



등록특허 10-2036932



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월25일
(11) 등록번호 10-2036932
(24) 등록일자 2019년10월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7025057
- (22) 출원일자(국제) 2012년02월24일
심사청구일자 2017년02월23일
- (85) 번역문제출일자 2013년09월24일
- (65) 공개번호 10-2014-0025353
- (43) 공개일자 2014년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/026506
- (87) 국제공개번호 WO 2012/116276
국제공개일자 2012년08월30일
- (30) 우선권주장
61/446,732 2011년02월25일 미국(US)
61/448,542 2011년03월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020140015131 A
KR101749778 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 39 항

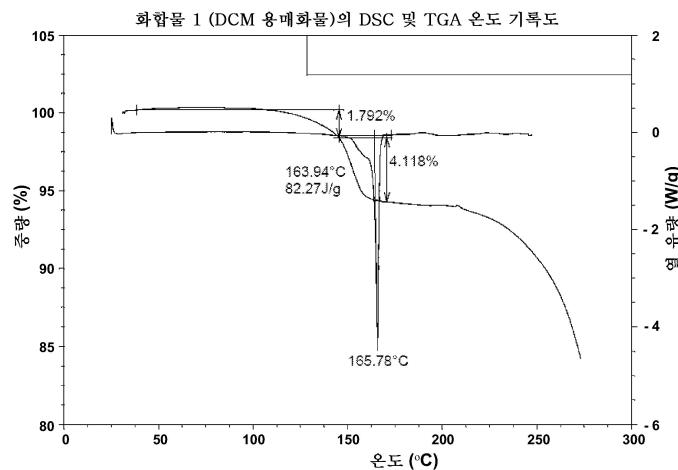
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 **축합 아자사이클 (칸나비노이드 수용체 조절제)**의 결정질 형태 및 제조 방법

(57) 요 약

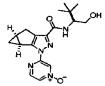
본 발명은, 칸나비노이드 CB₂ 수용체의 활성을 조절하고, 그에 따라 CB₂ 수용체-매개 장애, 예를 들어, 골관절염; 통증; 통각과민; 이질통; 염증성 통각과민; 신경병증성 통각과민; 급성 통각; 골다공증; 다발성 경화증-연관 경직; 자가면역 장애; 알레르기 반응; 예를 들어 CNS 염증; 죽상동맥경화증; 골관절염, 아나필락시스, 바체트병, (뒷면에 계속)

대 표 도



이식편 거부, 혈관염, 통풍, 척추염, 바이러스성 질환, 박테리아성 질환, 루푸스, 염증성 장 질환, 자가면역 간 염 및 1형 당뇨병으로부터 선택된 장애와 연관된 원치않는 면역 세포 활성 및 염증; 연령-관련 황반 변성; 기침; 백혈병; 림프종; CNS 종양; 전립선 암; 알츠하이머병; 뇌졸중-유도 손상; 치매; 근위축성 측삭 경화증; 및 파킨슨병의 치료에 유용한 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 결정질 형태 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

존스, 로버트 엠.

미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 코르테 루즈
텔 솔 10937

몬탈반, 안토니오 가리도

미국 92129 캘리포니아주 산 디에고 넘버 213 아주
아가 스트리트 10339

팔, 비만 비.

미국 92129 캘리포니아주 산 디에고 폭스크로프트
플레이스 8560

류터, 제이미 카린

미국 92129 캘리포니아주 산 디에고 웨스트베일 로
드 9022

명세서

청구범위

청구항 1

- 1) 아세토니트릴과 물을 포함하는 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드를 결정화하여 상기 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정형을 수득하는 단계; 및
- 2) 상기 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 결정형을 단리하여 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형을 수득하는 단계를 포함하며,

상기 무수 비용매화 결정형이 2θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것인,

(1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결정화를 -5°C 내지 5°C 의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 결정화 혼합물이

- 1) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드를 아세토니트릴 및 제1 양의 물에 용해시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계; 및
- 2) 상기 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하여 상기 결정화 혼합물을 수득하는 단계에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 용해를 58°C 내지 62°C 의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 몰비가 1.0:9.2:37.0 내지 1.0:10.2:41.7인 방법.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 제1 혼합물에 상기 제2 양의 물의 상기 첨가를 상기 제1 혼합물과 함께 상기 제2 양의 물의 혼합물의 온도가 25°C 내지 80°C 에 있도록 하는 속도로 수행하는 것인 방법.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 결정화 혼합물에 존재하는, 상기 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-

2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 몰비가 1.0:9.2:414.7 내지 1.0:10.2:458.3인 방법.

청구항 8

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 용해 단계 이전에 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드가

1) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 디클로로메탄 용매화물;

2) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 아세톤 용매화물; 및

3) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 에틸 아세테이트 용매화물; 및

이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리가 상기 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 결정형을 여과하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리가 상기 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 결정형을 제거하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 결정형을 건조시켜 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 비용매화 결정형을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 건조를 15°C 내지 80°C의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 건조를 760 mm Hg 미만의 압력 및 55°C 내지 65°C의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 비용매화 결정형이 98% 이상의 화학적 순도를 갖는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 비용매화 결정형이 98% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트

라하드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 비용매화 결정형이 99% 이상의 화학적 순도 및 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 것인 방법.

청구항 17

1) 제1항에 따라 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형을 제조하는 단계; 및

2) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 비용매화 결정형을 제약상 허용되는 단체와 혼합하는 단계

를 포함하며,

상기 무수 비용매화 결정형이 2θ에 관해 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것인,

제약 조성물의 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형이 98% 이상의 화학적 순도를 갖는 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형이 98% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 것인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형이 99% 이상의 화학적 순도 및 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이 2θ에 관해 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이 2θ에 관해 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이 2θ에 관해 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이 159.6°C 내지 169.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이 135°C 미만에서 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이

- 1) 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;
- 2) 159.6°C 내지 169.6°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및
- 3) 135°C 미만에서 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

중 하나 이상을 갖는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제4항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무수 결정형이

- 1) 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;
- 2) 159.6°C 내지 169.6°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및
- 3) 135°C 미만에서 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

중 하나 이상을 갖는 것인 방법.

청구항 28

(1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형로서, 상기 무수 비용매화 결정형이 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것인 무수 비용매화 결정형.

청구항 29

제28항에 있어서, 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 30

제28항에 있어서, 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 31

제28항에 있어서, 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 159.6°C 내지 169.6°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 33

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 135°C 미만에서 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 34

제28항에 있어서,

- 1) 2θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;
- 2) 159.6°C 내지 169.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및
- 3) 135°C 미만에서 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일 중 하나 이상을 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 35

제28항에 있어서,

- 1) 2θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;
- 2) 159.6°C 내지 169.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및
- 3) 135°C 미만에서 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일 중 하나 이상을 갖는 무수 비용매화 결정형.

청구항 36

삭제

청구항 37

제28항 내지 제31항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 비용매화 결정형을 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 38

치료 유효량의 제28항 내지 제31항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 무수 비용매화 결정형을 포함하는, 개체에서 통증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 39

치료 유효량의 제28항 내지 제31항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 무수 비용매화 결정형을 포함하는, 개체에서 골 통증, 관절통, 근육통, 치통, 편두통, 두통, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증, 골관절염 통증, 암 통증, 다발성 경화증 통증, 알레르기 반응, 신염 증후군, 경피증, 갑상선 염, 당뇨병성 신경병증, 섬유근육통, HIV 관련-신경병증, 좌골신경통 및 자가면역 병태로 이루어진 균으로부터 선택된 하나 이상의 장애와 연관된 통증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 40

치료 유효량의 제28항 내지 제31항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 무수 비용매화 결정형을 포함하는, 개체에서 골다공증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은, 칸나비노이드 CB_2 수용체의 활성을 조절하고, 그에 따라 CB_2 수용체-매개 장애, 예를 들어, 골관절염; 통증, 예를 들어 골 및 관절 통증, 근육통, 치통, 편두통 및 기타 두통, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증, 및 골관절염, 암, 다발성 경화증, 알레르기 반응, 신염 증후군, 경피증, 갑상선염, 당뇨병성 신경병증, 섬유근육통, HIV 관련-신경병증, 좌골신경통 및 자가면역 병태로부터 선택된 장애와 연관된 통증; 통각과민; 이질통; 염증성 통각과민; 신경병증성 통각과민; 급성 통각; 골다공증; 다발성 경화증-연관 경직; 자가면역 장애, 예를 들어 다발성 경화증, 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군, 다발성신경 근병증, 만성 염증성 탈수초, 류마티스 관절염, 전선성 관절염, 강직성 척추염 및 반응성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 장애; 알레르기 반응, 예를 들어, 아토피 피부염, 소양증, 두드러기, 천식, 결막염, 알레르기 비염 및 아나필락시스로부터 선택된 장애와 연관된 알레르기 반응; CNS 염증, 예를 들어, 알츠하이머병, 뇌졸중, 치매, 근위축성 측삭 경화증 및 인간 면역결핍 바이러스로부터 선택된 장애와 연관된 CNS 염증; 죽상동맥경화증; 골관절염, 아나필락시스, 바체트병, 이식편 거부, 혈관염, 통풍, 척추염, 바이러스성 질환, 박테리아성 질환, 루푸스, 염증성 장 질환, 자가면역 간염 및 1형 당뇨병으로부터 선택된 장애와 연관된 원치않는 면역 세포 활성 및 염증; 연령-관련 황반 변성; 기침; 백혈병; 림프종; CNS 종양; 전립선 암; 알츠하이머병; 뇌졸중-유도 손상; 치매; 근위축성 측삭 경화증 및 파킨슨병의 치료에 유용한 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 결정질 형태(결정형) 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 화합물 1의 결정질 형태 및 용매화물 및 그의 제약 조성물의 제조에 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

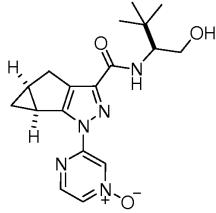
[0002]

칸나비노이드는 식물 및 동물 둘 다에서 발견되는 세포외 신호 전달 분자의 군이다. 이들 분자로부터의 신호는 두 가지 G-단백질 결합 수용체, 칸나비노이드 수용체 1 (CB_1) 및 칸나비노이드 수용체 2 (CB_2)에 의해 동물에서 매개된다. CB_1 은 CNS의 뉴런에서 가장 풍부하게 발현되지만 다양한 말초 조직 및 세포에 더 낮은 농도로도 존재한다 (문헌 [Matsuda, L. A. et al. (1990) Nature 346:561-564]). 그에 반해서, CB_2 는 무신경 조직에서, 예를 들어 조혈 세포, 내피 세포, 골아세포, 파골세포, 내분비 췌장 및 암성 세포주에서 대부분 발현되지만, 배타적인 것은 아니다 (문헌 [Munro, S. et al. (1993) Nature 365:61-65]; 및 문헌 [Pacher, P. et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58(3): 389-462]에서 검토된 바와 같음). 그와 같이, CB_1 은 신체 상에서 칸나비노이드의 향정 신성 작용을 매개하는 주된 원인인 것으로 여겨지고, 한편 CB_2 는 대부분의 그의 무신경 작용의 주된 원인인 것으로 여겨진다.

발명의 내용

[0003]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 결정질 형태에 관한 것이다:



[0004]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0006]

본 발명의 한 측면은

[0007]

1) 아세토니트릴과 물을 포함하는 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드를 결정화하여 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 수득하는 단계; 및

[0008]

2) 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 단리하여 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 수득하는 단계

[0009]

를 포함하는, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

[0010]

본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조된 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0011]

본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0012]

본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0013]

본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0014]

본 발명의 한 측면은 칸나비노이드 수용체-매개 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 칸나비노이드-수용체 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0015]

본 발명의 한 측면은 CB₂ 수용체-매개 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르

복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 CB₂-수용체 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 한 측면은 칸나비노이드 수용체-매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 한 측면은 CB₂ 수용체-매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.

