



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월04일
(11) 등록번호 10-0843862
(24) 등록일자 2008년06월27일

(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01) A61Q 7/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7001000
(22) 출원일자 2007년01월15일
심사청구일자 2007년01월15일
번역문제출일자 2007년01월15일
(65) 공개번호 10-2007-0054178
(43) 공개일자 2007년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/002150
국제출원일자 2005년07월04일
(87) 국제공개번호 WO 2006/008641
국제공개일자 2006년01월26일
(30) 우선권주장
60/588,543 2004년07월16일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US03985792 A1*
US05912244 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
위너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트
235
(72) 발명자
베일린 블라디미르 게누
미국 미시간주 49001 앤 아버 플라이모쓰 로드
2800화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
마가노 자비어
미국 미시간주 49001 앤 아버 플라이모쓰 로드
2800화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김창세, 장성구

전체 청구항 수 : 총 8 항

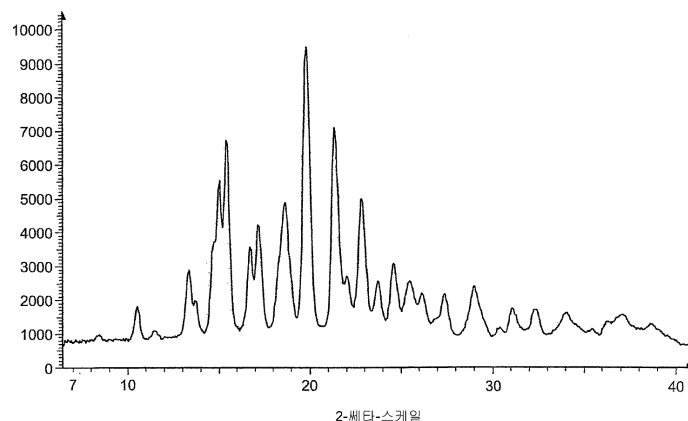
심사관 : 이종국

(54) 모발 성장 촉진제

(57) 요약

본 발명은 6-[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 결정질 형태, 이들 결정질 형태 중 1 이상의 결정질 형태를 함유하는 제제, 및 모발 성장을 촉진하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

스펜스 줄리에 권

미국 미시간주 49001 앤 아버 플라이모쓰 로드
2800화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

웨슬리 제임스 안쏘니

미국 미시간주 49001 앤 아버 플라이모쓰 로드
2800화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

특허청구의 범위

청구항 1

$10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2θ 값에서 1개 이상의 특징적인 피크를 가지는 실험 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 무수 결정질 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서,

$10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 특징적인 피크를 가지는 실험 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

$10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 특징적인 피크를 가지는 실험 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

$10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 특징적인 피크를 가지는 실험 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태.

청구항 7

$9.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2θ 값에서 1개 이상의 특징적인 피크를 가지는 실험 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 이수화물 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제 7 항에 있어서,

$9.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 특징적인 피크를 가지는 실험 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태.

청구항 12

제 7 항에 있어서,

$9.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 특징적인 피크를 가지는 실험 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태.

청구항 13

제 7 항에 있어서,

$9.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 특징적인 피크를 가지는 실험 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 화합물 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 결정질 형태에 관한 것이다.

배경기술

<2> 미국 특허 제5,912,244호("244 특허")는 화합물 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논(이하, "본 화합물"), 이의 제조 방법 및 칼륨 채널 개방제로서의 이의 용도를 개시하고 있다. '244 특허는 칼륨 채널 개방제가 평활근의 변경된 긴장상태 또는 운동성과 관련된 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다고 개시하고 있다. 이러한 병태(condition)의 예에는 만성 폐쇄성 기도 질환, 천식, 요실금, 고혈압, 심근 허혈, 뇌 허혈 및 녹내장이 포함된다.

<3> '244 특허의 실시예 7은 에탄올 용매화물로서의 본 화합물의 제조를 설명하고 있다. 에탄올 용매화물은 시간에

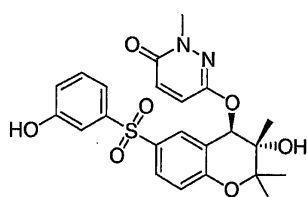
따라 비결정질 형태로 전환된다. 증강된 결정질 안정성을 가진 본 화합물의 신규 결정질 형태는 선행 기술에 비해 진보된 것이다. 이러한 형태는 취급하기 보다 용이하고 임상적 또는 산업적 규모에서 최종 투약 제형으로 제제화하기 보다 용이하다.

<4> 통상적으로 양도된, 동시계류중인 미국 특허 출원 제60/544,116호('116 출원)는 포유동물에서 모발 성장을 촉진하기 위한 본 화합물의 용도를 개시하고 있다. '116 출원은 본 화합물이 모낭의 성장을 자극하고 성장기에서 모낭의 수를 증가시키며, 모낭이 성장기에서 유지하고 있는 기간을 증가시킨다(즉, 성장기 대 휴지기의 비를 증가시킨다)고 개시하고 있다.

<5> **발명의 개요**

<6> 본 발명에 따라, 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 신규 결정질 형태가 발견되었다. 본 화합물의 구조는 하기 화학식 I로 표시된다:

화학식 I



<7>

<8> 상기 신규 결정질 형태들 중 하나는 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 이수화물이다. 제2의 신규 결정질 형태는 무수 (6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술폰닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논이다.

<9> 본 화합물의 이 신규 결정질 형태들은 취급이 보다 용이하고 임상적 또는 산업적 규모에서 포유동물에게 투여하기 위해 담체 중에 제제화하기에 보다 용이하다. 본 화합물의 무수 결정질 형태는 특히 제제화가 용이하고 산업적 취급이 용이하다. 결정질 형태 각각은 이의 분말 X-선 회절(pXRD) 패턴, 또는 상기 pXRD 패턴과 이의 시차주사열량계(DSC) 열분석도의 조합으로 구별할 수 있다.

<10> 분말 X-선 회절(pXRD) 패턴은 본 화합물의 이수화물 및 무수 결정질 형태에 대해 결정하였다. 특징적인 피크는 하기되어 있다.

<11> 본 화합물의 신규 결정질 형태들 중 어느 한 결정질 형태는 칼륨 채널 개방제로서 사용할 수 있다. 본 화합물의 신규 결정질 형태들 중 어느 한 결정질 형태는 평활근의 변경된 긴장상태 또는 운동성과 관련된 질환을 치료하는 데 사용할 수 있다. 또한, 본 화합물의 신규 결정질 형태들 중 어느 한 결정질 형태는 모발 성장(탈모증의 치료 또는 예방을 포함하나, 이에 한정되지 않음)을 촉진하는 데 사용할 수 있다. 별법으로, 신규 결정질 형태들 중 어느 한 결정질 형태는 포유동물에게 투여하기 위한 투약 제형으로 사용할 수 있다. 별법으로, 신규 결정질 형태들 중 어느 한 결정질 형태는 모발 성장의 촉진이 필요한 영역에 직접 도포할 수 있는 국소 투약 제형의 제조에 사용할 수 있다.

<12> 보다 특정한 실시양태에서, 본 화합물의 무수 결정질 형태는 모발 성장을 촉진하는 데 사용할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 화합물의 무수 결정질 형태는 모발 성장이 필요한 피부 영역에 직접 도포할 수 있는 국소 투약 제형의 제조에 사용할 수 있다.

<13> 추가 실시양태에서, 본 발명은 모발 성장의 촉진을 위해 제품을 사용하는 방법을 소비자에게 안내해주는 설명서와 함께 본 화합물의 무수 결정질 형태로부터 제조된 국소 투약 제형을 포함하는, 소매 배포용으로 포장되어 있는 제품에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<22> **A) 정의**

<23> 본 명세서에서 인용되어 있거나 기재되어 있는 각 특허, 특허 출원 및 공보의 개시내용은 그 전체가 참고로 본

원에 도입된다. 본원에 기재된 것들 외에 본 발명의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 변형 또한 첨부된 청구의 범위 내에 포함되는 것이다.

