



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0024302
(43) 공개일자 2020년03월06일

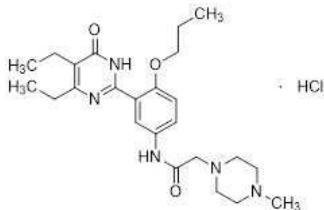
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/36 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 239/36 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7003446</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년07월02일
심사청구일자 2020년02월05일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년02월05일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/093965</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/007299
국제공개일자 2019년01월10일</p> <p>(30) 우선권주장
201710551480.4 2017년07월07일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
상하이 인스티튜트 오브 마테리아 메디카 차이니즈 아카데미 오브 싸이언시스
중국 상하이 201203 푸둥 첵지양 주창치 로드 555
토파판 상하이 컴퍼니, 리미티드
중국 201203 상하이 푸둥 장장 하이테크 파크 자리웨이 로드 388 빌딩 넘버 1
쭈저우 비콘비타 라이프 사이언시스 컴퍼니, 리미티드
중국 215123 장쑤 쭈저우 쭈저우 인더스트리얼 파크 뤼수이 로드 398 빌딩 디 플로어 10</p> <p>(72) 발명자
선 정산
중국 201203 상하이 푸둥 장장 쭈충즈 로드 555
허 양
중국 201203 상하이 푸둥 장장 쭈충즈 로드 555
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 페닐 피리미돈 화합물의 염, 다형체 및 이의 약학 조성물 및 용도

(57) 요약

페닐 피리미돈 화합물의 염, 다형체 및 이의 약학 조성물 및 용도에 있어서, 구체적으로 하기 화학식(I-A)로 표시되는 페닐 피리미돈 화합물의 염산염 및 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 형태, 이들을 포함한 약학 조성물 및 약학적 단위 투여 형태, 상기 물질의 제조방법 및 이들의 용도를 공개했다.



(I-A)

(52) CPC특허분류

A61P 15/10 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

천 웨이밍

중국 201203 상하이 푸둥 장장 하이테크 파크 자리
웨이 로드 388 빌딩 넘버 1

리 지엔핑

중국 201203 상하이 푸둥 장장 쑤충즈 로드 555

티엔 광후이

중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인터스트리얼 파
크 웨이수이 로드 넘버 398 빌딩 디 플로어 10

궁 쉬둥

중국 201203 상하이 푸둥 장장 하이테크 파크 자리
웨이 로드 388 빌딩 넘버 1

왕 전

중국 201203 상하이 푸둥 장장 쑤충즈 로드 555

장 룡샤

중국 201203 상하이 푸둥 장장 쑤충즈 로드 555

류 용지엔

중국 201203 상하이 푸둥 장장 하이테크 파크 자리
웨이 로드 388 빌딩 넘버 1

장 화량

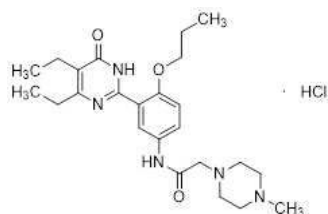
중국 201203 상하이 푸둥 장장 쑤충즈 로드 555

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(I-A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질.



(I-A)

청구항 2

제1항에 있어서,

$9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가지는 결정형태(A), 또는 $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가지는 결정형태(B), 또는

대략 도 7에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 무정형 물질인, 화학식(I-A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 결정형태(A)는 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가지는 것을 특징으로 하는, 화학식(I-A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 결정형태(A)는 브롬화칼륨 정제법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서, 적어도 3482.81 cm^{-1} , 3405.67 cm^{-1} , 3293.82 cm^{-1} , 3046.98 cm^{-1} , 2967.91 cm^{-1} , 2871.49 cm^{-1} , 1656.55 cm^{-1} , 1604.48 cm^{-1} , 1579.41 cm^{-1} , 1494.56 cm^{-1} , 1226.50 cm^{-1} , 973.88 cm^{-1} 및 813.81 cm^{-1} 에서 특징적인 피크를 가지는 것을 특징으로 하는, 화학식(I-A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질.

청구항 5

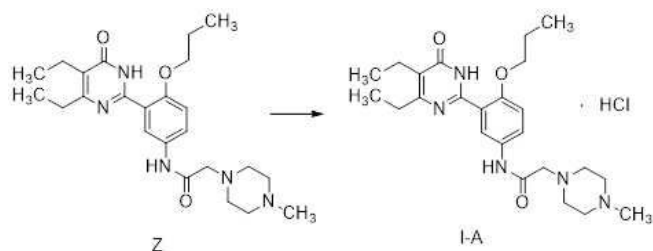
제2항에 있어서,

상기 결정형태(A)의 단결정은 단사 결정계, 공간군 Pc , 축 길이 $a=9.935(4) \text{ \AA}$, $b=14.464(6) \text{ \AA}$, $c=9.147(5) \text{ \AA}$, 결정면각 $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=106.47(5)^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$ 인 것을 특징으로 하는, 화학식(I-A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질.

청구항 6

제1항에 따른 화학식(I-A)로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서,

상기 방법은 화합물(Z)와 염화수소를 반응시켜 화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하며,



바람직하게는, 아래 방법 중 하나에 따라 제조되고,

방법 1:

- 1) 화합물(Z)를 갑 용매에 용해시켜, 용액(a)을 조제하고,
- 2) 염화수소를 을 용매에 용해시켜, 용액(b)을 조제하며,
- 3) 용액(a)을 용액(b)에 첨가하거나, 용액(b)을 용액(a)에 첨가하여, 혼합용액을 제조하고, 혼합용액으로부터 화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 분리하여 얻음;

방법 2:

- 1) 화합물(Z)을 갑 용매에 용해시켜, 용액(a)을 조제하고,
- 2) 용액(a)에 염화수소를 직접 첨가하고, 용액으로부터 화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 분리하여 얻음;

방법 3:

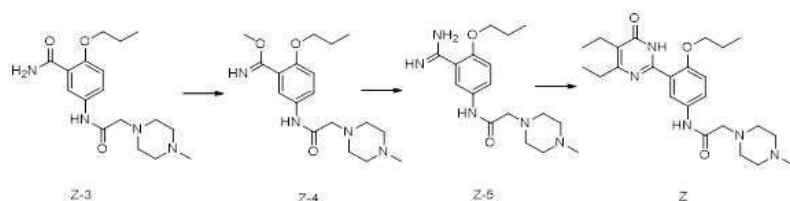
- 1) 염화수소를 을 용매에 용해시켜, 용액(b)을 조제하고,
 - 2) 화합물(Z)을 용액(b)에 직접 첨가하고, 용액으로부터 화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 분리하여 얻음,
- 상기 갑, 을 용매는 각각 독립적으로 물 및 비 수용용매로부터 선택되는 1종 이상인, 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 화합물(Z)은

- 1) 화합물(Z-3)을 염기의 존재 하에 디메틸설페이트와 메틸화 반응시켜 Z-4를 얻고;
- 2) 화합물(Z-4)을 암모니아와 반응시켜 Z-5를 얻으며;
- 3) 화합물(Z-5)와 2-에틸-3-옥소펜타노에이트를 염기의 존재 하에 탈수 및 고리화 반응시켜 화합물(Z)을 얻는; 방법으로 제조하는 제조방법.



청구항 8

제1항에 따른 화학식(I-A)로 표시되는 화합물의 다형체의 제조방법에 있어서,

아래 방법 중 하나에 따라 제조되고,

방법 1:

- 1)염기성 화합물(Z)을 병 용매에 용해시켜, 용액(C)을 조제하고,
- 2)염화수소를 정 용매에 용해시켜, 용액(D)을 조제하며,
- 3)용액(C)을 용액(D)에 첨가하거나, 또는 용액(D)을 용액(C)에 첨가하거나, 또는 용액(C)에 염화수소를 직접 첨가하여, 혼합용액(E)을 제조하고,
- 4)선택적으로, 혼합용액(E)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- 5)정치시켜 목표물이 석출되도록 하거나, 교반하여 목표물이 석출되도록 하거나, 단계4)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 함;

방법 2:

- 1)화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 병 용매에 용해시켜, 용액(F)을 조제하고,
- 2)선택적으로, 용액(F)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- 3)정치시켜 목표물이 서서히 석출되도록 하거나, 교반하여 목표물이 석출되도록 하거나, 단계2)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 함;

방법 3:

- 1)화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 병 용매에 현탁시켜, 현탁액(G)을 조제하고,
- 2)선택적으로, 용액(G)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- 3)가열, 교반, 냉각하여 목표물이 석출되도록 하거나, 단계2)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 함,

상기 병, 정, 무 용매는 각각 독립적으로 물 및 비 수성용매로부터 선택되는 1종 이상인, 제조방법.

청구항 9

제6항 또는 제8항에 있어서,

상기 비 수성용매는 에틸아세테이트, 메틸아세테이트, 프로필아세테이트, 부틸아세테이트, 메틸포르메이트, 에틸포르메이트, 프로필포르메이트, 부틸포르메이트, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 에틸에테르, 프로필에테르, 이소프로필에테르, 석유에테르, 에틸렌글리콜모노메틸에테르, 에틸렌글리콜모노에틸에테르, 에틸렌글리콜모노프로필에테르, 에틸렌글리콜 디메틸에테르, 에틸렌글리콜디에틸에테르, 프로필렌글리콜모노메틸에테르, 프로필렌글리콜모노에틸에테르, 프로필렌글리콜디메틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 아세톤, 부타논 N-메틸피롤리돈, 디에틸케톤, n-펜탄, n-헥산, 헵탄, 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 아세트산, 프로피온산, 아세토니트릴 및 프로피오니트릴로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인, 제조방법.

청구항 10

제2항에 따른 결정형태(A)의 제조방법에 있어서,

방법 1, 화합물(Z)을 알코올에 첨가하고, 염산을 첨가하여 가열하며, 선택적으로 활성탄을 첨가하여 탈색시키고, 얻어진 여과액을 에스테르에 첨가하고, 정치시키거나 교반하여, 고체를 석출시킨 후, 분리하여 화학식(I-A)의 화합물의 결정형태(A)를 얻는 단계를 포함하는 방법;

방법 2, 화합물(Z)를 염산염 알코올에 첨가하고, 가열하여 용해시키며, 냉각하여 고체를 석출시키고, 분리하여 화합물(Z) 염산염의 결정형태(A)를 얻는 단계를 포함하는 방법,

방법3, 화합물(Z)의 염산염을 알코올 및 에스테르의 혼합계에 첨가하고, 가열하여 용해시키며, 냉각하여 고체를 석출시키고, 분리하여 화합물(Z) 염산염의 결정형태(A)를 얻는 단계를 포함하는 방법; 중 하나인, 제조방법.

