



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월23일  
(11) 등록번호 10-1831675  
(24) 등록일자 2018년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07H 7/04 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2013-7000844  
(22) 출원일자(국제) 2011년06월10일  
심사청구일자 2016년06월10일  
(85) 번역문제출일자 2013년01월11일  
(65) 공개번호 10-2013-0090875  
(43) 공개일자 2013년08월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/CN2011/075554  
(87) 국제공개번호 WO 2011/153953  
국제공개일자 2011년12월15일  
(30) 우선권주장  
PCT/CN2010/073865 2010년06월12일 중국(CN)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2010022313 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
테라코스 서브, 엘엘씨  
미국 매사추세츠 말보로우 세다르 힐 스트리트  
225 슈트 200 (우: 01752)  
(72) 발명자  
차이, 맹쥔양  
중국 200127 상하이 푸동 란 쿤 로드 레인 31  
번 3 룸 1302  
리우, 귀안  
중국 200135 상하이 푸동 덩 시양 로드 레인 999  
번 7 룸 701  
(74) 대리인  
(뒷면에 계속)  
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 32 항

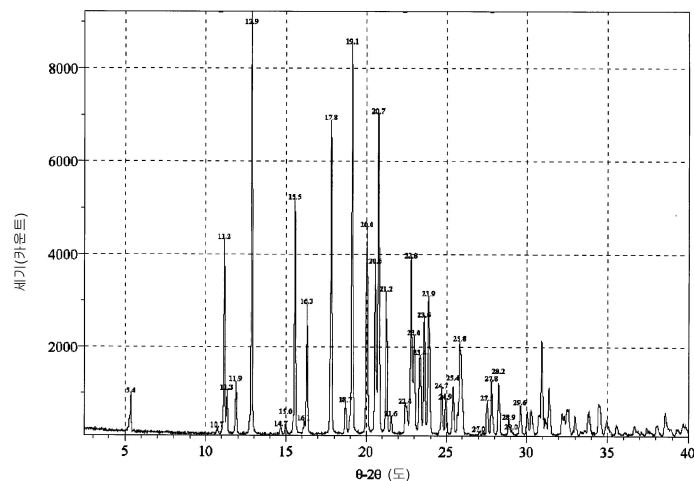
심사관 : 조상진

(54) 발명의 명칭 벤질벤젠 SGLT 2 억제제의 결정형

(57) 요약

본 발명은 나트륨-의존성 글루코스 공동수송체(나트륨 의존성 글루코스 공동수송체) SGLT에 대한 억제 효과를 지닌 화합물의 결정형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제 조성물, 결정상 화합물을 제조하는 방법, 및 SGLT 또는 SGLT2 억제에 의해 영향받는 질병 및 질환을 치료하기 위해, 독립적으로 또는 다른 치료제와 함께 결정상 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

수, 지

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 창지양 타  
운 구안글란 로드 넘버 1155 빌딩 36 룸 301

엘브, 빈후아

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 첸후이 로  
드 넘버 825 빌딩 42 룸 1303

시드, 브라이언

미국 02114 매사추세츠 보스턴 호손 플레이스 2 아  
파트먼트 2제이

로베르제, 자크 와이.

미국 08540 뉴저지 프린스턴 써던 웨이 57

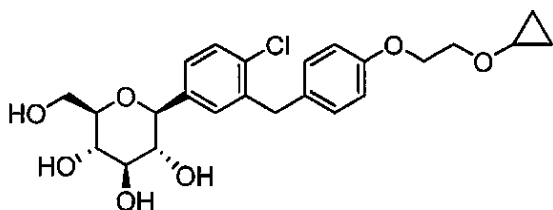
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

11.2, 12.9, 15.5, 17.8, 19.1, 20.0 및 20.7 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴에 의해 또는 353, 688 및  $825\text{ cm}^{-1}$ 에서 피크를 포함하는 라만(Raman) 스펙트럼에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어지는 하기 화학식의 화합물의 결정형:



#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 5.4, 11.3, 11.9, 16.3, 20.6, 21.2, 22.8, 23.0, 23.4, 23.6, 23.9, 24.7, 25.4, 25.8, 27.8 및 28.2 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어지는 결정형.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서, 11.2, 12.9, 15.5, 17.8, 19.1, 20.0, 20.6, 20.7, 21.2 및 22.8 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어지는 결정형.

#### 청구항 4

제 2항에 있어서, 5.4, 11.2, 11.9, 12.9, 15.5, 16.3, 17.8, 19.1, 20.0 및 20.7 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어지는 결정형.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 하기에 따른 XRPD 피크에 의해 특징되는 결정형:

$2\theta$	$d$ 스페이스 (Å)	세기	(%)
5.4 ± 0.1	16.509 ± 0.314	11	
10.7 ± 0.1	8.255 ± 0.078	3	
11.2 ± 0.1	7.922 ± 0.071	47	
11.3 ± 0.1	7.817 ± 0.069	12	
11.9 ± 0.1	7.445 ± 0.063	14	
12.9 ± 0.1	6.886 ± 0.054	100	
14.7 ± 0.1	6.035 ± 0.041	3	
15.0 ± 0.1	5.908 ± 0.039	4	
15.5 ± 0.1	5.700 ± 0.037	56	
16.1 ± 0.1	5.494 ± 0.034	5	
16.3 ± 0.1	5.438 ± 0.033	32	
17.8 ± 0.1	4.982 ± 0.028	75	
18.7 ± 0.1	4.744 ± 0.025	9	
19.1 ± 0.1	4.641 ± 0.024	92	
20.0 ± 0.1	4.430 ± 0.022	50	
20.6 ± 0.1	4.320 ± 0.021	41	
20.7 ± 0.1	4.282 ± 0.021	76	
21.2 ± 0.1	4.182 ± 0.020	35	
21.6 ± 0.1	4.121 ± 0.019	6	
22.4 ± 0.1	3.963 ± 0.018	8	
22.8 ± 0.1	3.903 ± 0.017	42	
23.0 ± 0.1	3.870 ± 0.017	24	
23.4 ± 0.1	3.810 ± 0.016	20	
23.6 ± 0.1	3.770 ± 0.016	29	
23.9 ± 0.1	3.725 ± 0.015	34	
24.7 ± 0.1	3.604 ± 0.014	12	
24.9 ± 0.1	3.570 ± 0.014	9	
25.4 ± 0.1	3.506 ± 0.014	12	
25.8 ± 0.1	3.450 ± 0.013	23	
27.0 ± 0.1	3.299 ± 0.012	2	
27.5 ± 0.1	3.240 ± 0.012	9	
27.8 ± 0.1	3.208 ± 0.011	14	
28.2 ± 0.1	3.159 ± 0.011	13	
28.9 ± 0.1	3.090 ± 0.010	5	
29.0 ± 0.1	3.074 ± 0.010	3	
29.6 ± 0.1	3.020 ± 0.010	8	

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 및 3063  $\text{cm}^{-1}$ 에서 피크를 갖는 라만 스펙트럼에 의해 특징되는 결정형.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서, 하기에 따른 피크를 갖는 라만 스펙트럼에 의해 특징되는 결정형:

( $\text{cm}^{-1}$ )

144	1438
189	1457
216	1572
226	1585
284	1608
315	2844
353	2919
387	2945
419	2963
432	2997
449	3010
503	3028
530	3051
565	3063
594	3085
638	3095
688	
716	
728	
755	
790	
825	
850	
884	
901	
919	
934	
974	
984	
1014	
1030	
1052	
1070	
1120	
1134	
1178	
1205	
1212	
1229	
1302	
1323	
1343	
1380	
1422	

#### 청구항 8

제 1항에 있어서, 5.4, 11.3, 11.9, 16.3, 20.6, 21.2, 22.8, 23.0, 23.4, 23.6, 23.9, 24.7, 25.4, 25.8, 27.8 및 28.2 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴; 및 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 및 3063  $\text{cm}^{-1}$ 에서 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}\alpha_1$  방사선을 사용하여 이루어지는 결정형.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서, 136℃에서 시차 주사 열량(DSC) 흡열에 의해 특징되는 결정형.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서, 하기 표에 따르는 단위 셀 데이터(unit cell data)에 의해 특징되는 결정형:

패밀리 및 스페이스 그룹	모노클리닉 $P2_1$ (#4)
$Z'/Z$	1 / 2
$a$ (Å)	7.960
$b$ (Å)	8.860
$c$ (Å)	16.560
$\alpha$ (deg)	90
$\beta$ (deg)	95.71
$\gamma$ (deg)	90
용적 ( $\text{\AA}^3/\text{cell}$ )	1162.1
$V/Z$ ( $\text{\AA}^3$ /비대칭, 단위)	581.1
추정된 조성물 <sup>a</sup>	$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{Cl}$
밀도 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) <sup>a</sup>	1.329
중량 분율 용매 ( $\%$ ) <sup>a</sup>	N/A

<sup>a</sup>밀도 및 중량분율 용매는 추정된 조성물에 근거함

#### 청구항 11

약제학적으로 허용되는 부형제 및 제 1항의 화합물 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증(hyperglycemia), 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 고혈압(hypertension), 고요산혈증(hyperuricemia), 비만, 부종(edema), 이상지질혈증(dyslipidemia), 만성 심부전(chronic heart failure), 죽상경화증(atherosclerosis) 및 암(cancer)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약제 조성물.

#### 청구항 12

제 1항에 있어서, 동위 원소 표지된 결정형.

#### 청구항 13

제 1항의 화합물의 결정형을 제조하는 방법으로서, 상기 방법이

(a) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 비스(L-프롤린) 착물; 및 메탄올 및 에탄올로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키는 단계;

(b) 상기 용액에 물을 첨가하여 혼합물을 제공하는 단계; 및

(c) 상기 혼합물로부터 상기 결정형을 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 14

제 13항에 있어서, 단계(a)의 용매가 메탄올인 방법.

#### 청구항 15

제 14항에 있어서, 단계(b)의 혼합물에서 메탄올 대 물의 부피비가 1:1 내지 1:9인 방법.

#### 청구항 16

제 14항에 있어서, 단계(b)의 혼합물에서 메탄올 대 물의 부피비가 1:5인 방법.

#### 청구항 17

제 13항에 있어서, 단계(b)의 혼합물에서 착물 대 용매 및 물의 비가 1:10 내지 1:25 (w/v)인 방법.

#### 청구항 18

제 13항에 있어서, 단계(b)의 혼합물이 염기를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 19

제 13항에 있어서, 단계(b)의 혼합물이 염을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 20

제 13항에 있어서, 단계(b)의 혼합물이 제 1항의 화합물의 시드 결정(seed crystal)을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 21

제 1항의 화합물의 결정형을 제조하는 방법으로서,

상기 방법이

(a) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올; 및 메탄올 및 에탄올로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키는 단계; 및

(b) 상기 용액으로부터 상기 결정형을 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 방법이

(a) 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올, 및 메탄올 및 에탄올로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키는 단계;

(b) 상기 용액에 물을 첨가하여 혼합물을 형성시키는 단계; 및

(c) 상기 혼합물로부터 상기 결정형을 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 23

제 21항에 있어서, 상기 용액에 물을 첨가하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 24

제 23항에 있어서, 단계(a)의 용매가 메탄올인 방법.

#### 청구항 25

제 24항에 있어서, 단계(a)의 혼합물에서 메탄올 대 물의 부피비가 1:1 내지 1:9인 방법.

#### 청구항 26

제 24항에 있어서, 단계(a)의 혼합물에서 메탄올 대 물의 부피비가 1:5인 방법.

#### 청구항 27

제 23항에 있어서, 단계(a)의 혼합물에서 착물 대 용매 및 물의 부피비가 1:1 내지 1:9인 방법.

#### 청구항 28

제 23항에 있어서, 용액이 제 1항의 화합물의 시드 결정을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 29

제 23항에 있어서, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올이 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올인 방법.

#### 청구항 30

제 29항에 있어서, 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올이

(a2) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 비스(L-프롤린) 착물, 에틸 아세테이트 및 물을 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키고;

(a3) 단계(a2)의 상기 용액으로부터 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 분리시킴으로써,

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 비스(L-프롤린)으로부터 제조되는 방법.

#### 청구항 31

제 1항의 화합물의 결정형을 포함하는, SGLT2 억제에 의해 영향을 받는 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 상기 질병 또는 질환이 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후

군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

피검체에서 SGLT2 억제에 의해 영향을 받는 질병 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 제 1항의 화합물의 결정형을 투여하는 것을 포함하며, 상기 질병 또는 질환이 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 피검체는 고양이인 방법.

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

#### 청구항 38

삭제

#### 청구항 39

삭제

#### 청구항 40

삭제

#### 청구항 41

삭제

#### 청구항 42

삭제

#### 청구항 43

삭제

#### 청구항 44

삭제

#### 청구항 45

삭제

### 발명의 설명



## 기술 분야

### 관련 출원에 대한 상호참조

본 출원은 2010년 6월 12일에 출원된 PCT/CN2010/073865를 우선권으로 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

## 배경 기술

### 발명의 배경

SGLT1(장점막(the intestinal brush border)에서 주로 발견됨) 및 SGLT2(신장 근위세뇨관(renal proximal tubule)에 편재되어 있음)을 포함하는 나트륨 의존성("활성") 글루코스 공동수송체(cotransporter)(SGLT)는 중요하게 평가되었다. 특히, SGLT2는 신장에 의한 대부분의 글루코스 재흡수를 담당하는 것으로 밝혀졌다. 이제 신장 SGLT의 억제제는 노에서 분비된 글루코스의 양을 증가시킴으로써 고혈당증(hyperglycemia)을 치료하는 유용한 방법인 것으로 간주된다(Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999). 이러한 치료 방법의 가능성은 SGLT2 유전자에서의 변이가 정상 혈청 글루코스 수준의 존재 하에, 그리고 일반적인 신장 이상 또는 그 밖의 질병의 부재 하에 노의 글루코스 분비에 의해 특징되는 분명한 양성 증후군인, 가족성 신성 당뇨(familial renal glucosuria)의 경우에 발생한다는 최근의 발견에 의해 추가로 지지된다(Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003). 따라서, SGLT, 특히 SGLT2를 억제하는 화합물은 항당뇨 약물로서 사용하기 위한 유망한 후보물질이다(Washburn WN, Expert Opin Ther Patents 19:1485-99, 2009에서 고찰됨). 또한, 암 세포가 이들 정상적인 글루코스 흡수와 비교하여 증가된 글루코스 흡수를 나타내기 때문에, SGLT 억제는 암 세포를 아사시켜 암을 치료하는 방법으로서 제안되었다. 예를 들어, 다수의 연구에서, SGLT2가 폐암의 전이성 병변(metastatic lesion) 내 글루코스 흡수에 있어서 어떠한 역할을 함을 시사한다(Ishikawa N, et al., Jpn J Cancer Res 92:874-9, 2001). 따라서, SGLT2 억제제는 또한 항암제로서 유용할 수 있다.

약제학적 활성 이외에, 성공적인 의약 개발을 위한 고려사항은 활성 물질 자체의 물성과 관련된 파라미터이다. 이들 파라미터 중 일부는 다양한 환경 조건 하에서의 활성 물질의 안정성, 약제 제형의 생산 동안의 활성 물질의 안정성, 및 최종 의약 조성물 중에서의 안정성이다. 요구되는 안정성을 제공하기 위해, 의약에 사용되는 약제학적으로 활성인 물질은 가능한 한 순수한 상태이어서, 다양한 환경 조건 하에서 장기간 저장시 그것의 안정성을 유도해야 한다.

고려되는 또 다른 인자는 특히 활성 물질이 낮은 투여량으로 주어져야 하는 경우에 제형 내 활성 성분의 균일한 분포이다. 균일한 분포를 보장하기 위해, 활성 물질의 입도는 적합한 수준으로, 예를 들어, 그라인딩(grinding)에 의해 적합한 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 그라인딩(또는 미분화(micronising))의 부작용으로서 약제학적 활성 성분의 분해는 피해야 한다. 이에 따라 공정 동안에 요구되는 어려운 조건에 있어서, 활성 물질은 그라인딩 공정을 통해 안정해야 한다. 또한, 활성 물질이 그라인딩 공정 동안에 안정하지 않을 경우, 특정된 양의 활성 물질을 지닌 균질한 약제 제형이 재현가능한 방식으로 달성되지 않을 수 있다.