[0018] 본 발명의 한 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0019] 본 발명의 한 측면은 칸나비노이드 수용체-매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 한 측면은 CB₂ 수용체-매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0024] 칸나비노이드 수용체의 특정 조절체는 2010년 8월 27일자로 출원된 PCT 출원 PCT/US2010/002360 (국제 번호 WO2011/025541) 및 미국 출원 61/275,506, 61/396,588 및 61/400,146에 기재되어 있고, 이를 출원 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0025] 본원에 개시된 본 발명의 상기 측면 및 다른 측면들은 특히 개시가 진행됨에 따라 더 상세히 제시될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 화합물 1의 결정질 형태 (CH₂Cl₂ 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 결정질 형태 (CH₂Cl₂ 용매화물)를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다.

도 2는 CH₂Cl₂/헥산 (최상부 트레이스(Trace))을 사용한 재결정화로부터 수득된 화합물 1의 결정질 형태 (CH₂Cl₂ 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴 및 용매화되지 않은 화합물 1을 CH₂Cl₂ (기저부 트레이스)에서 슬러리화함으로써 수득된 화합물 1의 결정질 형태 (CH₂Cl₂ 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴의 오버레이를 나타낸다. PXRD는 CH₂Cl₂ 슬러리로부터 수득된 결정질 용매화물이 CH₂Cl₂/헥산 재결정화로부터 생성된 결정질 용매화물과 실질적으로 구분이 안 되는 것으로 나타냈다.

도 3은 단결정 X-선 회절 분석을 기반으로 하는 화합물 1의 헤미-CH₂Cl₂ 용매화물에 관한 비대칭 단위를 나타낸다.

도 4는 화합물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다.

도 5는 화합물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합

물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다.

도 6은 화합물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다.

도 7은 화합물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다.

도 7a는 화합물 1의 무수 결정질 형태를 함유하는 샘플에 관한, 흡착 및 탈착 등온선, 동적 수분 수착 (DMS)을 나타낸다.

도 8은 화합물 1의 결정질 형태 (아세톤 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다.

도 9는 화합물 1의 결정질 형태 (아세톤 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 결정질 형태 (아세톤 용매화물)를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다.

도 10은 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다 (실시예 6 참조).

도 11은 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다 (실시예 6 참조).

도 12는 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다 (실시예 6 참조).

도 13은 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다 (실시예 6 참조).

도 14는 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다 (실시예 6 참조).

도 15는 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 결정질 형태 (비선택적 용매화물)를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다 (실시예 6 참조).

도 16은 화합물 1의 결정질 형태 (에틸 아세테이트 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다.

도 17은 화합물 1의 결정질 형태 (에틸 아세테이트 용매화물)를 함유하는 샘플에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 화합물 1의 결정질 형태 (에틸 아세테이트 용매화물)를 함유하는 샘플의 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 나타낸다.

도 18은 래트 골관절염의 일나트륨 아이오도아세테이트(MIA) 모델에서의 화합물 1의 효과를 나타낸다 (실시예 9 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

정의

[0028]

명확성 및 일관성을 위해, 하기 정의를 본 특허 문서 전체에 걸쳐 사용할 것이다.

[0029]

용어 "효능제"는 G-단백질 결합 수용체, 예를 들어 칸나비노이드 수용체와 상호작용하며 당해 수용체를 활성화시키고, 그로 인해 상기 수용체의 생리학상 또는 약리학상 반응 특성을 개시할 수 있는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, 효능제는 수용체에 결합시 세포내 반응을 활성화시키거나, 막에 대한 GTP 결합을 강화시킨다.

[0030]

용어 "치료가 필요한" 및 치료를 지칭하는 경우 용어 "이를 필요로 하는"은 상호교환적으로 사용되어 개체 또는 동물이 치료가 필요하거나 치료로부터 유익할 것이라는 의료진 (예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사, 전문 간호사 등; 인간이 아닌 포유동물을 비롯한 동물의 경우 수의사)에 의해 이루어진 판단을 의미한다. 이러한 판단

은 의료진의 전문적 기술의 범주 내에 있지만, 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 병태 또는 장애의 결과로서, 개체 또는 동물이 아프거나, 아프게 될 것이라는 지식을 포함하는 다양한 인자를 기반으로 이루어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방식으로 사용할 수 있거나, 본 발명의 화합물은 질환, 병태 또는 장애의 완화, 억제 또는 개선에 사용할 수 있다.

- [0031] 용어 "개체"는 포유동물을 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0032] 용어 "조절하다 또는 조절하는"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 지칭한다.
- [0033] 용어 "조성물"은 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 1종 이상의 추가 성분과 함께 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물 또는 그의 결정질 형태, 예컨대 합성, 예비 제제화, 공정 내 시험 (즉, TLC, HPLC, NMR 샘플) 등 동안 수득되고/제조되는 조성물을 지칭한다.
- [0034] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 특정 조성물을 지칭하고, 그로 인해 조성물은 포유동물 (예를 들어, 제한 없이, 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대한 연구에 적합하다. 당업자는 활성 성분이 당업자의 필요를 근거로 바람직한 유효한 결과를 갖는지의 여부를 결정하기 위한 적절한 기술을 이해하고 알 것이다.
- [0035] 용어 "치료 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의 또는 의료진에 의해 또는 개체에 의해 추구되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 의약품의 양을 지칭하며, 이에는 하기 중 하나 이상이 포함된다:
- [0036] (1) 질환의 예방, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬우나, 아직 질환의 병상 또는 징후를 경험하거나 나타내지 않은 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 예방;
- [0037] (2) 질환의 억제, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병상 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 억제 (즉, 병상 및/또는 징후의 추가 발생의 저지); 및
- [0038] (3) 질환의 개선, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병상 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 개선 (즉, 병상 및/또는 징후의 역전).
- [0039] 명확성을 위하여 별도의 실시양태의 부분에서 기재되는 본 발명의 특정 특징을 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공할 수 있는 것으로 인식된다. 반대로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 부분에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징을 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공할 수 있다. 게다가, 본원에 기재된 용도 및 의학적 적응증을 기재하는 실시양태에서 열거된 용도 및 의학적 적응증의 하위 조합은, 또한 각각의 및 모든 용도 및 의학적 적응증의 하위조합이 개별적으로 그리고 명백히 본원에서 기술되는 것처럼, 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다.
- [0040] **발명의 방법**
- [0041] 본 발명은, 그 중에서도, 칸나비노이드 CB₂ 수용체의 조절제인 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태의 제조에 유용한 방법에 관한 것이다.
- [0042] 본 발명의 한 측면은
- [0043] 1) 아세토니트릴과 물을 포함하는 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드를 결정화하여 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 수득하는 단계; 및
- [0044] 2) 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 수득하는 단계

- [0045] 를 포함하는, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 결정화는 약 -10°C 내지 약 35°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 약 -10°C 내지 약 25°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 약 -10°C 내지 약 10°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 약 -5°C 내지 약 5°C의 온도에서 수행한다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물을
- [0048] 1) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드를 아세토니트릴 및 제1 양의 물에 용해시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0049] 2) 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하여 결정화 혼합물을 수득하는 단계에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 25°C 내지 약 80°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 40°C 내지 약 70°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 55°C 내지 약 65°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 용해는 약 60°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 물비는 약 1.0:7.3:30.0 내지 약 1.0:12.1:49.6이다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 물비는 약 1.0:7.8:31.8 내지 약 1.0:11.6:47.6이다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 물비는 약 1.0:8.2:33.7 내지 약 1.0:11.2:45.7이다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 물비는 약 1.0:8.7:35.7 내지 약 1.0:10.7:43.7이다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 물비는 약 1.0:9.2:37.0 내지 약 1.0:10.2:41.7이다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 제1 양의 물 사이의 물비는 약 1.0:9.7:39.7이다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하는 것을 제1 혼합물과 함께 제2 양의 물의 혼합물의 온도가 약 25°C 내지 약 80°C에 있도록 하는 속도로 수행한다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하는 것을 제1 혼합물과 함께 제2 양의 물의 혼합물의 온도가 약 40°C 내지 약 70°C에 있도록 하는 속도로 수행한다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하는 것을 제1 혼합물과 함께 제2 양의 물의 혼합물의 온도가 약 55°C 내지 약 65°C에 있도록 하는 속도로 수행한다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하는 것을 제1 혼합물과 함께 제2 양의 물의 혼합물의 온도가 약 58°C 내지 약 62°C에 있도록 하는 속도로 수행한다. 일부 실시양태에서, 제1 혼합물에 제2 양의 물을 첨가하는 것을 제1 혼합물과 함께 제2 양의 물의 혼합물의 온도가 약 60°C에 있도록 하는 속도로 수행한다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물에 존재하는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 물비는 약 1.0:7.3:327.4 내지 약 1.0:12.1:545.6이다. 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물에 존재하는, 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 물비는 약 1.0:7.8:349.2 내지 약 1.0:11.6:523.8이다. 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물에 존재하는, 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 물비는 약 1.0:8.2:371.0 내지 약 1.0:11.2:502.0이다. 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물에 존재하는, 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 물비는 약 1.0:8.7:392.8 내지

약 1.0:10.7:480.1이다. 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물에 존재하는, 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 몰비는 약 1.0:9.2:414.7 내지 약 1.0:10.2:458.3이다. 일부 실시양태에서, 결정화 혼합물에 존재하는, 결정화 혼합물 중 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드, 아세토니트릴 및 물 사이의 몰비는 약 1.0:9.7:436.5이다.

- [0051] 일부 실시양태에서, 결정화 및 용해 단계에서 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드는
- 1) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 디클로로메탄 용매화물;
- 2) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 아세톤 용매화물;
- 3) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 비선택적 용매화물; 및
- 4) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 에틸 아세테이트 용매화물; 및
- [0056] 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 용해 단계 이전에 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드는
- 1) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 디클로로메탄 용매화물;
- 2) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 아세톤 용매화물;
- 3) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 비선택적 용매화물; 및
- 4) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 에틸 아세테이트 용매화물; 및
- [0062] 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 단리는 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 여과하는 것을 포함한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 단리는 결정화 혼합물로부터 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 제거하는 것을 포함한다.
- [0065] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 결정질 형태를 건조시켜 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 무수 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 건조는 약 15°C 내지 약 80°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 건조는 약 25°C 내지 약 65°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 건조는 약 35°C 내지 약 55°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 건조는 약 50°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 건조는 760 mm Hg 미만의 압력 및 약 35°C 내지 약 55°C의 온도에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 건조는 760 mm Hg 미만의 압력 및 약 55°C 내지 약 65°C의 온도에서 수행한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클

로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태는 약 95% 이상의 화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태는 약 98% 이상의 화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태는 약 99% 이상의 화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태는 약 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태는 약 98% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태는 약 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단리 후, (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 무수 결정질 형태는 약 99% 이상의 화학적 순도 및 약 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0067]

본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0068]

본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0069]

본 발명의 한 측면은 조성물을 약물 제품, 예컨대, 정제, 환제, 산제, 로젠지제, 샤세제, 카세제, 엘릭시르제, 혼탁액제, 유액제, 용액제, 시럽제, 연질 젤라틴 캡슐제, 경질 젤라틴 캡슐제, 좌약제, 멸균 주사가능한 용액제, 또는 멸균 포장 산제로 형성하는 것을 추가로 포함하는, 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0070]

화합물 1의 결정질 형태

[0071]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 무수 및 용매화물 형태에 관한 것이다.

[0072]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 DCM 용매화물에 관한 것이다.

[0073]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 무수 형태에 관한 것이다.

[0074]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0075]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0076]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0077]

본원에 기재된 용매화물 및 무수 형태의 결정질 형태는 예를 들어, 시차 주사 열량측정법 (DSC), 분말 X선-회절 (PXRD) 및 다른 고체 상태 방법과 관련된 그의 고유한 고체 상태 특징에 의해 확인될 수 있다.