청구항 11

약학 조성물에 있어서,

제1항 또는 제2항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질 및 약학적으로 허용가능한 보조제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 12

PDE5효소와 관련된 질환의 예방 또는 치료하는 약물의 제조에 있어서의 제1항 또는 제2항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질의 용도.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 PDE5효소와 관련된 질환은 발기부전, 폐동맥 고혈압, 여성 성기능 장애, 조산, 생리통, 양선 전립선 비대증, 방광 출구 폐색, 요실금, 불안정 변이형 협심증, 고혈압, 울혈성 심부전, 신부전, 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 말초혈관질환, 레이노병, 염증성 질환, 기관지염, 만성 천식, 알레르기성 천식, 알레르기성 비염, 녹내장 또는 장운동 장애를 특징으로 하는 질환인, 용도.

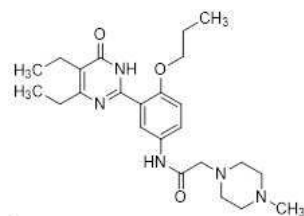
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온(화합물(Z))의 염 및 다형체 및 이들을 함유한 약학 조성물, 다양한 염 및 다형체를 제조하는 방법 및 이의 약학 조성물 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 국제특허공보 W02010/066111에는 PDE5에 대한 억제 활성을 갖는 일련의 화합물이 개시되어 있는데, 이것들은 효소 억제제의 시험관내 스크리닝 실험에서 PDE5효소에 대해 매우 높은 활성 및 선택성을 나타내며, 이 중에는 구조식이 아래와 같은 화합물 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온(화합물(Z))이 포함된다.



[0003]

[0004] 화합물(Z)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 출원의 발명자는, 유리 상태에서 화합물(Z)은 수용성이 낮은 문제가 있으며, 쉽게 용해되지 않아, 약학 제제로서 응용함에 있어서 제제 공정에 특정 영향을 미치며, 또한, 상기 화합물 자체가 자극적인 냄새를 가지므로, 인체용 약학적 제제로서 응용할 때에도 특정 영향이 있음을 발견했다. 따라서 본 발명의 하나의 목적은 안정성이 좋고, 수용성이 높으며, 흡습성이 낮고, 악취가 없는 등 장점을 가진 화합물(Z)의 조제 약물에 적합한 화합물 존재 형태를 찾는 것이다.

[0006] 약품으로서 응용되는 화합물 및 이의 염, 및 이의 결정 및 무정형 물질의 물성은 약물의 생체 이용률, 원료 약품의 순도, 제제의 처방 등에 큰 영향을 미치므로, 약물 개발 과정에서 해당 화합물의 어떠한 종류의 염, 결정 형태, 무정형 물질을 약품으로 하는 것이 가장 바람직한지 반드시 연구해야 한다. 즉, 상기 물성은 다양한 화합물의 속성에 의존하기 때문에, 일반적으로 우수한 물성을 가진 원약용 염, 결정형태, 무정형 물질을 예측하는 것은 매우 어려우므로, 각 화합물에 대해 다양한 실험 연구를 진행해야 한다.

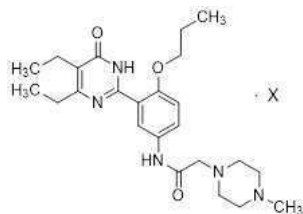
[0007] 따라서, 본 발명의 다른 하나의 목적은 안정성이 높고, 흡습성이 낮으며, 순도가 높고, 약물 가공 및 조제가 더

용이한 등의 장점을 가진, 화합물(Z)의 다양한 염 및 이들의 결정 및 이의 무정형 물질을 제공하는 것이다.

[0008] 본 출원의 발명자는 화합물(Z)의 다양한 염, 결정을 합성 및 분리하여 다양한 물리적 및 화학적 특성을 연구한 결과, 우수한 물성을 가진 화합물(Z)의 염 및 이의 결정, 용매화물 형태는 원료 약물로서 응용되거나, 원료 약물을 제조하기 위한 중간체로서 사용될 수 있음을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

[0009] 본 발명은 화합물5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온(즉 화합물(Z))의 염 및 다형체 및 이들을 포함한 약학 조성물 및 약학적 단위 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물(Z)의 공결정 또는 복합물, 및 이들을 포함한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 물질의 제조 방법에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 일 측면에서, 화학식(I)로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물 또는 무정형 물질을 제공한다.



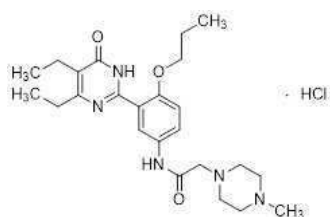
[0011]

[0012] (I)

[0013] 여기서, X는 유기산 또는 무기산을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 유기산은 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 말론산, 옥살산, 벤조산, 프탈산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 1,5-나프탈렌디설폰산, 캄포르산, 캄포르설폰산, 살리실산, 아세틸살리실산, 아스파르트산, 글루탐산, 젖산, 글루콘산, 아스코르브산, 갈산, 만델산, 말산, 소르브산, 트리플루오로아세트산, 타우린, 호모타우린, 2-하이드록시에탄설폰산, 신남산, 점액산을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 무기산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산, 과염소산 및 기타 유사한 양성자산을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0014] 여기서, X는 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 점액산, 아세트산, 메탄설폰산, 염산, 질산 또는 황산인 것이 바람직하다.

[0015] X는 염산인 것이 더 바람직하다, 즉, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(I-A)과 같은 화합물인 것이 바람직하다:

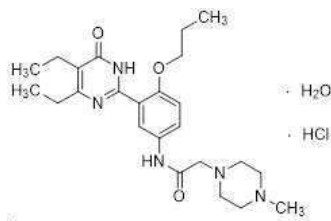


[0016]

[0017] (I-A)

[0018] 화학식(I)의 화합물은 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A) 및 결정형태(B)인 것이 더 바람직하다.

[0019] 상기 결정형태(A)는 $9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가지며, 더 구체적으로, 상기 결정형태(A)는 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가지며, 상기 결정형태(A)는 수화물로서 하기 구조를 가진다.



[0020]

[0021]

상기 결정형태(B)는 $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가지며, 더 구체적으로, 상기 결정형태(B)는 $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 인 회절각도 2θ 에서 X-선 회절 피크를 가진다. 상기 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)가 가장 바람직하다.

[0022]

본 발명은 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 단결정을 더 제공하며, 결정형태(A)의 단일 결정체에 대해 단결정 X선 회절 분석을 진행하였고, 단결정 X선 회절 패턴(the single crystal X-ray diffraction pattern)은 도 9를 참조하기 바라며, 결정형태(A)의 단결정은 단사 결정계, 공간군 Pc, 축 길이 $a=9.935(4)\text{\AA}$, $b=14.464(6)\text{\AA}$, $c=9.147(5)\text{\AA}$, 결정면각 $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=106.47(5)^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$, 부피 $\text{volume}=1260.5(11)\text{\AA}^3$, 단위 셀당 분자수 $Z=2$ 이다.

[0023]

단결정 구조는 단결정 X선 회절계(제조사: 일본 이학(Japan Corporation (rigaku)), 기기 모델: SuperNova, Dual, Cu at zero, AtlasS2)에 의해 측정된다. 감지온도는 100K이다.

[0024]

본 발명의 결정형태(A)는 3.28 내지 5.35wt%의 물, 보다 구체적으로 3.28 내지 3.98wt%의 물을 포함하고, 함수량은 칼-피셔법(Karl Fischer method)으로 측정될 수 있다.

[0025]

본문에서, 상기 "염"은, 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용되지 않는 염을 포함한다. 약학적으로 허용되지 않는 염을 환자에게 적용하는 것은 바람직하지 않지만, 상기 염은 약학적 중간체 및 약학적 벌크 형태를 제공하는데 사용될 수 있다.

[0026]

본문에서 상기 "약학적으로 허용 가능한 염" 또는 "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 약학적으로 허용 가능한 산을 사용하여 화합물(Z)과 염을 형성하여 제조된 염을 지칭하고, 유기산염 및 무기산염을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 바람직하게는 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 젖산, 아세트산, 메탄설폰산, 염산, 질산 또는 황산의 염이고, 가장 바람직하게는 메탄설폰산, 푸마르산, 염산의 염이다.

[0027]

본 발명의 다른 실시예는 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물, 또는 무정형 물질을 포함하는 약학 조성물 및 투약 형태에 관한 것이다.

[0028]

선택적으로, 본 발명의 화학식(I)의 화합물의 염을 공기 중에 방치하거나 재결정화하면, 수분을 흡수하여 흡착수 형태의 수화물을 생성하고, 이러한 수분을 함유한 산 부가염도 본 발명에 포함된다.

[0029]

본 발명에 따른 "용매화물"은, 특별히 한정되지 않으며 염의 제조 및 결정에 사용되는 용매이면 된다. 구체적으로, 수화물, 알코올화물, 아세톤화물, 톨루엔화물 등일 수 있고, 바람직하게는 수화물, 알코올화물이다.

[0030]

본 발명의 또 다른 실시예는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정, 무수물, 또는 무정형 형태를 포함하는 약학 조성물 및 투약 형태의 제조방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0031]

구체적인 제조방법은 아래와 같다.

[0032]

1. 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온염(화학식(I)의 화합물)의 제조방법

[0033]

화합물(Z)는 W02010/066111의 실시예를 참조하여 제조될 수 있다. 화합물(Z)은 하기 방법에 의해 제조될 수도 있다.

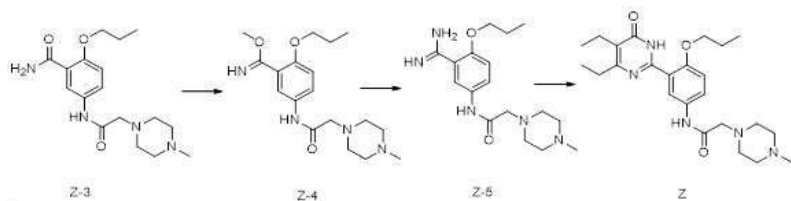
[0034]

1) 화합물(Z-3)을 염기의 존재 하에 디메틸설페이트와 메틸화 반응시켜 Z-4를 얻고;

[0035]

2) 화합물(Z-4)을 암모니아와 반응시켜 Z-5를 얻으며;

[0036] 3)화합물(Z-5)와 2-에틸-3-옥소펜타노에이트를 염기의 존재 하에 탈수 및 고리화 반응시켜 화합물(Z)을 얻는다.



