

(19)  
(12)

(KR)  
(A)

(51) 。 Int. Cl. 7  
A61K 31/44

(11)  
(43)

2002 - 0025217  
2002 04 03

(21) 10 - 2002 - 7001867  
(22) 2002 02 09  
      2002 02 09  
(86) PCT/US2000/22081  
(86) 2000 08 11

(87) WO 2001/10441  
(87) 2001 02 15

(71)

49131 3190

5

(72)

44244

8

11

78/14

11/9

32

(74)

(54)

v , , 2 가 , 2 가 3  
가 | . . . . .

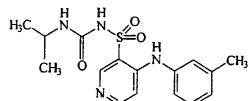
1

1999 8 11 가 60/148,305; 2000 2 17 가 60/183,12  
7; 2000 6 30 가 60/215,273

(torsemide)

가

가 1 - - 3 - [(4 - m - - 3 - )] ]  
 " " , USAN  
 DEMADEX<sup>R</sup>



30,633

[Acta Cryst. 1978, pp. 2659 - 2662]

P21/c

2

2가

[Acta Cryst., 1978, pp. 1304 - 1310]

(Dupont) 1

34,672

P2/n

4,822,807

II	2가	1987	12	30	4,822,
807	" )	1	X -		37 C.F.R. § 1.132 ("
II	2	x -			5,91
5,336	" '336	III"		III	
PCT	WO 00/20395	"	III"		

[Acta Crystallographica(1978) B34, 2659 - 2662]

11.615, c=16.877, P2/n

x -

(

a=20.446, b=

가

[Acta Crystallographica (1978) B34, 26

59 - 2662]

2	가	2	가	V	가
,			x -		.
	I	II			II
;	(b)	2	2	: (a)	
가	;	(c)	2	(a)	
e)	;	(d)	.	가	;
	2		(c)		(

2

2

2 가

2 가

2 가

2.5 % 가 가

2 가

2 가

2 가

2 가

2 가

2 가

: (a) 2 가 ; (b) 80 가 ; (c)

| : pH

V : (a) pH 가 .  
; (b) V ; (d) V .  
; (c) : V .  
5.9 ± 0.2, 8.4 ± 0.2, 12.0 ± 0.2, 12.5 ± 0.2, 13.30 ± 0.2, 16.0 ± 0.2, 17.7 ± 0.2, 19.9 ± 0.  
2 21.5 ± 0.2 22.7 ± 0.2 24.0 ± 0.2 24.7 ± 0.2 2 - x -

V  
 V  
 ; (b) ; (c) (b)  $\vdash$  : (a)  
 ; (d) (a)  
 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1700 cm<sup>-1</sup>  
 14 26 2 - x -

|| 가 ; (b) || ; (c) | : (a)

2 2 가

2 . 2 . 9.5  
10.5 pH가 . .

가

pH 2, pH 6, pH 2 ± 0.5, 7.5 ± 0.5, 6 ± 0.1 가

2 가 . . . . . 2 가 . . . . . 2 가 . . . . . 2 가 . . . . .  
가 . . . . . 9.5 . . . . . 10.5 pH 가 . . . . . pH . . . . .  
. . . . . , . . . . . , . . . . . , . . . . . , . . . . .  
가 . . . . . , . . . . . , . . . . . , . . . . . , . . . . .  
가 . . . . . , . . . . . , . . . . . , . . . . . , . . . . .

가

pH 2 가  
pH 6 pH 3 ± 0.5 pH 7.5 ± 0.5 6 ± 0.1  
2 가 2 가 2 가

2 가  
, 50 80  
가 . 80 가  
2 7 가

2 가 , 1 , 6.0 ± 0.2, 9.2 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 11.  
 3 ± 0.2, 12.0 ± 0.2, 15.8 ± 0.2, 18.4 ± 0.2, 19.7 ± 0.2, 20.4 ± 0.2, 22.6 ± 0.2, 23.5 ± 0.2, 25.5 ± 0.2, 27.  
 5 ± 0.2 2 - x - . 2 , 2  
 가 , 2 가 . 2 가  
 x - .

