



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년10월09일  
(11) 등록번호 10-0862176  
(24) 등록일자 2008년10월01일

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7010723

(22) 출원일자 2003년08월14일

심사청구일자 2007년02월13일

번역문제출일자 2003년08월14일

(65) 공개번호 10-2003-0075197

(43) 공개일자 2003년09월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/001535

국제출원일자 2002년02월14일

(87) 국제공개번호 WO 2002/64563

국제공개일자 2002년08월22일

(30) 우선권주장

10106970.7 2001년02월15일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌

WO 00/17176 A1

전체 청구항 수 : 총 6 항

(73) 특허권자

베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게

독일 데-55216 잉겔하임 암 라인 빙거슈트라쎄173

(72) 발명자

아익마이에르크리스티안

독일88441미텔비베라호올리카니슈-슈트라쎄4

지거페터

독일88441미텔비베라호비란트슈트라쎄27

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이병호, 장훈

심사관 : 김용

(54) 신규한 벤조일구아니딘 염 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘 하이드로클로라이드, 이의 제조방법 및 약제 조성물을 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

**외르너볼크마르**

독일88440비베라흐바흐벡6

**헤르터볼프**

독일88400비베라흐게오르그-쾰바인-슈트라쎈62

**랄베르너**

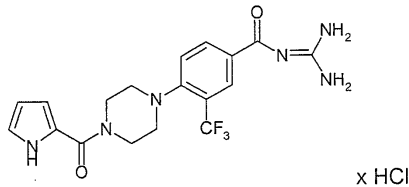
독일88441미텔비베라흐베에토벤슈트라쎈33

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 1의 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘 하이드로클로라이드 화합물.

화학식 1



### 청구항 2

제1항에 있어서, 이의 수화물 중 하나의 형태로 존재함을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 이의 1수화물 형태로 존재함을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 이의 반수화물 형태로 존재함을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 1의 화합물을 포함하는, 심혈관 질환, 저산소증에서 발생하는 부정맥, 허혈, 관상 심장 질환, 심근경색증, 협심증, 안정한 협심증, 심실부정맥, 심실하부정맥, 또는 심장 기능부족을 치료; 바이패스 수술, 개심 수술, 또는 혈액이 심장으로 공급되는 것을 차단할 필요가 있는 수술을 보조; 폐순환에서의 색전증, 급성 또는 만성 신장 기능상실, 만성 신장 기능 부족, 뇌경색, 혈관 폐색의 파괴후에 뇌 부분에 혈액 공급을 복원할 때의 재관류 손상, 또는 뇌의 급성 및 만성 순환계 질환을 치료; 암, 양성 종양, 전립선 비대, 아테롬성 동맥경화증, 기관 비대 및 증식, 섬유증 질환 또는 당뇨병의 후기 합병증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 허혈이 심장, 뇌, 위장, 폐, 신장, 간 또는 골격근 허혈인 조성물.

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘의 하이드로클로라이드, 이의 제조방법 및 약제 조성물을 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

<2> 다수의 벤조일구아니딘 유도체는 당해 분야에 공지되어 있다. 따라서, 예를 들면, 국제 특허 공개공보 제WO 00/17176호에는 유용한 약역학 특성을 특징으로 하는 벤조일구아니딘 유도체가 기재되어 있다. 이들 화합물은, 예를 들면, 저산소증에서 발생하는 부정맥에 효과적이다. 이들은 또한, 허혈증[예: 심장, 뇌, 위장(예: 창자간

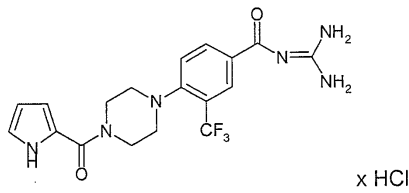
막 혈전증/색전증), 폐 또는 신장 허혈증, 간 허혈증, 골격근 허혈증]과 관련된 호소 증상에 유용할 수 있다. 상응하는 징후에는, 예를 들면, 관상 심장 질환, 심근경색증, 협심증, 안정한 협심증, 심실부정맥, 심실하부정맥, 심장 기능부족 및 (또한 바이패스 수술을 보조하기 위해, 개심 수술을 보조하기 위해, 혈액이 심장으로 공급되는 것을 차단할 필요가 있는 수술을 보조하기 위해 및 심장 이식체를 보조하기 위해) 폐순환에서의 색전증, 급성 또는 만성 신장 기능상실, 만성 신장 기능부족, 뇌경색; 혈관 폐색의 파괴후에 뇌 부분에 혈액 공급을 복원할 때의 재관류 손상 및 뇌의 급성 및 만성 순환계 질환이 포함된다. 상술된 화합물은 또한 t-PA, 스트렙토키나제 및 유로키나제 등의 혈전증 치료제와 함께 상술된 질환에 사용될 수 있다.