- <24> 달리 명시하지 않는 한, 청구의 범위를 포함하는 본원 전체에 사용된 바와 같은 하기 용어들은 아래에 정의된 의미를 가진다. 복수형과 단수형은 수의 표시라기보다는 상호교환가능한 것으로서 취급되어야 한다.
- <25> a. 용어 "포함한다"는 포괄한다는 것을 의미하지만, 이에 한정되지 않는다.
- <26> b. "포유동물"은 인간, 영장류 예컨대, 짧은털-짧은꼬리 원숭이, 애완 동물 예컨대, 개, 고양이, 게르빌루스쥐 등, 및 가축 예컨대, 소, 돼지, 말, 라마 및 양을 포함한다.
- <27> c. "혼합물"은 2종 이상의 성분들이 함께 혼합되어 성분들이 조합된 상태를 의미한다. 비제한적 예로서, 한 성분은 또 다른 성분에 용해된다.
- <28> d. "모발 성장의 촉진"은 총 모발 양 및/또는 길이의 증가를 자극하는 것을 포함한다. 이러한 증가는 증가된 길이 및/또는 증가된 모간(즉, 모낭) 성장 속도, 증가된 모발 수, 및/또는 증가된 모발 두께를 포함한다. 상기 최종 결과의 일부 또는 전부는 모발 주기의 성장 단계인 성장기를 연장시키거나 활성화시킴으로써, 또는 전이기 및 휴지기를 단축시키거나 지연시킴으로써 달성할 수 있다. 또한, "모발 성장의 촉진"은 모발 손실의 예방, 저지, 감소, 지연 및/또는 회복을 포함하는 것으로 간주되어야 한다.
- <29> e. 본원에서 사용된 "탈모증"은 부분적 또는 전체적 대머리, 모발 손실 및/또는 모발 틈닝(thinning)을 포괄한다.
- <30> f. "탈모증의 치료 또는 완화"는 탈모증을 경험한 포유동물 또는 탈모증을 경험할 위험에 있는 것으로 간주되는 포유동물에서 모발 성장을 촉진하는 것을 말한다.
- <31> g. "약학적으로 허용가능한"은 포유동물에서 사용하기에 적합하다는 것을 의미한다.
- <32> h. "용매화물"은 1 이상의 결정화 용매 분자를 보유하는 화합물 또는 이의 염의 결정질 형태, 즉, 분자 형태로 결합되어 있는 용매를 보유하는 본 화합물 또는 이의 염의 결정질 형태이다. 본 화합물의 에탄올 용매화물은 용매가 에탄올인 용매화물이다. "수화물"은 용매가 물인 용매화물이다.
- <33> i. "피부병학적으로 허용가능한 담체"는 피부 또는 모발에 도포될 수 있으면서 약물을 작용 부위에 확산시킬 수 있는 담체를 말한다.
- <34> j. "본 발명의 화합물"과 "본 화합물"은 상호교환적으로 사용되고 동의어로서 취급되어야 한다. 이들 각각은 6-[[[(3S,4R)-3,4-디히드로-3-히드록시-6-[(3-히드록시페닐)술포닐]-2,2,3-트리메틸-2H-1-벤조피란-4-일]옥시]-2-메틸-3(2H)-피리다지논을 말한다. 본 화합물은 통상 (3S,4R)-[6-(3-히드록시페닐)술포닐]-2,2,3-트리메틸-4-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-6-일-옥시)-3-크로마놀, (3S,4R)-3,4-디히드로-4-(2,3-디히드로-2-메틸-3-옥소피리다진-6-일)옥시-3-히드록시-6-(3-히드록시페닐)술포닐-2,2,3-트리메틸-2H-벤조[b]피란(미국 특허 제 5,912,244호의 실시예 7 참조)로도 지칭된다. 화학식 I으로 나타낸 본 화합물의 다른 화학명 또한 공지되어 있고 본원에 사용된 용어 "본 화합물"의 범위 내에 포함된다.

<35> **B) 특징규명 방법**

<36> 동일 분자의 다양한 결정 형태를 구별하는 데 있어서 다수의 방법을 이용할 수 있다. 예를 들면, 실험 X-선 분말 회절(pXRD) 패턴 및 시차주사열량계(DSC)를 이용하여 결정질 형태를 서로 구별한다. 이들 각각은 본 화합물의 무수 결정질 형태 및 본 화합물의 결정질 이수화물을 특징규명하는 데 이용되었다.

<37> **a. 실험 분말 X-선 회절**

<38> 실험 분말 X-선 회절(pXRD)은 본 화합물의 특정한 결정질 형태가 에탄올 용매화물인지, 이수화물인지, 무수 결정질 형태인지, 아니면 신규 결정질 형태인지를 결정하기 위한 한 수단이다. X-선 분말 회절의 이론에 대한 논의는 문헌[Stout and Jensen, *X-ray Structure Determination: A practical guide*, MacMillan and Co. New York, N.Y. (1968)]에서 찾을 수 있다. 실험 분말 X-선 회절 기술의 추가 논의는 문헌[Jenkins and Snyder, *Introduction to X-ray powder diffractometry*, Wiley, New York, N.Y. (1996)]에서 찾을 수 있다. 도 1 내지 3에 나타낸 실험 분말 X-선 회절은 단일 게벨(Goebel) 거울 배열을 가진 GADDS(General Area Diffraction Detector System) C2 시스템을 갖춘 브루커(Bruker) D8 X-선 분말 회절분석기를 이용하여 수행하였다. 스캔은 15.0 cm에서 검출기로 실시하였다. 쉐타 1 또는 시준기(collimator)는 7°에 있었고, 쉐타 2 또는 검출기는 17°

에 있었다. 스캔 축은 폭이 3° 인 2θ -오메가이었다. 각 스캔 말기에서, 쉼타 1은 10° 에 있었고, 쉼타 2는 14° 에 있었다. 샘플은 Cu 방사를 이용하여 40 kV 및 40 mA에서 120초 동안 런닝시켰다. 스캔은 $6.4^{\circ} 2\theta$ 부터 $41^{\circ} 2\theta$ 까지 통합되었다. 샘플은 겜 듀고우트(Gem Dugout)[State College, PA]로부터 구입한 ASC-6 샘플 홀더에서 런닝시켰다. 샘플을 샘플 홀더의 중앙에 있는 공동(cavity) 내에 배치하고 홀더의 표면과 평평해지도록 스페츨라(spatula)로 평평하게 하였다. 모든 분석은 일반적으로 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 인 실온에서 수행하였다. 스캔은 2003년 발매된 에바(Eva) 버전 8.0의 디플랙플러스(DiffracPlus) 소프트웨어를 이용하여 평가하였다.

<39> 당업자에게 명백히 자명한 바와 같이, 임의의 X-선 분말 회절 패턴의 결과는 다양할 수 있다. 이 편차는 샘플 제제, 이용된 X-선 회절분석기의 구체적 모델, 조작자의 기술 등에 기인할 수 있다. 또한, 당업자는 실험 pXRD 패턴에 존재하는 피크의 상대적 강도가 구체적인 결정의 바람직한 배향 때문에 달라질 수 있고, 이 효과를 최소화하는 기술을 이용하여 pXRD를 수행할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 기술에는 예를 들면, 분석 전에 샘플을 분쇄하는 기술, 분석 동안 샘플을 회전시키거나 진동시키는 기술, 또는 면적 검출기가 장착된 회절분석기를 이용하는 기술이 포함된다. 용어 "대략"은 X-선 분말 회절 패턴에서의 특징적인 피크의 위치를 정의하는 데 사용되는 경우에는 기재된 2θ 값 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로서 정의된다.

<40> 따라서, 단순히 실험 pXRD가 도 1 또는 2에 나타난 pXRD와 동일하지 않기 때문이라는 것은 결정질 형태가 본 화합물의 이수화물 또는 무수 결정질 형태가 아니라는 것을 의미하지는 않는다. 하기 논의될 바와 같이, pXRD 패턴으로부터 확인된, 선택된 특징적인 피크의 존재는 결정질 형태가 본 화합물의 무수 결정질 형태인지, 본 화합물의 결정질 에탄올 용매화물인지, 본 화합물의 이수화물 결정질 형태인지, 아니면 본 화합물의 신규 형태인지를 결정하는 데 사용할 수 있다.

<41> b. 용점

<42> 본원에 기재된 모든 용점은 DSC(시차주사열량계)를 이용하여 측정하였다. 에탄올 용매화물은 TA 인스트루먼트 2920 DSC(New Castle, DE) 상에서 런닝시켰다. 샘플을 핀홀이 있는 표준 알루미늄 팬 내로 계량하여 넣고 권축시켰다. 이용된 팬은 TA 인스트루먼트의 부품 제900786.901호(하부) 및 제900779.901호(상부)였다. 질소 퍼지 하에 $3^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 경사법(ramp method)을 이용하여 샘플을 350°C 의 온도까지 런닝시켰다. 1 mg 내지 5 mg의 샘플을 사용하였다. 시차주사열량계의 추가 논의는 문헌[Claes, Dalton, and Hancock, *Differential scanning calorimetry: application in drug development*, Pharmaceutical Science and Technology Today, Volume 2, Number 8 (8 August 1999)]에서 발견할 수 있다.

<43> 본 화합물의 이수화물 결정질 형태 및 본 화합물의 무수물 결정질 형태를 TA 인스트루먼트 Q1000 시리즈 DSC(New Castle, DE) 상에서 런닝시켰다. 또한, 이들 둘다를 핀홀이 있는 권축된 알루미늄 팬 내에서 런닝시켰다. 이 팬을 계량하고, 이들의 질량을 TA 인스트루먼트의 티제로(Tzero) 기술을 이용하여 측정하였다. 티제로 기술의 추가 논의는 문헌[Cassel, *How Tzero Technology Improves DSC Performance. Part I: Flat Baselines and Glass Transition Measurements*, TA Instruments library Number TA272]에서 찾을 수 있다.

