(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0130730
(43) 공개일자 2013년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/70 (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7014134
(22) 출원일자(국제) 2011년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/059895
(87) 국제공개번호 WO 2012/064807
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
61/412,011 2010년11월10일 미국(US)

(71) 출원인
세라벤스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이트웨이 불러바드 901
(72) 발명자
파더리 폴 알.
미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 미네소타 스트리트 921
탈라디 벤캣 알.
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 포스터 시티 블러바드 888 아파트먼트 이3
(74) 대리인
리앤목특허법인

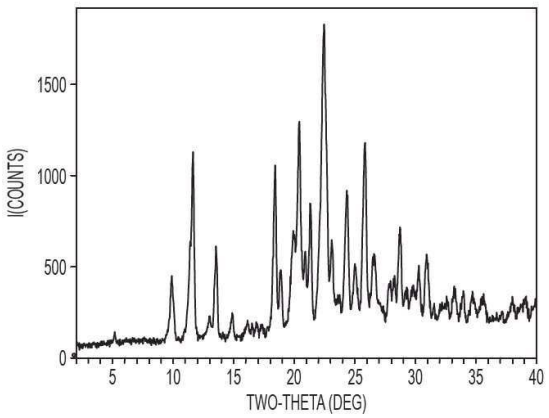
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **알콕시이미다졸-1-일메틸 비페닐 카복실산의 결정형**

(57) 요 약

본 발명은 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 염 형태를 제공한다. 또한 본 발명은 결정형 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 결정형 화합물을 제조하는 방법 및 중간체, 및 고혈압과 같은 질병을 치료하기 위해 결정형 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미에디실레이트 염으로서; (a) 상기 결정형 헤미에디실레이트 염은 9.74±0.20, 11.00±0.20, 12.89±0.20, 14.27±0.20, 15.54±0.20, 18.62±0.20, 및 23.78±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 형태 II; 및 9.89±0.20, 11.66±0.20, 13.55±0.20, 18.41±0.20, 20.42±0.20, 및 22.46±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 형태 I로부터 선택된 것인 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 형태 II는 17.81±0.20, 18.14±0.20, 21.44±0.20, 22.25±0.20, 23.15±0.20, 24.80±0.20, 25.28±0.20, 26.03±0.20, 26.58±0.20, 및 28.01±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 더 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 형태 II는 도 6에 도시된 패턴의 피크 위치와 실질적으로 동일한 피크 위치를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 형태 II는 약 182℃의 용융점을 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램(differential scanning calorimetry thermogram)을 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 형태 II는 도 7에 도시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 6

청구항 1의 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II를 제조하는 방법으로서,

a) 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산을 1,2-에탄디술폰산으로 처리하는 단계;

b) 용해를 완전하게 하기 위해, 선택적으로 가열, 교반 또는 초음파처리하는 단계; 및

c) 고체가 형성되게 하고 상기 고체를 단리시켜, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II를 수득하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 형태 I은 18.89±0.20, 19.91±0.20, 20.90±0.20, 21.33±0.20, 24.35±0.20, 25.85±0.20, 28.73±0.20, 및 30.92±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 더 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 형태 I은 도 1에 도시된 패턴의 피크 위치와 실질적으로 동일한 피크 위치를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 형태 I은 약 158℃의 용융점을 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결

정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 형태 I은 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결정형 헤미에디실레이트 염.

청구항 11

4.84±0.20, 9.41±0.20, 10.82±0.20, 17.39±0.20, 24.17±0.20, 및 24.65±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미나파디실레이트 염.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 14.05±0.20, 18.65±0.20, 19.55±0.20, 20.21±0.20, 21.44±0.20, 23.48±0.20, 25.69±0.20, 26.65±0.20, 28.79±0.20, 29.63±0.20, 및 30.52±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 헤미나파디실레이트 염.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 도 11에 도시된 패턴의 피크 위치와 실질적으로 동일한 피크 위치를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형 헤미나파디실레이트 염.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 약 181℃의 용융점을 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결정형 헤미나파디실레이트 염.

청구항 15

청구항 11에 있어서, 도 12에 도시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결정형 헤미나파디실레이트 염.

청구항 16

청구항 11의 결정형 헤미나파디실레이트 염을 제조하는 방법으로서,

a) 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산을 나프탈렌-1,5-디술폰산으로 처리하는 단계;

b) 용해를 완전하게 하기 위해, 선택적으로 가열, 교반 또는 초음파처리하는 단계; 및

c) 고체가 형성되게 하고 상기 고체를 단리시켜, 상기 헤미나파디실레이트 염을 수득하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

6.1±0.20, 11.0±0.20, 13.0±0.20, 14.4±0.20, 15.2±0.20, 16.5±0.20, 17.3±0.20, 18.4±0.20, 21.9±0.20, 23.9±0.20, 24.3±0.20, 24.5±0.20, 및 26.1±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 모노-옥살레이트 염.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 15.8±0.20, 18.1±0.20, 19.1±0.20, 20.3±0.20, 20.5±0.20, 22.3±0.20, 22.8±0.20, 24.9±0.20, 27.4±0.20, 27.8±0.20, 30.6±0.20, 31.4±0.20, 및 36.9±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 모노-옥살레이트 염

청구항 19

청구항 17에 있어서, 도 17에 도시된 패턴의 피크 위치와 실질적으로 동일한 피크 위치를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형 모노-옥살레이트 염.

청구항 20

청구항 17에 있어서, 약 115℃의 용융점을 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결정형 모노-옥살레이트 염.

청구항 21

청구항 17에 있어서, 상기 형태 II는 도 18에 도시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는 결정형 모노-옥살레이트 염.

청구항 22

청구항 17의 결정형 모노-옥살레이트 염을 제조하는 방법으로서,

a) 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산을 옥살산으로 처리하는 단계;

b) 용해를 완전하게 하기 위해, 선택적으로 가열, 교반 또는 초음파처리하는 단계; 및

c) 고체가 형성되게 하고 상기 고체를 단리시켜, 상기 모노-옥살레이트 염을 수득하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 23

약제학적으로 허용가능한 담체 및 청구항 1, 11, 또는 17의 결정형 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 이뇨제, β_1 아드레날린성 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신전환 효소 억제제, AT_1 수용체 길항제, 네프릴리신 억제제, 비스테로이드성 항염증제, 프로스타글란딘, 항지질제, 항당뇨제, 항혈전제, 레닌 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 엔도텔린 전환 효소 억제제, 알도스테론 길항제, 안지오텐신전환 효소/네프릴리신 억제제, 및 그의 조합으로부터 선택된 제2 치료제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 25

청구항 1, 11, 또는 17의 결정형 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((*S*)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산 정제 방법.

청구항 26

치료에서 사용하기 위한, 청구항 1, 11, 또는 17에 청구된 화합물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 고혈압 또는 심부전을 치료하기 위한 것인 화합물.

청구항 28

약제의 제조를 위한, 청구항 1, 11, 또는 17에 청구된 화합물의 용도.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 약제는 고혈압 또는 심부전의 치료를 위한 것인 용도.

명 세 서

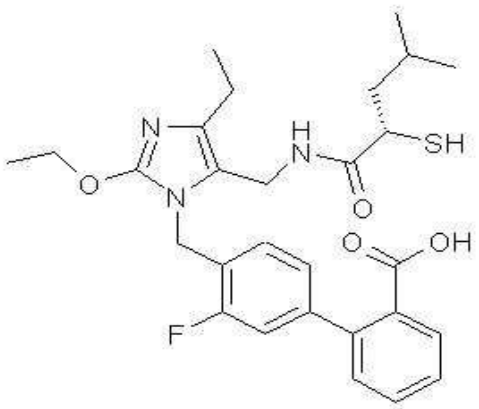
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 안지오텐신 II 타입 1 수용체 길항제 활성 및 네프릴리신(neprilysin)-억제 활성을 갖는, 알콕시이미다졸-1-일메틸 비페닐 카르복실산의 신규한 결정형에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 결정형 화합물을 포함하거나 또는 그러한 화합물로부터 제조된 약제학적 조성물, 상기 결정형 화합물을 제조하는 방법과 중간체 및 고혈압과 같은 질병을 치료하기 위해 그러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 2008년 4월 23일에 제출된, Allegretti 등에 공동-양도된(commonly-assigned) 미국 공개 제2008/0269305호 및 제2009/0023228호 모두는 AT_1 수용체 길항제 활성 및 네프릴리신(neprilysin, NEP) 효소 억제 활성을 갖는 신규한 화합물을 개시하며, 상기 출원의 개시는 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 특히, 화합물 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산은 이들 출원에 구체적으로 개시된다.

[0003] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[(*(S)*-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 화학적 구조는 식 I에 의해 나타내진다:



[0004] (I)

[0005] 장기 보관을 위한 화합물을 제조할 때 및 약제학적 조성물 및 제제를 제조할 때, 흡습성이지 않고 조해성이지 않은 결정형의 치료제를 갖는 것이 종종 바람직하다. 물질이 가공되게 하는, 예를 들면 상당한 분해 없이 미분되게 하는, 상대적으로 높은 용융점(즉, 약 100℃ 초과)을 갖는 결정형을 갖는 것이 또한 유리하다.

[0006] 식 I의 화합물의 결정형 자유염기 형태가 Chao 등에 의해 미국 특허 공개 제2010/0081697호에 보고되었으나, 본 발명의 결정형은 더 우수한 용해도 및 개선된 안정성을 포함한, 상이하고 특히 유용한 특성을 갖는다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 일 양태는 9.89±0.20, 11.66±0.20, 13.55±0.20, 18.41±0.20, 20.42±0.20, 및 22.46±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 형태 I로 지정된, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미에디실레이트 염에 관한 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 양태는 9.74±0.20, 11.00±0.20, 12.89±0.20, 14.27±0.20, 15.54±0.20, 18.62±0.20, 및 23.78±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 형태 II로 지정된, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미에디실레이트 염에 관한 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 양태는 4.84±0.20, 9.41±0.20, 10.82±0.20, 17.39±0.20, 24.17±0.20, 및 24.65±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미나파디실레이트 염(heminapadisylate salt)에 관한 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 양태는 6.1±0.20, 11.0±0.20, 13.0±0.20, 14.4±0.20, 15.2±0.20, 16.5±0.20, 17.3±0.20, 18.4±0.20, 21.9±0.20, 23.9±0.20, 24.3±0.20, 24.5±0.20, 및 26.1±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크

를 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 모노-옥살레이트 염에 관한 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양태는 식 I의 화합물의 결정형을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구체예에서, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형을 제조하는 방법은 a) 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산을 적절한 반대 이온으로 처리하는 단계; b) 용해를 완전하게 하기 위해(complete dissolution), 선택적으로 가열, 교반 또는 초음파처리(sonicating)하는 단계; 및 c) 고체가 형성되게 하고 상기 고체를 단리시켜, 결정형을 수득하는 단계를 포함한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태는 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산을 정제하는 방법에 관한 것이다. 일 구체예에서, 이 방법은 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 형성을 포함한다. 또한 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조된 산물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 결정형은 헤미에디실레이트 염 형태 I, 헤미에디실레이트 염 형태 II, 헤미나파디실레이트 염, 또는 모노-옥살레이트 염이다.

[0013] 본 발명의 일 양태는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 결정형은 헤미에디실레이트 염 형태 I, 헤미에디실레이트 염 형태 II, 헤미나파디실레이트 염, 또는 모노-옥살레이트 염이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는 하나 이상의 다른 치료제와 조합된 식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 (a) 약제학적으로 허용가능한 담체 및 치료적 유효량의 식 I의 화합물의 결정형; 및 (b) 이뇨제(diuretics), β_1 아드레날린성 수용체(adrenergic receptor) 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신전환 효소(angiotensin-converting enzyme) 억제제, AT_1 수용체 길항제, 네프릴리신 억제제, 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory agent), 프로스타글란딘, 항지질제(anti-lipid agent), 항당뇨제(anti-diabetic agent), 항혈전제(anti-thrombotic agent), 레닌 억제제, 엔도텔린(endothelin) 수용체 길항제, 엔도텔린 전환 효소 억제제, 알도스테론 길항제, 안지오텐신전환 효소/네프릴리신 억제제, 바소프레신(vasopressin) 수용체 길항제, 및 그의 조합으로부터 선택된 치료적 유효량의 작용제를 포함하고, 상기 결정형 및 작용제는 함께 또는 별도로 제제화되는 것인 조성물에 관한 것이다. 상기 작용제가 별도로 제제화되는 경우, 약제학적으로 허용가능한 담체가 포함될 수 있다. 특정 구체예에서, 결정형은 헤미에디실레이트 염 형태 I, 헤미에디실레이트 염 형태 II, 헤미나파디실레이트 염, 또는 모노-옥살레이트 염이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태는 치료적 유효량의 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈압 또는 심부전을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 결정형은 헤미에디실레이트 염 형태 I, 헤미에디실레이트 염 형태 II, 헤미나파디실레이트 염, 또는 모노-옥살레이트 염이다.

[0016] 또한 본 발명은 약제의 제조를 위한 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제의 제조, 특히 고혈압 또는 심부전의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 용도에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 결정형은 헤미에디실레이트 염 형태 I, 헤미에디실레이트 염 형태 II, 헤미나파디실레이트 염, 또는 모노-옥살레이트 염이다.

도면의 간단한 설명

[0017] 본 발명의 다양한 양태를 첨부된 도면을 참조하여 설명한다.

도 1은 식 I의 화합물의 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I의 분말 X-선 회절(powder x-ray diffraction, PXRD) 패턴을 보여준다. 또한 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 도 2의 시차 주사 열량 측정(differential scanning calorimetry, DSC) 서모그램, 도 3의 열 중량측정 분석(thermal gravimetric analysis, TGA) 트레이스, 및 도 4의 동적 수분 흡착(dynamic moisture sorption, DMS) 프로파일을 특징으로 한다. 도 5는 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I의 편광 현미경(polarized light microscopic, PLM) 이미지이다.

도 6은 식 I의 화합물의 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II의 PXRD 패턴을 보여준다. 또한 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 도 7의 DSC 서모그램, 도 8의 TGA 트레이스, 및 도 9의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. 도 10은 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II의 PLM 이미지이다.

도 11은 식 I의 화합물의 결정형 헤미나파디실레이트 염의 PXRD 패턴을 보여준다. 결정형 헤미나파디실레이트 염은 또한 도 12의 DSC 서모그램, 도 13의 TGA 트레이스, 및 도 14의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. 도 15는 결정형 헤미나파디실레이트 염의 PLM 이미지이다.

도 16은 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II, 결정형 헤미나파디실레이트 염, 및 이전에 기술된 결정형 자유염기 형태의 용해도 프로파일을 보여준다.

도 17은 식 I의 화합물의 결정형 모노-옥살레이트 염의 PXRD 패턴을 보여준다. 결정형 모노-옥살레이트 염은 또한 도 18의 DSC 서모그램, 도 19의 TGA 트레이스, 및 도 20의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. 도 21은 결정형 모노-옥살레이트 염의 PLM 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명은 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형을 제공한다. 활성제(즉, 식 I의 화합물)는 (*S*) 배열(configuration)을 갖는 하나의 키랄 중심을 함유한다. 그러나, 달리 표시되지 않는 한, 미량의 (*R*) 입체이성질체가 조성물 전체의 유용성이 이러한 이성질체의 존재에 의해 제거되지 않는다면 본 발명의 조성물에 존재할 수 있는 것으로 당해 기술분야에서 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 또한, 식 I의 화합물은 염기 모이어티(이미다졸)와 산성 모이어티(카르복실산)를 포함하기 때문에, 양쪽성 이온으로 존재할 수 있다.

[0019] 식 I의 화합물은 AT_1 수용체 길항제 활성 및 NEP 억제 활성을 갖는다. 식 I 화합물의 결정형은 동일한 활성을 가지므로, 고혈압 및 심부전과 같은 질병을 치료하는데 동일한 유용성을 가질 것으로 기대된다. 따라서, 다른 용도 중에서, 본 발명의 결정형은 고혈압 또는 심부전을 치료하는 약제학적 조성물을 제조하기에 유용하다.

[0020] 정의

[0021] 본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 공정을 기재하는 경우, 달리 표시되지 않는 한 하기의 용어는 하기 의미를 갖는다. 또한, 본 명세서에서 사용된, 단수 형태 "하나의(a, an)" 및 "그(the)"는, 사용되는 문맥이 명백히 다르게 지시하지 않는 한, 상응하는 복수 형태를 포함한다. 용어 "포함하는(comprising, including)", 및 "갖는(having)"은 포괄적인 것으로 의도되고, 기재된 요소들 외에 추가적인 요소들이 존재할 수 있다는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용된, 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 달리 표시되지 않으면, 모든 경우에 용어 "약(about)"에 의해 수식되는 것으로 이해된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 숫자는 본 발명에 의해 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사값(approximation)이다. 적어도, 및 본 발명의 범위에 대한 균등론의 적용을 제한하기 위한 시도는 아니나, 각 숫자는 적어도 기재된 유효 숫자를 고려하여 통상적인 올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다.

[0022] 본 명세서에서 사용된, 구 "식을 갖는(having the formula)" 또는 "구조를 갖는(having the structure)"은 한정하는 것으로 의도되지 않고, 용어 "포함하는(comprising)"이 통상적으로 사용되는 것과 동일한 방식으로 사용된다.

[0023] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤미(hemi)"는 결정형이 전형적으로 약 0.5 ± 0.15 몰 당량의 반대이온 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기(식 I의 화합물)을 함유하고; 일 구체예에서 약 0.5 몰 당량의 반대이온 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유함을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 헤미에디실레이트 형태(형태 I 및 형태 II)는 일반적으로 약 0.5 ± 0.15 몰 당량의 1,2-에탄디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유하고; 일 구체예에서 약 0.5 몰 당량의 1,2-에탄디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유한다. 유사하게, 헤미나파디실레이트 형태는 일반적으로 약 0.5 ± 0.15 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유하고; 일 구체예에서 약 0.5 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유한다.

[0024] 용어 "수화물(hydrate)"은 물의 분자가 결정 격자의 단위 셀(unit cell)에 포함된 결정 형태를 의미한다. 수화물은 하나 이상의 물 분자를 포함할 수 있으나, 물 분자의 수는 또한 1/2 또는 1/4와 같은 하나의 부분일 수 있다. 본 발명에서, 헤미나파디실레이트 형태는 약 0.55 ± 0.45 몰 당량의 물 및 약 0.5 ± 0.15 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 일반적으로 함유한다. 일 구체예에서, 헤미나파디실레이트

형태는 약 0.25 ± 0.15 몰 당량의 물 및 약 0.5 ± 0.15 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유하고; 다른 구체예에서, 헤미나파디실레이트 형태는 약 0.25 ± 0.15 몰 당량의 물 및 약 0.5 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유한다.

[0025] 본 명세서에서 사용된, 용어 "모노(mono)"는 결정형은 전형적으로 약 1.0 ± 0.15 몰 당량의 반대이온 당 약 1.0 몰당량의 자유염기(식 I의 화합물)를 함유하고; 일 구체예에서, 약 1.0 몰 당량의 반대이온 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유함을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서 결정형 모노-옥살레이트 염은 일반적으로 약 1.0 ± 0.15 몰 당량의 옥살산 당 약 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유하고, 일 구체예에서 약 1.0 몰 당량 옥살산 당 1.0 몰 당량의 자유염기를 함유한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 용어 "용융점(melting point)" 또는 "용융 흡열(melting endotherm)"은 고체-액체 상 변화(solid-to-liquid phase change)에 해당하는 열전이에 대해, 시차 주사 열량측정법에 의해 최대 흡열 열 흐름(endothermic heat flow)이 관찰되는 온도를 의미한다.

