



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0075679
(43) 공개일자 2010년07월02일

- (51) Int. Cl.
C07D 207/04 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7012321
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월04일
심사청구일자 2010년06월04일
- (85) 번역문제출일자 2010년06월04일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2008/003392
(87) 국제공개번호 WO 2009/071988
국제공개일자 2009년06월11일
- (30) 우선권주장
61/005,696 2007년12월07일 미국(US)
- (71) 출원인
화이자 인코퍼레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
- (72) 발명자
웨이저 트라비스 티
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
부틀러 토드 윌리엄
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
- (74) 대리인
김창세

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복스아미드의 토실레이트 염

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복스아미드의 토실레이트 염, 이의 용매화물(예컨대, 수화물), 이의 다형체, 이의 약학 조성물, 및 이의 치료 효과량을 투여함을 포함하는, 우울증, 기분 장애, 정신분열증, 불안 장애, 인지 장애, 알츠하이머병, 주의력-결핍 장애(ADD), 주의력-결핍 과다행동 장애(ADHD), 정신병적 장애, 수면 장애, 비만, 현기증, 간질, 떨림, 호흡기 질환, 알러지, 알러지-유도 기도 반응, 알러지성 비염, 비강 울혈, 알러지성 울혈, 울혈, 저혈압, 심혈관 질환, 위장관 질환, 운동과다증, 운동저하증 또는 위장관의 산 분비의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

번호	회수	회수	회수	회수	회수
번호	회수	회수	회수	회수	회수
0114.04179	6,289	14,047	168	2.8	
0119.58016	8.35	10,8016	2833	100	
026.0901	6,305	9,9001	584	19.8	
028.20045	6,612	9,20045	596	7.2	
027.94439	11,109	7,9443	508	9.2	
027.73260	11,434	7,7326	241	4.4	
027.50041	12,103	7,50041	507	9.2	
027.98253	12,523	7,98253	109	2	
026.81238	12,981	6,81238	195	3	
026.80181	13,401	6,80181	977	17.7	
026.30065	13,401	6,30065	104	1.9	
025.84020	14,091	5,8402	388	4.8	
025.7600	15,315	5,7600	219	6.8	
025.66127	15,94	5,66127	207	4.8	
025.50205	16,447	5,50205	230	4.2	
024.78666	16,601	5,78666	3188	57.5	
024.88888	18,084	4,88888	816	11.1	
024.78666	18,513	4,78666	200	11.4	
024.84380	18,580	4,8438	2038	36.8	
024.52666	18,862	4,52666	711	12.5	
024.31252	20,879	4,31252	1045	18.9	
024.12213	21,54	4,12213	1623	32.8	
023.98927	22,21	3,98927	2169	39.2	
023.88469	22,815	3,88469	330	5.8	
023.79457	23,424	3,79457	219	5	
023.74709	23,785	3,74709	718	13	
023.67915	24,189	3,67915	287	5.2	
023.51681	24,872	3,51681	787	13.9	
023.48127	25,462	3,48127	423	7.6	
023.45900	26,028	3,45900	153	13.1	
023.28809	27,136	3,28809	432	7.8	
023.17147	28,069	3,17147	342	4.4	
023.15457	28,728	3,15457	219	5	
023.04188	29,245	3,04188	261	4.5	
023.03897	30,388	2,03897	215	5	
022.27155	30,809	2,27155	340	4.3	
022.88300	30,893	2,88300	170	3.1	
022.82778	31,814	2,82778	153	2.8	
022.77843	32,131	2,77843	138	2.5	
022.72088	32,752	2,72088	269	4.7	
022.65881	33,684	2,65881	137	3	
022.60068	34,343	2,60068	170	3.1	
022.54488	35,286	2,54488	205	3.7	
022.48301	36,145	2,48301	173	3.1	
022.41951	37,221	2,41951	126	2.3	
022.38225	37,73	2,38225	110	2	
022.33960	38,448	2,33960	100	1.8	
022.27837	39,592	2,27837	82	1.5	

특허청구의 범위

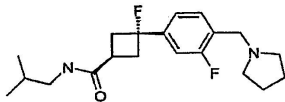
청구항 1

트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염.

청구항 2

하기 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염:

화학식 1



청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

100 ± 0.2의 회절각(2θ)에서 구리(Kα₁ = 1.54056, Kα₂ = 1.54439) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해 실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

10.6 ± 0.2의 2θ에서 구리(Kα₁ = 1.54056, Kα₂ = 1.54439) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해 실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

7.2 ± 0.2의 2θ에서 구리(Kα₁ = 1.54056, Kα₂ = 1.54439) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해 실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

9.2 ± 0.2의 2θ에서 구리(Kα₁ = 1.54056, Kα₂ = 1.54439) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해 실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

17.7 ± 0.2의 2θ에서 구리(Kα₁ = 1.54056, Kα₂ = 1.54439) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해 실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

100, 10.6, 7.2, 9.2, 9.2, 17.7, 57.6, 11.1, 11.4, 36.8, 12.9, 18.9, 32.9, 39.2, 13.9, 7.6, 13.1 및 7.8의 2θ(± 0.2)에서 구리(Kα₁ = 1.54056, Kα₂ = 1.54439) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해

실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

100, 17.7, 57.6, 36.8, 12.9, 18.9, 32.9 및 39.2의 $2\theta(\pm 0.2)$ 에서 구리($K\alpha_1 = 1.54056$, $K\alpha_2 = 1.54439$) 방사선에 의해 측정된 X-선 회절 패턴 피크에 의해 실질적으로 특징지어지는 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

무수 또는 거의 무수 형태의 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

치료 효과량의 제 2 항에 따른 화합물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 우울증, 기분 장애, 정신분열증, 불안 장애, 인지 장애, 알츠하이머병, 주의력-결핍 장애(ADD), 주의력-결핍 과다행동 장애(ADHD), 정신병적 장애, 수면 장애, 비만, 현기증, 간질, 멀미, 호흡기 질환, 알러지, 알러지-유도 기도 반응, 알러지성 비염, 비강 울혈, 알러지성 울혈, 울혈, 저혈압, 심혈관 질환, 위장관 질환, 운동과다증, 운동저하증 또는 위장관의 산 분비의 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 본원에 기재된 화학식 1의 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이러한 화합물의 제조 방법, 및 이러한 화합물을 사용하여 히스타민-3(H_3) 수용체를 길항시킴으로써 치료될 수 있는 장애 또는 병태의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 히스타민은 히스타민의 길항제 또는 "항히스타민제"로 통상적으로 치료되는 과민 반응(예컨대, 알러지, 건조열 및 천식)에서 널리 공지된 매개자이다. 또한, 히스타민 수용체가 H_1 및 H_2 수용체로서 지칭되는 2개 이상의 별개의 유형으로 존재함이 확인되어 있다.

[0003] 제 3 히스타민 수용체(H_3 수용체)는 중추신경계에서의 신경전달에서 소정의 역할을 하는 것으로 여겨지고, 이때 H_3 수용체는 히스타민성 신경 말단상에서 시냅스 전에 배치되어 있는 것으로 생각된다(문헌[Nature, 302, S32-S37 (1983)]). H_3 수용체의 존재는 선택적인 H_3 수용체 작용제 및 길항제의 개발에 의해 확인되었고(문헌 [Nature, 327, 117-123 (1987)]), 후속적으로 중추신경계 및 말초 기관 둘다, 특히 폐, 심혈관계 및 위장관에서 신경전달자의 방출을 조정하는 것으로 나타났다.