- <3> 허혈성 심장(예: 협심증 또는 심근경색의 발작 후)의 재관류 동안, 발병 영역에서는 심장근육세포의 비가역적 손상이 발생할 수 있다. 이러한 경우, 당해 화합물은 특히 심장보호 효과를 갖는다.
- <4> 허혈증의 범주에는 또한, 이식과 관련하여 발생할 수 있는 이식체 손상의 방지[예: 이식 전, 이식 도중 또는 이식 후에 및 이식 기관의 저장 도중에, 예를 들면, 간, 신장, 심장 또는 폐 등의 이식 기관의 보호]도 포함되어야 한다. 국제 공개공보 제WO 00/17176호에 기재된 화합물은 또한 심장 및 말초 혈관에 대해 혈관형성 기술을 실시할 때에 보호 효과를 갖는 약제 조성물이다.
- <5> 본태성 고혈압 및 당뇨병 신장병증에서는 세포 나트륨-양성자 교환이 증가된다. 따라서, 당해 화합물은 이들 질환을 예방적으로 치료하기 위한 이러한 교환의 억제제로서 적합하다.
- <6> 당해 화합물은 추가로 세포 증식의 강력한 억제 효과를 특징으로 한다. 따라서, 당해 화합물은 세포 증식이 1차 및 2차 역할을 담당하는 질환에 대한 의약으로서 유용하고, 암, 양성 종양 또는, 예를 들면, 전립선 비대, 아테롬성 동맥경화증, 기관 비대 및 증식, 섬유증 질환 및 당뇨병의 후기 합병증에 대한 약제로서 사용될 수 있다.
- <7> 종래 기술에 기재된 벤조일구아니딘 유도체의 상술된 약리학적으로 유용한 특성은 약제 조성물로서 당해 화합물을 효과적으로 사용하기 위한 중요한 전제조건이다. 그러나, 활성 물질은 의약으로서 사용될 수 있도록 보다 많은 요건을 충족시켜야 한다. 이들 요소는 주로 활성 물질의 물리화학적 성질과 관련되어 있다.
- <8> 이로써 한정되는 것은 아니지만, 이들 요소의 예는 상이한 주위 조건하에 출발 물질 효과의 안정성, 약제 제형의 제조 도중의 안정성 및 최종 의약 조성물의 안정성이다. 따라서, 약제 조성물의 제조에 사용된 약제 활성 물질은 안정성이 높아야 하고, 이는 또한 상이한 주위 조건하에서도 보장되어야 한다. 이는, 활성 물질 자신 이외에, 예를 들면, 활성 물질의 분해 생성물을 함유하는 약제 조성물의 사용을 방해하는 데 절대적으로 요구된다. 이러한 경우, 약제 조성물에 존재하는 활성 물질의 함량은 소정 함량보다 낮을 수도 있다.
- <9> 수분의 흡수는 물의 흡수에 기인하는 중량의 증가로 인해 약제 활성 물질의 함량을 감소시킨다. 수분을 흡수하는 경향이 있는 약제 조성물은, 예를 들면, 적합한 건조제를 첨가하거나 약제 조성물을 습기 보호 환경하에 저장함으로써 저장하는 동안 수분으로부터 보호되어야 한다. 더욱이, 수분의 흡수는, 약제 조성물이 수분으로부터 전혀 보호되지 않는 환경하에 노출되는 경우, 제조하는 동안 약제 활성 물질의 함량을 감소시킬 수 있다. 따라서, 바람직하게는, 약제 활성 물질은 단지 약간만 흡습성이어야 한다.
- <10> 활성 물질의 결정 변형은 약제 조성물의 활성에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 결정질 형태로 존재하는 활성 물질의 임의로 존재하는 다형태를 가능한 한 많이 정화시켜야 한다. 활성 물질의 상이한 다형태 변형체가 존재하는 경우, 당해 물질의 결정질 변형이 후속적으로 약제 제제를 변화시키지 않는다는 것을 보장하도록 주의하여야 한다. 달리, 이는 의약의 재생가능한 활성에 유해한 효과를 미칠 수 있다. 이와 관련하여, 제한된 다형태를 특징으로 하는 활성 물질이 바람직하다.
- <11> 제형의 선택 또는 당해 제형의 제조방법의 선택에 따라 특정한 상황에서 예외적으로 중요할 수 있는 또 다른 기준은 활성 물질의 용해도이다. 예를 들면, 약제 용액을 제조(예를 들면, 주입제용)하는 경우, 활성 물질은 생리학적으로 허용되는 용매에 충분히 가용성인 것이 필수적이다. 또한, 충분히 가용성인 활성 물질은 경구 투여되는 약제 조성물에 매우 중요하다.
- <12> 본 발명의 중요한 목적은, 강력한 약리 활성을 특징으로 할 뿐만 아니라 위에 언급된 물리화학적 요건을 가능한 한 충족시키는 약제 활성 물질을 제조하는 것이다.