2 가 2 , 738, 762, 791, 821, 838, 900,  
 1078, 1108, 1150, 1260, 1276, 1321, 1606, 1639 cm<sup>-1</sup> ± 2 IR

2 가 ( 10 - 20 J/g) 165 (DSC) 3  
 120 - 130 . 2 가 2.5% 2 가  
 가 1% 2 가 2 가  
 5% 가 TGA( ) , 2 가  
 120 .

2 30,633 ( )

V

V pH V pH V pH V pH  
 . pH 10 ± 0.5 가 . pH 가 . pH 가  
 0.5 . V 30 . pH . pH 9 ± V

1 가 , V 가 , 가 ,  
 , V 10 , V

V 5.9 ± 0.2, 8.4 ± 0.2, 12.0 ± 0.2, 12.5 ± 0.2, 13.30 ± 0.2, 16.0 ± 0.2, 17.7 ± 0.2, 19.  
 9 ± 0.2, 21.5 ± 0.2, 22.7 ± 0.2, 24.0 ± 0.2, 24.7 ± 0.2 2 - x -

V 6 834, 846, 862, 1111, 1230, 1246, 1328, 1352, 1420, 1523, 1  
 583, 1614 cm<sup>-1</sup> ± 2 (IR)

, pH 가  
 . - 50 - 80 가  
 . 가 0.1 80  
 , pH 가  
 .  
 34,672 PCT WO 00/20395  
 가 가  
 .