<44> 본 화합물의 이수화물 결정질 형태 또는 본 화합물의 무수 결정질 형태 1 내지 5 mg을 계량하였다. 이들 샘플에 대해 이용된 방법은 조정된 DSC 또는 mDSC 런(run)이었다. mDSC의 추가 논의는 문헌[Coleman and Craig, *Modulated temperature differential scanning calorimetry: a novel approach to pharmaceutical analysis*. International Journal of Pharmaceutics 135 (1996) pages 13-29]에서 찾을 수 있다. 이수화물의 경우, 하기 파라미터를 사용하였다: 조절 폭 $\pm 2^{\circ}\text{C}$; 조절 기간 - 100초; 35°C 부터 200°C 까지의 기저 가열 속도 $3.0^{\circ}\text{C}/\text{분}$. 본 화합물의 무수 결정질 형태의 경우, 하기 파라미터를 사용하였다: 조절 폭 $\pm 2^{\circ}\text{C}$; 조절 기간 - 60초; 35°C 부터 170°C 까지의 기저 가열 속도 $1.5^{\circ}\text{C}/\text{분}$.

<45> c. 열중량 분석(TGA)

<46> 열중량 분석은 시간 및 온도의 함수로서 물질 질량의 변화를 측정한다. TGA에서의 질량 손실은 용매 또는 물 손실에 기인한다. TGA의 추가 논의는 문헌[Rodriguez and Bugay, *Characterization of Pharmaceutical Solvates by Combined Thermogravimetric and Infrared Analysis*. Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 86, Number 2 (February 1997)]에서 찾을 수 있다. 본 화합물과 결합된 물의 양은 TGA를 이용하여 측정하였다. 모든 열중량 분석(TGA)은 TA 인스트루먼트 2950 TGA(New Castle, DE) 상에서 실시하였다. 샘플은 표준 알루미늄 팬 내에서 런닝시켰다. 2 mg 내지 5 mg의 샘플을 사용하였다. 상승 속도는 400°C 까지 $10^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 이었다.

<47> C) 본 화합물의 무수 결정질 형태

<48> 본 화합물의 결정질 형태들 중 한 결정질 형태는 무수 결정질 형태이다. 이의 융점은 $137^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 이다. 샘플은 물이 결정 격자와 결합되어 있지 않기 때문에 무수 형태이다. 그러나, 무수 형태는 이수화물로의 추후 전환 없이 저장 조건에 따라 저장 시 표면 물을 흡착할 수 있다.

<49> 본 화합물의 무수 결정질 형태의 분말 X-선 회절 패턴은 도 1에 나타나 있다. pXRD 패턴은 본 화합물의 무수 결정질 형태와 관련된 여러 특징적인 피크를 보여준다. 특징적인 피크는 pXRD 패턴에서의 유의한 상대적 강도 및 본 화합물의 무수 결정질 형태에 특유한 2θ 위치를 가진 피크이다. (대략적인) $^{\circ} 2\theta$ 로 표현된, 본 화합물의 무수 결정질 형태의 특징적인 피크는 10.5° , 15.0° , 17.2° 및 22.8° 에 위치하고 있다.

<50> $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 실험 X-선 회절에 사용된 본 화합물의 결정질 샘플에서 10.5° , 15.0° , 17.2° 및 22.8° 의 대략적인 2θ 값에 있는 특징적인 피크들 중 어느 한 피크가 존재한다는 것은 상기 샘플이 무수 결정질 형태임을 확인시켜 주기에 충분하다. 추가 실시양태에서, 실험 X-선 회절에 사용된 본 화합물의 결정질 샘플에서 이들 피크들 중 2개 또는 3개 이상의 피크가 존재한다는 것은 상기 샘플이 무수 결정질 형태임을 확인시켜 주기에 충분하다. 보다 특정한 실시양태에서, 대략적인 2θ 값 10.5° , 15.0° , 17.2° 및 22.8° 에 있는 특징적인 피크의 존재는 결정질 물질이 본 화합물의 무수 결정질 형태임을 확인시켜 주기에 충분하다. 임의의 실험 X-선 회절 연구는 바람직한 배향이 생성된 패턴에 대해 미칠 수 있는 영향을 최소화하도록 상술한 바와 같이 수행해야 한다.

<51> 도 1의 검토는 추가 피크가 본 화합물의 무수 결정질 형태의 임의의 샘플에 존재할 수 있다는 것을 확인시켜 준다. 위에서 확인된 특징적인 피크를 비롯하여, pXRD 패턴에서 확인된 가장 관련성 있는 피크는 하기 표 1에 나열되어 있다. 표 1에 제공되어 있는 데이터는 본 화합물의 결정질 형태의 실험 X-선 회절 패턴의 해석을 보조하는 데 이용해야 한다. 이 데이터는 1개 이상의 선별된 피크가 존재하지 않는다는 이유로 본 화합물의 무수 형태의 결정질 샘플이 무수 결정질 형태가 아니라는 결론을 내리는 데 이용되어서는 안 된다.

표 1

10.5° ¹
13.3
14.7
15.0°
15.4
16.7
17.2°
18.6
19.8
21.4
22.8°
24.6

<52>

<53> * 특징적인 피크

<54> ¹ 기재된 모든 2θ 값은 대략적인 값이다.

<55> D) 이수화물 형태

<56> 본 화합물의 이수화물 결정질 형태는 최근까지 확인된 본 화합물의 또 다른 결정질 형태이다. 이 형태의 융점은 $127^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 이다. 상기 이수화물은 대체적으로 이와 결합되어 있는, 분자 몰당 대략 1.5 내지 2.5 몰의 물을 가질 수 있다.

<57> 본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 X-선 회절 패턴은 도 2에 나타나 있다. pXRD 패턴은 본 화합물의 이수화물 결정질 형태와 관련된 여러 특징적인 피크를 보여준다. 한 특징적인 피크는 pXRD 패턴에서의 유의한 상대적 강도 및 본 화합물의 이수화물 결정질 형태에 특유한 2θ 위치를 가진 피크이다. pXRD 패턴은 (대략적인) $^{\circ} 2\theta$ 로 표현되어 있으면서 9.2° , 20.1° , 24.0° 및 $25.4^{\circ} 2\theta$ 에 위치하는, 본 화합물의 이수화물 결정질 형태와 관련된 여러 특징적인 피크를 보여준다.

<58> $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 실험 X-선 회절에 사용된 본 화합물의 결정질 샘플에서 이들 특징적인 피크들 중 1개 이상의 피크가 존재한다는 것은 상기 샘플이 본 화합물의 이수화물 형태임을 확인시켜 주기에 충분하다. 추가

실시양태에서, 실험 X-선 회절에 사용된 본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 결정질 샘플에서 이들 피크들 중 2개, 3개 또는 4개 이상의 피크가 존재한다는 것은 상기 샘플이 본 화합물의 이수화물 결정질 형태임을 확인시켜 주기에 충분하다. 임의의 실험 X-선 회절 연구는 바람직한 배향이 생성된 패턴에 대해 미칠 수 있는 영향을 최소화하도록 상술한 바와 같이 수행해야 한다.

<59> 도 2의 검토는 추가 피크가 본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 임의의 샘플에 존재할 수 있다는 것을 확인시켜 준다. 위에서 확인된 특징적인 피크를 비롯하여, 본 화합물의 이수화물의 결정질 샘플에 대해 수행한 실험 X-선 회절 패턴에서 확인된 관련성 있는 피크는 하기 표 2에 나열되어 있다. 표 2에 제공되어 있는 데이터는 단지 본 화합물의 이수화물 결정질 형태 샘플의 pXRD의 해석을 보조하는 데 이용해야 한다. 이 데이터는 1개 이상의 선별된 피크가 존재하지 않는다는 이유로 본 화합물의 결정질 샘플이 본 화합물의 이수화물 결정질 형태가 아니라는 결론을 내리는 데 이용되어서는 안 된다.

표 2

9.2 ^{*1}
14.8
16.0
16.4
17.6
18.6
20.1 [*]
20.8
24.0 [*]
24.8
25.4 [*]
26.2
27.0

<60>

<61> * 특징적인 피크

<62> ¹ 기재된 모든 2θ 값은 대략적인 값이다.

<63> E) 에탄올 용매화물

<64> 본 화합물의 에탄올 용매화물의 X-선 회절 패턴은 도 3에 나타나 있다.

<65> F) 제조 방법

<66> 본 화합물의 무수 결정질 형태 및 본 화합물의 이수화물 결정질 형태는 당 분야에 일반적으로 공지되어 있는 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 초기 단계는 본원에 참고로 도입되어 있는 '244 특허의 실시예 7에 기재된 합성 후에 달성할 수 있는 본 화합물의 제조이다.

