



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0008370
(43) 공개일자 2014년01월21일

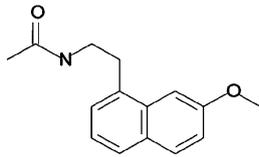
- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/18 (2006.01) C07C 309/29 (2006.01)
C07C 59/265 (2006.01) C07C 57/145 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7024023</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년04월25일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년09월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/001761</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/146371
국제공개일자 2012년11월01일</p> <p>(30) 우선권주장
11075073.4 2011년04월28일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
젠티바, 케이.에스.
체코, 102 37 프라하 10, 유 카벨로브니 130</p> <p>(72) 발명자
밀러, 개리 제임스
영국, 글래스고 지77 5에이에스, 뉴턴 먼스, 체비
엇 드라이브 34
리드반, 루빅
체코, 102 00 프라하 10, 브라티스라브스카 11
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
박경재</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 9 항

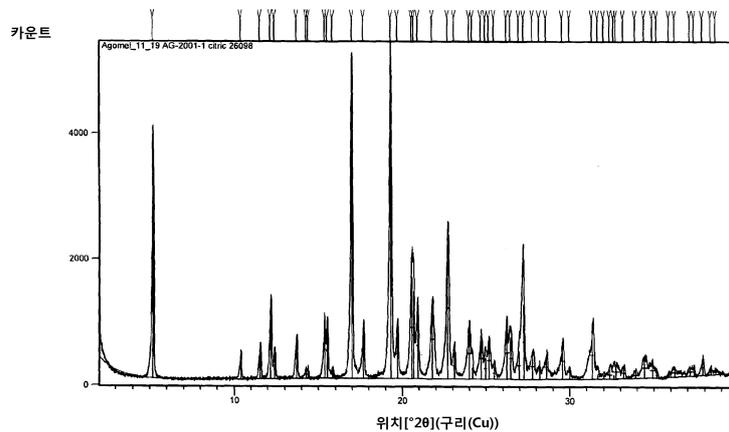
(54) 발명의 명칭 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 약학적으로 허용 가능한 공결정과 이를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은, 아고멜라틴(I)의 신규한 고체 형태, 구체적으로 이들의 신규한 약학적으로 허용 가능한 공결정뿐만 아니라, 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 약학적인 개발을 위해 허용 가능한 물리화학적 특성을 갖는 (I)의 3 가지 약학적으로 허용 가능한 공결정이 얻어졌다.



대표도 - 도1



(72) 발명자

리히터, 진드리히

체코, 530 12 파르두비체, 후르카 173

담머, 온드레이

체코, 338 44 도브리브, 도브리브 170

보이카, 토마스

체코, 290 01 포데브라디, 우 바잔트니체 1259

페카레크, 토마스

체코, 152 00 프라하 5, 레노이로바 620

하이제, 빈프리트

독일, 뫼르펠덴-발도르프 645 46, 루드비그슈트라
췌 45

나글, 노르베르트

독일, 뫼르펠덴-발도르프 645 46, 플루그하펜슈트
라췌 50

특허청구의 범위

청구항 1

분자에 적어도 두 개의 카르복시기 또는 적어도 하나의 설펜산기를 갖는 공결정 형성제(cocrystal former)와의 아고멜라틴(agomelatine)으로 알려진 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 공결정.

청구항 2

제 1항에 있어서, 아고멜라틴 대 공결정 형성제의 몰비는 3:1 내지 1:3의 범위인 것을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 3

제 2항에 있어서, 아고멜라틴 대 공결정 형성제의 몰비는 1:1인 것을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공결정 형성제는 시트르산, 말레산, 및 벤젠설펜산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 5

제 4항에 기재된 시트르산과 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 공결정에 있어서,

다음 특징, 즉,

i) 5.2; 12.2; 17.0; 19.3; 20.6; 22.7, 및 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ 값에서 메인 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

ii) 123 ~ 127°C 범위의 용점;

iii) 파수 2963, 1749, 1681, 944, 783cm^{-1} 에서의 라만 산란 피크

중 한 가지 이상을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 6

제 4항에 기재된 벤젠설펜산과 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 공결정에 있어서,

다음 특징, 즉,

i) 11.5, 15.7, 17.4, 19.0, 24.5, 및 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ 값에서 메인 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

ii) 128 ~ 132°C 범위의 용점;

iii) 파수 3073, 1585, 1163, 997, 727cm^{-1} 에서의 라만 산란 피크

중 한 가지 이상을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 7

제 4항에 기재된 말레산과 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 공결정에 있어서,

다음 특징, 즉,

i) 6.1; 11.4; 14.3; 18.8; 21.5; 24.6, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ 값에서 메인 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

ii) 63 ~ 72°C 범위의 용점;

iii) 파수 2945, 1675, 1350, 964, 749cm^{-1} 에서의 라만 산란 피크

중 한 가지 이상을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 기재된 공결정을 제조하는 방법에 있어서,

적절한 용매 또는 공결정 형성제와의 용매 혼합물에 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드를 용해시키는 단계와,

용액을 냉각하거나 용매가 증발하도록 하여 이원성 공결정(binary cocrystal)을 결정화하는 단계를

포함하는, 공결정 제조 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서, 일정량의 공결정은 시드(seed)로 용액에 첨가되는 것을 특징으로 하는, 공결정 제조 방법.

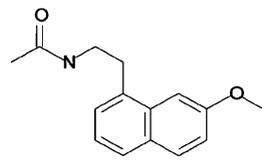
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 아고멜라틴의 신규한 고체 형태, 구체적으로 이들의 신규한 약학적으로 허용 가능한 공결정뿐만 아니라, 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 아고멜라틴으로도 알려져 있는 하기 화학식 I의 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드는 멜라토닌 수용체 1(MT-1) 및 멜라토닌 수용체 2(MT-2)의 멜라토닌계 작동제이며 우울증 또는 주요 우울 장애를 위한 치료로서 허가받은 5-HT_{2C} 길항제이다:



[0003] 고체 상태 구조에 의해 부여되는 물리화학적 특성은 이러한 특성이 활성 약학 성분의 생체이용률, 안정성, 및 가공성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 약제의 고체 투여형의 개발에 중요한 파라미터이다. 고체 활성 약학 성분은 잠재적으로 무정형 및 결정형 형태 모두로 존재할 수 있다는 것이 알려져 있다. 결정성 고체에 있어서는 다양한 다형체와 용매화물이 가능하다는 것도 알려져 있다.

[0005] 다형성은 물질의 하나의 결정형을 초과하는 결정화로 발생하며, 각각의 형태는 시스템의 화학적 조성의 관점에서는 동일하지만 결정 격자에서의 분자 배열에 있어서 상이하다. 또한, 용매 분자가 활성 약학 분자에 부가하여 결정 구조 내에 포함되어 결정성 용매화물을 생성하거나, 용매가 특히 물인 경우에는 결정성 수화물을 생성할 수도 있다. 활성 약학 분자의 상이한 다형체, 용매화물 또는 수화물은 서로 상이한 결정형에서 분자 사이의 분자간 상호 작용의 수, 유형 및 강도의 차이로 인해 상이한 물리화학적 특성을 가질 수 있다는 이론이 수용되고 있다. 예를 들어, 상이한 다형체와 용매화물은 이들의 용해도, 안정성, 흡습성이 서로 상이하며, 이들의 여과성 및 유동성과 같은 품질에 관해 기계적 특성이 서로 상이한 것으로 나타났다.