## 발명의 상세한 설명

<13> 상술된 목적은 화학식 1의 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘-하이드로클로라이드 화합물에 의해 달성되는 것으로 밝혀졌다.

### 화학식 1

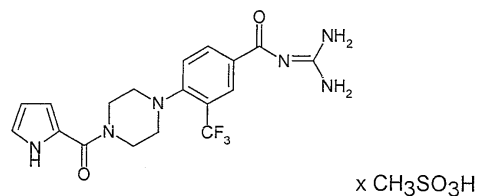


<14>

<15> 화학식 1의 화합물은 흡수성이 아니고 생리학적으로 허용되는 용매에 용이하게 용해된다. 또한, 이는 고도의 안정성을 특징으로 한다.

<16> 그러나, 화학식 1의 화합물과는 달리, 국제 공개공보 제WO 00/17176호에 기재된 화학식 1a의 메탄설포네이트는 위에 기재된 요건을 충족시키지 못한다.

### 화학식 1a



<17>

<18> 따라서, 한 가지 양태에서 본 발명은 화학식 1의 화합물 자체에 관한 것이다. 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 이의 수화물 형태, 바람직하게는 이의 1수화물 또는 반수화물 형태의 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

<19> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 의약으로서의 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 세포 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 교환 억제제가 치료상의 이점을 발휘할 수 있는 질환 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 임의로, 수화물 형태의 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<20> 본 발명은 추가로 심혈관 질환 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 예를 들면, 저산소증에서 발생하는 부정맥 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 허혈증[예: 심장, 뇌, 위장(예: 창자간막 혈전증/색전증), 폐 또는 신장 허혈증, 간 허혈증, 골격근 허혈증]과 관련된 호소 증상 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 관상 심장 질환, 심근경색증, 협심증, 안정한 협심증, 심실부정맥, 심실하부정맥, 심장 기능부족 및 (또한 바이패스 수술을 보조하기 위해, 개심 수술을 보조하기 위해, 혈액이 심장으로 공급되는 것을 차단할 필요가 있는 수술을 보조하기 위해 및 심장 이식체를 보조하기 위해) 폐순환에서의 색전증, 급성 또는 만성 신장 기능상실, 만성 신장 기능부족, 뇌경색; 혈관 폐색의 파괴 후에 뇌 부분에 혈액 공급을 복원할 때의 재관류 손상 및 뇌의 급성 및 만성 순환계 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 심장보호 활성 물질의 사용이 치료상의 이점을 제공할 수 있는 질환 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 압, 양성 종양 또는, 예를 들면, 전립선 비대, 아테롬성 동맥경화증, 기관 비대 및 증식, 섬유증 질환 및 당뇨병의 후기 합병증 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<21> 화학식 1의 화합물은 주사가 가능한 수용액(예: 정맥내, 근육내 또는 피하 투여용), 정제, 좌제, 연고, 경피 투여용 고약, 폐 흡입용 에어로졸 또는 비내 스프레이로서 사용될 수 있다.