요망하는 약제 제형을 제조하기 위한 그라인딩 공정과 관련된 또 다른 고려사항은 이러한 공정에 의한 에너지 도입 및 결정 표면 상의 응력이다. 이는 특정 상황에서는 다형 변화(polymorphous change), 비정질화(amorphization) 또는 결정 격자 내에서의 변화를 유발할 수 있다. 약제 제형의 약제학적 품위는 활성 물질이 항상 동일한 결정상 형태를 지닐 것을 요하기 때문에, 결정상 활성 물질의 안정성 및 특성 역시 이러한 관점으로부터 엄격한 요건의 대상이 된다.

약제학적 활성 물질에 대한 또 다른 고려사항은 제형에서의 안정성이며, 이는 나아가 특정 의약의 보다 긴 저장 수명(shelf life)을 야기한다. 이러한 경우, 저장 수명은 활성 물질이 열화되는 어떠한 위험성 없이 의약이 투여될 수 있는 기간의 길이이다. 그러므로, 다양한 저장 조건 하에서 상기 언급된 약제 조성물의 높은 의약 안정성은 환자 및 제조업자 둘 모두에게 추가의 이점이 된다.

또한, 잘 규정된 결정형의 이용가능성은 재결정화에 의한 약물 물질의 정제를 허용한다.

상기 기재된 요건 이외에, 일반적으로 약제 조성물의 물리적 및 화학적 안정성을 개선시킬 수 있는 약제 조성물의 고체상에 대한 어떠한 변화는 동일한 의약의 보다 덜 안정한 형태에 비해 상당한 이점을 제공함을 유념해야 한다.

[0011] 본 발명의 화합물은 2008년 8월 22일자 출원된 미국 공개 번호 제2009/0118201호, 미국 출원 번호 제12/545,400호, 및 PCT/US2009/054585(이제, W02010/022313)(두건 모두 2009년 8월 21일자 출원됨)의 방법에 따라 제조되었다. 본 발명의 목적은 상기 언급된 바와 같은 약제학적 활성 물질에 부여되는 중요한 요건에 부합하는 화합물의 안정한 결정형을 제공하는 것이다.

[0012] **발명의 개요**

[0013] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코스 공동수송체 2(SGLT2)에 대해 억제 효과를 지닌 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 제공한다. 또한, 본 발명은 약제 조성물, 화합물의 결정형을 제조하는 방법, 및 SGLT2 억제에 의해 영향을 받는 질병 및 질환을 치료하기 위해, 독립적으로 사용하거나, 다른 치료제와 함께 조합하여 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0014] 도 1은 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 X-선 분말 회절 패턴(XRPD) 스펙트럼을 제공한다.

도 2는 도 1의 XRPD 스펙트럼에 대한 XRPD 데이터 표를 제공한다.

도 3은 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 라만 스펙트럼(Raman spectra)을 제공한다.

도 4는 도 3의 라만 스펙트럼에 대한 라만 피크를 제공한다.

도 5는 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 열중량 분석(thermal gravimetric analysis)(TGA)을 제공한다.

도 6은 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 시차 주사 열량(differential scanning calorimetry)(DSC) 스펙트럼을 제공한다.

도 7은 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올에 대한 단위 셀 데이터 표를 제공한다.

도 8은 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 제조하기 위한 도식을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] **I. 정의**

[0016] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 질환 또는 이러한 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발생을 지연시키거나, 상기 질병 또는 질환 또는 이의 증상의 진행을 지체 또는 반전시키거나, 상기 질병 또는 질환 또는 이의 증상을 완화 또는 예방시키는 것을 지칭한다.

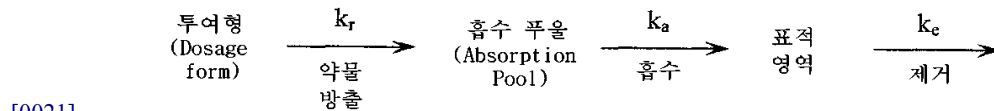
[0017] 본원에 사용된 용어 "투여하는"이란 피검체로의 경구 투여, 좌제로서 투여, 국소 접촉(topical contact), 정맥내, 복강내, 근내, 병변내, 비내 또는 피하 투여, 또는 서방형(slow-release) 장치, 예를 들어 미니-삼투 펌프(mini-osmotic pump)의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막(transmucosal)(예를 들어, 경구, 비강, 질, 직장 또는 경피) 경로를 포함하는 임의의 경로에 의해 이루어진다. 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 근내, 세동맥내(intra-arteriole), 피내, 피하, 복강내, 심실내 및 두개내 투여를 포함한다. 다른 전달 방식은 비제한적으로 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등을 사용하는 것을 포함한다.

[0018] 본원에 사용된 용어 "전구약물(prodrug)"은 투여 후에 특정한 화학적 또는 생리학적 작용을 통해 생체내에서 생물학적으로 활성인 화합물을 방출하는 전구체 화합물을 지칭한다(예를 들어, 전구약물은 생리적 pH에 도달시에 또는 효소 작용을 통해 생물학적으로 활성인 화합물로 전환됨). 전구약물 자체는 요망되는 생물학적 활성을 결여하거나 지닐 수 있다.

[0019] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 비제한적으로 시험관내 합성 또는 인시튜(in situ) 또는 생체내 생성을 포함하

는 임의의 수단에 의해 생성된 분자를 지칭한다.

[0020] "조절 방출", "지속 방출", "연장 방출" 및 "시한 방출(timed release)"은 상호교환적으로 약물의 방출이 즉시 적이지 않은 임의의 약물 함유 제형을 지칭하는 것으로 의도되는데, 즉, "조절 방출" 제형의 경우, 경구 투여는 흡수 풀(pool)내로의 약물의 즉시 방출을 초래하지 않는다. 상기 용어들은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에 정의된 "비즉시 방출(nonimmediate release)"과 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 논의되는 바와 같이, 즉시 및 비즉시 방출은 하기 도식을 참조로 하여 속도론적으로 정의될 수 있다:



[0022] "흡수 풀"이란 특정 흡수 부위에 투여되는 약물의 용액을 나타내고,  $k_r$ ,  $k_a$  및  $k_e$ 는 각각 (1) 제형으로부터의 약물의 방출, (2) 흡수 및 (3) 제거에 대한 1차 속도 상수이다. 즉시 방출 투여형의 경우, 약물 방출에 대한 속도 상수  $k_r$ 은 흡수 속도 상수  $k_a$  보다 훨씬 크다. 조절 방출 제형의 경우, 그 반대가 성립하는데, 즉,  $k_r \ll k_a$ 이며, 그 결과 투여형(dosage form)으로부터의 약물의 방출 속도는 표적 영역으로의 약물의 전달에서 속도 제한 단계가 된다.

[0023] "지속 방출" 및 "연장 방출"이란 용어는 연장된 시간, 예를 들어 12시간 또는 그 보다 긴 시간에 걸쳐 약물의 점진적인 방출을 제공하지만 바람직하게는 반드시 그런 것은 아니지만 연장된 시간에 걸쳐 약물의 실질적으로 일정한 혈중 수준을 초래하는 약물 제형을 지칭하도록 이들 용어의 통상적인 의미로 사용된다

[0024] 본원에 사용된 용어 "지연 방출"은 온전한 상태로 위를 통과하여 소장에서 용해되는 약제 제제를 지칭한다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 활성제의 투여 및 피검체에 의한 흡수를 보조하는 물질을 나타낸다. 본 발명에 유용한 약제학적 부형제는 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 향료, 및 색소를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 당업자들은 그 밖의 약제학적 부형제가 본 발명에 유용함을 인지할 것이다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "피검체"는 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하나, 이로 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 나타낸다. 특정 구체예에서, 피검체는 인간이다.

[0027] 본원에서 사용된 용어 "치료학적 유효량 또는 치료학적 유효 투여량" 또는 "치료학적 충분량 또는 치료학적 충분 투여량"은 치료 효과를 내는, 투여되는 투여량을 나타낸다. 정확한 투여량은 치료 목적에 따를 것이고, 공지된 기술을 사용하여 당업자들에게 확인될 수 있을 것이다(참조예: Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

## [0028] II. 결정형

[0029] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코스 공동수송체 SGLT, 바람직하게는 SGLT2에 대해 억제 효과를 지닌 화합물의 결정형을 제공한다. 그러므로, 본 발명의 결정상 화합물은 비제한적으로 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증(hyperglycemia), 당뇨 합병증(예를 들어, 망막병증, 신장병증 [예를 들어, 진행성 신장병], 신경병증, 궤양, 미세혈관병증(microangiopathy) 및 거대혈관병증(macroangiopathy), 및 당뇨병 족부 질병), 인슐린 내성, 대사 증후군(metabolic syndrome) (X 증후군), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 고혈압, 고요산혈증(hyperuricemia), 비만, 부종(edema), 이상지질혈증(dyslipidemia), 만성 심부전, 죽상경화증 및 관련 질병을 포함하는 질병 및 질환, 특히 대사 장애의 예방 및 치료를 위해 적합하다.

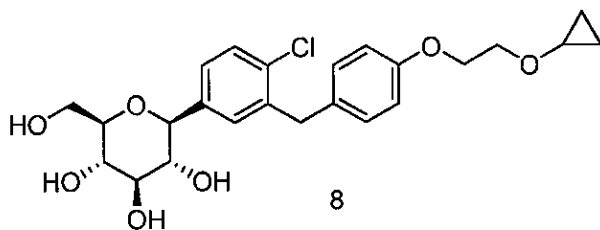
[0030] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 결정형의 약제 조성물 및 전구약물을 제공한다.

[0031] 본 발명은 추가로 본 발명의 결정상 화합물을 제조하기 위한 합성 공정을 제공한다.

[0032] 본 발명은 또한 SGLT 억제에 의해 영향받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위해, 독립적으로 또는 다른 치료제와 조합하여 본 발명에 따른 화합물의 결정형을 사용하는 방법을 제공한다.

[0033] 본 발명은 또한 SGLT 억제에 의해 영향받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위해, 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0034] 일 양태에서, 본 발명은 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 제공한다. 화학 구조는 하기에 제시된다:



[0035]

[0036] 본 발명의 결정상 화합물은 X-선 분말 회절(XRPD), 라만 스펙트럼(Raman spectra), 시차 주사 열량 (DSC) 흡열, 분해 온도를 보여주는 열중량 분석(TGA), 및 결정 구조의 단위 셀에 의해 특징될 수 있다.

[0037] 몇몇 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 도 1의 XRPD에 따른 XRPD, 및 실질적으로 도 2에 따른 피크에 의해 특징되는 화합물의 결정형을 제공한다. 본 발명의 결정상 화합물은 실질적으로 도 2에 따른 피크의 어떠한 조합을 지닐 수 있다. 또한, 도 2에 열거된 각각의 피크는  $\pm 0.2$  도  $2\theta$ , 바람직하게는  $\pm 0.1$  도  $2\theta$ 의 오차 범위를 가질 수 있다.

[0038] 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 5.4, 11.2, 11.3, 11.9, 12.9, 15.5, 16.3, 17.8, 19.1, 20.0, 20.6, 20.7, 21.2, 22.8, 23.0, 23.4, 23.6, 23.9, 24.7, 25.4, 25.8, 27.8 및 28.2 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}\alpha_1$  방사선을 사용하여 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 5.4, 11.2, 11.3, 11.9, 12.9, 15.5, 16.3, 17.8, 19.1, 20.0, 20.6, 20.7, 21.2, 22.8, 23.0, 23.4, 23.6, 23.9, 24.7, 25.4, 25.8, 27.8 및 28.2 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상 또는 다섯 이상의 피크를 포함하는 XRPD에 의해 특징된다. 몇몇 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 12.9, 19.1 및 20.7 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD에 의해 특징된다. 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 11.2, 12.9, 15.5, 17.8, 19.1, 20.0 및 20.7 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD에 의해 특징된다. 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 5.4, 11.2, 11.9, 12.9, 15.5, 16.3, 17.8, 및 19.1 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD에 의해 특징된다. 또 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 5.4, 11.2, 11.9, 및 12.9 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD에 의해 특징된다. 또 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 11.2 및 12.9 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 XRPD에 의해 특징된다. 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 실질적으로 도 2에 따른 XRPD 피크에 의해 특징된다.

[0039] 본 발명의 결정상 화합물은 실질적으로 도 3에 따른 라만 스펙트럼 및 실질적으로 도 4에 따른 피크에 의해 특징된다. 몇몇 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 약 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 및  $3063\text{ cm}^{-1}$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징된다. 또 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상, 또는 다섯 이상의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징된다. 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 약 353, 688 및  $825\text{ cm}^{-1}$ 에서 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징된다. 몇몇 다른 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 실질적으로 도 4에 따른 라만 피크에 의해 특징된다.

[0040] 본 발명의 결정상 화합물은 또한 시차 주사 열량(DSC) 흡열에 의해 특징된다. 몇몇 구체예에서, 본 화합물의 결정형은 약  $136^\circ\text{C}$ 에서 DSC 흡열에 의해 특징된다.

[0041] 본 발명의 결정상 화합물은 또한 실질적으로 도 7에 따른 단위 셀 데이터에 의해 특징된다. 열중량 분석(TGA) 또한 본 발명의 결정상 화합물을 특징화하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 대표적인 TGA은, 실질적으로  $200^\circ\text{C}$  초과에서 결정상 화합물의 열안정성을 입증하는, 도 5에 도시된 것에 따른다.

[0042] 몇몇 구체예에서, 결정상 화합물은 하기 중 하나 이상에 의해 특징된다: 상기 기술된 바와 같은 하나 이상의 XRPD 피크, 상기 기술된 바와 같은 하나 이상의 라만 피크, 상기 기술된 바와 같은 DSC 흡열, 상기 기술된 바와 같은 열안정성과 관련한 TGA 데이터, 및 상기 기술된 바와 같은, 그리고 도 7에서의 단위 셀 데이터. 다른



구체예에서, 결정상 화합물은 하기 중 둘 이상에 의해 특징된다: 상기 기술된 바와 같은 하나 이상의 XRPD 피크, 상기 기술된 바와 같은 하나 이상의 라만 피크, 상기 기술된 바와 같은 DSC 흡열, 상기 기술된 바와 같은 열안정성과 관련한 TGA 데이터, 및 상기에 기술된 바와 같은, 그리고 도 7에서의 단위 셀 데이터. 예를 들어, 결정상 화합물은 하나 이상의 XRPD 피크 및 하나 이상의 라만 피크, 또는 하나 이상의 XRPD 피크 및 DSC 흡열, 또는 하나 이상의 라만 피크 및 DSC 흡열, 또는 하나 이상의 XRPD 피크 및 단위 셀 데이터, 또는 하나 이상의 라만 피크 및 단위 셀 데이터 등에 의해 특징될 수 있다.

[0043] 몇몇 구체예에서, 본 발명의 결정상 화합물은 5.4, 11.2, 11.3, 11.9, 12.9, 15.5, 16.3, 17.8, 19.1, 20.0, 20.6, 20.7, 21.2, 22.8, 23.0, 23.4, 23.6, 23.9, 24.7, 25.4, 25.8, 27.8 및 28.2 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴 및 약 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 및  $3063\text{ cm}^{-1}$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어진다. 다른 구체예에서, 본 발명의 결정상 화합물은 11.2, 12.9, 15.5, 17.8, 19.1, 20.0, 20.6, 20.7, 21.2 및 22.8 및 28.2 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 약 353, 688, 및  $825\text{ cm}^{-1}$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어진다. 몇몇 다른 구체예에서, 본 발명의 결정상 화합물은 11.2 및 12.9 도  $2\theta$  ( $\pm 0.1$  도  $2\theta$ )에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 약 353, 688, 및  $825\text{ cm}^{-1}$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼에 의해 특징되며, 상기 XRPD는  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  방사선을 사용하여 이루어진다.

[0044] 다른 구체예에서, 본 발명은 화합물 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 결정형으로 제공한다.