[0006] 산성 또는 염기성 작용기를 함유하는 활성 약학적 분자에 있어서, 상기 이론은 활성 약학 성분의 다양한 결정성 염을 제조해서 수득된 결정성 고체의 물리화학적 특성을 특정 용도를 위해 조정 및 최적화하는 것에 활용될 수 있다. 결정 구조 내 짝이온의 도입으로 야기되는 물리화학적 특성의 변화는 활성 약학 분자의 분자 구조 및 특성과 결정 구조 내 분자 사이의 분자간 상호 작용 모두의 결과이다. 따라서, 서로 상이한 짝이온의 도입을 통해 결정성 고체의 물리화학적 특성을 변경하여 서로 상이한 물리화학적 특성을 갖는 결정성 염을 얻는 것이 가능하다. 이것은 약학적 개발에서 널리 확립되고 중요한 기법이며, 활성 약학 성분(API)의 새로운 고체 형태의 개발에서의 표준 관례이다.

[0007] 약학적 염 형성에서 사용되는 전형적인 짝이온은 이들의 낮은 독성, 식품 첨가제로서의 널리 확립된 용도 또는 인간 개체 내에서의 이들의 자연 발생으로 인해 약학적으로 허용 가능한 것으로 간주되는 산성 또는 염기성 분

자이나 이온이다. 사용되는 짝이온의 전형적인 예에는, 염기성 활성 약학 분자를 위한 카르복시산, 설펜산, 히드록시산, 아미노산, 및 무기산과 산성 활성 약학 물질을 위한 아민, 알칼리 금속, 알칼리성 금속 및 아미노산이 포함된다.

- [0008] 염 형성의 주요한 제한은 중성 API에는 적용할 수 없다는 것이다. 또한, 약산성 또는 약염기성 API를 위해 가능한 짝이온의 범위는 분자 상 산 또는 염기 기의 이온화 상수에 의해 제한될 수 있다. 마지막으로, 결정성 분자 염의 조성은 특히 수화물 및 용매화물 형성에 관해 매우 예측하기 어려울 수 있는 것으로 나타났다.
- [0009] 이러한 제한에 직면하여, 활성 약학 분자의 약학적으로 허용 가능한 공결정의 형성은 활성 물질의 새로운 고체 형태를 생성하는 대안적인 접근법을 제공한다. 상기 맥락에서, 공결정, 또는 대안적으로 공-결정은 두 성분이 이들의 중성 상태인 정의되는 화학양론적 비로 또 다른 분자종과 함께 API 분자를 함유하는 2원성 분자 결정인 것으로 이해된다. 이 경우, "공결정" 및 "공-결정"이라는 용어는, 일반적으로 이러한 시스템을 나타내는 동의어로 이해된다. 공결정에서의 제 2 성분(활성 약학 성분 이외의 성분)은 "공결정 형성제"로 통칭된다. 약학적으로 허용 가능한 공결정 형성제에는, 약학적 염을 위한 짝이온으로 허용 가능하게 간주되거나 약학적 부형제로 알려진 임의의 분자가 포함된다.
- [0010] 약학적 공결정의 널리 허용되는 정의는 정의된 화학양론적 비로 상온 및 상압에서 고체인 활성 약학 분자 및 공결정 형성제를 함유하는 결정성 시스템이지만, 공결정이 2 성분만을 함유하는 것으로 제한되지 않는다. 공결정의 성분은 수소 결합 및 다른 비공유 및 비이온성 상호작용에 의해 연결된다(Aakeroy and Salmon, CrystEngComm, 2005, 439-448). 상기 정의는 공결정을 성분 중 하나는 상온 및 상압에서 액체인 결정성 용매화물과 구분한다.
- [0011] 단일 성분 결정성 시스템 및 염과 마찬가지로, 공결정도 용매 분자 또는 물을 함유하여 공결정 용매화물 또는 수화물을 형성할 수 있다는 것이 이해된다. 또한, 모든 다른 유형의 결정성 시스템과 마찬가지로, 공결정은 동일한 분자 성분의 상이한 패킹 배열로 존재하여 특정 공결정의 다형체성 형태를 제공할 수 있음이 이해된다.
- [0012] 다른 유형의 결정성 시스템, 특히 결정성 염과 마찬가지로, 현재에는 활성 약학 화합물과 공결정 형성제의 조합이 공결정 또는 그 결정 구조로 결정화될 것인지를 처음부터 예측하는 것이 불가능하다. 또한, 공결정의 물리화학적 특성을 성분 분자의 분자 구조로부터 또는 알려져 있는 경우 공결정의 결정 구조로부터 예측하는 것이 불가능하다. 그 결과, 특정한 물리화학적 특성 요건을 만족하는 활성 약학 화합물의 적절한 공결정 형태의 발견 및 선택은 사소한 절차가 아니며, 이상적인 공결정 형태가 착수 시에 자명하지 않다.
- [0013] N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드는 BCS 분류 체계에 따르면 고용해도 약물로 분류되며, 적합한 공결정 형태의 선택을 위한 요건은 이것이 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 시판되는 단일 성분 형태에 대한 생물학적 동등성을 나타내는지가 될 것이다. 새로운 다형체, 염 또는 수화물에 대한 것과 같이, 새로운 공결정이 더 우수한 보관 조건 하에서 화학적 안정성 또는 고체 형태, 제작된 약물 산물의 유효성의 일관성을 보장하기 위한 수득된 고체 형태의 재현성 및 순도, 또는 고체 형태의 가공성 및 제작성을 개선하는 기계적 특성 또는 물리적 특징을 나타내는 경우, 새로운 공결정에는 현재 시판되는 고체 형태에 비해 장점을 부여하는 물리화학적 특성이 부여될 수 있다.
- [0014] 결정성 형태의 확인은 사소한 절차가 아닐 수 있으며, 수득되는 결정성 형태를 명확하고 확실하게 확인하기 위해서는 X-선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량계(DSC) 및 진동 분광측정(예를 들어, 라만 분광측정)을 포함하는 보완적 기법의 이용이 바람직하다. X-선 분말 회절은 결정상의 확실한 분석 및 적합한 교정 후 상 온도 평가를 위한 일상적 방법이다. 단일-결정 X-선 회절은 결정성 고체의 분석을 위한 최적 방법으로, 결정학적 단위 셀의 결정 및 화학적 정체, 분자 구조, 및 결정 구조 내 분자의 화학양론과 이들의 분자 간 상호작용을 결정할 수 있도록 한다. 그러나, 상대적으로 크고 고품질인 단일 결정에 대한 요건은 이 기법을 적합한 결정성 물질을 제조할 수 있는 시스템에 이용하는 것을 제한하므로, 이것은 일상적으로 채용되는 방법은 아니다.
- [0015] 최근 논문(Crystal Growth and Design, 2011, pages 466-471)에는 아코멜라틴과 아세트산 및 에틸렌 글리콜을 함유하는 2가지 이원성 결정성 시스템이 기재되어 있다. 에틸렌 글리콜 및 아세트산은 모두 상온 및 상압에서 액체이므로, 기재된 2가지 시스템은 상기 주어진 공결정을 위한 요건에 부합하지 않으며, 거의 틀림없이 용매화물이다. 어느 경우에서도, 이들 시스템은 모두 약학 제형에서 사용하기에 단점을 갖는다. 에틸렌 글리콜은 약학적으로 허용 가능한 것으로 간주되지 않는다. 아세트산은 약학적으로 허용 가능하지만, 물품 내 시스템의 결정화가 느린 증기 확산에 의해 수행되었다. 이것은 회절 품질의 단일 결정의 실험실 규모 결정화를 위해서는 합리적인 방법이지만, 약학적 제조를 위해 일상적으로 요구되는 물질량의 결정화를 위해서는 실용적이지 못하다. 또