[0078] 결정질 형태의 물 또는 용매 함량과 관련된 추가의 특성화는 하기 방법, 예를 들어 열중량 분석 (TGA), DSC 등 중 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0079] DSC에 관해, 관찰되는 온도는 샘플 순도, 온도 변화율뿐만 아니라, 이용된 샘플 제조 기술 및 특정 기구에 좌우될 것이라는 것이 공지되어 있다. DSC 온도기록도와 관련하여 본원에 보고된 값은 + 또는 - 약 4°C (즉, ±4°C)만큼 달라질 수 있다. 따라서, DSC 온도기록도와 관련하여 본원에 보고된 값은 또한 + 또는 - g당 약 20 J (즉, ±20 J/g)만큼 달라질 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 보고된 DSC 온도기록도 값은 탈용매화 사항(desolvation events)에 관한 것이다. 본원에 보고된 DSC 온도기록도 값이 탈용매화 사항에 관한 것일 경우, 본원에 보고된 값은 추정치이다. 스캔 속도 및 팬 (pan) 폐쇄는 탈용매화 사항에 관한 DSC 값에 영향을 미칠 수 있고, 이는 + 또는 - 약 25°C (즉, ±25°C)만큼 달라질 수 있다. 본원에서 보고된 탈용매 사항에 관한 DSC 값은 권축되지 않는(uncrimped) 뚜껑을 갖는 알루미늄 팬에 샘플 및 10°C/분의 스캔 속도를 사용하여 기록하였다.

[0081] PXRD에 관해, 피크의 상태 강도는, 이용된 샘플 제조 기술, 샘플 적재(mounting) 절차 및 특정 기구에 좌우되어 달라질 수 있다. 더욱이, 기구 변동 및 다른 인자는 흔히 2θ 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 회절 패턴의 피크 지정은 + 또는 - 0.2° 2θ (즉, ±0.2° 2θ)만큼 달라질 수 있다.

[0082] TGA에 관해, 본원에 보고된 특징은 + 또는 - 약 5°C (즉, ±5°C) 만큼 달라질 수 있다. 본원에 보고된 TGA 특징은 또한, 예를 들어, 샘플 변동으로 인해, + 또는 - 약 2% (즉, ±2%) 중량 변화만큼 달라질 수 있다.

[0083] 결정질 형태의 흡습성과 관련된 추가의 특성화는 예를 들어 동적 수분 수착 (DMS)에 의해 평가될 수 있다. 본원에 보고된 DMS 특징은 + 또는 - 약 5% (즉, ±5%) 상태 습도만큼 달라질 수 있다. 본원에서 보고된 DMS 특징은 또한 + 또는 - 약 5% (즉, ±5%) 중량 변화만큼 달라질 수 있다.

1. 화합물 1의 디클로로페탄(DCM) 용매화물.

A. 화합물 1 (DCM 용매화물)

[0086] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 DCM 용매화물에 관한 것이다. 화합물 1의 DCM 용매화물을 PXRD에 의해 특성화한다. PXRD에 의해 결정된 바와 같은 DCM 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 1에 요약하였다.

표 1

화합물 1 (DCM 용매화물)	
PXRD	도 2: 8.3, 9.6, 10.7, 11.0, 15.0, 16.5, 16.7, 17.3 및 25.1 °2θ에서 약 ≥9.7% 상대 강도의 피크

[0087]

[0088] 이들 용매화물에 존재하는 DCM의 양은 달라질 수 있고 약 10.6 중량% 이하일 수 있다. DCM의 양은 TGA에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 실시예 1, 방법 1, 단계 F로부터의 DCM 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 2에 요약하였다.

표 2

화합물 1 (DCM 용매화물, 실시예 1, 방법 1, 단계 F)	
TGA	도 1: 약 150°C까지 약 5.9%의 중량 감소
DSC	도 1: 흡열 외삽 개시 온도: 약 163°C

[0089]

[0090] (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 DCM 용매화물에 관한 특정 분말 X-선 회절 피크를 하기 표 3에 나타냈다.

표 3

위치 [°2θ]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]	위치 [°2θ]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]
6.4	13.8	6.1	16.7	5.3	30.2
8.3	10.6	100.0	17.3	5.1	16.5
9.6	9.2	11.3	18.2	4.9	2.6
10.7	8.3	15.6	18.7	4.7	5.6
11.0	8.0	24.3	19.5	4.6	2.3
11.8	7.5	2.2	20.4	4.4	6.1
12.5	7.1	2.7	21.6	4.1	7.7
13.8	6.4	4.5	24.1	3.7	5.3
14.4	6.1	7.3	25.1	3.5	46.0
15.0	5.9	9.7	26.1	3.4	6.3
15.8	5.6	6.0	28.6	3.1	4.3
16.5	5.4	13.9	29.1	3.1	2.6

[0091]

B. 화합물 1의 디클로로메탄 헤미-용매화물

[0093]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 DCM 헤미-용매화물에 관한 것이다. 화합물 1의 DCM 헤미-용매화물은 CH_2Cl_2 및 헥산으로부터 서서히 결정화시켜 제조하였다 (실시예 2). 결정 구조를 해명하고 도 3에 나타냈다.

[0094]

2. 화합물 1 (무수 형태).

[0095]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 무수 형태에 관한 것이다. 화합물 1의 결정질 형태 (무수 형태)의 물리적 특성을 하기 표 4에 요약하였다.

표 4

화합물 1 (무수 형태)	
PXRD	도 6: 8.5, 9.8, 10.7, 11.1, 11.8, 14.5, 16.5, 16.9, 17.4, 18.9, 22.1 및 25.4 °2θ에서 약 ≥8.7% 상대 강도의 피크
TGA	도 7: 약 150°C까지 약 0.24%의 중량 감소
DSC	도 7: 흡열 외 삽 개시 온도: 약 162°C
DMS	도 7a: 흡착/탈착 등온선은 약 10% 상대 습도 (RH) 내지 약 90% RH에서 약 1.0% 이하의 중량 변화; 및 10% RH에서 90% RH 그리고 10% RH로의 복귀 주기 후 약 0.1% 이하의 중량 변화를 나타낸다 (실시예 13 참조).

[0096]

[0097]

(1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 무수 형태에 관한 특정 분말 X-선 회절 피크를 하기 표 5에 나타냈다.

표 5

위치 [°2θ.]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도[%]	위치 [°2θ.]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도[%]
6.6	13.4	4.4	17.3	5.1	8.5
7.9	11.3	5.5	17.4	5.1	14.8
8.5	10.5	100.0	18.4	4.8	4.6
9.8	9.0	21.5	18.9	4.7	8.7
10.7	8.3	28.3	20.2	4.4	5.5
11.1	7.9	26.1	20.9	4.3	4.4
11.8	7.5	10.0	22.1	4.0	14.5
13.8	6.4	7.5	23.4	3.8	3.0
14.5	6.1	11.3	24.7	3.6	4.6
14.9	6.0	6.0	25.4	3.5	26.6
16.0	5.6	5.8	26.5	3.4	8.1
16.5	5.4	11.8	29.2	3.1	2.8
16.9	5.2	26.7	29.3	3.0	3.6

[0098]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0100]

본 발명의 한 측면은 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 2θ에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 실질적으로 도 6에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 피크가 약 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0101]

일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 159.6°C 내지 약 169.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 160.6°C 내지 약 168.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 162.6°C 내지 약 166.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 163.6°C 내지 약 165.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 164.6°C 에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 실질적으로 도 7에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 DSC 특징이 약 $\pm 4^\circ\text{C}$ 만큼 달라질 수 있고 보고된 DSC 특징이 g당 약 $\pm 20\text{ J}$ 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0102]

일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 135°C 미만에서 약 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 135°C 미만에서 약 0.25% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 약 135°C 미만에서 약 0.05% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 무수 결정질 형태는 실질적으로 도 7에 나타낸

바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 TGA 특징이 약 $\pm 5^\circ\text{C}$ 만큼 달라질 수 있고, 보고된 TGA 특징이 약 $\pm 2\%$ 중량 변화 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0103] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 159.6°C 내지 약 169.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 135°C 미만에서 약 0.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0108] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 160.6°C 내지 약 168.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 135°C 미만에서 약 0.25% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0113] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 162.6°C 내지 약 166.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 135°C 미만에서 약 0.05% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0118] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 163.6°C 내지 약 165.6°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 135°C 미만에서 약 0.05% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0123] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 164.6°C 에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 135°C 미만에서 약 0.05% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0128] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 164.6°C 에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0131] 3) 약 135°C 미만에서 약 0.05% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0133] 본 발명의 한 측면은

[0134] 1) 실질적으로 도 6에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴;

[0135] 2) 실질적으로 도 7에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법; 및/또는

[0136] 3) 실질적으로 도 7에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일

[0137] 을 갖는 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

3. 화합물 1 (아세톤 용매화물).

[0139] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 아세톤 용매화물에 관한 것이다. 화합물 1의 아세톤 용매화물을 PXRD에 의해 특성화한다. PXRD에 의해 결정된 바와 같은 아세톤 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 6에 요약하였다.

표 6

화합물 1 (아세톤 용매화물)	
PXRD	도 8: 7.1, 8.3, 10.1, 11.0, 13.7, 16.1, 16.6, 17.3, 22.7, 25.0, 25.6 및 26°2θ에서 약 ≥5.4% 상대 강도의 피크

[0140]

[0141] 이를 용매화물에 존재하는 아세톤의 양은 달라질 수 있고 TGA에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 실시예 5로부터의 아세톤 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 7에 요약하였다.

표 7

화합물 1 (아세톤 용매화물, 실시예 5)	
TGA	도 9: 약 150°C까지 약 5.5%의 중량 감소
DSC	도 9: 흡열 외삽 개시 온도: 약 163°C

[0142]

[0143] (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 아세톤 용매화물에 관한 특정 분말 X-선 회절 피크를 하기 표 8에 나타냈다.

표 8

위치 [°2θ]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]	위치 [°2θ]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]
8.3	10.6266	100.0	6.1	14.41073	3.8
25.0	3.56844	45.0	18.1	4.90385	3.5
16.6	5.34216	26.2	19.7	4.51452	3.5
17.3	5.1231	23.5	15.5	5.72733	3.3
11.0	8.04494	14.4	14.4	6.13613	3.2
10.1	8.74974	9.2	24.7	3.61152	3.1
26.0	3.4277	8.8	20.8	4.26245	2.9
7.1	12.45547	8.3	9.5	9.35087	2.8
22.7	3.91113	7.7	29.8	3.00222	2.8
13.7	6.46525	6.9	19.5	4.54403	2.8
16.1	5.51282	6.3	19.9	4.4696	2.6
25.6	3.47777	5.4	16.9	5.24284	2.6
18.8	4.72926	4.5	11.5	7.71311	2.5
15.6	5.67632	4.4	19.1	4.65159	2.4
21.5	4.12408	3.9	27.7	3.22211	2.3

[0144]

[0145] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0146] 본 발명의 한 측면은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $7.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $7.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 실질적으로 도 8에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 피크가 약 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 158.0°C 내지 약 168.0°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 159.0°C 내지 약 167.0°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 161.0°C 내지 약 165.0°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 162.0°C 내지 약 163.0°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 163.0°C에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 실질적으로 도 9에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 DSC 특징이 약 $\pm 4^\circ\text{C}$ 만큼 달라질 수 있고 보고된 DSC 특징이 g당 약 $\pm 20\text{ J}$ 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0148] 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 150°C 미만에서 약 6.0% 이하의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 150°C 미만에서 약 5.75% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 약 150°C 미만에서 약 5.5% 이하의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아세톤 용매화물은 실질적으로 도 9

에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 TGA 특징이 약 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 만큼 달라질 수 있고, 보고된 TGA 특징이 약 $\pm 2\%$ 중량 변화 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0149] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는

2) 약 158.0°C 내지 약 168.0°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도

를 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0153] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $16.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는

2) 약 159.0°C 내지 약 167.0°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도

를 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0157] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는

2) 약 161.0°C 내지 약 165.0°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도

를 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0161] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 대하여, $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 162.0°C 내지 약 163.0°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 150°C 미만에서 약 6.0% 이하의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0166] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 대하여, $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 163.0°C 에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 150°C 미만에서 약 5.75% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0171] 본 발명의 한 측면은

1) 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $25.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

2) 약 163.0°C 에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

3) 약 150°C 미만에서 약 5.5% 이하의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

을 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0176] 본 발명의 한 측면은

1) 실질적으로 도 8에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴;

[0178] 2) 실질적으로 도 9에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법; 및/또는

[0179] 3) 실질적으로 도 9에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일

[0180] 을 갖는 아세톤 용매화물에 관한 것이다.