[0045] 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 특정 원자 질량 또는 질량수를 지닌 하나 이상의 원자에 의해 대체된, 동위 원소 표지된 형태의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 포함한다. 본 발명의 화합물내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예들은 비제한적으로 수소, 탄소, 질소, 산소, 플루오르, 황 및 염소의 동위원소 (예를 들어,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$  및  $^{36}\text{Cl}$ )를 포함한다. 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물, 뿐만 아니라 동위원소 표지된 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 전구약물은 본 발명의 범위 내에 있는 것이다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 이러한 화합물 및 이의 전구약물과 대사물의 조직 분포를 검정하는 데에 유용한데, 이러한 검정을 위해 바람직한 동위원소는  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 를 포함한다. 또한, 특정한 경우, 중수소 ( $^2\text{H}$ )와 같은 보다 무거운 동위원소에 의한 치환은 증가된 대사 안정성을 제공할 수 있으며, 이는 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은 치료적 이점을 제공한다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 및 이의 전구약물은 동위원소로 표지되지 않은 시약 대신 동위원소로 표지된 시약을 사용함으로써 본원에 기재된 방법에 따라 일반적으로 제조될 수 있다.

### [0046] III. 결정형을 제조하는 방법

[0047] 본 발명의 결정형은 도 8에 개략적으로 기술된 바와 같이 여러 방법에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들어, 결정상 화합물 8은 L-프롤린 착물 7로부터 직접 제조될 수 있다. 대안적으로 L-프롤린 착물 7의 L-프롤린이 분리되어 비정질 화합물 8을 얻을 수 있으며, 이는 이후 결정상 화합물 8로 결정화된다. 결정상 화합물 8은 또한 미정제 화합물 6으로부터, 비정질 화합물 8을 먼저 분리한 후, 이를 결정화시켜 결정상 화합물 8을 형성시킴으로써 직접 제조되거나, 미정제 화합물 6으로부터 직접 제조될 수 있다.

[0048] 결정상 화합물 8을 제조하는 또 다른 방법은 당업자들에게 공지되어 있다. 또한, 각각의 결정화 공정은 추가의 불순물을 제거하기 위해 반복될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 하나 초과와 다양한 결정화 공정이 본 발명의 결정상 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0049] 몇몇 구체예에서, 결정상 화합물 8은 실시예에서 기술되는 바와 같이, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 비스 L-프롤린 공결정(co-crystal)으로부터 제조될 수 있다. 요약하면, 공결정 출발 물질이 적합한 용매(예를 들어, 메탄올 또는 에탄올) 중에 흡수되어 용액을 얻고, 침전화 용매(예를 들어, 물)가 첨가되어 요망하는 화합물의 결정화가 달성된다.

- [0050] 따라서, 본 발명은 추가로 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 제조하는 방법으로서, (a) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 비스(L-프롤린) 착물 및 적합한 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키고; (b) 상기 용액에 침전화 용매를 첨가하여 혼합물을 제공하고; (c) 단계(b)의 혼합물로부터 결정형을 분리시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0051] 몇몇 구체예에서, 본 발명은 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 제조하는 방법으로서, (a) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 및 적합한 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키고; (b) 상기 용액에 침전화 용매를 첨가하여 혼합물을 제공하고; (c) 단계(b)의 혼합물로부터 결정형을 분리시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0052] 다른 구체예에서, 본 발명은 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 제조하는 방법으로서, (a) 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 및 적합한 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키고; (b) 상기 용액에 침전화 용매를 첨가하여 혼합물을 제공하고; (c) 단계(b)의 혼합물로부터 결정형을 분리시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0053] 상기 방법의 단계(a)에서, 용매는 용액을 형성시키기에 적합한 어떠한 용매일 수 있으며, 용매는 단계(b)에서 사용되는 침전화 용매와 혼화성(miscible)이다. 전형적으로, 단계(a)에서의 용매는 극성 용매인데, 몇몇 구체예에서는 양성자성 용매(protic solvent)이다. 적합한 용매는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알코올, 에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG400, 알카노에이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 프로필 아세테이트, 및 부틸 아세테이트, 아세토니트릴, 알카논, 예컨대, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 프로필 케톤, 및 이들 용매의 둘 이상의 혼합물을 포함한다. 더욱 바람직한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아세톤, 및 이들 용매 중 둘 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직한 것은 메탄올 및 에탄올이다. 일 선택된 구체예에서, 단계(a)에서 사용된 용매는 메탄올이다.
- [0054] 상기 방법의 단계(a)는 일반적으로 약 0℃ 내지 용매의 환류 온도(예를 들어, 메탄올에 대해 65℃)의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직한 온도 범위는 약 35℃ 내지 100℃, 더욱 더 바람직하게는 약 45℃ 내지 80℃이다. 용액이 얻어지면, 침전화 용매가 첨가된다. 침전화 용매는 생성물이 초기 용액 용매보다 훨씬 덜 용해되는 용매이다. 적합한 침전화 용매는 물, 에테르, 사이클릭 에테르, 알칸, 사이클로알칸, 페닐 및 이들의 혼합물, 특히 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-지방족 에테르, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-알칸, C<sub>6</sub>-C<sup>8</sup>-사이클로알칸, 페닐, 예컨대 벤젠, 톨루엔 및 자일렌, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 침전화 용매는 디이소프로필에테르, 3차-부틸메틸에테르 (TBME), 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산, 헥산, 헵탄, 옥탄, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일 선택된 구체예에서, 침전화 용매는 물이다.
- [0055] 용매와 출발 물질의 정확한 비는 본 발명에서 덜 중요하지만, 최적화된 비는 보다 높은 수율 및 보다 균일한 결정화된 생성물을 생성시킬 수 있다. 상기 방법에서 용매의 비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 및 약 1:8를 포함하는, 약 1:1 내지 약 1:9의 어떠한 적합한 비일 수 있다. 용매 비의 범위는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:9, 더욱 바람직하게는 약 1:2 내지 약 1:7, 더욱 더 바람직하게는 약 1:2 내지 약 1:5이다. 일 군의 구체예에서, 메탄올이 용매로 사용되고, 물이 침전화 용매로 사용되는 경우, 단계(b)의 혼합물 중 메탄올 대 물의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:9, 더욱 바람직하게는 약 1:5이다.
- [0056] 착물 대 용매, 예컨대 메탄올 및 물 혼합물의 비는 결정화를 촉진하는 어떠한 적합한 비일 수 있다. 예를 들어, 착물 대 용매 비는 약 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40 및 약 1:45 (w/v)를 포함하는, 약 1:5 (중량/부피, 또는 w/v) 내지 약 1:50 (w/v)일 수 있다. 착물 대 용매 비는 바람직하게는 약 1:10 내지 약 1:25 (w/v), 더욱 바람직하게는 약 1:10 내지 약 1:15 (w/v)이다. 또 다른 군의 구체예에서, 단계(b)의 혼합물 중 착물 대 용매 및 침전화 용매의 비는 약 1:10 내지 약 1:25 (w/v)이다. 다른 구체예에서, 단계(b)의 혼합물 중 착물 대 메탄올 및 물의 비는 약 1:10 내지 약 1:25 (w/v)이다. 몇몇 다른 구체예에서, 단계(b)의 혼합물 중 착물 대 메탄올 및 물의 비는 약 1:2:7 (w/v/v) 내지 약 1:3:10 (w/v/v), 바람직하게는 약 1:2:10 (w/v/v)이다.
- [0057] 결정상 화합물 8을 결정화시키기 위한 혼합물은 또한 여러 그 밖의 성분들, 예컨대 산, 염기 및 염을 함유할 수

있다. 본 발명에 유용한 산은 아세트산, 포름산, 염산, 황산 및 그 밖의 약산 및 강산을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 유용한 염기는 암모니아, 수산화나트륨 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 유용한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 탄산칼륨 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 구체예에서, 상기 방법에서 단계(b)의 혼합물은 수산화나트륨을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법에서 단계(b)의 혼합물은 염화나트륨을 포함한다.

[0058] 침전화 용매의 첨가 후, 혼합물은 일반적으로 생성물의 완전한 결정 형성이 일어나기에 충분한 시간 동안 실온으로 유지되거나, 냉각된다. 단계(b)에서 혼합물의 온도는 바람직하게는 단계(a)에서와 대략 동일하거나 보다 낮다. 저장 동안 생성물을 함유하는 용액의 온도는 바람직하게는 -10℃ 내지 25℃ 범위에서의 온도, 심지어 보다 낮은 온도, 더욱 더 바람직하게는 -5℃ 내지 15℃ 범위에서의 온도로 낮아진다. 단계(b)는 교반과 함께 또는 교반 없이 수행될 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 단계(b)에 대한 조건은 얻어지는 결정의 크기, 모양 및 품질에 영향을 미칠 수 있다.

[0059] 결정화는 당해 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 예컨대 유리 막대를 지닌 바늘 용기의 접촉면을 스크래칭하거나 문지르는 것과 같은 기계적 수단에 의해 유도될 수 있다. 임의로, 포화되거나, 과포화된 용액이 시드 결정으로 접종될 수 있다. 결정상 화합물 8을 결정화하기 위한 화합물은 또한 결정상 화합물 8의 시드 결정을 함유할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 방법에서 용액 또는 혼합물은 본 발명의 결정상 화합물의 시드 결정을 포함한다.

[0060] 요망하는 결정형의 분리는 결정으로부터 용매 및 침전화 용매를 제거함으로써 달성될 수 있다. 일반적으로, 이는 예를 들어, 여과, 흡입 여과, 디칸테이션(decantation), 또는 원심분리와 같은 공지된 방법에 의해 수행된다. 또한, 분리는 예를 들어, 진공 적용과 같은 당업자들에게 공지된 방법, 및/또는 20℃ 초과, 바람직하게는 80℃ 미만, 더욱 더 바람직하게는 50℃ 미만의 온도 범위에서 가열함으로써 결정형으로부터 어떠한 과량의 용매(들)를 제거함으로써 달성될 수 있다.

[0061] 다른 구체예에서, 본 발명은 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 제조하는 방법으로서, (a) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 및 적합한 용매를 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키고, (b) 용액으로부터 결정형을 분리시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 또한 침전화 용매를 상기 용액에 첨가하는 것을 포함한다. 상기 방법의 단계(a)에서, 용매는 용액을 형성시키기에 적합한 어떠한 용매일 수 있다. 적합한 용매는 알카노에이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 프로필 아세테이트, 및 부틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 에틸 에테르, 메틸 3차-부틸 에테르 및 둘 이상의 이들 용매의 혼합물을 포함한다. 더욱 바람직한 용매는 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 메틸 3차-부틸 에테르 및 둘 이상의 이들 용매의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가로 바람직한 용매는 에틸 아세테이트 및 메틸 3차-부틸 에테르이다. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올은 비정질, 결정상 또는 이들의 조합을 포함하는 어떠한 적합한 형태를 가질 수 있다. 또한, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올은 정제되거나 비정제된 것과 같은 어떠한 적합한 수준의 순도를 가질 수 있다.

[0062] 몇몇 구체예에서, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올은 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올이다. 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올인, 비정질 화합물 8은 당해 공지된 여러 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 비정질 화합물 8은 공지된 분리 방법을 사용하여 미정제 혼합물 6으로부터 분리될 수 있다. 대안적으로 비정질 화합물 8은 당해 공지된 방법을 사용하여 L-프롤린을 분리시킴으로써 착물 7로부터 제조될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올은 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 비스(L-프롤린) 착물 및 적합한 용매 혼합물을 혼합하면서 배합하여 용액을 형성시키고, 비정질 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 상기 용액으로부터 분리시킴으로써 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 비스(L-프롤린)로부터 제조될 수 있다. 적합한 용매 및 용매 혼합물은 상기에서 기재되

어 있다.

#### [0063] IV. 약제 조성물

[0064] 본 발명은 추가로 약제학적으로 허용되는 부형제 중에 유효량의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0065] 본 발명에서 제시된 결정형은 치료적 투여를 위해 다양한 제형내로 혼입될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명의 결정형은 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 희석제로 제형화시킴으로써 함께 또는 개별적으로 약제 조성물로 제형화될 수 있고, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제, 예를 들어 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 당의정, 젤, 슬러리(slurry), 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸로 제형화될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 결정형의 투여는 경구, 협측(buccal), 비경구, 정맥내, 피내 (예를 들어, 피하, 근내), 경피 투여 등을 포함하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 결정형은 전신적 방식이 아닌 국소적 방식으로 투여될 수 있는데, 예를 들어 데포(depot) 또는 지속 방출형(sustained release) 제형으로 투여된다.

[0066] 본 발명에 사용되는 적절한 제형은 본원에 참조로 포함되어 있는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에서 발견된다. 본원에 기재된 약제 조성물은 당업자에게 공지된 방식으로 제조될 수 있는데, 즉, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조(dragee-making), 현탁분리(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 엔트랩핑(entrapping) 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 하기 방법 및 부형제는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0067] 한 가지 바람직한 구체예에서, 본 발명의 결정형은 예를 들어 치료제를 함유하는 고형의 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스 중의 지속 방출형, 조절 방출형, 연장 방출형, 시한 방출형 또는 지연 방출형 제형으로 전달하기 위해 제조된다. 다양한 유형의 지속 방출 물질이 확립되었고, 당업자에게 널리 알려져 있다. 현재의 연장 방출형 제형은 필름 코팅된 정제, 다중미립자(multiparticulate) 또는 펠릿 시스템, 친수성 또는 친지성 물질을 사용하는 매트릭스 기술 및 기공(pore) 형성 부형제가 함유된 왁스 기반 정제를 포함한다 (참조: Huang, *et al. DrugDev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003); Pearnchob, *et al. DrugDev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003); Maggi, *et al. Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003); Khanvilkar, *et al. DrugDev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); 및 Schmidt, *et al., Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). 지속 방출형 전달 시스템은 이의 설계에 따라 수 시간 또는 수 일에 걸쳐, 예를 들어 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간 또는 그 보다 긴 시간에 걸쳐 화합물을 방출할 수 있다. 일반적으로, 지속 방출형 제형은 천연 또는 합성 중합체, 예를 들어 고분자 비닐 피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈 (PVP); 카르복시비닐 친수성 중합체; 소수성 및/또는 친수성 하이드로콜로이드, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스; 및 카르복시폴리메틸렌을 사용하여 제조될 수 있다.

[0068] 또한, 지속 방출형 또는 연장 방출형 제형은 천연 성분, 예를 들어 이산화티탄, 이산화규소, 산화아연 및 점토를 포함하는 미네랄을 사용하여 제조될 수 있다 (참조: 본원에 참조로 포함되어 있는 미국 특허 6,638,521). 본 발명의 화합물을 전달하는 데에 사용될 수 있는 예시적인 연장 방출형 제형은 미국 특허 번호 6,635,680; 6,624,200; 6,613,361; 6,613,358; 6,596,308; 6,589,563; 6,562,375; 6,548,084; 6,541,020; 6,537,579; 6,528,080 및 6,524,621에 기재되어 있는 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다. 특히 관심을 끄는 조절 방출형 제형은 미국 특허 번호 6,607,751; 6,599,529; 6,569,463; 6,565,883; 6,482,440; 6,403,597; 6,319,919; 6,150,354; 6,080,736; 5,672,356; 5,472,704; 5,445,829; 5,312,817 및 5,296,483에 기재되어 있는 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다. 당업자는 다른 적용가능한 지속 방출형 제형을 용이하게 인식할 것이다.

[0069] 경구 투여되는 경우, 본 발명의 결정형은 당 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 부형제와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 부형제는 화합물이 치료하고자 하는 환자에 의해 구강 섭취되도록 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 에멀전, 친지성 및 친수성 현탁액, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다. 경구적 사용을 위한 약제 제제는, 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로, 생성된 혼합물을 분쇄시키고, 요망되는 경우 적절한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어(core)를 생성시킴으로써 수득될 수 있다. 적절한 부형제는 특히 충전제, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제조물, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라카칸트, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 요망되는 경우, 붕해제가 첨가될 수 있는데, 예컨대 가교된 폴리비닐 피롤리



돈, 한천(agar), 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산나트륨이 있다.