[0004] 다수의 질병 또는 병태는, H_3 리간드가 길항제, 작용제 또는 부분 작용제일 수 있는 히스타민-3 수용체 리간드로 치료될 수 있다(문헌[(Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 863-869); (Lin et al., Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35); (Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P. et al., Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada et al., Trends in Neuroscience (1991) 14, 415); (Monti et al., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Haas et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei et al., Psychopharmacology (1990)

102, 312-318); (Kamei and Sakata, Japan. J. Pharmacol. (1991) 57, 437-482); (Schwartz et al., Psychopharmacology; The Fourth Generation of Progress, Bloom and Kupfer (eds.), Raven Press, New York, (1995) 397); (Shaywitz et al., Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery and Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234,129); (Yokoyama and linuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39,127); (The Histamine H3 Receptor, Leurs and Timmerman (ed.), Elsevier Science, Amsterdam (1998)); (Leurs et al., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183); (Phillips et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara et al., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (A. Szelag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4(5):747-755, (1998)); (C. Fitzsimons, H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari and E. Rivera, "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl. 1): S50-S51, (1998)); (R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H3 receptor", Progress in Drug Research 45: 170, (1995)); (R. Levi and N.C.E. Smith, "Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292: 825-830, (2000)); (Hatta, E., K Yasuda and R. Levi, "Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494-500, (1997)); (H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5); 321-330, (1995)); (K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma and T. Watanabe, AQ-0 145, "A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70-73, (1995)); (Delaunois A., Gustin P., Garbarg M., and Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3):243-50, (1995)); and (Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science 87(2):151-63, (1994))] 참고). 이러한 질병 또는 병태는 심혈관 장애, 예컨대 급성 심근경색증; 기억 과정(memory process), 치매 및 인지 장애, 예컨대 알츠하이머병 및 주의력-결핍 과다활동 장애; 신경 장애, 예컨대 파킨슨병, 정신분열증, 우울증, 간질, 및 발작 또는 경련; 암, 예컨대 피부 암종, 속직성 갑상선 암종 및 흑색종; 호흡 장애, 예컨대 천식; 수면 장애, 예컨대 기면증; 전정 기능장애, 예컨대 메니에르병; 위장관 장애, 염증, 편두통, 멀미, 비만, 통증 및 패혈쇼크를 포함한다.

[0005] 또한, H₃ 수용체 길항제는, 예컨대 국제특허공개공보 제WO 03/050099호, 제WO 02/0769252호, 제WO 02/12224호 및 미국특허공개공보 제2005/0171181 A1호에 이미 기술되어 있다. 히스타민 H₃ 수용체(H3R)는 히스타민 및 다른 신경전달물질, 예컨대 세로토닌 및 아세틸콜린의 방출을 조절한다. H3R은 비교적 신경세포 특이적이고, 특정 모노아민, 예컨대 히스타민의 방출을 억제한다. H3R 수용체의 선택적 길항작용은 뇌 히스타민 수준을 상승시키고, 비특이적 말초 영향을 최소화하면서 음식물 소비와 같은 활동을 억제한다. 수용체의 길항제는 대뇌 히스타민 및 다른 모노아민의 합성과 방출을 증가시킨다. 이러한 기전에 의해, 이들은 장기 각성, 개선된 인지 기능, 음식물 섭취 감소 및 전정 반사의 정상화를 유도한다. 따라서, 비록 본원에 기술된 용도가 상기 언급된 기전에 의해 결코 제한되지 않지만, 상기 수용체는 알츠하이머병, 기분 및 주의력 조절, 예를 들면 주의력-결핍 과다활동 장애(ADHD), 인지 결핍, 비만, 현기증, 정신분열증, 간질, 수면 장애, 기면증 및 멀미, 및 다양한 형태의 불안에서 신규 치료법을 위한 중요한 표적이다.

[0006] 현재까지 대다수의 히스타민 H₃ 수용체 길항제는, 예컨대 국제특허공개공보 제WO 96/38142호에서 기술된 바와 같이 치환될 수 있는 이미다졸 고리를 갖는다는 점에서 히스타민과 유사하다. 비-이미다졸 신경활성 화합물, 예컨대 베타 히스타민(문헌[Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111:72-84])은 일부 히스타민 H₃ 수용체 활성을 입증하지만 불량한 효능을 갖는다. 유럽특허공개공보 제EP 978512호 및 제EP 0982300A2호는 히스타민 H₃ 수용체 길항제로서 비-이미다졸 알킬아민을 개시하고 있다. 국제특허공개공보 제WO 02/12224호(오르토 맥네일 파마슈티칼스(Ortho McNeil Pharmaceuticals))는 히스타민 H₃ 수용체 리간드로서 비-이미다졸 이환형 유도체를 기술하고

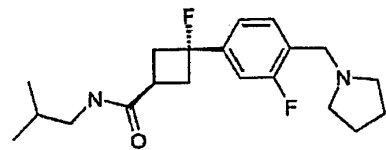
있다. 다른 수용체 길항제가 국제특허공개공보 제WO 02/32893호 및 제 WO 02/06233호에 기술되어 있다.

[0007] 히스타민-3 수용체의 길항제인 화합물, 예컨대 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사아미드, 및 이의 하이드로클로라이드 염, 및 다른 관련 활성 화합물은 2006년 10월 13일자로 출원된 미국특허출원 제11/549175호에 언급되어 있다. 본원과 출원인이 동일하고, 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입되어 있는 상기 출원은 본원에 언급된 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가 염을 일반적으로 열거한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염, 이의 용매화물(예컨대, 수화물), 이의 다형체, 및 이의 약학 조성물에 관한 것이다:

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 화학식 1의 화합물은 본원에서 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사아미드로서 지칭될 수 있고, 이는 또한 (트랜스) 3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복실산 이소부틸 아미드로서 지칭될 수 있다.

[0012] 화학식 1의 화합물은 히스타민-3(H₃) 수용체의 길항제이고, 다수의 중추신경계의 장애, 질병 및 병태에 유용하다. 본 화합물은 우울증, 기분 장애, 정신분열증, 불안 장애, 인지 장애, 알츠하이머병, 주의력-결핍 장애(ADD), 주의력-결핍 과다행동 장애(ADHD), 정신병적 장애, 수면 장애, 비만, 현기증, 간질, 멀미, 호흡기 질환, 알러지, 알러지-유도 기도 반응, 알러지성 비염, 비강 울혈, 알러지성 울혈, 울혈, 저혈압, 심혈관 질환, 위장관 질환, 운동과다증, 운동저하증 및 위장관의 산 분비로 이루어진 군으로부터 선택된 장애 또는 병태의 치료에 특히 유용하다.

[0013] 한 양태에서, 본 발명의 토실레이트 염은 무수 또는 거의 무수 다형체이다.

[0014] 본 발명의 토실레이트 염은 이를 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사아미드의 종래 공지된 염보다 우수하게 하는 고체-상태 안정성 및 특정 약품 제형화 부형제와의 상용성을 비롯한 특성을 나타낸다.

[0015] 화학식 1의 화합물(트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사아미드)은 완전한 비결정질로부터 완전한 결정질까지의 범위인 고체 상태의 연속체로서 존재할 수 있다. 용어 "비결정질"은 물질이 분자 수준에서의 장거리 질서가 결핍되어 있고, 온도에 따라서 고체 또는 액체의 물성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 전형적으로, 이러한 물질은 독특한 X-선 회절 패턴을 제공하지 않고, 고체의 특성을 나타내지만, 보다 형식적으로는 액체로서 기술된다. 가열되면, 상태의 변화, 전형적으로 2차("유리 전이")에 의해 특징지어 지는, 고체 특성으로부터 액체 특성으로의 변화가 발생한다. 용어 "결정질"은 물질이 분자 수준에서 규칙적으로 정렬된 내부 구조를 갖고, 한정된 피크를 갖는 독특한 X-선 회절 패턴을 제공하는 고체 상을 지칭한다. 충분히 가열되는 경우 이러한 물질은 또한 액체의 특성을 나타내지만, 고체로부터 액체로의 변화는 상 변화, 전형적으로 1차("용점")에 의해 특징지어진다.

[0016] 화학식 1의 화합물은 또한 용매화되지 않은 형태 또는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자를 포함하는 분자 착물을 기술하기 위하여 본원에 사용된다. 용어 "수화물"은 상기 용매가 물인 경우에 사용된다.

[0017] 유기 수화물에 대해 현재 허용되는 분류 시스템은 단리된 부위, 채널 또는 금속-이온 배위된 수화물을 한정하는 것이다(문헌[Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)] 참고). 단리된 부위 수화물은 물 분자가 유기 분자를 삽입시킴으로써 서로의 직접적인 접촉으로부터 단리되는 것이다. 채널 수화물에서, 물 분자는 다른 물 분자 바로 옆의 격자 채널에 위치한다. 금속-이온 배위

된 수화물에서, 물 분자는 금속 이온에 결합한다.