[0027] 용어 "약제학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)"은 본 발명에서 사용될 때, 생물학적으로나 또는 달리 허용될 수 없는 것이 아닌 물질을 의미한다. 예를 들면, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 허용될 수 없는 생물학적 효과를 야기하거나 조성물 중 다른 성분들과 허용될 수 없는 방식으로 상호작용하지 않으면서, 조성물에 포함되고 환자에게 투여될 수 있는 물질을 의미한다. 이와 같은 약제학적으로 허용가능한 물질들은 일반적으로 독성학적 및 제조 시험의 요구되는 기준을 충족시키고, 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 적합한 비활성 성분으로 확인된 물질들을 포함한다.

[0028] 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 경우 치료를 가져오기에 충분한 양, 즉, 바람직한 치료 효과를 수득하기 위하여 필요한 의약의 양을 의미한다. 예를 들면, 고혈압을 치료하기 위한 치료적 유효량은 예를 들면, 고혈압의 증상을 경감, 저해, 제거 또는 예방하거나 또는 고혈압의 근본 원인을 치료하는 데 필요한 화합물의 양이다. 일 구체예에서, 치료적 유효량은 혈압을 강하하는 데 필요한 양 또는 정상 혈압을 유지하는데 필요한 의약의 양이다. 한편, 용어 "유효량(effective amount)"은 반드시 치료적 결과일 필요는 없는, 바람직한 결과를 얻기에 충분한 양을 의미한다. 예를 들면, AT_1 수용체를 포함하는 시스템을 연구하는 경우, "유효량(effective amount)"은 상기 수용체에 길항작용(antagonize)하는데 필요한 양일 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 사용된, 용어 "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 포유동물(특히 사람)과 같은 환자에서 질병 또는 (고혈압과 같은) 의학적 상태의 치료를 의미하며, (a) 질병 또는 의학적 상태의 발생 예방, 즉 환자의 예방적 치료; (b) 환자에서 질병 또는 의학적 상태를 제거하거나 퇴행(regression)을 유발하는 것과 같은, 질병 또는 의학적 상태의 개선; (c) 환자에서 질병 또는 의학적 상태의 진행(development)을 둔화시키거나 저지하는 것과 같은, 질병 또는 의학적 상태의 억제; 또는 (d) 환자에서 질병 또는 의학적 상태의 증상을 완화시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 용어 "고혈압의 치료(treating hypertension)"는 고혈압이 발생하는 것을 예방하는 것, 고혈압을 개선하는 것, 고혈압을 억제하는 것, 및 고혈압의 증상을 완화(예를 들면, 혈압의 저하)시키는 것을 포함한다. 용어 "환자(patient)"는 치료 또는 질병 예방이 필요하거나, 또는 질병 예방이나 특정한 질병 또는 의학적 상태의 치료를 위하여 현재 치료받고 있는, 사람과 같은, 포유동물을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "환자"는 또한 본 발명의 화합물이 평가되는 시험 대상(test subject) 또는 분석(assay)에 사용되는 시험 대상, 예를 들어 동물 모델을 포함한다.

[0030] 본 명세서에서 사용된 모든 다른 용어는 그들이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 통상적인 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0031] 일반적 합성 과정

[0032] 본 발명의 결정형 화합물은 하기 및 실시예에서 기재된 바와 같이 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 합성될 수 있다. 이러한 결정형 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 여러 방법이 있다. 그러나, 결정형 함량(crystalline content) 및 결정의 습성(크기 및 형상)은 부분적으로 제조 방법 및 용매 조성에 기초하여 다양할 수 있음을 유념한다. 결정은 판상(plate), 블록(block), 및 침상(needle) 형태를 갖는 것으로 관찰되었다.

[0033] 특정한 공정 조건(즉, 결정화 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력, 등)이 주어지나, 달리 명시되지 않으면, 기타 공정 조건이 또한 이용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일부 경우에, 반응 또는 결정화는 실온에서 수행되었고, 실제 온도는 측정되지 않았다. 실온은 연구실 환경에서 주변 온도와 통상적으로 연관된 범위 내의 온도

를 의미하는 것으로 받아들여질 수 있고, 통상적으로 약 15℃ 내지 약 30℃의 범위 내에 있을 것으로 이해된다. 다른 경우에, 반응 또는 결정화는 실온에서 수행되었고 그 온도는 실제로 측정되고 기록되었다.

[0034] 일반적으로, 본 발명의 결정형은 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(본 명세서에서 "자유 염기(free base)"로서 지칭)을 적절한 반대이온, 즉, 1,2-에탄디술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 또는 옥살산으로 먼저 처리함으로써 제조된다.

[0035] 본 발명에서 사용된 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산은 실시예에 기재된 절차를 이용하거나, 또는 본 발명의 배경기술 부분에 기재된 공동-양도된 미국 출원에 기재된 절차를 이용하여 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및 시약으로부터 용이하게 제조될 수 있다.

[0036] 본 발명의 결정형 염을 제조하기 위해, 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산은 전형적으로 적절한 반대이온의 약 0.45 내지 약 1.2 몰 당량과 접촉된다. 일 구체예에서, 약 1.0 내지 약 1.2 몰 당량의 1,2-에탄디술폰산이 사용되고; 특정 구체예에서, 약 1.1 몰 당량의 1,2-에탄디술폰산이 사용된다. 다른 구체예에서, 약 1.0 내지 약 1.2 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산이 사용되고; 특정 구체예에서, 약 1.1 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산이 사용된다. 다른 구체예에서, 약 0.45 내지 약 0.65 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산이 사용되고; 특정 구체예에서, 약 0.55 몰 당량의 나프탈렌-1,5-디술폰산이 사용된다. 또 다른 구체예에서, 약 0.9 내지 약 1.1 몰 당량의 옥살산이 사용되고; 특정 구체예에서, 약 1.0 몰 당량의 옥살산이 사용된다. 본 발명의 방법에서 기술된 몰비(molar ratio)는 당해 기술분야에서 통상의 기술자에게 이용가능한 다양한 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들면, 이러한 몰비는 ^{1}H NMR에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 대안적으로, 원소 분석 및 HPLC 방법은 몰비를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0037] 일반적으로, 결정화는 적합한 비활성 희석제 또는 용매 시스템에서 수행되고, 그의 예는 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 및 이소부탄올), 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 메틸 *t*-부틸 에테르, 테트라히드로푸란 등, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않고, 선택적으로 물을 포함할 수 있다. 헤미에디실레이트 염 형태 I의 결정화는 알코올(예, 메탄올 또는 에탄올) 및 메틸 *t*-부틸 에테르를 사용하여 수행될 수 있다.

[0038] 일 구체예에서 헤미에디실레이트 염 형태 II의 결정화는 알코올(예, 에탄올) 및 메틸 *t*-부틸 에테르를 사용하여 수행될 수 있다. 다른 구체예에서 헤미에디실레이트 염 형태 II의 결정화는 알코올(예, 에탄올), 메틸 *t*-부틸 에테르, 물 및 에틸 아세테이트을 사용하여 수행될 수 있다. 또 다른 구체예에서 헤미에디실레이트 염 형태 II의 결정화는 알코올(예, 에탄올), 물 및 에틸 아세테이트를 사용하여 수행될 수 있다.

[0039] 헤미나파디실레이트 염의 결정화는 선택적으로 물을 포함한, 알코올(예, 에탄올) 및 에틸 아세테이트를 사용하여 수행될 수 있다.

[0040] 모노-옥살레이트 염의 결정화는 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 및 에틸 아세테이트를 사용하여 수행될 수 있다.

[0041] 일반적으로, 결정화는 상온에서 수행된다. 그러나, 용해를 돕기 위해 혼합물을 적절히 가열(gentlely heat)(예를 들면, ~30-80℃, 더욱 전형적으로 ~30-60℃), 교반, 또는 초음파 처리하는 것이 바람직할 수 있다. 그 후 혼합물을 고체가 형성되도록 방치하고, 결정형을 단리하여 수득한다. 일반적으로, 고체는 상온에서 형성될 것이다. 그러나, 상기 혼합물은 이 단계 동안 냉각, 예를 들면 ~20-30℃까지 냉각수 있다.

[0042] 적절한 양의 시간 후에, 결정이 관찰될 것이다. 결정이 관찰되면, 모액(mother liquid)의 부피를 감소시키고, 결정을 단리하고 건조시킬 수 있다. 반응 혼합물로부터 고체의 단리는 침전, 여과, 농축, 원심 분리, 진공 건조 등과 같은 통상적인 방법에 의해 달성될 수 있다. 고체는 또한 비활성 희석제로 세척될 수 있다. 일 구체예에서, 고체는 에탄올, 디옥산, 또는 에틸 아세테이트로 세척된다.

[0043] 초기 결정화 후, 그 이후 워크-업(work-up) 과정은 결정화를 촉진시키기 위한 시드 결정을 포함할 수 있다.

[0044] 결정형 특성

[0045] 무엇보다도, 식 I의 화합물의 결정형을 형성하는 것은 그 화합물 자체의 정제를 위해 유용하다는 것이 발견되었다. 예를 들면, 본 발명의 결정형은 98-99%의 범위에서 순도를 갖는다.

[0046] 분말 X-선 회절의 분야에서 잘 알려진 바와 같이, PXRD 패턴의 상대적 피크 높이는 시료 제조 및 장치 구조(instrument geometry)와 관련된 다수의 인자들에 의존적이나, 피크 위치는 실험 세부 조건에 비교적 둔감하다. PXRD 패턴 및 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 수득했고, 열중량측정 분석(thermogravimetric analysis: TGA) 및 동적 수분 흡착(dynamic moisture sorption: DMS) 평가(수분 흡착-탈착 프로파일로도 알려짐)를 실시예 9에 기재된 것과 같이 수행하였다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명의 결정형 화합물은 특정 피크 위치를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형 화합물은 DSC 서모그램에 의해 특성이 분석된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형 화합물은 TGA 트레이스에 의해 특성이 분석된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형 화합물은 편광 현미경(polarized light microscopic: PLM) 이미지에 의해 특성이 분석된다.

[0047] *에미에디실레이트 염 형태 I*

[0048] 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 도 1에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 피크 위치를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 이러한 피크들은 하기 열거된다. 약 15% 이상의 상대적 피크 높이(H%)를 갖는 피크만이 열거된다.

표 1

[0049]

2Θ	d (Å)	높이[1]	H%[2]	*
9.89	8.94	358	22.9	*
11.66	7.59	1013	64.7	*
13.55	6.53	495	31.6	*
18.41	4.82	898	57.3	*
18.89	4.69	302	19.3	
19.91	4.46	512	32.7	
20.42	4.35	1101	70.3	*
20.90	4.25	356	22.8	
21.33	4.16	508	32.4	
22.46	3.96	1566	100	*
24.35	3.65	637	40.7	
25.85	3.44	877	56	
28.73	3.10	372	23.8	
30.92	2.89	321	20.5	

[0050] [1] 기준선(base line)으로부터의 피크 높이

[0051] [2] 가장 높은 피크 대비 피크 높이 퍼센트

[0052] * 이 형태를 확인하기에 중요한 피크 표시

[0053] 따라서, 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 9.89±0.20, 11.66±0.20, 13.55±0.20, 18.41±0.20, 20.42±0.20, 및 22.46±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하고; 다른 구체예에서, 18.89±0.20, 19.91±0.20, 20.90±0.20, 21.33±0.20, 24.35±0.20, 25.85±0.20, 28.73±0.20, 및 30.92±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 더 특징으로 한다.

[0054] 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 도 2의 DSC 서모그램을 특징으로 한다. DSC 서모그램은 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I이 약 158℃에서 용융점을 갖고 158℃ 미만에서 유의한 열 분해를 갖지 않는 탁월한 열 안정성을 갖는다는 것을 보여준다. 복잡하지 않은(non-complex) 열 프로파일은 158℃에서 용융 흡열 이전에 바람직하지 않은, 흡열성(endothermic) 또는 발열성(exothermic) 피크를 보이지 않으며, 이는 이 결정형 고체가 무수 결정형일 가능성이 높다는 것을 시사한다.

[0055] 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 도 3의 TGA 프로파일을 특징으로 한다. TGA 트레이스는 약 125℃ 미만 온도에서 용매 및/또는 물의 소량 손실(약 1 wt%)을 보여주고, 이는 잔여 수분 또는 용매의 상실과 일치한다.

[0056] 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 도 4의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. DMS 프로파일은 이 형태가 허용가능한 수준의 흡습성을 갖는, 가역적 흡착/탈착 프로파일을 가짐을 보여준다. 이 결정형은 5% RH 내지 90% RH까지의 넓은 습도 범위에 노출되는 경우, 작은 중량 증가(약 0.38%), 70% RH까지 노출되는 경우 약 0.26% 미만의 중량 증가를 갖는다. 이는 결정형 헤미에디실레이트 형태 I이 주위 조건(ambient condition)에서 오직 흡습성의 최소 위험을 가짐을 시사한다.

[0057] 다른 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I은 도 1의 PLM 이미지를 특징으로 한다.

[0058] *헤미에디실레이트 형태 II*

[0059] 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 도 6에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 피크 위치를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 이러한 피크는 하기 열거된다. 약 15% 이상의 상대 피크 높이(H%)를 갖는 피크만이 열거된다.

표 2

[0060]

2Θ	d (Å)	높이[1]	H%[2]	*
9.74	9.07	688	46.3	*
11.00	8.04	519	34.9	*
12.89	6.86	684	46	*
14.27	6.20	289	19.4	*
15.54	5.70	684	46.1	*
17.81	4.98	525	35.5	
18.14	4.89	710	47.8	
18.62	4.76	1276	85.9	*
21.44	4.14	582	39.2	
22.25	3.99	535	36	
23.15	3.84	608	41	
23.78	3.74	1485	100	*
24.80	3.59	400	26.9	
25.28	3.52	374	25.2	
26.03	3.42	413	27.8	
26.58	3.35	535	36	
28.01	3.18	371	25	

[0061] [1] 기준선(base line)으로부터의 피크 높이

[0062] [2] 가장 높은 피크 대비 피크 높이 퍼센트

[0063] * 이 형태를 확인하기에 중요한 피크 표시

[0064] 따라서, 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 9.74±0.20, 11.00±0.20, 12.89±0.20, 14.27±0.20, 15.54±0.20, 18.62±0.20, 및 23.78±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하고; 다른 구체예에서, 17.81±0.20, 18.14±0.20, 21.44±0.20, 22.25±0.20, 23.15±0.20, 24.80±0.20, 25.28±0.20, 26.03±0.20, 26.58±0.20, 및 28.01±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 더 특징으로 한다.

[0065] 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 도 7의 DSC 서모그램을 특징으로 한다. DSC 서모그램은 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II가 약 182℃에서 용융점을 갖고 182℃ 미만에서 유의한 열 분해를 갖지 않는 탁월한 열 안정성을 갖는다는 것을 보여준다. 복잡하지 않은 열 프로파일은 182℃에서 용융 흡열 이전에 바람직하지 않은, 흡열성 또는 발열성 피크를 보이지 않으며, 이는 이 결정형 고체가 무수 결정형일 가능성이 높다는 것을 시사한다.

[0066] 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 도 8의 TGA 프로파일을 특징으로 한다. TGA 트레이스는 약 180℃ 미만 온도에서 용매 및/또는 물의 손실을 보이지 않으며, 이는 무수 물질의 상 순도(phase purity)를 나타낸다.

[0067] 일 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 도 9의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. 이 DMS 프로파일

은 이 형태가 허용가능한 수준의 흡습성을 갖는, 가역적 흡착/탈착(sorption/desorption) 프로파일을 가짐을 보여준다. 이 결정형은 5% RH 내지 90% RH까지의 넓은 습도 범위에 노출되는 경우, 유의하지 않은 증량 증가(약 0.16%), 70% RH까지 노출되는 경우 약 0.10% 미만 중량 증가를 갖는다. 이는 결정형 헤미에디실레이트 형태 Ⅱ가 주위 조건에서 오직 최소 위험의 흡습성을 가짐을 시사한다.

[0068] 다른 구체예에서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 도 10의 PLM 이미지를 특징으로 한다.

[0069] 헤미나파디실레이트 *염*

[0070] 결정형 헤미나파디실레이트 염은 도 11에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 피크 위치를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 이러한 피크는 하기 열거된다. 약 15% 이상의 상대 피크 높이(H%)를 갖는 피크만이 열거된다.

표 3

[0071]

2Θ	d (Å)	높이[1]	H%[2]	*
4.84	18.25	612	18.7	*
9.41	9.39	3273	100	*
10.82	8.17	1919	58.6	*
14.05	6.30	565	17.3	
17.39	5.10	1623	49.6	*
18.65	4.75	986	30.1	
19.55	4.54	1168	35.7	
20.21	4.39	1270	38.8	
21.44	4.14	563	17.2	
23.48	3.79	517	15.8	
24.17	3.68	1581	48.3	*
24.65	3.61	1826	55.8	*
25.69	3.46	908	27.7	
26.65	3.34	564	17.2	
28.79	3.10	1096	33.5	
29.63	3.01	785	24	
30.52	2.93	502	15.3	

[0072] [1] 기준선으로부터의 피크 높이

[0073] [2] 가장 높은 피크 대비 피크 높이 퍼센트

[0074] * 이 형태를 확인하기에 중요한 피크 표시

[0075] 따라서, 일 구체예에서, 결정형 헤미나파디실레이트 염은 4.84±0.20, 9.41±0.20, 10.82±0.20, 17.39±0.20, 24.17±0.20, 및 24.65±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하고; 다른 구체예에서, 14.05±0.20, 18.65±0.20, 19.55±0.20, 20.21±0.20, 21.44±0.20, 23.48±0.20, 25.69±0.20, 26.65±0.20, 28.79±0.20, 29.63±0.20, 및 30.52±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 더 특징으로 한다.

[0076] 일 구체예에서, 결정형 헤미나파디실레이트 염은 도 12의 DSC 서모그램을 특징으로 한다. DSC 서모그램은 결정형 헤미나파디실레이트 형태가 약 181℃에서 용융점을 갖고 181℃ 미만에서 유의한 열 분해를 갖지 않는 탁월한 열 안정성을 갖는다는 것을 보여준다. 열 프로파일은 100℃ 미만에서 좁은 흡열 피크(shallow endothermic peak)를 보이는 것으로 여겨지고, 이는 결정형 격자 내에 함유되거나 결정형 표면 상에 흡착된 소량의 용매에 해당할 수 있다.

[0077] 일 구체예에서, 결정형 헤미나파디실레이트 염은 도 13의 TGA 프로파일을 특징으로 한다. TGA 트레이스는 약 125℃ 미만 온도에서 용매 및/또는 물(약 0.5 wt%)의 소량 상실을 보여주고, 이는 잔여 또는 격자-함유된 수분(lattice-included moisture) 또는 용매의 상실과 일치한다.

[0078] 일 구체예에서, 결정형 헤미나파디실레이트 염은 도 14의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. 이 DMS 프로파일은 이 형태가 허용가능한 수준의 흡습성을 갖는, 가역적 흡착/탈착 프로파일을 갖는 것을 보여준다. 이 결정형은 5%

RH 내지 90% RH까지의 넓은 습도 범위에 노출되는 경우, 작은 중량 증가(약 0.97%), 70% RH까지 노출되는 경우 약 0.68% 미만 중량 증가를 갖는다. 이는 결정형 헤미에디실레이트 염이 주위 조건에서 오직 최소 위험의 흡습성을 가짐을 시사한다.