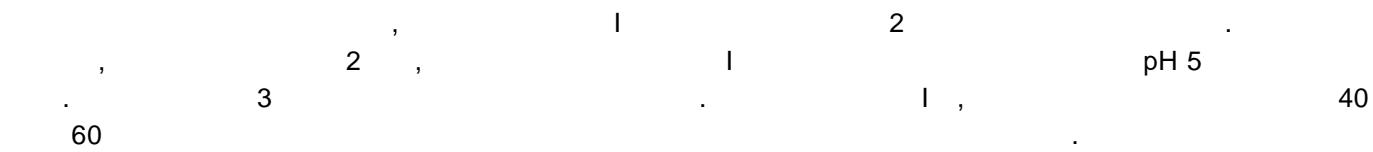
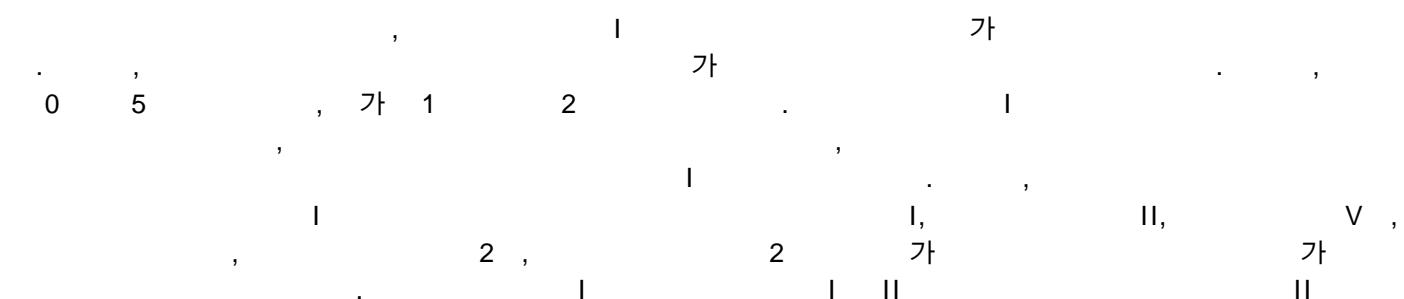
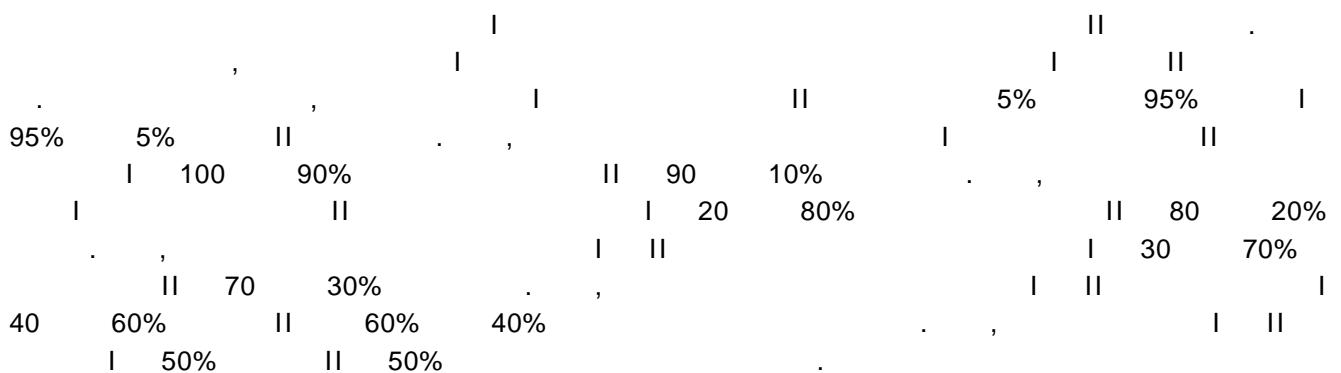
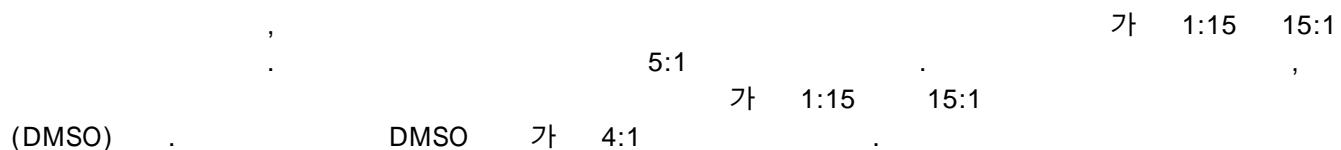
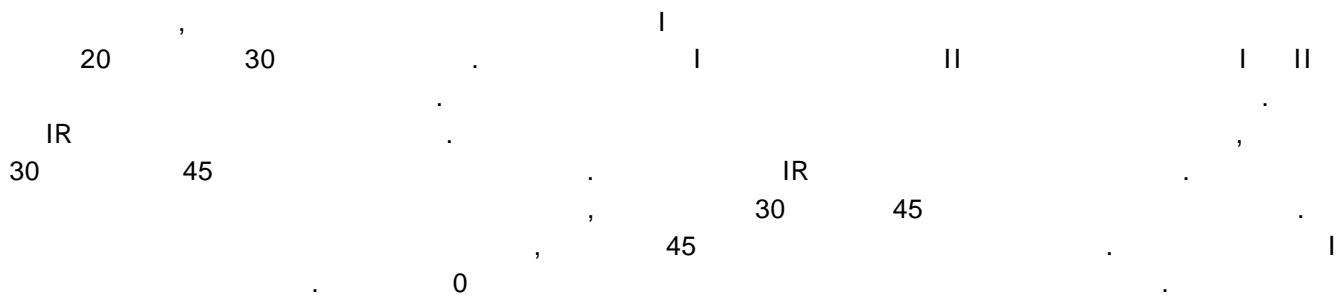
x - 7  
 , 14 26 2 -  
 IR 8 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267,  
 1489, 1516, 1585, 1644, 1694 cm<sup>-1</sup> ± 2  
 DSC 9

, 2 2 가  
 . , 50 80 가  
 2  
 80 7 가  
 .

| II  
 |  
 | II | II | I | II | I | II | I | II |  
 1 x - 2 x -

, | II |  
 | II |  
 II 60 70 가 . 15 30 , 65 ± 0.5 가  
 IR 40 60  
 1 mmHg 4 6  
 .