- [0018] 용매 또는 물이 단단하게 결합된 경우, 착물은 습도와 독립적인 잘 한정된 화학량론을 가진다. 그러나, 용매 또는 물이 약하게 결합된 경우, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 따라 변한다. 이러한 경우, 비-화학량론이 기준이 된다.
- [0019] 약물 및 하나 이상의 다른 성분이 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재하는 다중-성분 착물(염 및 용매 화물을 제외함)이 또한 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 유형의 착물은 포접 화합물(약물-숙주 포접 착물) 및 공결정을 포함한다. 공결정은 전형적으로 비-공유 상호작용을 통해 함께 결합된 중성 분자 구성요소의 결정질 착물로서 정의되지만, 염과의 중성 분자의 착물일 수도 있다. 공결정은 용융 결정화에 의해, 용매로부터의 재결정화에 의해, 또는 성분과 함께 물리적으로 연마함으로써 제조될 수 있다(문헌[Chem. Commun., 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zawortko (2004)] 참고). 다중-성분 착물의 일반적인 검토를 위해서, 문헌[J Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975)]을 참고한다.
- [0020] 화학식 1의 화합물은 또한 적합한 조건을 거치는 경우 준결정 상태(메조상 또는 액정)로 존재할 수 있다. 준결정 상태는 진정한 결정질 상태 및 진정한 액체 상태(용융물 또는 용액)의 중간이다. 온도의 변화의 결과로서 발생하는 준결정성은 "굴절성"으로서 기술되고, 제 2 성분, 예컨대 물 또는 다른 용매의 첨가에 의해 생성되는 준결정성은 "유방성"으로서 기술된다. 유방성 메조상을 형성하는 잠재력을 갖는 화합물은 "양친매성"으로서 기술되고, 이온성(예컨대, $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$ 또는 $-SO_3^-Na^+$) 또는 비-이온성(예컨대, $-N^+(CH_3)_3$) 극성 머리기를 갖는 분자로 이루어진다(문헌[Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)] 참고).
- [0021] 본 발명의 토실레이트 염은 표 I 및 도 1 및 2A/2B에 제공되고, 본원에서 논의된 바와 같이, 구리 방사선에 의해 측정된 2θ (표시된 표준 오차내)에 의해 표현되는 주요 X-선 회절 패턴 피크에 의해 더욱 특징지어진다.
- [0022] 중량 변화를 동시에 기록하면서 정확히 칭량된 샘플의 수증기압을 계속 변화시키는 동적 증기 흡착 기술을 사용하여 흡습성을 평가한다. 실험을 25°C에서 등온적으로 수행한다.
- [0023] 본 발명의 다른 양태는 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물, 특히 우울증, 기분 장애, 정신분열증, 불안 장애, 인지 장애, 알츠하이머병, 주의력-결핍 장애(ADD), 주의력-결핍 과다행동 장애(ADHD), 정신병적 장애, 수면 장애, 비만, 현기증, 간질, 멀미, 호흡기 질환, 알러지, 알러지-유도 기도 반응, 알러지성 비염, 비강 울혈, 알러지성 울혈, 울혈, 저혈압, 심혈관 질환, 위장관 질환, 운동과다증, 운동저하증 또는 위장관의 산 분비의 치료에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명은 화학식 1의 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 우울증, 기분 장애, 정신분열증, 불안 장애, 인지 장애, 알츠하이머병, 주의력-결핍 장애(ADD), 주의력-결핍 과다행동 장애(ADHD), 정신병적 장애, 수면 장애, 비만, 현기증, 간질, 멀미, 호흡기 질환, 알러지, 알러지-유도 기도 반응, 알러지성 비염, 비강 울혈, 알러지성 울혈, 울혈, 저혈압, 심혈관 질환, 위장관 질환, 운동과다증, 운동저하증 또는 위장관의 산 분비의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명은 또한 (i) 적합한 용매에 용해된 화학식 1의 화합물을 파라-톨루엔설펜산(통상적으로 토스산으로 지칭됨)과 접촉시키는 단계; 및 (ii) 형성된 결정을 수집하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 따라 제조된 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염의 관찰된 X-선 분말 회절 패턴에서 관찰된 피크의 상태 강도의 안전한 도표를 제공한다.
 도 2a는 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염의 관찰된 X-선 분말 회절 패턴(y -축은 선형 초 당 카운트이고; X 는 ° 2-세타임)이다(실험 조건 $2\theta/\theta$ 잠김, 출발 3.000°, 종결 40.000°, 0.040°의 단계. 단계 시간 1초 - 실온(25°C))

도 2b는 도 1에 보고된 모든 측정된 피크(예컨대, $d = 14.04179$, $d = 10.58016$)를 동정한다(또한, 실행 조건 $2\theta/\theta$ 잠김, 출발 3.000° , 종결 40.000° , 0.040° 의 단계. 단계 시간 1초 - 실온(25°C))

도 3은 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염의 4.1230mg 샘플의 시차 주사 열량계 결과를 제공한다($5.00^\circ\text{C}/\text{분}$ 으로 30부터 300°C 까지 실행, (A) 적분 -330.12mJ , 정규화된 -80.07Jg^{-1} , 개시 169.42°C , 피크 170.24°C ; 및 (B) 적분 487.67mJ , 정규화된 118.28Jg^{-1} , 개시 176.17°C , 피크 189.93°C 로서 기술되는 2개의 주요한 결과를 가짐).

도 4는 키네틱 플로 트루(kinetic flow through) 방법($17, 17\text{mg}$, 25°C)을 사용하여 상대 습도의 함수로서 중량의 백분율 변화를 도시하는 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염의 습기 흡착 등온선을 제공한다(하부 곡선으로서 흡착, 상부 곡선으로서 탈착을 가짐).

도 5는 트랜스-N-이소부틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드의 토실레이트 염에 대한, 흡수질로서 물을 사용하는 단계 등온선에 대한 측정된 VTI 습기 흡착 데이터를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 화학식 1의 화합물은 히스타민-3(H_3) 수용체의 길항제이고, 다수의 CNS 질병, 장애 및 병태의 치료에 유용하다. 화합물의 유리 염기 및 이의 하이드로클로라이드 염은 2006년 10월 13일자로 출원된 미국특허출원 제11/549175호에 따라 제조될 수 있다(또한, "히스타민-3 수용체 길항제"라는 명칭의 국제특허공개공보 제W02007/049123호 참고). 토실레이트 염은 다양한 상이한 조건하에 제조될 수 있다. 제조 방법의 한 양태에서, 화학식 1의 화합물의 유리 염기는 바람직하게는 완전히 용해될 때까지 적합한 용매에 용해되고, 이어서 상기 제조된 용액에 파라-톨루엔설폰산을 첨가하여 본 발명의 토실레이트 부가 염을 생성하였다. 적합한 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 다이에틸 에터, 다이이소프로필 에터 및 메틸 tert-부틸 에터; 바람직하게는 에틸 아세테이트 또는 메탄올을 포함한다. 제조 방법의 다른 양태에서, 용액 상중에서 화학식 1의 화합물을 접촉시키는 단계는 파라-톨루엔설폰산의 용액 또는 파라-톨루엔설폰산의 고체 형태를 사용하여 완료된다.

[0029] 바람직하게는, 접촉 단계는 1 내지 24시간, 더욱 바람직하게는 10 내지 20시간에 걸쳐 수행되고, 생성된 혼합물을 교반하거나 혼합하는 단계를 포함한다. 제조 방법의 바람직한 양태는 제조 방법의 단계 (i)이 상온 내지 용매의 환류 온도; 더욱 바람직하게는, 상온 내지 약 80°C 에서 실행되는 것이고; 가장 바람직하게는, 상기 제조 방법은 25 내지 60°C 에서 실행된다. 바람직하고 적합한 용매는 에틸 아세테이트 또는 메탄올이다. 바람직하게는, 파라-톨루엔설폰산의 첨가가 완료되면 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 나머지 반응 기간 동안 교반한다. 바람직한 양태에 대해서는, 실시예 1의 프로토콜을 참고한다.