<67> 본 화합물의 이수화물 결정질 형태는 에탄올 용매화물을 물과 접촉시키고 승온에서 장기간 동안 (전형적으로 약 50℃에서 최대 4일 동안) 혼합물을 가열시킴으로써 제조한다. 결정질 이수화물은 당 분야에 공지되어 있는 바와 같이 여과로 회수할 수 있다. 실시예 2에는 이러한 반응이 보다 상세하게 기재되어 있다.

<68> 본 화합물의 무수 결정질 형태는 상기 이수화물을 탈수시킴으로써 제조한다. 예를 들면, 결정질 이수화물은 부분 진공 하에 열과 접촉시킨다. 실시예 3에는 이러한 반응이 기재되어 있다.

<69> G) 약리학 및 투여량

<70> 상술된 바와 같이, '244 특허 및 '116 특허 출원에는 본 화합물의 약리학이 기재되어 있다. 본 화합물은 칼륨 채널 개방제이다. 본 화합물은 포유동물에서 모발의 성장을 촉진하는 데 사용할 수 있다. 본 화합물의 무수 결정질 형태 및 이수화물 결정질 형태 또한 칼륨 채널 개방제이다("본 화합물의 결정질 형태"). 이들은 '116 특허 출원에 기재된 방식과 동일한 방식으로 성장기 대 휴지기 비를 연장시키는 데 사용할 수 있다. 따라서, 본 화합물의 결정질 형태는 모발 성장을 촉진하는 데 사용할 수 있다.

<71> 또한, 본 화합물의 결정질 형태는 사용자의 소망에 따라 대상체에서 모발 성장의 촉진 또는 모발 성장의 감소 예방을 위한 국소 투약 제형의 제조에 사용할 수 있다.

<72> 전형적인 실시양태에서, 본 화합물의 결정질 형태는 본 화합물을 함유하는 제제의 제조에 사용한다. 전형적으로, 상기 제제는 포유동물에게 국소 투여하기에 적합할 것이다. 보다 전형적으로, 상기 제제는 모발 성장의 촉진

진에 사용될 것이다. 이러한 제제는 일반적으로 두피, 특히 모발이 존재하지 않는 영역 또는 모발 튕닝이 일어나는 영역에 직접 도포될 것이다. 투여량은 다양할 것이지만, 일반적인 지침에 따르면, 본 화합물은 0.01 중량/중량% 내지 10 중량/중량%의 양으로 피부병학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 피부병학적 제제에 존재할 것이고, 상기 피부병학적 제제는 치료받을 영역에 매일 1회 내지 4회 도포될 것이다. 보다 전형적으로, 본 화합물은 1 중량/중량% 내지 3 중량/중량%의 양으로 존재할 것이고, 본 화합물은 매일 1회 또는 2회 도포될 것이다.

<73> 추가 실시양태에서, 상기 제제는 아직 모발이 손실되지 않았으나 모발이 손실될 위험에 있다고 생각되는 환자를 치료하는 데 사용할 수도 있다. 이러한 환자의 예에는 탈모증을 유도하는 것으로 공지되어 있는 약물 섭생법을 이용한 암 화학요법을 받을 환자가 포함된다. 대머리라는 생각 때문에 정신적 고통을 경험하는 젊은 성인, 특히 대머리 가족 이력을 가진 젊은 성인 또한 이러한 예방적 치료로부터 이득을 얻을 수 있다. 이러한 예방적 치료는 "모발 성장의 촉진"이라는 용어에 포함된다.

<74> 모발 성장은 모낭의 동적인 주기적 과정으로부터 생기고, 많은 흔한 모발 성장 장애는 모발 성장 주기의 시간조절(timing)에서의 변경과 관련되어 있다. 모발 성장 주기에는 성장 단계(성장기), 전이 단계(전이기) 및 휴면 단계(휴지기)가 포함된다. 건강한 모발 성장 상태 동안, 두피 모낭의 90% 이상이 성장기에 있고, 7% 내지 9%가 휴지기에 있으며, 1% 내지 3%가 전이기에 있다.

<75> 성장기는 성장 단계이고, 이 단계 동안 모낭(즉, 모근)은 빠르게 분열하고 분화하는 모낭 세포를 가진 진피 내로 깊이 침투한다. 분화 과정 동안, 모발 세포는 모발의 주성분인 케라틴을 합성한다. 대머리가 아닌 인간에서, 이 성장 단계는 1년 내지 5년 동안 지속된다.

<76> 전이기는 전이 단계이고, 유사분열의 중단으로 표시된다. 전이기는 일반적으로 약 2주 내지 3주 동안 지속된다.

<77> 휴지기는 모발이 두피 아래로부터의 새로운 모낭 성장에 의해 교체될 때까지 최대 12주 동안 두피 내에 보유되어 있는 휴면 단계이다.

<78> 인간에서, 이 성장 주기는 동시에 일어나지 않는다. 개체는 이들 3 단계 각각에서 수천 개의 모낭을 가질 것이다. 그러나, 모낭의 대부분은 성장기에 있을 것이다. 건강한 젊은 성인에서, 성장기 대 휴지기 비는 9 대 1만큼 높을 수 있다. 탈모증을 가진 개체에서, 이 비는 2:1만큼 낮은 수준으로 감소된다.

<79> 모발 손실의 가장 흔한 형태는 유전적 소인을 가진 남성 및 여성에서 안드로겐에 의해 유도되는, 미용적으로 유용한 모발의 유전적 감소인 안드로겐성 탈모증이다. 이 병태는 통상 남성 패턴 대머리 및 여성 패턴 대머리로서도 지칭된다. 안드로겐이 대머리의 일부 형태와 관련되어 있지만, 이 모발 손실이 일어나는 생리학적 기작은 공지되어 있지 않다. 그러나, 모발 성장이 탈모증으로 고통받는 개체에서 변경되어 있다는 것은 공지되어 있다. 본 화합물의 결정질 형태는 이러한 유형의 탈모증으로 고통받는 개체에서 모발 성장을 촉진하기 위한 제제의 제조에 사용할 수 있다. 모발 손실은 다양한 다른 병태에서도 일어난다.

<80> 성장기 탈모는 화합물질 또는 방사선 예컨대, 암을 위한 화학요법 또는 방사선 치료로 인한 모발 손실이다. 성장기 탈모는 통상 "약물 유도" 또는 "방사선 유도" 탈모증으로도 지칭된다. 본 화합물의 결정질 형태는 이러한 유형의 탈모증을 치료하기 위한 제제를 제조하는 데 사용할 수 있다.

<81> 원형 탈모증은 초기에 두피 상에서의 둥근 패치 형태의 모발 손실을 제공하는 자가면역 질환이다. 원형 탈모증은 전두 탈모증으로 공지되어 있는 모든 두피 모발의 손실, 및 범발성 탈모증으로 공지되어 있는 모든 두피 및 신체 모발의 손실까지 진행될 수 있다. 본 화합물의 결정질 형태는 이들 유형의 탈모증을 치료하기 위한 제제를 제조하는 데 사용할 수 있다.

<82> 외상 탈모증은 모낭 손상의 결과이다. 외상 탈모증은 통상 "흉터 탈모증"으로도 지칭된다. 심인성 탈모증은 심한 정신적 스트레스로 인해 일어난다. 본 화합물은 성장기를 유도함으로써 이들 유형의 탈모증에서도 유익할 수 있다. 따라서, 본 발명은 안드로겐성 탈모증을 치료하는 데 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 화합물의 결정질 형태는 임의의 유형의 모발 손실을 완화시키기 위한 제제의 제조에 사용할 수 있다.

<83> 본 화합물의 결정질 형태는 인간 외에 다른 포유동물에서 모발 성장을 촉진하기 위한 제제의 제조에 사용할 수 있다. 예를 들면, 본 화합물은 털(모발) 성장이 경제적 이점을 나타낼, 양과 같은 농장 동물에 사용할 수 있다. 본 화합물은 애완 동물 예컨대, 개, 고양이, 게르빌루스쥐 등에서 모발 성장을 자극하는 데 사용할 수도 있다. 이 효과를 얻기 위해 필요한 투여량은 상술한 지침 내에서 적합하게 맞춰질 것이다. 마찬가지로, 본 화합물은 치료할 동물의 유형을 고려하여 수의학적 분야에서 전형적으로 사용되는 제제를 이용하여 투여할 수 있

다. 모발 성장을 촉진하는 본 화합물의 결정질 형태의 다른 적용 분야는 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 명백하게 자명할 것이고, 청구범위에 포함되는 것으로 간주되어야 한다.

<84> 일반적 지침에 따라, 본 화합물의 결정질 형태로부터 제조된 제제는 국소 투여될 것이다. 상기 제제는 모발 성장 촉진을 필요로 하는 피부의 영역에 직접 도포될 것이다.

<85> H) 약학적 제제

<86> 원하는 경우, 본 화합물의 결정질 형태는 임의의 담체 없이 직접 투여할 수 있다.