[0079] 결정형 헤미나파디실레이트 염은 하기 격자 파라미터를 제공하는, 결정 구조의 x-선 회절 분석을 더 특징으로 한다: 단위 셀은 치수 a = 9.199(1)Å, b = 10.556(1)Å, c = 19.348(3)Å; α= 80.754(8)°, β= 79.286(7)°, γ= 66.111(6)° 을 갖는 삼사정(triclinic)이고, 스페이스 그룹(space group)이 *P*1바이고; 산출된 밀도가 1.337 g/cm^{3}이다. 결과적으로 수득된 결정 구조는 화합물의 화학적 조성이 식 I이고 비대칭 유닛(assymetric unit)은 두 개의 대칭의 독립된 {2-에톡시-4-에틸-5-[(*(S)*-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산 분자, 하나의 나프탈렌디술페이트 음이온, 약 1/2 분자의 물을 포함한다는 것을 확인하여, 이 결정이 수화물임을 결정하기에 이르렀다. 유도된 원자 위치로부터 산출된, 분말 x-선 회절 피크는 관찰된 결과와 탁월하게 일치한다.

[0080] 다른 구체예에서, 결정형 헤미나파디실레이트 염은 도 15의 PLM 이미지를 특징으로 한다.

[0081] *모노-옥살레이트 염*

[0082] 결정형 모노-옥살레이트 염은 도 17에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 피크 위치를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 이러한 피크들은 하기 열거된다. 약 10% 이상의 상대적 피크 높이(H%)를 갖는 피크만이 열거된다. 5-40°의 2Θ 범위에 있는 날카로운 회절 피크(sharp diffraction peak)는 결정형 물질의 존재를 나타낸다. 2Θ에서 지역 15-30°에 있는 넓은 할로(halo)는 물질 내 일부 결정화되지 않은 무정형 함량에 해당한다.

표 4

[0083]

2Θ	d (Å)	높이[1]	H%[2]	*
6.1	14.4	484	27.9	*
11.0	8.1	662	38.2	*
13.0	6.8	999	57.6	*
14.4	6.1	429	24.7	*
15.2	5.8	405	23.4	*
15.8	5.6	213	12.3	
16.5	5.4	1690	97.4	*
17.3	5.1	856	49.4	*
18.1	4.9	466	26.9	
18.4	4.8	1107	63.9	*
19.1	4.6	230	13.2	
20.3	4.4	318	18.4	
20.5	4.3	396	22.9	
21.9	4.1	669	38.6	*
22.3	4.0	355	20.5	
22.8	3.9	488	28.1	
23.9	3.7	1734	100.0	*
24.3	3.7	705	40.7	*
24.5	3.6	712	41.0	*
24.9	3.6	372	21.4	
26.1	3.4	656	37.8	*
27.4	3.3	227	13.1	
27.8	3.2	218	12.5	
30.6	2.9	228	13.1	
31.4	2.8	211	12.2	
36.9	2.4	219	12.6	

[0084] [1] 기준선으로부터의 피크 높이

[0085] [2] 가장 높은 피크 대비 피크 높이 퍼센트

[0086] * 이 형태를 확인하기에 중요한 피크 표시

[0087] 따라서, 일 구체예에서, 결정형 모노-옥살레이트 염은 6.1±0.20, 11.0±0.20, 13.0±0.20, 14.4±0.20, 15.2±0.20, 16.5±0.20, 17.3±0.20, 18.4±0.20, 21.9±0.20, 23.9±0.20, 24.3±0.20, 24.5±0.20, 및 26.1±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 포함하는 분말 x-선 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하고; 다른 구체예에서, 15.8±0.20, 18.1±0.20, 19.1±0.20, 20.3±0.20, 20.5±0.20, 22.3±0.20, 22.8±0.20, 24.9±0.20, 27.4±0.20, 27.8±0.20, 30.6±0.20, 31.4±0.20, 및 36.9±0.20으로부터 선택된 2Θ 값에서 하나 이상의 추가적 회절 피크를 갖는 것을 더 특징으로 한다.

[0088] 일 구체예에서, 결정형 모노-옥살레이트 염은 도 18의 DSC 서모그램을 특징으로 한다. DSC 서모그램은 결정형 모노-옥살레이트 염이 약 115℃에서 용융점을 갖는 탁월한 열 안정성을 갖는다는 것을 보여준다. 용융 전이(melting transition) 전에 기타 열 사건(thermal event)이 관찰되지 않고, 140℃ 미만에서 유의한 열 분해가 관찰되지 않았다.

[0089] 일 구체예에서, 결정형 모노-옥살레이트 염은 도 19의 TGA 프로파일을 특징으로 한다. TGA 트레이스는 용융(melting) 이전 또는 용융 동안에 질량 손실을 보이지 않는다. TGA 트레이스에서 유의한 질량 손실에 의해 입증된 바와 같이, 140℃ 후에 물질은 분해한다.

[0090] 일 구체예에서, 결정형 모노-옥살레이트 염은 도 20의 DMS 프로파일을 특징으로 한다. 이 DMS 프로파일은 흡착 세그먼트(adsorption segment) 동안, 물질이 5% RH 부터 90% RH 까지 수분을 점차적으로 획득하고, 건조 세그먼트 동안 상기 수분을 상실한다는 것을 보여준다. 수분은 물질 중 무정형 함량에 의해 흡수될 가능성이 높다. 고체가 수분 흡착 및 탈착 부분의 대상이 된 후, 분말 X-선 회절 분석 및 시차 주사 열량 측정법에 의해 확인된 바와 같이, 고체는 알려진 무수 형태로 잔존한다.

[0091] 다른 구체예에서, 결정형 모노-옥살레이트 염은 도 21의 PLM 이미지를 특징으로 하고, 이는 복굴절인 물질이라는 것을 보여준다.

[0092] 유용성

[0093] 식 I의 화합물은 안지오텐신 II 타입 1(AT_1) 수용체 길항제 활성 및 네프릴리신(NEP) 억제 활성을 갖고, 즉, 상기 화합물은 효소-기질 활성을 억제할 수 있다. AT_1 수용체에 대한 화합물의 친화도의 척도는 AT_1 수용체로의 결합에 대한 억제 상수(K_i)이다. pK_i 값은 K_i의 밑 10에 대한 마이너스 로그이다. 화합물이 NEP 활성을 억제하는 능력의 척도는 NEP 효소에 의해 기질 전환의 최대 억제의 50%를 가져오는 화합물의 농도인 것인 억제 농도(IC_{50})이다. pIC_{50} 값은 IC_{50}의 밑 10에 대한 마이너스 로그이다. 식 I의 화합물은 AT_1 수용체에서 약 7.0 이상의 pK_i를 보이고, NEP에 대해 약 7.0 이상의 pIC_{50}을 보인다.

[0094] AT_1 수용체 결합 및/또는 NEP 억제 활성과 같은, 식 I의 화합물 및 본 발명의 결정형의 특성을 결정하기 위한 예시적 분석은 모두 Allegretti 등에 의한 미국 출원 공개 제2008/0269305호 및 제2009/0023228호에 기재되고, AT_1 및 AT_2 결합 및 NEP 억제를 측정하는 분석을 한정 없이, 예시로서 포함한다. 유용한 이차적 분석은 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme: ACE) 억제를 측정하는 분석; 아미노펩티다제 P(aminopeptidase P, APP) 억제를 측정하는 분석; 및 마취된 랫트 중 ACE, AT_1, 및 NEP에 대한 인 비보 억제 효능을 평가하는 약력학적 분석 (Seymour et al. *Hypertension* 7(Suppl I):I-35-I-42, 1985 and Wigle et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528, 1992)을 포함하고: 상기 분석에서 AT_1 억제는 안지오텐신 II 혈압상승 반응(pressor response)의 퍼센트 억제로 측정되고, ACE 억제는 안지오텐신 I 혈압상승 반응의 퍼센트 억제로 측정되고, NEP 억제는 증가된 뇨 시클릭 구아노신 3', 5'-모노포스페이트(cGMP) 생성량(output)으로 측정된다. 유용한 인 비보 분석은 AT_1 수용체 억제 측정에 유용한 것인, 자각하는(conscious) 자발적 고혈압 랫트(spontaneously hypertensive rat, SHR) 모델, 레닌 의존성 고혈압 모델(Intengan et al. (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 및 Badyal et al. (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362), 및 NEP 활성 측정에 유용한 용적 의존성 고혈압 모델인 자각하는 데스옥시코르티코스테론 아세테이트-염(desoxycorticosterone acetate-salt, DOCA-salt) 랫트 모델 (Trapani et al. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan et al. (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, 및 Badyal et al. (2003) *supra*)을 포함한다. SHR 및 DOCA-염 모델 모두는 혈압을 강하시키는 테스트 화합물의 능력을 평가하는데 유용하다. DOCA-염 모델은 또한 혈압의 상승을 예방

하거나 지연시키는 테스트 화합물의 능력을 측정하기에 유용하다. 식 I의 화합물 및 본 발명의 결정형은 앞서 열거된 분석, 또는 유사한 특성의 분석에서 AT_1 수용체를 길항하고 NEP 효소를 억제하는 것으로 기대된다. 따라서, 전술한 분석은 본 발명의 결정형의 치료적 유용성, 예를 들면 혈압 강하제(antihypertensive agent)로서 유용성을 결정하는데 유용하다. 결정형의 기타 특성 및 유용성은 당해 기술분야에서 통상의 기술자에게 잘 알려진, 기타 인 비트로 및 인 비보 분석을 이용해 입증될 수 있다.

[0095] 따라서, 식 I의 화합물의 결정형은 AT_1 수용체 길항작용 및 NEP 억제에 반응하는 의학적 상태의 치료 및/또는 예방에 유용성을 찾을 수 있을 것으로 기대된다. 예를 들면, AT_1 수용체를 길항하여 안지오텐신 II의 수용체에 대한 안지오텐신 II의 작용을 방해함으로써, 결정형은 안지오텐신 II에 의해 초래된 혈압의 증가를 예방하는 데 강력한 혈압수축제로서 유용성을 찾을 수 있을 것으로 기대된다. 또한, NEP를 억제함으로써, 결정형은 또한 NEP에 의해 대사되는, 나트륨이뇨 펩티드(natriuretic peptide), 봄베신, 브라디키닌(bradykinin), 칼시토닌, 엔도텔린(endothelin), 엔케팔린, 뉴로텐신, 물질(substance P) 및 혈관작용성 장 펩티드(vasoactive intestinal peptide)와 같은 내생 펩티드의 생물학적 효과를 증가시킬 것으로 기대된다. 예를 들면, 나트륨이뇨 펩티드의 효과를 강화시키는 것에 의해서, 결정형 화합물은 녹내장을 치료하는데 유용한 것으로 기대된다. 본 발명의 결정형은 또한 기타 생리 작용, 예를 들면, 신장계, 중추 신경계, 생식계 및 위장계에 대한 생리 작용을 가질 것으로 기대된다.

[0096] 본 발명의 결정형은 심혈관계 질환 및 신장 질환과 같은 의학적 상태를 치료 및/또는 예방하는데 유용성을 가질 것으로 기대된다. 특정 관심의 심혈관계 질환은 울혈성 심부전, 급성 심부전, 만성 심부전, 및 급성 및 만성 비대상성 심부전(decompensated heart failure)과 같은 심부전을 포함한다. 특정 관심의 신장 질환은 당뇨병성 신장 질환 및 만성 신장 질환을 포함한다. 본 발명의 일 구체예는 본 발명의 결정형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 치료적 유효량은 환자의 혈압을 낮추기에 충분한 양이다. 일 구체예에서, 결정형은 경구 투여 형태로서 투여된다.

[0097] 본 발명의 또 다른 구체예는 본 발명의 결정형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 심부전을 치료하는 방법에 관한 것이다. 전형적으로 치료적 유효량은 혈압을 낮추고 및/또는 신기능을 개선하기에 충분한 양이다. 일 구체예에서, 결정형은 정맥 내 투여 형태로서 투여된다. 심부전을 치료하기 위해 사용되는 경우, 결정형은 이뇨제, 나트륨이뇨 펩티드, 및 아데노신 수용체 길항제와 같은 다른 치료제와 조합으로 투여될 수 있다.

[0098] 또한 본 발명의 결정형은 예방 요법(preventative agent), 예를 들면 심근경색증(myocardial infarction) 이후 심부전 진행의 예방, 혈관성형술 후 동맥 재협착(arterial restenosis) 예방, 혈관 수술 후 혈관의 비후화(thickening) 예방, 죽상동맥경화증(atherosclerosis) 예방, 및 당뇨병성 혈관병증(diabetic angiopathy) 예방에 유용한 것으로 기대된다.

[0099] 또한, NEP 억제제로서, 본 발명의 결정형은 내생 엔케팔린의 분해를 억제할, 엔케팔린아제(enkephalinase)를 억제할 것으로 기대되고, 따라서 이러한 화합물은 또한 진통제로서 유용성을 찾을 수 있다. 그의 NEP 억제 특성으로 인해, 결정형은 또한 진해제(antitussive agent) 및 (예를 들면, 수성설사의 치료를 위한) 지사제(antidiarrheal agent)로서 유용하고, 월경이상, 조기 진통, 임신 중독증, 자궁내막증, 생식 장해(예를 들면, 남성 및 여성 불임, 다낭성 난소 증후군, 착상 부전(implantation failure)), 및 남성 발기 부전 및 여성 성적 흥분 장애를 포함한 남성 및 여성 성기능 장애(sexual dysfunction)의 치료에 유용성을 찾을 것으로 기대된다. 보다 구체적으로, 결정형은 여성 환자가 성적 표현에서 만족을 찾는 어려움 또는 불능으로 종종 정의되는 것인 여성 성기능 장애를 치료하는데 유용한 것으로 기대된다. 이는 예시로서, 그러나 비한정적으로 성욕 감퇴 장애(hypoactive sexual desire disorder), 성적 흥분 장애(sexual arousal disorder), 오르가즘 장애(orgasmic disorder) 및 성교 통증 장애(sexual pain disorder)를 포함한 다양한 여성 성기능 장애를 포괄한다. 이러한 장애, 특히 여성 성기능 장애를 치료하기 위해 사용되는 경우, 결정형은 하나 이상의 하기 2차 작용제와 조합될 수 있다: PDE5 억제제, 도파민 효능제, 에스트로겐 수용체 작용제 및/또는 길항제, 안드로겐, 및 에스트로겐.

[0100] 용량(dose)당 투여되는 결정형의 양 또는 1일 투여되는 총량이 미리 정해질 수 있거나, 또는 환자의 질환의 속성 및 중증도, 치료대상 질환, 환자의 연령, 체중 및 전반적 건강, 활성제에 대한 환자의 내약성(tolerability), 투여 경로, 투여되는 화합물 및 2차 작용제의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 프로파일과 같은, 약리학적 고려사항 등을 포함한, 다수의 인자들을 고려하여 개별 환자 기준으로 결정될 수 있다. (고혈압과 같은) 질병 또는 의학적 상태를 앓는 환자의 치료는 미리 결정된 투여량 또는 치료하는 의사에 의해 결정된 투여

량으로 시작할 수 있고, 질병 또는 의학적 상태의 증상을 예방, 개선, 억제 또는 완화하는데 필요한 기간 동안 지속될 것이다. 그러한 치료를 받는 환자들은 치료법의 유효성을 결정하기 위해 일반적으로 규칙적으로 모니터링될 것이다. 예를 들면, 고혈압을 치료하는데 있어서, 혈압 측정값이 치료의 유효성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 기타 질병 및 상태를 위한 유사 지표가 잘 알려져 있고 용이하게 이용가능하다. 의사에 의한 지속적 모니터링은 주어진 시간에 상기 결정형의 최적량이 투여되고, 치료 지속기간의 결정이 용이하게 이루어지게 할 것이다. 이것은 2차 작용제가 또한 투여되는 경우, 2차 작용제의 선택, 투여량, 및 치료 기간도 조정을 필요로 할 수 있기 때문에 특히 중요하다. 이에 의해, 바람직한 유효성을 가져오는 최소량의 활성제가 투여되고, 투여가 질병 또는 의학적 상태를 성공적으로 치료하는데 필요한 동안만 지속될 수 있도록, 치료 계획(regimen) 및 투여 일정이 치료 과정에 걸쳐서 조정될 수 있다.

[0101] 본 발명의 결정형은 AT_1 수용체 길항제 활성 및 NEP 효소 억제 활성을 가질 것으로 기대되기 때문에, 상기 결정형은 또한 AT_1 수용체 또는 NEP 효소를 갖는 생물학적 시스템 또는 시료를 조사하거나 연구, 예를 들면 AT_1 수용체 또는 NEP 효소가 역할을 하는 것인 질병을 연구하는 연구 도구로서 유용한다. AT_1 수용체 및/또는 NEP 효소를 갖는, 적절한 생물학적 시스템 또는 시료는 인 비트로 또는 인 비보에서 수행될 수 있는 연구에서 사용될 수 있다. 이러한 연구를 위해 적절한, 대표적인 생물학적 시스템 또는 시료는 세포, 세포 추출물, 원형질막(plasma membrane), 조직 시료, 단리된 기관, 포유동물(예를 들면 마우스, 랫트, 기니피그, 토끼, 개, 돼지, 인간 등) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않고, 포유동물이 특히 관심대상이다. 본 발명의 특정한 구체예에서 포유동물에서 AT_1 수용체는 결정형의 AT_1-길항량을 투여함으로서 길항된다. 또 다른 특정 구체예에서, 포유 동물에서 NEP 효소 활성은 결정형의 NEP-억제량을 투여함으로써 억제된다. 결정형은 또한 그러한 형태를 사용한 생물학적 분석을 수행하는 것에 의해, 연구 도구로서 사용될 수 있다.

[0102] 연구 도구로 사용되는 경우, AT_1 수용체 및/또는 NEP 효소를 포함하는 생물학적 시스템 또는 시료를 일반적으로 결정형의 AT_1 수용체-길항 또는 NEP 효소 억제량과 접촉시킨다. 상기 생물학적 시스템 또는 시료가 상기 결정형에 노출된 후, AT_1 수용체를 길항시키고 및/또는 NEP 효소를 억제하는 효과는 결합 분석에서 수용체 결합을 측정하거나 기능 분석에서 리간드-매개 변화를 측정하는 것과 같은, 통상적인 과정 및 장비를 사용하여 결정된다. 노출은 상기 화합물과 세포 또는 조직을 접촉시키는 것, 예를 들면 복강 내(*i.p.*), 정맥 내(*i.v.*) 또는 피하(*s.c.*) 투여 등에 의하여, 포유동물에 상기 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이 결정 단계는 반응을 측정하는 단계(정량적 분석)를 포함할 수 있거나 관찰을 하는 단계(정성적 분석)를 포함할 수 있다. 반응의 측정은 예를 들면 방사성리간드 결합 분석과 같이 통상적인 절차 및 장비를 사용하여 생물학적 시스템 또는 시료에 대한 상기 결정형의 효과를 결정하는 것 및 및 기능적 분석에서 리간드-매개 변화를 측정하는 것을 포함한다. 분석 결과는 활성 수준, 및 바람직한 결과를 달성하는데 필요한 화합물의 양, 즉 AT_1 수용체-길항량 및/또는 NEP 효소-억제량을 결정하기 위해 이용될 수 있다. 일반적으로, 결정 단계는 AT_1 수용체 리간드-매개 효과를 결정하고 및/또는 NEP 효소 억제의 효과를 결정하는 것을 포함할 수 있을 것이다.