한, 이들의 용점은 약학 제조에서 위험성 문제를 일으키기에 충분히 낮다. 따라서, 확장 가능한 결정화 절차를 이용하여 강력하고 재현성 있게 수득될 수 있는 다른 안정한 약학적으로 허용 가능한 공결정의 개발이 매우 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명은, 적어도 두 개의 카르복시기 또는 적어도 하나의 설폰산기를 갖는 약학적으로 허용 가능한 유기산과 의 안정한 공결정의 형태인 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 새로운 고체 형태에 관한 것이다. 정 의 상, 공결정은 결정성 격자에 걸쳐 균일한 화학양론비로 두 성분을 함유해야 한다. 그러나, 공결정의 상이한 다형체는 상이한 몰비로 2 성분을 함유할 수 있다. 다형체성 공결정은 임의 몰비의 아고멜라틴 대 공결정 형성 제를 함유할 수 있지만, 전형적으로는 3:1 내지 1:3의 비일 것이다. 놀랍게도 본 발명에 따르면, 공결정 형성제 상의 작용기의 수와 무관하게, 바람직하고 가장 적합한 화학양론비는 1:1인 것으로 밝혀졌다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 공결정의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 공결정은 가장 적합한 물리화학적 및 약학 적뿐만 아니라, 약동역학적 특성을 갖는 형태를 특정한 약학적 용도를 위해 선택할 수 있는 아고멜라틴의 매우 일관되고 안정된 형태의 저장소를 나타낸다.

과제의 해결 수단

[0017] 특히, 본 발명은, 약학적으로 허용 가능한 공결정으로서의 활성 약학 성분 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세 트아미드의 실질적으로 순수한 결정성 형태, 이들 공결정의 제조 방법과 우울증 또는 주요 우울 장애의 치료를 위한 약학 제형의 제조에서 상기 공결정을 사용하는 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 이들 공결정은 재현 성있게 제조될 수 있으며, 이들을 약학적 제제의 품질을 통제하는 권한의 규제를 만족할 수 있는 약학 제형의 제조에서 사용하기 적합하게 만드는 생체이용률, 안정성, 흡습성 및 기계적 특성을 가질 수 있다.

[0018] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한 결정성 형태"라는 표현은, 다른 결정성 형태에 관해 미량 미만의 신호를 함 유하는 XRPD를 특징으로 하는 결정성 형태를 의미한다. 바람직하게는 이러한 신호의 존재는 이용되는 방법의 검 출 한계(LOD) 이하이며, 따라서 본원에 기재된 대부분의 사례에서 "실질적으로 순수한 결정성 형태"라는 표현은 90% 이상의 순도를 갖는 결정성 형태를 의미한다. 본원에 사용된 "메인 피크"라는 용어는, 상대 강도 > 3%의 피 크를 의미한다.

[0019] 본 발명의 바람직한 실시예는, 실험식 $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_8O_7$ 을 가지며, 주위 조건에서 공간 그룹 $P2_1/c$ 의 단사정계와 셀 파라미터 $a=7.843(1)\text{Å}$, $b=33.852(2)\text{Å}$, $c=8.288(1)\text{Å}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=109.40^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=2075.5(2)\text{Å}^3$ 와, 도 1에 나타난 실험적 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 표 1에 열거한 메인 피크를 포함하는 N-[2-(7-메톡시-1-나프 틸)에틸]아세트아미드의 시트르산 공결정이다. 단일 결정 X-선 회절(SXRD)로 수득한 상기 공결정의 3차원 구조 를 도 1a에 나타내며, 단일 결정 구조에서 산출된 산출 XRPD 패턴은 도 1b에 나타낸 바와 같은 실험적 회절 패 턴과 잘 일치한다.

표 1

회절각(2θ)	d-간격[Å]	상대 강도(%)
5.18	17.033	71.9
10.40	8.497	8.7
11.55	7.656	10.6
12.19	7.256	26.2
13.70	6.457	14.2
15.38	5.757	18.0
15.54	5.697	17.1
16.99	5.213	96.6
17.68	5.012	16.7
19.31	4.592	100.0
19.72	4.498	15.3
20.57	4.314	32.6
20.93	4.241	21.3
21.81	4.072	25.0

22.73	3.909	45.5
24.00	3.706	16.3
24.71	3.601	12.9
25.18	3.534	11.9
26.25	3.393	16.7
26.48	3.363	13.1
27.25	3.270	23.9
27.78	3.209	8.3
28.59	3.120	7.9
29.56	3.020	11.6
31.34	2.852	15.4
34.45	2.602	6.5
37.89	2.373	5.1

[0021] 표 1: 시트르산과의 아고벨라틴 공결정에 대한 회절 피크의 표

[0022] 상기 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 시트르산 공결정은 대략 124℃의 개시 온도의 용융에 대응하는 흡열 사건을 나타내는, 도 2에 나타낸 시차 주사 열량계(DSC) 열 그래프를 추가 특징으로 한다. 따라서 용점은 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 순수한 형태 I 다형체보다 대략 18℃ 더 높다. 약물 물질의 용점은 제조 및 제형화 장비와의 그 상용성에 영향을 미칠 수 있으며, 용점이 더 낮은 고체는 분쇄 및 연마와 같은 일상적 공정 동안 기기 상에서 용융하기 더 쉽다. 따라서, 용점이 더 높은 약물 물질 형태는 약물의 제조 및 제형화의 용이성에 관해 이점을 제공할 수 있다.

[0023] N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 상기 시트르산 공결정은 또한 대략 2999, 2963, 2948, 1749, 1681, 1416, 1393, 1315, 1256, 1165, 1106, 1076, 944, 934, 905, 819, 783, 680, 570, 521, 441, 381 및 274cm⁻¹에서의 특징적인 피크를 나타내는 도 3에 나타낸 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0024] 고체 경구 투여형의 제조에 있어서는 약물의 생체이용률, 안정성, 및 기계적 특성이 제조 전반에 걸쳐 일관되게 유지되도록 하기 위해 약물이 정의되고 일관된 결정성 형태로 제조되고 투여되는 것이 매우 중요하다(ICH, Q6A: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Products).

[0025] 예 1, 2, 및 3에 기재된 바와 같은 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 시트르산 공결정의 결정화는 일관되고 순수한 결정상으로서 결정화하는 그 경향성을 나타낸다. 또한, 공결정의 높은 용점 및 열 안정성은 건조 절차를 최소화한 주의하여 수행할 수 있도록 한다.

[0026] 실험식 C₁₅H₁₇NO₂ · C₆H₆SO₃을 갖는 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 벤젠설폰산 공결정은 표 2에 열거된 메인 피크와 함께 도 5에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

표 2

회절각(° 2θ)	d-간격[Å]	상대 강도(%)
6.11	14.454	35.8
11.37	7.779	26.5
12.23	7.229	18.3
13.79	6.418	22.0
14.27	6.200	31.0
15.33	5.774	9.9
16.45	5.386	15.4
17.61	5.031	14.2
18.45	4.806	42.8
18.83	4.709	100.0
20.90	4.246	11.6
21.11	4.206	15.5
21.47	4.136	44.0
22.85	3.890	16.0
23.81	3.734	18.4

24.17	3.680	10.8
24.58	3.619	71.5
26.69	3.338	12.0
28.86	3.091	4.4
29.62	3.014	2.9
30.85	2.896	12.0
31.65	2.825	6.8
32.59	2.745	5.6

[0028] 표 2: 벤젠설포산과의 아고멜라틴 공결정에 대한 회절 피크의 표

[0029] 상기 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 벤젠설포산 공결정은 대략 128℃의 개시 온도의 용융에 대응하는 흡열 사건을 나타내는, 도 6에 나타낸 시차 주사 열량계(DSC) 열 그래프를 추가 특징으로 한다.