- [0070] 경구적으로 사용될 수 있는 약제 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 활택제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 화합물은 적절한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 그러한 투여에 적합한 용량으로 존재해야 한다.
- [0071] 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 그러한 당 용액은 검 아라빅(gum arabic), 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유하거나 비함유할 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 투여량의 상이한 배합을 특정화하기 위해 염료 또는 색소가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0072] 본원에서 기술된 결정형은 주사, 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구적 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사의 경우, 화합물은, 이러한 화합물을, 요망되는 경우 가용화제, 등장화제, 현탁제, 에멀전화제, 안정화제 및 방부제와 함께, 수성 또는 비수성 용매, 예를 들어 식물성 오일 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족 산 글리세리드, 고급 지방족 산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 중에 용해시키거나, 현탁시키거나 에멀전화시킴으로써 제제로 제형화될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 결정형은 수용액 중에서, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충액, 예를 들어 헵스 용액(Hanks's solution), 링거 용액 또는 생리식염수 완충액 중에서 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투여형, 예를 들어 앰풀(ampule) 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클(vehicle) 중에서 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화용 작용제(formulatory agent)를 함유할 수 있다.
- [0073] 비경구 투여용 약제 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액이 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올레레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적절한 안정화제 또는 작용제를 또한 함유할 수 있다. 또한, 활성 성분은 사용 전에 적절한 비히클, 예를 들어 발열원 비함유 멸균수에 의해 구성되도록 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0074] 또한, 전신 투여는 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과하려는 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 국소 투여의 경우, 작용제들이 연고, 크림, 살브(salve), 분말 및 겔로 제형화된다. 한 가지 구체예에서, 경피 전달제는 DMSO일 수 있다. 경피 전달 시스템은 예를 들어 패치를 포함할 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과하려는 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 당 분야에 일반적으로 공지되어 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 예시적인 경피 전달 제형은 미국 특허 번호 6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717 및 6,310,177에 기재된 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다.
- [0075] 협측 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.
- [0076] 앞서 기재된 제형들에 더하여, 본 발명의 결정형은 데포 제제로서 또한 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용성 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근내)에 의해 또는 근내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적절한 고분자 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환수지, 또는 난용성(sparingly soluble) 유도체, 예를 들어 난용성 염을 사용하여 제형화될 수 있다.
- [0077] 약제 조성물은 적절한 고체 또는 겔상(gel phase) 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 비제한적으로 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체를 포함한다.
- [0078] 본 발명에서 사용하기에 적절한 약제 조성물은 활성 성분이 치료적 유효량으로 함유되어 있는 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 결정형을 병용 파트너(combination partner)로서의 유효량의 다른 치료제와의 혼합물로 포함하는 약제 조성물을 고려하는데, 상기 다른 치료제는 특히 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하는 데에 사용되는 것들, 예를 들어 항당뇨병제, 지질저하/지질조절(lipid-

lowering/lipid-modulating) 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제 (antihyperuricemic agent), 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 장애를 치료하기 위한 약물이다. 유효량의 화합물 및/또는 병용 파트너는 물론 치료하려는 피검체, 고통의 중증도 및 투여 방식에 좌우될 것이다. 유효량을 결정하는 것은 특히 본원에 제공된 상세한 설명에 비추어 볼 때 당업자의 능력에 충분히 속하는 사항이다. 일반적으로, 화합물의 유효량은 낮은 투여량 또는 소량을 먼저 투여한 후 치료되는 피검체에서 독성 부작용을 최소로 나타내거나 나타내지 않으며 요망되는 치료 효과가 관찰될 때까지 점증적으로 증가시킴으로써 결정된다. 본 발명의 투여를 위한 적절한 투여량 및 투여 계획을 결정하는 적용가능한 방법은 예를 들어 문헌 [Goodman and Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006)] 및 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 둘 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0079] **V. 사용 방법**

[0080] 본 발명은 또한 질병의 예방 및 치료를 위해 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 사용하는 방법을 제공한다. 한 가지 구체예에서, 본 발명은 SGLT2에 의해 영향받는 질병 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 피검체에게 유효량의 본 발명의 화합물의 결정형을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. SGLT2에 의해 영향받는 질병은, 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증 (예를 들어, 망막병증, 신장병증, 신경병증, 궤양, 미세혈관병증 및 거대혈관병증, 통풍(gout) 및 당뇨성 족부 질병), 인슐린 내성, 대사 증후군 (X 증후군), 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증, 암 및 관련 질병을 포함하나, 이로 제한되지 않으며, 상기 방법은 유효량의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 이를 필요로 하는 피검체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증, 암 및 관련 질병을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위해 결정상 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 및 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0081] 다른 구체예에서, 본 발명은 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물의 결정형을 포함하는 치료 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 당뇨병은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 및 당뇨 합병증을 포함하나, 이로 제한되는 것은 어떠한 적합한 형태의 당뇨병일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 당뇨병은 1형 당뇨병이다. 몇몇 다른 구체예에서, 당뇨병은 2형 당뇨병이다.

[0082] 본 발명은 또한 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형을 다른 치료제와 병용하여 사용하는 것을 고려하는데, 상기 다른 치료제는 특히 상기 언급된 질병 및 질환을 치료하기 위해 사용되는 것들, 예를 들어 항당뇨병제, 지질저하/지질조절 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제, 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 장애를 치료하기 위한 약물이다. 당업자는 하기 논의된 다른 치료제가 다수의 치료 용도를 지닐 수 있고, 하나의 특정 범주내의 약물의 목록이 본 발명의 화합물과의 병용 요법에서의 이의 유용성을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다는 것을 인식할 것이다.

[0083] 본 발명의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형과 병용하여 사용하기에 적합한 항당뇨병제의 예는 인슐린 및 인슐린 미메틱(mimetic), 설폰닐우레아 (예를 들어, 아세트헥사미드(acetohexamide), 카르부타미드(carbutamide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리벤클라미드(glibenclamide), 글리보르누리드(glibornuride), 글리클라지드(gliclazide), 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글리퀴돈(gliquidone), 글리소세피드(glisoxepide), 글리부리드(glyburide), 글리클로피라미드(glyclopamide), 톨라자미드(tolazamide), 톨시클라미드(tolcyclamide), 톨부타미드(tolbutamide) 등), 인슐린 분비 향상제 (예를 들어, JTT -608, 글리부졸(glybuzole) 등), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin), 펜포르민(phenformin) 등), 설폰닐우레아/비구아니드 배합물 (예를 들어, 글리부리드/메트포르민 등), 메글리티니드(meglitinide) (예를 들어, 레파글리니드(repaglinide), 나테글리니드(nateglinide), 미티글리니드(mitiglinide) 등), 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로지글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 이사글리타존(isaglitazone),

네토글리타존(netoglitzone), 리보글리타존(rivoglitzone), 발라글리타존(balaglitzone), 다르글리타존(darglitzone), CLX-0921 등), 티아졸리딘디온/비구아니드 배합물 (예를 들어, 피오글리타존/메트포르민 등), 옥사디아졸리딘디온 (예를 들어, YM440 등), 피옥시좀 증식인자 활성화 수용체(PPAR)-감마 효능제 (예를 들어, 파르글리타자르(farglitzar), 메타글리다센(metaglidase), MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 등), PPAR-알파/감마 2중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르(muraglitzar), 나베글리타자르(naveglitzar), 테사글리타자르(tesaglitzar), 펠리글리타자르(peliglitzar), JTT-501, GW-409544, GW-501516 등), PPAR-알파/감마/텔타 다중 효능제(pan agonist) (예를 들어, PLX204, 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline) 625019, 글락소스미스클라인 677954 등), 레티노이드(retinoid)-x 수용체 효능제 (예를 들어, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, 벡사로텐(bexarotene) 등), 알파-글루코시다아제 억제제 (예를 들어, 아카르보오스(acarbose), 미글리톨(miglitol) 등), 인슐린 수용체 티로신 키나아제의 자극제 (예를 들어, TER-17411, L-783281, KRX-613 등), 트리펩티딜 펩티다아제 II 억제제 (예를 들어, UCL-1397 등), 디펩티딜 펩티다아제 IV 억제제 (예를 들어, 시타글립틴(sitagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 데나글립틴(denagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, 미국 특허 번호 6,869,947; 6,727,261; 6,710,040; 6,432,969; 6,172,081; 6,011,155에 기재된 화합물 등), 글루코키나아제 활성제(예컨대, ARRY-403, 피라글리아틴(piragliatin(R04389620), R00281675, MK-0941, TTP355, GKA50, GAK60, GKM-001, PSN010, PSN-GK1, 문헌(Sarabu, R., et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, Vol. 21, No. 1, 2011, pp. 13-33)에 기재된 화합물 등), 단백질 티로신 포스포타아제-1B 억제제 (예를 들어, KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, 문헌 [Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249]에 기재된 화합물 등), 글리코겐 포스포릴라아제 억제제 (예를 들어, NN-4201, CP-368296 등), 글루코스-6-포스포타아제 억제제, 프룩토오스 1,6-비스포스포타아제 억제제 (예를 들어, CS-917, MB05032 등), 피루베이트 데하이드로게나아제 억제제 (예를 들어, AZD-7545 등), 이미다졸린 유도체 (예를 들어, BL11282 등), 간 당신생 억제제(hepatic gluconeogenesis inhibitor) (예를 들어, FR-225659 등), D-키로이노시톨(D-chiroinositol), 글리코겐 합성효소 키나아제-3 억제제 (예를 들어, 문헌 [Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249]에 기재된 화합물 등), 11-베타-하이드록시스테로이드 탈수소효소 타입 1 억제제(예컨대, 카르벤옥솔론(carbenoxolone), INCB13739 등), 글루카곤 수용체 길항제 (예를 들어, BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 등), 글루카곤-유사(glucagon-like) 펩티드-1 (GLP-1), GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, 엑센타티드(exenatide), 리라글루티드(liraglutide), CJC-1131, AVE-0100, AZM-134, LY-315902, 글락소스미스클라인 716155 등), 아밀린(amylin), 아밀린 유사체 및 효능제 (예를 들어, 프라밀린티드(pramlintide) 등), 지방산 결합 단백질 (aP2) 억제제 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,984,645; 6,919,323; 6,670,380; 6,649,622; 6,548,529 등에 기재된 화합물 등), 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 (예를 들어, 솔라베그론(solabegron), CL-316243, L-771047, FR-149175 등), 및 다른 인슐린 감수성 향상제 (예를 들어, 레글릭산(reglixane), ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 등)를 포함한다.

[0084]

본 발명의 결정상 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물의 예는 알도오스 환원효소 억제제 (예를 들어, 에팔레스타트(epalrestat), 이미레스타트(imirestat), 톨레스타트(tolrestat), 미날레스타트(minalrestat), 포날레스타트(ponalrestat), 조폴레스타트(zopolrestat), 피다레스타트(fidarestat), 아스코르빌 가몰레네이트(ascorbyl gamolenate), ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, 리사레스타트(risarestat), 제나레스타트(zenarestat), 메토소르비닐(methosorbinil), AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, 린돌레스타트(lindolrestat), 소르비닐(sorbinil) 등), 후기 당화합 최종생성물(advanced glycation end-product, AGE) 형성의 억제제 (예를 들어, 피리독사민(pyridoxamine), OPB-9195, ALT-946, ALT-711, 피마게딘(pimagedine) 등), AGE 차단물질(breaker) (예를 들어, ALT-711 등), 솔로덱시드(sulodexide), 5-하이드록시-1-메틸히단토인, 인슐린-유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 표피 성장 인자, 신경 성장 인자, 우리딘, 단백질 키나아제 C 억제제 (예를 들어, 루복시스타우린(ruboxistaurin), 미도스타우린(midostaurin) 등), 나트륨 채널 길항제 (예를 들어, 멕실레틴(mexiletine), 옥스카르바제핀(oxcarbazepine) 등), 핵 인자-카파B (NF-kappaB) 억제제 (예를 들어, 텍스리포탐(dexlipotam) 등), 지질 피옥시다아제 억제제 (예를 들어, 티릴라자드 메실레이트(tirilazad mesylate) 등), N-아세틸화-알파-결합-산-디펩티다아제(N-acetylated-alpha-linked-acid-dipeptidase) 억제제 (예를 들어, GPI-5232, GPI-5693 등), 및 카르니틴(carnitine) 유도체 (예를 들어, 카르니틴, 레바세카민(levacecamine), 레보카르니틴(levocarnitine), ST-261 등)을 포함한다.



- [0085] 본 발명의 결정상 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항고요산혈증제의 예는 요산 합성 억제제 (예를 들어, 알로푸리놀(allopurinol), 옥시푸리놀(oxypurinol) 등), 요산배설촉진제(uricosuric agent) (예를 들어, 프로베네시드(probenecid), 설파피라존(sulfinpyrazone), 벤즈브로마론(benzbromarone) 등) 및 뇨 알칼리화제(urinary alkalinizer) (예를 들어, 탄산수소나트륨, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨 등)를 포함한다.
- [0086] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 지질저하/지질조절 약물은 하이드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 억제제 (예를 들어, 아시테메이트(acitemate), 아토르바스타틴(atorvastatin), 베르바스타틴(bervastatin), 카르바스타틴(carvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 콜레스톨론(colestolone), 크릴바스타틴(crilvastatin), 달바스타틴(dalvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 글렌바스타틴(glenvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 메바스타틴(mevastatin), 니스바스타틴(nisvastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 리토나비르(ritonavir), 로수바스타틴(rosuvastatin), 사퀴나비르(saquinavir), 심바스타틴(simvastatin), 비사스타틴(visastatin), SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMV-21950, 미국 특허 번호 5,753,675; 5,691,322; 5,506,219; 4,686,237; 4,647,576; 4,613,610; 4,499,289에 기재된 화합물 등), 피브린산 유도제 (예를 들어, 겐피프로질(gemfibrozil), 페노피브레이트(fenofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate), 베클로브레이트(beclobrate), 비니피브레이트(binifibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate), 클리노피브레이트(clinofibrate), 클로피브레이트(clofibrate), 에토피브레이트(etofibrate), 니코피브레이트(nicofibrate), 피리피브레이트(pirifibrate), 로니피브레이트(ronifibrate), 심피브레이트(simfibrate), 테오피브레이트(theofibrate), AHL-157 등), PPAR-알파 효능제 (예를 들어, 글락소스미스클라인 590735 등), PPAR-델타 효능제 (예를 들어, 글락소스미스클라인 501516 등), 아실-코엔자임 A:콜레스테롤 아실전달효소 억제제 (예를 들어, 아바시미브(avasimibe), 에플루시미브(eflucimibe), 엘다시미브(eldacimibe), 레시미비드(lecimibide), NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 등), 프로부콜(probucol), 갑상선 호르몬 수용체 효능제 (예를 들어, 리오티로닌(liothyronine), 레보티록신(levothyroxine), KB-2611, GC-1 등), 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 에제티미브(ezetimibe), SCH48461 등), 지질단백질 관련된 포스포리파아제 A2 억제제 (예를 들어, 릴라플라디브(rilapladib), 다라플라디브(darapladib) 등), 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-346086, BMS-201038, 미국 특허 번호 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; 5,885,983; 5,962,440; 6,197,798; 6,617,325; 6,821,967; 6,878,707에 기재된 화합물 등), 저밀도 지질단백질 수용체 활성화제 (예를 들어, LY295427, MD-700 등), 리폭시게나아제 억제제 (예를 들어, WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144에 기재된 화합물 등), 카르니틴 팔미토일전달효소 억제제 (예를 들어, 에토목시르(etomoxir) 등), 스쿠알렌 합성효소 억제제 (예를 들어, YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, 미국 특허 번호 5,712,396; 4,924,024; 4,871,721에 기재된 화합물 등), 니코틴산 유도제 (예를 들어, 아시피목스(acipimox), 니코틴산, 리코틴아미드(ricotinamide), 니코몰(nicomol), 니세리트롤(niceritrol), 니코란딜(nicorandil) 등), 담즙산 격리제(sequesterant) (예를 들어, 콜레스티폴(colestipol), 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스틸란(colestilan), 콜레세벨람(colesevelam), GT-102-279 등), 나트륨/담즙산 공동수송체 억제제 (예를 들어, 264W94, S-8921, SD-5613 등), 및 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, 토르세트라피브(torcetrapib), JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 등)를 포함한다.
- [0087] 본 발명의 결정상 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 시부트라민(sibutramine), 밀나시프란(milnacipran), 미르타자핀(mirtazapine), 벤라팍신(venlafaxine), 둘록세틴(duloxetine), 데스벤라팍신(desvenlafaxine) 등), 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제 (예를 들어, 라다팍신(radafaxine), 부프로피온(bupropion), 아미넵틴(amineptine) 등), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (예를 들어, 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 플루옥세틴(flouxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline) 등), 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 레복세틴(reboxetine), 아토목세틴(atomoxetine) 등), 노르에피네프린 방출 자극제 (예를 들어, 롤리프람(rolipram), YM-992 등), 식욕억제제(anorexiant) (예를 들어, 암페타민(amphetamine), 메탐페타민(methamphetamine), 텍스트로암페타민(dextroamphetamine), 펜테르민(phentermine), 벤즈페타민(benzphetamine), 펜디메트라진(phendimetrazine), 펜메트라진(phenmetrazine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 마진돌(mazindol), 펜플루라민(fenfluramine), 텍스펜플루라민(dexfenfluramine), 페닐프로판올라민(phenylpropanolamine) 등), 도파민 효능제 (예를 들어, ER-230, 도프렉신(doprexin), 브로모크립틴