[0103] 또한, 본 발명의 결정형은 기타 화학적 화합물을 평가하는 연구 도구로서 사용될 수 있고, 따라서 예를 들면, AT_1 수용체-길항 활성 및/또는 NEP-억제 활성을 갖는 신규 화합물을 발견하기 위한 스크리닝 분석에도 사용될 수 있다. 이런 식으로, 결정형은 동등하거나 탁월한 활성을 갖는 테스트 화합물을 확인하기 위해, 테스트 화합물 및 상기 결정형을 이용하여 수득된 결과의 비교를 가능하게 하는 분석에서 표준으로서 사용된다. 예를 들면, 테스트 화합물 또는 테스트 화합물들의 군에 대한 (예를 들면, 결합 분석에 의해 결정된 바와 같은) K_i 데이터는 바람직한 특성을 갖는 테스트 화합물, 예를 들면 존재하는 경우 본 발명의 결정형과 동등하거나 탁월한 K_i값을 갖는 테스트 화합물을 확인하기 위해 결정형에 대한 K_i 데이터와 비교된다. 본 발명의 이 양태는, 별개의 구체예로서, (적절한 분석법을 사용한) 비교 데이터의 생성 및 목적(interest) 테스트 화합물을 확인하기 위한 테스트 데이터의 분석을 모두 포함한다. 따라서, 테스트 화합물은 하기 단계들을 포함하는 방법에 의하여, 생물학적 분석에서 평가될 수 있다: (a) 테스트 화합물로 생물학적 분석을 수행하여 제1 분석값을 제공하는 단계; (b) 본 발명의 결정형으로 생물학적 분석을 수행하여 제2 분석값을 제공하는 단계로서; 단계 (a)는 단계 (b)의 전, 후 또는 그와 동시에 수행되는 것인 단계; 및 (c) 단계 (a)로부터 얻은 제1 분석값과 단계 (b)로부터 얻은 제2 분석값을 비교하는 단계. 대표적인 생물학적 분석은 AT_1 수용체 결합 분석 및 NEP 효소 억제 분석을 포함한다.

[0104] 약제학적 조성물 및 제제

[0105] 본 발명의 결정형은 일반적으로 약제학적 조성물 또는 제제의 형태로 환자에게 투여된다. 그러한 약제학적 조성물은 경구, 직장, 질, 비강, 흡입, 국소(경피 포함), 안구, 및 비경구 투여 방식을 포함하나 이에 한정되지 않는, 허용가능한 투여 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 결정형은 1일 다회 투여량(예를 들면, 1일 2회, 3회, 또는 4회), 1일 1회 투여량, 1주 1회 투여량으로, 예를 들면 경구로 투여될 수 있다. 결정형이 제제화되면, 더 이상 결정형이지 않을 수 있고, 즉, 결정형이 적절한 담체 중에 용해될 수 있다는 것이 당해 기술분야에서 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0106] 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형을 포함한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한 그러한 약제학적 조성물은 필요한 경우, 다른 치료제 및/또는 제제화 작용제를 함유할 수 있다. 조성물을 논의하는 경우, "본 발명의 결정형(crystalline forms of the invention)"은 본 명세서에서, 담체와 같은 제제의 다른 성분들과 구별하기 위해, "활성제(active agent)"로도 지칭될 수 있다.

[0107] 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적으로 결정형의 치료적 유효량을 함유한다. 그러나, 통상의 기술자는 약제학적 조성물이 예를 들면 벌크 조성물에서 치료적 유효량을 초과하여 함유할 수 있고, 또는 치료적 유효량 미만을 함유할 수 있으며, 즉 치료적 유효량을 달성하기 위한 다회 투여를 위해 고안된 개별 단위 투여량을 함유할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일반적으로, 상기 조성물은 약 0.01 - 10 wt%와 같은, 약 0.01 - 30 wt%를 포함한, 약 0.01-95 wt%의 활성제를 함유할 것이고, 실제 양은 제제 자체, 투여 경로, 투여 빈도 등에 따라 결정될 것이다. 일 구체예에서, 경구 투여 형태에 적절한 조성물은, 예를 들어, 약 5 - 70 wt%, 또는 약 10 - 60 wt%의 활성제를 함유할 것이다.

[0108] 통상적인 담체 또는 부형제가 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 특정한 담체 또는 부형제, 또는 담체나 부형제의 조합의 선택은, 특정한 환자를 치료하기 위해 사용되는 투여 방식, 또는 의학적 상태의 종류나 질병 상태에 따라 결정될 것이다. 이와 관련하여, 특정한 투여 방식에 적절한 조성물의 제조는 약제학적 분야의 통상의 기술자의 범위 내에 잘 속한다. 또한, 그러한 조성물에 사용되는 담체 또는 부형제들은 상업적으로 이용가능하다. 추가적인 예로서, 통상적인 제제화 기법은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 및 H. C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)에 기재된다.

[0109] 약제학적으로 허용가능한 담체로서 사용할 수 있는 물질들의 대표적인 예는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 락토오스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 미정질 셀룰로스와 같은 셀룰로스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 그의 유도체; 트래거캔스 분말(powdered tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드와 같은 완충제(buffering agent); 알긴산; 발열성물질-제거수(pyrogen-free water); 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 포스페이트 버퍼 용액; 클로로플루오로카본 및 히드로플루오로카본과 같은, 압축 추진제 가스; 및 약제학적 조성물에 사용되는 기타 무독성의 적합한 물질.

[0110] 약제학적 조성물은 일반적으로 활성제를 약제학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 선택적 성분과 완전히 및 밀접하게 혼합 또는 블렌딩시켜 제조된다. 그 후 결과적으로 수득된 균일하게 블렌딩된 혼합물을 통상적인 절차 및 장비를 사용하여, 정제, 캡슐제, 환제, 캐니스터, 카트리지, 디스펜서 등으로 성형하거나 적재할 수 있다.

[0111] 본 발명의 결정형은 티올기를 함유하기 때문에, 디술피드를 형성하는 티올의 산화를 최소화 또는 제거하기 위한 추가적 고려가 주어질 수 있다. 고형 제제에서, 이는 건조 시간을 감소시키고, 제제의 수분 함량을 감소시키며, 및 아스코르브산, 소듐 아스코르베이트, 소듐 술파이트 및 소듐 비술파이트와 같은 항산화제 및 락토오스와 미결정형 셀룰로스의 혼합물과 같은 물질을 포함하는 것에 의해 달성될 수 있다. 액체 제제에서, 티올의 안정성은 아미노산, 항산화제, 또는 디소듐 에데테이트와 아스코르브산의 조합에 의해 개선될 수 있다.

[0112] 일 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 경구 투여에 적절한 조성물은 캡슐제, 정제, 환제, 로젠지(lozenge), 카쉐(cachet), 드라제(dragee), 분말, 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁

액; 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 액체 에멀젼; 엘릭서(elixir) 또는 시럽 등의 형태일 수 있으며, 각각은 소정량의 활성제를 함유한다.

[0113] 고체 투여 형태(즉, 캡슐, 정제, 환제 등)로의 경구 투여가 의도된 경우, 상기 조성물은 일반적으로, 활성제 및 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이다. 고체 투여 형태는 또한 전분, 미정질 셀룰로스, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산과 같은, 충전제 또는 증량제; 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; 글리세롤과 같은, 보습제; 아가-아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트, 및/또는 소듐 카르보네이트와 같은, 붕해제; 파라핀과 같은, 용해 지연제; 4차 암모늄 화합물과 같은, 흡수 촉진제; 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은, 습윤제; 카올린 및/또는 벤토나이트 클레이(bentonite clay)와 같은, 흡수제; 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및/또는 이들의 혼합물과 같은 윤활제; 착색제; 및 완충제를 포함할 수 있다.

[0114] 방출제(release agent), 습윤제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 약제학적 조성물 중에 존재할 수 있다. 정제, 캡슐제, 환제 등을 위한 대표적 코팅제는, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 등과 같은, 장용성 코팅(enteric coating)을 위해 사용되는 코팅제를 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 아스코르브산, 시스테인 히드로클로리드, 소듐 비술페이트, 소듐 메타비술페이트, 소듐 술파이트 등과 같은 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속-킬레이트제(metal chelating agent)를 포함한다.

[0115] 또한 조성물은 활성제의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있고, 예로서, 다양한 비율의 히드록시프로필 메틸 셀룰로스나 기타 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어(microsphere)를 사용하여, 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 불투명화제(opacifying agent)를 함유할 수 있고, 또는 우선적으로, 위장관의 특정한 부분에서만, 선택적으로 지연된 방식으로 작용제를 방출하도록 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 포매용 조성물(embedding composition)의 예는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. 또한 상기 활성제는, 선택적으로 하나 이상의 전술된 부형제를 포함하는, 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0116] 경구 투여를 위한 적절한 액체 투여 제형은 예로서, 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 액체 투여 형태는 일반적으로, 활성제, 및 물 또는 기타 용매와 같은 비활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(예를 들어, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은, 가용화제 및 유화제를 포함한다. 현탁액은 예를 들어, 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0117] 경구 투여용으로 의도된 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로 포장될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태(unit dosage form)"는 환자에게 투여하기에 적절한 물리적으로 구별된 단위를 의미하고, 즉, 각 단위는 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 단위와 조합되어, 원하는 치료 효과를 생성하는 것으로 산출된, 소정량의 활성제를 함유한다. 예를 들면, 이와 같은 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제 등일 수 있다.

[0118] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 흡입 투여에 적합하고, 일반적으로는 에어로졸 또는 분말의 형태일 것이다. 그러한 조성물은 일반적으로, 분무기, 건조 분말 흡입기 또는 정량 흡입기(metered-dose inhaler)와 같은, 잘 알려진 전달 장치를 사용하여 투여된다. 분무 장치는 조성물을 환자의 호흡 기도 내로 운반되는 미스트(mist)로서 분사되도록 하는 고속의 기류를 생성한다. 예시적인 분무 제제는 담체에 용해되어 용액을 형성하거나, 또는 미분화되고 담체와 조합되어 호흡가능한 크기의 미분화 입자의 현택액을 형성한 활성제를 포함한다. 건조 분말 흡입기는 활성제를 흡입 동안 환자의 기류 중에 분산되는 자유-유동성 분말로서 투여한다. 예시적 건조 분말 제제는 락토오스, 전분, 만니톨, 덱스트로스, 폴리락트산, 폴리락티드-글리콜리드 공중합체(polylactide-co-glycolide), 및 이들의 조합과 같은 부형제와 건조-혼합된 활성제를 포함한다. 정량 흡입기는 압축된 추진제 가스를 사용하여 활성제의 측정된 양을 방출한다. 예시적인 정량 제제는 클로로플루오로카본 또

는 히드로플루오로알칸과 같은, 액화 추진제 중 활성제의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 그러한 제제의 선택적 성분은 에탄올 또는 펜탄과 같은 공용매(co-solvent), 및 소르비탄 트리올리에이트, 올레산, 레시틴, 글리세린 및 소듐 라우릴 술페이트와 같은 계면활성제를 포함한다. 그러한 조성물은 일반적으로, 활성제, 에탄올(존재하는 경우) 및 계면활성제(존재하는 경우)를 함유한 적절한 용기에, 냉각되거나 가압된 히드로플루오로알칸을 첨가함으로써 제조된다. 현탁액을 제조하기 위해, 활성제는 미분화된 후에, 추진제와 조합된다. 대안적으로, 현탁액 제제는 활성제의 미분화된 입자에 계면활성제 코팅을 분무 건조함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 제조된 제제는 에어로졸 캐니스터(aerosol cannister)로 적재되어, 흡입기의 일부를 형성한다.

[0119] 본 발명의 결정형은 또한 비경구적으로 (예를 들면, 피하, 정맥 내, 근육 내, 또는 복강 내 주사에 의해) 투여될 수 있다. 그러한 투여를 위해, 활성제는 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀젼으로 제공된다. 그러한 제제를 제조하기 위한 예시적 용매는 물, 염수, 프로필렌 글리콜과 같은 저분자량 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 오일, 젤라틴, 에틸 올리에이트와 같은 지방산 에스테르 등을 포함한다. 또한 비경구 제제는 하나 이상의 항산화제, 가용화제, 안정화제, 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 포함할 수 있다. 계면활성제, 추가적 안정화제 또는 pH-조절제(산, 염기 또는 버퍼) 및 항산화제가 제제에 안정성을 제공하기에, 예를 들면 상기 화합물에 존재하는 에스테르 및 아미드 결합의 가수분해, 또는 티올의 이합체화를 최소화하거나 피하는데 특히 유용하다. 이 제제들은 멸균된 주사용 매질, 살균제, 여과, 방사선조사, 또는 열의 사용에 의해 멸균상태가 되게 할 수 있다. 특정 구체예에서, 비경구 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 수성 시클로덱스트린 용액을 포함한다. 적절한 시클로덱스트린은 아밀로스(amylase)의 경우와 같이 결합에 의해 1,4 위치에서 연결된 6개 이상의 α-D-글루코피라노스 유닛을 함유하는 시클릭 분자, β-시클로덱스트린 또는 시클로헵타아밀로스를 포함한다. 예시적 시클로덱스트린은 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 및 술포부틸 에테르 β-시클로덱스트린과 같은, 히드록시프로필 및 술포부틸 에테르 시클로덱스트린과 같은, 시클로덱스트린 유도체를 포함한다. 이러한 제제를 위한 예시적 버퍼는 시트레이트, 락테이트 및 말레에이트 버퍼 용액과 같은, 카르복실산-기반 버퍼를 포함한다.

[0120] 또한 본 발명의 결정형은 공지된 경피 전달 시스템 및 부형제를 사용하여 경피적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 아자시클로알칸-2-온 등과 같은 투과 촉진제와 혼합하고, 패취 또는 유사한 전달 시스템에 내포(incorporate)시킬 수 있다. 필요한 경우, 겔화제(gelling agent), 유화제 및 버퍼를 포함한 추가적인 부형제가 그러한 경피 조성물에 사용될 수 있다.

[0121] 필요한 경우, 본 발명의 결정형은 하나 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 결정형과 병용-투여되는 다른 약물들을 포함한다. 예를 들어, 상기 조성물은, 이뇨제, β_1 아드레날린성 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신전환 효소 억제제, AT_1 수용체 길항제, 네프릴리신 억제제, 비스테로이드성 항염증제, 프로스타글란딘, 항지질제, 항당뇨제, 항혈전제, 레닌 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 엔도텔린 전환 효소 억제제, 알도스테론 길항제, 안지오텐신전환 효소/네프릴리신 억제제 및 이들의 조합의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제("2차 작용제(secondary agent)(들)"로도 지칭됨)을 더 포함할 수 있다. 그러한 치료제들은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있고, 그의 예가 하기 기재된다. 2차 작용제와 본 발명의 결정형 화합물을 조합함으로써, 단지 2개의 활성 성분을 사용하여 삼중 요법(triple therapy), 즉, AT_1 수용체 길항제 활성, NEP 억제 활성, 및 2차 작용제와 관련된 활성(예를 들면, β_1 아드레날린성 수용체 차단제)이 달성될 수 있다. 일반적으로, 2개의 활성 성분을 포함하는 조성물은 3개의 활성 성분을 포함하는 조성물보다 제제화하기가 더 용이하므로, 그러한 2-성분 조성물(two-component composition)은 3개의 활성 성분을 포함하는 조성물에 비해 상당한 이점을 제공한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 결정형 화합물, 제2 활성제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 또한 제3 활성제, 제4 활성제 등의 활성제가 상기 조성물에 포함될 수 있다. 조합 요법에서, 투여되는 결정형의 양, 및 2차 작용제의 양은 단일 요법(monotherapy)에서 일반적으로 투여되는 양보다 적을 수 있다.

[0122] 본 발명의 결정형은 제2 활성제와 물리적으로 혼합되어 두 작용제 모두를 포함하는 조성물을 형성하거나, 또는 각각의 활성제가 환자에게 동시에 또는 별개의 시점에 투여되는 분리된 별개의 조성물 중에 존재할 수 있다. 예를 들면, 결정형은 통상적인 절차 및 장비를 사용하여 제2 활성제와 조합되어, 본 발명의 화합물 및 제2 활성제를 포함하는 활성제의 조합물을 형성할 수 있다. 또한, 활성제는 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합되어 본 발명의 결정형, 제2 활성제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 형성할 수 있다. 이 구체예에서, 조성물의 성분들은 일반적으로 혼합되거나 블렌딩되어 물리적 혼합물을 생성한다. 그 후 수득된 물리적 혼합물은 본 명세서에서 기재된 경로를 이용하여 치료적 유효량으로 투여된다.

[0123] 대안적으로, 상기 활성제들은 환자에게 투여되기 전에, 분리된 별개의 상태를 유지할 수 있다. 이 구체예에서,

활성제는 투여 전에 물리적으로 함께 혼합되지 않으나, 별개의 조성물로서 동시에 또는 별개의 시간에 투여된다. 그러한 조성물들은 별개로 포장되거나 또는 키트로 함께 포장될 수 있다. 별개의 시간에 투여되는 경우, 2차 작용제는 일반적으로 본 발명의 결정형 화합물의 투여 후 24시간 내에, 본 발명의 결정형 화합물의 투여와 동시 시점 내지 투여 후 약 24시간 경과 시점까지의 범위 내의 시점에 투여될 것이다. 이것은 순차적 투여로도 지칭된다. 따라서, 본 발명의 결정형은 각 활성제 당 1개의 정제로, 2개의 정제를 사용하여 또 다른 활성제와 동시에 또는 순차적으로 경구 투여될 수 있으며, 순차적은 본 발명의 결정형 화합물의 투여 직후, 또는 소정의 시간 경과 후(예를 들면, 1시간 후 또는 3시간 후)에 투여되는 것을 의미할 수 있다. 대안적으로, 조합은 다른 투여 경로, 즉 하나는 경구로 및 다른 하나는 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0124] 본 발명의 일 구체예에서, 키트는 본 발명의 결정형을 포함하는 제1 투여 형태, 및 본 명세서에 기재된 2차 작용제들 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 추가적 투여 형태를 본 발명의 방법을 실시하기에 충분한 양으로 포함한다. 제1 투여 형태 및 제2 (또는 제3 등) 투여 형태는 함께, 환자의 질병 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 활성제들의 치료적 유효량을 포함한다.