[0030] **물리적인 특성 연구**

[0031] I(a). 결정화도

[0032] 샘플을 규소 오일중에 제조하고, 교차 편광하에 관찰하였다. 이러한 로트는 결정질이고, 고도 복굴절 침상 입자를 함유한다. 어떠한 비결정질 입자도 상기 샘플에서 관찰되지 않았다.

[0033] I(b). 분말 X-선 회절

[0034] 분말 X-선 회절을 사용하여, 본 발명의 토실레이트 염이 결정질인지 결정하였다. 구리 방사선 공급원, 고정된 슬릿(발산 1.0mm , 산란 방지 1.0mm 및 수용 0.6mm) 및 솔렉스(SoLex) 고체-상태 검출기가 장착된 브루커(Bruker) D5000 회절계(메디슨(Madison), 미국 위스콘신주)를 사용하여, 본 발명의 토실레이트 염에 대한 분말 X-선 회절 패턴을 수집하였다. 0.040° 의 단계 크기 및 1초의 단계 시간을 사용하여 3.0 부터 40.0° 2-세타까지 구리 과장 $K\alpha_1 = 1.54056$ 및 $K\alpha_2 = 1.54439$ (상대 강도 0.5)에서 평균 샘플 홀더로부터 세타- $2(2\theta)$ 세타 측각기 배열로 데이터를 수집하였다. X-선 관 전압 및 전류를 각각 40kV 및 30mA 로 설정하였다.

[0035] 데이터를 수집하고, 브루커 디프랙 플러스(DIFFRAC Plus) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 석영 홀더에 위치시킴으로써 샘플을 준비하였다(브루커 D5000 회절계가 지만스(Siemans) 모델 D5000과 조작성 유사함에 주의한다). 결과는 표 1에 요약되고, 이는 0.30의 반사 너비 및 4.0의 역치를 사용하여 7% 초과와 상대 강도를 갖는

모든 반사(선)에 대한 2-세타 값 및 상대 강도를 제공한다.

[표 1]

토실레이트 염에 대한 분말 X-선 회절 반사

각	상대 강도 %
$2\theta \pm 0.2^\circ$	%
8.35	100
9.305	10.6
9.512	7.2
11.128	9.2
12.103	9.2
13.401	17.7
16.681	57.6
18.094	11.1
18.513	11.4
19.096	36.8
19.582	12.9
20.579	18.9
21.54	32.9
22.21	39.2
24.872	13.9
25.492	7.6
26.028	13.1
27.156	7.8

* 상대 강도는 입자 크기 및 형상에 따라 변할 수 있다.

본 발명은 구리($K\alpha_1 = 1.54056$, $K\alpha_2 = 1.54439$) 방사선에 의해 측정된 바와 같은 2θ 에 대해 표현된 주요 X-선 회절 패턴 피크가 표 1의 피크의 임의의 조합을 포함하고, 도 1에 따르는 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염을 포함한다. 도 2a는 측정된 주요한 피크 높이의 정량화를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명은 $\theta(\pm 0.2)$ 에 대해 표현된 주요 X-선 회절 패턴 피크가, 함께 또는 개별적으로, 100, 10.6, 7.2, 9.2, 9.2, 17.7, 57.6, 11.1, 11.4 등이거나, 이들의 임의의 부분 집합이거나, 이들의 개별 피크, 예컨대 100, 10.6, 7.2 등인 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염을 포함한다. 도 2b는 검출된 모든 피크 높이의 정량화를 나타낸다.

2. 열적 분석

뚜껑에 핀 홀을 갖는 알루미늄 팬에서, 5 °C/분의 가열 속도로 30부터 300°C까지 시차 주사 열량법을 수행하였다. 단일 흡열 사건이 검출되었다($T_{\text{개시}}$ 약 169°C). 발열 사건은 용융 직후에 발생한다. 프로파일은 도 3에 제시된다. 흡착/탈착 등온선의 도표(키네틱 플로 트루 방법을 통해 수행됨)가 도 4에 제시된다.

고온 단계 현미경 검사는 DSC에서 관찰된 흡열 전이가 용융 사건에 상응함을 확인한다. 샘플을 건조 오일에서 제조하고, 10 °C/분으로 실온부터 160°C까지, 이어서 5 °C/분으로 160부터 200°C까지 가열하면서 교차 편광하에 관찰하였다. 입자는 T (약) 164°C에서 용융하기 시작하고, 용융은 T 167°C까지 완료되었다. 용융물의 갈색화는 관찰되지 않았고, 냉각된 용융물의 결정화는 발생하지 않았다.

3. 흡습성

초기 건조 사이클(25°C, 1 내지 3% RH) 동안 약 0.8% 중량 손실이 관찰되었고, 이는 무수 형태와 일치한다. 25 °C에서 0 내지 90%의 상대 습도에 노출되는 경우, 샘플은 원래 중량의 0.5%를 얻었다($CQ \leq 2\% \text{ wt. } 90\% \text{ RH}$ 에서 얻음). 이러한 운동 실험에서 수득한 흡습성 데이터(VTI)는, 생성물이 매우 약간 흡습성임을 시사한다. 도 5(VTI 습기 흡착 데이터)는 1 °C/분의 가열 속도로 단계 등온선에서 수득한 결과를 보고한다.

4. 용해도

하기 정보는 수성 용해도에 대해 측정되었다. 본 발명의 토실레이트 염은 0.1M 포스페이트 완충된 염수(최종 pH 6.3)중 5.0 mgA/ml의 용해도; 0.1M 포스페이트 완충된 염수(7.4의 최종 pH에서 0.5 중량%의 나트륨 타우로콜레이트/포스파티딜 콜린 염)중 7.0 mgA/ml; 및 완충되지 않은 물(최종 pH 4.7)중 8.4 mgA/ml의 용해도를

갖는다. 이러한 값은 약물 매질 혼합물이 온도 순환 프로그램(8시간 동안 40°C, 5시간 동안 15°C, 및 12시간 동안 25°C)를 거친 후 RP-HPLC 분석을 통해 측정된 결정질 화합물의 용해도를 나타낸다. 효소가 없는 모의 위액중 본 발명의 토실레이트 염의 겔보기 용해도는 7.1 내지 14.2 mgA/ml이다.

- [0048] 본 발명의 토실레이트 염은, 예를 들어 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해 제공될 수 있다. 마이크로과 또는 무선 주파수 건조가 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0049] 토실레이트 염은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 약물과 병용으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 이러한 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 결합된 제형으로서 투여된다. 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물 외의 임의의 성분을 기술하기 위해 사용된다. 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 따라 크게 변할 것이다.
- [0050] 본 발명의 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 발견될 수 있다.
- [0051] 본 발명의 토실레이트 염은 경구적으로 투여될 수 있다. 경구 투여는 연하를 포함하여, 화합물이 위장관 및/또는 볼, 혀 또는 설하 투여되어 이에 의해 화합물이 입으로부터 혈류로 직접 도입되도록 할 수 있다.
- [0052] 경구 투여에 적합한 제형은 고체, 반고체 및 액체 시스템, 예컨대 정제; 다중- 또는 나노-미립자, 액체 또는 분말을 함유하는 연질 또는 경질 캡슐; 로젠지(액체-충전된 것을 포함함); 츄; 겔; 급속 분산 투여 형태; 필름; 소란; 비말; 및 볼/점막 점착 패치를 포함한다.
- [0053] 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조됨)에서 충전제로서 사용될 수 있고, 전형적으로 담체, 예컨대 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스, 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 에멀전화제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 제형은 또한, 예를 들어 사체로부터의 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 토실레이트 염은 또한, 예컨대 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001)]에 기술된 바와 같은 급속-용해, 급속-붕해 투여 형태에 사용될 수 있다.
- [0055] 정제 투여 형태의 경우, 투여량에 따라서, 약물은 투여 형태의 1 내지 80 중량%, 더욱 전형적으로 투여 형태의 5 내지 60 중량%를 구성할 수 있다. 약물 외에, 정제는 일반적으로 붕해제를 함유한다. 붕해제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분, 미리 젤라틴화된 전분 및 나트륨 알긴에이트를 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 투여 형태의 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량%를 구성한다.
- [0056] 결합제는 정제 제형에 점착 성질을 부여하기 위하여 일반적으로 사용된다. 적합한 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 미리 젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스(모노하이드레이트, 분무-건조된 모노하이드레이트, 무수 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 칼슘 포스페이트 다이하이드레이트를 함유할 수 있다.
- [0057] 정제는 또한 계면 활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활주제, 예컨대 규소 다이옥사이드 및 활석을 선택적으로 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 계면 활성제는 정제의 0.2 내지 5 중량%를 구성할 수 있고, 활주제는 정제의 0.2 내지 1 중량%를 구성할 수 있다.
- [0058] 정제는 또한 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물을 일반적으로 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%를 구성한다.
- [0059] 다른 가능한 성분은 산화방지제, 착색제, 향미제, 방부제 및 맛-가리움제를 포함한다.
- [0060] 예시적인 정제는 약 80% 이하의 약물, 약 10 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10 중량%의 붕해제, 및 약 0.25 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.