[0037]

[0038] 여기서, 상기 단계 1)에서, 반응 온도는 일반적으로 실온~100℃이고, 용매는 디클로로메탄, 톨루엔, 클로로포름 또는 N,N-디메틸포름아미드인 것이 바람직하고, 염기는 탄산 칼륨 또는 탄산 나트륨인 것이 바람직하며,

[0039] 상기 단계 2)에서, 반응 온도는 일반적으로 0℃~50℃이고, 용매는 메탄올, 에탄올 또는 N,N-디메틸포름아미드인 것이 바람직하며,

[0040] 상기 단계3)에서, 반응 온도는 일반적으로 50~120℃이고, 용매는 클로로포름, 메탄올, 에탄올, 에틸렌글리콜모노메틸에테르, N,N-디메틸포름아미드 또는 1,4-디옥산인 것이 바람직하고, 염기는 탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 나트륨메톡사이드 또는 나트륨에톡사이드인 것이 바람직하다.

[0041] 화학식(I)의 화합물은 상응하는 산을 사용하여 화합물(Z)과 염을 형성하여 제조될 수 있고, 예를 들면, 아래 방법 중 하나를 사용한다.

[0042] 방법 1:

[0043] 1)화합물(Z)을 갑(甲) 용매에 용해시켜, 용액(a)를 조제하고,

[0044] 2)상응하는 산(X)을 을(乙) 용매에 용해시켜, 용액(b)를 조제하며,

[0045] 3)용액(a)을 용액(b)에 첨가하거나, 또는 용액(b)을 용액(a)에 첨가하여, 혼합용액을 제조하고, 혼합용액으로부터 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)을 분리하여 얻는다.

[0046] 방법 2:

[0047] 1)화합물(Z)을 갑 용매에 용해시켜, 용액(a)를 조제하고,

[0048] 2)용액(a)에 상응하는 산(X)을 직접 첨가한 후, 용액으로부터 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)을 분리하여 얻는다.

[0049] 방법 3:

[0050] 1)상응하는 산(X)을 을 용매에 용해시켜, 용액(b)을 조제하고,

[0051] 2)화합물(Z)을 용액(b)에 직접 첨가한 후, 용액으로부터 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)을 분리하여 얻는다.

[0052] 바람직하게는, 화학식(I-A)의 화합물은 염화수소를 사용하여 화합물(Z)과 염을 형성하여 제조될 수 있고, 예를 들면, 아래 방법 중 하나를 사용한다.

[0053] 방법 1:

[0054] 1)화합물(Z)을 갑 용매에 용해시켜, 용액(a)를 조제하고,

[0055] 2)염화수소를 을 용매에 용해시켜, 용액(b)을 조제하며,

[0056] 3)용액(a)을 용액(b)에 첨가하거나, 용액(b)을 용액(a)에 첨가하여, 혼합용액을 제조하고, 혼합용액으로부터 화합물(Z)의 염산염(즉 화학식(I-A)의 화합물)을 분리하여 얻는다.

[0057] 방법 2:

[0058] 1)화합물(Z)을 갑 용매에 용해시켜, 용액(a)을 조제하고,

[0059] 2)용액(a)에 상응한 염화수소를 직접 첨가한 후, 용액으로부터 화합물(Z)의 염산염(즉 화학식(I-A)의 화합물)을 분리하여 얻는다.

- [0060] 방법 3:
- [0061] 1)염화수소를 을 용매에 용해시켜, 용액(b)을 조제하고,
- [0062] 2)화합물(Z)을 용액(b)에 직접 첨가한 후, 용액으로부터 화합물(Z)의 염산염(즉 화학식(I-A)의 화합물)을 분리하여 얻는다.
- [0063] 상기 방법에서, 상기 갑, 을 용매는 각각 독립적으로 물, 비 수성용매 및 이의 혼합 용매로부터 선택될 수 있고, 더 구체적으로, 물, 알코올, 에테르, 에스테르, 탄화수소, 케톤 및 이의 혼합 용매 등으로부터 선택된다. 더 구체적으로, 상기 갑 용매, 을 용매는 각각 독립적으로 물; 에스테르(예를 들면 에틸아세테이트, 메틸아세테이트, 프로필아세테이트, 부틸아세테이트, 메틸포르메이트, 에틸포르메이트, 프로필포르메이트, 부틸포르메이트); 알코올(예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜); 에테르(예를 들면: 에틸에테르, 프로필에테르, 이소프로필에테르, 석유에테르, 에틸렌글리콜모노메틸에테르, 에틸렌글리콜모노에틸에테르, 에틸렌글리콜모노프로필에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디에틸에테르, 프로필렌글리콜모노메틸에테르, 프로필렌글리콜모노에틸에테르, 프로필렌글리콜디메틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르); 케톤(예를 들면: 아세톤, 부타논 N-메틸피롤리돈, 디에틸케톤); 탄화수소(예를 들면: n-펜탄, n-헥산, 헵탄), 방향족 탄화수소(예를 들면: 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠); 할로젠화알칸(예를 들면: 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소); 산(예를 들면: 아세트산, 프로피온산); 니트릴(예를 들면: 아세토니트릴, 프로피오니트릴)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이고;
- [0064] 상기 상응하는 산의 정의는 화학식(I) 중 X의 정의와 동일하다.
- [0065] 반응 온도는 시약 또는 용매 등의 변화에 따라 변화하며, 일반적으로 -20℃ 내지 200℃이고, 바람직하게는 0℃ 내지 100℃이다.
- [0066] 반응 시간은 제한되지 않으며, 일반적으로 10분 내지 10시간이다.
- [0067] 상기 염화수소는 기체 형태로 존재할 수 있고, 염산, 염화수소 메탄올 용액, 염화수소 에탄올 용액과 같은 수성 또는 비수성 용매 형태로 존재할 수도 있다.
- [0068] **2. 화합물(Z)의 염(화학식(I)의 화합물)의 다양한 결정형태의 제조방법**
- [0069] 본 발명은 다른 일 측면에서, 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)의 다형체 및 이들의 제조방법을 더 제공한다. 상기 방법에서는 필요에 따라 시드 결정(Seed Crystal)을 첨가할 수 있다. 여기서 시드 결정은 화학식(I)의 화합물 또는 자체적으로 제조된 화학식(I)의 화합물 결정 물질의 “종자”를 지칭하며, 결정화를 유도하도록 사용된다.
- [0070] 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)의 다형체는, 아래 방법 중 하나를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0071] 방법 1:
- [0072] 1)염기성 화합물(Z)을 병(丙) 용매에 용해시켜, 용액(C)을 조제하고,
- [0073] 2)상응하는 산(X)을 정(丁) 용매에 용해시켜, 용액(D)을 조제하며,
- [0074] 3)용액(C)을 용액(D)에 첨가하거나, 용액(D)을 용액(C)에 첨가하거나, 용액(C)에 상응하는 산(X)을 직접 첨가하여, 혼합용액(E)을 제조하고,
- [0075] 4)선택적으로, 혼합용액(E)에 무(戊) 용매를 첨가할 수 있으며,
- [0076] 5)정치시켜 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 교반하여 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 단계4)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가함으로써 석출되도록 한다.
- [0077] 방법 2:
- [0078] 1)화합물(Z)염(즉 화학식(I)의 화합물)을 병 용매에 용해시켜, 용액(F)을 조제하고,
- [0079] 2)선택적으로, 용액(F)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- [0080] 3)정치시켜 목표물이 서서히 석출되도록 하거나, 또는 교반하여 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 단계2)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 한다.

- [0081] 방법 3:
- [0082] 1)화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)을 병 용매에 현탁시켜, 현탁액(G)을 조제하고,
- [0083] 2)선택적으로, 용액(G)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- [0084] 3)가열, 교반, 냉각하여 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 단계2)에서 제조된 용액에 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 한다.
- [0085] 바람직하게는, 화학식(I-A)로 표시되는 화합물의 다형체는, 아래 방법 중 하나를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0086] 방법 1:
- [0087] 1)염기성 화합물(Z)을 병 용매에 용해시켜, 용액(C)을 조제하고,
- [0088] 2)염화수소를 정 용매에 용해시켜, 용액(D)을 조제하며,
- [0089] 3)용액(C)을 용액(D)에 첨가하거나, 또는 용액(D)을 용액(C)에 첨가하거나, 또는 용액(C)에 염화수소를 직접 첨가하여, 혼합용액(E)을 제조하고,
- [0090] 4)선택적으로, 혼합용액(E)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- [0091] 5)정치시켜 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 교반하여 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 단계4)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 한다.
- [0092] 방법 2:
- [0093] 1)화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 병 용매에 용해시켜, 용액(F)을 조제하고,
- [0094] 2)선택적으로, 용액(F)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- [0095] 3)정치시켜 목표물이 서서히 석출되도록 하거나, 또는 교반하여 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 단계2)에서 제조된 용액에 상응하는 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 한다.
- [0096] 방법 3:
- [0097] 1)화학식(I-A)로 표시되는 화합물을 병 용매에 현탁시켜, 현탁액(G)을 조제하고,
- [0098] 2)선택적으로, 용액(G)에 무 용매를 첨가할 수 있으며,
- [0099] 3)가열, 교반, 냉각하여 목표물이 석출되도록 하거나, 또는 단계2)에서 제조된 용액에 시드 결정을 첨가하여 석출되도록 한다.
- [0100] 여기서, 상기 병 용매, 정 용매, 무 용매는 동일하거나 상이할 수도 있고, 병, 정 및 무 용매의 정의는 상기 갑, 을 용매의 정의와 동일하고, 상기 온도 범위는 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)을 제조하기 위한 온도 범위와 동일하다.
- [0101] 특히, 상술한 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 바람직한 제조방법은 아래와 같다.
- [0102] 화합물(Z)을 알코올에 첨가하고, 염산을 첨가하여 가열하며, 선택적으로 활성탄을 첨가하여 탈색시키고, 얻어진 여과액을 에스테르에 첨가하고, 정치시키거나 교반하면, 고체가 석출되고, 분리하여 화학식(I-A)의 화합물의 결정형태(A)를 얻는다.
- [0103] 특히, 상술한 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 바람직한 제조방법은 아래와 같다.
- [0104] 화합물(Z)의 염산염을 알코올에 첨가하고, 가열하여 용해시키며, 냉각하여 고체를 석출시키고, 분리하면 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)를 얻는다.
- [0105] 특히, 상술한 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 바람직한 제조방법은 아래와 같다.
- [0106] 화합물(Z)의 염산염을 알코올 및 에스테르의 혼합계에 첨가하고, 가열하여 용해시키며, 냉각하여 고체를 석출시키고, 분리하면 화합물(Z) 염산염의 결정형태(A)를 얻는다.
- [0107] 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 C1-C4 직쇄 또는 분지쇄 알칸올인 것이 바람직하고, 상기 알코올은 에탄올인 것이 더 바람직하다.