<87> 그러나, 투여의 용이함을 위해, 본 화합물의 결정질 형태는 전형적으로 1 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 미용적으로 허용가능한 담체(본원에서 총체적으로 "담체"로 기재됨)로 제제화될 것이다. 마찬가지로, 본 화합물의 결정질 형태는 가장 전형적으로는 피부병학적 또는 미용적 담체 내로 제제화될 것이다. 본원에서, 용어 "피부병학적 담체"와 "미용적 담체"는 상호교환가능하게 사용된다. 이들 용어는 피부 또는 모발에 직접 투여하기 위해 고안된 제제를 말한다. 본원에서 사용된 용어 "담체"는 포유동물에게 투여하기에 적합한 1종 이상의 병용가능한 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 비히클 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "병용가능한"은 통상의 사용 상태 하에서 조성물의 효능을 실질적으로 감소시킬 상호작용이 없는 방식으로 조성물의 성분들이 본원에 기재된 화합물과, 그리고 서로와 혼합될 수 있다는 것을 의미한다. 물론, 담체는 이 담체가 치료할 포유동물(바람직하게는, 인간)에게 투여되기에 적합해지기에 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체 자체는 불활성을 나타낼 수 있거나, 그 자신의 고유한 약학적 및/또는 미용적 이점을 보유할 수 있다.

<88> 본 화합물의 결정질 형태는 다양한 적합한 제형 중 임의의 제형 예를 들면, 경구 투여, 국소 투여 또는 비경구 투여용 제형으로 제제화할 수 있다. 표준 약학적 제제화 기술 예컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. (1990)]에 개시된 기술을 이용할 수 있다.

<89> 구체적인 투여 경로에 따라, 당 분야에 잘 공지되어 있는 다양한 담체를 사용할 수 있다. 이들 담체에는 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 용해보조제(hydrotrope), 표면활성제 및 캡슐화 물질이 포함된다. 경우에 따라, 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 약학적 활성 또는 미용적 활성 물질이 포함될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용된 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 투여량 당 투여용 물질의 실제량을 제공하기에 충분하다. 본 발명의 방법에 유용한 투약 제형을 제조하기 위한 기술 및 조성물은 문헌[Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976)]에 기재되어 있다.

<90> 전형적으로, 본 화합물의 결정질 형태는 국소 투여한다. 국소 투여용 조성물의 담체는 상기 화합물이 피부 내로 침투하여 모낭 근처에 도달하도록 도와줄 수 있다. 이러한 국소 투여용 조성물은 예를 들면, 용액, 오일, 크림, 연고, 젤, 로션, 페이스트, 샴푸, 리브-온(leave-on) 및 린스-아웃(rinse-out) 모발 컨디셔너, 유제, 세정제, 보습제, 스프레이, 에어로졸, 피부 패치 등을 비롯한 임의의 제형일 수 있다.

<91> 국소 적용에 대해 당 분야에 잘 공지되어 있는 다양한 담체 물질 예컨대, 물, 알코올, 알로에 베라 젤, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 광유, 프로필렌 글리콜 등을 사용하여 상기 제제를 제조할 수 있다. 상술한 참조문헌은 이러한 국소 투약 제형을 제조하는 데 사용할 수 있는 다수의 부형제를 개시하고 있다.

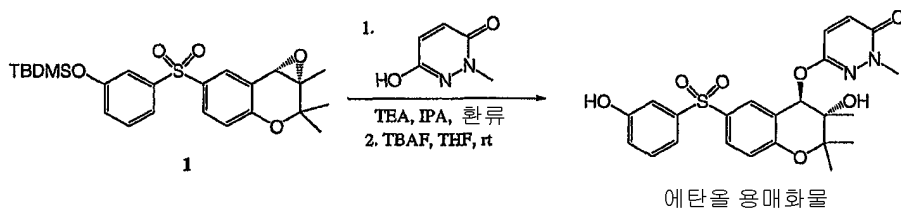
<92> 본 화합물은 리포솜 전달 시스템 예컨대, 작은 단일막 소포체(vesicle), 큰 단일막 소포체 및 다중막 소포체의 형태로 국소 투여할 수도 있다. 리포솜은 다양한 인지질 예컨대, 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 국소 전달을 위한 잠재적 제제는 문헌[Dowton et al., "Influence of Liposomal Composition on Topical Delivery of Encapsulated Cyclosporin A: I. An in vitro Study Using Hairless Mouse Skin", S.T.P. Pharma Sciences, Vol. 3, pp. 404-407 (1993); Wallach and Philippot, "New Type of Lipid Vesicle: Novasome^(등록상표)", Liposome Technology, Vol. 1, pp. 141-156 (1993); 미국 특허 제4,911,928호; 및 미국 특허 제5,834,014호]에 기재된 바와 같은 리포솜을 이용한다.

<93> 전신 투여용 담체에는 예를 들면, 당, 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 맥아, 젤라틴, 탈크, 황산칼슘, 식물성 오일, 합성 오일, 폴리올, 알긴산, 인산염 완충제 용액, 유화제, 등장 식염수 및 발열원-무함유 물이 포함된다. 비경구 투여에 적합한 담체에는 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 에틸 올레에이트, 피롤리돈, 에탄올 및 첨가제가 포함된다.

- <94> 정제, 캡슐제, 과립제 및 벌크 산제와 같은 고체 제형을 비롯한 다양한 경구 투약 제형을 사용할 수 있다. 이들 경구 제형은 유효량의, 통상 약 5% 이상의 화합물을 포함한다. 적절한 결합제, 윤활제, 희석제, 봉해제, 착색제, 방향제, 유동화제 및 용융화제를 함유하는 정제는 압축하거나, 분쇄하거나, 장용피하거나, 당의정 형태로 만들거나, 필름 피막하거나, 다회 압축할 수 있다. 적절한 용매, 방부제, 유화제, 현탁화제, 희석제, 감미제, 용융화제, 착색제 및 방향제를 함유하는 액체 경구 투약 제형에는 수용액, 에멀전, 현탁액, 비-발포성 과립제로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립제로부터 재구성된 발포성 제제가 포함된다.
- <95> 경구 투여되는 조성물에는 액상 용액, 에멀전, 현탁액, 산제, 과립제, 엘릭시르, 팅크제, 시럽제 등 또한 포함된다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 담체는 당 분야에 잘 공지되어 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁액용 담체의 전형적인 성분에는 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소르비톨 및 물이 포함된다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁화제에는 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 아비셀(Avicel) RC-591, 트라가칸스 및 알긴산나트륨이 포함되고; 전형적인 습윤제에는 레시틴 및 폴리소르베이트 80이 포함되며; 전형적인 방부제에는 메틸 파라벤 및 벤조산나트륨이 포함된다. 경구 액체 조성물은 상술한 감미제, 방향제 또는 착색제와 같은 1종 이상의 성분을 함유할 수도 있다.
- <96> 본 발명의 방법에 유용한 화합물의 전신 전달을 달성하는 데 유용한 다른 조성물에는 설하 투약 제형, 협측 투약 제형 및 비강 투약 제형이 포함된다. 이러한 조성물은 전형적으로 슈크로스, 소르비톨 및 만니톨과 같은 1종 이상의 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미세결정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 결합제를 포함한다. 상술한 유동화제, 윤활제, 감미제, 착색제, 향산화제 및 방향제 또한 포함될 수 있다.
- <97> 국소 투여용 제제는 종종 에멀전 형태로 제조된다. 본원에서 사용된 용어 "에멀전"은 예를 들면, 연속 상 및 분산 상의 형태일 수 있는 2종 이상의 액체의 혼합물을 말한다. 예시적 에멀전은 크림, 로션, 연고, 겔 등의 형태일 수 있고, 예를 들면, 수중유 에멀전, 유중수 에멀전, 다상 에멀전 및 마이크로에멀전을 포함할 수 있다. 약 0.001 중량/중량% 내지 10 중량/중량%의 본 화합물을 함유하는 이들 제제가 제조될 것이다. 그 후, 이들 제제는 매일 1회 내지 4회 원하는 영역에 도포될 것이다. 별법으로, 이들 제제는 보다 덜 빈번하게 즉, 주당 1회 내지 5회 원하는 영역에 도포될 것이다.
- <98> 전형적으로, 본 화합물의 결정질 형태는 국소 투여에 적합한 담체 내로 도입될 것이다. 상술한 국소 투여용 제제 또는 당 분야에 공지되어 있는 국소 투여용 제제 중 임의의 제제를 사용할 수 있다. 이러한 국소 투여용 제제의 예에는 로션, 스프레이, 크림, 연고, 살브(salve), 겔 등이 포함된다. 국소 투여용 제제를 제조하는 실제적 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 자명하고, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 (상기); and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins (1995)]에 상세히 기재되어 있다.
- <99> 본 화합물의 결정질 형태로부터 제조된 제제는 태양-유도 또는 UV-유도 손상으로부터 보호하기 위한 자외선차단제(UVA 또는 UVB 차단제)와 함께 사용할 수 있다.
- <100> 추가 실시양태에서, 상술한 제제는 소매 배포용(키트 또는 제품)으로 포장될 수 있다. 포장물은 모발 성장을 촉진하기 위해 제품을 사용하는 방법을 환자에게 안내하는 설명서를 보유할 것이다. 이러한 설명서는 예를 들면, 박스 상에 인쇄되어 있을 수 있거나, 별도의 광고 전단지일 수 있거나, 상기 제제를 보유하는 용기의 측면 상에 인쇄되어 있을 수 있다.