[0181] 3. 화합물 1 (비선택적 용매화물).

[0182] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 비선택적 용매화물에 관한 것이다. 비선택적 용매화물은 PXRD에 의해 결정된 바와 실질적으로 동일한 결정질 형태를 갖고, 순도에 좌우되어, 용매화물을 제조하기 위해 어떤 용매 또는 용매들이 사용되었는지와 상관없이, 탈-용매화후 DSC에 의해 결정된 바와 유사한 외삽 개시 온도 (+/- 4.0°C)를 갖게 되는 용매화물을 지칭한다. TGA 트레이스는 한 비선택적 용매화물에서 또 다른 것에 이르러 다양할 것이고 주로 제조에 사용된 용매, 형성된 용매화물 및 용매화물에 존재하는 용매의 양에 의해 결정되는 것으로 이해된다.

[0183] 화합물 1의 비선택적 용매화물을 PXRD에 의해 특성화한다. PXRD에 의해 결정된 바와 같은 비선택적 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 9에 요약하였다.

표 9

화합물 1 (비선택적 용매화물)	
PXRD	도 10: 7.9, 9.9, 10.3, 10.7, 10.9, 13.0, 14.9, 16.5, 17.4, 18.2, 18.3, 18.9, 19.9, 20.4, 20.5, 21.8 및 23.8°2θ에서 약 ≥24% 상대 강도의 피크

[0184]

[0185] 이들 용매화물에 존재하는 각각의 용매의 양은 달라질 수 있고 TGA에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 화합물 1의 한 이러한 비선택적 용매화물은 실시예 6에 기재된 바와 같은 에틸 아세테이트 용매화물이다. 이러한 에틸 아세테이트 비선택적 용매화물에 관한 물리적 특성 (즉, TGA 및 DSC)을 하기 표 10에 요약하였다.

표 10

화합물 1 (비선택적 용매화물/에틸 아세테이트, 실시예 6)	
TGA	도 13: 약 150°C까지 약 4.8%의 중량 감소
DSC	도 13: 흡열 외삽 개시 온도: 약 161°C

[0186]

[0187] (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 비선택적 용매화물에 관한 특정 분말 X-선 회절 피크를 하기 표 11에 나타냈다.

표 11

위치 [$^{\circ}2\theta$]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]	위치 [$^{\circ}2\theta$]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]
7.3	12.14275	16.7	19.2	4.62061	7.0
7.9	11.16727	39.7	19.6	4.53523	13.6
8.5	10.44535	11.7	19.9	4.47005	44.2
9.9	8.93424	37.9	20.4	4.35851	29.0
10.3	8.61737	26.3	20.5	4.33052	32.8
10.7	8.23598	26.3	21.2	4.1998	18.1
10.9	8.12357	24.0	21.5	4.13161	14.7
11.3	7.81277	10.5	21.8	4.07567	37.1
13.0	6.82221	40.8	22.3	3.99444	8.1
13.3	6.64907	9.5	23.8	3.74137	43.5
14.9	5.92853	24.0	24.0	3.70405	16.7
15.2	5.84616	11.2	24.4	3.64871	12.3
16.0	5.53769	21.1	24.7	3.60844	11.6
16.2	5.46327	11.9	24.9	3.57752	20.8
16.5	5.35726	24.5	25.1	3.54559	13.0
16.9	5.24138	10.7	25.5	3.49243	9.0
17.4	5.09682	36.7	26.0	3.43338	8.8
18.2	4.88174	100.0	27.7	3.22622	6.9
18.3	4.83505	44.3	27.9	3.19367	7.1
18.9	4.70738	24.3	28.3	3.14991	8.6

[0188]

[0189] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-헵타록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0190]

본 발명의 한 측면은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $9.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 2θ 에 관해 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 실질적으로 도 10에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 피크가 약 $\pm 0.2^{\circ}$ 2θ 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0191]

일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 159.8°C 내지 약 165.8°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 160.8°C 내지 약 164.8°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 158.8°C 내지 약 162.8°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 159.8°C 내지 약 161.8°C 의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 160.8°C 에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 실질적으로 도 13에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 DSC 특징이 약 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 만큼 달라질 수 있고 보고된 DSC 특징이 g당 약 ± 20

J 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 150°C 미만에서 약 5.0% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 150°C 미만에서 약 4.9% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 약 150°C 미만에서 약 4.8% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비선택적 용매화물은 실질적으로 도 13에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 TGA 특징이 약 ±5°C 만큼 달라질 수 있고, 보고된 TGA 특징이 약 ±2% 중량 변화 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0193] 본 발명의 한 측면은

[0194] 1) 2θ에 관해 18.2° ±0.2° 및 18.3° ±0.2°에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는

[0195] 2) 약 160.8°C 내지 약 165.8°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도

[0196] 를 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0197] 본 발명의 한 측면은

[0198] 1) 2θ에 관해 18.2° ±0.2°, 18.3° ±0.2° 및 19.9° ±0.2°에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는

[0199] 2) 약 160.8°C 내지 약 164.8°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도

[0200] 를 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0201] 본 발명의 한 측면은

[0202] 1) 2θ에 관해 18.2° ±0.2°, 18.3° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 23.8° ±0.2° 및 13.0° ±0.2°에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는

[0203] 2) 약 158.8°C 내지 약 162.8°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도

[0204] 를 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0205] 본 발명의 한 측면은

[0206] 1) 2θ에 관해 18.2° ±0.2°, 18.3° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 23.8° ±0.2°, 13.0° ±0.2°, 7.9° ±0.2° 및 9.9° ±0.2°에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

[0207] 2) 약 159.8°C 내지 약 161.8°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0208] 3) 약 150°C 미만에서 약 5.0% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

[0209] 을 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0210] 본 발명의 한 측면은

[0211] 1) 2θ에 관해 18.2° ±0.2°, 18.3° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 23.8° ±0.2°, 13.0° ±0.2°, 7.9° ±0.2°, 9.9° ±0.2°, 21.8° ±0.2° 및 17.4° ±0.2°에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

[0212] 2) 약 160.8°C에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0213] 3) 약 150°C 미만에서 약 4.9% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

[0214] 을 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0215] 본 발명의 한 측면은

[0216] 1) 2θ에 관해 18.2° ±0.2°, 18.3° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 23.8° ±0.2°, 13.0° ±0.2°, 7.9° ±0.2°, 9.9° ±0.2°, 21.8° ±0.2°, 17.4° ±0.2°, 20.5° ±0.2°, 20.4° ±0.2°, 10.7° ±0.2°, 10.3° ±0.2°, 16.5° ±0.2°, 18.9° ±0.2°, 14.9° ±0.2° 및 10.9° ±0.2°에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

[0217] 2) 약 160.8°C에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0218] 3) 약 150°C 미만에서 약 4.8% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

[0219] 을 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0220] 본 발명의 한 측면은

[0221] 1) 실질적으로 **도 10**에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴;

[0222] 2) 실질적으로 **도 13**에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법; 및/또는

[0223] 3) 실질적으로 **도 13**에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일

[0224] 을 갖는 비선택적 용매화물에 관한 것이다.

[0225] 5. 화합물 1 (에틸 아세테이트 용매화물).

[0226] 본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파

[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다. 화합물 1의 에틸 아세테이트 용매화물을 PXRD에 의해 특성화한다. PXRD에 의해 결정된 바와 같은 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 12에 요약하였다.

표 12

	화합물 1 (에틸 아세테이트 용매화물)
PXRD	도 16: 8.1, 8.3, 9.0, 12.8, 14.2, 16.1, 16.7, 17.3, 17.9, 18.4, 22.9, 24.7 및 25.7° Θ 에서 약 ≥16.0% 상대 강도의 피크

[0227]

[0228] 이들 용매화물에 존재하는 에틸 아세테이트의 양은 달라질 수 있고 TGA에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 실시 예 7로부터의 에틸 아세테이트로서 비선택적 용매화물에 관한 물리적 특성을 하기 표 13에 요약하였다.

표 13

	화합물 1 (비선택적 용매화물/에틸 아세테이트, 실시 예 7)
TGA	도 17: 약 120°C까지 약 4.7 중량%의 중량 감소
DSC	도 17: 흡열 외삼 개시 온도: 약 121°C

[0229]

[0230] (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파 [a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 에틸 아세테이트 용매화물의 결정질 형태에 관한 특정 분말 X-선 회절 피크를 하기 표 14에 나타냈다.

표 14

위치 [$^{\circ}2\theta$]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]	위치 [$^{\circ}2\theta$]	d-스페이싱 [Å]	상대 강도 [%]
6.0	14.7	9.0	18.4	4.8	27.4
8.1	10.9	36.8	19.7	4.5	6.7
8.3	10.6	100.0	21.5	4.1	10.1
9.0	9.8	47.5	21.6	4.1	9.8
10.1	8.8	11.6	21.8	4.1	5.7
11.4	7.8	6.4	22.9	3.9	18.6
12.8	6.9	37.1	23.4	3.8	10.7
14.2	6.3	39.8	23.7	3.8	10.6
14.6	6.1	7.4	24.7	3.6	22.4
15.3	5.8	14.9	25.1	3.5	13.7
16.1	5.5	16.9	25.7	3.5	21.0
16.3	5.4	13.4	26.4	3.4	15.6
16.7	5.3	37.1	26.8	3.3	4.6
17.3	5.1	24.8	28.5	3.1	6.7
17.9	5.0	27.1	29.4	3.0	5.3

[0231]

본 발명의 한 측면은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0232]

본 발명의 한 측면은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 2 θ 에 관해 $8.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 실질적으로 도 16에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 피크가 약 $\pm 0.2^{\circ}$ 2 θ 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0233]

일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 116.4°C 내지 약 126.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 117.4°C 내지 약 125.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 119.4°C 내지 약 123.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 120.4°C 내지 약 122.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 121.4°C에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 실질적으로 도 17에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 DSC 특징이 약 $\pm 4^{\circ}$ 만큼 달라질 수 있고 보고된 DSC 특징이 g당 약 ± 20 J 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0234]

일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 135°C 미만에서 약 5.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 135°C 미만에서 약 5.4% 중량 손실을

나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 약 135°C 미만에서 약 5.3% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 용매화물은 실질적으로 **도 17**에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖고, 여기서 "실질적으로"란 보고된 TGA 특징이 약 $\pm 5^\circ\text{C}$ 만큼 달라질 수 있고, 보고된 TGA 특징이 약 $\pm 2\%$ 중량 변화 만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0236] 본 발명의 한 측면은

- 1) 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는
- 2) 약 116.4°C 내지 약 126.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0240] 본 발명의 한 측면은

- 1) 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는
- 2) 약 117.4°C 내지 약 125.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0244] 본 발명의 한 측면은

- 1) 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; 및/또는
- 2) 약 119.4°C 내지 약 123.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도를 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0248] 본 발명의 한 측면은

- 1) 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;
- 2) 약 120.4°C 내지 약 122.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0251] 3) 약 135°C 미만에서 약 5.5% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

[0252] 을 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0253] 본 발명의 한 측면은

- 1) 2θ에 관해 $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

[0255] 2) 약 121.4°C의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0256] 3) 약 135°C 미만에서 약 5.4% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

[0257] 을 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0258] 본 발명의 한 측면은

- 1) 2θ에 대하여, $8.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

[0260] 2) 약 121.4°C에서의 외삽 개시 온도하의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 온도기록도; 및/또는

[0261] 3) 약 135°C 미만에서 약 5.3% 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일

[0262] 을 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.