, | 가  
 .



, II  
 2 40 60 65  
 , | |  
 II DMF (DMF)  
 40 60 65  
 | |  
 I II  
 , V V pH 5 가 1  
 | |  
 II  
 , II  
 IR 3 40 60  
 , | |  
 80 40  
 60  
 , II  
 V ) 30,633( 12  
 34,672 /  
 ,  
 ,  
 (dragee), (sachet),  
 ,  
 2 200 mg , 5 100 mg

X - 2 ° X - , (Goniometer) 1050/70

DSC Mettler 821 Star e  
4 mg 10 / 30 250 40 ml/  
가 40 μℓ 가 가

FT - IR 1000  
(Nujol mull) 4 cm<sup>-1</sup> 16 (scan)

(TGA) TG30  
9 mg 10 / 25 - 200

1 2 가 X -

2 2 가 (IR)

3 2 가 (DCS)

4 2 가 TGA

5 V X -

6 V (IR)

7 X -

8 (IR)

9 (DCS)

1

2 가

pH 10 ± 0.1 H<sub>2</sub>O(32 ml)  
(20 ml)  
가 , (2 x 10 ml) (2 g) 2 N NaOH  
가 , 50%(v/v) 50 15 가 , pH 6 ± 0.1  
2 가

2

2 가

3

2 가

(50 mg) 가 , (15 mg) 가 . , 가

4

2 (150 mg) pH 5 H<sub>2</sub>O(75 ml)  
0.1 50

5

H<sub>2</sub>O(16 mL) (1 g) (24% v/v), pH 10 ± 0.1  
 , 가 . - 80 , 80 0.1

6

V

가 (32 ml) (2 g), pH 10 ± 0.2  
 가 , pH 9.2 ± 0.2  
 가 30 . , (2 x 10 ml) , 50  
 V

7

V

8

V

(32 ml)	(2 g)	(NH <sub>4</sub> OH), pH 10 ± 0.2	pH 9.2 ± 0.2
가 . , 30 15	, V	, (2 x 5 ml)	, 50
9			
1			
%	가 II, 5 g (2 x 6.5 ml)	100 ml 3 , 60 I 4.7 g(IR x -	: (5:1, 26 ml) , II (3 mm Hg) 6
10			
I			
I 20% , 가 2	가 II, 2 g , I 1.9 g(IR x -	250 ml 3 , 27 ± 2 , 50	: DMSO(4:1, 100 ml) , II (3 mm Hg) 6
11			
I			
2	가 II, 2 g , I 1.9 g(IR x -	250 ml 3 , , 50	(200 ml) , II (3 mm Hg) 6
12			
II			
pH 20% NaOH 66 ml	pH 5 L 3 pH 6.25 ± 0.2 6	(3000 L) ,	I (177 g) , pH 1:1 , (2 x 50 ml) II 가 93.25 , 165 g
50			
13			
II			
II	(50 mg) 0.1	H <sub>2</sub> O(15 mg) 50	80 7 II

14

V	I	II			
V (150 mg)	H <sub>2</sub> O(75 ml)	pH 1 0.1	1 50	II	I

가 ,  
 가 . ,  
 가 .

(57)

1.

2. :

- (a) ;  
 (b) ; (a)  
 ;  
 (c) 2 가 ;  
 (d) 2 (c) 가 ;  
 (e) 2 .

2.

1 , 가 , .

3.

2 , . 가 .

4.

2 , . 가 .

5.

1 , . 가 .

6.

1 , .

7.

1 ,

2 가

8.

2

9.

2

10.

2 가 :

(a)

:

(b)

(a)

:

(c)

2 가

가

:

(d)

2 가

:

(c)

가

(e)

2 가

11.