- [0108] 상기 에스테르는 에틸아세테이트, 메틸아세테이트, 프로필아세테이트, 부틸아세테이트, 메틸포르메이트, 에틸포르메이트, 프로필포르메이트, 부틸포르메이트를 포함하지만 이에 한정되지 않고; 상기 에스테르는 에틸아세테이트인 것이 더 바람직하다.
- [0109] **3. 화합물(Z)의 염(화학식(I)의 화합물)의 특성**
- [0110] 일반적으로, 분말 X선 회절에서의 회절각도 2θ 는 $\pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에서 오차가 발생할 수 있으므로, 하기 회절각도의 값은 $\pm 0.2^\circ$ 정도의 범위 내의 값도 포함하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 본 발명은 분말 X선 회절 패턴 중의 피크(회절각도)와 완전히 일치한 결정을 포함할 뿐만 아니라, $\pm 2^\circ$ 정도의 오차로 피크(회절각도)와 일치하는 결정도 포함한다.
- [0111] (1) 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 특성
- [0112] 본 발명은 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)를 제공하며, 이는 수화물이다.
- [0113] 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 X-선 분말 회절 데이터는 다음과 같다: 2θ 의 각도로 X-선 분말 회절을 표시할 경우, 상기 결정형태는 $6.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 인 각도에서 회절 피크를 갖는다.
- [0114] 결정형태(A)의 단일 결정체에 대해 단결정 X선 회절 분석을 진행하고, 단결정 X선 회절 패턴은 결정형태(A)가 분자 결합수를 포함하는 것을 보여준다. 상기 결정형태(A)는 브롬화칼륨 정제법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서, 적어도 약 3482.81 cm^{-1} , 3405.67 cm^{-1} , 3293.82 cm^{-1} , 3046.98 cm^{-1} , 2967.91 cm^{-1} , 2871.49 cm^{-1} , 1656.55 cm^{-1} , 1604.48 cm^{-1} , 1579.41 cm^{-1} , 1494.56 cm^{-1} , 1226.50 cm^{-1} , 973.88 cm^{-1} , 813.81 cm^{-1} 에서 특징적인 피크를 갖는다.
- [0115] 상기 결정형태(A)는 라만스펙트럼에서, 적어도 약 3163.21 cm^{-1} , 2961.12 cm^{-1} , 2932.78 cm^{-1} , 1662.17 cm^{-1} , 1620.11 cm^{-1} , 1606.17 cm^{-1} , 1561.04 cm^{-1} , 1542.89 cm^{-1} , 1422.64 cm^{-1} , 1292.54 cm^{-1} , 1267.48 cm^{-1} , 1244.31 cm^{-1} , 1224.67 cm^{-1} , 854.02 cm^{-1} , 825.78 cm^{-1} 에서 특징적인 피크를 갖는다.
- [0116] (2) 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(B)의 특성
- [0117] 본 발명은 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(B)를 더 제공했다.
- [0118] 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(B)는 211.36°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 DSC에 의해 측정하였고, 스펙트럼 데이터는 다음과 같다:
- [0119] 초기 값(Onset) = $211.36 \pm 3^\circ\text{C}$, 피크 값(Peak) = $214.03 \pm 3^\circ\text{C}$
- [0120] DSC 측정 조건은 다음과 같다:
- [0121] 기기 모델: Perkin Elmer DSC 8500, 온도 범위: $50\text{--}280^\circ\text{C}$, 스캔 속도: $10^\circ\text{C}/\text{min}$, 질소 가스 유속: $50\text{ml}/\text{min}$.
- [0122] 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(B)의 X-선 분말 회절 데이터는 다음과 같다: 2θ 의 각도로 X-선 분말 회절을 표시했고, 상기 결정형태는 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다.
- [0123] 상기 결정형태(B)는 라만 스펙트럼에서, 적어도 약 3163.44 cm^{-1} , 2965.94 cm^{-1} , 2927.45 cm^{-1} , 2877.46 cm^{-1} , 1689.06 cm^{-1} , 1617.18 cm^{-1} , 1600.94 cm^{-1} , 1552.40 cm^{-1} , 1537.62 cm^{-1} , 1404.60 cm^{-1} , 1242.62 cm^{-1} , 657.62 cm^{-1} 에서 특징적인 피크를 갖는다.
- [0124] (3) 화합물(Z)의 염산염의 무정형 형태의 특성
- [0125] 본 발명은 화합물(Z)의 염산염의 무정형 형태를 더 제공했고, X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같다.
- [0126] 따라서, 다른 일 측면에서, 본 발명은 화학식(I)로 표시되는 1종 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 보조제를 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 바람직하게는, 화합물(Z)의 말레이이트, 숙시네이트, 메탄설폰네이트, 시트레이트, 염산염, 타르트레이트, 푸마레이트, 류케이트, 아세테이트 및 황산염으로 이루어

진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 약학 조성물이고, 더 바람직하게는, 표 1에 나열된 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)를 포함하는 약학 조성물이다.

[0127] 상기 보조제는 의료 분야에서 일반적으로 사용하는 부형제, 바인더, 윤활제, 붕해제, 착색제, 교정제, 유화제, 계면 활성제, 가용화제, 현탁제, 등장제, 완충제, 방부제, 항산화제, 안정화제, 흡수 촉진제 등일 수 있고, 필요에 따라 상기 첨가제를 조합하여 사용할 수도 있다.

[0128] 바람직하게, 본 발명의 화합물(Z)의 염은 경구용 약학 조성물에서 적어도 하나의 약물 부형제와 혼합하여 제조되고, 투여량당 10mg~200mg의 활성 성분을 포함한다.

[0129] 정제형 고체 조성물을 제조 시, 주요 활성 성분은 전분, 락토스, 스테아린산마그네슘과 같은 약학적 담체와 혼합하고, 정제를 당 코팅 또는 다른 적합한 물질을 코팅하거나, 또는 정제가 연장 또는 지연효과를 갖도록 하고, 상기 정제가 소정량의 활성 성분을 연속적으로 방출하도록 처리할 수 있다.

[0130] 또는, 활성 성분을 희석제와 혼합하고, 얻은 혼합물을 캡슐에 장입하여 캡슐제를 얻는다.

[0131] 본 발명의 화합물(Z)의 산 부가염(즉 화학식(I)의 화합물)은, 상기 질환의 치료제 또는 예방제로서 사용될 경우, 그 자체(또는 약리학적으로 허용되는 적합한 부형제, 희석제 등과 혼합하여)가 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 또는 시럽제 등으로서 경구 투여되거나, 또는 주사제, 분말 주사제, 스프레이제 또는 좌제 등 비경구 방식으로 투여될 수 있다.

[0132] 이러한 제제들은 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0133] 약물의 사용량은 증상, 나이 등에 따라 상이하며, 성인의 경우, 1일 내지 7일 마다 증상에 따라 1~7회 투여할 수 있고, 투여량은 0.01mg~1000mg이고, 투여방법은 제한되지 않는다.

[0134] 또 다른 일 측면에서 본 발명은 PDE5효소와 관련된 질환을 예방 또는 치료하는 약물의 제조에 있어서의 상기 화학식(I)로 표시되는 화합물의 용도를 제공한다. 상기 PDE5효소와 관련된 질환은 발기부전, 폐동맥 고혈압, 여성 성기능 장애, 조산, 생리통, 양선 전립선 비대증, 방광 출구 폐색, 요실금, 불안정 변이형 협심증, 고혈압, 울혈성 심부전, 신부전, 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 말초혈관질환, 레이노병, 염증성 질환, 기관지염, 만성 천식, 알레르기성 천식, 알레르기성 비염, 녹내장 또는 장운동 장애를 특징으로 하는 질환 등이다.

발명의 효과

[0135] 본 발명에 의해 제공되는 화합물(Z)의 염은 안정성이 높고, 수용성이 개선되고, 악취가 없는 등의 장점을 갖는다.

[0136] 본 발명에 의해 제공되는 화합물(Z)의 상이한 염의 다양한 결정형태는 흡습성이 낮고, 화학적 안정성이 좋으며, 순도가 높고, 조성이 일정하며, 제조방법이 간단하고 반복하기 쉬우며, 시료 보관이 간편한 등 장점을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0137] 도 1은 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(A)의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 2는 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(A)의 열중량 분석도이다.

도 3은 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(A)의 적외선 스펙트럼이다.

도 4는 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(B)의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 5는 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(B)의 시차 주사 열량 분석도이다.

도 6은 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(B)의 적외선 스펙트럼이다.

도 7 은 화학식(I-A)의 화합물 무정형 형태의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 8은 화합물(Z) 및 이의 상이한 염의 투여 후 혈장 농도-시간곡선도이다.

도 9는 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(A)의 X-선 단결정 회절구조이다.

도 10은 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(A)의 라만 스펙트럼이다.