[0125] 2차 작용제(들)는, 포함되는 경우, 치료적 유효량으로 존재하여, 일반적으로, 본 발명의 결정형과 병용-투여될 때 치료적으로 유익한 효과를 생성하는 양으로 투여된다. 결정형과 조합하여 투여되는, 이러한 2차 작용제의 적절한 용량은 약 0.05 ㎍/일 내지 약 100 mg/일의 범위에 존재한다. 2차 작용제는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 광학적으로 순수한 입체이성질체 등의 형태일 수 있다. 2차 작용제는 또한 프로드러그의 형태, 예를 들면 에스테르화된 카르복실산기를 갖는 화합물일 수 있다. 따라서, 하기 열거된 2차 작용제들은 모든 그러한 형태들을 포함하는 것으로 의도되고, 상업적으로 이용가능하거나 또는 통상적인 절차 및 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0126] 일 구체예에서, 본 발명의 결정형은 이뇨제와 조합되어 투여된다. 대표적인 이뇨제는 아세타졸아미드 및 디클로르펜아미드와 같은 탄산 무수화효소 억제제; 아세타졸아미드, 암부시드, 아조서니드(azosernide), 부메타니드, 부타졸라미드, 클로르아미노페나미드(chloraminophenamide), 클로페나미드, 클로파미드, 클로렉솔론(clorexolone), 디술프아미드(disulfamide), 에톡솔라미드(ethoxolamide), 푸로세미드, 메프루시드, 메타졸아미드, 피레타니드, 토르세미드, 트리파미드, 및 시파미드(xipamide)와 같은 술폰아미드 유도체, 및 에타크린산 및 티에닐산(tienilic acid), 인다크리논(indacrinone) 및 퀸카르베이트(quincarbate)와 같은 기타 페녹시 아세트산 화합물과 같은 비-술폰아미드 이뇨제를 포함하는 루프 이뇨제; 만니톨과 같은 삼투성 이뇨제; 스피로놀락톤과 같은 알도스테론 길항제, 아밀로리드 및 트리암테렌과 같은 Na^+ 채널 억제제를 포함하는 포타슘-보존성(potassium-sparing) 이뇨제; 알티아지드, 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 벤질히드로클로로티아지드, 벤즈티아지드, 부티아지드, 클로르탈리돈, 클로로티아지드, 시클로펜티아지드, 시클로티아지드, 에피티아지드, 에티아지드, 펜퀴존(fenquizone), 플루메티아지드(flumethiazide), 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 인다파미드, 메틸클로티아지드, 메티크란(meticrane), 메톨라존, 파라플루티지드(paraflutizide), 폴리티아지드, 퀴네타존, 테클로티아지드(teclothiazide), 및 트리클로로메티아지드(trichloromethiazide)와 같은 티아지드 이뇨제 및 티아지드-유사 이뇨제; 및 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, 이뇨제는 아밀로리드, 부메타니드, 클로로티아지드, 클로르탈리돈, 디클로펜아미드, 에타크린산, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 인다파미드, 메틸클로티아지드, 메톨라존, 토르세미드, 트리암테렌, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 이뇨제는 1일 약 5-50 mg, 더 일반적으로 1일 6-25 mg을 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이고, 통상의 투여량은 1일 6.25 mg, 12.5 mg 또는 25 mg이다.

[0127] 본 발명의 결정형은 또한 β_1 아드레날린성 수용체 차단제와 조합으로 투여될 수 있다. 대표적인 β_1 아드레날린성 수용체 차단제는 아세부톨롤, 알프레놀롤, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 아테놀롤, 베푸놀롤, 베탁솔롤, 베반톨롤, 비소프롤롤, 보핀돌롤, 부신돌롤, 부쿠몰롤, 부페톨롤, 부푸랄롤, 부니트롤롤, 부프라놀롤, 부브리딘(bubridine), 부토필롤롤, 카라졸롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 셀리프롤롤, 세타몰롤, 클로라놀롤, 딜레발롤, 에파놀롤, 에스몰롤, 인데놀롤, 라베톨롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀롤, 메토프롤롤 숙시네이트 및 메토프롤롤 타르트레이트와 같은 메토프롤롤, 모프롤롤, 나돌롤, 나독솔롤, 네비발롤, 니프라딜롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 퍼부톨롤(perbutolol), 핀돌롤, 프락톨롤, 프로네탈롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 술피날롤(sufinalol), 탈린돌, 터타톨롤, 틸리솔롤, 티몰롤, 톨리프롤롤, 키베놀롤(xibenolol), 및 그의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, β_1 아드레날린성 수용체 차단제는 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0128] 일 구체예에서, 본 발명의 결정형은 칼슘 채널 차단제와 조합되어 투여된다. 대표적인 칼슘 채널 차단제는 암로

디핀, 아닐파밀, 아라니핀(aranipine), 바르니디핀, 벤시클란, 베니디핀, 베프리딜, 클렌티아젬(clentiazem), 실니디핀(cilnidipine), 신나리진(cinnarizine), 딜티아젬, 에포니디핀, 엘고디핀, 에타페논(etafenone), 펠로디핀, 펜딜린, 플루나리진, 갈로파밀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 리도플라진, 로메리진, 마니디핀, 미베프라딜, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴디핀(niguldipine), 닐루디핀(niludipine), 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 니발디핀, 퍼헥실린, 프레닐아민, 리오시딘(ryosidine), 세모티아딜, 테로딜린, 티아파밀, 베라파밀(verapamil), 및 그의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젬, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴디핀, 닐루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 리오시딘, 베라파밀, 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0129] 본 발명의 결정형은 또한 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제와 조합되어 투여될 수 있다. 대표적인 ACE 억제제는 아쿠프릴(accupril), 알라세프릴, 베나제프릴, 베나제프릴라트(benazeprilat), 카프토프릴, 세라나프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트(enalaprilat), 포시노프릴, 포시노프릴라트, 이미다프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 모노프릴, 모벨토프릴, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 라미프릴라트, 사랄라신 아세테이트, 스피라프릴, 테모카프릴, 트란도라프릴, 조페노프릴, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, ACE 억제제는 베나제프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 라미프릴, 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0130] 일 구체예에서, 본 발명의 결정형은 안지오텐신 II 타입 1 수용체 차단제(ARB)로도 알려진, AT_1 수용체 길항제와 조합되어 투여된다. 대표적인 ARB는 아비테사르탄(abitesartan), 벤질로사탄(benzyllosartan), 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 엘리사르탄, 엠부사르탄, 에놀타소사르탄(enoltasosartan), 에프로사르탄, 폰사르탄, 포라사르탄, 글리실로사르탄, 이르베사르탄, 이소테올린, 로사르탄, 메독시밀(medoximil), 밀파사르탄, 올메사르탄, 오포미사르탄(opomisartan), 프라토사르탄, 리피사르탄, 사프리사르탄, 사랄라신, 사르메신, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄, 졸라사르탄, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, ARB는 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 올메사르탄, 이르베사르탄, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 및 그의 조합으로부터 선택된다. 예시적인 염은 에프로사르탄 메실레이트, 로사르탄 포타슘 염, 및 올메사르탄 메독소밀을 포함한다. 일반적으로, ARB는 용량당 약 4-600 mg을 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이고. 예시적인 1일 투여량은 1일 20-320 mg이다.

[0131] 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형은 네프릴리신(NEP) 억제제와 조합되어 투여된다. 대표적인 NEP 억제제는 칸독사트릴; 칸독사트릴라트; 텍세카도트릴 ((+)-N-[2*(R)*-(아세틸티오메틸)-3-페닐프로피오닐]글리신 벤질 에스테르); CGS-24128 (3-[3-(비페닐-4-일)-2-(포스포노메틸아미노)프로피온아미도]프로피온산); CGS-24592 (*(S)*-3-[3-(비페닐-4-일)-2-(포스포노메틸아미노)프로피온아미도]프로피온산); CGS-25155 (N-[9*(R)*-(아세틸티오메틸)-10-옥소-1-아자시클로데칸-2*(S)*-일카르보닐]-4*(R)*-히드록시-L-프롤린 벤질 에스테르); Hepworth 등 (화이자社.)에 의한 WO 2006/027680에 기재된 3-(1-카르바모일시클로헥실)프로피온산 유도체; JMV-390-1 (2*(R)*-벤질-3-(N-히드록시카르바모일)프로피오닐-L-이소루실-L-루신); 에카도트릴(ecadotril); 포스포라미돈(phosphoramidon); 레트로티오르판 (retrothiorphan); RU-42827 (2-(머캅토메틸)-N-(4-피리디닐)벤젠프로피온아미드); RU-44004 (N-(4-모르폴리닐)-3-페닐-2-(술파닐메틸)프로피온아미드); SCH-32615 (*(S)*-N-[N-(1-카르복시-2-페닐에틸)-L-페닐알라닐]-β 알라닌) 및 그의 프로드러그 SCH-34826 (*(S)*-N-[N-[1-[[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]카르보닐]-2-페닐에틸]-L-페닐알라닐]-β 알라닌); 시알로르핀 (sialorphin); SCH-42495 (N-[2*(S)*-(아세틸술파닐메틸)-3-(2-메틸페닐)프로피오닐]-L-메티오닌 에틸 에스테르); 스피노르핀; SQ-28132 (N-[2-(머캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]루신); SQ-28603 (N-[2-(머캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]-β 알라닌); SQ-29072 (7-[[2-(머캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]헵탄산); 티오르판 및 그의 프로드러그 라세카도트릴; UK-69578 (시스-4-[[[1-[2-카르복시-3-(2-메톡시에톡시)프로필]시클로펜틸]-카르보닐]아미노] 시클로헥산카르복실산); UK-447,841 (2-{1-[3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일]-시클로펜틸메틸}-4-메톡시부티르산); UK-505,749 (*(R)*-2-메틸-3-{1-[3-(2-메틸벤조티아졸-6-일)프로필카르바모일]-시클로펜틸}프로피온산); 5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시프로피오닐아미노)-2-메틸펜탄산 및 5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시프로피오닐아미노)-2-메틸펜탄산 에틸 에스테르 (WO 2007/056546); Khder 등 (노바티스 AG)에 의한 WO 2007/106708에 기재된 다글루트릴 [*(3S,2'R)*-3-{1-[2'-(에톡시카르보닐)-4'-페닐부틸]-시클로펜탄-1-카르보닐아미노}-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-1-아세트산] (daglutril [*(3S,2'R)*-3-{1-[2'-(ethoxycarbonyl)-4'-페닐butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-벤즈아제핀e-1-아세트산]); 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, NEP 억제제는 칸독사트릴, 칸독사트릴라트, CGS-24128, 포스포라미돈, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, 티오르판, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. NEP 억제제는 1

일 약 20-800 mg 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이고, 일반적 일일 투여량은 1일 50-700 mg, 더 일반적으로 1일 100-600 또는 100-300 mg 범위이다.

[0132] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형은 비스테로이드계 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory agent: NSAID)와 조합되어 투여된다. 대표적인 NSAID는 아세메타신, 아세틸 살리실산, 아클로페낙, 알미노프로펜, 암페낙, 아미프릴로오스, 아목시프린, 아니롤락, 아파존, 아자프로파존, 베노릴레이트, 베녹사프로펜, 베즈피페릴론, 브로페라몰, 부클록산, 카르프로펜, 클리다낙, 디클로페낙, 디플루니살, 디프탈론, 에놀리캄, 에토돌락, 에토리콕시브, 펜부펜, 펜클로페낙, 펜클로진산, 페노프로펜, 펜티아작, 페프라존, 플루페남산, 플루페니살, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 푸로페낙, 이부페낙, 이부프로펜, 인도메타신, 인도프로펜, 이속세팍, 이속시캄, 케토프로펜, 케토롤락, 로페미졸, 로르녹시캄, 메클로페나메이트, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메살라민, 미로프로펜, 모페부타존, 나부메톤, 나프록센, 니플룸산, 옥사프로진, 옥스피낙, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 피록시캄, 피르프로펜, 프라노프로펜, 살살레이트, 수독시캄, 술파살라진, 술린닥, 수프로펜, 테녹시캄, 티오피낙, 티아프로펜산, 티옥사프로펜, 톨페남산, 톨메틴, 트리플루미데이트, 지도메타신, 조메피락, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, NSAID는 에토돌락, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 멜록시캄, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0133] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형은 항지질제와 조합되어 투여된다. 대표적인 항지질제는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴과 같은 스타틴; 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(cholesteryl ester transfer protein, CETP); 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0134] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형은 항당뇨제와 조합되어 투여된다. 대표적인 항당뇨제는 인슐린 및 인슐린 유도체와 같은 주사가능한 약물(injectable drug); 메트포르민과 같은 비구아니드(biguanide), 글루카곤 길항제, 아카르보스 및 미그리톨과 같은 α-글루코시다제 억제제, 레파글리니드와 같은 메글리티니드, 옥사디아졸리딘디온(oxadiazolidinedione), 클로프로파미드, 글리메피리드, 글리피지드(glipizide), 글리부리드, 및 톨라자미드와 같은 술포닐우레아, 피오글리타존 및 로시글리타존과 같은 티아졸리딘디온을 포함한 경구로 효과적인 약물 (orally effective drug); 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0135] 일 구체예에서, 본 발명의 결정형은 항혈전제와 조합되어 투여된다. 대표적인 항혈전제는 아스피린, 항혈소판제, 헤파린, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 레닌 억제제, 그의 예는 알리스키렌, 에날키렌, 레미키렌, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는 레닌 억제제와 조합되어 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 엔도텔린 수용체 길항제와 조합되어 투여되고, 그의 대표적인 예는 보센탄, 다루센탄, 테조센탄, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 엔도텔린 전환 효소 억제제와 조합되어 투여될 수 있고, 상기 억제제의 예는 포스포라미돈, CGS 26303, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 결정형은 알도스테론 길항제와 조합되어 투여되고, 상기 길항제의 대표적인 예는 에플레레논, 스피로노락톤, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0136] 조합된 치료제는 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 추가적 조합 요법에 도움이 될 수 있다. 예를 들면 Vaseretic® 마크 하에 판매되는, (말레에이트 염 형태의) ACE 억제제 에날라프릴과 이뇨제 히드로클로로티아지드의 조합물, 또는 (베실레이트 염 형태의) 칼슘 채널 차단제 암로디핀과 (메독소밀 프로드러그 형태의) ARB 올메사르탄의 조합물, 또는 칼슘 채널 차단제와 스타틴의 조합물이 또한 모두 본 발명의 결정형과 사용될 수 있다. 이중-작용제(Dual-acting agent)도 또한 본 발명의 결정형과의 조합 요법에서 도움이 될 수 있다. 예를 들면, AVE-0848 (*(4S,7S,12bR)*-7-[3-메틸-2*(S)*-술파닐부티르아미도]-6-옥소-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산); AVE-7688 (ilepatril) 및 그의 모 화합물; BMS-182657 (2-[2-옥소-3*(S)*-[3-페닐-2*(S)*-술파닐프로피온아미도]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-1-일]아세트산); CGS-26303 ([N-[2-(비페닐-4-일)-1*(S)*-(1H-테트라졸-5-일)에틸]아미노]메틸포스폰산); CGS-35601 (N-[1-[4-메틸-2*(S)*-술파닐펜탄아미도]시클로펜틸카르보닐]-L-트립토판); 파시도트릴(fasidotril); 파시도트릴레이트(fasidotrilate); 에날라프릴라트(enalaprilat); ER-32935 ((3R,6S,9aR)-6-[3*(S)*-메틸-2*(S)*-술파닐펜탄아미도]-5-옥소퍼히드로티아졸로[3,2-a]아제핀-3-카르복실산); 겜파트릴라트 (gempatrilat); MDL-101264 (*(4S,7S,12bR)*-7-[2*(S)*-(2-모르폴리노아세틸티오)-3-페닐프로피온아미도]-6-옥소-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀e-4-카르복실산); MDL-101287 ([4S-[4α,7α(R*),12bβ]-7-[2-(카르복시메틸)-3-페닐프로피온아미도]-6-옥소-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀e-4-카르복실산); 오마파트릴라트(omapatrilat); RB-

105 (N-[2*(S)*-(머캅토메틸)-3*(R)*-페닐부틸]-L-알라닌); 삼파트릴라트 (sampatrilat); SA-898 (*(2R,4R)*-N-[2-(2-히드록시페닐)-3-(3-머캅토프로피오닐)티아졸리딘-4-일카르보닐]-L-페닐알라닌); Sch-50690 (N-[1*(S)*-카르복시-2-[N2-(메탄술포닐)-L-리실아미노]에틸]-L-발릴-L-티로신); 및 이들의 조합과 같은 안지오텐신전환 효소/네프릴리신(ACE/NEP) 억제제가 포함될 수 있다. 특정한 구체예에서, ACE/NEP 억제제는 AVE-7688, 에날라프릴라트, 파시도트릴, 파시도트릴레이트, 오마파트릴라트, 삼파트릴라트, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0137] α_2-아드레날린성 수용체 효능제 및 바소프레신 수용체 길항제와 같은 기타 치료제는 또한 조합 요법에 도움이 될 수 있다. 대표적인 α_2-아드레날린성 효능제 작용제는 클로니딘, 덱스메데토미딘, 및 구안파신을 포함한다. 대표적인 바소프레신 수용체 길항제는 톨밥탄을 포함한다.

[0138] 하기 제제들은 본 발명의 대표적인 약제학적 조성물을 예시한다.

[0139] *대표적인 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐*

[0140] 본 발명의 결정형(50 g), 분무 건조된 락토오스(440 g) 및 마그네슘 스테아레이트(10 g)를 완전히 혼합한다. 그 후, 결과적으로 수득된 조성물을 경질 젤라틴 캡슐로 적재한다(캡슐당 500 mg의 조성물).

[0141] 대안적으로, 본 발명의 결정형(20 mg)을 전분(89 mg), 미정질 셀룰로스(89 mg) 및 마그네슘 스테아레이트(2 mg)와 완전히 혼합한다. 그 후, 수득된 혼합물을 No. 45 메쉬 U.S. 체(No. 45 mesh U.S. sieve)를 통해 통과시키고 경질 젤라틴 캡슐로 적재한다(캡슐당 200 mg의 조성물).

[0142] *대표적인 경구 투여용 젤라틴 캡슐 제제*

[0143] 본 발명의 결정형 화합물(100 mg)을 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 (50 mg) 및 전분 분말 (250 mg)과 완전히 블렌딩한다. 그 후 혼합물을 젤라틴 캡슐로 적재한다(캡슐당 400 mg의 조성물).

[0144] 대안적으로, 본 발명의 결정형(40 mg)을 미정질 셀룰로스(Avicel PH 103; 259.2 mg) 및 마그네슘 스테아레이트(0.8 mg)와 완전히 블렌딩한다. 그 후 혼합물을 젤라틴 캡슐 (크기 #1, 백색, 불투명)로 적재한다(캡슐당 300 mg의 조성물).

[0145] *대표적인 경구 투여용 정제 제제*

[0146] 본 발명의 결정형(10 mg), 전분(45 mg) 및 미정질 셀룰로스(35 mg)를 No. 20 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시키고, 완전히 블렌딩한다. 그에 의해 생성된 과립을 50 내지 60℃에서 건조시키고, No. 16 메쉬 미국 체를 통해 통과시킨다. 폴리비닐피롤리돈 용액(멸균수 중 10 % 용액으로서 4 mg)을 소듐 카르복시메틸 전분 (4.5 mg), 마그네슘 스테아레이트 (0.5 mg), 및 탈크 (1 mg)와 혼합하고, 그 후 이 혼합물을 No. 16 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 그 후, 소듐 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 상기 과립에 첨가한다. 혼합한 후에, 혼합물을 타정기에서 압축하여 100 mg 중량의 정제를 수득한다.

[0147] 대안적으로, 본 발명의 결정형(250 mg)을 미정질 셀룰로스 (400 mg), 건식(fumed) 실리콘 디옥시드 (10 mg) 및 스테아르산 (5 mg)과 완전히 블렌딩한다. 그 후, 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다 (정제당 665 mg의 조성물).

[0148] 대안적으로, 본 발명의 결정형(400 mg)을 옥수수 전분 (50 mg), 크로스카르멜로오스 소듐 (25 mg), 락토오스 (120 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)와 완전히 혼합한다. 그 후, 수득된 혼합물을 압축하여 단일-할선(single-scored) 정제를 형성한다 (정제 당 600 mg의 조성물).