10 , 가 ,

12.

11 , 가 .

13.

12 , 가 2 가 .

14.

11 , 가 .

15.

14 , 가 2 가 .

16.

10 , 가

17.

10 , .

18.

10 , 2 가 가

19.

11 .

20.

12 .

21.

14 .

22.

2 가 .

23.

가 .

24.

2.5 % 가 .

25.

6.0  $\pm$  0.2, 9.2  $\pm$  0.2, 9.7  $\pm$  0.2, 11.3  $\pm$  0.2, 12.0  $\pm$  0.2, 15.8  $\pm$  0.2, 18.4  $\pm$  0.2, 19.7  $\pm$  0.2, 20.4  $\pm$  0.2, 2  
2.6  $\pm$  0.2, 23.5  $\pm$  0.2, 25.5  $\pm$  0.2 27.5  $\pm$  0.2 2 - x -  
2 가 .

26.

2 가 .

27.

2 가

28.

2 가

29.

2 가

30.

2 가

31.

2 가

32.

, 2 가 :

(a)

;

(b)

80 가 ;

(c)

2 가 .

33.

, 2 | : .

(a) pH 3 | ;

(b)

2 .

34.

V : .

(a)

;

(b)

pH ;

(c)

V ;

(d)

V .

35.

34 , (c) V 가  
pH .

36.

34 ,

37.

36 ,

38.

36 ,

39.

34 ,

40.

39 ,

41.

35 ,

42.

34 , (c) ,

43.

34 , (c) V

44.

34 ,

45.

5.9 ± 0.2, 8.4 ± 0.2, 12.0 ± 0.2, 12.5 ± 0.2, 13.30 ± 0.2, 16.0 ± 0.2, 17.7 ± 0.2, 19.9 ± 0.2, 21.5 ± 0.2,  
22.7 ± 0.2, 24.0 ± 0.2, 24.7 ± 0.2 2 - x -

46.

V

47.

V

48.

(a)

(b)

(a)

(c) (b)

(d)

49.

48 , (c) - 50 - 80

50.

48 , 가

51.

48

52.

833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1700 cm<sup>-1</sup> ± 2  
 IR 14 26 2 - x -

53.

54.

55.

가

(b)

I

56.

55

,

가

57.

56

,

가

58.

55

,

59.

58

,

40

60

가

60.

58

,

가 5:1

61.

55

,

62.

61

,

20

30

63.

61

,

가 4:1

64.

55

,

(a)

II

65.

55

,

(a)

I

II

66.

65  
5%

I 5% 95%

II 9%

67.

66 , | 10% 90% II 900%  
10%

68.

67 , | 50% II 50%

69.

55 | .

70.

| : .

(a) 가 ;

(b) ;

(c) | .

71.

70 , 0 5 가

72.

70 , (a) II .

73.

70 , (a) I II .

74.

73 , | 5% 95% II 95%  
5%

75.

74 , | 10% 90% II 90%  
10%

76.

75 , | 50% II 50%

77.

70 , (a)

V

78.

70 , (a)

79.

70 , (a)

2

가

80.

70 |

81.

|| : ;

(a)

(b)

(c)

82.

81 , ||

83.

| || : ;

(a)

(b)

84.

83 , pH가 5 .

85.

|| : ;

(a)

(b)

(c) || .

86.

85 , 가 가

87.

86 , 80 가

88.

1

(b) ;

(c) |

89.