도 11은 화학식(I-A)의 화합물 결정형태(B)의 라만 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0138] 이하 실시예를 통해 본 발명을 추가로 설명하며, 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시예를 보다 구체적으로 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 기술방안을 한정하기 위한 것은 아니다. 본 발명의 목적을 달성하기 위해 하기 실시예에서 적용된 온도 및 시약은, 전술한 상응하는 온도 및 시약으로 대체될 수 있다.
- [0139] 하기 실시예에서, 원소 분석은 ElementarVario EL기기로 측정하였고, 질량 분석은 MAT-95 질량 분석장치(Finnigan사)로 측정하였고, 핵자기 공명 스펙트럼은 Mercury-300 및 Mercury-400핵자기 공명기기(Varian사)로 측정하였고, 적외선 흡수 스펙트럼 테스트는 미국 Nicolet Magna FTIR 6700형 푸리에 변환 적외선 분광계이다. 라만 분광계는 Thermo Scientific DXR Raman Microscope이다. 상기 적외선 및 라만 분광 파수(cm^{-1})는 -0.5 내지 $+0.5\%$ 의 오차를 포함할 수 있지만, 이러한 수준의 오차는 본 발명에서는 허용 가능한 범위에 해당한다.
- [0140] **실시예 1: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 말레이트의 제조**
- [0141] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 50ml의 무수에탄올에 현탁시키고, 65°C 로 가열하여 시료를 용해시키고, 말레산(1.16g, 0.01mol)을 첨가하고, 65°C 의 온도에서 40분 동안 가열하고, 좀 냉각되면 활성탄을 첨가하고, 해당 온도에서 30분 동안 유지하고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 얻어진 여과액을 실온에서 30분 동안 교반하면, 고체가 석출되고, 여과하여 여과물을 4시간 동안 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(4g)을 얻었고, 순도는 99%(HPLC)이다.
- [0142] **실시예 2: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 숙시네이트의 제조**
- [0143] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 30ml의 무수에탄올에 현탁시키고, 65°C 로 가열하여 시료를 용해시키고, 숙신산(1.18 g, 0.01mol)을 첨가하고, 65°C 에서 40분 동안 교반하고, 좀 냉각되면 활성탄을 첨가하여 탈색시키고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 여과액을 실온에서 30분 동안 교반하면, 고체가 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(3g)을 얻었고, 순도>99%(HPLC)이다.
- [0144] **실시예 3: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 푸마레이트의 제조**
- [0145] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 30ml의 무수에탄올에 현탁시키고, 65°C 로 가열하고 시료를 용해시키고, 푸마르산(1.16g, 0.01mol)을 첨가하고, 65°C 에서 40분 동안 교반하고, 좀 냉각되면 활성탄을 첨가하여 탈색시키고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 여과액을 실온에서 30분 동안 교반하면, 고체가 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(3g)을 얻었고, 순도>99%(HPLC)이다.
- [0146] **실시예 4: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 아세테이트의 제조**
- [0147] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 30ml의 무수에탄올에 현탁시키고, 65°C 로 가열하고 시료를 용해시키고, 아세트산(0.6g, 0.01mol)을 첨가하고, 65°C 에서 40분 동안 교반하고, 좀 냉각되면 활성탄을 첨가하여 탈색시키고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 여과액을 실온에서 30분 동안 교반하면, 고체가 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(3g)을 얻었고, 순도>99%(HPLC)이다.
- [0148] **실시예 5: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 메탄설포네이트의 제조**
- [0149] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 40ml의 무수에탄올에 현탁시키고, 빙욕하에 메탄설포산(1ml)을 첨가하고, 첨가 완료 후, $60 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 로 승온시키고, 30분 동안 교반하고, 활성탄으로 탈색시키고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 여과액은 감압 하에 농축시켜 부피를 작게 하고, 에틸아세테이트(80ml)를 첨가하고, 교반하면, 생성물이 서서히 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 표제 화합물(4.4g)을 얻었다.
- [0150] **실시예 6: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 타르트레이트의 제조**
- [0151] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 25ml의 무수에탄올에 용해시키고, 타르타르산(1.5g)을 첨가하고, $60 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 30분 동안 교반 반응시키고, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하면, 백색 고체가 석출되고, 여과하여

여과물을 건조시켜, 표제 화합물(4g)을 얻었다.

[0152] 실시예 7: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 류 케이트의 제조

[0153] 화합물(Z)(5g, 0.01mol)을 취하여 25ml의 무수에탄올에 용해시키고, 점액산(2.1g)을 첨가하고, 60 ~ 70℃로 가열하고 30분 동안 교반 반응시키고, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하면, 백색 고체가 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 표제 화합물(4g)을 얻었다.

[0154] 실시예 8: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염산염의 제조

[0155] 화합물(Z)(51g, 0.11mol)을 취하여, 아세토니트릴(200ml)을 첨가하고, 빙욕하에 농염산(10.5ml)을 첨가하고, 적가 완료 후 1시간 동안 환류 가열하고, 활성탄으로 탈색시키고, 여과하고, 여과액은 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 부피를 작게 하고, 교반되면서 생성물이 서서히 석출된다. 여과하여 여과물을 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(50g)을 얻었다. 고성능 액상 검출을 진행하였고, 순도>99%이다. ESI-MS: 442(M+1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (t, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.45 (q, 2H), 2.56 (q, 2H), 2.65-2.75 (br, 5H), 2.90-3.03 (br, 2H), 3.03-3.17 (br, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.30-3.40 (br, 2H), 4.01 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.86 (br, 1H), 11.84 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.54, 163.31, 161.53, 152.70, 152.40, 131.75, 123.75, 123.07, 121.57, 121.35, 113.21, 70.11, 60.07, 52.27, 49.11, 42.03, 26.93, 21.95, 18.01, 13.37, 13.09, 10.37.

[0156] 원소 분석:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
실측 값	58.36	7.68	14.19	7.63
이론 값	58.11	7.72	14.12	7.15

[0157]

[0158] 실시예 9: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염산염의 제조

[0159] 화합물(Z)(51g, 0.11mol)을 취하여 400ml의 무수에탄올과 10ml의 물의 혼합 용매에 현탁시키고, 빙욕하에 농염산(11ml)을 첨가하고, 적가 완료 후 60℃에서 30분 동안 가열하고, 활성탄을 첨가하고, 30분 동안 가열 교반하고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 일부 용매를 감압 하에 농축시키고, 600ml의 에틸아세테이트를 첨가하면, 생성물이 서서히 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 표제 화합물(35g)을 얻었다.

[0160] 실시예 10: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 황산염의 제조

[0161] 화합물(Z)(5g)을 취하여 19ml의 무수에탄올과 0.5ml의 물에 용해시키고, 빙욕하에 농축황산(0.7ml)을 첨가하고, 30분 동안 환류 가열하고, 실온으로 자연 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 부피를 작게 하고, 30ml의 에틸아세테이트를 첨가하면, 생성물이 서서히 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 제품(3.5g)을 얻었다.

[0162] 실시예 11: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염산염 일수화물의 제조(결정형태(A))

[0163] 화합물(Z)(51g, 0.11mol)을 400ml의 무수에탄올에 첨가하고, 농염산(11ml)을 첨가하고, 적가 완료 후 60℃에서 30분 동안 가열하고, 활성탄을 첨가하고, 30분 동안 가열 및 교반하고, 활성탄을 여과하여 제거하고, 여과액에 600ml의 에틸아세테이트를 첨가하고 교반하면, 생성물이 서서히 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 표제 화합물(30g)을 얻었다.

[0164] 상기 결정형태(A)의 TGA곡선에 의하면 60℃~170℃에서 중량감소가 3.92%이고, TG스펙트럼은 도 2를 참조하기 바란다. 테스트 조건은 다음과 같다: TG분석기기: mettler toledo TGA2 열 중량 분석기; 테스트 조건: 퍼지 가스, 질소 50ml/min; 승온속도: 20K/min; 온도 범위: 40℃~300℃.

[0165] 실시예 12: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염

산염 일수화물의 제조(결정형태(A))

[0166] 실시예 5 또는 실시예 6의 표제 화합물(1g)을 에탄올(8ml)에 첨가하고, 가열 및 용해시키고, 실온으로 자연 냉각시키면, 백색 고체가 서서히 석출된다. 여과하여 여과물을 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(0.6g)을 얻었다.

[0167] **실시예 13: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염산염 일수화물의 제조(결정형태(A))**

[0168] 실시예 5 또는 실시예 6의 표제 화합물(1g)을 에탄올(4ml) 및 에틸아세테이트(5ml)에 첨가하고, 가열 및 용해시키고, 실온으로 자연 냉각시키면, 백색 고체가 서서히 석출된다. 여과하여 여과물을 건조시켜, 백색 고체의 표제 화합물(0.85g)을 얻었다.

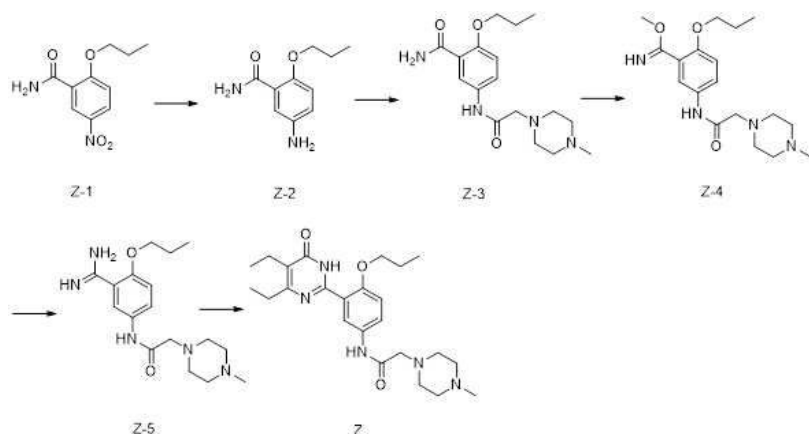
[0169] **실시예 14: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염산염의 제조(결정형태(B))**

[0170] 실시예 5 또는 실시예 6의 표제 화합물(1g)을 에탄올(15ml)에 첨가하고, 가열 및 용해시킨 후, 이소프로판올(15ml)을 첨가하고, 실온으로 자연 냉각시키면, 백색 고체가 서서히 석출된다. 여과하여 여과물을 건조시켜, 파립형 결정체의 표제 화합물(0.7g)을 얻었다.

[0171] **실시예 15: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온 염산염의 제조(무정형)**

[0172] 실시예 5 또는 실시예 6의 표제 화합물(200mg)을 클로로포름(10ml)에 첨가하고, 실온에서 교반하고, 천천히 증발시키면, 백색 고체가 석출되고, 여과하여 여과물을 건조시켜, 편상 고체의 표제 화합물(0.15g)을 얻었다.

[0173] **실시예 16: 5,6-디에틸-2-[2-n-프로폭시-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드)페닐]피리미딘-4(3H)-온(화합물(Z))의 제조**



[0174] 100ml의 싱글넥(Single Neck) 플라스크에 메탄올(60ml) 및 화합물(Z-1)(10g)을 첨가하고, 공기를 질소로 5회 치환하고, 활성 니켈(0.3g)을 첨가하고, 질소를 수소로 5회 치환하고, 실온에서 12시간 동안 교반하고, 반응이 완료된 후 여과하여 활성 니켈을 제거하고, 감압 하에 여과액을 농축시켜 화합물(Z-2)(8g)을 얻었고, 수율은 92%이다.

[0176] 화합물(Z-2)(1.94g, 10mmol)을 20ml의 디클로로메탄에 첨가하고, 4-메틸-1-피페라진 아세트산(1.58g, 10mmol) 및 N,N'-카르보닐디이미다졸(1.94g, 12mmol)을 첨가하고, 실온에서 8시간 동안 교반하고, 반응이 완료된 후, 반응 체계에 10ml의 물을 첨가하여 교반하고, 정치시켜 층을 분리하고, 유기상은 농축 및 건조시켜, 화합물(Z-3)(2.34g)을 얻었고, 수율은 70%이다.

[0177] 화합물(Z-3)(334g, 1mol)을 N,N-디메틸포름아미드(1L)에 첨가하여 교반하고, 탄산 칼륨(276g, 2mol) 및 디메틸 실레이트(126g, 1mol)를 첨가하고, 40-50℃로 승온시키고, 12시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 잔여물을 얻었고, 1L의 물을 첨가하고, 실온에서 교반하고, 여과하여 260g의 화합물(Z-4)을 얻었고, 회백색 고체이며, 수율은 75%이다. ESI-MS: 349(M+1).

