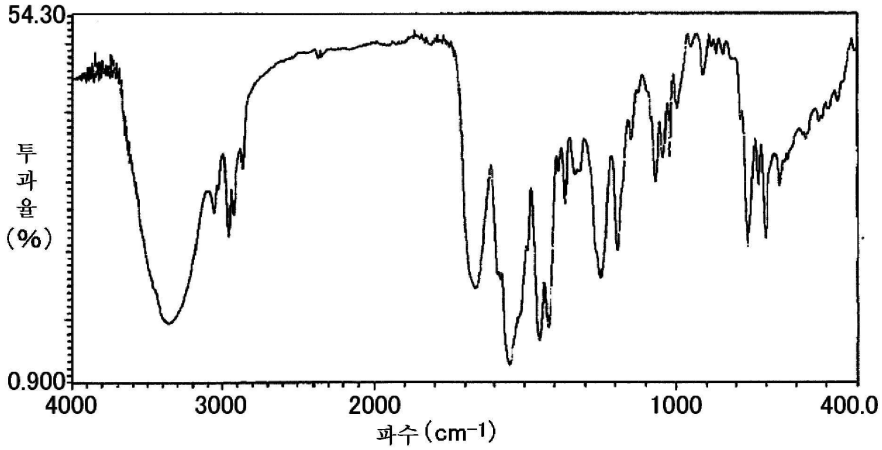
도면

도면1



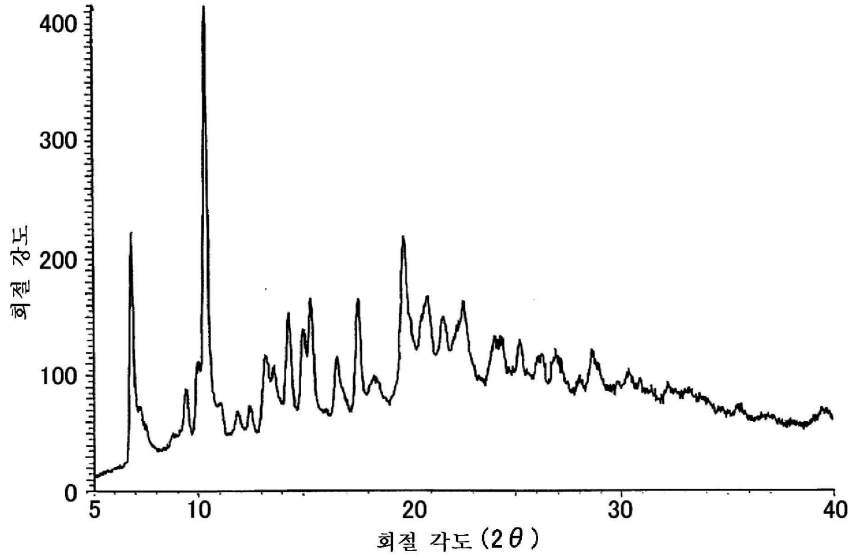
도면2

I형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터



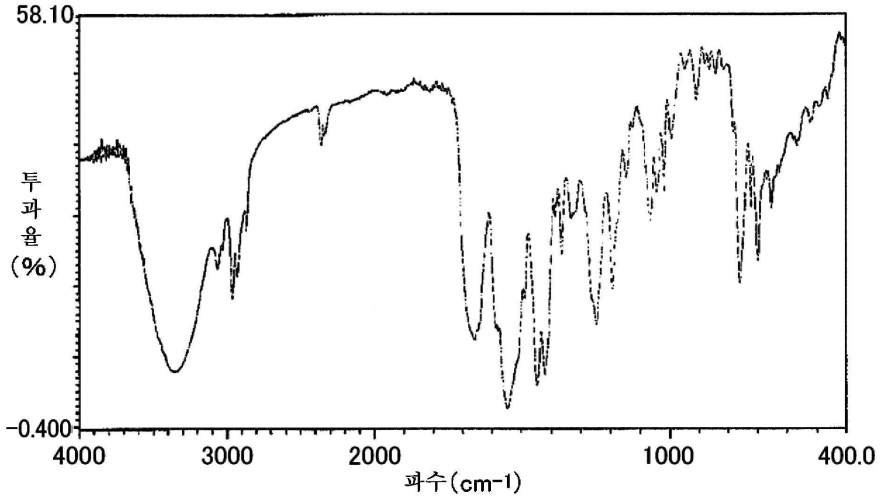
도면3

III형 결정의 분말 X선 회절 패턴



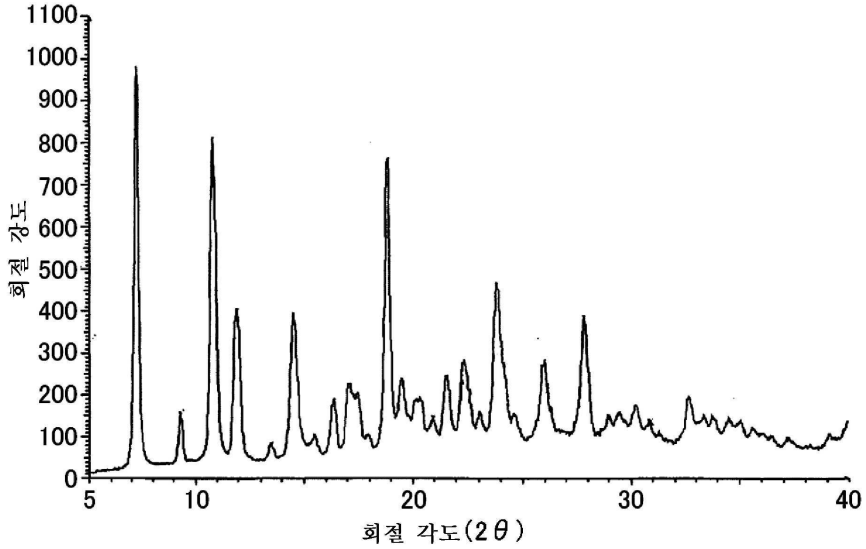
도면4

III형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터



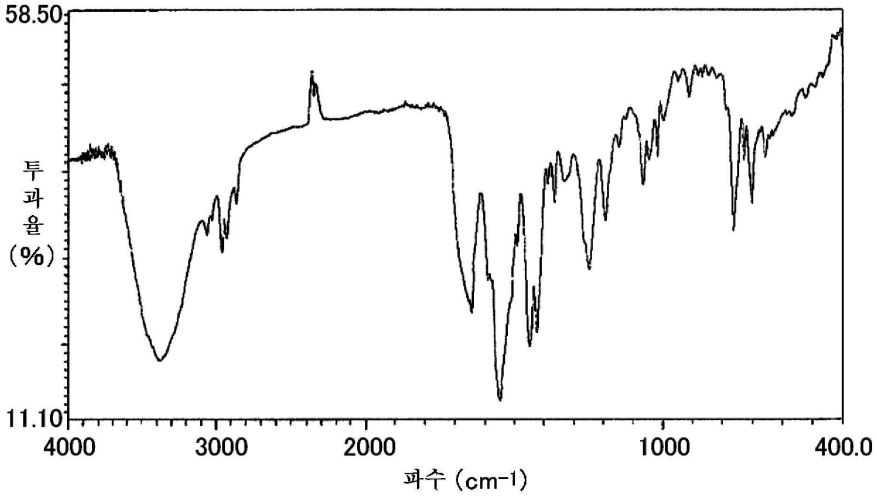