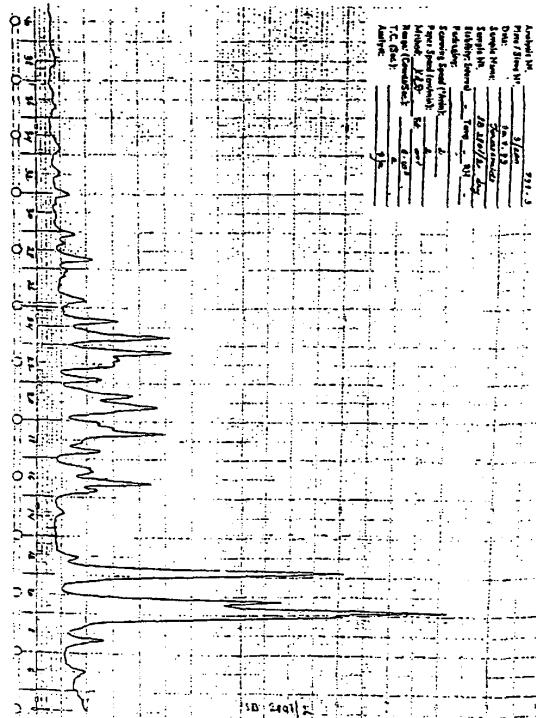
1

(b)               ||                           |  
                      ;                           ||

(c) |

1

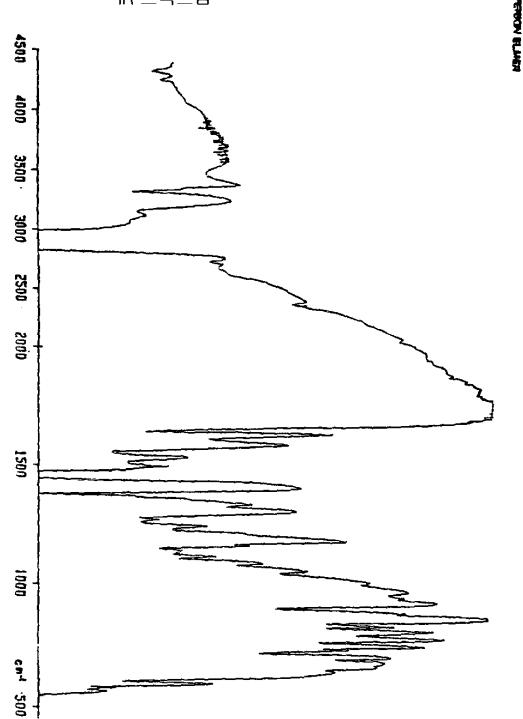
# 토르세미드 뒤풍 제2형 이소프로판올 첨가 생성물의 X-선 분말 회절 스펙트럼