[0178] 화합물(Z-4)(348g, 1mol)을 메탄올(1L)에 용해시켜 교반하고, 50℃로 승온시키고, 암모니아를 천천히 주입하고,

반응이 완료된 후, 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었고, 메틸-tert-부틸 에테르로 결정화 정제하여 198g의 화합물(Z-5)을 얻었고, 수율은 59%이다. ESI-MS: 334(M+1).

화합물(Z-5)(333g, 1mol)을 메탄올(2L)에 용해시키고, 나트륨메톡시드(54g, 1mol) 및 2-에틸-3-옥소펜타노에이트(158g, 1mol)를 첨가하고, 환류될 때까지 가열하고, 12시간 동안 환류를 유지하고, 실온으로 냉각시키고, 묽은 염산을 첨가하여 pH 값을 7로 조절하고, 감압 하에 농축시켜 메탄올을 제거하고, 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하고, 정지시켜 층을 분리하고, 유기상은 농축 건조시켜 410g의 화합물(Z)을 얻었고, 수율은 93%이다. ESI-MS: 442(M+1). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.12 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.56 (q, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.31 (br, 3H), 2.45-2.55 (br, 4H), 2.60-2.70 (br, 4H), 3.14 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.14 (br, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.99, 163.87, 161.74, 153.41, 150.78, 131.23, 124.33, 123.93, 121.31, 119.23, 113.06, 70.95, 61.37, 54.76, 53.05, 45.57, 27.17, 21.97, 18.24, 12.93, 12.65, 10.16.

원소 분석:

	C(%)	H(%)	N(%)
실측 값	65.68	7.80	15.89
이론 값	65.28	7.99	15.86

실험예

1. 화합물(Z)의 염(즉 화학식(I)의 화합물)의 우월성

(1) 화합물의 용해성의 비교

실시에 16에서 제조된 화합물(Z)과 실시에 1-7, 실시에 9-10에서 제조된 화합물(Z)의 상이한 염을 선택하여, 이들의 용해도를 비교하였다. 적절한 양의 시료를 무게를 달아 유리 시험관에 넣고, 선택된 용매를 서서히 적가하고, 투명도를 관찰하였다. pH 2, 4.5, 6.8 및 탈이온수 중에서의 다양한 산의 염의 용해도를 측정하였고, 결과는 아래와 같다.

표 1 상이한 pH 값에서의 용해도(mg/mL)

	물	pH=2	pH=4.5	pH=6.8
화합물(Z)	1.5	5.3	38.1	1.7
화합물(Z)의 염산염	>25.0	>22.8	>23.6	>26.6
화합물(Z) 푸마레이트	>26.6	>24.2	>20.2	>27.0
화합물(Z) 숙시네이트	>24.8	>20.8	>22.0	>20.8
화합물(Z) 메탄설포네이트	>23.8	>22.4	>25.4	>23.2
화합물(Z) 황산염	>20.6	>20.2	>25.6	>24.4
화합물(Z) 타르 트레이트	>153.2	>218.7	>155.4	>130.5
화합물(Z) 류케이트	10.6	36.3	62.7	39.0
화합물(Z) 아세테이트	14.0	35.8	>101.8	22.6
화합물(Z) 말레에이트	5.8	6.1	21.4	46.4

상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물(Z)의 염기성 화합물의 수용성은 화합물(Z)의 염보다 현저히 작고, 수용성의 크기는 약학 제제의 제조, 경구용 생체 이용률 등에 중요한 영향을 미친다. 따라서, 화합물(Z)을 염으로 형성하면 약물 제제로 제조하여 인체용 약물 용도로 사용하기에 더욱 유리하다.

(2) 화합물 외관, 성상 비교

실시에 16에서 제조된 화합물(Z)의 염기성 화합물과 실시에 1-2, 5-6, 9에서 제조된 화합물(Z)의 상이한 염을 취하여, 외관 성상을 비교하였고, 결과는 하기 표와 같다.

[0191] 표 2 화합물(Z)의 다양한 염의 외관, 색상 비교

	성상	냄새
화합물(Z)	백색 고체	자극적인 냄새가 있음
화합물(Z)의 말레에이트	백색 고체	악취 없음
화합물(Z)의 염산염	백색 고체	악취 없음
화합물(Z)의 숙시네이트	백색 고체	악취 없음
화합물(Z)의 페탄설폰네이트	백색 고체	악취 없음
화합물(Z)의 타르트레이트	백색 고체	악취 없음

[0192]

[0193] 상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물(Z)의 염기성 화합물은 염으로 형성된 후 기존의 자극적인 냄새를 가렸고, 경구 투여에 더 적합하다.

[0194] (3) 화합물의 안정성의 비교

[0195] 실시예 16에서 제조된 화합물(Z)의 염기성 화합물과 실시예 5, 9 및 10에서 제조된 화합물(Z)의 염을 취하여, 영향 인자 실험을 사용하여, 화학적 안정성을 비교하였고, 결과는 하기 표와 같다.

[0196] 표 3 화합물(Z) 및 이의 염의 안정성 실험 결과:

		화합물(Z)		화합물(Z)의 염산염		화합물(Z)메탄설폰네이트		화합물(Z)황산염	
		성상	순도	성상	순도	성상	순도	성상	순도
	0일	백색 분말 고체	99.6%	백색 분말 고체	99.77%	백색 분말 고체	99.66%	황색 분말 고체	99.63%
고온 (60°C)	5일	백색 분말 고체	99.69%	백색 분말 고체	99.65%	백색 분말 고체	99.54%	황색 분말 고체	99.59%
	10일	백색 분말 고체	99.36%	백색 분말 고체	99.71%	백색 분말 고체	99.49%	황색 분말 고체	99.64%
고습 (25°C, 92.5%RH)	5일	백색 분말 고체	99.64%	백색 분말 고체	99.73%	황색 액체	99.54%	황색 분말 고체, 계량 용기에 부착됨	99.64%
	10일	백색 분말 고체	99.53%	백색 분말 고체	99.77%	황색액체	99.55%	황색 분말 고체, 계량 용기에 부착됨, 수분을 완전히 흡수	99.62%
노광(illumination) (4500lx ± 500lx)	5일	표면이 노란색으로 변함	99.37%	백색 분말 고체	99.79%	백색 분말 고체	99.72%	황색 분말 고체	97.43%
	10일	표면이 노란색으로 변함	97.99%	백색 분말 고체	99.72%	백색 분말 고체	99.46%	회 황색 분말 고체	96.99%

[0197]

[0198] 상기 표의 영향 인자의 비교 실험 결과를 통해 알 수 있듯이, 화합물(Z)의 염, 특히 염산염은 고온, 노광, 고습 조건에서 모두 매우 안정적인 반면, 화합물(Z)의 안정성은 상대적으로 좋지 않고, 특히 10일의 노광 조건에서, 순도가 현저하게 감소했다.

[0199] (4) 약물동태학적 성질의 비교

[0200] 실시예 16에서 제조된 화합물(Z)의 염기성 화합물, 실시예 9에서 제조된 화합물(Z)의 염산염, 실시예 2에서 제조된 화합물(Z)의 숙시네이트, 실시예 3에서 제조된 화합물(Z)의 푸마레이트에 대해 마우스 체내 약물동태학적 실험(위내 투여, 용량 3mg/kg)을 진행했고, 결과는 도 8에 도시하였다.

[0201] 실험 결과가 보여주듯이, 화합물(Z)을 염으로 형성한 후의 마우스 체내 약물동태학적 성질은 화합물(Z)의 염기성 화합물에 비해 더 우수하고, 특히 화합물(Z)의 염산염의 체내 약물동태학적 성질은 화합물(Z)보다 현저히 우수하다.

[0202] 상술한 실험 결과를 통해 알 수 있듯이, 화합물(Z)을 염으로 형성한 후 얻어진 화학식(I)의 화합물은, 화합물(Z)의 수용성을 개선했고, 화합물(Z)의 악취를 가렸고, 안정성을 향상시켰다. 특히 화합물(Z)의 염산염은, 물리적 및 화학적 성질이 좋고(용해도가 좋고, 안정성이 높다), 경구 생체 이용율이 높고, 종합적인 약물가능성이 가장 좋고, 약학 제제로 제조하여 응용하기 더 적합하며, 보존에도 더 적합하다.

[0203] 2. 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A) 및 결정형태(B)의 X-선 분말 회절 패턴

[0204] 실시예 11 또는 실시예 12에서 제조된 결정형태(A), 실시예 14에서 제조된 결정형태(B) 및 실시예 15에서 제조된 무정형을 사용하여 X-선 분말 회절 패턴을 측정하였고, 데이터는 표 4와 표 5 및 도 1, 4 및 7에 도시된 바와 같다.

[0205] X-선 분말 회절 패턴 측정 조건은 아래와 같다.

[0206] 기기 모델: Bruker D8 advance, 표적: Cu K α (40kV, 40mA), 시료에서 검출기까지의 거리: 30 cm, 스캔 범위: 3° - 40° (2 θ 값), 스캔 단계: 0.1 s.

[0207] 표 4: 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 X-선 분말 회절 데이터

회절각도(2 θ , °)	강도(I/I ₀ , %)
6.122	15.3
9.295	54.8
11.103	17.2
11.743	4.0
12.198	100.0
15.331	29.5
16.717	33.9
19.584	14.4
20.127	3.0
21.610	15.7
22.934	16.4
23.739	6.1
24.496	9.5
25.418	6.3
25.957	5.1
26.217	9.1
26.499	8.7
32.136	5.9

[0208]

[0209] 표 5: 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(B)의 X-선 분말 회절 데이터

회절각도(2θ , °)	강도(I/I ₀ , %)
8.079	11.3
9.918	19.3
10.239	6.5
12.521	46.4
12.844	30.2
13.321	17.9
13.54	43.6
14.177	14.2
15.642	20.8
17.339	3.9
17.942	35.8
19.523	54.7
19.919	48.7
23.058	100
24.905	14.7
26.562	49
26.859	34.9
28.24	10.8
29.942	25.6
32.121	16
35.638	7.4
38.518	9.7
39.161	24.2
39.74	8.9

[0210]

[0211] 3. 화합물(Z)의 염산염의 결정형태(A)의 우월성

[0212] 실시예 11 또는 실시예 12에서 제조된 결정형태(A), 실시예 14에서 제조된 결정형태(B) 및 실시예 15에서 제조된 무정형을 사용하여 성능을 비교하였고, 결과는 하기 표 6에 표시하였다.