메실레이트(bromocriptine mesylate) 등), H<sub>3</sub>-히스타민 길항제 (예를 들어, 임펜타민(impentamine), 티오페라미드(thioperamide), 시프록시판(ciproxifan), 클로벤프로핏(clobenpropit), GT-2331, GT-2394, A-331440 등), 5-HT<sub>2c</sub> 수용체 효능제 (예를 들어, 1-(m-클로로페닐)피페라진 (m-CPP), 미르타자핀(mirtazapine), APD-356 (로르카세린(lorcaserin)), SCA-136 (바비카세린(vabicaserin)), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 등 (참조: Nilsson BM, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034)), 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 (예를 들어, L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 등), 콜레시스토킨(cholecystokinin) 효능제 (예를 들어, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823 등), 항우울제/아세틸콜린에스테라아제 억제제 배합물 (예를 들어, 벤라팍신/리바스티그민(rivastigmine), 세르트랄린/갈란타민(galanthamine) 등), 리파아제 억제제 (예를 들어, 오를리스타트(orlistat), ATL-962 등), 항간질제 (예를 들어, 토피라메이트(topiramate), 조니사미드(zonisamide) 등), 랩틴, 랩틴 유사체 및 랩틴 수용체 효능제 (예를 들어, LY-355101 등), 뉴로펩티드(neuropeptide) Y (NPY) 수용체 길항제 및 조절제 (예를 들어, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 등), 섬모 신경영양 인자(ciliary neurotrophic factor) (예를 들어, 악소킨(Axokine) 등), 갑상선 호르몬 수용체-베타 효능제 (예를 들어, KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 등), 칸나비노이드(cannabinoid) CB<sub>1</sub> 수용체 길항제 (예를 들어, 리모나반트(rimonabant), SR147778, SLV319 등)(참조예: Antel J et al, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016)), 멜라닌농축(melanin-concentrating) 호르몬 수용체 길항제 (예컨대 글락소스미스클라인 803430, 글락소스미스클라인 856464, SNAP-7941, T-226296 등)(참조예: Handlon AL and Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022)), 멜라노코르틴-4-수용체 길항제(PT-15, PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 등(참조예: Nargund RP et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043)), 선택적 무스카린 수용체 M<sub>1</sub> 길항제(예컨대, 텔렌제핀(telenzepine), 피렌제핀(pirenzepine) 등), 오피오이드(opioid) 수용체 길항제(예컨대 날트렉손(naltrexone), 메틸날트렉손(methylnaltrexone), 날메펜(nalmefene), 날록손(naloxone), 알비모판(alvimopan), 노르비날토르피민(norbinaltorphimine), 날로르핀(nalorphine) 등), 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0088]

본 발명의 결정상 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한, 항고혈압제 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료하기 위한 약물의 예는 비모클로몰(bimoclomol), 안지오텐신-전환효소(angiotensin-converting enzyme) 억제제 (예를 들어, 캅토프릴(captopril), 에날라프릴(enalapril), 포시노프릴(fosinopril), 리시노프릴(lisinopril), 페린도프릴(perindopril), 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴(ramipril) 등), 중성 엔도펩티다아제 억제제 (예를 들어, 티오르판(thiorphan), 오마파트릴라트(omapatrilat), MDL-100240, 파시도트릴(fasidotril), 삼파트릴라트(sampatrilat), GW-660511, 믹산프릴(mixanpril), SA-7060, E-4030, SLV-306, 에카도트릴(ecadotril) 등), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄(losartan), 올메사르탄 메독소밀(olmesartan medoxomil), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 타소사르탄(tasosartan), 에놀타소사르탄(enoltasartan) 등), 엔도텔린-전환효소 억제제 (예를 들어, CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 등), 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, 트라클리어(tracleer), 시탁센탄(sitaxsentan), 암브리센탄(ambriesentan), L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, 다루센탄(darusentan), TBC-3711, 보센탄(bosentan), 테조센탄(tezosentan), J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엔라센탄(enlasentan), BMS-207940 등), 이뇨제(diuretic agent) (예를 들어, 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide), 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 트리클로로메티아지드(trichlormethiazide), 인다파미드(indapamide), 메톨라존(metolazone), 푸로세미드(furosemide), 부메타나이드(bumetanide), 토르세미드(torsemide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 메톨라존(metolazone), 시클로펜티아지드(cyclopenthiazide), 하이드로플루메티아지드(hydroflumethiazide), 트리파미드(tripamide), 메프루시드(mefruside), 벤질하이드로클로로티아지드(benzylhydrochlorothiazide), 펜플루티지드(penflutizide), 메티클로티아지드(methyclothiazide), 아조세미드(azosemide), 에타크린산(etacrynic acid), 토라세미드(torasemide), 피레타나이드(piretanide), 메티크란(metricrane), 포타슘 칸레노에이트(potassium canrenoate), 스피로놀락톤(spironolactone), 트리암테렌(triamterene), 아미노필린(aminophylline), 시클레타닌(cicletanine), LLU-알파, PNU-80873A, 이소소르비드

(isosorbide), D-만니톨, D-소르비톨, 프룩토오스, 글리세린, 아세타졸라미드(acetazolamide), 메타졸라미드(methazolamide), FR-179544, OPC-31260, 리시밧탄(lixivaptan), 코니밧탄(conivaptan) 등), 칼슘 채널 길항제(예를 들어, 아를로디핀(amlodipine), 베프리딜(bepridil), 딜티아젠펜(diltiazem), 펠로디핀(felodipine), 이스라디핀(isradipine), 니카르디펜(nicardipine), 니모디핀(nimodipine), 베라파밀(verapamil), S-베라파밀, 아라니디핀(aranidipine), 에포니디핀(efonidipine), 바르니디핀(barnidipine), 베니디핀(benidipine), 마니디핀(manidipine), 실니디핀(cilnidipine), 니솔디핀(nisoldipine), 니트렌디핀(nitrendipine), 니페디핀(nifedipine), 닐바디핀(nilvadipine), 펠로디핀(felodipine), 프라니디핀(pranidipine), 레르카니디핀(lercanidipine), 이스라디핀(isradipine), 엘고디핀(elgodipine), 아젤니디핀(azelnidipine), 락시디핀(lacidipine), 바타니디핀(vatanidipine), 레밀디핀(lemildipine), 딜티아젠펜(diltiazem), 클렌티아젠펜(clentiazem), 파수딜(fasudil), 베프리딜(bepridil), 갈로파밀(gallopamil) 등), 혈관확장성 항고혈압제(예를 들어, 인다파미드(indapamide), 토드랄라진(todralazine), 하이드랄라진(hydralazine), 카드랄라진(cadralazine), 부드랄라진(budralazine) 등), 베타 차단제(beta blocker)(예를 들어, 아세부톨롤(acebutolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 에스몰롤(esmolol), 프로파놀롤(propanolol), 아테놀롤(atenolol), 라베탈롤(labetalol), 카르베딜롤(carvedilol), 메토프롤롤(metoprolol) 등), 교감신경 차단제(sympathetic blocking agent)(예를 들어, 아모술랄롤(amosulalol), 테라조신(terazosin), 부나조신(bunazosin), 프라조신(prazosin), 독사조신(doxazosin), 프로프라놀롤(propranolol), 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol), 카르베딜롤(carvedilol), 니프라딜롤(nipradilol), 셀리프롤롤(celiprolol), 네비볼롤(nebivolol), 베탉솔롤(betaxolol), 핀돌롤(pindolol), 테르타톨롤(tertatolol), 베반톨롤(bevantolol), 티몰롤(timolol), 카르테올롤(carateolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 보핀돌롤(bopindolol), 니프라딜롤(nipradilol), 펜부톨롤(penbutolol), 아세부톨롤(acebutolol), 티리솔롤(tilisolol), 나돌롤(nadolol), 우라피딜(urapidil), 인도라민(indoramin) 등), 알파-2-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 클로니딘(clonidine), 메틸도파(methyl dopa), CHF-1035, 구아나벤즈 아세테이트(guanabenz acetate), 구안파신(guanfacine), 모소니딘(moxonidine), 로펙시딘(lofexidine), 탈리펙솔(talipexole) 등), 중추작용성(centrally acting) 항고혈압제(예를 들어, 레세르핀(reserpine) 등), 트롬보사이트(thrombocyte) 응집 억제제(예를 들어, 와르파린(warfarin), 디쿠마롤(dicumarol), 펜프로코우몬(phenprocoumon), 아세노코우마롤(acenocoumarol), 아니신디온(anisindione), 페닌디온(phenindione), 시멜라가트란(ximelagatran) 등), 및 항혈소판제(antiplatelet agent)(예를 들어, 아스피린, 클로피도그렐(clopidogrel), 티클로피딘(ticlopidine), 디피리다몰(dipyridamole), 실로스타졸(cilostazol), 에틸 이코사펜테이트(ethyl icosapentate), 사르포그렐레이트(sarpogrelate), 딜라젠펜(dilazep), 트라피딜(trapidil), 베라프로스트(beraprost) 등)를 포함한다.

[0089] 또한, 또 다른 일면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 부형제 중에 유효량의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형, 및 병용 파트너로서의 상기 열거된 치료제의 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0090] 본 발명의 결정상 화합물은 포도당 이상(glucose disorder)을 치료하는데 유용하다. 몇몇 구체예에서, 본 발명은 혈당 감소를 필요로 하는 피검체에게서 혈당을 감소시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물의 결정형을 포함하는 유효량의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 당화혈색소(glycated hemoglobin)(HbA1c)의 혈장 수준을 낮추는 것을 필요로 하는 피검체에게서 당화혈색소의 혈장 수준을 낮추는 방법으로서, 본 발명의 화합물의 결정형을 포함하는 유효량의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 노내 포도당 분비를 증가시키는 것을 필요로 하는 피검체에게서 노내 포도당 분비를 증가시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물의 결정형을 포함하는 유효량의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0091] 본 발명의 치료제는 질병 또는 질환(예를 들어, 고혈당증)의 개시 또는 진행을 억제하거나 지연시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있거나, 지속된 시간 동안 요망되는 효과(예를 들어, 요망되는 수준의 혈청 글루코스)를 달성하기 위해 치료적으로 투여될 수 있다.

[0092] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형은 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물의 형태로 또는 상기 화합물 및/또는 병용 파트너가 치료적 유효량으로 적절한 담체 또는 부형제(들)과 혼합되어 있는 약제 조성물의 형태로, 피검체, 예를 들어 사람 환자, 가축, 예를 들어 고양이 또는 개에게 독립적으로 또는 병용 파트너와 함께 투여될 수 있다. 결과적으로, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형은 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물의 형태로 또는 상기 화합물 및/또는 병용 파트너가 치료적 유효량으로 적절한 담체 또는 부형제(들)과 혼합되어 있는 약제 조성물의 형태로, 피검체, 예를 들어 사람 환자, 가축, 예를 들어 고양이 또는 개에게 독립적으로 또는 병용 파트너와 함께 투여될 수 있다.

트록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형, 및 이와 병용되는 추가의 활성제는 단일 제형, 예를 들어 캡슐 또는 정제에 존재하거나, 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 별개의 제형, 예를 들어 선택된 개수의 각각의 약물의 투여량을 포함하는 키트의 형태로 존재할 수 있다.

[0093] 화합물의 적절한 투여량은 환자 반응과 같은 다른 인자들 중에서 조성물의 선택된 투여 경로 및 제형에 따라 달라질 것이다. 투여량은 개개의 환자에 의해 요망되는 경우 시간이 지남에 따라 증가하거나 감소할 수 있다. 환자는 최초 낮은 투여량을 제공받을 수 있고, 그 후 투여량은 환자에게 허용될 수 있는 유효 투여량으로 증가한다. 전형적으로, 성인에 유용한 용량은 경구 경로에 의해 투여되는 경우 1 내지 2000 mg, 바람직하게는 1 내지 200 mg일 수 있고, 정맥내 경로에 의해 투여되는 경우, 0.1 내지 100 mg, 바람직하게는 1 내지 30 mg이며, 각각의 경우 하루에 1회 내지 4회 투여된다. 본 발명의 화합물이 또 다른 치료제와 병용되어 투여되는 경우, 병용 파트너의 유용한 용량은 통상적으로 권고되는 투여량의 20% 내지 100%일 수 있다.

[0094] 투여량 및 투여 간격은 치료 효과를 유지시키기 위해 충분한 활성 화합물의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 바람직하게는, 치료적으로 유효한 혈청 수준은 1회의 1일 투여량을 투여함으로써 달성될 것이지만, 유효한 다회 1일 투여량 계획이 본 발명에 포함된다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효한 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다. 당업자는 과도한 실험없이 치료적으로 유효한 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0095] 본원 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별적 간행물 또는 특허 출원이 마치 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 언급되어 있는 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 참조된 어떠한 참조 문헌과 본 명세서의 교시사항 사이의 대립은 본 명세서의 교시사항에 의해서 해결되어야 한다. 유사하게, 단어 또는 구에 대한 기술분야에서 인지도된 정의와 본 명세서에서 제공된 단어 또는 구에 대한 정의 사이의 대립은 본 명세서에서 제공된 단어 또는 구에 대한 정의에 의해서 해결되어야 한다. 본 발명이 명확한 이해를 위해 실례에 의해 어느 정도 상세히 설명되었지만, 첨부된 청구의 범위 또는 사상을 벗어남이 없이 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것은 본 발명의 교시사항에 비추어 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 이제 본 발명은 특정한 예에 의해 보다 상세히 설명될 것이다.

#### [0096] 실시예

[0097] 하기 실시예는 예시를 위해 제공되는 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 생성시키도록 변화되거나 변형될 수 있는 다수의 비임계적(noncritical) 파라미터를 용이하게 인식할 것이다.

[0098] 하기 실시예에 기재된 화합물의 명칭은 캠드로우 울트라 버전(ChemDraw Ultra version) 10.0에서 실행되는 캠브릿지소프트 스트럭트=네임(CambridgeSoft Struct=Name) 알고리즘을 사용하여 제시된 구조로부터 유래되었다. 달리 명시되지 않는 한, 하기 실시예에서 합성된 화합물의 구조는 다음과 같은 절차를 이용하여 확인되었다:

[0099] (1) 전기분무 이온화 가스 크로마토그래피 질량 스펙트럼 (MS ESI)은 HP-5 MS 컬럼 (0.25  $\mu$ m 코팅; 30 m x 0.25 mm)을 지닌 애질런트(Agilent) 6890 가스 크로마토그래프가 구비된 애질런트 5973N 질량 분광계를 사용하여 획득하였다. 이온 공급원을 230°C에서 유지시키고, 스펙트럼을 스캔(scan) 당 3.09 sec로 25-500 amu로부터 스캐닝하였다.