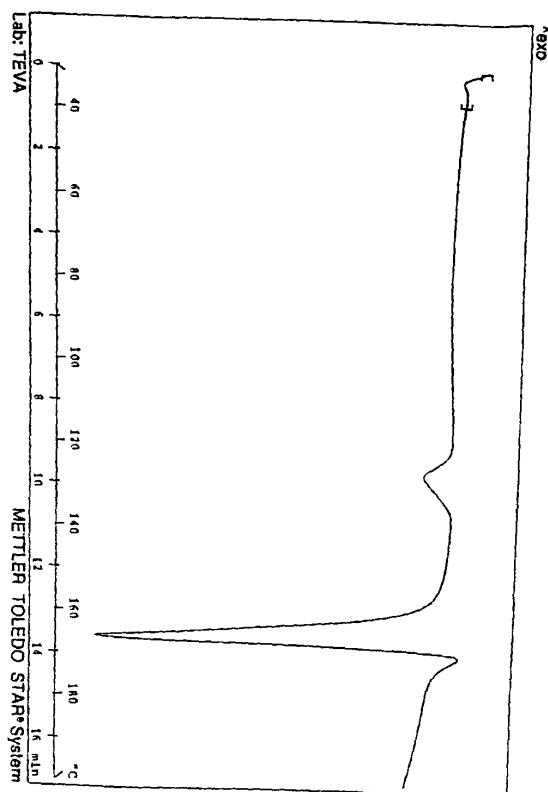
2

토르세미드 뒤풀 제2형 이소프로판을 첨가 생성물의

IR 스펙트럼

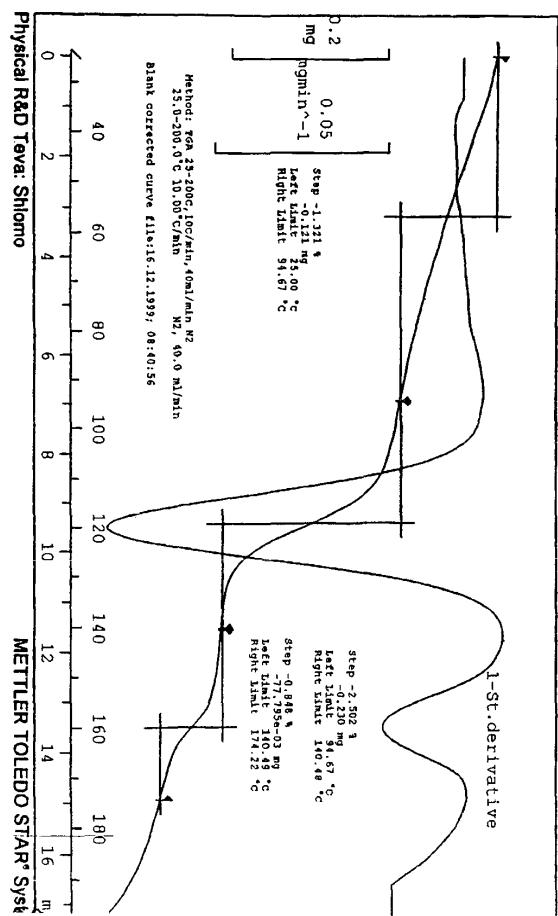


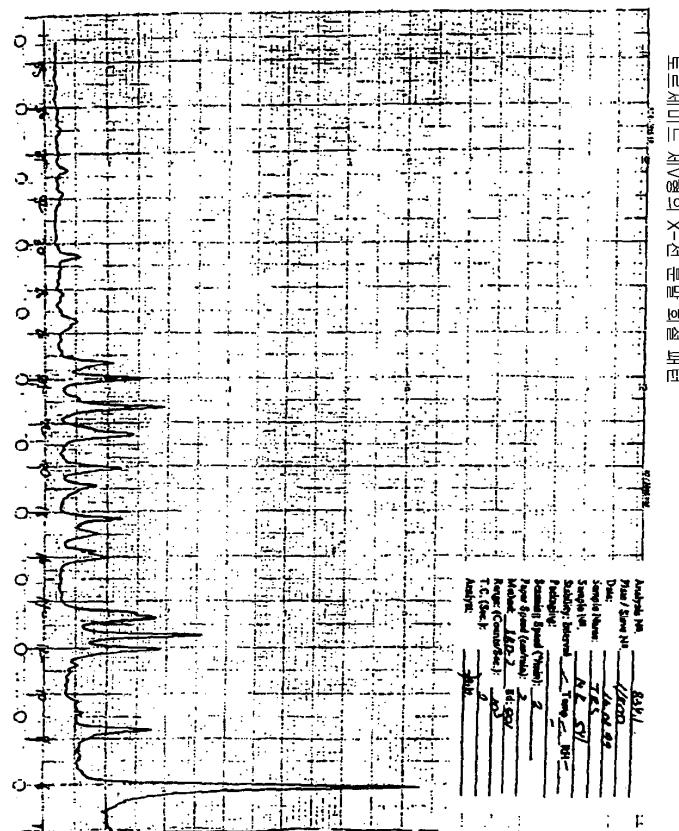
토르세미드 뒤풍 제2형 이소프로판올 혼가 생성물의 DSC 열 분석도