<22> 정제 또는 좌제 중의 활성 물질의 함량은 5 내지 200mg, 바람직하게는 10 내지 50mg이다. 흡입의 경우, 단일 용량은 0.05 내지 20mg, 바람직하게는 0.2 내지 5mg이다. 비경구 주사의 경우, 단일 용량은 0.1 내지 50mg, 바람직하게는 0.5 내지 20mg이다. 위에 특정된 용량은 필요에 따라 1일 수회로 제공될 수 있다.

<23> 다음은 활성 물질을 함유하는 약제 제제의 몇가지 예이다:

- <24> 정제:
- <25> 화학식 1의 화합물 18.0mg
- <26> 마그네슘 스테아레이트 1.2mg
- <27> 옥수수 전분 60.0mg
- <28> 락토즈 90.0mg
- <29> 폴리비닐피롤리돈 1.5mg
- <30> 주사용 용액:
- <31> 화학식 1의 화합물 0.3g
- <32> 염화나트륨 0.9g
- <33> 주사용 물 100ml까지의 잔여량
- <34> 이 용액을 표준 방법을 사용하여 멸균시킬 수 있다.
- <35> 국제 공개공보 제WO 00/17176호에는 유리 염기 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘의 합성에 사용될 수 있는 가능한 제조방법이 기재되어 있다. 이 화합물로부터 출발하여, 화학식 1의 화합물의 다음과 같은 가능한 합성방법이 예시적으로 설명된다.

### 실시예

- <36> 실시예 1: 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘-하이드로클로라이드
- <37> 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘 15.1g을 메탄올 151ml에 용해시키고, 생성되는 현탁액을 약 10℃로 냉각시킨다. 이 현탁액에 에테르성 HCl 포화 용액 16ml를 첨가하여 pH 1 내지 2로 산성화시킨다. 얼음으로 냉각시키면서, 결정화가 완결될 때까지 계속 교반한다. 결정을 흡인 여과하고, 차가운 메탄올로 세척한 다음, 차가운 디에틸 에테르로 세척한다.
- <38> 수율: 16.19g; 융점: 223℃(보정하지 않음).
- <39> 실시예 2: 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘-하이드로클로라이드 반수화물
- <40> 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘 15.0kg을 취하여 에틸 아세테이트 120L와 합한다. 현탁액을 약 45℃로 가열시키고, 물 30L와 합한다. 생성되는 혼합물을 약 15분 동안 교반한 다음, 수성 상을 분리 제거한다. 물 20L 중의 농축 염산 3.62kg의 용액을 상온에서 유기 상에 첨가한다. 약 1 내지 2시간 이내에, 혼합물을 25℃ 내지 20℃로 냉각시킨다. 수득된 하이드로클로라이드를 분리 제거하고, 에틸 아세테이트 50L로 세척한 다음, 진공하에 약 60℃에서 건조시킨다.
- <41> 수율: 78%; 융점: 225 ± 5℃(10K/분의 가열 속도에서 DSC).
- <42> 실시예 3: 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘-하이드로클로라이드 1수화물
- <43> 4-[4-(2-피롤릴카보닐)-1-피페라지닐]-3-트리플루오로메틸-벤조일구아니딘 109.4g을 물 1.5L에 현탁시키고, 약 50℃로 가열시킨다. 농축 수성 염산 26.1ml를 물 300ml로 희석시키고, 약 20분 이내에 예열된 현탁액에 적가한다. 혼합물을 약 15분 동안 상온에서 교반한다. 이어서, 교반하면서 약 1.5시간에 걸쳐 온도를 약 35℃로 강하시킨다. 이어서, 5 내지 10℃로 냉각시키고, 또 다른 시간 동안 당해 온도에서 교반한다. 수득된 결정을 분리 제거하고, 소량의 물로 세척한 다음, 진공하에 약 50℃에서 건조시킨다.

<44> 수율: 116.5g; 융점:  $180 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (10K/분의 가열 속도에서 DSC).