[0030] N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 상기 벤젠설포산 공결정은 또한 대략 3073, 1585, 1163, 1130, 1025, 997, 727, 615, 및 320cm⁻¹에서의 특징적인 피크를 나타내는 도 7에 나타낸 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0031] 실험식 C₁₅H₁₇NO₂ · C₄H₄O₄를 갖는 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 말레산 공결정은 표 3에 열거된 메인 피크와 함께 도 8에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

표 3

회절각(° 2θ)	d-간격[Å]	상대 강도(%)
8.76	10.081	6.2
11.53	7.667	50.5
15.69	5.645	100.0
16.14	5.486	20.2
17.39	5.095	53.3
17.86	4.962	11.9
18.23	4.863	13.4
18.96	4.678	23.4
19.93	4.450	5.0
21.97	4.042	10.3
22.51	3.947	5.3
23.01	3.861	10.2
23.71	3.749	6.3
24.18	3.678	13.6
24.54	3.625	30.2
26.05	3.417	14.3
26.42	3.371	39.5
27.22	3.274	6.5
30.18	2.959	19.5
32.34	2.766	4.1

[0033] 상기 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 말레산 공결정은 대략 64℃의 개시 온도의 용융에 대응하는 흡열 사건을 나타내는, 도 9에 나타낸 시차 주사 열량계(DSC) 열 그래프를 추가 특징으로 한다.

[0034] N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 상기 말레산 공결정은 또한 대략 2989, 2945, 1675, 1634, 1445, 1422, 1378, 1350, 1309, 1221, 1186, 1098, 1033, 964, 912, 883, 794, 661, 611, 534, 440, 401, 345, 및 267cm⁻¹에서의 특징적인 피크를 나타내는 도 10에 나타낸 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0035] XRPD 패턴은, 구리 방사 CuK α (λ = 1.542Å, 45kV/40mA), 흑연 단색화 장치, 2θ 범위 2~40° 2θ로, 단계 크기는 0.01° 2θ이고 단계별 시간 50s로 회절 모드 θ-θ로 작동하는 실험실 X-선 회절측정기 X'PERT PRO MPD

PANalytical로 측정하였다. 일차 광학 설정: Soller 슬릿 0.02 rad, 자동 PDS, 10mm 마스크, 1/4° 산란방지 슬릿, 조사 표본 면적 10mm. 이차 광학 설정: 5.0mm 산란 방지 슬릿, Soller 슬릿 0.02 rad, 최대 활성 길이의 검출기 X'Celerator. 표본은 실리카 플레이트 홀더 상에서 측정하였다.

[0036] 본원에서 보고되는 모든 DSC 열 그래프는 10°C/분의 주사 속도로 획득되었다.

[0037] 본 발명에 따른 공결정은 적절한 용매 또는 용매 혼합물 중에 아고멜라틴을 공결정 형성제와 함께 용해시키고 생성 용액을 냉각하거나 용매가 증발하도록 하여 제조될 수 있다. 후자의 방법은 후속 배치에서 시드 첨가를 위해 사용될 수 있는 결정성 물질의 최초 배치를 수득하는데 특히 유용하였다. 일정량의 시드 결정 첨가가 바람직하지만, 산업용 규모로 본 발명에 따라 공결정의 결정화를 유도하기 위한 유일한 방법은 아니다. 초음파를 이용한 결정화 유도도 성공적으로 채용되었다.

[0038] 바람직한 절차에서, 아고멜라틴은 바람직하게는 C3-C8 케톤, 예를 들어, 아세톤, 부타논, 시클로헥사논 또는 아세토펜논, C1-C8 알코올 또는 에테르-알코올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1- 또는 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 이소부틸 알코올, 2-메틸-2-프로판올, 아밀 알코올, 시클로헥산올, 벤질 알코올, 2-메톡시에탄올 또는 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 시클릭 C5-C6 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로퓨란, 메틸테트라하이드로퓨란 또는 디옥산, C3-C8 에스테르, 예를 들어, 에틸 아세테이트 또는 부틸 아세테이트, C2-C8 니트릴, 예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 또는 벤조니트릴에서 선택될 수 있는 용매 중에 용해되고 아고멜라틴에 대해 사용된 용매와 동일하거나 상이한 용매 중의 선택된 공결정 형성제 용액과 혼합되며, 이 용매는 바람직하게는 상술된 바와 같은 C1-C5 알코올 또는 에테르-알코올, 물 및 C1-C5 알코올 또는 에테르-알코올과 물의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 혼합은 20°C 내지 생성 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서, 가장 바람직하게는 생성 혼합물의 비점 25K 미만 온도 내지 생성 혼합물의 비점 사이 범위의 온도에서 진행된다. 생성 혼합물은 용매 또는 용매 혼합물의 혼합 온도 내지 융점 사이 온도로 직접 냉각되거나 부분 증발된 후 냉각될 수 있다. 바람직한 결정화 온도는 -5°C 내지 15°C이고, 가장 바람직한 범위는 0~5°C 범위이다. 선택적으로, 결정화는 바람직하게는 선택된 결정화 온도로의 냉각 및/또는 시드 첨가 후에, 결정화 혼합물에 대한 반응매의 첨가에 의해 유도될 수 있다. 바람직한 반응매에는 C4-C8 지방족 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르, 메틸-tert-부틸 에테르, 디이소프로필에테르 또는 아니솔, 및 C6-C10 탄화수소, 예를 들어, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 톨루엔 또는 테트라히드로나프탈렌이 있다.

발명의 효과

[0039] 본 발명은, 아고멜라틴의 신규한 고체 형태, 구체적으로 이들의 신규한 약학적으로 허용 가능한 공결정뿐만 아니라, 이를 제조하는 방법을 제공하는 효과를 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 XRPD 패턴.
- 도 1a는, SXRD로 수득한 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 결정 구조. 단위 셀(좌측), 패키징 배열(우측).
- 도 1b는, SXRD 구조 및 실험적 XRPD 패턴에서 산출된 XRPD 패턴의 비교.
- 도 2는, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 DSC.
- 도 3은, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 라만 스펙트럼.
- 도 4는, 아고멜라틴 시트르산 공결정에 대한 DVS 등온선.
- 도 5는, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 벤젠설폰산 공결정의 XRPD 패턴.
- 도 6은, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 벤젠설폰산 공결정의 DSC.
- 도 7은, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 벤젠설폰산 공결정의 라만 스펙트럼.
- 도 8은, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 말레산 공결정의 XRPD 패턴.
- 도 9는, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 말레산 공결정의 DSC.
- 도 10은, N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 말레산 공결정의 라만 스펙트럼. 본 발명의 화합물 제조