도면5

V형 결정의 분말 X선 회절 패턴



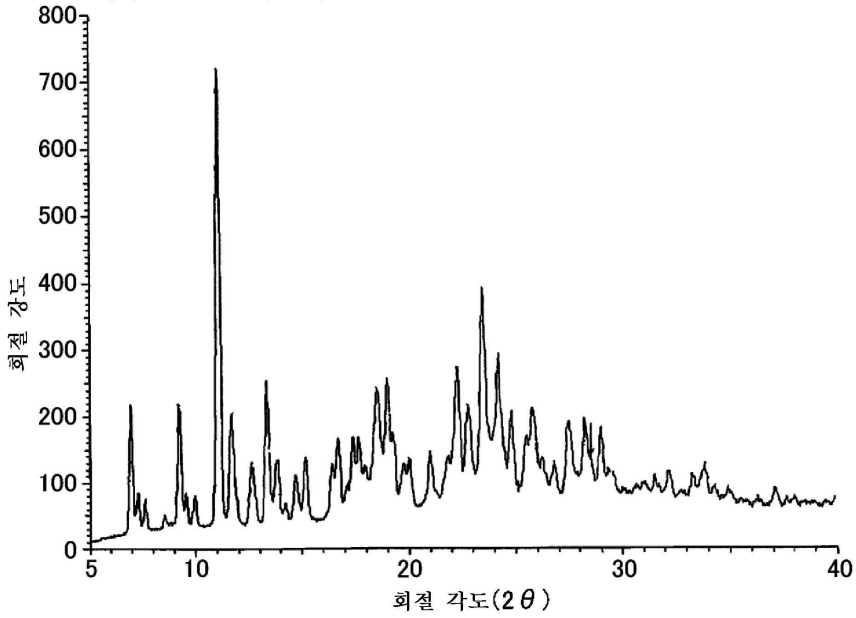
도면6

V형 결정의 FT-IR 스펙트럼 데이터

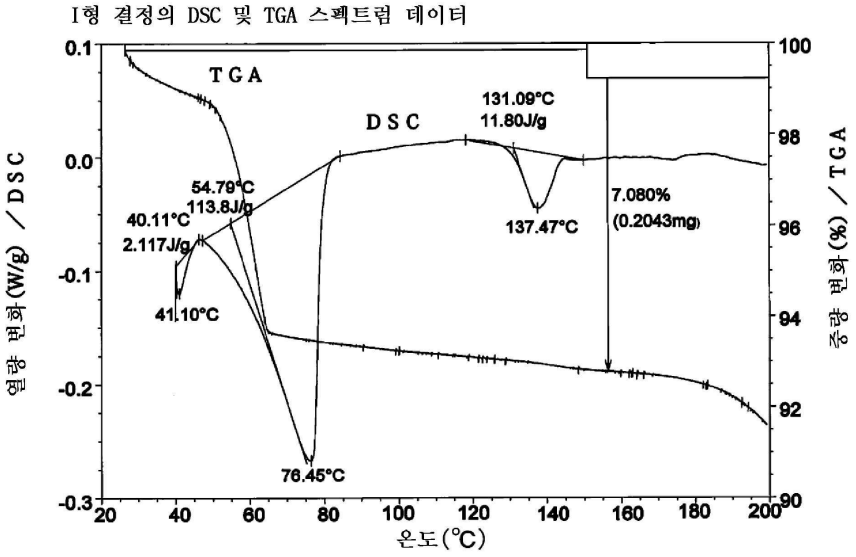


도면7

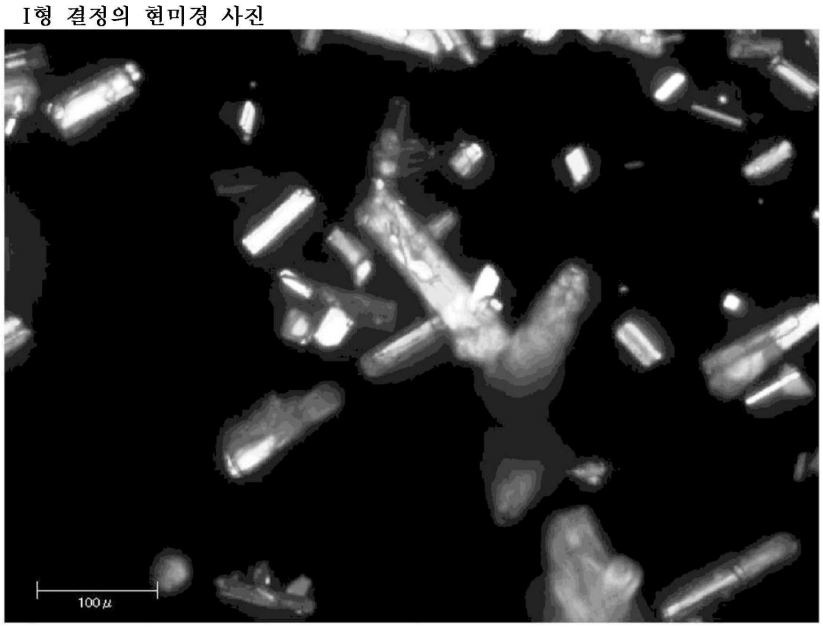
VI형 결정의 분말 X선 회절 패턴



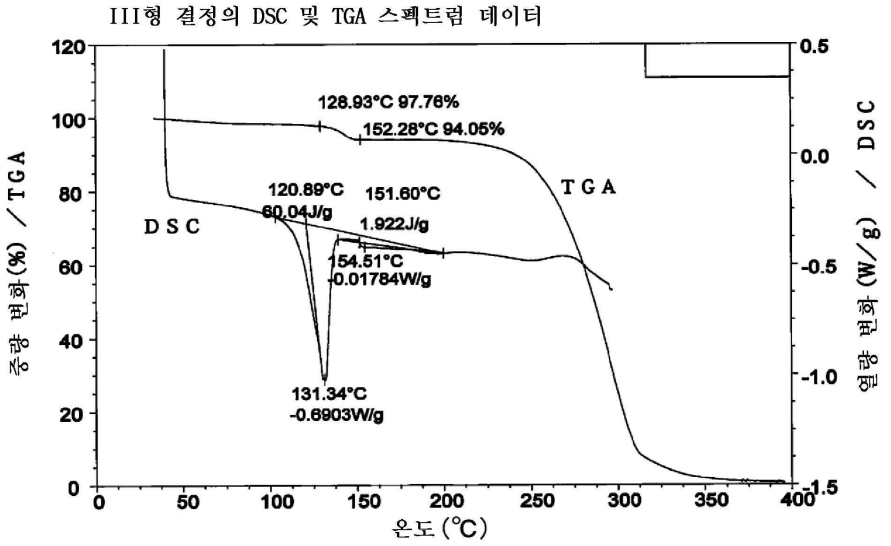
도면8


I형 결정의 DSC 및 TGA 스펙트럼 데이터
TGA
DSC
131.09°C
11.80J/g
54.79°C
113.8J/g
40.11°C
2.117J/g
137.47°C
7.080%
(0.2043mg)