[0263] 본 발명의 한 측면은

- [0264] 1) 실질적으로 **도 16**에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴;
- [0265] 2) 실질적으로 **도 17**에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정법; 및/또는
- [0266] 3) 실질적으로 **도 17**에 나타낸 바와 같은 열중량 분석 프로파일
- [0267] 을 갖는 에틸 아세테이트 용매화물에 관한 것이다.
- [0268] 본원에 기재된 결정질 형태는 결정질 다형체를 제조하기 위한 당업계에 공지된 적합한 절차 중 어느 것에 의해 서도 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서 본원에 기재된 결정질 형태는 실시예에 따라 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 본원에 기재된 결정질 형태 이외의 결정질 형태를 가열함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 본원에 기재된 결정질 형태 이외의 결정질 형태를 재결정화함으로써 제조될 수 있다.
- [0269] 본 발명의 화합물 1은 당업자에 의해 사용되는 관련 간행 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다. 이를 반응에 관한 예시적인 시약 및 절차는 이하에 작용 실시예에 나타나 있다. 보호 및 탈보호는 당업계에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]] 참조).
- [0270] 본 발명은 각각의 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 개별 이성질체의 분리 (예컨대, 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 HPLC, 재결정화 등에 의함) 또는 개별 이성질체의 선택적 합성 (예컨대, 거울상이성질체의 선택적 합성 등에 의함)은 당업계에서 의사에게 주지된 다양한 방법의 적용에 의해 완수된다.
- [0271] **예방 및/또는 치료의 적용증 및 방법**
- [0272] 본원에 개시된 칸나비노이드 수용체의 조절제를 위한 전술한 유익한 용도 이외에, 본원에 개시된 화합물은 몇몇 추가의 질환 및 장애의 치료 및 그의 증상의 개선에 유용하다. 제한 없이, 이들은 다음을 포함한다:
- [0273] 1. 통증.
- [0274] 칸나비노이드의 진통 특성은 다년간 인식되어 왔다. 예를 들어, 동물 연구는 CB₁/CB₂ 효능제 아난다다미드, THC, CP55,940 및 WIN 55212-2가 화학적, 기계적 및 열적 통증 자극으로부터 급성 및 만성 통증에 대해 효과적이라는 것을 입증하였다 (문헌 [Walker and Huang (2002) Pharmacol. Ther. 95:127-135]에서 검토됨; 문헌 [Pacher, P et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58(3): 389-462]에서 검토됨). 인간에서, CB₁/CB₂ 효능제 HU-210의 국소 투여는 캡사이신-유도 통각과민 및 이질통을 감퇴시키고 (문헌 [Rukwied, R. et al. (2003) Pain 102:283-288]), CB₁/CB₂ 효능제 THC 및 카나비디올 (나비시몰, 상표 사티베스(Sativex)®)의 동시투여는 암-연관 통증을 경감시키고 (GW Pharmaceuticals의 언론 보도 자료 (2005년 1월 19일, 2007년 6월 19일)) 및 다발성 경화증-연관 통증 및 경직 (GW Pharmaceuticals의 언론 보도 자료 2005년 9월 27일, 2009년 5월 11일))을 경감시킨다.
- [0275] 이들 진통 효과를 매개하는데 있어서 CB₁의 역할은 관련 증거가 많다 (문헌 [Manzanares, J. et al. (2006) Current Neuropharmacology 4:239-57]에서 검토됨; 문헌 [Pacher, P. et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58(3): 389-462]에서 검토됨). 예를 들어, 말초 또는 중추 CB₁의 봉쇄는 통각과민을 야기하며 (문헌 [Richardson, J. D. et al. (1997) Eur. J. Pharmacol. 345:145-153]; [Calignano, A. et al. (1998) Nature 394:277-281]), 한편 CB₁ 효능제 아라키도닐-2-클로로에틸아미드의 외인성 투여에 의한 CB₁ 활성화는 통증을 감소시킨다 (문헌 [Furuse, S. et al. (2009) Anesthesiology 111(1):173-86]).
- [0276] 비록 관련 증거가 덜 많긴 않지만, CB₂는 또한 칸나비노이드의 진통 효과를 매개하는 역할을 한다 (문헌 [Guindon and Hohmann (2008) Br. J. Pharmacol. 153:319-334]에서 검토됨). 예를 들어, CB₂-선택적 효능제 AM1241의 전신 전달은 설치류의 염증성 통증의 카라기난, 캡사이신 및 포르말린 모델에서 유도된 통각과민을 억제한다 (문헌 [Guindon and Hohmann (2008) Br. J. Pharmacol. 153:319-334]에서 검토됨). AM1241의 국소 (피하) 또는 전신 투여는 또한 신경병증성 통증의 만성 수축 손상 모델에서 척수 신경의 결찰 후 래트에서 촉각 및 열적 과민성 (문헌 [Malan, T. P. et al. (2001) Pain 93:239-245]; [Ibrahim, M. M. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. 100(18):10529-10533]), CB₂-선택적 길항제 AM630을 사용한 처리에 의해 억제되는 효과 (문헌

[Ibrahim, M. M. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. 102(8):3093-8])를 반전시킨다. 전신 투여된 CB₂-선택적 효능제 GW405833은 척수 신경의 결찰 후 래트에서의 기계적 자극에 대한 과민성을 상당히 반전시킨다 (문헌 [Hu, B. et al. (2009) Pain 143:206-212]). 따라서, CB₂-선택적 효능제가 또한 급성, 염증성 및 신경병증성 통증 및 통각과민의 실험 모델에서 통증을 감퇴시킨다는 것이 입증되었다.

[0277] 따라서, CB₂-특이적 효능제 및/또는 CB₁/CB₂ 효능제는 급성 통각 및 염증성 통각과민뿐만 아니라, 신경병증성 통증에 의해 초래되는 이질통 및 통각과민의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 예를 들어, 이들 효능제는 자가면역 병태; 알레르기 반응; 골 및 관절 통증; 근육통; 치통; 신염 증후군; 경피증; 갑상선염; 편두통 및 기타 두통; 당뇨병성 신경병증과 관련된 통증; 섬유근육통, HIV-관련 신경병증, 좌골신경통 및 신경통으로 인해 생기는 통증; 암으로 인해 생기는 통증; 및 질환의 치료를 위한 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증을 치료하는데 진통제로서 유용하다.

[0278] 더욱이, 비록 칸나비노이드가 중추 신경계, 척수 및 말초 감각 신경에 대한 작용을 포함하여 복잡한 메커니즘에 의해 항침해수용 작용을 발휘하지만 (문헌 [Pacher, P. et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58(3): 389-462]에서 검토됨), 단지 말초 신경계에 국부화된 침해수용 뉴런에서 CB₁이 결핍된 마우스에서 염증성 및 신경병증성 통증의 모델의 분석은 칸나비노이드-유도 무통증의 침해수용체의 말초 말단에서 발현되는 CB₁-유형 수용체의 기여가 중요하다는 것을 입증하였다 (문헌 [Agarwal, N. et al. (2007) Nat. Neurosci. 10(7): 870-879]). 따라서, 혈액 뇌 관문을 횡단하기 불가능한 CB₁ 효능제는 여전히 급성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증 및 통각과민의 치료 및/또는 예방에 사용된다.

2. 면역계의 장애.

[0280] 자가면역 장애. 칸나비노이드 수용체 효능제는 자가면역 장애 및 일부 경우에서 비정상(aberrant) 면역 반응을 감퇴시켜 면역계에 의해 부적절하게 표적화되는 조직을 보호하는 것이 입증되었다.

[0281] 예를 들어, 다발성 경화증 (MS)은 CNS의 뉴런의 탈수초를 초래하는 면역 장애이다. CB₁/CB₂ 효능제 THC는 MS의 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE) 마우스 모델에서의 임상 질환의 증증도, 뉴런에 대해 CB₁ 및 면역 세포에 대해 CB₂에 의해 매개되는 것으로 여겨지는 작용을 상당히 억제한다 (문헌 [Maresz, K. et al. (2007) Nat. Med. 13(4):492-497]). 이들 결과와 일치하여, CB₁-선택적 효능제 WIN 55212-2는 마우스에서 실험적 알레르기 포도막염 (EAU) 모델에 상당한 신경 보호를 제공하며 (문헌 [Pryce, G. et al. (2003) Brain 126:2191-2202]), 한편 CB₂-선택적 효능제 HU-308은 EAE 모델에서 미성숙 골수성 세포 및 T 세포의 동원, 소교(microglial) 및 침윤성 골수성 세포 증식, 및 축삭돌기 손실을 현저히 감소시킨다 (문헌 [Palazuelos, J. et al. (2008) J. Biol. Chem. 283(19):13320-9]). 또한, CB₁/CB₂ 효능제 WIN 55212-2는 EAE 마우스 모델에서 뇌에서 백혈구 롤링 (rolling) 및 유착, CB₂-선택적 길항제 SR144528에 의해 차단되지만 CB₁-선택적 길항제 SR141716A에 의해 차단되는 않는 효과를 상당히 억제한다 (문헌 [Ni, X. et al. Mult. Sclerosis 10(2):158-64]). 따라서, CB₂-선택적 효능제 및/또는 CB₁/CB₂ 효능제는 다발성 경화증 및 관련 자가면역 탈수초 질환, 예를 들어 길랑-바레 증후군, 다발성신경근병증 및 만성 염증성 탈수초의 치료 및/예방에 사용된다.

[0282] 또 다른 예로서, 자가면역 질환 류마티스 관절염 (RA)은 주로 관절에 침습하여 염증성 활액막염을 초래하고 흔히 관절 연골을 파괴하고 관절의 관절 강직을 진행시키는 골격계의 만성, 전신 염증성 장애이다. CB₁/CB₂ 효능제 WIN 55212-2 및 HU-210은 시험관내 소 비연골 외식편에서 IL-1알파-자극 프로테오글리칸 및 콜라겐 분해를 상당히 억제한다 (문헌 [Mbvundula, E. et al. (2006) J. Pharm. and Pharmacol. 58:351-358]). 따라서, CB₂-선택적 효능제 및/또는 CB₁/CB₂ 효능제는 자가면역 관절염 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 반응성 관절염의 치료 및/또는 예방에 사용된다.

[0283] 유형 1 과민성 및 알레르기 반응. 칸나비노이드 수용체 효능제는 또한 알레르기 반응에서 비정상 면역 반응을 감퇴시킨다는 것이 입증되었다. 알레르기 유발항원에 의해 활성화된 유형-1, 또는 즉시형 과민성 혈장 세포는 IgE 항체를 분비하고, 이는 조직 비만 세포 및 혈중 호염기구 및 호산구의 표면 상에서 Fc 수용체에 결합한다. 동일 알레르기 유발 항원으로의 반복된 노출은 감작 세포 상에 결합된 IgE의 가교결합을 초래하고, 이는 약리학적 활성 매개체, 예컨대 히스타민, 류코트리엔 및 프로스타글란дин의 분비를 초래한다. 이들 매개체는 혈관 확

장 및 증가된 침투성, 평활근 경련 및 백혈구의 혈관외 유출을 비롯한, 알레르기와 연관된 증상의 원인이 된다. CB_1/CB_2 효능제 HU-210의 국소 투여는 인간 피부에서 이들 히스타민-유도 반응을 감소시킨다 (문헌 [Dvorak, M. et al. (2003) Inflamm. Res. 52:238-245]). 유사하게, CB_1/CB_2 효능제 THC 또는 증가된 수준의 내인성 칸나비노이드의 피하 주사는 알레르기성 접촉 피부염에 관한 마우스 모델에 피부 염증 및 그와 연관된 소양증 (가려움증(itch))을 감소시킨다. (문헌 [Karsak et al. (2007) Science, 316(5830), 1494-1497]). 그에 반해서, CB_1 수용체 길항제 S141716A 또는 CB_2 수용체 길항제 SR144528의 주사는 이러한 염증 및 소양증을 악화시킨다 (문헌 [Karsak et al. (2007) Science, 316(5830), 1494-1497]). 따라서, CB_2 -선택적 효능제 및/또는 CB_1/CB_2 효능제는 아토피 피부염 (소양증/가려움증), 두드러기(hives), 천식, 결막염, 알레르기 비염 (고초열) 및 아나필락시스를 비롯한, 알레르기 반응의 치료에 사용된다.