의 대표적 예를 아래에 제공한다. 제공되는 예는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 예 1: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 공결정의 제조를 위한 일반 절차
- [0042] 500mg의 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드를 상온에서 5ml의 메탄올 중에 용해하고, 시트르산, 벤젠 설폰산 또는 말레산으로부터 선택된 공결정 형성제의 1 화학양론 당량을 메탄올 중 용액으로 첨가하였다. 용액을 상온 내지 환류 온도 사이의 온도로 가열하여 완전 용해하고 용매가 실온에서 증발할 수 있도록 하여 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드의 공결정을 공결정 형성제와 함께 결정화하였다.
- [0043] 예 2: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 제조(방법 A)
- [0044] 100g의 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드를 실온에서 400ml의 에틸 아세테이트 중에 슬러리화하고 환류 온도로 가열하여 전체 고체를 용해하였다. 용액을 60℃로 냉각하고, 300ml의 메탄올 중에 용해된 78.9g의 무수 시트르산 용액을 첨가하였다. 용액을 증류에 의해 그 부피의 대략 절반으로 농축한 뒤 2~5℃ 범위의 온도로 냉각하고, 아고멜라틴과 시트르산의 메탄올계 용액의 증발에 의해 제조된 140mg의 시드 결정을 첨가하였다. 침전이 관찰되었으며, 1시간 교반하는 동안 진한 백색 슬러리가 형성되었다. 백색 고체를 여과에 의해 단리하고 100ml 에틸 아세테이트로 세척하여, 건조 물질의 최종 수율은 97g(54%)이었고, 고체 중 아고멜라틴의 순도는 99.6%이었으며 UPLC에 의해 0.4%를 초과하는 불순물은 없었다. 단리된 고체는 도 1에 나타난 XRPD 패턴, 대략 123.5℃의 용융 개시를 보이는 도 2에 나타난 DSC 열 그래프와 도 3에 나타난 라만 스펙트럼을 제공하였다.
- [0045] 예 3: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 제조(방법 B)
- [0046] 100g의 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드를 60℃에서 240ml의 아세톤 중에 용해하여 투명한 황색 용액을 얻었다. 40℃에서 300ml 아세톤 중 78.9g의 시트르산의 현탁액을 첨가하여 투명한 황색 용액을 얻었다. 용액을 그 원래 부피의 대략 절반으로 농축하고 대략 2~5℃로 냉각하였다. 대략 2ml의 분획을 꺼내서 초음파조에 넣고 결정화를 유도하였다. 뿌연 분획을 모액에 다시 넣고, 1시간에 걸쳐 결정화가 일어나서 백색 현탁액이 얻어졌다. 현탁액을 상온에서 48시간 동안 교반에 의해 숙성시키고 백색 고체를 여과에 의해 단리하고 저온 디에틸 에테르로 세척한 뒤 40℃에서 150mbar의 압력으로 20시간 동안 건조하였다. 건조 물질의 최종 수율은 148g(83%)이었고, 고체 중 아고멜라틴의 순도는 99.9%이었으며 UPLC에 의해 0.1%를 초과하는 불순물은 없었다. 단리된 백색 고체(소엽상 결정)는 도 1에 나타난 것과 일치하는 XRPD 패턴 및 대략 123.5℃의 용융 개시를 보이는 도 2에 나타난 것과 일치하는 DSC 열 그래프를 제공하였다.
- [0047] 예 4: 현탁액 중 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 안정성
- [0048] 아고멜라틴 시트르산 공결정의 표본을 30℃의 온도에서 1주일 동안 알코올, 케톤, 에스테르, 알칸 및 방향족 탄화수소를 포함하는 유기 용매의 라이브러리 중 현탁액으로 숙성시켰다. 라만 분광 측정에 의한 회수 고체의 분석에서, 결정상은 다양한 용액 환경에 대해 일반적으로 안정하게 나타났다.
- [0049] 예 5: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 열 안정성
- [0050] 아고멜라틴 시트르산 공결정의 표본을 유리 모세관에서 7시간 동안 90℃로 가열하였다. X-선 분말 회절에 의한 회수 고체의 분석은 아고멜라틴 시트르산 공결정과 일치하는 순수한 결정상을 나타내었다.
- [0051] 예 6: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 시트르산 공결정의 흡습성 및 수분 안정성
- [0052] 아고멜라틴 시트르산 공결정의 표본을 DVS 분석(시차 증기 수축)하였다. 표본을 항습실 내 미량 천칭에 놓고, 도 4에 나타난 바와 같이 2회의 가습(적색 및 녹색 라인) 및 2회의 감습(청색 및 보라색 라인)을 수행했다. 질량 변화가 0.2% 미만이었으므로, 표본은 20-80% RH 범위에서 특별히 흡습성을 갖지 않는다는 것을 알 수 있다.

[0053] 예 7: 시트르산 공결정으로부터 아고멜라틴의 용액 내 방출 속도

[0054] 아고멜라틴 시트르산 공결정의 표본을 수중에 슬러리화하고, 고체를 20분 간격으로 라만 분광 측정으로 분석하였다. 수침가 직후 공결정의 시트르산 성분에 해당하는 밴드는 시트르산이 수중으로 용해되고 있으나 아고멜라틴 성분에 해당하는 밴드는 결정상에 변화가 존재함을 나타내었다. 20분 후, 라만 스펙트럼은 시트르산의 거의 완전 용해와 더불어 아고멜라틴 성분의 고체상이 여전히 변화하고 있음을 나타내었다. 40분 후에는 스펙트럼에 추가 변화가 관찰되지 않아 유리 아고멜라틴이 슬러리에서 안정화되었음을 나타내었다.

[0055] 예 8: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 벤젠설폰산 공결정의 제조

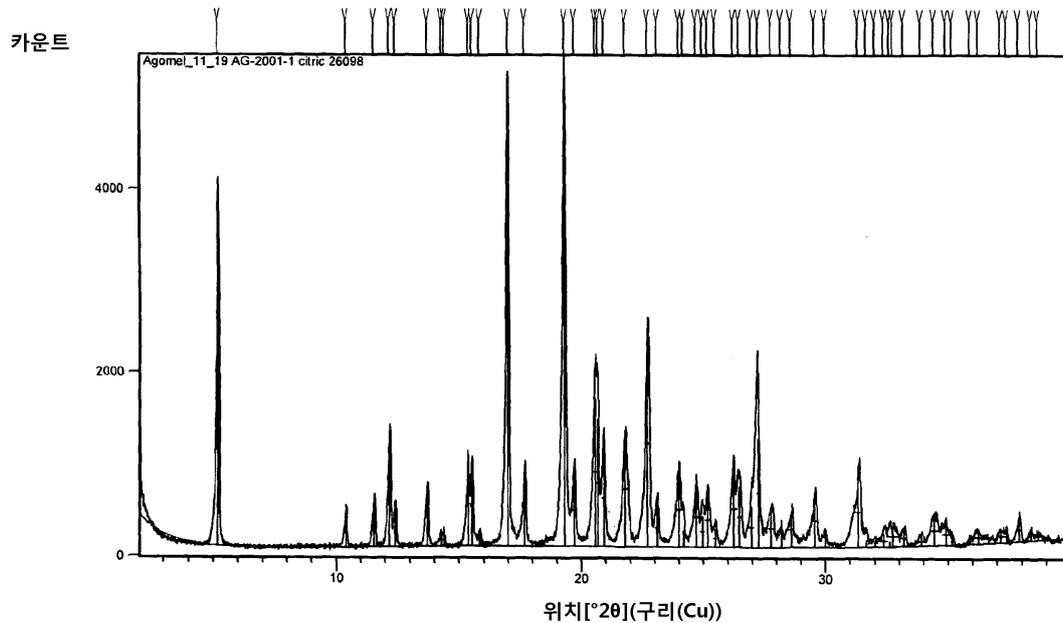
[0056] 1g의 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드를 실온에서 15ml의 에틸 아세테이트 중에 용해하고, 1ml의 메탄올 중 0.78g의 벤젠설폰산 용액을 첨가하였다. 작은 결정의 즉각적 형성이 관찰되었고, 용액을 2℃로 냉각하고 5ml의 시클로헥산을 반응매로 첨가하여 수율을 개선하였다. 결정성 산물(약간 갈색의 판상 결정)을 여과로 단리하였다. 단리된 고체는 도 5에 나타낸 XRPD 패턴, 대략 128.5℃의 용융 개시를 보이는 도 6에 나타낸 DSC 열 그래프 및 도 7에 나타낸 라만 스펙트럼을 제공하였다.