[0213] 표 6 화합물(Z)의 염산염의 다양한 고체 형태의 성능 비교

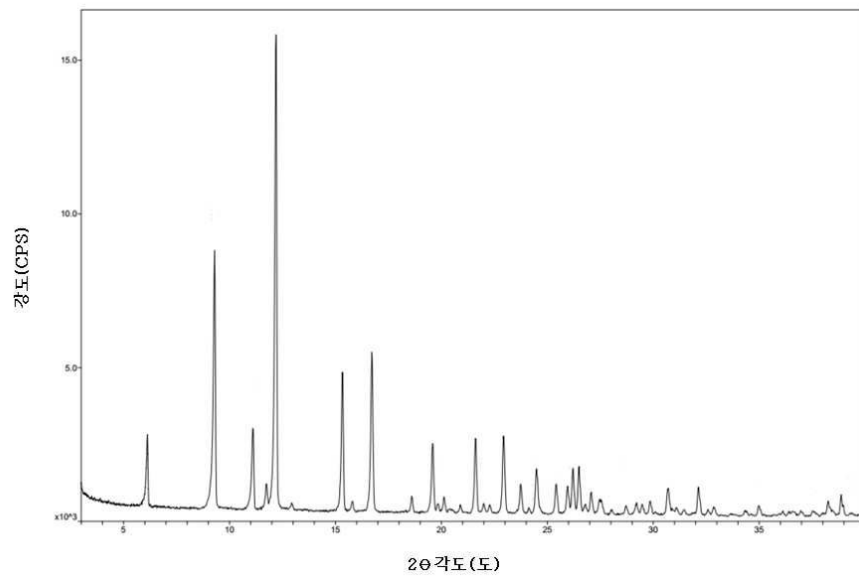
결정형태	흡습성	결정형태 안정성
결정형태(A)	65%RH, 수분 흡수 2.48% 80%RH, 수분 흡수 3.41%	안정적
결정형태(B)	65%RH, 수분 흡수 3.58% 80%RH, 수분 흡수 11.3%	결정형태(A)로 전환됨
무정형	65%RH, 수분 흡수 16.53% 80%RH, 수분 흡수 6.74%	결정형태(A)로 전환됨

[0214]

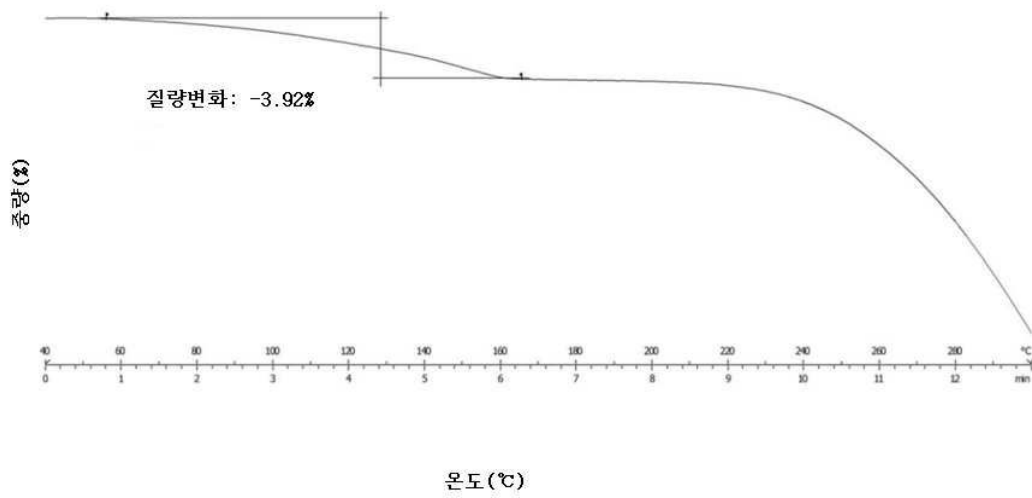
[0215] 상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, 결정형태(A)는 성능이 안정적이고, 흡습성이 낮으며, 바람직한 결정형태이다.