- [0061] 정제 배합물은 직접 또는 롤러에 의해 압축되어 정제를 형성할 수 있다. 정제 배합물 또는 배합물의 부분은 선택적으로 습윤-, 건조- 또는 용융-과립화되거나, 용융 응결되거나, 또는 정제화 전에 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있고, 심지어 캡슐화될 수 있다.
- [0062] 정제의 제형은 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)]에서 논의된다.
- [0063] 인간 또는 수의 용도를 위해 소비되는 경구 필름은 전형적으로 신속하게 용해되거나 점막 점착성일 수 있는, 유연한 수용성 또는 수팽윤성 박막 투여 형태이고, 전형적으로 화학식 1의 화합물, 성막 중합체, 결합제, 용매, 습윤제, 가소제, 안정화제 또는 에멀전화제, 점도-개질제 및 용매를 포함한다. 제형의 일부 성분은 하나 이상의 기능을 수행할 수 있다.
- [0064] 성막 중합체는 천연 다당류, 단백질 및 합성 하이드로콜로이드로부터 선택될 수 있고, 전형적으로 0.01 내지 99 중량%의 범위, 더욱 전형적으로 30 내지 80 중량%의 범위로 존재할 수 있다.
- [0065] 다른 가능한 성분은 산화방지제, 착색제, 향미제 및 향미 강화제, 방부제, 침샘 자극제, 냉감제, 공용매(오일을 포함함), 연화제, 벌크화제, 발포방지제, 계면 활성제 및 맛-가리움제를 포함한다.
- [0066] 본 발명에 따른 필름은 전형적으로 박리가능한 지지체 또는 종이상에 코팅된 수성 박막의 증발 건조에 의해 전형적으로 제조된다. 이는 건조 오븐 또는 터널, 전형적으로 조합된 코팅기 건조기에서 또는 동결-건조 또는 진공 처리에 의해 수행될 수 있다.
- [0067] 경구 투여를 위한 고체 제형은 즉시 및/또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 개질된 방출 제형은 지연된, 지속된, 펄스화된, 제어된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출을 포함한다.
- [0068] 본 발명의 목적에 적합한 개질된 방출 제형은 미국특허 제6,106,864호에 기술되어 있다. 고 에너지 분산 및 삼투압 및 코팅된 입자와 같은 다른 적합한 방출 기술의 상세한 내용은 문헌[Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001)]에서 발견된다. 제어된 방출을 달성하기 위한 추잉 껌의 사용은 국제특허공개공보 제WO 00/35298호에 기술되어 있다.
- [0069] 본 발명의 토실레이트 염은 또한 혈류에, 근육에, 또는 내부 기관에 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 협막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(현미침을 포함함) 주사기, 무침 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0070] 비경구 제형은 전형적으로 부형제, 예컨대 염, 카보하이드레이트 및 완충제(바람직하게는 3 내지 9의 pH까지)를 함유할 수 있는 수용액이지만, 일부 적용의 경우에, 이들은 멸균 비-수성 용액으로서, 또는 멸균 발열원-부제물과 같은 적합한 비히클과 함께 사용되는 건조된 형태로서 더욱 적절히 제형화될 수 있다.
- [0071] 예를 들어, 동결 건조에 의한 멸균 조건하의 비경구 제형의 제조는 당업자에게 널리 공지된 표준 약학 기술을 사용하여 용이하게 달성될 수 있다.
- [0072] 비경구 용액의 제조에 사용된 본 발명의 토실레이트 염의 용해도는 적절한 제형화 기술의 사용, 예컨대 용해도-강화제의 혼입에 의해 증가될 수 있다.
- [0073] 비경구 투여를 위한 제형은 즉시 및/또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 개질된 방출 제형은 지연된, 지속된, 펄스화된, 제어된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 개질된 방출을 제공하는 이식된 디포(depot)로서의 투여를 위한 현탁액으로서, 또는 고체, 반고체 또는 요변성 액체로서 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 약물-적재된 폴리(dl-락틱-코글리콜릭)산(PGLA) 미세구를 포함하는 현탁액 및 반고체 및 약물-코팅된 스텐트를 포함한다.
- [0074] 본 발명의 토실레이트 염은 또한 국소적으로, 피부(내)로, 또는 경피적으로 피부 또는 점막에 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제형은 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포제, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유질, 붕대 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜이 또한 사용될 수 있다. 전형적인 담체는 알콜, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 강화제가 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)] 참고).
- [0075] 국소 투여의 다른 수단은 전기천공법, 이온영동법, 음파영동법, 초음파영동법 및 현미침 또는 무침(예컨대, 파

우더젝트(Powderject, 상표), 바이오젝트(Bioject, 상표) 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.

- [0076] 국소 투여를 위한 제형은 즉시 및/또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 개질된 제형은 지연된, 지속된, 펄스화된, 제어된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출을 포함한다.
- [0077] 본 발명의 토실레이트 염은 또한 비강내로 또는 흡입에 의해, 전형적으로 무수 분말 흡입기로부터 무수 분말(단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 함께 무수 배합물로, 또는 혼합된 성분 입자, 예를 들어 포스포타디톨콜린과 같이 인지질과 혼합된 성분 입자로서)의 형태로, 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기(바람직하게는 미세한 안개를 생성하기 위해 전기수력학을 사용하는 분무기) 또는 연무기로부터 에어로졸 비말로서, 또는 비강 점적으로서 투여될 수 있다. 비강내 사용을 위하여, 분말은 생접착제, 예를 들어 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- [0078] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 연무기는, 예를 들어 에탄올, 수성 에탄올, 또는 분산, 용해 또는 활성 물질의 연장된 방출에 적합한 선택적인 약품, 용매로서의 추진제 및 선택적인 계면 활성제, 예컨대 소르비탄 트라이올리레이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다.
- [0079] 무수 분말 또는 현탁액 제형으로 사용하기 전에, 약물 제품은 흡입에 의해 전달하기에 적합한 크기로 미분화된다(전형적으로 5 μ m 미만). 이는 임의의 적절한 분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 밀링, 유체 상 제트 밀링, 나노 입자를 형성하기 위한 초입계 유체 처리, 고압 균질화 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.
- [0080] 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로부터 제조됨), 블리스터 및 카트리지는 본 발명의 화합물, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 전분 및 성분 개질제, 예컨대 1-류신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수 또는 모노하이드레이트의 형태, 바람직하게는 후자일 수 있다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.
- [0081] 미세한 안개를 생성하기 위해 전기수력학을 사용하는 분무기에서 사용하기에 적합한 용액 제형은 발동 당 1 μ g 내지 20mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있고, 발동 부피는 1 내지 100 μ l일 수 있다. 전형적인 제형은 화학식 1의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 나트륨 클로라이드를 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 선택적인 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0082] 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 나트륨이 흡입/비강내 투여를 위한 본 발명의 상기 제형에 첨가될 수 있다.
- [0083] 흡입/비강내 투여를 위한 제형은, 예를 들어 PGLA를 사용하여, 즉시 및/또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 개질된 방출 제형은 지연된, 지속된, 펄스화된, 제어된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출을 포함한다.
- [0084] 무수 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여 단위는 칭량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 전형적으로 칭량된 투여량 또는 1 μ g 내지 20mg의 화학식 1의 화합물을 함유하는 "퍼프(puff)"를 투여하도록 배열된다. 전체 일일 투여량은 전형적으로 1 내지 200mg의 범위이고, 이는 단일 투여량으로, 또는 보다 통상적으로 하루에 걸친 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 토실레이트 염은 직장으로 또는 질로, 예를 들어 좌제, 페서리 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다. 코코아 버터가 전통적인 좌제 기재이지만, 다양한 대체물이 적절하게 사용될 수 있다.
- [0086] 직장/질 투여를 위한 제형은 즉시 및/또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 개질된 방출 제형은 지연된, 지속된, 펄스화된, 제어된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출을 포함한다.
- [0087] 본 발명의 토실레이트 염은 또한 눈 또는 귀에 직접적으로, 전형적으로 등장성 pH-조정된 멸균 염수중 미분화된 현탁액 또는 용액의 점적의 형태로 투여될 수 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 젤, 생체분해성(예를 들어, 흡수성 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비-생체분해성(예를 들어, 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소낭성 시스템, 예컨대 노이즘 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로다당류 중합체, 예를 들어 젤이 방부제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼합될 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온영동법에 의해 전달될 수 있다.
- [0088] 눈/귀 투여를 위한 제형은 즉시 및/또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 개질된 방출 제형은 지연된,