[0057] 예 9: N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 말레산 공결정의 제조

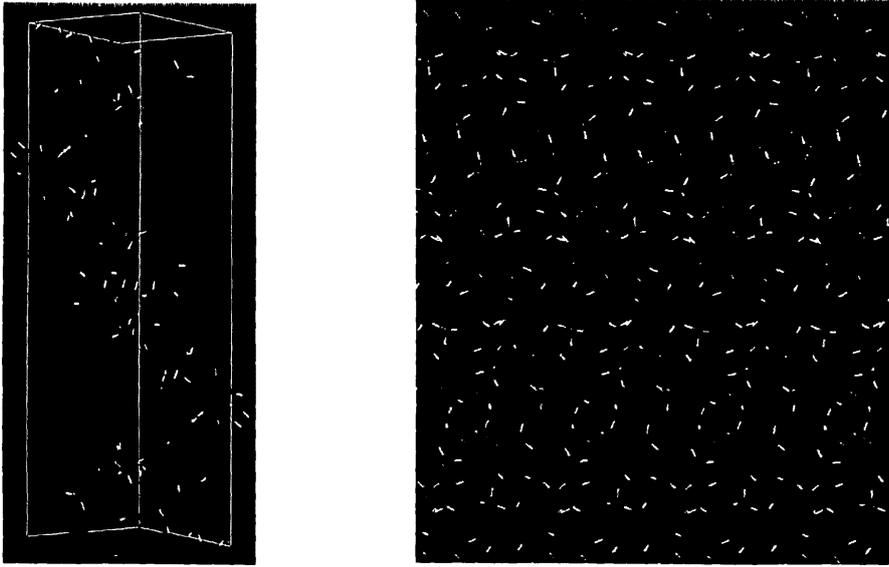
[0058] 1g의 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드를 실온에서 15ml의 에틸 아세테이트 중에 용해하고, 2ml의 메탄올 중 0.574g의 말레산 용액을 첨가하였다. 용액을 천천히 농축하여 1주에 걸쳐 결정화되는 황색 오일을 얻었다. 단리된 고체(회백색 미세결정)는 도 8에 나타낸 XRPD 패턴, 대략 65.5℃의 용융 개시를 보이는 도 9에 나타낸 DSC 열 그래프 및 도 10에 나타낸 라만 스펙트럼을 제공하였다.