실시예

- <101> 하기 실시예는 본 발명을 더 설명하기 위해 제공된다. 이들 실시예는 본 발명을 임의의 방식으로 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- <102> **실시예 1**
- <103> **본 화합물의 에탄올 용매화물의 제조**
- <104> 본 실시예는 (3S,4R)-[6-(3-히드록시페닐)술포닐]-2,2,3-트리메틸-4-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-6-일-옥시)-3-크로마놀의 에탄올 용매화물의 제조를 위한 한 별법을 설명한 것이다.



<105>

<106>

화합물 1(92.97 g, 202 mmol), 1-메틸-3,6-(1H,2H)-피리다진디온(76.4 g, 605 mmol) 및 트리에틸아민(TEA)(85 ml, 605 mmol)을 1구 2-L 둥근 바닥 플라스크 내의 이소프로필 알코올(IPA)(550 ml)에 용해시키고, 혼합물을 28 시간 동안 환류시킨 후, 20℃로 냉각시켰다.

<107>

남아있는 TBDMS-보호기의 제거를 위해, THF 중의 1 M 불화테트라부틸암모늄(TBAF) 용액 200 ml를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이로써 TBDMS 보호기의 제거를 완결하고, 용매를 진공 하에 제거하여 매우 어두운 갈색 오일을 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트(2 L)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 물(1 x 1.5 L, 3 x 500 ml)로 세정하였고, 각 세정 단계 후에 수층을 제거하였다. 최종 물 세정 후, 유기층을 포화된 NaCl 수용액(500 ml)으로 세정하였다. 유기층을 삼각 플라스크로 옮기고 실온에서 MgSO₄(50 g) 상에서 15분 동안 건조하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 95.9 g의 어두운 갈색 고체를 수득하였고, 이 고체를 크로마토그래피(3 kg의 실리카 겔; 이동상: ACN(아세토니트릴), ACN/MeOH(99:1, 부피/부피), ACN/MeOH(98.5:1.5 부피/부피))로 정제하여 57.6 g의 베이지색 고체를 수득하였다. 상기 베이지색 고체를 용매 CH₂Cl₂(200 ml)에 용해시키고 조질의(coarse) 소결-유리 필터 상에 배치된 셀라이트 플러그(20 g)를 통해 여과하여 임의의 불용성 입자를 제거하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 고체를 95% 에탄올에 용해시키고, 조질의 소결-유리 필터를 통해 여과하여 일부 불용성 물질을 제거하고, 진공 하에 회전 증발기에서 17 토르로 약 200 ml의 최종 부피까지 농축하였다. 용액을 몇몇 에탄올 용매화물 결정으로 시딩하고 플라스크를 -5℃에서 냉동기에 20시간 동안 넣어 두었다. 이로써 얻은 고체를 조질의 600-ml 소결-유리 필터를 통해 여과하고, 20 ml의 냉각된 에탄올(5℃)로 2회 세정하고; 상기 필터 상에서 건조 상태까지 압축하여 회백색 고체로서 25.87 g의 본 화합물을 수득하였다. 모액을 매우 작은 부피(약 75 ml)까지 농축하고, 몇몇 에탄올 용매화물 결정으로 시딩하고, 플라스크를 상기 냉동기에 20시간 동안 넣어 두고, 상술한 바와 동일한 분리 과정 후에 회백색 고체로서 7.61 g의 본 화합물을 수득하였다.

<108>

실시예 2

<109>

본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 제조

<110>

실시예 1에서 제조된 에탄올 용매화물(320.27 g)을 50℃에서 6.4 L의 물(에탄올 용매화물 g 당 20 ml) 중에서 격렬히 교반하면서 슬러리화하였다. 일부 발포성 물질이 수층 상부에 남아 있었다. 2일 후, 샘플을 피펫으로 뽑아내고, 여전히 가온하면서 즉시 여과하고, 22℃ 및 17 토르에서 진공 오븐 내에서 1시간 동안 건조하였다. 상술한 바와 같이 수행한 샘플의 pXRD 분석은 이수화물 형태로의 완전한 전환을 보여주었다. 상술한 바와 같이 수행한 샘플의 TGA 분석은 모 화합물 mol 당 이론상 2 mol의 물에 근접한 값을 보여주었다. 이수화물로의 완전한 전환을 보증하기 위해, 혼합물을 동일한 조건 하에서 4일 더 교반하였다. 가열을 중단하고, 플라스크를 약간의 얼음 조각이 있는 수조에 넣어 두고, 이의 내용물이 20℃에 도달하도록 하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 필터 상에서 건조 상태까지 압축한 후, 22℃에서 진공 오븐 내에 24시간 동안 넣어 두어 이수화물 조성에 영향을 주지 않으면서 표면상의 물을 제거하였다. TGA 분석은 모 화합물 mol 당 약 2 mol의 물을 보여주었다.

<111>

실시예 3

<112>

본 화합물의 무수 결정질 형태의 제조

<113>

본 화합물의 무수 결정질 형태는 에탄올 용매화물을 이수화물이 될 때까지 슬러리화한 후, 상기 이수화물을 탈수시켜 무수 결정질 형태를 형성함으로써 에탄올 용매화물로부터 제조하였다.

<114>

1 g의 이수화물을 페트리 디쉬 위에 놓고 질소 블랭킷(blanket) 하에 대기 압에서 오븐 내에서 건조하였다. 온도를 18℃에서 120℃로 0.1℃/분의 속도로 서서히 증가시켰다. 120℃에서의 건조는 pXRD 및 mDSC로 모니터링하였다.

<115>

제1 샘플을 40시간 후에 취하였고 이는 pXRD 및 mDSC로 측정된 바와 같이 무수 결정질 물질이었다. 추정된 결

정도는 92% 내지 96%이었다.

<116> 64시간 및 88시간 후에 취한 샘플에 대해 건조를 계속 행하였다. 유의한 변화가 인지되지 않았다. 상기 물질을 1℃/분의 속도로 25℃까지 냉각시켰다. 최종 시험은 94% 내지 96% 결정도를 보여주었다.

<117> 실시예 4

<118> 본 화합물의 무수 결정질 형태의 제조

<119> 본 화합물의 무수 결정질 형태는 온도를 최대 약 40℃ 내지 약 130℃까지 상승시킴으로써 제조할 수 있다. 약 0.1℃/분 내지 약 10℃/분의 상승 속도를 이용하였다. 샘플을 대기압 내지 약 3 토르의 진공에 이르는 압력 하에 건조할 수 있다. 본 화합물의 무수 결정질 형태는 실시예 2에서 제조한 백색 고체를 높은 진공(3 토르) 하에 60℃의 트레이 상에서 21시간 동안 건조함으로써 상기 백색 고체로부터 제조하였다. 상기 트레이의 중량을 측정하고 또 26시간 동안 오븐에 다시 넣어 두었다. 중량의 변화가 관찰되지 않았다. 285.33 g의 본 화합물을 백색 분말 고체로서 수득하였다. 백색 분말 고체의 결정도는 본 화합물의 대략 60%의 무수 결정질 형태 및 약 40%의 비결정질 형태인 것으로 mDSC에 의해 측정되었다.

도면의 간단한 설명

<14> 도 1은 본 화합물의 무수 결정질 형태의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸 것이다.

<15> 도 2는 본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸 것이다.

<16> 도 3은 본 화합물의 에탄올 용매화물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸 것이다.

<17> 도 4는 본 화합물의 무수 결정질 형태, 이수화물 결정질 형태 및 에탄올 용매화물의 분말 X-선 회절 패턴을 비교한 것을 보여준다.

<18> 도 5는 본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 DSC를 나타낸 것이다.