[0100] (2) 고압 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼 (LC-MS)은 쿼터너리 펌프(quaternary pump), 254 nm로 설정된 가변 파장 검출기, XB-C18 컬럼 (4.6 x 50mm, 5  $\mu$ m), 및 전기분무 이온화 이온 포획 질량 분광계가 구비된 피니간 서베이어(Finnigan Surveyor) HPLC를 사용하여 획득하였다. 스펙트럼을 공급원내의 이온의 개수에 따라 가변적 이온 시간을 사용하여 80-2000 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 B: 아세토니트릴 및 D: 물이었다. 분 (min) 당 1.0 mL의 유속에서 8분에 걸쳐 10% B에서 90%로의 구배 용리를 사용하는데, 최종 홀드(hold)는 90% B에서 7분이다. 전체 실행 시간은 15분이었다.

[0101] (3) 정례적인 1차원 NMR 분광법을 400 MHz 또는 300 MHz 배리안 머큐리-플러스(Varian Mercury-Plus) 분광계로 수행하였다. 샘플을 칭다오 텅롱 웨이보 테크놀로지 코., 엘티디.(Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd.)로부터 입수한 중수소화된 용매에 용해시키고, 5 mm ID NMR 튜브로 옮겼다. 스펙트럼을 293 K에서 획득하였다. 화학적 이동(shift)을 ppm 규모로 기록하고, 이에 대해 적절한 용매 신호, 예를 들어  $^1\text{H}$  스펙트럼에 대해 DMSO-d<sub>6</sub>의 경우 2.49 ppm, CD<sub>3</sub>CN의 경우 1.93 ppm, CD<sub>3</sub>OD의 경우 3.30 ppm, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 경우 5.32 ppm 및 CDCl<sub>3</sub>의 경우 7.26 ppm을 참조하였다.

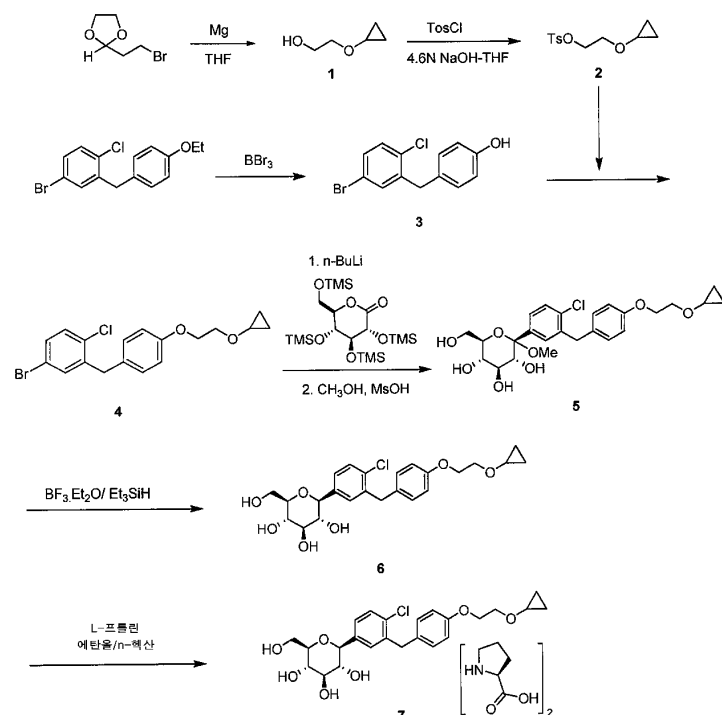


[0102]

명세서를 통해 하기 약어 및 다음 문자가 사용되는 경우, 이들은 하기 의미를 갖는다: ACN, 아세토니트릴; Ac<sub>2</sub>O, 아세트산 무수물; AcOEt, 에틸 아세테이트; AcOH, 아세트산; AlBr<sub>3</sub>, 브롬화알루미늄; AlCl<sub>3</sub>, 염화알루미늄; BBr<sub>3</sub>, 보론 트리브로마이드; BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O, 보론 트리플루오라이드 에테레이트; n-BuLi, n-부틸리튬; s-BuLi, s-부틸리튬; t-BuLi, t-부틸리튬; t-BuOK, 포타슘 3차-부톡사이드; CaCl<sub>2</sub>, 염화칼슘; calc., 이론치; CD<sub>3</sub>OD, 메탄올-d<sub>4</sub>; CDCl<sub>3</sub>, 클로로포름-d; CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, 트리플루오로메탄설폰산; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 메틸렌 클로라이드; CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, 메틸렌 아이오다이드; CH<sub>3</sub>CN, 아세토니트릴; (COCl)<sub>2</sub>, 옥살릴 클로라이드; DAST, (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드; DCM, 디클로로메탄; DIAD, 디이소프로필 아조디카복실레이트; DMAP, 4-디메틸아미노피리딘; DMEM, 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's Medium); DMF, N,N-디메틸포름아미드; DMP, 데스-마틴 피아이오디난(Dess-Martin periodinane); DMSO, 디메틸설폭사이드; EA, 에틸 아세테이트; eq, 당량; ESI, 전자분무 이온화(electrospray ionization); Et, 에틸; Et<sub>3</sub>SiH, 트리에틸실란; EtOAc, 에틸 아세테이트; EtOH, 에탄올; FBS, 우태아 혈청; h, 시; H<sub>2</sub>, 수소 기체; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 황산; Hepes, 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산; <sup>1</sup>H NMR, 양성자 핵자기 공명(proton nuclear magnetic resonance); HPLC, 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography); IPA, 이소프로필 알코올(2-프로판올); IPC, 공정 중 제어(In-Process Control); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 탄산칼륨; K<sub>2</sub>CrO<sub>7</sub>, 포타슘 디크로메이트; KOH, 수산화칼륨; LC-ESI-MS, 액체 크로마토그래피 전자 분무 이온화 질량 분석법(liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry); LC-MS, 액체 크로마토그래피-질량 분석법; Me, 메틸; MeOH, 메탄올; MeSO<sub>3</sub>H, 메탄설폰산; Mg, 마그네슘; MgCl<sub>2</sub>, 염화마그네슘; min, 분; MS, 질량 분석법(mass spectroscopy); MsOH, 메탄설폰산; NaH, 수소화나트륨; NaHCO<sub>3</sub>, 중탄산나트륨; NaOAc, 소듐 아세테이트; NaOH, 수산화나트륨; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 소듐 설페이트; NH<sub>4</sub>Cl, 염화암모늄; Pd/C, 탄소상 팔라듐; PE, 석유 에테르; Ph, 페닐; POCl<sub>3</sub>, 포스포러스 옥시 클로라이드; PPh<sub>3</sub>, 트리페닐포스핀; R<sub>f</sub>, 머무름인자(retention factor); rt, 실온; SOCl<sub>2</sub>, 티오닐 클로라이드; TBAI, 테트라부틸암모늄 아이오다이드; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라하이드로푸란; TLC, 박막 크로마토그래피(thin layer chromatography); TMS, 트리메틸실릴; Tris, 트리스하이드록시메틸아미노메탄(또는 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올).

[0103]

실시예 1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올, 비스(L-프롤린) 착물의 제조

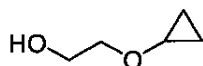


[0104]



[0105] 실시예 1A

[0106] 2-사이클로프로폭시에탄올(1)의 제조

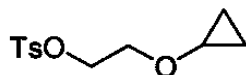


[0107]

[0108] 무수 THF (0.7 L) 중의 Mg 분말 (86.7 g, 3.6 mol) 및 아이오드 (cat)의 현탁액에, 40-55℃ 사이의 내부 온도를 유지시키도록 하는 소정 비율로 무수 THF (2 L) 중의 1,2-디브로모에탄 (460 g, 2.4 mol)을 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 무수 THF (750 mL) 중 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥솔란 (100g, 0.56 mol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 40-55℃에서 16시간 유지시키고, 염화암모늄 수용액을 첨가함으로써 켄칭시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물(27 g)을 황색 오일로서 얻었으며, 이를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다.

[0109] 실시예 1B

[0110] 2-사이클로프로폭시에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2)의 제조

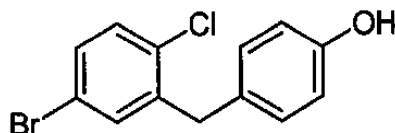


[0111]

[0112] -5 내지 0℃에서 물 (180 mL) 및 THF (180 mL) 중의 수산화나트륨 (32 g, 0.8 mol)의 교반된 용액에 실시예 1A (27 g, 0.26 mol)를 첨가하였다. 이후, THF (360 mL) 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (52 g, 0.27 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 -5 내지 0℃에서 유지시켰다. 이후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 유지시켰다. 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x1.0 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 황색 오일(53.3 g)로서 얻었다. 이를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다.

[0113] 실시예 1C

[0114] 4-(5-브로모-2-클로로벤질)페놀(3)의 제조

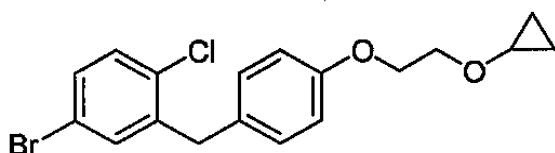


[0115]

[0116] 디클로로메탄 중의 4-브로모-1-클로로-2-(4-에톡시벤질)벤젠 (747 g, 2.31 mol)의 교반된 용액에 보론 트리브로마이드 (1.15 kg, 4.62 mol)를 -78℃에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 상승되게 하였다. TLC에 의해 측정함에 따라 반응이 완료되면, 반응물을 물로 켄칭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화된 중탄산나트륨 수용액, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중에서 재결정화시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (460 g, 수율 68%)로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.23~7.29 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).

[0117] 실시예 1D

[0118] 4-브로모-1-클로로-2-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)벤젠(4)의 제조



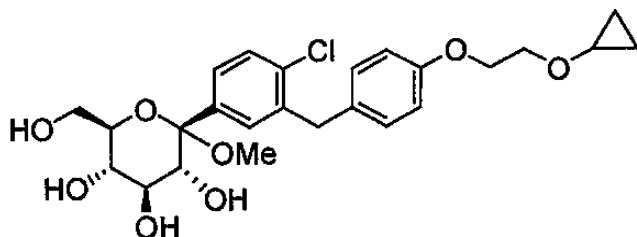
[0119]

[0120] DMF (350 mL) 중의 실시예 1C (56.7 g, 210 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 g, 420 mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5시간

동안 교반하였다. 실시예 1B (53.3 g, 210 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 물(3L)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:에틸 아세테이트 (10:1)로 용리되는, 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 액체(51 g, 수율 64%)로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.22~7.29 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.38~3.32 (m, 1H), 0.62~0.66 (m, 2H), 0.49~0.52(m, 2H).

#### [0121] 실시예 1E

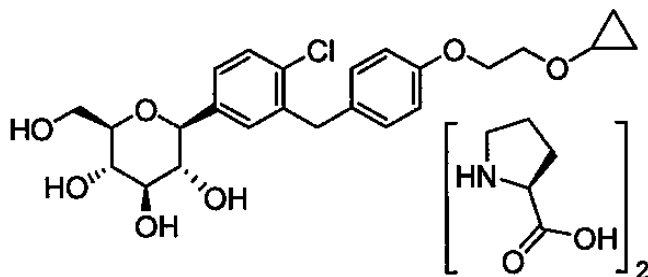
[0122] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(5)의 제조



[0124] 아르곤 하에, -60 ± 5℃에서 무수 THF/톨루엔 (1:2 (v/v), 1.7 L) 중의 실시예 1D (213 g)의 교반된 용액에 n-BuLi (2.5 M 헥산, 245.9 mL)을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후에 -60 ± 5℃에서 톨루엔 (1.6 L) 중의 2,3,4,6-테트라-O-트리메틸실릴-β-D-글루코락톤 (310.5 g)의 교반된 용액으로 옮겼다. 반응 혼합물을 -60 ± 5℃에서 1시간 동안 지속적으로 교반한 후, 포화된 염화암모늄 수용액 (1.5 L)으로 켄칭하였다. 이후, 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리시키고, 수 층을 에틸 아세테이트 (3x500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (450 mL) 중에 용해시키고, 메탄설폰산 (9.2 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 이 용액을 실온으로 가온되게 하고, 20시간 동안 교반하였다. 이를 물 (500 mL) 중의 중탄산나트륨 수용액 (50 g)으로 켄칭시키고, 추가의 물 (900 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x1.0 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

#### [0125] 실시예 1F

[0126] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올, 비스(L-프롤린) 착물(7)의 제조

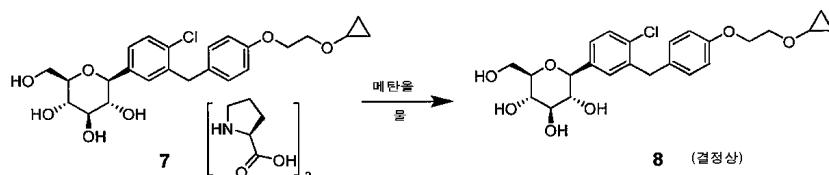


[0128] -5℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (650 mL:650 mL) 중의 실시예 1E의 교반된 용액에 트리에틸실란 (28.2 mL, 563 mmol)을 첨가한 후, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (52.3 mL, 418.9 mmol)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 점증적으로 가온되게 하면서 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 8.0로 켄칭시켰다. 유기 휘발물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2.25 L)와 물 (2.25 L) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물 6 (230 g, 순도 82.3%)을 얻었다. 등명한 용액이 되면, EtOH/H<sub>2</sub>O(15:1 v/v, 2.09 L) 중의 상기 생성물 및 L-프롤린(113.7g)을 한 시간 동안 80℃에서 교반하였다. 헥산 (3.0 L)을 상기 고온 용액에 50분에 걸쳐 적가하면서

온도를 약 60℃에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 고형물을 여과하고, EtOH/H<sub>2</sub>O (15:1 (v/v), 2x300 mL), 헥산 (2x900 mL)로 세척하고, 진공 하에 45℃에서 10시간 동안 건조시켜 순수한 표제 화합물 7을 백색 고형물 (209 g)로서 얻었다. 순도 (HPLC) 99.2% (UV). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.25~7.34 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03~4.11 (m, 5H), 3.96~4.00 (m, 2H), 3.83~3.90 (m, 3H), 3.68~3.72 (m, 1H), 3.36~3.46 (m, 6H), 3.21~3.30 (m, 3H), 2.26~2.34 (m, 2H), 2.08~2.17 (m, 2H), 1.94~2.02 (m, 4H), 0.56~0.57 (m, 2H), 0.52~0.53(m, 2H).

## [0129] 실시예 2. 착물 7로부터 결정상 화합물 8의 직접 제조

[0130] 본 실시예는 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형의 제조를 예시한다.



[0131] 기계식 교반기에 구비된 5.0ℓ 4-목 플라스크에 출발 공결정(co-crystal) (150.0 g) 및 메탄올 (300 mL)을 첨가하였다. 탁한 용액/현탁액이 형성될 때까지, 혼합물을 기계식 교반(고정식 교반기(anchor agitator), 2-블레이드 9cm)으로 실온에서 교반하고, 이에 증류수(1500 mL)를 ~12.5 mL/min의 속도로 적가하였다. 혼합물이 메탄올로의 물 첨가의 발열반응으로부터 가온됨에 따라 혼합물은 상기 물 중 약 1/5 내지 1/3을 첨가한 후에 등명하게 되었다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 추가의 5시간 동안 80 rpm으로 지속적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 매질-속도 여과지(medium-speed filter paper) 상에서 여과하고, 필터 케이크를 증류수(450 mL, 이후 300 mL)로 세척하고, 오일 펌프(~6 mm Hg)를 사용하는 진공 하에 45℃에서 48시간 동안 건조시켜 타겟 생성물을 백색 결정상 고형물 (94.2 g, 93.9% 수율, 순도 (HPLC): 99.3%)로서 얻었다.

## [0133] 실시예 3. 착물 7로부터 결정상 화합물 8의 직접 제조

[0134] 본 실시예는 결정상 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올을 제조하기 위한 대안 조건을 예시하는 것이다.