지속된, 펄스화된, 제어된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출을 포함한다.

- [0089] 본 발명의 토실레이트 염은 임의의 상기 방식의 투여에 사용하도록 이의 용해도, 용해 속도, 맛-가리움, 생체이용성 및/또는 안정성을 개선하기 위하여, 가용성 거대분자 개체, 예컨대 사이클로덱스트린 및 적합한 이의 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합될 수 있다.
- [0090] 예를 들어, 약물-사이클로덱스트린 착물이 대부분의 투여 형태 및 투여 경로에 일반적으로 유용한 것으로 밝혀졌다. 포접 및 비-포접 착물 둘다가 사용될 수 있다. 약물과의 직접적인 착물화의 대안으로서, 사이클로덱스트린이 보조적인 첨가제로서, 즉 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린이 이러한 목적을 위해 가장 통상적으로 사용되고, 이의 예는 국제특허공개공보 제WO 91/11172호, 제WO 94/02518호 및 제WO 98/55148호에서 찾을 수 있다.
- [0091] 예를 들어, 특정 질병 또는 병태의 치료를 위하여 활성 화합물의 조합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있으므로, 이들중 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 2개 이상의 약학 조성물이 조성물의 병용 투여에 적합한 키트의 형태로 편리하게 조합될 수 있음이 본 발명의 범위내에 속한다.
- [0092] 따라서, 본 발명의 키트는 이들중 하나 이상이 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 토실레이트 염을 함유하는 2개 이상의 별개의 약학 조성물, 및 개별적으로 상기 조성물을 보유하는 수단, 예컨대 용기, 분할된 병, 또는 분할된 포일 갑을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 사용되는 통상적인 블리스터 팩이다.
- [0093] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구의 투여, 상이한 투여 간격으로 별개의 조성물의 투여, 또는 서로 별개의 조성물의 적정에 특히 적합하다. 치료 순응을 돕기 위하여, 키트는 전형적으로 투여 사용법을 포함하고, 소위 메모리 에이드를 제공할 수 있다.
- [0094] 본 발명의 토실레이트 염은 경구, 경피(예를 들어, 패치의 사용을 통해), 비강내, 설하, 직장, 비경구 또는 국소 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 및 경구 투여가 바람직하다. 활성 염은 가장 바람직하게는 단일 또는 분할된 투여량으로 1일 당 약 0.001 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 1일 당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 범위의 투여량으로 투여되지만, 치료될 대상의 체중 및 상태, 및 선택된 구체적인 투여 경로에 따라서 변동이 필연적으로 발생할 것이다. 그러나, 1일 당 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중의 범위의 투여량 수준이 가장 바람직하게 사용된다. 그럼에도 불구하고, 치료될 인간의 체중 및 상태 및 상기 약제에 대한 이의 개별적인 반응, 및 선택된 약학 제형의 유형 및 상기 투여가 수행되는 동안의 시간 및 간격에 따라서 변동이 발생할 수 있다. 일부 경우에, 상기 범위의 하한치 미만의 투여량 수준이 더욱 적절할 수 있지만, 다른 경우에는 여전히 보다 많은 투여량이 해로운 부작용을 유발하지 않고 사용될 수 있다(단, 이러한 보다 많은 투여량은 먼저 하루에 걸쳐 투여하기 위한 수개의 작은 투여량으로 분할된다). 본 기재내용 및 첨부된 특허청구범위에 설명된 투여량이, 예를 들어 약 60 내지 약 70kg의 체중을 갖는 평균적인 인간 대상을 위해 사용될 수 있다. 체중이 약 60 내지 약 70kg 범위를 벗어나는 대상, 예컨대 유아 및 노인에 대해 대상의 의학 병력을 기준으로 당업자는 투여량의 임의의 변동량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 약학 조합물이 1일 당 6회 이하, 바람직하게는 1일 당 1 내지 3회, 예컨대 1일 당 2회, 또는 매일 1회의 요법으로 투여될 수 있다.
- [0095] 확실하게 하기 위하여, "치료"에 관한 본원의 언급은 치유적, 완화적 및 예방적 치료에 관한 언급을 포함한다.
- [0096] 하기 실시예는 본 발명의 방법 및 화합물을 설명한다. 그러나, 본 발명이 이러한 구체적인 실시예로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0097] **실시예 1**
- [0098] 트랜스-N-에틸-3-플루오로-3-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-사이클로부탄카복사미드(1)의 토실레이트 염
- [0099] 3-플루오로-3-(3-플루오로-4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-사이클로부탄카복실산 이소부틸-아미드(13.8g, 79.0mmol)를 EtOAc(250ml)에 용해시키고, EtOAc(150ml)중 p-톨루엔설포산(15.2g, 79.9mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하고, 백색 침전물을 수집하고, 질소 퍼지하에 건조하여 16.5g의 모노-토실레이트 염을 수득하였다. 가열하면서 염을 먼저 20ml MeOH 및 40ml EtOAc의 혼합물에 용해시켰다. 나일론 필터를 통해 여과하고, EtOAc(250ml)를 약 40분에 걸쳐 첨가하였다. 추가 시간 교반한 후, 생성된 백색 고체를 수집하고, 질소 퍼지하에 건조하였다. 이러한 재결정화 과정을 2회 더 반복하여 HPLC 분석에 의해 측정된 99.44% 순도를 갖는 12.19g의 물질을 수득하였다: LRMS m/z C₂₀H₂₈F₂N₂O에 대한 계산치, 350.2, 측정치, 351.2 (M+H) APCI; ¹H-NMR(CDC₁₃) δ 7.79-7.24(m, 3H), 7.32-7.28(m, 2H), 7.19(d, J = 7.9Hz, 2H), 5.78(br s, 1H), 4.32(d, J = 5.4Hz, 2H),