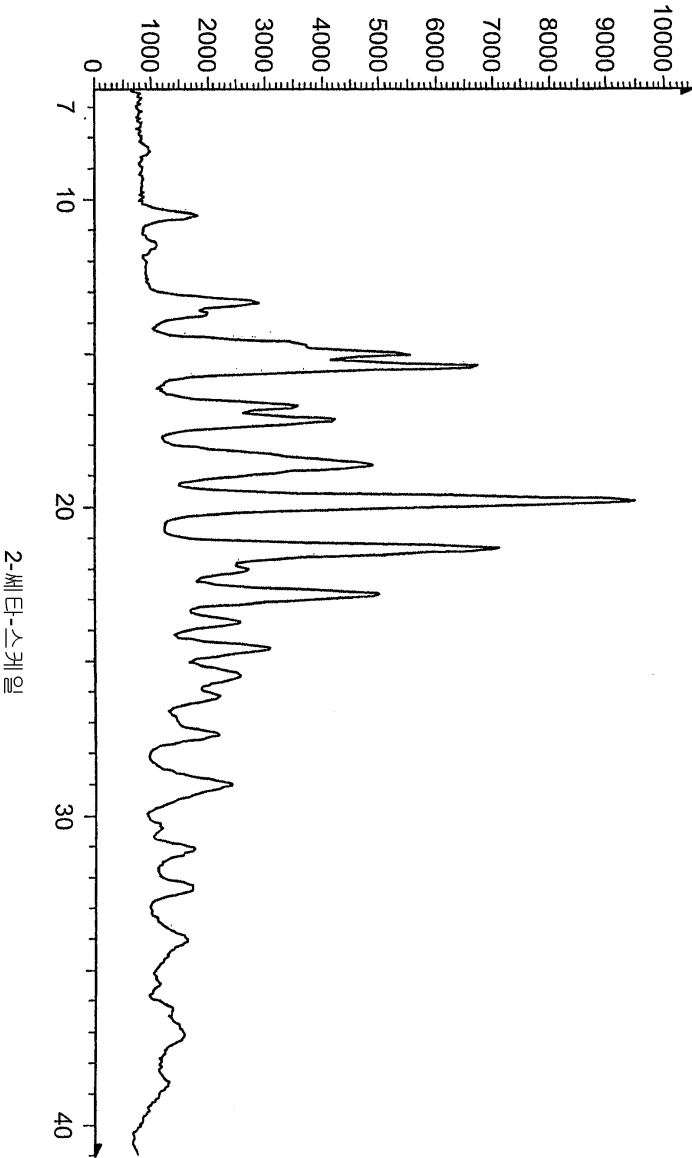
<19> 도 6은 본 화합물의 이수화물 결정질 형태의 열중량 분석(TGA)을 나타낸 것이다.

<20> 도 7은 본 화합물의 무수 결정질 형태의 DSC를 나타낸 것이다.

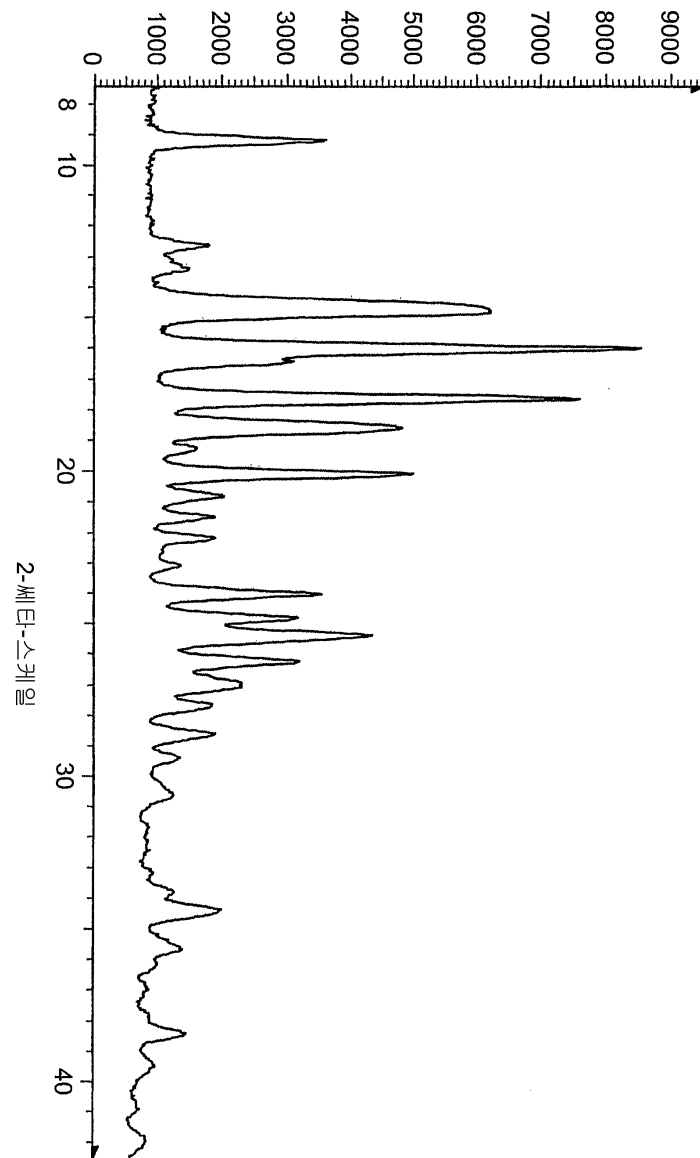
<21> 도 8은 본 화합물의 무수 결정질 형태의 TGA를 나타낸 것이다.