[0135] 과정 A:

[0136] 250 mL의 4-목 플라스크에 출발 착물 (10.0 g) 및 메탄올 (33.5 mL)을 충전하였다. 기계식 교반과 함께 20분 동안 환류시킨 후, 등명한 용액이 형성되었다. 이것에 물 (67.0 mL)을 20분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 오일조(oil bath)에서 서서히 실온(25℃)으로 냉각시키고, 실온에서 추가의 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과지에 의해 여과하고, 필터 케이크를 물 (2x20 mL)로 세척하고, 진공 하에 65℃에서 8시간 동안 건조시켜 백색 결정상 고형물을 얻었다. 수율: 6.0 g (89.6%)

[0137] 과정 B:

[0138] 250 mL의 4-목 플라스크에 출발 착물 (10.0 g) 및 메탄올 (33.5 mL)을 충전하였다. 기계적 교반과 함께 20분 동안 교반한 후, 고형물이 완전히 용해되지 않았다. 이것에 물 (67.0 mL)을 20분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 처음에, 모든 잔존하는 고형물이 용해되고, 나중에 새로운 결정이 형성되기 시작하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가의 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과지 상에서 여과하고, 필터 케이크를 물 (2x20 mL)로 세척하고, 진공 하에 65℃에서 8시간 동안 건조시켜 백색 결정상 고형물을 얻었다. 수율: 6.0 g (89.6%).

[0139] 착물 7로부터 직접 결정상 화합물 8을 제조하기 위한 다른 조건에 의한 과정 A 및 B가 하기 표에 요약된다.

표 1. 결정화 조건의 개략적인 표

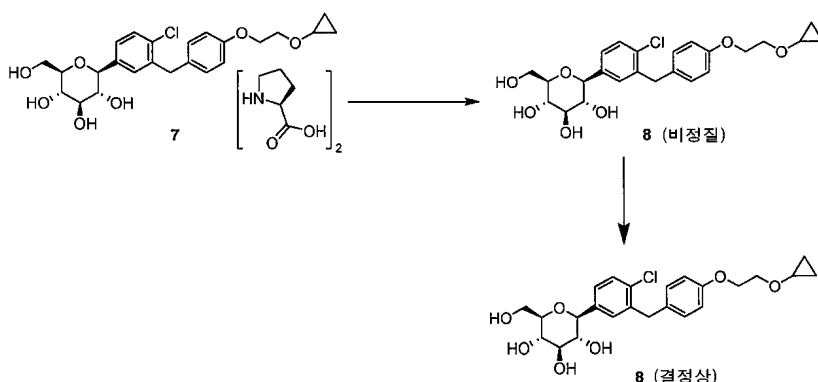
착물 (g)	메탄올 (mL)	물 (mL)	온도 (°C)	수율 (%)
4.0	20.0	80.0	70	87.4
10.0	33.5	67.0	25	89.6
10.0	33.5	100.0	25	91.1
10.0	33.5	67.0	70	89.6

**실시예 4. 착물 7로부터 결정상 화합물 8의 직접 제조**

본 실시예는 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형의 제조를 예시한다.

화합물 7 (14.0 kg)을 메탄올 (36.2 kg) 및 탈이온화된 (DI) 물 (11.2 kg) 중에 용해시킨 후, 여과하였다. 추가의 DI 물 (41.3 kg)를 첨가한 후, 시드 결정을  $35 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 첨가하여 화합물 8을 용액으로부터 결정화시켰다. 추가의 DI 물 (41.3 kg)을 첨가하여 침전을 완료시켰다. 형성되는 슬러리를 여과하고, 생성물 고형물을 필터 상에서 DI 물로 행구고, 트레이에 옮기어, 진공 하에  $\sim 65^\circ\text{C}$ 에서 건조시켜 8.75 kg의 화합물 8을 얻었다.

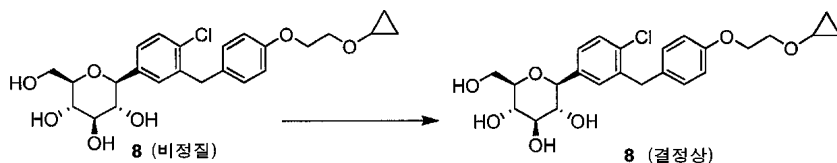
**실시예 5. 착물 7로부터 결정상 화합물 8의 간접 제조**



이중-단 패들 교반기(double-tier paddle agitator) 및 유리 응축기가 교반된 200 L 유리 라이닝된 반응기에 연속적으로 착물 7 (7.33 kg), 에틸 아세테이트 (67.5 kg) 및 순수한 물 (74.0 kg)을 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고, 30분 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 대략  $50^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (34.0 kg)로 추출하였다. 합한 유기 층을 순수한 물 (3x74.0 kg)로 세척하였다 (IPC 시험으로 L-프롤린에 대한 IPC 기준이 3회의 물 세척 후에 부합되었음을 나타냈다). 혼합물을 액체 수준이 하단 교반기 패들 아래로 떨어질 때까지  $40^\circ\text{C}$ 에서 진공 ( $\sim 15 \text{ mmHg}$ ) 하에 3시간 동안 농축시켰다. 혼합물 (18 kg)을 방출시켜, 20L 회전 증발기로 옮겼다. 혼합물을 진공 ( $40^\circ\text{C}$ ,  $\sim 5 \text{ mmHg}$ ) 하에서 최소 용적으로 농축시켰다. 잔류하는 미량의 에틸 아세테이트를 진공 하에  $40^\circ\text{C}$ 에서 메탄올과 공비적으로 제거하였다. 잔류물을 오일 펌프( $\sim 6 \text{ mmHg}$ )의 진공 하에  $40^\circ\text{C}$ 에서 10시간 동안 건조시켜 백색 비정질 고형물 (4.67 kg, 순도 (HPLC): 99.2%)을 얻었으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

하기 단계에 의해 재결정화를 달성하였다. 이중-단 패들 교반기 및 유리 응축기가 교반된 10 L 유리 라이닝 반응기에 상기 비정질 화합물 8 (4.67 kg) 및 메탄올 (18.0 kg)을 첨가하였다. 혼합물을 등명한 용액이 형성될 때까지  $70^\circ\text{C}$ 에서 환류시키고, 이에 순수한 물 (45.0 kg)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 후(반응 온도는  $41^\circ\text{C}$ 이었음), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 습윤된 케이크를 순수한 물 (2x15 kg)로 세척하고, 진공 하에  $55\sim 60^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 건조시켜 타겟 생성물을 오프-화이트(off-white) 결정상 고형물 (3.93 kg, 수율: 2 단계에서 84%; 순도 (HPLC): 99.7%)로서 얻었다.

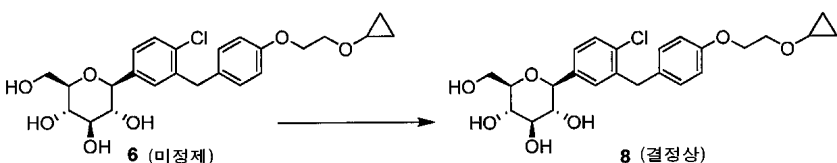
[0149] 실시예 6. 비정질 화합물 8로부터 결정상 화합물 8의 직접 제조



[0150]

[0151] 5 l 4-목 플라스크에 8(비정질), 116 g, 및 메탄올 (580 mL)을 충전하였다. 반응 혼합물을 기계적으로 교반하면서 60℃로 가열하자, 용액이 등명하게 되었다. 50℃에서 40 mL/min으로 물(2320 mL)을 반응 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (2x200 mL)로 세척하고, 진공 하에 55℃에서 12시간 동안 건조시켜, 백색 결정상 화합물 8을 얻었다. 수율은 112.8 g (97.2%)이다.

[0152] 실시예 7. 미정제 화합물 6 (시드 결정과 함께)으로부터 결정상 화합물 8의 직접 제조

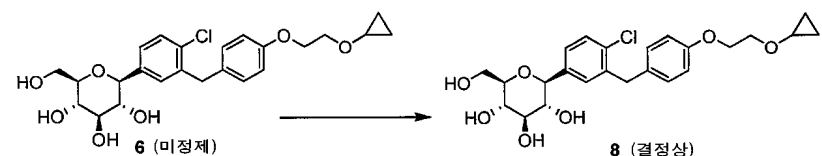


[0153]

[0154] 본 실시예는 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형의 제조를 예시한다.

[0155] 250 mL 4-목 플라스크에 화합물 6 (12.0 g, HPLC 순도: 88.3%) 및 메탄올 (48 mL)을 충전하였다. 자기 교반 (120 RPM)과 함께 30분 동안 환류시킨 후, 상기 용액에 20분에 걸쳐 물 (72 mL)을 적가하였다. 추가의 30분 동안 환류시킨 후, 혼합물을 서서히 40 내지 45℃로 냉각시키고, 시드 결정(10 mg)을 첨가하였다. 35 내지 40℃에서 추가의 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 20 내지 25℃로 서서히 냉각시키고, 추가의 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (2 x 24 mL)로 세척하고, 진공 하에 60 내지 65℃에서 12시간 동안 건조시켜 오프-화이트 결정상 화합물 8을 얻었다. 수율은 10.6 g (88.3%)이다. HPLC 순도: 91.8%.

[0156] 실시예 8. 미정제 화합물 6 (시드 결정 없이)으로부터 결정상 화합물 8의 직접 제조

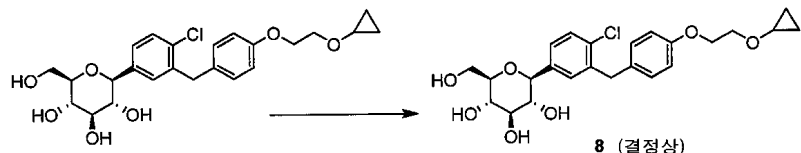


[0157]

[0158] 본 실시예는 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시)에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형의 제조를 예시한다.

[0159] 100 mL 3-목 플라스크에 화합물 6 (5.0 g, HPLC 순도: 90.7%) 및 메탄올 (20 mL)을 충전하였다. 자기 교반 (120 RPM)과 함께 30분 동안 환류시킨 후, 상기 용액에 20분에 걸쳐 물 (30 mL)을 적가하였다. 추가의 30분 동안 환류시킨 후, 혼합물을 3시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 서서히 냉각시켰다. 20 내지 25℃에서 추가의 60시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 60 내지 65℃에서 12시간 동안 건조시켜 오프-화이트 결정상 화합물 8을 얻었다. 수율은 4.3 g (86%)이다. HPLC 순도: 92.6%.

[0160] 실시예 9. 단일 용매에 의한 결정상 화합물 8의 제조



[0161]

[0162] 본 실시예는 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 결정형의 제조를 예시한다.

[0163] 40 mL 유리병에 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-(2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 (300 mg, HPLC 순도: 99.6%) 및 에탄올(10 mL)을 충전하였다. 20 내지 25℃에서 15분 동안 진탕시킨 후, 고형물이 완전히 용해되었다. 이 용액을 무활동 상태(quiescence)를 유지시키나, 용매를 서서히 증발시키게 하였다. 2주 후, 단지 약 2mL의 에탄올이 남겨졌으며, 많은 침상 결정이 형성되었다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 60 내지 65℃에서 12시간 동안 건조시켜 백색 결정상 화합물 8을 얻었다. 수율은 246 mg (82%)이다. HPLC 순도: 99.7%.

[0164] **실시예 10. 화합물 8의 재결정화**

[0165] 약 100 mg의 결정상 화합물 8을 약 60℃에서 최소량의 용매로 용해시켰다. 이 용액을 여과하고, 두 부분으로 나누어, 한 부분은 얼음조에서 냉각시키고 교반하고(빠름), 나머지 부분은 대기압 및 주위 온도에 노출시켜 자연스럽게 냉각되게 하였다(느림). 필터 상의 고형물을 수거하고, 건조시키고, XRPD에 의해 분석하였다. 하기의 표는 재결정화 용매 및 결과를 요약한 것이다. 형성된 모든 결정은 출발 물질의 XRPD와 동일하다.

[0166] 표 2. 고온의 포화된 용액으로부터 화합물 8의 결정화 요약

용매	방법 <sup>1</sup>	결과 <sup>2</sup>
ACN	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음
95%EtOH	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음
EtOAc	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음
IPA	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음
부탄올	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음
부타논	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음
1,4-디옥산-헵탄 (1:1)	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정 없음
IPA-EtOAc (1:1)	빠름	결정, 변화 없음
	느림	결정, 변화 없음

[0167]

[0168] <sup>1</sup>빠름= 얼음조에서 냉각; 느림=대기압 및 주위 농도에 노출시킴으로써 냉각. <sup>2</sup>변화없음= 출발 물질의 XRPD와 동일한 생성물의 XRPD.

[0169] **실시예 11. 결정상 화합물 8의 저흡습성(Low Hygroscopicity)**

[0170] 분말 형태의 결정상 화합물 8의 흡습성에 대한 경향을 10일 이하 동안 25℃에서 75% 및 92.5% 상대 습도에서 시험하였다. 시약은 하기를 포함하였다: (1) 물: 사내(in-house), MilliQ, 18.2MΩ; (2) NaCl: AR 등급; (3) KNO<sub>3</sub>: AR 등급; (4) 25℃/75% RH 제어를 위한 과잉의 NaCl 고형물을 지닌 포화된 NaCl 용액; 및 (5) 25℃/92.5% RH 제어를 위한 과잉의 KNO<sub>3</sub>를 지닌 포화된 KNO<sub>3</sub> 용액. 사용된 장치는 (1) 건조기, 240 mm ID; 및 (2) 뚜껑이 있는 50 mm ID x 30 mm 높이의 칭량병.



[0171] 포화된 염 용액 및 고형물을 개개의 건조기에 옮기고, 요망하는 상대 습도 관독치에 이르도록 적어도 밤새 25℃에서 평형화시켰다. 4개의 칭량병을 각각의 건조기에 배치하고, 밤새 평형화시켰다. 빈 칭량의 무게를 재고, 용기 중량을 기록하였다( $W_1$ ). 0.5 g의 결정성 화합물 8을 각각의 건조기 내 세개의 칭량병에 첨가하여 두께가 1 내지 2mm인 박층을 형성시켰다. 각 병의 샘플 중량( $W_2$ )를 기록하였다. 하나의 빈 칭량병을 블랭크 검정을 위해 사용하였다. 상기 병들을 뚜껑이 열린 각각의 건조기 내에 남겨 두었다. 뚜껑을 닫고, 각각의 병을 1, 5 및 10일째에 정확하게 칭량하였다( $W_3$ ). 병들을 칭량 직후 뚜껑이 열린 각각의 건조기로 반환시켰다.