[0284] **CNS 염증과 연관된 병태.** CB_2 효능제가 CNS의 염증을 감퇴시킨다는 것이 입증되었다. 예를 들어, CB_2 효능제의 투여는 알츠하이머병의 설치류 모델에서 소교세포의 활성화를 막는다 (문헌 [Ashton J. C., et al. (2007) Curr. Neuropharmacol. 5(2):73-80]). 또한, CB_2 효능제의 투여는 뇌졸중의 설치류 폐색 모델에서 경색의 용적을 30% 만큼 감소시킨다 (문헌 [Zhang, M. et al. (2007) J. Cereb. Blood Flow Metab. 27:1387-96]). 따라서, CB_2 효능제는 CNS 염증, 예를 들어 알츠하이머, 뇌졸중-유도 손상, 치매, ALS 및 HIV와 연관된 신경병리학의 치료 및/또는 예방에 사용된다.

[0285] **혈관 염증과 연관된 병태.** CB_2 는 죽상동맥경화 플라크(atherosclerotic plaque)에서의 대식 세포 및 T 세포에서 발현되고, CB_1/CB_2 효능제 THC는 ApoE 넉아웃 마우스, 죽상동맥경화증의 잘 연구된 마우스 모델에서 죽상동맥경화증의 진행을 감소시킨다. CB_2 -특이적 길항제 SR144528은 시험관내 및 생체내에서 이러한 효과를 완전히 차단한다 (문헌 [Steffens, S. et al. (2005) Nature 434:782-786]). 따라서, CB_2 효능제는 죽상동맥경화증의 치료에 사용된다.

[0286] **비정상 또는 원치않는 면역 반응과 연관된 기타 장애.** 다수의 상이한 유형의 면역 세포에서의 CB_2 의 발현 및 CB_2 효능제가 이들 세포의 활성에 대해 작용을 하는 것으로 관찰된 감퇴 효과를 고려해 볼 때, CB_2 효능제는 원치않는 면역 세포 활성 및/또는 염증이 관찰되는 기타 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 이러한 예시적인 장애로는 골관절염, 아나필락시스, 바체트병, 이식편 거부, 혈관염, 통풍, 척추염, 바이러스성 및 박테리아성 질환, 예를 들어 AIDS 및 뇌수막염; 및 기타 자가면역 장애, 예컨대 루푸스, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스; 염증성 장 질환, 예를 들어 크론병, 궤양성 대장염; 전선; 자가면역 간염; 및 1형 당뇨병이 포함된다.

3. 골 및 관절 질환.

[0288] **골다공증.** CB_2 는 골아세포, 골세포 및 파골세포에서 발현된다. 골아세포는 새로운 뼈를 만들며, 한편 파골세포는 이를 분해시킨다. CB_2 -특이적 효능제 HU-308은 내부 피질 골아세포 수 및 활성을 강화시키지만, 동시에 시험관내에서 골수-유래 골아세포/간질세포에서 파골세포 전구체의 증식을 억제하고, 생체내에서 내부 피질 골 형성을 자극하고 파골 세포 수를 억제함으로써 난소절제술-유도 골 손실을 감퇴시키고 피질 두께를 자극한다 (문헌 [Ofek, O. et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. 103(3):696-701]). 따라서, CB_2 효능제는 골밀도가 감소되는 질환, 예컨대 골다공증의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0289] **관절염.** 상기에서 논의된 바와 같이, CB_2 -선택적 효능제 및 CB_1/CB_2 효능제는 자가면역 관절염 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 반응성 관절염의 치료 및/또는 예방, 및 골관절염과 연관된 염증의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 게다가, 상기에서 논의된 바와 같이, CB_1 -선택적 효능제 및 CB_1/CB_2 효능제는 이들 관절 장애와 연관된 통증의 치료에 유용하다.

4. 안 질환

[0291] 망막 색소 상피 (RPE) 세포는 눈의 광수용체 세포에 영양 지지(trophic support)를 제공하고, RPE 세포사는 연령-관련 황반 변성 (AMD)의 주된 원인인 것으로 입증되었다. CB_1/CB_2 효능제 CP55940은 산화적 손상으로부터 RPE 세포를 상당히 보호하고; CB_2 수용체 효능제, JWH015는 필적할 만한 보호를 제공한다 (문헌 [Wei, Y. et

al. (2009) Mol. Vis. 15:1243-51]). 따라서, CB₂-선택적 효능제는 AMD와 연관된 설명의 개시 또는 진행을 예방하는데 사용된다.

5. 기침.

[0293] 기침 반사는 대부분 두 부류의 감각 구심성 신경 섬유, 유수 A-델타 섬유 및 무수 C-섬유의 제어하에 있고, 그의 활성화 (즉 탈분극)는 미주 신경 구심성 경로를 통해 기침을 유도해낸다. CB₁/CB₂ 효능제 CP55940은 시험관내 기니아 피그 및 인간 미주 신경 체계에서의 캡사이신-, PGE₂- 및 고장성 식염수-유도 탈분극을 감소시킨다 (문헌 [Patel, H. J. et al. (2003) British J. Pharma. 140:261-8]). CB₁/CB₂ 효능제 WIN 55212-2는 마우스에서 캡사이신-유도 기침의 수의 용량-의존성 억제를 초래하였다 (문헌 [Morita, K. et al. (2003) Eur. J. Pharmacol. 474:269-272]). CB₁/CB₂ 효능제 아난다미드는 기니아 피그에서 캡사이신-유도 기침의 수의 용량-의존성 억제를 초래하였다 (문헌 [Calignano, A. et al. (2000) Nature 408:96-101]). CB₁-특이적 길항제 SR141716A는 WN 55212-2 및 아난다미드의 항기침 효과를 감퇴시킨다 (문헌 [Morita, K. et al. (2003) Eur. J. Pharmacol. 474:269-272]; [Calignano, A. et al. (2000) Nature 408:96-101]). CB₂-선택적 효능제 JWH133은 시험관내 기니아 피그 및 인간 미주 신경 체계에서의 캡사이신-, PGE₂- 및 고장성 식염수-유도 탈분극을 감소시키고, 기침 작용제 시트르산으로의 노출 이전에 CB₂-선택적 효능제 JWH133의 투여는 의식이 있는 기니아-피그에서 기침을 상당히 감소시킨다 (문헌 [Patel, H. J. et al. (2003) British J. Pharma. 140:261-8]). 따라서, CB₁ 및 CB₂ 둘 다는 칸나비노이드의 항기침 효과를 매개하는데 중요한 역할을 하고, CB₁-선택적 효능제 및 CB₁/CB₂ 효능제는 기침의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

6. 암.

[0295] 주르카트(Jurkat), 몰트(Molt)-4 및 Sup-T1을 비롯한, 다수의 인간 백혈병 및 림프종 세포주는, CB₁이 아니라 CB₂를 발현하고 CB₂의 효능제는 이들 및 원발성 급성 림프성 백혈병 (ALL) 세포에서 아폽토시스를 유도한다 (문헌 [Nagarkatti, L. C. et al. US2004/0259936]). 따라서, CB₂는 교아세포종 세포주 상에서 발현되며 CB₂의 효능제로의 처리는 시험관내에서 이들 세포의 아폽토시스를 유도한다 (문헌 [Widmer, M. (2008) J. Neurosci. Res. 86(14):3212-20]). 따라서, CB₂-선택적 효능제는 면역계의 악성 종양, 예를 들어, 백혈병, 림프종, 및 신경교 계통의 고형 종양의 성장을 감퇴시키는데 유용하다.

[0296] 게다가, 상기에서 논의된 바와 같이, CB₁-선택적 효능제 및 CB₁/CB₂ 효능제는 암과 연관된 통증을 경감시키는데 유용하다 (GW Pharmaceuticals의 언론 보도 자료 (2005년 1월 19일, 2007년 6월 19일)).

[0297] CB₂-매개 신호전달은 전립선 암 세포의 생체내 및 시험관내 성장 억제에 관여하며, 이는 CB₂ 효능제가 전립선 암의 관리에서 잠재 치료적 중요성을 갖는다는 것을 시사하는 것이다. (칸나비노이드 R(+)-메타난다미드 및 JWH-015에 의한 인간 종양 전립선 PC-3 세포 성장의 억제: CB₂의 관련; [Olea-Herrero, et al. British Journal of Cancer advance online publication 18 August 2009; doi: 10.1038/sj.bjc. 6605248]).

7. 재생 의학.

[0299] CB₂의 효능제는 CNS에서의 뉴런의 전구 풀(progenitor pool)의 팽창을 조절한다. CB₂ 길항제는 어린 동물의 SVZ에서 배양된 신경 줄기 세포의 증식 및 전구세포의 증식을 억제하며, 한편 CB₂-선택적 효능제는 생체내 전구 세포 증식을 자극하고, 여기서 이러한 효과는 더 나이 든 동물에서 더 많이 표명된다 (문헌 [Goncalves, M. B. et al. (2008) Mol. Cell Neurosci. 38(4):526-36]). 따라서, CB₂의 효능제는, 예를 들어 손상 또는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 뇌졸중-유도 손상, 치매, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 파킨슨병 도중 손실된 뉴런의 대체를 위한 전구세포의 팽창을 촉진시키는 재생 의학에서 유용하다.

8. 특정 실시양태.

[0301] 본 발명의 한 측면은 칸나비노이드 수용체-매개 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 칸나비노이드-수용체 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0302] 본 발명의 한 측면은 CB₂ 수용체-매개 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 CB₂-수용체 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0303] 본 발명의 한 측면은 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0304] 본 발명의 한 측면은 골 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 골 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0305] 본 발명의 한 측면은 관절통의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 관절통을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0306] 본 발명의 한 측면은 골관절염과 연관된 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 골관절염과 연관된 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0307] 본 발명의 한 측면은 골관절염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 골관절염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0308] 본 발명의 한 측면은 골다공증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 골다공증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0309] 본 발명의 한 측면은 통각과민의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 통각과민을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0310] 본 발명의 한 측면은 이질통의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 이질통을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0311] 본 발명의 한 측면은 염증성 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증성 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0312] 본 발명의 한 측면은 염증성 통각과민의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증성 통각과민을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0313] 본 발명의 한 측면은 신경병증성 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 신경병증성 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0314] 본 발명의 한 측면은 신경병증성 통각과민의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 신경병증성 통각과민을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0315] 본 발명의 한 측면은 급성 통각의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 급성 통각을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0316] 본 발명의 한 측면은 근육통의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 근육통을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0317] 본 발명의 한 측면은 치통의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 치통을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0318] 본 발명의 한 측면은 편두통 및 기타 두통의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 편두통 및 기타 두통을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0319] 본 발명의 한 측면은 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0320] 본 발명의 한 측면은 암, 다발성 경화증, 알레르기 반응, 신염 증후군, 경피증, 갑상선염, 당뇨병성 신경병증, 섬유근육통, HIV 관련-신경병증, 좌골신경통 및 자가면역 병태로부터 선택된 장애와 연관된 통증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0321] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증-연관 경직의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 다발성 경화증-연관 경직을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0322] 본 발명의 한 측면은 자가면역 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0323] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 다발성신경근병증, 만성 염증성 탈수초, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 반응성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 자가면역 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0324] 본 발명의 한 측면은 알레르기 반응의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 알레르기 반응을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0325] 본 발명의 한 측면은 아토피 피부염, 소양증, 두드러기, 천식, 결막염, 알레르기 비염 및 아나필락시스로부터 선택된 장애와 연관된 알레르기 반응의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 알레르기 반응을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0326] 본 발명의 한 측면은 CNS 염증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 CNS 염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0327] 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병, 뇌졸중, 치매, 근위축성 측삭 경화증 및 인간 면역결핍 바이러스로부터 선택된 장애와 연관된 CNS 염증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 CNS 염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0328] 본 발명의 한 측면은 죽상동맥경화증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 죽상동맥경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0329] 본 발명의 한 측면은 골관절염, 아나필락시스, 바체트병, 이식편 거부, 혈관염, 통풍, 척추염, 바이러스성 질환, 박테리아성 질환, 루푸스, 염증성 장 질환, 자가면역 간염 및 1형 당뇨병으로부터 선택된 장애와 연관된 원치않는 면역 세포 활성 및 염증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 원치않는 면역 세포 활성 및 염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0330] 본 발명의 한 측면은 연령-관련 황반 변성의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 연령-관련 황반 변성을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0331] 본 발명의 한 측면은 기침의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기침을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0332] 본 발명의 한 측면은 백혈병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 백혈병을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0333] 본 발명의 한 측면은 림프종의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프종을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0334] 본 발명의 한 측면은 CNS 종양의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 CNS 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0335] 본 발명의 한 측면은 전립선 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0336] 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0337] 본 발명의 한 측면은 뇌졸중-유도 손상의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 뇌졸중-유도 손상을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0338] 본 발명의 한 측면은 치매의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 치매를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0339] 본 발명의 한 측면은 근위축성 측삭 경화증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0340] 본 발명의 한 측면은 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0341] 본 발명의 한 측면은 칸나비노이드 수용체-매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0342] 본 발명의 한 측면은 CB₂ 수용체-매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0343] 본 발명의 한 측면은 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0344] 본 발명의 한 측면은 골 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0345] 본 발명의 한 측면은 관절통의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0346] 본 발명의 한 측면은 골관절염과 연관된 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0347] 본 발명의 한 측면은 골관절염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0348] 본 발명의 한 측면은 골다공증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0349] 본 발명의 한 측면은 통각파민의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형

태의 용도에 관한 것이다.