도면

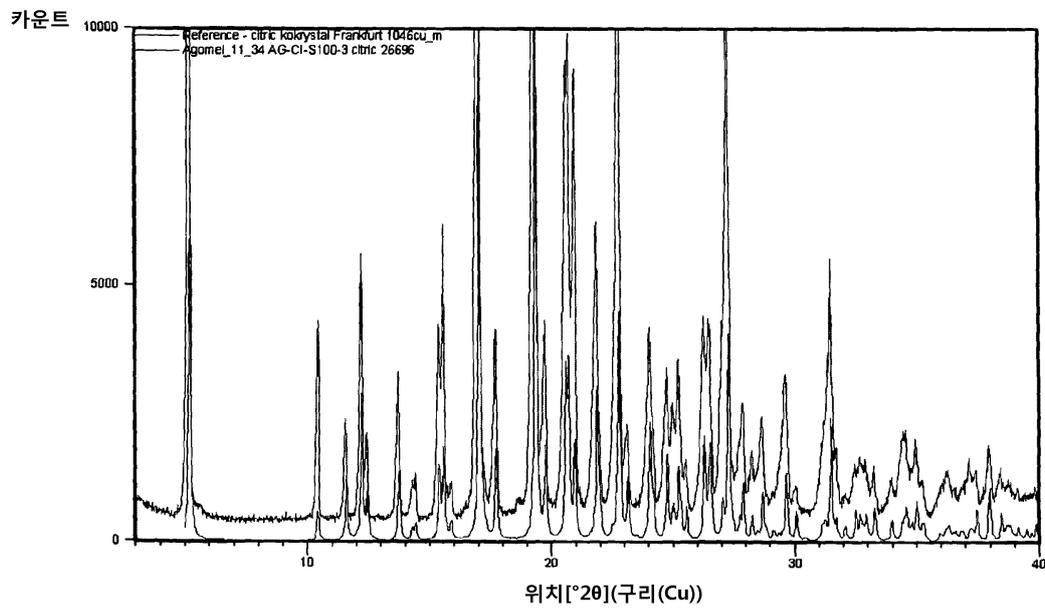
도면1



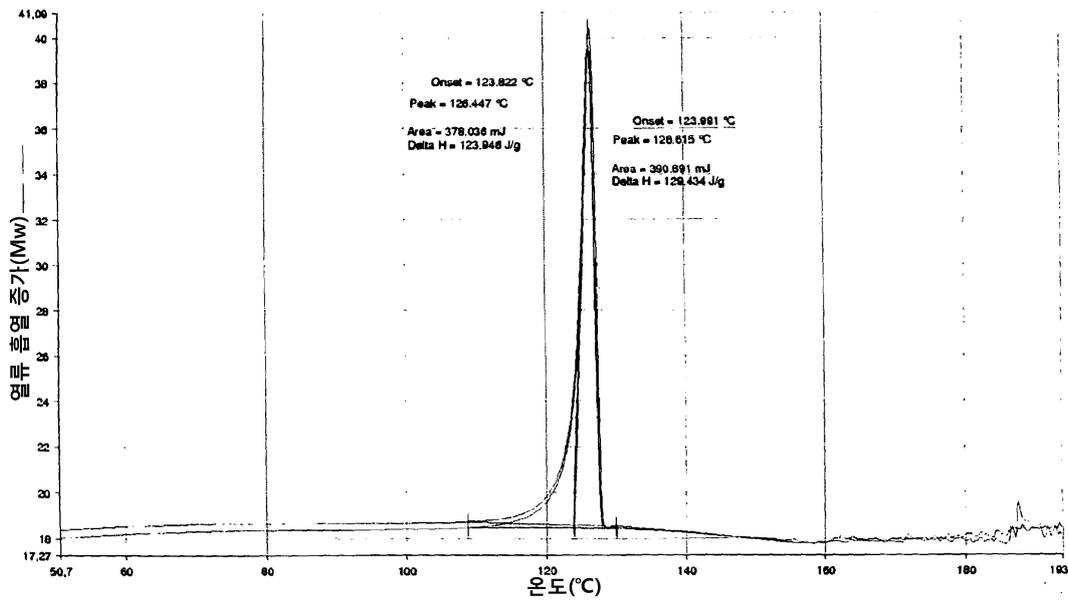
도면1a



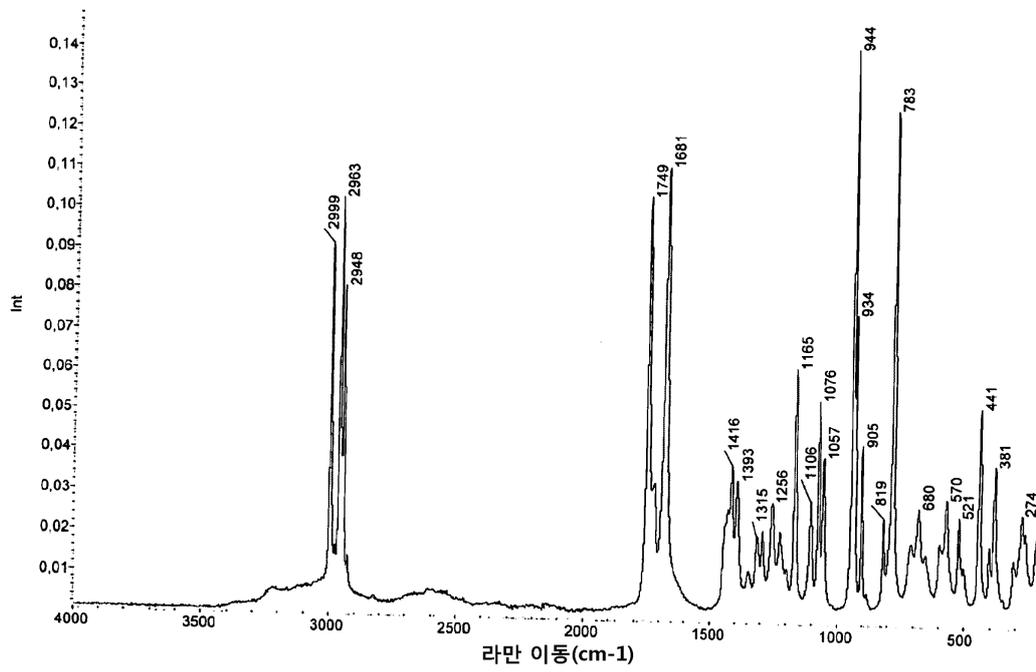
도면1b



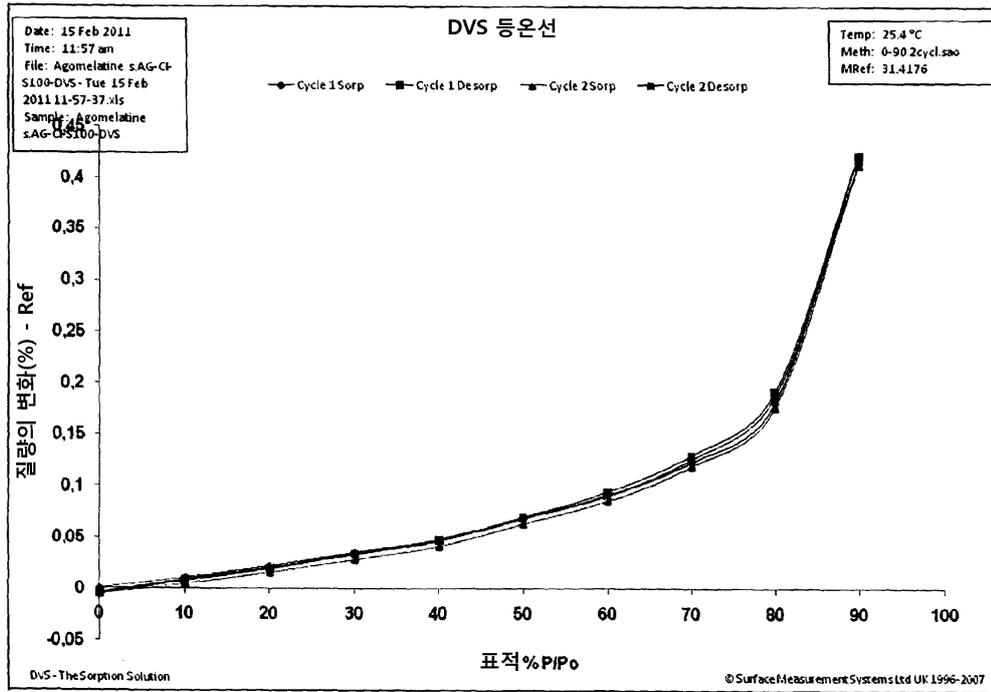
도면2



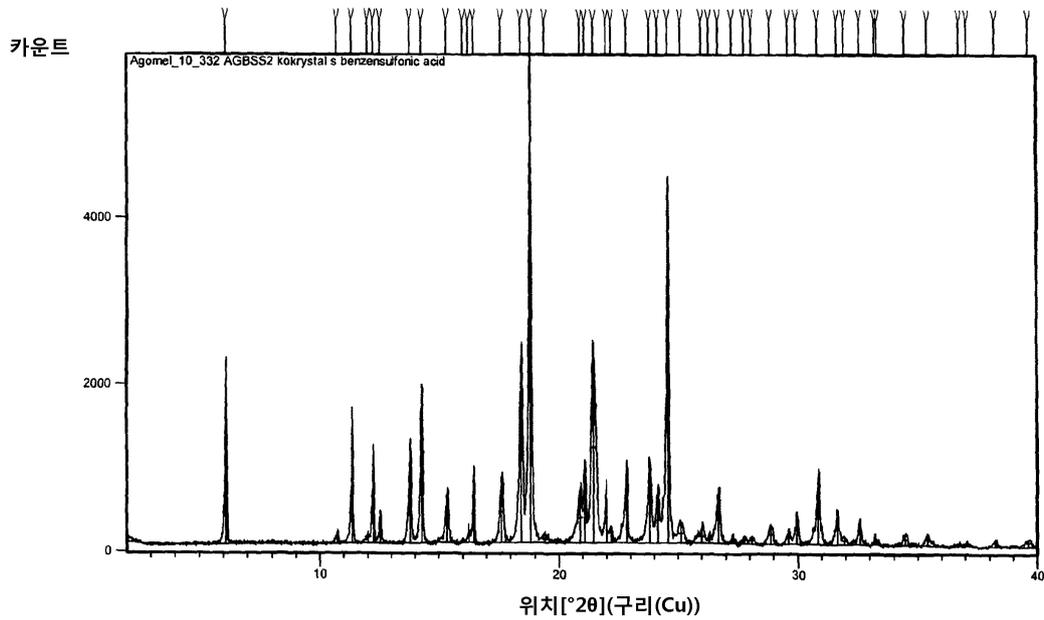