도면

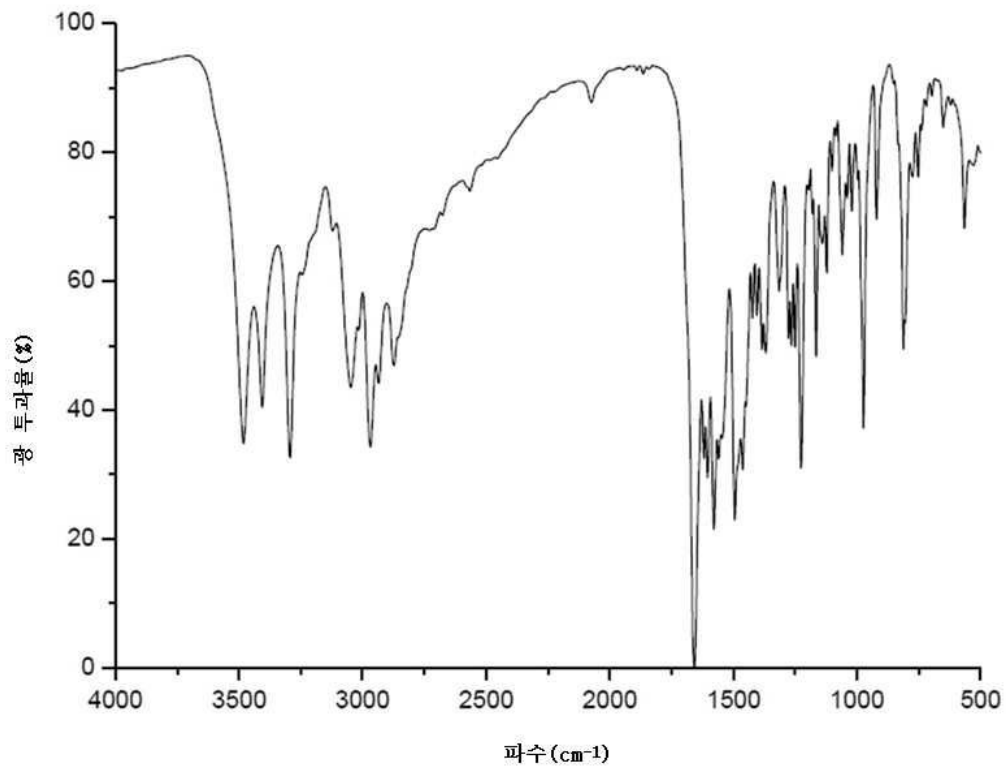
도면1



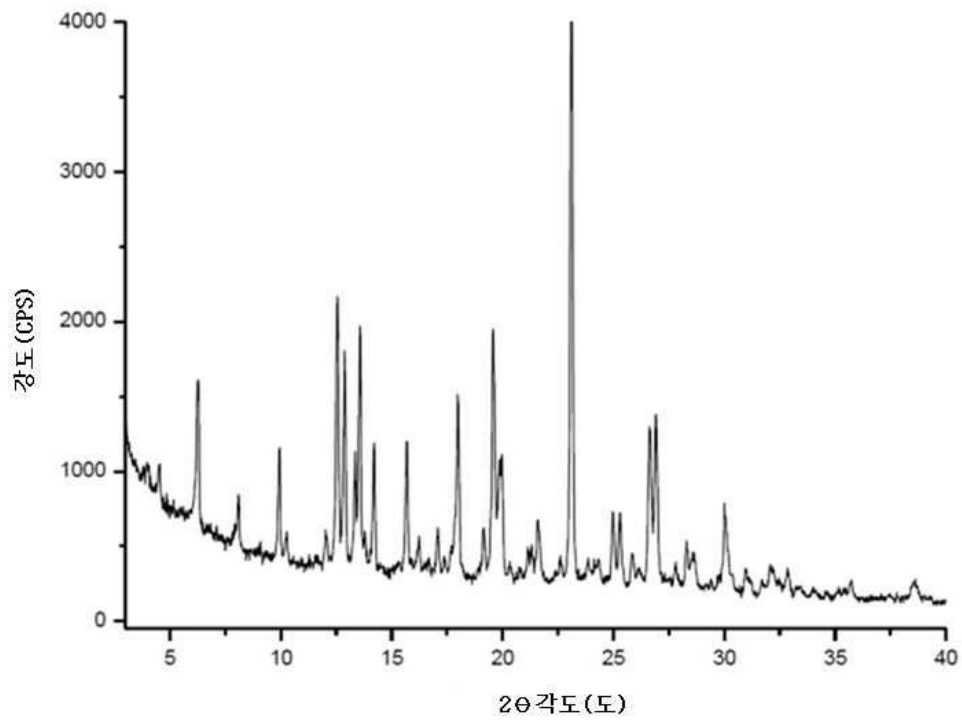
도면2



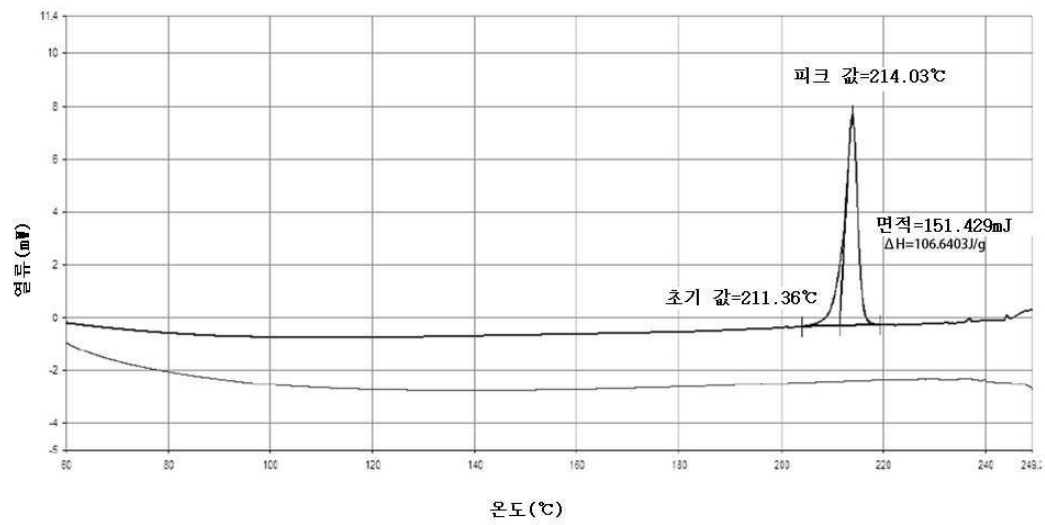
도면3



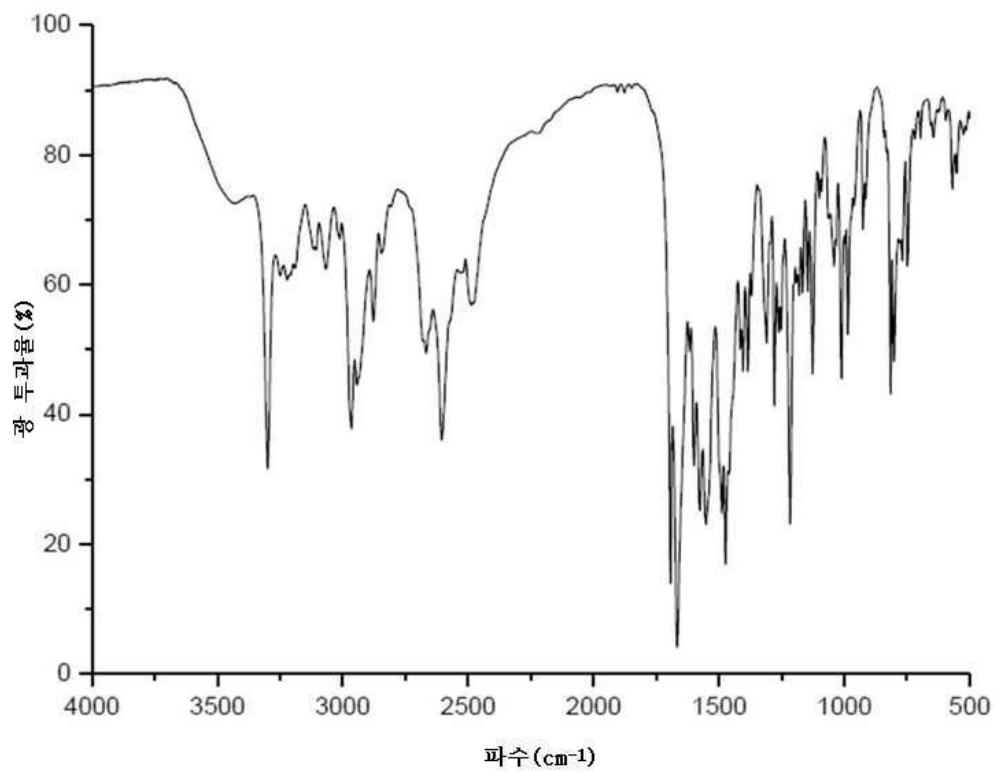
도면4



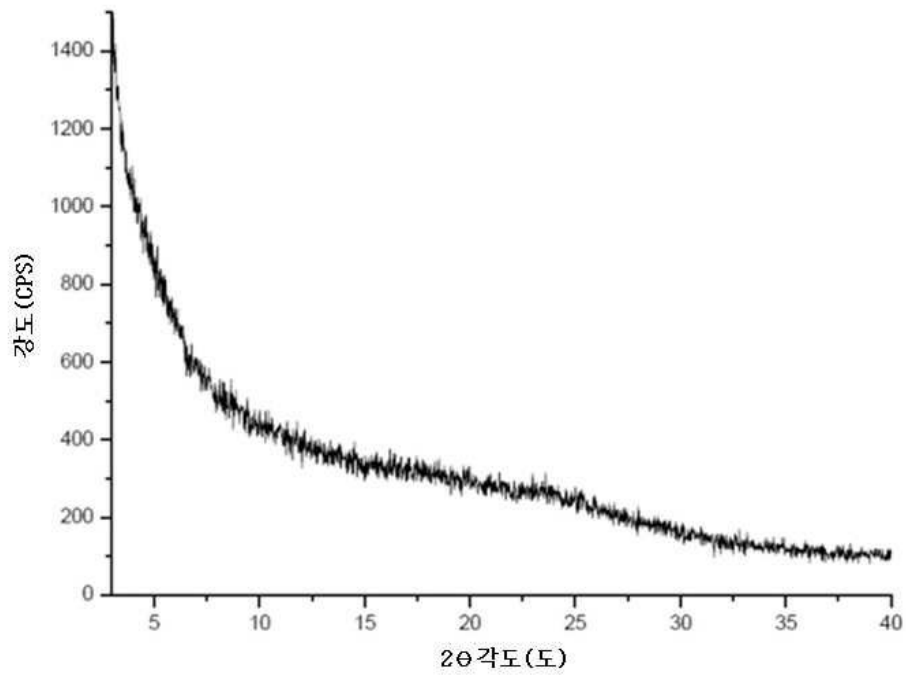
도면5



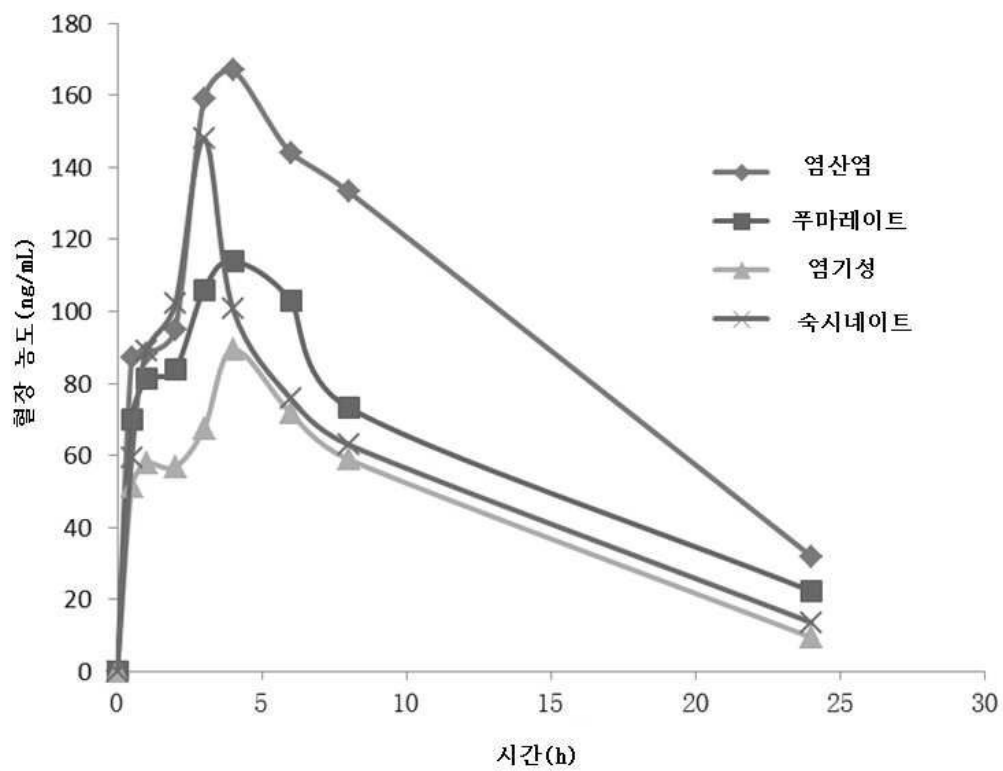
도면6



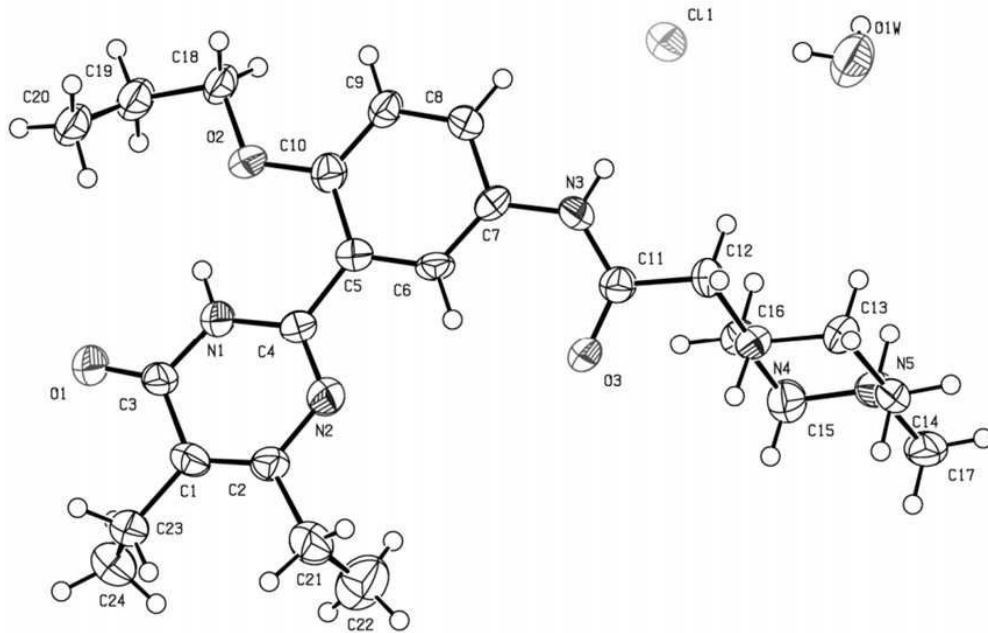
도면7



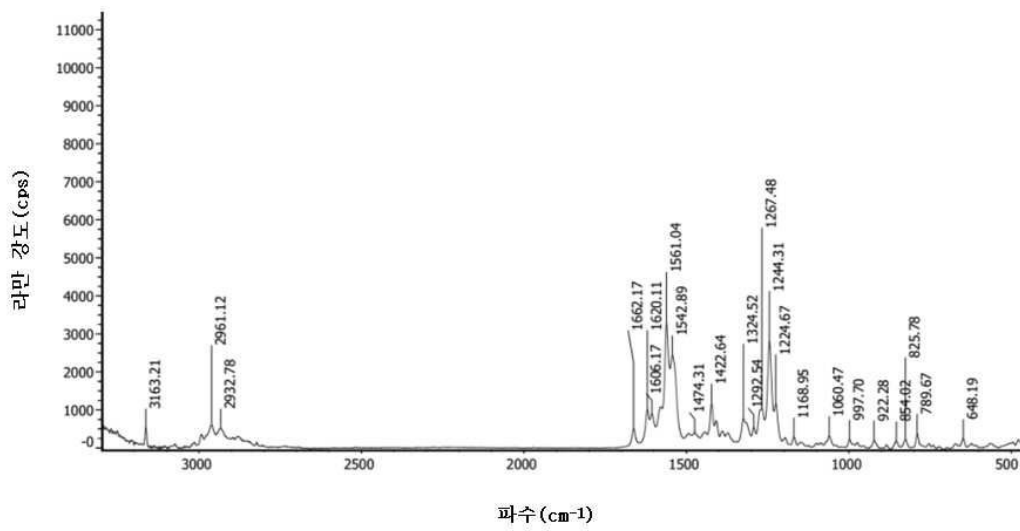
도면8



도면9



도면10



도면11