- [0350] 본 발명의 한 측면은 이질통의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0351] 본 발명의 한 측면은 염증성 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0352] 본 발명의 한 측면은 염증성 통각과민의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0353] 본 발명의 한 측면은 신경병증성 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0354] 본 발명의 한 측면은 신경병증성 통각과민의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0355] 본 발명의 한 측면은 급성 통각의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0356] 본 발명의 한 측면은 근육통의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0357] 본 발명의 한 측면은 치통의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0358] 본 발명의 한 측면은 편두통 및 기타 두통의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0359] 본 발명의 한 측면은 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0360] 본 발명의 한 측면은 암, 다발성 경화증, 알레르기 반응, 신염 증후군, 경피증, 갑상선염, 당뇨병성 신경병증, 섬유근육통, HIV 관련-신경병증, 좌골신경통 및 자가면역 병태로부터 선택된 장애와 연관된 통증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0361] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증-연관 경직의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0362] 본 발명의 한 측면은 자가면역 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0363] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증, 길랑-바雷 증후군, 다발성신경근병증, 만성 염증성 탈수초, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 반응성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0364] 본 발명의 한 측면은 알레르기 반응의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0365] 본 발명의 한 측면은 아토피 피부염, 소양증, 두드러기, 천식, 결막염, 알레르기 비염 및 아나필락시스로부터 선택된 장애와 연관된 알레르기 반응의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0366] 본 발명의 한 측면은 CNS 염증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0367] 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병, 뇌졸중, 치매, 근위축성 측삭 경화증 및 인간 면역결핍 바이러스로부터 선택된 장애와 연관된 CNS 염증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0368] 본 발명의 한 측면은 죽상동맥경화증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.

- [0369] 본 발명의 한 측면은 골관절염, 아나필락시스, 바체트병, 이식편 거부, 혈관염, 통풍, 척추염, 바이러스성 질환, 박테리아성 질환, 루푸스, 염증성 장 질환, 자가면역 간염 및 1형 당뇨병으로부터 선택된 장애와 연관된 원치않는 면역 세포 활성 및 염증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0370] 본 발명의 한 측면은 연령-관련 황반 변성의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0371] 본 발명의 한 측면은 기침의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0372] 본 발명의 한 측면은 백혈병의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0373] 본 발명의 한 측면은 림프종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0374] 본 발명의 한 측면은 CNS 종양의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0375] 본 발명의 한 측면은 전립선 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0376] 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0377] 본 발명의 한 측면은 뇌졸중-유도 손상의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0378] 본 발명의 한 측면은 치매의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0379] 본 발명의 한 측면은 근위축성 측삭 경화증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0380] 본 발명의 한 측면은 파킨슨병의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0381] 본 발명의 한 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0382] 본 발명의 한 측면은 칸나비노이드 수용체-매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0383] 본 발명의 한 측면은 CB₂ 수용체-매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0384] 본 발명의 한 측면은 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0385] 본 발명의 한 측면은 골 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0386] 본 발명의 한 측면은 관절통의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0387] 본 발명의 한 측면은 골관절염과 연관된 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0388] 본 발명의 한 측면은 골관절염의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

- [0389] 본 발명의 한 측면은 골다공증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0390] 본 발명의 한 측면은 통각과민의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0391] 본 발명의 한 측면은 이질통의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0392] 본 발명의 한 측면은 염증성 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0393] 본 발명의 한 측면은 염증성 통각과민의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0394] 본 발명의 한 측면은 신경병증성 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0395] 본 발명의 한 측면은 신경병증성 통각과민의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0396] 본 발명의 한 측면은 급성 통각의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0397] 본 발명의 한 측면은 근육통의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0398] 본 발명의 한 측면은 치통의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0399] 본 발명의 한 측면은 편두통 및 기타 두통의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0400] 본 발명의 한 측면은 치료제의 부작용으로서 나타나는 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0401] 본 발명의 한 측면은 암, 다발성 경화증, 알레르기 반응, 신염 증후군, 경피증, 갑상선염, 당뇨병성 신경병증, 섬유근육통, HIV 관련-신경병증, 좌골신경통 및 자가면역 병태로부터 선택된 장애와 연관된 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0402] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증-연관 경직의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0403] 본 발명의 한 측면은 자가면역 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0404] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 다발성신경근병증, 만성 염증성 탈수초, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 반응성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0405] 본 발명의 한 측면은 알레르기 반응의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0406] 본 발명의 한 측면은 아토피 피부염, 소양증, 두드러기, 천식, 결막염, 알레르기 비염 및 아나필락시스로부터 선택된 장애와 연관된 알레르기 반응의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0407] 본 발명의 한 측면은 CNS 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0408] 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병, 뇌졸중, 치매, 근위축성 측삭 경화증 및 인간 면역결핍 바이러스로부터 선택된 장애와 연관된 CNS 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

것이다.

[0409] 본 발명의 한 측면은 죽상동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0410] 본 발명의 한 측면은 골관절염, 아나필락시스, 바체트병, 이식편 거부, 혈관염, 통풍, 척추염, 바이러스성 질환, 박테리아성 질환, 루푸스, 염증성 장 질환, 자가면역 간염 및 1형 당뇨병으로부터 선택된 장애와 연관된 원치않는 면역 세포 활성 및 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0411] 본 발명의 한 측면은 연령-관련 황반 변성의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0412] 본 발명의 한 측면은 기침의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0413] 본 발명의 한 측면은 백혈병의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0414] 본 발명의 한 측면은 림프종의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0415] 본 발명의 한 측면은 CNS 종양의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0416] 본 발명의 한 측면은 전립선 암의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0417] 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0418] 본 발명의 한 측면은 뇌졸중-유도 손상의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0419] 본 발명의 한 측면은 치매의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0420] 본 발명의 한 측면은 근위축성 측삭 경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

[0421] 본 발명의 한 측면은 파킨슨병의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 무수 결정질 형태에 관한 것이다.

제약 조성물 및 투여 형태

[0423] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0424] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0425] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0426] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다.

[0427] 본 발명의 한 측면은

- [0428] 1) 본원에 기재된 방법 중 어느 한 방법에 따라 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 제조하는 단계; 및
- [0429] 2) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 결정질 형태를 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 단계
- [0430] 를 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0431] 본 발명의 한 측면은
- [0432] 1) 본원에 기재된 방법 중 어느 한 방법에 따라 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 무수 결정질 형태를 제조하는 단계; 및
- [0433] 2) (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 상기 무수 결정질 형태를 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 단계
- [0434] 를 포함하는, 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0435] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 용매화물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0436] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 화합물 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따라 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.
- [0437] 제제는 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 필요한 비율로 균일하게 혼합한 다음, 생성된 혼합물을 필요에 따라 원하는 형상으로 형성하거나 원하는 바이알 또는 앰플에 분배함으로써 제조될 수 있다.
- [0438] 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용되는 습윤제, 정제화 활제 및 봉해제는 경구 투여용 정제 및 캡슐제에서 사용될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 용액제, 유액제, 수성 또는 오일성 혼탁액제 및 시럽제의 형태일 수 있다. 별법으로, 경구 제제는 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 액상 비히클과 함께 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 혼탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클(식용 오일 포함), 보존제 및 향미제 및 착색제는 액상 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는, 본 발명의 화합물을 적합한 액상 비히클에 용해시키고 용액을 여과 멸균시킨 후에 적절한 바이알 또는 앰플을 채우고 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 투여 형태를 제조하기 위해 당업계에 주지된 많은 적절한 방법의 몇몇 예만이 존재한다.
- [0439] 본 발명의 화합물은 당업자에게 주지된 기술을 이용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 제약상 허용되는 담체가 당업계에 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)]을 참조한다.
- [0440] 예방 또는 치료에서의 용도를 위해, 본 발명의 화합물이 별법의 용도에서 원료 화학물질 또는 순수한 화학물질로서 투여될 수 있는 것이 가능하지만, 그러나 본 발명의 화합물 또는 활성 성분이 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다.
- [0441] 제약 제제는 경구, 직장, 비내, 국소 (구강 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것 또는 흡입, 취입에 의한 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태로 포함한다. 경피 패치는 약물을 최소 분해시켜 효율적인 방식으로 흡수되는 약물을 제시함으로써 약물을 제어된 속도로 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 불침투성 후면층, 단일 압력 민감성 점착제, 및 방출 라이너를 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업계의 일반적인 기술자는 당업자의 필요에 따라 목적하는 효과적인 경피 패치를 제조하기 위한 적합한 기술을 이해하고 인식할 것이다.
- [0442] 따라서, 본 발명의 화합물은 통상의 보조제, 담체 또는 희석제와 함께, 제약 제제의 형태 및 그의 단위 투여 형태로 될 수 있고, 그러한 형태에서 고체, 예컨대 정제 또는 충전 캡슐제, 또는 액체, 예컨대 용액제, 혼탁액제, 유액제, 엘릭시르, 젤제 또는 이를 충전시킨 캡슐제로서, 경구 사용을 위한 모든 형태, 직장 투여를 위한 좌약

제의 형태; 또는 비경구 (피하 포함) 사용을 위한 멀균 주사가능한 용액제의 형태로 사용될 수 있다. 상기 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분을 함유하거나 함유하지 않은 통상적인 비율의 통상적인 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도된 일일 투여량 범위에 해당하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0443] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 혼탁액제 또는 액제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 특정량의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는, 통상의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시 메틸-셀룰로스; 및 활제, 예컨대 텔크 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유한 캡슐제, 정제, 산제, 과립제 또는 혼탁액제가 있다. 활성 성분은 또한 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있고, 여기서, 예를 들어 염수, 텍스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다.