[0149] 대안적으로, 본 발명의 결정형(100 mg)을 젤라틴의 수용액(20 mg)을 포함한 옥수수 전분 (100 mg)과 완전히 블렌딩한다. 수득된 혼합물을 건조시켜 미세 분말로 분쇄한다. 미정질 셀룰로스 (50 mg)와 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)를 수득된 젤라틴 제제와 혼합하고, 과립화하고(granulate), 결과적으로 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다(정제 당 100 mg의 활성물질(active)).

[0150] *대표적인 경구 투여용 현탁액 제제*

[0151] 하기 성분들을 혼합하여 현탁액 10 mL 당 100 mg의 활성제를 포함하는 현탁액을 형성한다:

표 5

[0152]

성분	함량
결정형	1.0 g
푸마르산	0.5 g
염화나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립당(Granulated sugar)	25.5 g
소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
Veegum® K (마그네슘 알루미늄 실리케이트)	1.0 g
향미제(Flavoring)	0.035 mL
착색제	0.5 mg
증류수	100 mL로 만드는 양

[0153] *대표적인 경구 투여용 액체 제제*

[0154] 적절한 액체 제제는 시트레이트, 락테이트 및 말레에이트 버퍼 용액과 같은, 카르복실산-기반 버퍼(carboxylic-based buffer)를 포함하는 것이다. 예를 들면, (DMSO와 미리 혼합될 수 있는) 본 발명의 결정형을 100 mM 암모늄 시트레이트 버퍼와 블렌딩하고 pH 5로 조절하거나, 100 mM 시트르산 용액과 블렌딩하고 pH 2로 조절한다. 이러한 용액은 또한 시클로덱스트린과 같은 가용화 부형제를 포함할 수 있고, 예를 들면 상기 용액은 10 wt% 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0155] 기타 적절한 제제는 시클로덱스트린을 포함하거나 또는 포함하지 않는, 5% $NaHCO_3$ 용액을 포함한다.

[0156] *대표적인 주사 투여용 주사용(injectable) 제제*

[0157] 본 발명의 결정형 화합물 (0.2 g)을 0.4 M 소듐 아세테이트 버퍼 용액 (2.0 mL)과 블렌딩한다. 결과적으로 수득된 용액의 pH를, 필요에 따라, 0.5 N 염산 수용액 또는 0.5 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, 그 후, 20 mL의 총 부피를 제공하기 위해 충분한 주사용수를 첨가한다. 그 후, 수득된 혼합물을 멸균 필터 (0.22 마이크론)를 통하여 여과시켜 주사에 의한 투여에 적절한 멸균 용액을 제공한다.

[0158] *대표적인 흡입 투여용 조성물*

[0159] 본 발명의 결정형(0.2 mg)을 미분화시키고, 락토스(25 mg)와 블렌딩한다. 그 후 이 블렌딩된 혼합물을 젤라틴 흡입 카트리지로 적재한다. 상기 카트리지의 내용물은 예를 들면, 건조 분말 흡입기를 사용하여 투여된다.

[0160] 대안적으로, 미분화된 결정형(10 g)을, 탈염수(demineralized water) (200 mL)에 레시틴 (0.2 g)을 용해시켜 제조된 용액에 분산시킨다. 결과적으로 수득된 현탁액을 분무 건조시키고, 그 후 미분화하여 약 1.5 ㎛ 미만의 평균 직경을 갖는 입자를 포함하는 미분화된 조성물을 형성시킨다. 그 후, 상기 미분화된 조성물은 흡입기로 투여할 때, 투여량 당 약 10 ㎍ 내지 약 500 ㎍의 본 발명의 화합물을 제공하기에 충분한 양으로, 가압된 1,1,1,2-테트라플루오로에탄을 포함하는 정량 흡입기 카트리지(metered-dose inhaler cartridge)에 적재된다.

[0161] 대안적으로, 본 발명의 결정형(25 mg)을 시트레이트 완충된(pH 5) 등장성 염수(125 mL)에 용해시킨다. 본 발명의 화합물이 용해될 때까지 혼합물을 교반하고 초음파 처리한다. 수득된 용액의 pH를 확인하고, 필요한 경우, 수성 1 N 수산화나트륨을 서서히 첨가하여 pH 5로 조정한다. 상기 용액을 투여량 당 약 10 ㎍ 내지 약 500 ㎍의 활성제를 제공하는 분무 장치를 사용하여 투여한다.

[0162] 실시예

[0163] 하기의 제조예 및 실시예들은 본 발명의 특정한 구체예를 예시하기 위하여 제공된다. 그러나 이 특정한 구체예들은, 특별히 표시되지 않는 한 어떠한 방식으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

[0164] 하기 약어들은 달리 표시되지 않는 한 하기 의미를 가지며 본 명세서에서 사용되지만 정의되지 않은 다른 약어들은 그들의 표준적 의미를 갖는다:

[0165] EtOAc 에틸 아세테이트

[0166] EtOH 에탄올

[0167] MeCN 아세토니트릴

[0168] MeOH 메탄올

[0169] MTBE 메틸 *t*-부틸 에테르

[0170] THF 테트라히드로푸란

[0171] TFA 트리플루오로아세트산

[0172] 달리 언급되지 않는 한, 시약, 출발 물질 및 용매와 같은 모든 물질들은 (Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haen, Strem Chemicals, Inc. 등과 같은) 상업적 공급처로부터 구입하고 추가적인 정제 없이 사용했다.

[0173] 실시예 1

[0174] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 제조

[0175] *시딩 없는 증기 확산 제조(Vapor Diffusion Preparation)*

[0176]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(840 mg)을 EtOH (33.6 mL)에 용해시키고 분취량(aliquot) (0.6 mL, 1.0 eq.)을 4 mL 바이얼에 넣었다. 이것에 1,2-에탄디술폰산 (MeOH 중 1,2-에탄디술폰산 0.5M 용액 63 ㎕; 1.1. eq.)을 첨가하였다. 이 4 mL 바이얼을 MTBE를 함유한 20 mL 바이얼에 넣었다. 상기 20 mL 바이얼을 캡핑(cap)하고 상온에서 보관하였다. 고체가 생기고, 이를 여과하고, 디옥산으로 세척하고, 건조시켜, 추가적 특성 분석 없이 다음 단계에서 사용되는 고체 물질을 수득하였다.

[0177]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(50 mg, 95 μmol, 1.0 eq.)을 20 mL 바이얼에 담긴 따뜻한 EtOH(2 mL)에 용해시켰다. MeOH(210 ㎕, 1.1 eq.) 중 1,2-에탄디술폰산 0.5M 용액을 첨가하고 그 혼합물을 단기간동안 가온시켰다. 상기 20 mL 바이얼을 MTBE (10 mL)을 함유하는 더 큰 바이얼에 넣었다. 상기 20 mL 바이얼을 이후 고체 물질로 시딩하고 더 큰 바이얼을 그 후 캡핑하고 고체가 관찰할 때까지 실온에서 저장하였다. 리커(liquor)를 제거하고 고체를 디옥산(1 mL)으로 세척한 후 진공 하에서 건조시켜 고체 헤미에디실레이트 물질(~25mg)을 수득하였다.

[0178] *헤미에디실레이트 시드 결정 제조*

[0179]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산 (0.2 g, 0.4 mmol, 1.0 eq.)을 EtOH (6.0 mL)에 가열하면서(with heat) 용해시켰다. 1,2-에탄디술폰산 수화물을 60℃에서 진공 하에서 30분 동안 건조시켜 고체 에탄디술폰산을 수득하였다. 상기 고체 에탄디술폰산 (79 mg, 420 μmol, 1.1. eq.)을 첨가하고 그 혼합물을 잠시 가열하여 용해를 보조했다. MTBE (45 mL)를 포화 부근까지 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 고체 헤미에디실레이트 물질로 시딩하고, 밤새 천천히 교반하였다. 미세한(fine) 침전물이 바이얼의 바닥 상에 나타났고, 이를 여과하고, 디옥산으로 세척하고, 건조시켜 고체인 백색 헤미에디실레이트 물질 (70 mg)을 수득하였다.

[0180] *시딩있는 제조*

[0181]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(193 mg, 366 μmol, 1.0 eq.)을 EtOH(2 mL)에서 가열하면서 용해시켰다. 1,2-에탄디술폰산 수화물(83.8 mg, 402 μmol, 1.1. eq.)을 첨가하고 그 혼합물을 잠시 가열시켜 용해를 보조했다. MTBE (10 mL)를 포화 부근까지 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 여과하고 그 여과물에 고체 백색 헤미에디실레이트 물질로 시딩하였다. 고체가 바이얼의 바닥 상에 나타났고, 이를 여과하고, 디옥산으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 고체 산물 (60 mg)을 수득하였다. 이 산물을 하기 실시예에 기재된 바와 같이, 분말 X-선 회절, 시차 주사 열량측정법, 및 열 중량측정 분석에 의해 분석하고, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I로 지정하였다. 이 데이터는

도 1-3에서 제시된다.

[0182] 실시예 2

[0183] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II의 제조

[0184] *시딩있는 제1 제조*

[0185]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(666 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq.)을 EtOH (6.6 mL)에 적절히 가열(gentle heating)하면서 용해시켰다. 1,2-에탄디술폰산 수화물을 60℃에서 진공 하에 30분 동안 건조시켜 고체 에탄디술폰산을 수득하였다. 고체 에탄디술폰산(260 mg, 1.4 mmol, 1.1 eq.)을 수득된 혼합물에 첨가하고, 잠시 가열시켜 용해를 보조했다. MTBE(25 mL)를 포화 부근까지 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 여과하고 그 여과물을 헤미에디실레이트 염 형태 I로 시딩하였다. 플라스크의 바닥에 고체가 나타나고, 이를 여과하고, 디옥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 백색 고체(530 mg)를 수득하였다.

[0186] 이 백색 고체의 일 부분(430 mg)을 따뜻한 EtOH(1.7 mL)에 용해시켰다. MTBE(6 mL)를 포화 부근까지 점적하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 여과하고 그 후 백색 고체로 시딩하고, 상온에서 냉각시켰다. 그 혼합물을 그 이후 여과하고수득된 고체를 디옥산으로 세척하였다. 상기 고체를 그 후 밤새 진공하에서 건조시켜 백색 고체 산물 (0.4 g)을 수득하였다. 상기 백색 고체 산물 결정은 헤미에디실레이트 염 형태 I 출발 물질의 결정보다 더 크고 더 잘-형성된 것으로 보였다.

[0187] *시딩있는 후속 제조*

[0188]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(13.5 g, 25.6 mmol, 1.0 eq.)을 1,2-에탄디술폰산(5.4 g, 28 mmol, 1.1. eq.)과 혼합하였다. 10% 수성 EtOH(0.9:0.1, EtOH:H_2O, 130 g, 2500 mmol)을 첨가하고 결과물적으로 수득된 혼합물을 교반하여 용해를 보조했다(~5 분). 그 혼합물을 여과하고, EtOAc(1750 mL)을 포화 부근까지 250 mL씩 여과액에 첨가하였다. 결과물인 혼합물에 헤미에디실레이트 염 형태 I(10 mg)을 시딩하고, (덮어서) 상온에서 가라앉게 하였다. 고체가 나타나고, 이를 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체 헤미에디실레이트 산물(13.9 g; 순도 95%)을 수득하였다. 이 헤미에디실레이트 산물을 하기 실시예에서 기재된 바와 같이, 분말 X-선 회절, 시차 주사 열량 측정법, 및 열 중량측정 분석에 의해 분석했다. 이 헤미에디실레이트 산물은 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I 시딩 물질(seeding material)과 상이한 헤미에디실레이트 결정형인 것으로 결정되었고, 결정형 헤미데이실레이트 형태 II로 명명하였다. 이 데이터는 도 6-8에서 제시된다.

[0189] 실시예 3

[0190] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II의 제조(시딩 없음)

[0191] 1,2-에탄디술폰산 수화물을 65℃에서 7일 동안 진공 하에 건조시켜 고체 에탄디술폰산을 수득하였다. 고체 에탄디술폰산(0.4 g, 2.1 mmol, 1.1 eq.)을 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(1.0 g, 1.9 mmol, 1.0 eq.)과 조합하고 10% 수성 EtOH(0.9:0.1, EtOH:H_2O, 10 g, 200 mmol)에 용해시켰다. EtOAc(150 mL)를 포화 부근까지 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 여과하고 그 고체를 상온에서 약 3일 동안 가라앉게 하고, 이후 치밀한(dense) 결정 성장을 관찰하였다. 상기 고체를 여과하고, EtOH로 세척하고 진공하에서 건조시켜 1.0 g의 고체를 수득하였다. 그 이후 그 산물을 분말 X-선 회절, 시차 주사 열량 측정법, 및 열 중량측정 분석에 의해 분석했다. 이 산물은 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II인 것으로 결정하였다.

[0192] 실시예 5

[0193] 헤미에디실레이트 염 형태 I과 헤미에디실레이트 염 형태 II의 재슬러리화

[0194] 헤미에디실레이트 염 형태 II(50 mg, 80 μmol)와 헤미에디실레이트 염 형태 I(50 mg, 80 μmol)을

EtOH(420 ㎕)와 MTBE(1.6 mL, 13 mmol)의 미리 혼합된 용액과 조합하였다. 그 혼합물을 캡핑하고 상온에서 교반하였다. 결과적으로 수득된 고체를 여과하고 디옥산으로 세척시켜, 헤미에디실레이트 염 형태 II로 결정된 고체(86 mg)를 수득하였다.

[0195] 헤미에디실레이트 염 형태 II(50 mg, 80 μmol)와 헤미에디실레이트 염 형태 I(50 mg, 80 μmol)을 EtOH(420 ㎕)와 MTBE(1.6 mL, 13 mmol)의 미리 혼합된 용액과 조합하였다. 물(20 ㎕)을 첨가하고 그 혼합물을 캡핑하고 상온에서 교반하였다. 결과적으로 수득된 고체를 여과하고 디옥산으로 세척시켜 헤미에디실레이트 염 형태 II로 결정된 고체(67 mg)를 수득하였다.

[0196] 따라서, 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II는 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I보다 더 안정한 것으로 보인다. 또한, 실시예 1에 기재된 조건을 반복한, 후속하는 시도는 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 I 대신에 결정형 헤미에디실레이트 염 형태 II를 생산하였다.

[0197] 실시예 6

[0198] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미나파디실레이트 염의 제조

[0199] 시딩없는 제조(*Preparation Without Seeding*)

[0200]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(1.0 g, 1.9 mmol, 1.0 eq.)을 나파디실레이트(0.6 g, 2.1 mmol, 1.1 eq.)와 혼합하였다. EtOH(10 mL)을 첨가하고, 뒤이어 용해를 촉진하기 하기 위해 초음파 처리를 하여, 부분적으로 흐린 용액(cloudy solution)을 수득하였다. 물(20 ㎕)을 첨가하고, 뒤이어 포화 부근까지 EtOAc(50 mL)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에서 여과하고, 그 고체를 상온에서 약 3일 동안 가라앉게 하였다. 그 혼합물을 여과하고, EtOH으로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 표제 결정형 헤미나파디실레이트(1.2 g)를 수득하였다.

[0201] *헤미나파디실레이트 시드 결정 제조*

[0202] 나파디실레이트(0.17 g, 0.58 mmol, 1.1. eq.)를 EtOH(3 mL)에서 용해시켰다. 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(280 mg, 530 μmol, 1.0 eq.)을 첨가하고 그 혼합물을 용해를 보조하기 위하여 잠시 가열시켰다. EtOAc(19 mL)를 포화 부근까지 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 소량의 침전물이 관찰될 때까지 상온에서 가라앉게 하였다. 그 용액을 여과하고, 헤미에디실레이트 염 형태 II를 시딩하고, 상온에서 방치하였다. 결과적으로 수득된 결정을 여과하고, 디옥산으로 세척하고 진공 하에서 밤새 건조시켜, 헤미나파디실레이트 고체(250 mg)를 수득하였다.

[0203] 나파디실레이트(960 mg, 3.3 mmol, 1.1. eq.)를 EtOH(20 mL)에서 용해시켰다. 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(1.6 g, 3.0 mmol, 1.0 eq.)를 교반하며 첨가하였다. EtOAc(180 mL)를 포화 부근까지 교반하면서 천천히 첨가하였다. 그 혼합물을 여과하고, 그 헤미나파디실레이트 고체로 시딩하고, 상온에서 밤새 가라앉게 하였다. 그 혼합물을 여과하고, 그 고체를 디옥산으로 세척한 후 약 2일 동안 진공 하에서 건조시켜, 표제 결정형 헤미나파디실레이트 염(1.4 g)을 수득하였다.

[0204] *시딩 있는 후속 제조(Subsequent Preparation With Seeding)*

[0205]

4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(13.5 g, 25.6 mmol, 1.0 eq.)을 나파디실레이트(8.1 g, 28 mmol, 1.1 eq.; 모르타르에서 이전에 분쇄됨)와 혼합하였다. EtOH(130 mL)을 20분에 걸쳐 교반하면서 첨가하여, 약간 흐릿한 용액을 수득하였다. 그 용액을 여과하고 EtOAc(640 mL)를 포화 부근까지 첨가하여 약간 흐릿한 용액(hazy solution)을 수득하였다. 그 용액을 두 번 여과하여 투명한 용액을 수득하였다. 그 이후 그 용액을 헤미나파디실레이트(~10 mg)로 시딩하고, (덮어서) 상온에서 방치시켰다. 결과적으로 수득된 고체를 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체(16.9 g)를 수득하였다. 일 부분의 이 고체(510 mg)를 EtOH(0.5 mL)와 혼합하였다. 용해를 돕기 위해 여러 분취량(aliquot)으로 물을 첨가하였다(750 ㎕). EtOAc(15 mL)를 첨가하고 그 혼합물을 고체가 형성되기 시작할 때까지 방치시켰다. 추가적 EtOAc(15 mL)를 첨가하여 상온에서 방치시켰다. 결과적으로 수득된 고체를 여과하고 EtOH로 세척하여, 표제 결정형 헤미나파디실레이트 염(0.1 g)을 수득하였다.

[0206] 그 이후 이 산물을 하기 실시예에 기재된 바와 같이, 분말 X-선 회절, 시차 주사 열량 측정법, 및 열 중량측정 분석에 의해 분석하고, 결정형 헤미나파디실레이트 염으로 명명하였다. 이 데이터는 도 11-13에서 제시된다.

[0207] 실시예 7

[0208] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 헤미나파디실레이트 염 제조

[0209] 나파디실레이트(3.7 g, 12.9 mmol, 0.55 eq.)를 EtOH (100 mL)와 혼합하고 용해를 돕기 위해 초음파처리하였다. 결과적으로 수득된 용액을 여과하고 EtOH (20 mL)로 세정하였다. 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(12.4 g, 23.5 mmol, 1.00 eq.)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 교반하였다. EtOAc(1450 mL)를 포화 부근까지 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 여과하고 그 이후 헤미나파디실레이트로 시딩하고, 상온에서 방치시켰다. 결과적으로 수득된 고체를 여과하고, EtOH로 세척하고, 밤새 진공 하에서 건조시켜, 백색 결정형 고체로서 표제 화합물(11.8 g)을 수득하였다.