도면3



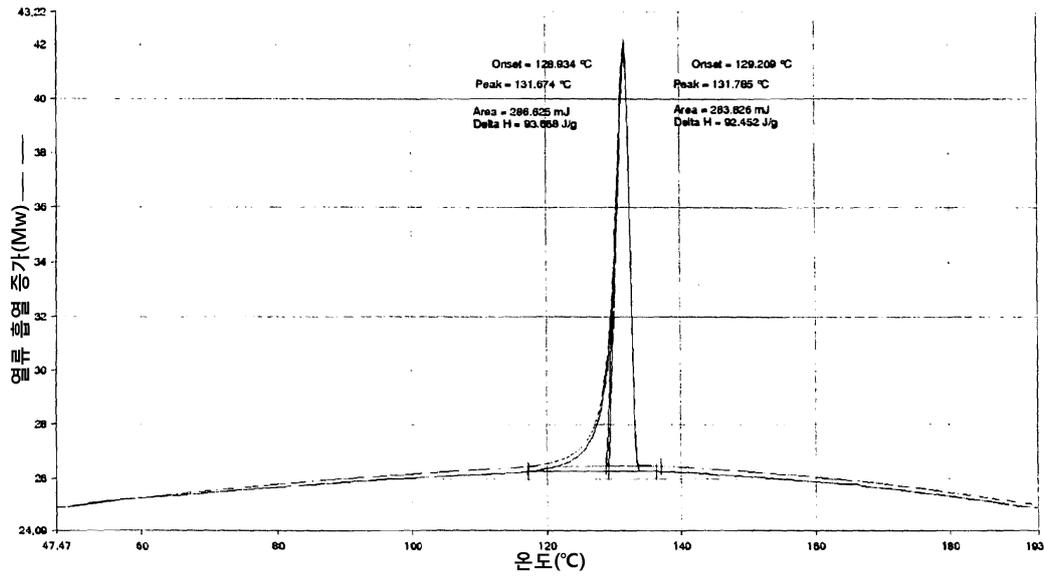
도면4



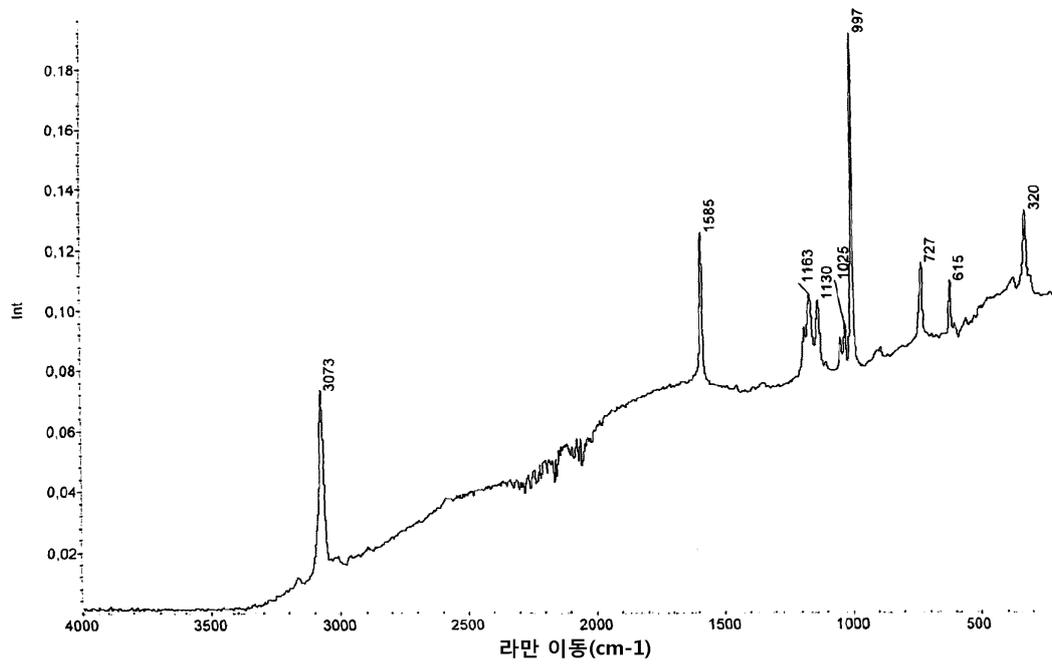
도면5



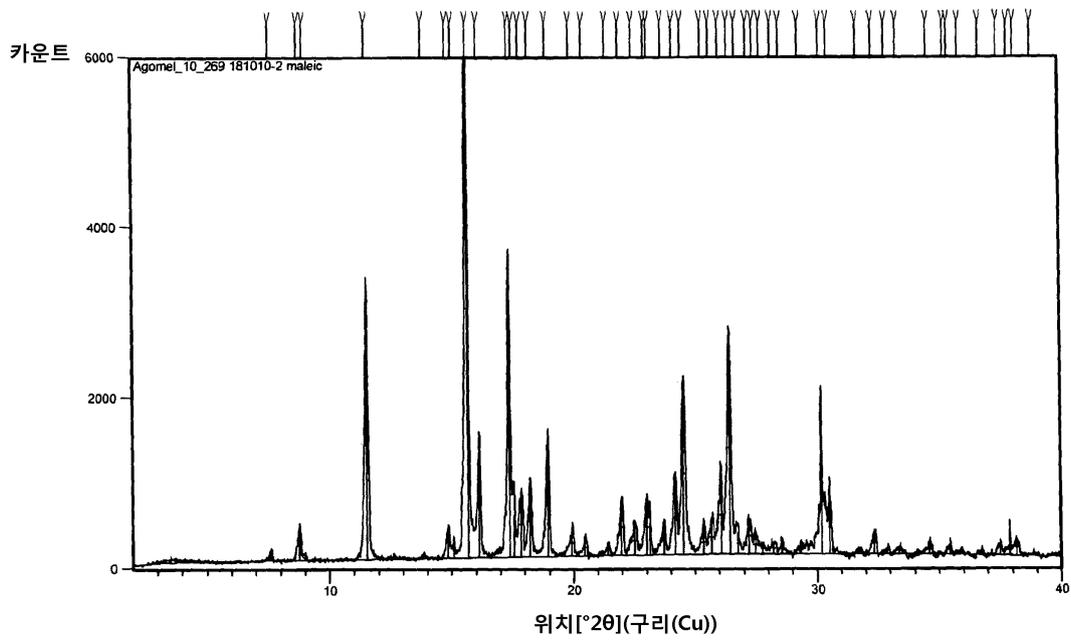
도면6



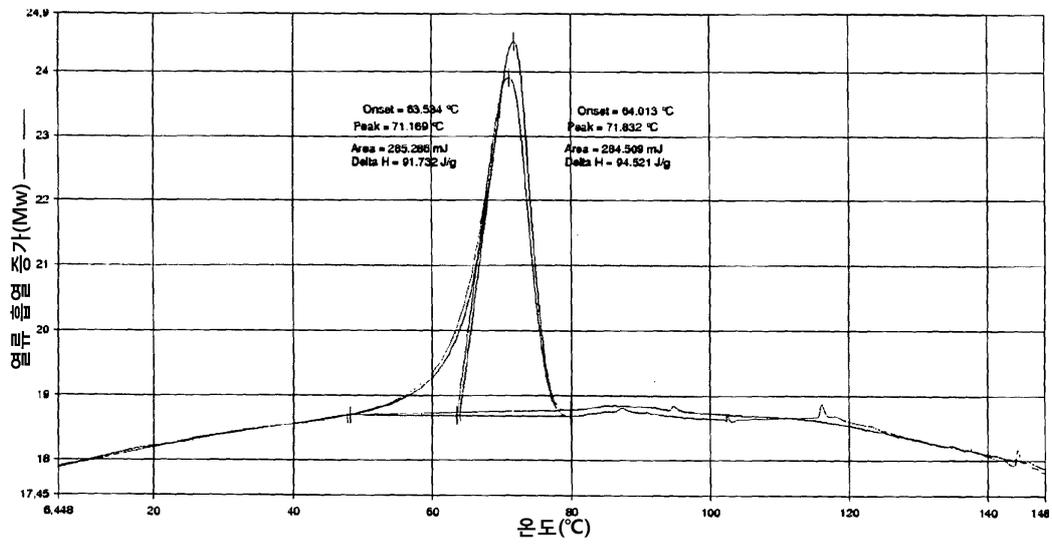
도면7



도면8



도면9



도면10