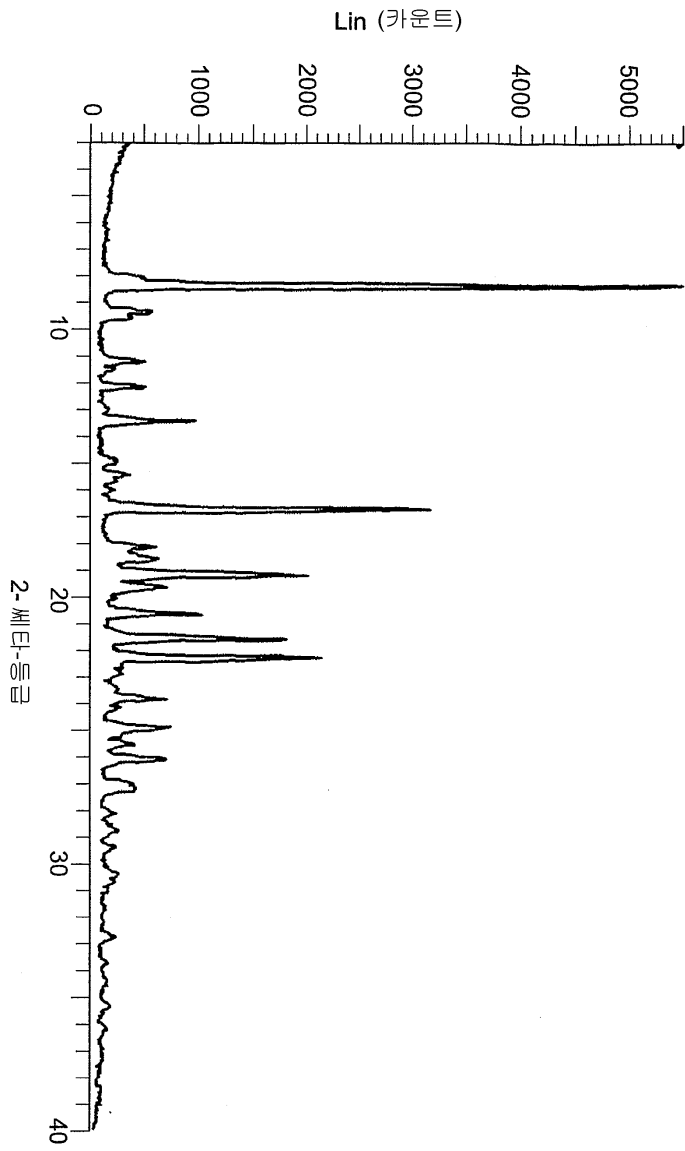
3.79-3.73(m, 2H), 3.29(p, J = 8.4Hz, 1H), 3.10-3.07(m, 2H), 2.93-2.66(m, 6H), 2.36(s, 3H), 2.24-2.18(m, 2H), 2.08-2.02(m, 2H), 1.76(hept, 6.7Hz, 1H), 0.89(d, J = 6.6Hz, 6H); ¹³C-NMR(CDC1₃) δ 174.0, 161.3(d, J_{C-F} = 248.7Hz), 147.4(dd, J_{C-F} = 24.0, 7.5Hz), 142.5, 140.3, 133.6(d, J_{C-F} = 2.3Hz), 129.1, 126.1, 121.8(dd, J_{C-F} = 8.7, 3.3Hz), 116.4(d, J_{C-F} = 14.3Hz), 112.6(dd, J_{C-F} = 23.7, 9.4Hz), 96.7(d, J_{C-F} = 196.9Hz), 53.4, 50.3, 47.2, 38.9(d, J_{C-F} = 24.8Hz), 32.8, 28.7, 23.0, 21.5, 20.3; C₂₀H₂₈F₂N₂O · C₇H₈O₃S에 대해 계산된 원소 분석, C 62.05; H 6.94; N 5.36; F 7.27; S 6.14; 측정치 C 61.85; H 7.03; N 5.32; F 7.21; S 6.34, 분자량 522.66.

도면

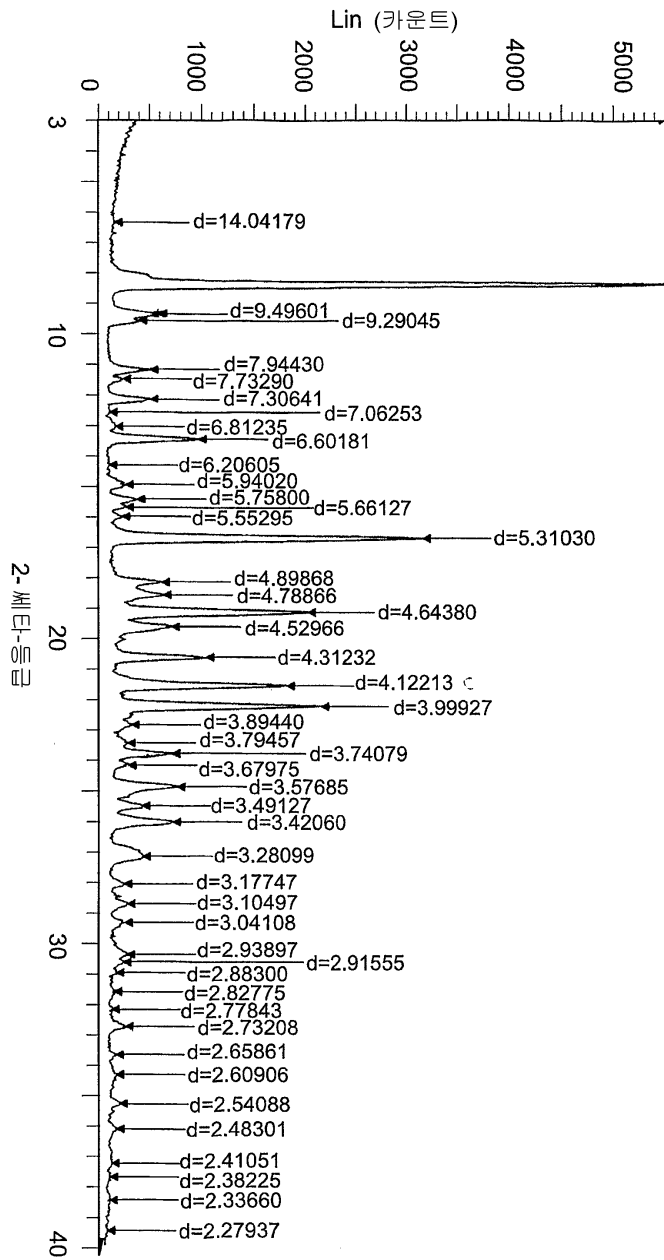
도면1

캡션	범례	각	d 값	강도	강도 %
		2-세타 °	온스트롬	카운트	%
d=14.04179		6.289	14.04179	158	2.9
d=10.58016		8.35	10.58016	5533	100
d=9.49601		9.305	9.49601	584	10.6
d=9.29045		9.512	9.29045	396	7.2
d=7.94430		11.128	7.9443	508	9.2
d=7.73290		11.434	7.7329	241	4.4
d=7.30641		12.103	7.30641	507	9.2
d=7.06253		12.523	7.06253	108	2
d=6.81235		12.985	6.81235	166	3
d=6.60181		13.401	6.60181	977	17.7
d=6.20605		14.26	6.20605	104	1.9
d=5.94020		14.901	5.9402	266	4.8
d=5.75800		15.376	5.758	379	6.8
d=5.66127		15.64	5.66127	267	4.8
d=5.55295		15.947	5.55295	230	4.2
d=5.31030		16.681	5.3103	3188	57.6
d=4.89868		18.094	4.89868	616	11.1
d=4.78866		18.513	4.78866	630	11.4
d=4.64380		19.096	4.6438	2038	36.8
d=4.52966		19.582	4.52966	711	12.9
d=4.31232		20.579	4.31232	1045	18.9
d=4.12213		21.54	4.12213	1823	32.9
d=3.99927		22.21	3.99927	2169	39.2
d=3.89440		22.816	3.8944	320	5.8
d=3.79457		23.424	3.79457	279	5
d=3.74079		23.766	3.74079	719	13
d=3.67975		24.166	3.67975	287	5.2
d=3.57685		24.872	3.57685	767	13.9
d=3.49127		25.492	3.49127	423	7.6
d=3.42060		26.028	3.4206	723	13.1
d=3.28099		27.156	3.28099	432	7.8
d=3.17747		28.059	3.17747	245	4.4
d=3.10497		28.728	3.10497	279	5
d=3.04108		29.345	3.04108	251	4.5
d=2.93897		30.388	2.93897	275	5
d=2.91555		30.639	2.91555	240	4.3
d=2.88300		30.993	2.883	170	3.1
d=2.82775		31.614	2.82775	153	2.8
d=2.77843		32.191	2.77843	128	2.3
d=2.73208		32.752	2.73208	260	4.7
d=2.65861		33.684	2.65861	167	3
d=2.60906		34.343	2.60906	170	3.1
d=2.54088		35.294	2.54088	205	3.7
d=2.48301		36.145	2.48301	173	3.1
d=2.41051		37.271	2.41051	126	2.3
d=2.38225		37.73	2.38225	110	2
d=2.33660		38.496	2.3366	105	1.9
d=2.27937		39.502	2.27937	82	1.5