[0210] 실시예 8

[0211] 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산의 결정형 모노-옥살레이트 염 제조

[0212] 등몰량의 4'-{2-에톡시-4-에틸-5-[((S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산(2 g)과 옥살산 이수화물(478 mg)을 혼합하고, MeCN (2 mL) 및 THF (2.5 mL)의 용액에서 교반 및 초음파처리에 의해 용해시켜, 투명한 용액을 수득하였다. EtOAc(40 mL)을 첨가하고 결과적으로 수득된 용액을 완전히 혼합하고 온건한(mild) 질소 흐름 하에서 증발시켰다. 수시간의 용매 증발 후에 백색 고체가 형성되었고, 이를 수집하고, 여과하고, 과량의 EtOAc로 세척하였다.

[0213] 그 이후 이 산물을 하기 실시예에 기재된 바와 같이, 분말 X-선 회절, 시차 주사 열량 측정법, 및 열 중량측정 분석에 의해 분석하고, 결정형 모노-옥살레이트 염(순도 >98%)이라고 명명하였다. 이 데이터는 도 17-19에서 제시된다.

[0214] 실시예 9

[0215] *분말 X-선 회절*

[0216] 고체의 분말 X-선 회절 분석을 리가쿠(Rigaku) 미니플렉스 X-선 회절계 또는 써모(Thermo) ARL X'Tra X-선 회절계를 이용해 수행했다. X-선 소스는 30 kV의 출력 전압과 15 mA의 전류(Rigaku) 또는 45 kV의 출력 전압과 40 mA의 전류(Thermo ARL)를 구비한 Cu-$K\alpha$ 방사선(λ= 1.54051 Å)이었다. 이 기기를 시료에서 강도를 최대화하도록 설정된 입사(incident), 분산(divergence), 및 산란(scattering) 슬릿(slit)을 구비한 Bragg-Brentano 기하구조(geometry)에서 작동하였다. 측정을 위해, 소량의 분말(5-25 mg)을 시료 홀더에 가볍게(gently) 압축하여 매끄러운 표면을 형성하고 X-선 노출에 적용했다. 이 시료를 0.03° 의 스텝 크기(step size) 및 분당 2.0의 스캔 속도로 2° 내지 40° 의 2Θ에서 2Θ-2Θ 모드로 스캔하였다. 데이터 획득(data acquisition)을 리가쿠 표준 측정 소프트웨어(버전 1.2.0.0) 또는 Thermo ARL 측정 소프트웨어(버전 1.2.0.0)에 의해 제어하고 Jade 소프트웨어(버전 7.5.1)에 의해 분석하였다. 상기 기기를 ±0.02° 2Θ 각내에서, 실리콘 금속 표준 (Rigaku) 또는 석영(quartz) 표준 (Thermo ARL)으로 보정하였다.

[0217] 데이터 수집에 사용된 Bragg-Brentano 기하구조는 선호된 배향(preferred orientation)으로 되기 쉽다는 것을 명심하여야 한다. 이러한 조건에서 회절 피크의 상대적 강도는 구형 입자의 이상화(idealized) 분포 또는 단일 결정 데이터로부터 시뮬레이션된 회절 패턴으로부터 수득된 진정한 상대적 강도를 나타내지 않을 수 있는 것이 가능하다. 일부 피크는 광범위하게 선호된 배향(extensive preferred orientation)으로 인해, 일부 회절 패턴에서 보이지 않는 것이 또한 가능하다.

[0218] *열 분석(Thermal Analysis)*

[0219] 열 분석 컨트롤러가 장착된 TA 기기 모델 Q-100 모듈을 이용하여 시차 주사 열량측정법(시차 주사 열량 측정법: DSC) 실험을 수행했다. 데이터를 수집하고 TA Instruments Universal Analysis 소프트웨어를 이용하여 분석했다. 각 결정형의 시료를 커버가 덮인 알루미늄 팬 내로 정확하게 칭량했다. 5℃에서 5분의 등온 평형화 기간 후에, 시료를 0℃부터 200℃까지 10℃/분의 선형적 가열 기울기(linear heating ramp)를 이용하여 가열시

켰다.

[0220] 열중량 분석(Thermogravimetric analysis: TGA)을 고해상도 능력을 갖춘 TA 기기 모델 Q-50 모듈을 이용하여 수행했다. 데이터를 TA 기기 열 분석(Thermal Analyst) 컨트롤러를 이용하여 수집하고 TA Instruments Universal Analysis 소프트웨어를 이용하여 분석했다. 칭량된 시료를 백금 팬 상에 두고 주위 온도로부터 200℃까지 10℃의 가열 속도로 스캔하였다. 나머지(balance) 및 퍼니스(furnace) 챔버를 사용하는 동안 질소 흐름으로 세척하였다.

[0221] *동적 수분 흡착 평가(Dynamic Moisture 흡착 Assessment)*

[0222] 각각의 결정형에 대해 VTI 대기 미량 천칭(atmospheric microbalance), SGA-100 시스템(VTI Corp., Hialeah, FL 33016)을 사용하여 동적 수분 흡착(DMS) 측정을 수행했다. 칭량된 시료를 사용하고 습도는 분석의 개시 시에 주위 값(ambient value)으로 설정했다. DMS 분석은 5% RH부터 90% RH까지의 전체 습도 범위에 걸쳐, 5% RH/단계(step)의 스캔 속도로 구성되었다. DMS 진행은 25℃에서 등온으로 수행했다.

[0223] *열 안정성*

[0224] 결정형 물질의 칭량된 시료를 40℃(개방 용기) 및 75% 상대 습도에서 한달 동안 저장하였다. 그 이후 상기 시료를 하기 HPLC 방법에 의해 분석하였다:

[0225] 컬럼: Agilent Zorbox SB-C18, 4.6 x 250 mm, 5 ㎛(Part No. 880975-902). 이동상 A: 80% H_2O, 20% MeCN, 0.01% TFA. 이동상 B: 80% MeCN, 20% H_2O, 0.01% TFA. 유량: 1 mL/분. 주입 용량: 20 ㎕. 검출기: 250 nm.

[0226] 시료를 상기 HPLC로의 주입을 위해, 용해도에 따라 100% MeCN 중에서 0.2-0.5 mg/mL 스톡 용액으로서 제조하였다.

[0227] 시료의 순도를 HPLC 면적 백분율(% AUC)에 의해 결정하였다. 하기 표에 표시된 바와 같이, 모든 시료는 순도의 최소 상실을 보여서 모든 형태가 탁월한 열 안정성을 가짐을 보여주었다. 그러나, 헤미에디실레이트 형태 II 및 헤미나파디실레이트 형태는 이전에 공지된 자유염기 형태보다 더 안정한 것으로 확인되었다.

표 6

[0228]

시료	순도 변화
자유염기 형태*	-2.9%
헤미에디실레이트 형태 II	-0.3%
헤미나파디실레이트 형태	-0.1%

[0229] * Chao 등에 의한 미국 특허 공개 제2010/0081697호에 기술된 바와 같이 제조됨.

[0230] *용해도*

[0231] 결정형 물질의 시료를 여러 pH 범위에서 24 시간에 걸쳐 평가하였다. 하기 버퍼 시스템을 사용하였다:

[0232] HCl 버퍼 pH @ 1.15

[0233] HCl 버퍼 pH @ 1.94

[0234] 포타슘 비프테이트(biphthate) 버퍼 pH @ 2.97

[0235] 아세테이트 버퍼 pH @ 4.17

[0236] 아세테이트 버퍼 pH @ 5.16

[0237] 포스페이트 버퍼 pH @ 6.04

[0238] 포스페이트 버퍼 pH @ 7.0

[0239] 결정형 물질의 시료(7-8 mg)를 5 mL 유리 바이얼(glass vial)에서 2 mL의 각각의 버퍼와 조합시켰다. 바이얼을 자동 회전기(automatic rotator)에 탑재하고 상온에서 24 시간 동안 회전시켰다. 결과적으로 수득된 현탁액을 HPLC 분석을 위해 0.45㎛ 필터(PVDF 멤브레인)를 이용하여 깨끗한 바이얼 내로 여과시켰다.

[0240] 헤미에디실레이트 형태 II와 헤미나파디실레이트 형태 모두 도 16에 상세히 나타낸 바와 같이, pH>3에서 자유

염기보다 더 가용성임을 발견하였다.

[0241] *X-선 구조 분석*

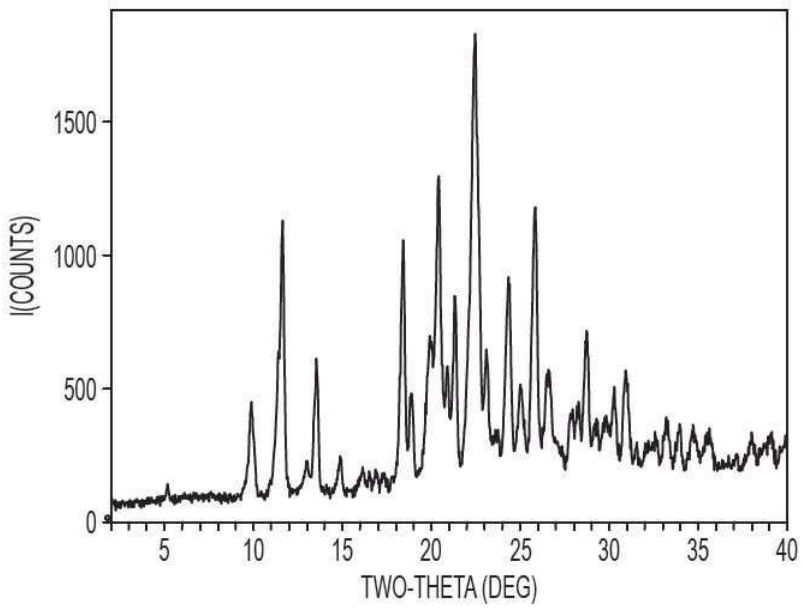
[0242] 0.45x0.40x0.15㎜의 치수를 갖는, 결정형 헤미나파디실레이트의 청크(chunk) 결정을 유리 섬유(glass fiber) 상에 올렸다. X-선 구조 데이터를 Mo Kα 방사선을 이용한 Nonius Kappa CCD 회절계를 사용하여 수득하였다. 데이터를 120±2°K의 온도에서 수집하고 SHELXS-97 및 SHELXL-97 소프트웨어를 이용하여 분석하였다. 하기 격자(lattice) 파라미터를 도출하였다: 단위 셀은 a = 9.199(1)Å, b = 10.556(1)Å, c = 19.348(3)Å, α= 80.754(8)°, β= 79.286(7)°, γ= 66.111(6)° 치수를 구비한 심사정계이고, 스페이스 그룹(space group)은 *P*1bar이며; 산출된 밀도는 1.337 g/cm^{3}이다. 도출된 원자 위치로부터 산출된 분말 X-선 회절 피크는 벌크 분말 시료를 이용해 수득된 관찰 결과와 탁월하게 일치하였다.

[0243] 결과적으로 수득된 분자 구조는 화학적 구성이 식 I의 화합물이고, 비대칭 유닛은 두 개의 대칭이고 독립인 {2-에톡시-4-에틸-5-[(*(S)*-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노)메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산 분자, 하나의 나프탈렌디술페이트 음이온, 및 이 결정이 수화물인 것을 결정하게 하는 물을 포함한다는 것을 확인한다. 이 특정 실험에서, 약 1/2 분자의 물을 관찰하였다.

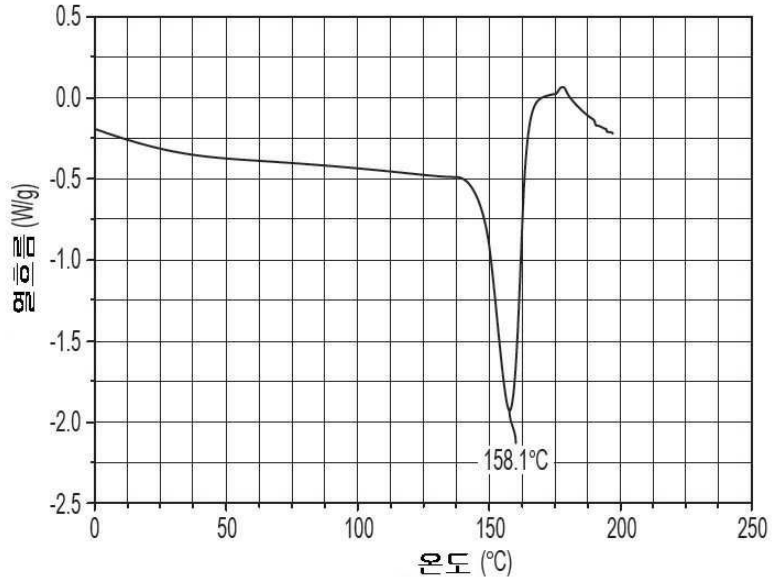
[0244] 본 발명은 그의 특정한 양태 또는 구체예를 참조하여 기술되었으나, 통상의 기술자는 본 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어남 없이, 다양한 변형이 이루어지거나 또는 균등물로 치환될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 적용가능한 특허법 및 규정에 의해 허용되는 정도까지, 본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 각각의 문헌이 본 명세서에 참조에 의해 개별적으로 포함되는 것과 동일한 정도까지, 전체로 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

도면

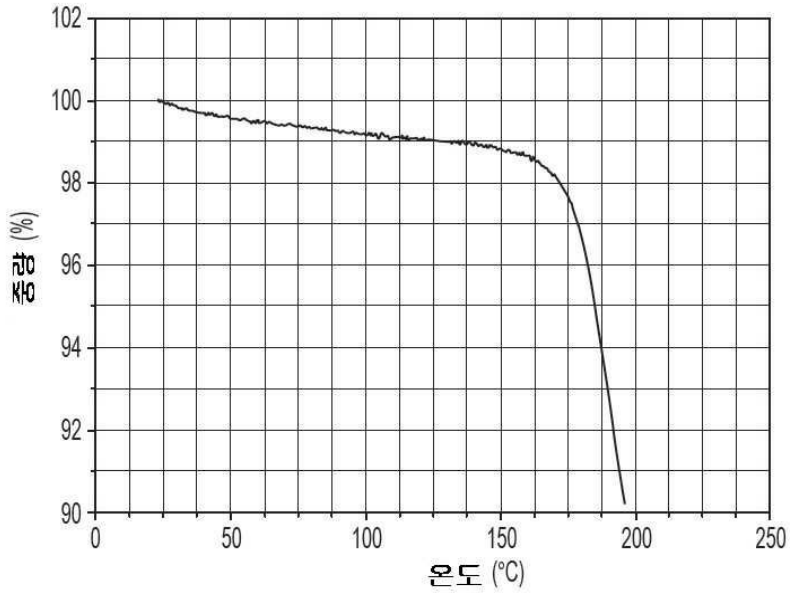
도면1



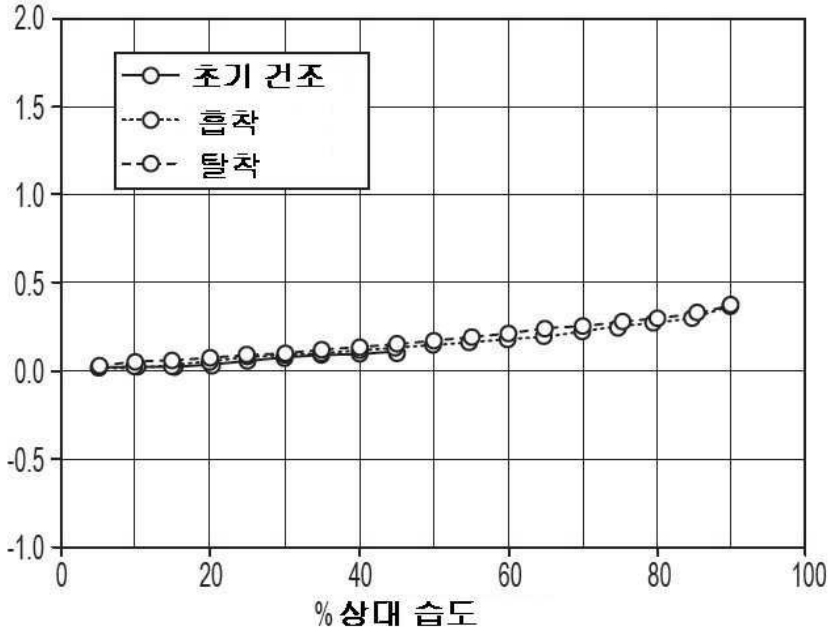
도면2


0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
열흐름 (W/g)
158.1℃
0
50
100
150
200
250
온도 (℃)

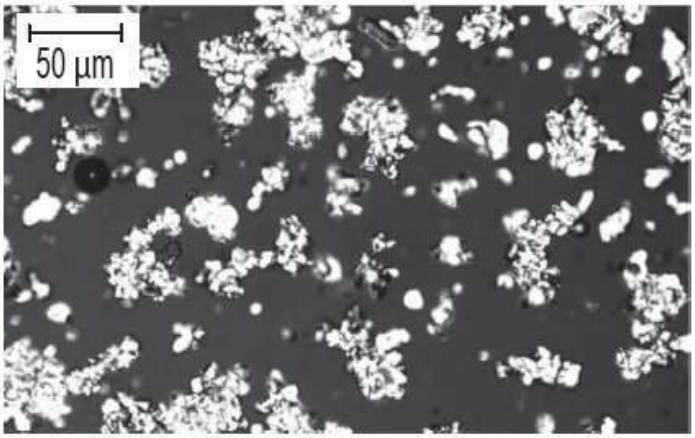
도면3


102
100
98
96
94
92
90
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
온도 (℃)