41.10°C
76.45°C
열량 변화(W/g) / DSC
중량 변화(%) / TGA
온도(°C)
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
100
98
96
94
92
90
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200

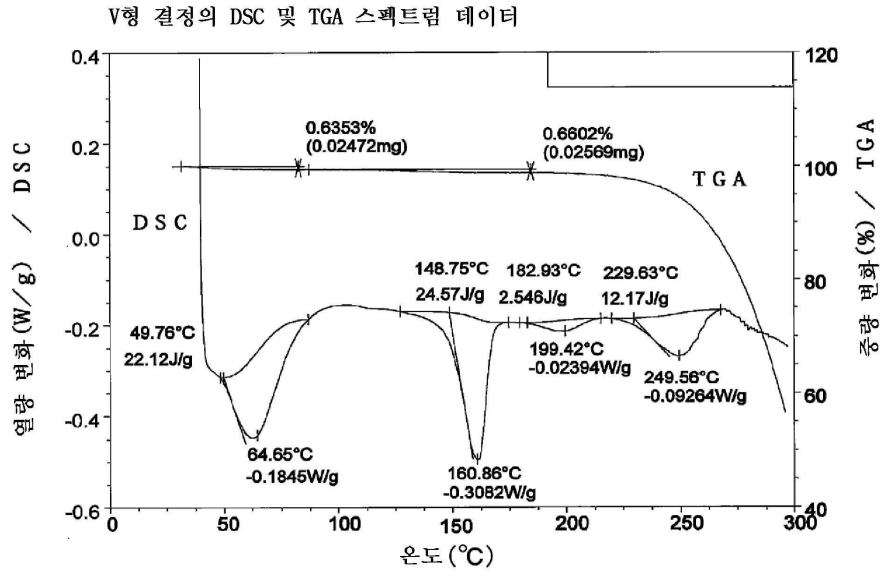
도면9


I형 결정의 현미경 사진
100 μ

도면10


III형 결정의 DSC 및 TGA 스펙트럼 데이터
128.93°C 97.76%
152.28°C 94.05%
TGA
120.89°C
60.04J/g
151.60°C
1.922J/g
DSC
154.51°C
-0.01784W/g
131.34°C
-0.6903W/g
증량 변화(%) / TGA
열량 변화 (W/g) / DSC
온도 (°C)

도면11


V형 결정의 DSC 및 TGA 스펙트럼 데이터
0.6353%
(0.02472mg)
0.6602%
(0.02569mg)
TGA
DSC
148.75°C
24.57J/g
182.93°C
2.546J/g
229.63°C
12.17J/g
49.76°C
22.12J/g
199.42°C
-0.02394W/g
249.56°C
-0.09264W/g
64.65°C
-0.1845W/g
160.86°C
-0.3082W/g
열량 변화 (W/g) / DSC
증량 변화(%) / TGA
온도 (°C)

도면12

V형 결정의 현미경 사진