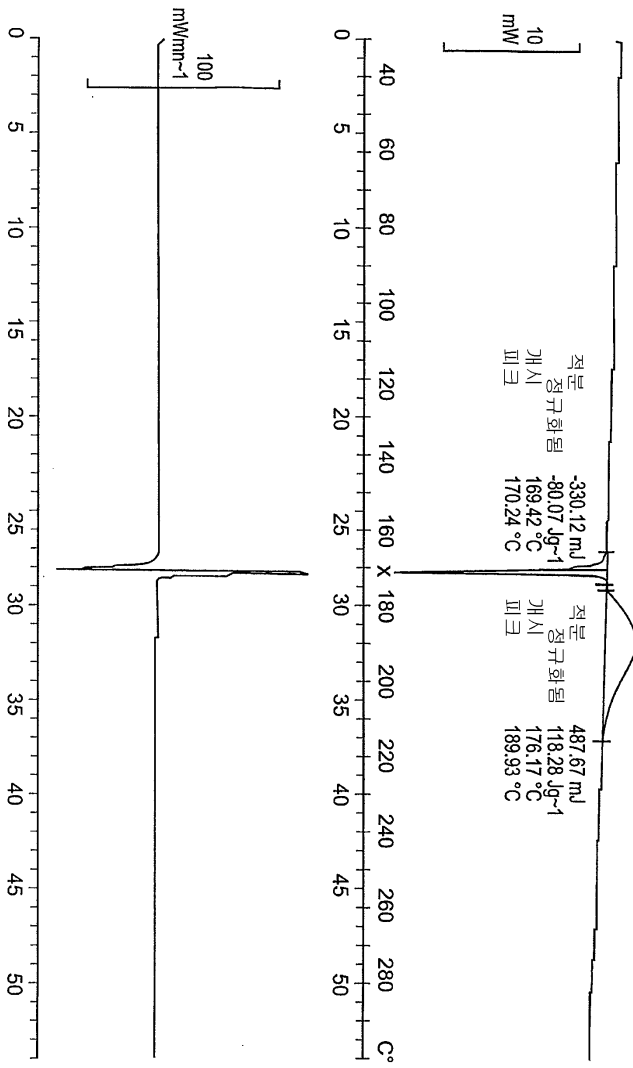
도면2a



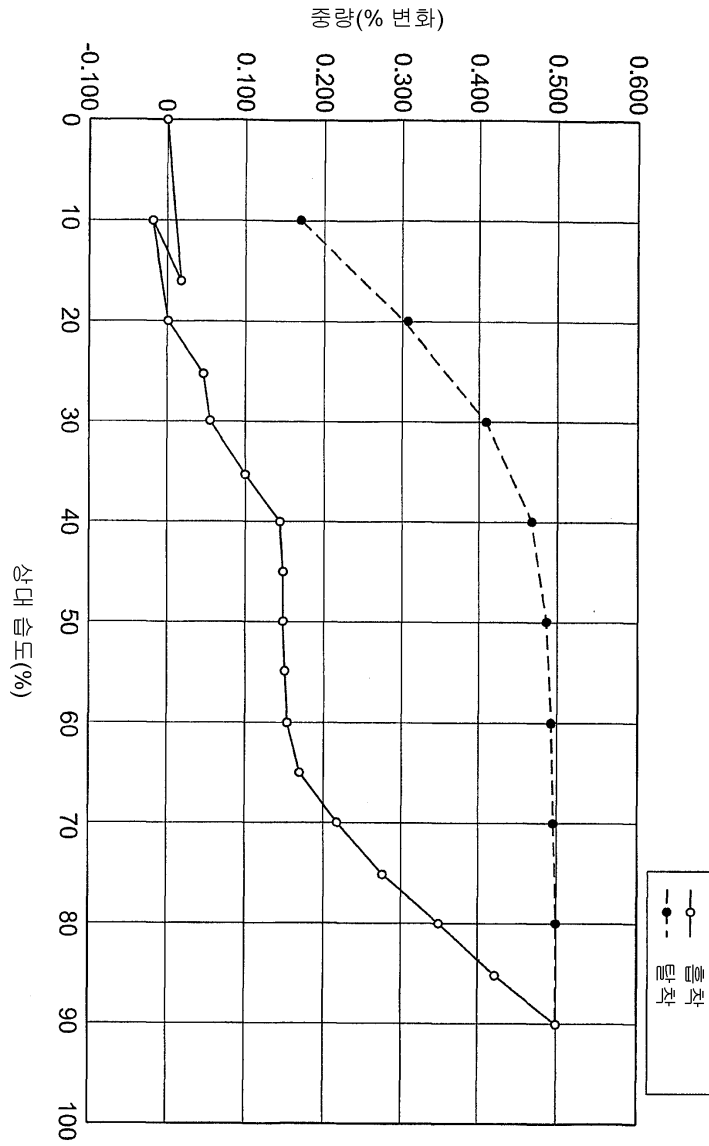
도면2b



도면3



도면4



도면5

VTI 습기 흡착 데이터

파일 명칭 03282006.Vlsh
 실험 단계 등온선
 작동자 ac
 실험 ID 03282006
 흡수질 물
 샘플 로트 번호 00110012-57-3
 주의

건조 온도 25 °C
 가열 속도 1 °C/분
 최대 건조 시간 120 분
 평형 기준 0.0010 wt % in 5.00 분
 실험 온도 25 °C
 최대 평형 시간 120 분
 평형 기준 0.0010 wt % in 5.00 분
 RH 단계 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 50, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 80, 70, 50, 50, 40, 30, 20, 10
 데이터 이력 간격 1.00 분 또는 0.0100 wt %
 실험 시작 03/28/2006
 실행 시작 13:23:56

경과 시간(분)	중량(mg)	중량 % 변화	압력(토르)	온도(°C)	RH
197.9	17.1719	0.000	0.03	25.38	0.14
238.4	17.1750	0.018	4.14	25.14	17.29
300.8	17.1691	-0.016	2.45	25.14	10.21
330.6	17.1710	-0.005	3.58	25.22	14.87
350.4	17.1724	0.003	4.77	25.19	19.85
472.0	17.1801	0.048	6.05	25.16	25.22
493.0	17.1816	0.057	7.20	25.20	29.94
614.5	17.1892	0.101	8.41	25.11	35.14
736.0	17.1965	0.143	9.52	25.11	39.78
785.3	17.1973	0.148	10.75	25.13	44.87
816.6	17.1975	0.149	11.98	25.18	49.84
845.6	17.1977	0.150	13.12	25.12	54.78
885.8	17.1981	0.153	14.32	25.11	59.84
954.2	17.2008	0.168	15.57	25.18	64.79
1076.3	17.2092	0.217	16.73	25.13	69.83
1198.4	17.2193	0.276	17.99	25.14	75.04
1320.6	17.2316	0.348	19.17	25.15	79.90
1442.8	17.2443	0.422	20.55	25.23	85.26
1565.4	17.2573	0.497	21.57	25.16	89.83
1687.5	17.2572	0.497	19.14	25.15	79.80
1737.6	17.2570	0.495	16.79	25.17	69.88
1799.7	17.2567	0.494	14.41	25.14	60.13
1917.9	17.2555	0.487	12.05	25.20	50.09
2042.5	17.2523	0.468	9.63	25.12	40.22
2169.6	17.2424	0.411	7.23	25.12	30.18
2303.2	17.2248	0.308	4.85	25.12	20.24
2433.0	17.2015	0.173	2.44	25.11	10.19