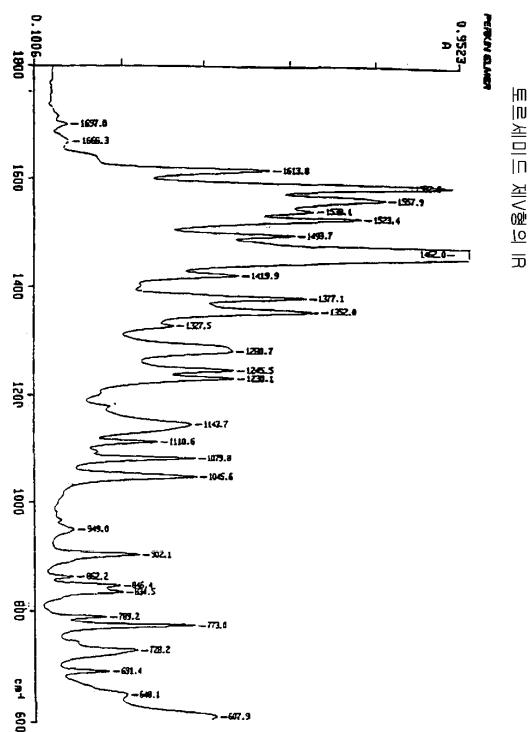


4

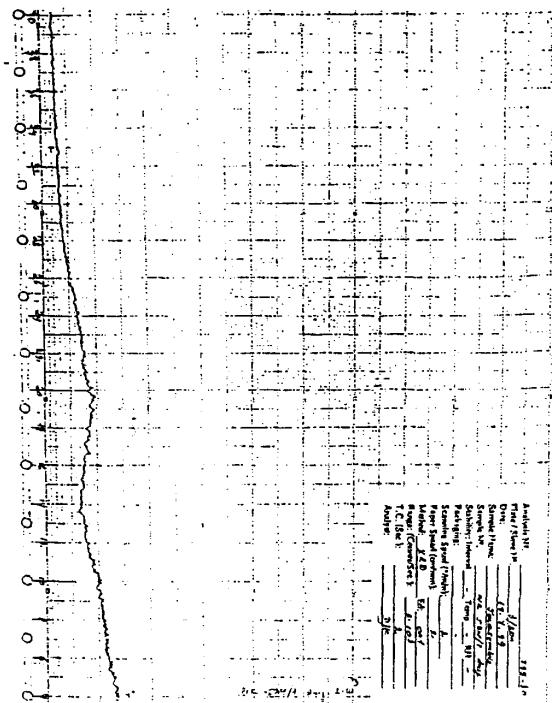
토르세미드 뒤풀 제2형 이소프로판을 챙가 생성물의 TGA



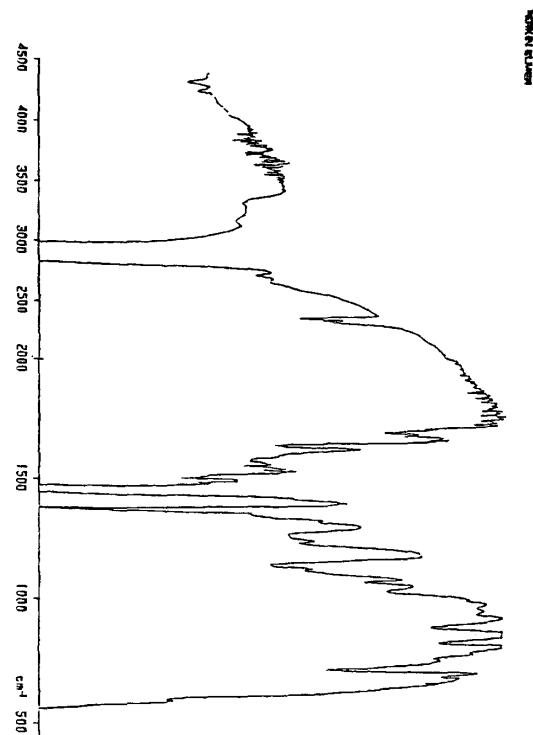




### 무정형 토르세미드의 X-선 분말 회절 패턴



무정형 토르세미드의 FTIR 스펙트럼



무정형 토르세미드의 DSC 열 분석도