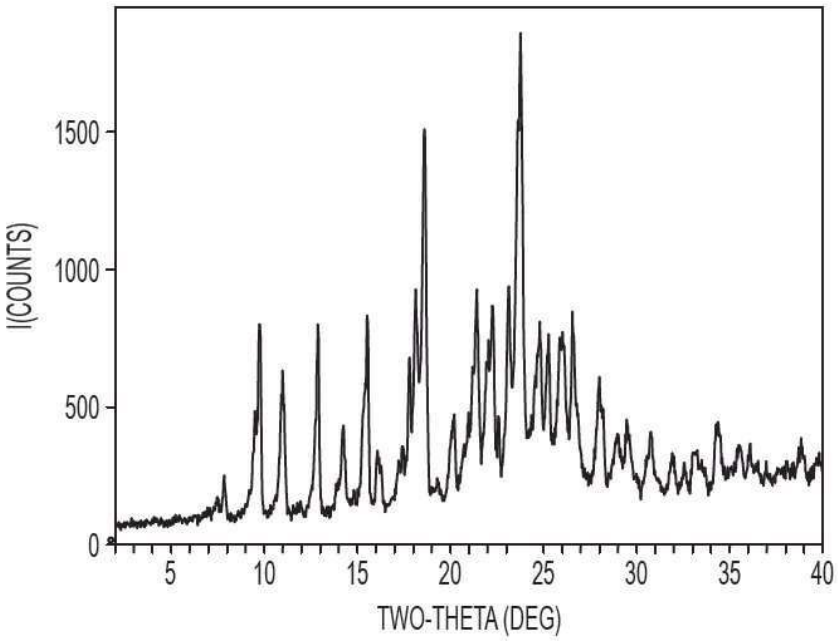
도면4



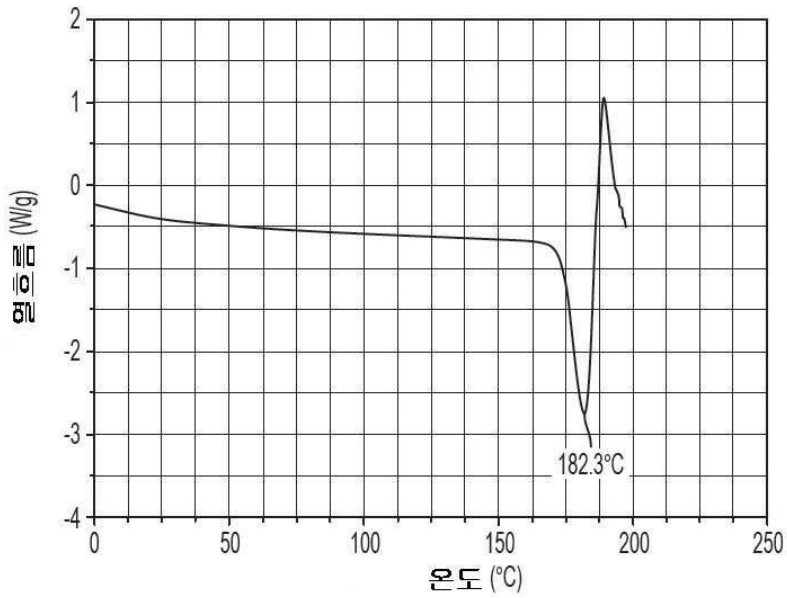
도면5



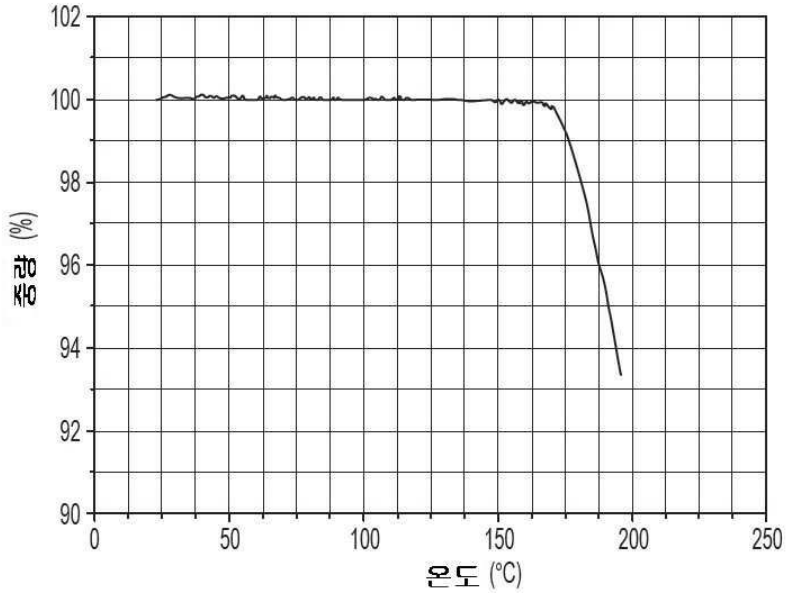
도면6


I(COUNTS)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
TWO-THETA (DEG)

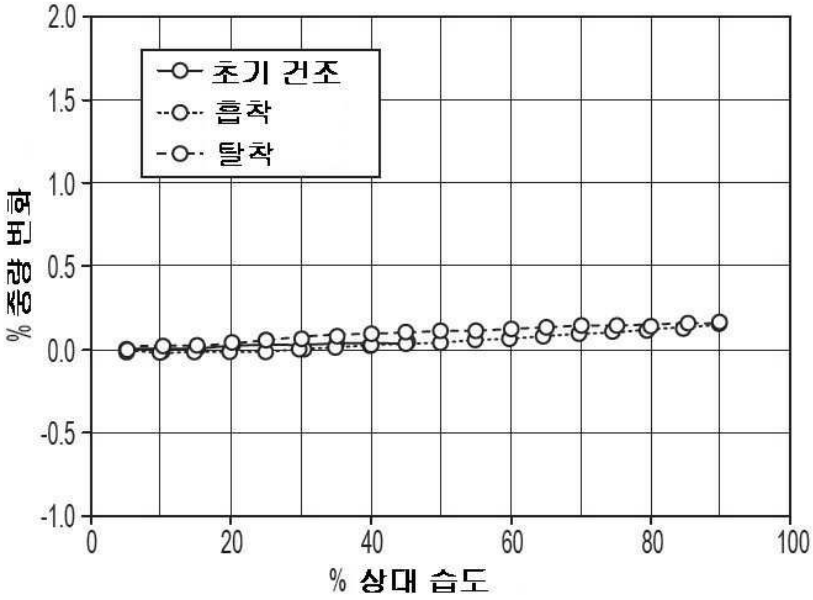
도면7


열흐름 (W/g)
2
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
온도 (°C)
182.3°C

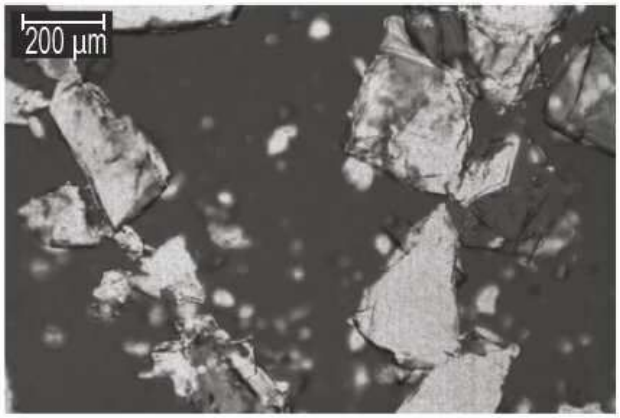
도면8


102
100
98
96
94
92
90
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
온도 (°C)

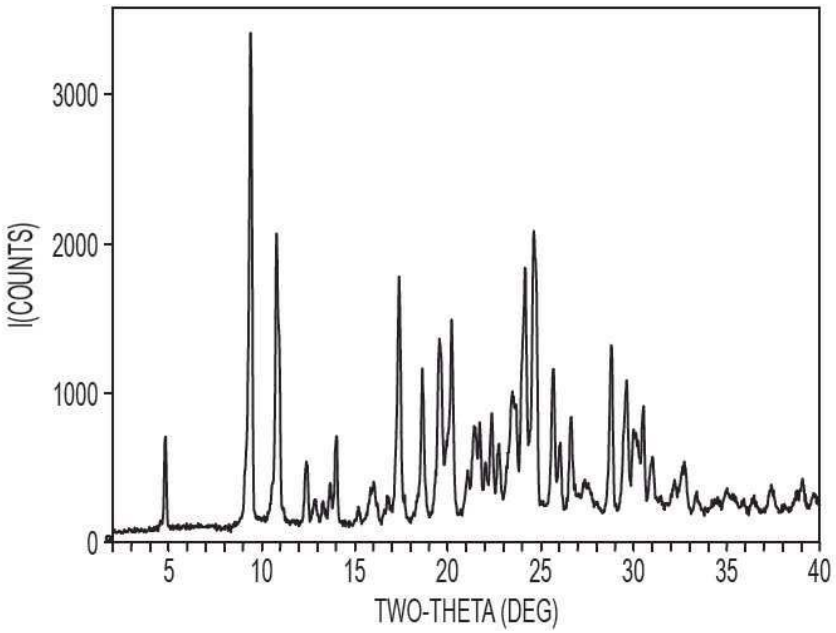
도면9


초기 건조
흡착
탈착
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
% 중량 변화
0
20
40
60
80
100
% 상대 습도

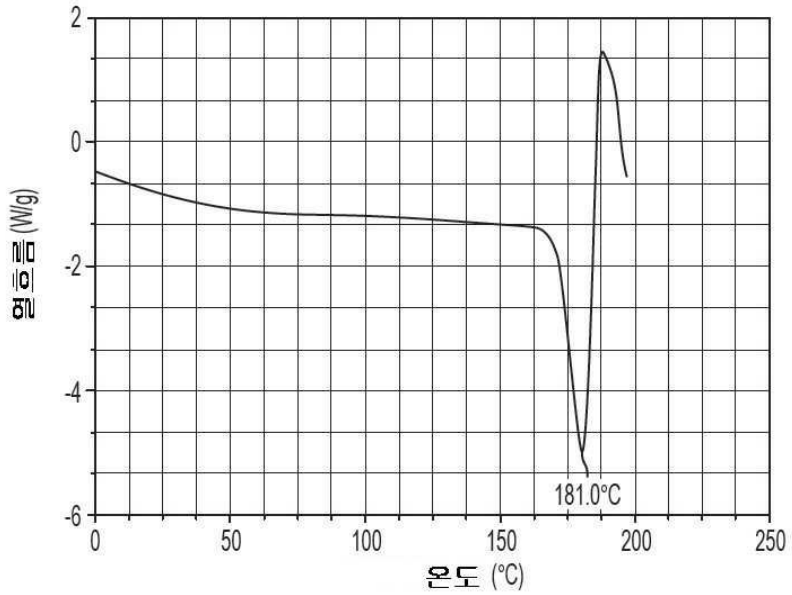
도면10


200 μm

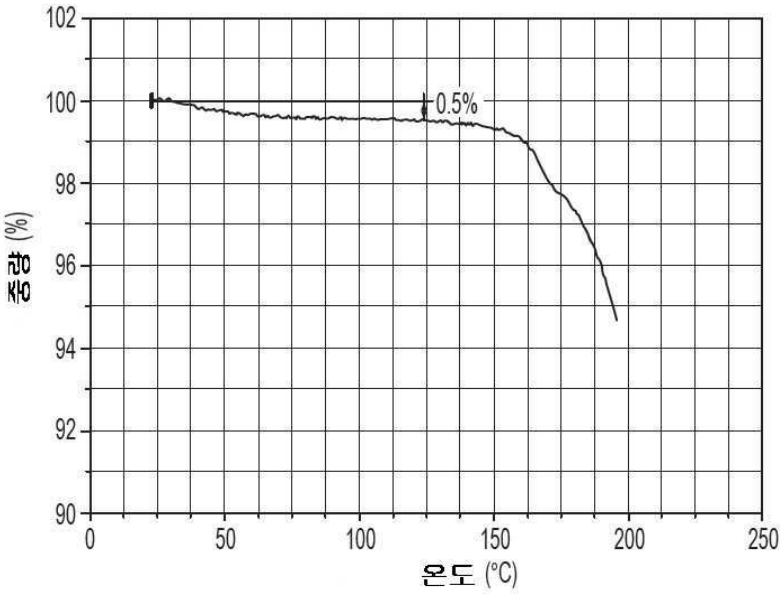
도면11


3000
2000
1000
0
I(COUNTS)
5
10
15
20
25
30
35
40
TWO-THETA (DEG)

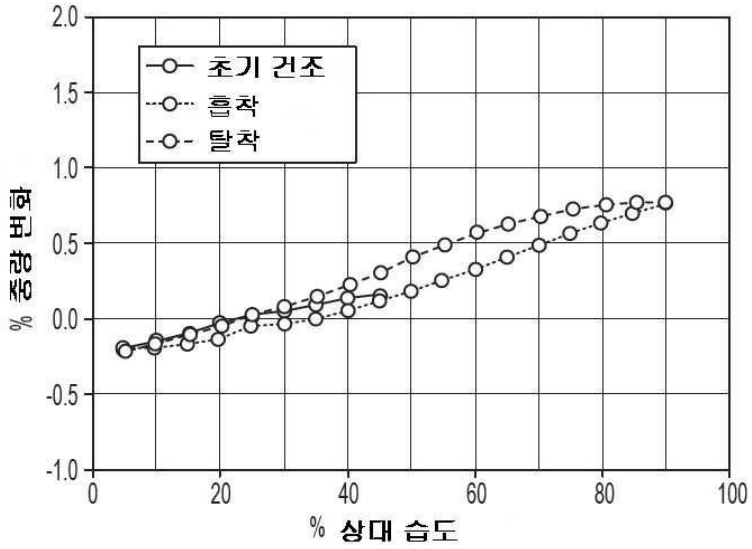
도면12


2
0
-2
-4
-6
열흐름 (W/g)
181.0℃
0
50
100
150
200
250
온도 (℃)

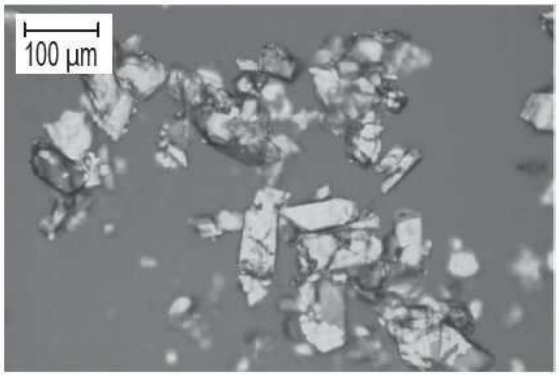
도면13


102
100
98
96
94
92
90
중량 (%)
0.5%
0
50
100
150
200
250
온도 (℃)

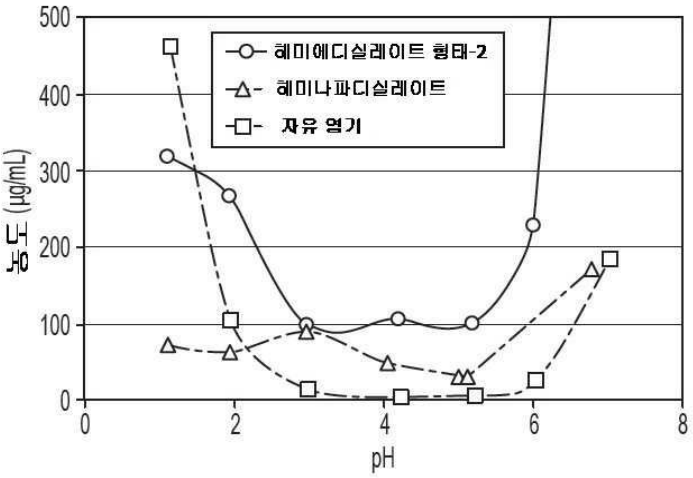
도면14



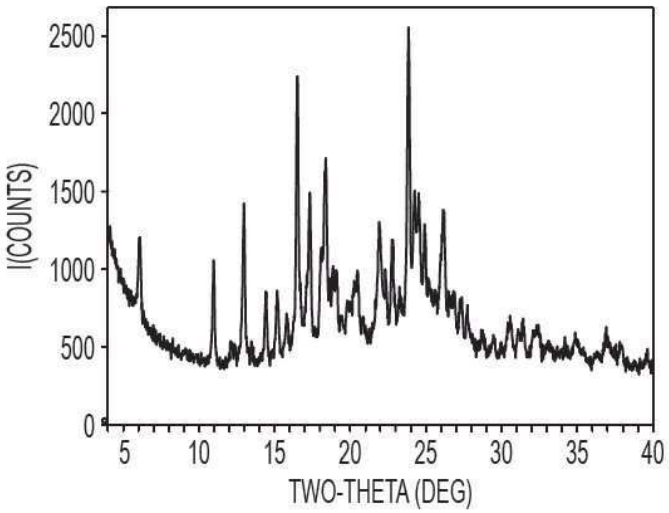
도면15



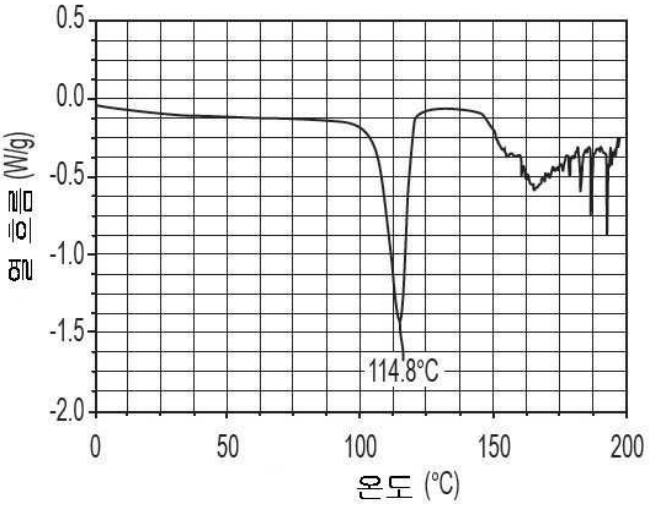
도면16



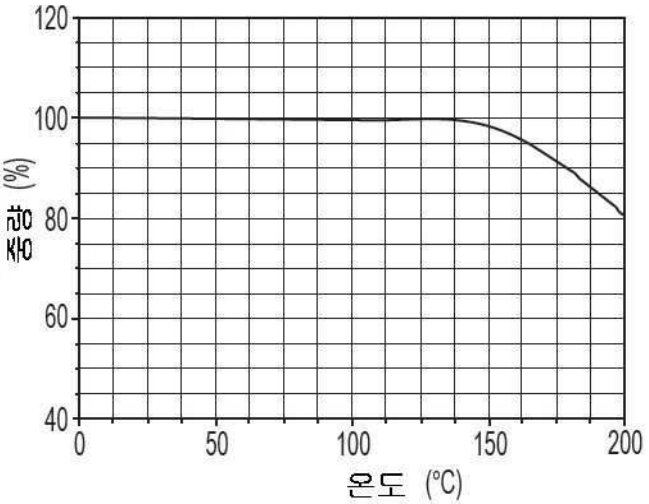
도면17



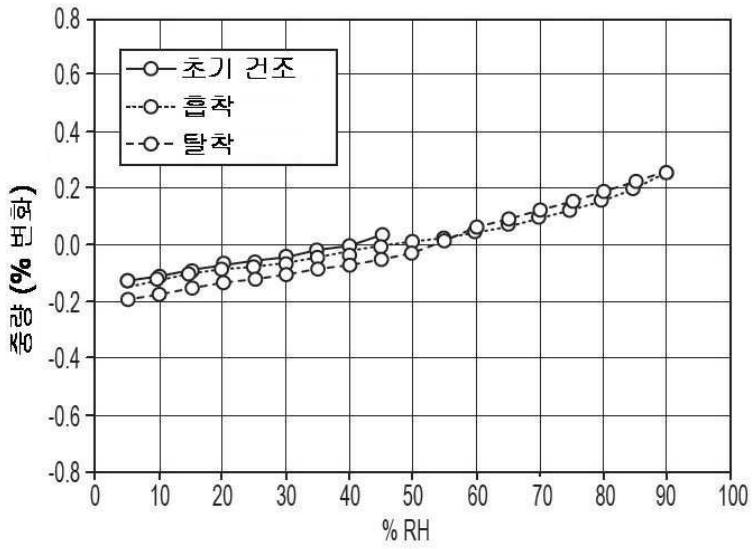
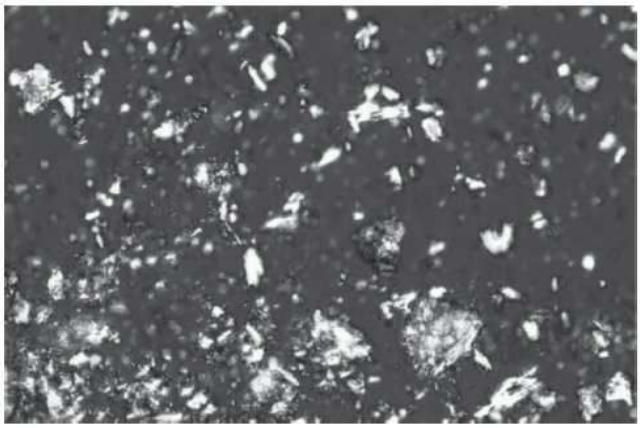
도면18



도면19



도면20


초기 건조
흡착
탈착
중량 (% 변화)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% RH

도면21