도면

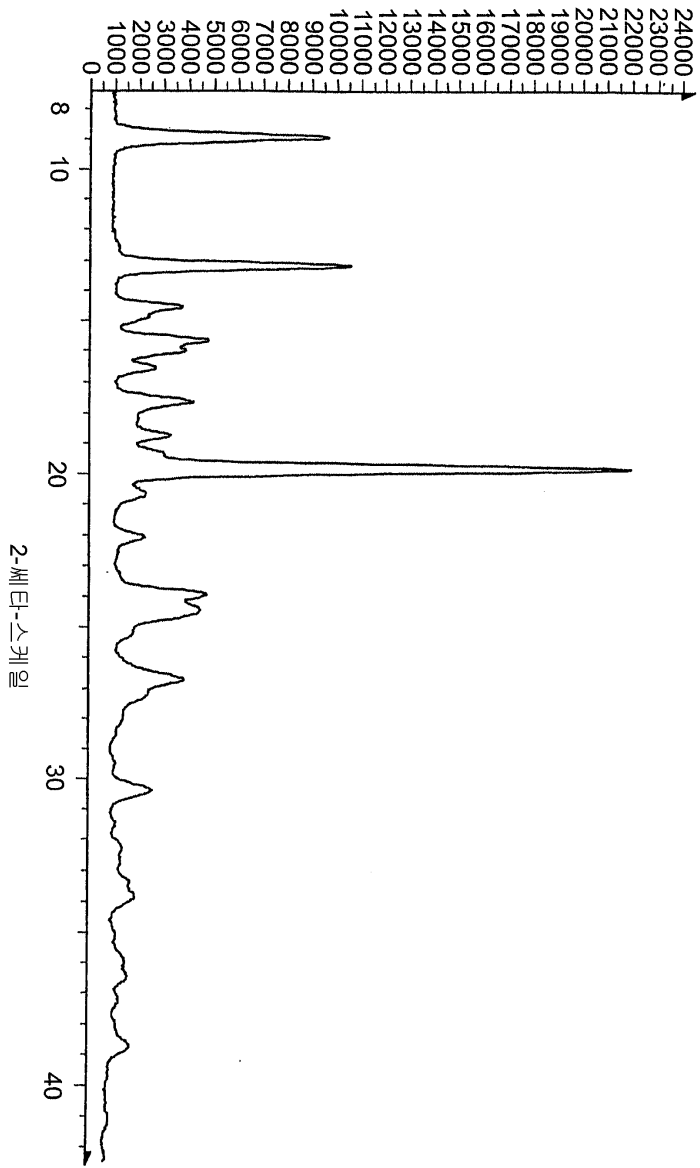
도면1



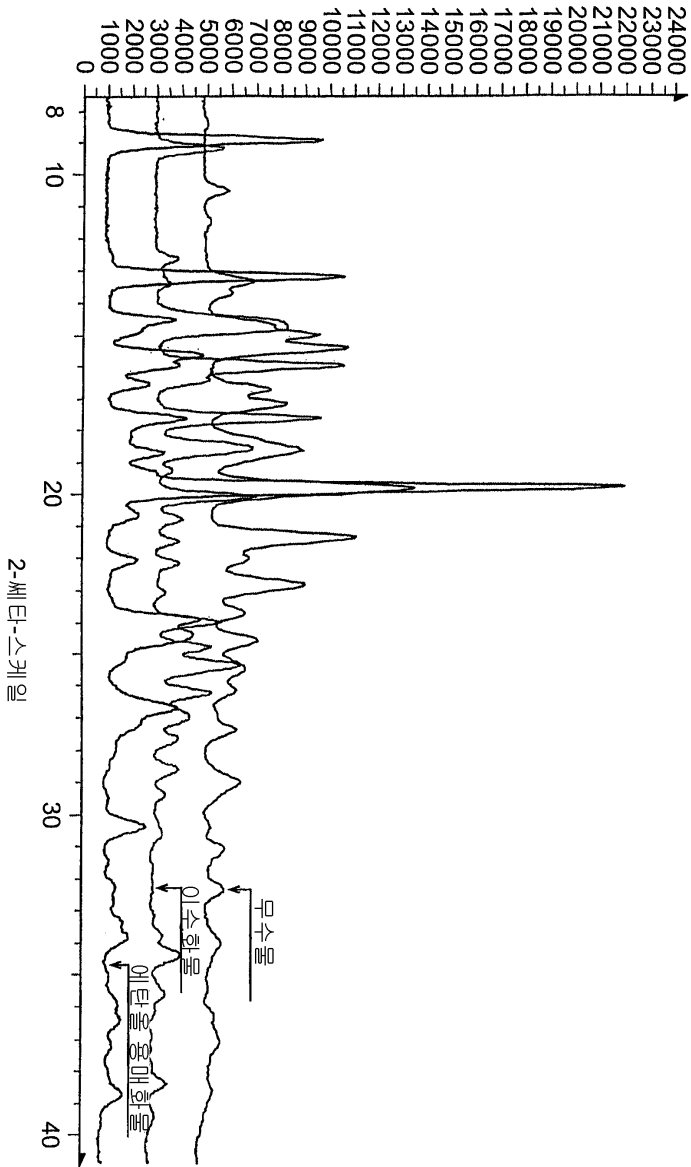
도면2



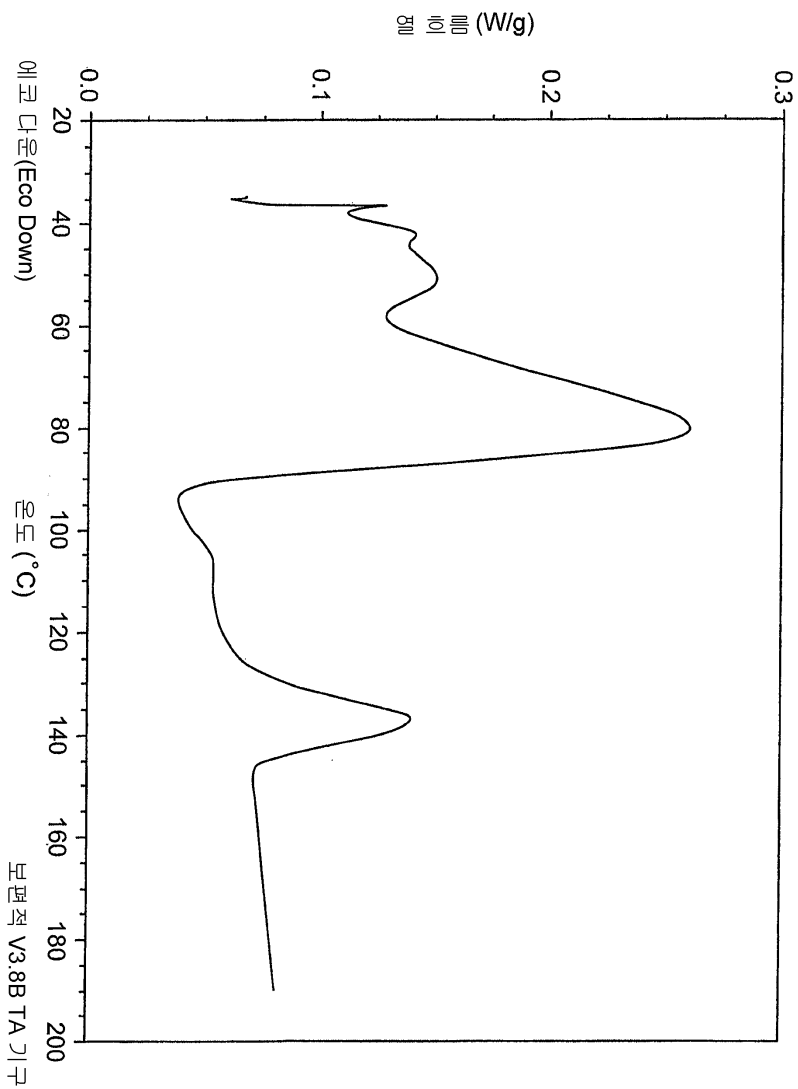
도면3



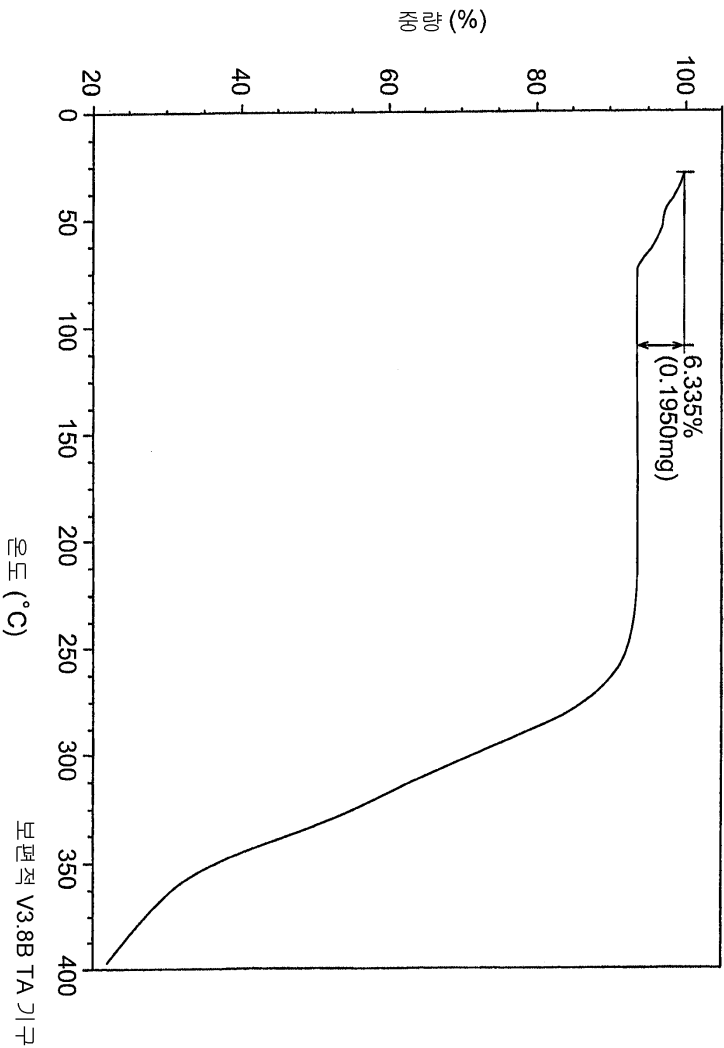
도면4



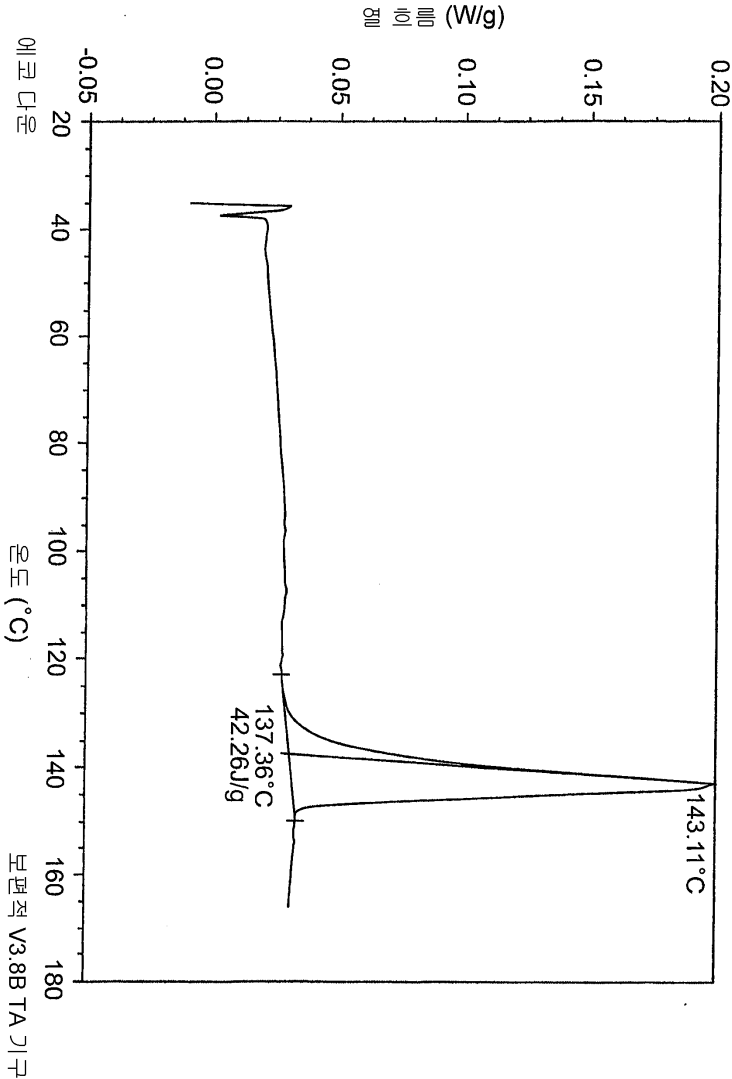
도면5



도면6



도면7



도면8