[0172] 하기 공식은 중량 증가율 계산하는데 사용하였다:

$$\text{중량 증가 \%} = \frac{W_3 - W_1 - W_2 - W_B}{W_2} \times 100\%$$

[0173]

[0174]  $W_B$  = 빈 칭량병의 중량 증가

[0175] 표 3. 25℃/75% RH에서 결정 화합물 8의 시험 결과

Wt	빈 용기	샘플 중량	외관	용기 + 샘플	샘플 중량	중량 증가	외관
	<b>초기</b>			<b>1 일</b>			
1	30.36142	0.50434	백색 분말	30.86727	0.50585	0.32914%	백색 분말
2	32.96588	0.50631	백색 분말	33.47323	0.50735	0.23503%	백색 분말
3	31.27798	0.50066	백색 분말	31.77934	0.50136	0.16978%	백색 분말
블랭크	31.92783			31.92768	-0.00015		
평균						<b>0.24465%</b>	
				<b>5 일</b>			
1				30.86648	0.50506	0.10509%	백색 분말
2				33.47339	0.50751	0.19948%	백색 분말
3				31.77962	0.50164	0.15779%	백색 분말
블랭크				31.92802	0.00019		
평균						<b>0.15412%</b>	
				<b>10 일</b>			
1				30.86738	0.50596	0.35095%	백색 분말
2				33.47321	0.50733	0.23108%	백색 분말
3				31.77947	0.50149	0.19574%	백색 분말
블랭크				31.92768	-0.00015		
평균						<b>0.25926%</b>	

[0176]

[0177] 표 4. 5℃/92.5% RH에서 결정 화합물 8의 시험 결과

	빈 용기	샘플 중량	외관	용기 + 샘플	샘플 중량	중량 증가	외관
		초기				1 일	
1	34.11948	0.50356	백색 분말	34.62330	0.50382	0.05362%	백색 분말
2	30.13094	0.50215	백색 분말	30.63360	0.50266	0.10355%	백색 분말
3	33.01277	0.50546	백색 분말	33.51923	0.50646	0.19982%	백색 분말
블랭크	40.35822			40.35821	-0.00001		
평균						0.11900%	
						5 일	
1				34.62358	0.50410	0.04170%	백색 분말
2				30.63446	0.50352	0.20711%	백색 분말
3				33.51977	0.50700	0.23939%	백색 분말
블랭크				40.35855	0.00033		
평균						0.16273%	
						10 일	
1				34.62472	0.50524	0.26015%	백색 분말
2				30.63428	0.50334	0.16330%	백색 분말
3				33.51994	0.50717	0.26511%	백색 분말
블랭크				40.35859	0.00037		
평균						0.22952%	

[0178]

[0179] 10일 동안 25℃에서의 75% 및 92.5% 상대습도에서 분말 샘플의 결정상 화합물 8의 중량 증가는 0.26% 미만이었다. 따라서, 분말형 결정상 화합물 8은 연구 조건에서 저흡습성을 나타내었다.

[0180] 실시예 12. 결정상 화합물 8을 함유하는 캡슐의 제조

[0181] 결정상 화합물 8을 함유하는 캡슐을 제조하기 위해, 상기 화합물 및 규화된 미세결정상 셀룰로즈(Prosolv HD90)를 블렌딩한 후, #30 시이브(sieve)를 통해 폴리에틸렌 백으로 체질하였다. 결정상 화합물 8/Prosolv HD90 블렌드의 일부를 분리시켰다. 마르네슘 스테아레이트를 #30 시이브를 통해 상기 부분으로 체질하고, 혼합물을 블렌딩하였다. 3-성분 부분을 보다 큰 화합물 8/Prosolv HD90 블렌드로 반환시키고, 혼합물을 추가로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 폴리에틸렌 백에 넣었다. 비어있는 캡슐 셀(사이즈 2)을 칭량하여 평균 캡슐 중량을 측정하였다. 폴리에틸렌 백내 최종 블렌드를 MG2 Planeta 캡슐화기(encapsulator)에 공급하고, 대략 100 mg의 최종 블렌드를 각각의 캡슐에 로딩하였다. 약 5 내지 10분 마다, 로딩된 캡슐을 허용되는 충전 중량(acceptable fill weight)으로 샘플링하였다. 이는 10개의 로딩된 캡슐을 샘플링하고, 각각의 로딩된 캡슐을 칭량하고, 캡슐의 이론적 평균 중량과 블렌드의 타겟팅된 100mg 로드(load)를 더한 것에 대한 결과를 비교함으로써 달성되었다. 또 다른 10개의 캡슐을 크랙, 칩, 움푹 들어간 것, 스플릿(split), 예상하지 못한 표시, 및 엔클로저(enclosure)에 대해 시각적으로 조사하였다. 필요에 따라, 캡슐화 및 블렌드 로딩 공정은 캡슐로의 적합한 타겟 중량 충진을 유지시키기 위해 조절될 수 있다. 허용되는 캡슐을 추가 처리를 위해 이중 라이닝된 폴리에틸렌 백에 두었다. 로딩된 캡슐을 낮거나 높은 중량 충전된 캡슐을 거부하면서 전자적으로 중량 분류하고, 허용되는 중량 충전된 캡슐을 추가 처리를 위해 보냈다. 허용되는 중량으로 체크된 캡슐을 폴리싱하고 이중 폴리에틸렌 백에 넣었다.

[0182] 표 5. 결정상 화합물 8을 지닌 20mg 캡슐의 성분

성분	단위 당 함량 (mg/캡슐)	기능	품질 표준
결정상 화합물 8	20.00	활성 성분	사내
규화된 미세결정질 셀룰로즈 (Prosolv® HD90)	79.40	활주제 및 친수성 매트릭스	USP/NF; Ph. Eur., JP
마그네슘 스테아레이트 (HyQual®, 식물성 등급)	0.60	윤활제	USP/NF; Ph. Eur., JP
사이즈 2,젤라틴, 백색, Coni-Snap® (0999) Opaque Body and Cap	1	캡슐 셀	사내

[0183]

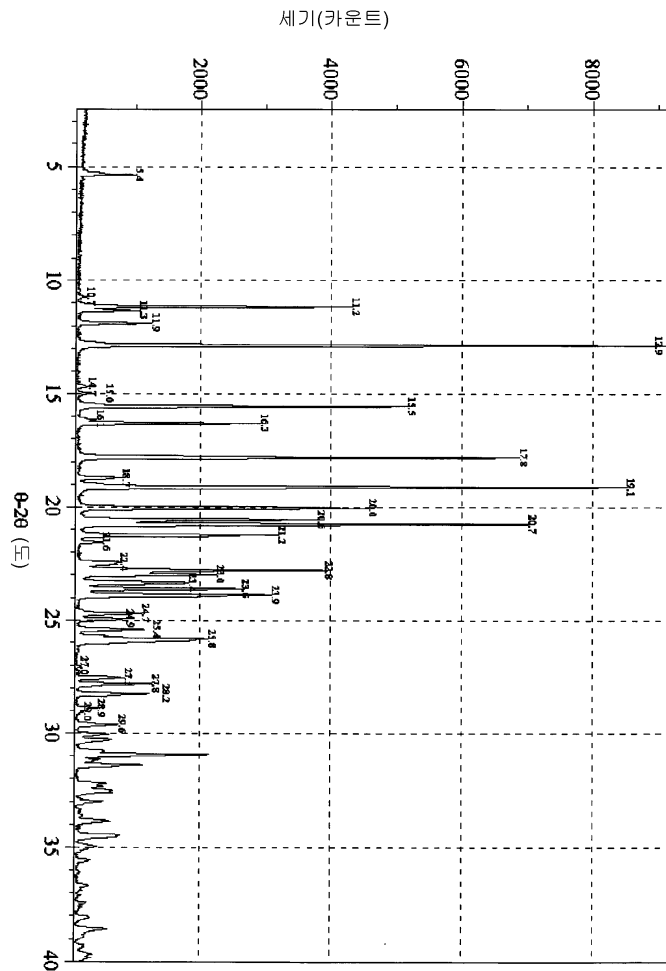
[0184] 상술된 본 발명은 명확한 이해를 위해 예시 및 실시예에 의해 어느 정도 자세히 기술되었지만, 당업자들은 첨부되는 특허청구범위 내에서 특정 변경 및 변형이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에서 제공된 각각



의 참조는 각각의 참조가 개별적으로 참고문헌으로 포함되는 것과 같이 동일한 정도로 그 전체가 참고문헌으로 포함된다. 본 출원과 본원에서 제시된 참고문헌 간에 대립이 있을 경우, 본 발명이 우위를 차지할 것이다.

## 도면

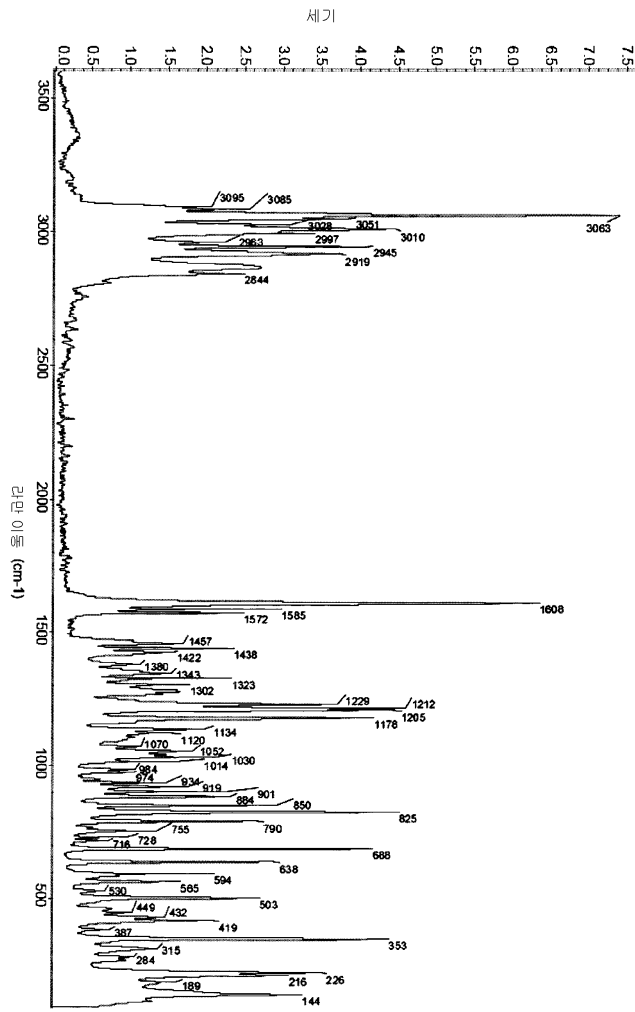
### 도면1



도면2

$2\theta$	$d$ 스페이스 (Å)	세기 (%)
$5.4 \pm 0.1$	$16.509 \pm 0.314$	11
$10.7 \pm 0.1$	$8.255 \pm 0.078$	3
$11.2 \pm 0.1$	$7.922 \pm 0.071$	47
$11.3 \pm 0.1$	$7.817 \pm 0.069$	12
$11.9 \pm 0.1$	$7.445 \pm 0.063$	14
$12.9 \pm 0.1$	$6.886 \pm 0.054$	100
$14.7 \pm 0.1$	$6.035 \pm 0.041$	3
$15.0 \pm 0.1$	$5.908 \pm 0.039$	4
$15.5 \pm 0.1$	$5.700 \pm 0.037$	56
$16.1 \pm 0.1$	$5.494 \pm 0.034$	5
$16.3 \pm 0.1$	$5.438 \pm 0.033$	32
$17.8 \pm 0.1$	$4.982 \pm 0.028$	75
$18.7 \pm 0.1$	$4.744 \pm 0.025$	9
$19.1 \pm 0.1$	$4.641 \pm 0.024$	92
$20.0 \pm 0.1$	$4.430 \pm 0.022$	50
$20.6 \pm 0.1$	$4.320 \pm 0.021$	41
$20.7 \pm 0.1$	$4.282 \pm 0.021$	76
$21.2 \pm 0.1$	$4.182 \pm 0.020$	35
$21.6 \pm 0.1$	$4.121 \pm 0.019$	6
$22.4 \pm 0.1$	$3.963 \pm 0.018$	8
$22.8 \pm 0.1$	$3.903 \pm 0.017$	42
$23.0 \pm 0.1$	$3.870 \pm 0.017$	24
$23.4 \pm 0.1$	$3.810 \pm 0.016$	20
$23.6 \pm 0.1$	$3.770 \pm 0.016$	29
$23.9 \pm 0.1$	$3.725 \pm 0.015$	34
$24.7 \pm 0.1$	$3.604 \pm 0.014$	12
$24.9 \pm 0.1$	$3.570 \pm 0.014$	9
$25.4 \pm 0.1$	$3.506 \pm 0.014$	12
$25.8 \pm 0.1$	$3.450 \pm 0.013$	23
$27.0 \pm 0.1$	$3.299 \pm 0.012$	2
$27.5 \pm 0.1$	$3.240 \pm 0.012$	9
$27.8 \pm 0.1$	$3.208 \pm 0.011$	14
$28.2 \pm 0.1$	$3.159 \pm 0.011$	13
$28.9 \pm 0.1$	$3.090 \pm 0.010$	5
$29.0 \pm 0.1$	$3.074 \pm 0.010$	3
$29.6 \pm 0.1$	$3.020 \pm 0.010$	8

도면3

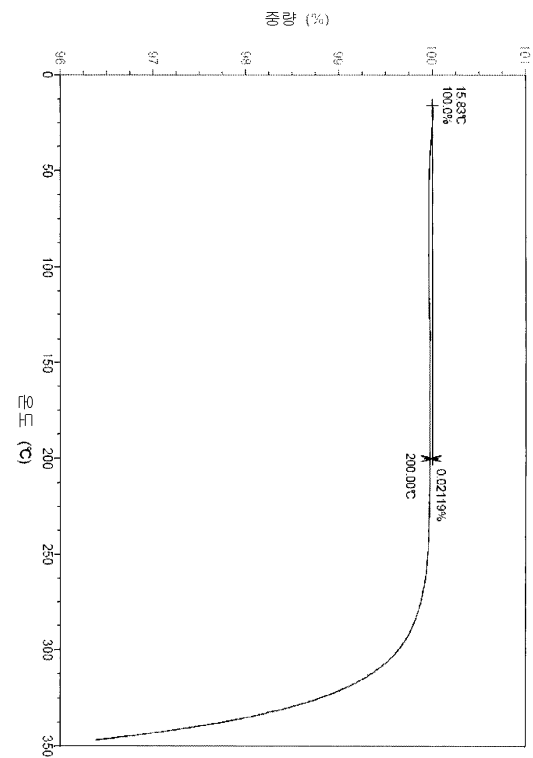


도면4

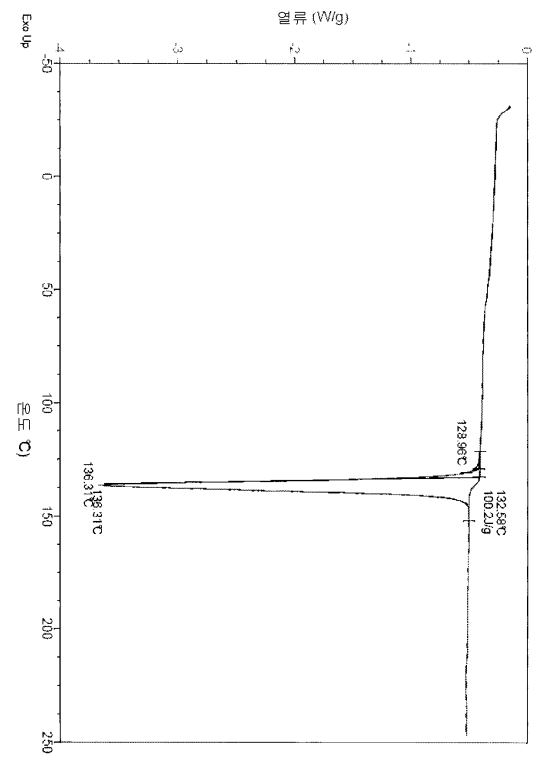
결정상 (2S,3R,4R5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-2-사이클로프로폭시에톡시)벤질)포기닐)  
-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올리에 대한 라만 피크 리스트 (cm<sup>-1</sup>)

144	1438
189	1457
216	1572
226	1585
284	1608
315	2844
353	2919
387	2945
419	2963
432	2997
449	3010
503	3028
530	3051
565	3063
594	3085
638	3095
688	
716	
728	
755	
790	
825	
850	
884	
901	
919	
934	
974	
984	
1014	
1030	
1052	
1070	
1120	
1134	
1178	
1205	
1212	
1229	
1302	
1323	
1343	
1380	
1422	

도면5



도면6



도면7

패럴리 및 스페이스 그룹	모노클리닉 P2 <sub>1</sub> (#4)
Z'/Z	1 / 2
a (Å)	7.960
b (Å)	8.860
c (Å)	16.560
α (deg)	90
β (deg)	95.71
γ (deg)	90
용적 (Å <sup>3</sup> /cell)	1162.1
V.Z (Å <sup>3</sup> /비대칭, 단위)	581.1
추정된 조성물 <sup>a</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>7</sub> Cl
밀도 (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	1.329
중량 분율 용매 (e <sub>0</sub> ) <sup>a</sup>	N/A

밀도 및 중량분율 용매는 추정된 조성물에 근거함

도면8