[0444] 본 발명의 화합물 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 생리학상 기능성 유도체는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서, 구체적으로 칸나비노이드 수용체 조절제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 "제약 조성물" 부분에서 정의되고, 일반적으로 제약상 이점을 제공하지 않는 것으로 인지되는 "불활성 성분"과 반대로 주로 약리학상 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0445] 본 발명의 화합물을 사용하는 경우의 용량은 광범위한 한계 내에서 다양할 수 있고 통상적이고 의사에게 공지되어 있으며, 각각의 개별적인 경우에 개별 형태에 대해 적합해지도록 한다. 이는, 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 본질 및 중증도에 따라, 환자의 병태에 따라, 사용되는 화합물에 따라, 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지에 따라, 또는 본 발명의 화합물 이외에도 추가의 활성 화합물이 투여되는지에 따라 좌우된다. 본 발명의 대표적인 용량으로는 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 다중 용량, 예를 들어 2회, 3회 또는 4회 용량은, 특히 상대적으로 대량이 필요할 것으로 여겨지는 경우, 하루 동안 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 환자의 주치의 또는 의료진에 의해 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이, 본원에 기재된 용량의 이상 또는 이하로 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0446] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분, 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 상태의 본질, 및 환자의 연령 및 병태에 따라 달라질 것이고, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상의의 판단에 따를 것이다. 일반적으로, 당업자는, 어떻게 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 얻어진 생체내 데이터를 인간과 같은 또 다른 모델에서의 데이터로 외삽하는지를 이해한다. 일부 환경에서, 이러한 외삽은 단지 포유동물, 바람직하게는 인간과 같은 또 다른 모델과 비교해 볼 때 동물 모델의 체중을 기준으로 할 수 있지만, 더 흔하게는, 이러한 외삽은 단순히 체중만을 기준으로 하는 것이 아니라, 다양한 인자를 포함한다. 대표적인 인자로는, 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 상태 및 병상, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학상 고려사항, 예컨대 사용된 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 프로파일, 약물 전달 시스템이 활용되는지, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지, 또는 본 발명의 화합물 이외에 및 약물 조합물의 부분으로서 추가의 활성 화합물이 투여되는지가 포함된다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여 섭생은 상기 언급된 바와 같은 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 사용된 실제 투여 섭생은 광범위하게 달라질 수 있고, 따라서 바람직한 투여 섭생으로부터 벗어날 수 있고, 당업자는, 이러한 전형적인 범위를 벗어나는 투여량 또는 투여 섭생이 시험될 수 있고, 적절한 경우 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0447] 원하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 하루 2회, 3회, 4회 또는 그 초과의 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로서 제시될 수 있다. 하위-용량 자체는 추가로, 예를 들어 다수의 불연속적인 느슨하게 간격을 두는 투여로 더 분할될 수 있다. 일일 용량은, 특히 상대적으로 대량을 투여하는 경우, 적절하다면 수회, 예를 들어 2회, 3회 또는 4회 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절한 경우, 개체의 거동에 따라, 표시된 일일 용량의 이상 또는 이하를 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0448] 본 발명의 화합물은 다종 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태는 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다.

[0449] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체의 선택은 고체, 액체, 또

는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제제로는, 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌약제 및 분산성 과립제가 포함된다. 고체 담체는 하나 이상의 성분일 수 있고, 이는 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 활제, 혼탁화제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다.

[0450] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물에 있는 미분된 고체이다.

[0451] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적하는 형상 및 크기로 압축된다.

[0452] 산제 및 정제는 다양한 비율의 활성 화합물의 양을 함유할 수 있다. 산제 또는 정제 중의 대표량은 활성 화합물의 0.5 내지 약 90%일 수 있으나; 당업자는 이러한 범위 이외의 양이 필요한 경우도 인지할 것이다. 산제 및 정제에 적합한 담체는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제제를 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 담체를 함유하거나 함유하지 않은 활성 성분은 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 담체와 회합되어 있다. 유사하게, 카세제 및 로젠키제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠키제는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.

[0453] 좌약제를 제조하기 위해, 저용점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터와의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 그 안에서, 예를 들어, 교반함에 의해 균질하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고, 냉각함으로써 고화시킨다.

[0454] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트, 발포제 또는 분무제로서 존재할 수 있다.

[0455] 액체 형태 제제로는 용액제, 혼탁액제 및 유액제, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 예를 들어, 비경구 주사 액상 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액제로서 제제화될 수 있다. 주사 가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 혼탁액제는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 용액으로서의 1,3-부탄디올 중 멸균 주사가능한 용액제 또는 혼탁액제일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비허를 및 용매는 물, 렇거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 혼탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 비자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사가능한 제제에서 사용된다.

[0456] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 시린지, 소부피 주입에서의 단위 용량 형태, 또는 첨가된 보존제를 함유한 다중-용량 용기로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비허를 중 혼탁액제, 용액제 또는 유액제와 같은 형태를 취할 수 있고, 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은, 사용 전에, 적합한 비허를, 예를 들어 멸균 발열물질-무함유수로 구성하는, 멸균 고체의 무균 단리 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 산제 형태일 수 있다.

[0457] 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물에 활성 성분을 용해시키거나 혼탁시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 중점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.

[0458] 경구 사용에 적합한 수성 혼탁액제는 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 레진, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 기타 주지된 혼탁화제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0459] 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환될 수 있는 고체 형태 제제가 포함된다. 이들 액체 형태로는 용액제, 혼탁액제 및 유액제가 포함된다. 이들 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산화제, 중점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0460] 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고제, 크림제 또는 로션제로서, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.

[0461] 연고제 및 크림제는, 예를 들어, 적합한 중점제 및/또는 젤화제가 첨가된 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있다. 로션제는 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제,

분산화제, 혼탁화제, 중점제 또는 착색제를 함유할 것이다.

[0462] 입에서의 국소 투여에 적합한 제제로는 향미 기재, 대개 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 활성 성분을 포함하는 로젠헤제; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기재 중에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille); 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함한 구강세정제가 포함된다.

[0463] 용액제 또는 혼탁액제는 통상의 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 분무기를 사용하여 비강에 직접 적용된다. 제제는 단일 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여 형태에서, 이는 적절한 예정된 부피의 용액제 또는 혼탁액제를 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 분무기의 경우에, 이는 예를 들어 계량 원자화 분무 펌프에 의해 달성될 수 있다.

[0464] 호흡기로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진제를 함유한 가압 팩으로 제공된다. 이들을 포함하는 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물이 에어로졸, 예를 들어, 흡입에 의한 비내 에어로졸로서 투여되는 경우, 이는 분무기, 네뷸라이저, 펌프 네뷸라이저, 흡입기, 계량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 본 발명의 화합물의 투여를 위한 제약 형태는 당업자에게 주지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 그의 제조를 위해, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 용액제 또는 분산액제는, 예를 들어 통상의 첨가제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산화제 등을 이용하여 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액에서 사용될 수 있고, 적절한 경우, 통상의 추진제, 예를 들어, 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 등을 이용하여 사용될 수 있다. 에어로졸은 또한 편리하게는 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 공급에 의해 제어될 수 있다.

[0465] 비내 제제를 비롯한, 호흡기로의 투여를 위한 제제에서, 화합물은 일반적으로 작은 입도, 예를 들어 대략 10 μm 이하를 가질 것이다. 이러한 입도는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 미세화에 의해 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적합화된 제제가 사용될 수 있다.

[0466] 별법으로, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 허드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 중 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는 분말 담체는 비강에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은 흡입기에 의해 분말이 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩에 대해서 단위 투여 형태, 예를 들어, 캡슐 또는 카트리지로 존재할 수 있다.

[0467] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 하위분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 상기 패키지는 분할된 양의 제제, 예컨대 패킹된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠헤제 자체일 수 있거나, 이는 적절한 수의 임의의 패키징된 형태일 수 있다.

[0468] 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐제 및 정맥내 투여를 위한 액제가 바람직한 조성물이다.

[0469] 본 발명에 따른 화합물은 임의로 무기산 및 유기산을 비롯한 제약상 허용되는 무독성 산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염을 비롯한 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산으로는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 술피르산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 카르복실산 관능기를 함유하는 본 발명 특정 화합물은 임의로 제약상 허용되는 무독성의 제약상 허용되는 금속 양이온 및 유기 기재로부터 유래된 양이온을 함유하는 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 금속으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서 제약상 허용되는 금속은 나트륨이다. 대표적인 유기 염기로는 벤자린 (N^1, N^2 -디벤질에탄-1,2-디아민), 클로로프로카인 (2-(디에틸아미노)에틸 4-(클로로아미노)벤조에이트), 콜린, 이에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 ((2R,3R,4R,5S)-6-(메틸아미노)헥산-1,2,3,4,5-펜타올), 프로카인 (2-(디에틸아미노)에틸 4-아미노벤조에이트) 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)]에 열거되어 있다.

[0470] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적 생성물로서 수득될 수 있다. 별법으로, 유리 염기는 용매를 증발시키거나 또는 달리 염 및 용매를 분리함으로써 단리되는 염과 적절한 산을 함유한 적합한 용매에 용해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다.

- [0471] 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 공지된 특정 화학기로 개질된 화합물을 말하며, 개체에 투여되는 경우 생체변환을 경험하여 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 무독성 보호기를 함유하여 화합물의 성질을 변경시키거나 제거하는 본 발명의 화합물로서 여겨질 수 있다. 하나의 일반적인 측면에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 활용된다. 철저한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series]; 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되고, 상기 두 문헌 모두 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0472] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 화합물 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 공지된 제제 및 제약상 허용되는 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"을 위한 제약 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0473] 칸나비노이드 수용체 조절제를 제약 조성물 중 활성 성분으로서 활용하는 경우, 인간에서뿐만 아니라 인간이 아닌 기타 포유동물에서도 사용하고자 한다는 것을 주목한다. 사실, 동물 보건 영역에서의 최근 진보는 반려동물 (예를 들어, 고양이, 개 등) 및 가축 (예를 들어, 소, 닭 등)에서의 칸나비노이드 수용체-연관 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성제, 예컨대 칸나비노이드 수용체 조절제의 사용을 위한 고려사항이 제공될 것을 요구한다. 당업자는 이러한 세팅에서 상기 화합물의 유용성에 대해 용이하게 이해하는 것으로 여겨진다.
- [0474] **수화물 및 용매화물**
- [0475] 어구 "제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물" 또는 어구 "제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물"이 본원에 기재된 화합물을 지칭하며 사용되는 경우, 이는 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 화합물의 제약상 허용되는 염뿐만 아니라, 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 또한, 어구 "제약상 허용되는 용매화물 및 수화물" 또는 "제약상 허용되는 용매화물 또는 수화물"이 본원에 기재된 염을 지칭하며 사용되는 경우, 이는 이러한 염의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0476] 본원에 기재된 투여 형태가, 활성 성분으로서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 더욱이, 본원에 기재된 화합물의 다양한 수화물과 용매화물 및 이들의 염은 제약 조성물의 제조에서 중간체로서 사용될 것이다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하기 위한 전형적인 절차가 당업자에게 주지되어 있다; 예를 들어, 문헌 [K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]의 페이지 202-209를 참조한다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 화합물의 수화물 및 용매화물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 이들은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 열중량 분석 (TGA), TGA-질량 분광법, TGA-적외선 분광법, 분말 X-선 회절 (PXRD), 칼 피셔 적정법, 고분해능 X-선 회절 등에 의해 단리되고 특성화될 수 있다. 용매화물 및 수화물을 확인하기 위한 신속하고 효율적인 서비스를 정기적 체제로 제공하는 몇몇 상업적 실체가 존재한다. 상기 서비스를 제공하는 회사의 예로는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech) (델라웨어주 윌밍턴 소재), 아반티움 테크놀로지스 (Avantium Technologies) (암스테르담 소재) 및 앱튜이트 (Aptuit) (코네티컷주 그리니치 소재)가 있다.
- [0477] **다형체 및 의사다형체**
- [0478] 다형성은 결정 격자에서 분자의 상이한 배열 및/또는 형태를 갖는 2개 이상의 결정질 상으로서 존재하는 물질의 능력이다. 다형체는 액체 또는 기체 상태에서 동일한 특성을 나타내지만 고체 상태에서는 상이하게 거동한다.
- [0479] 단일-성분 다형체 이외에, 약물은 또한 염 및 기타 다중성분 결정질 상으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 용매화물 및 수화물은 API 호스트(host) 및 용매 또는 물분자 각각을 게스트(guest)로서 함유할 수 있다. 유사하게, 게스트 화합물이 실온에서 고체인 경우, 생성되는 형태는 흔히 공결정으로 칭해진다. 염, 용매화물, 수화물 및 공결정은 또한 다형성을 나타낼 수 있다. 동일 API 호스트를 공유하지만 그의 게스트에 관해서는 상이한 결정질 상은 서로 의사다형체로서 지칭될 수 있다.
- [0480] 용매화물은 유한(definite) 결정 격자에서 결정화의 용매의 분자를 함유한다. 결정화의 용매가 물인 용매화물은 수화물로 칭해진다. 물이 대기의 구성성분이기 때문에, 약물의 수화물이 상당히 용이하게 형성될 수 있다.

[0481] 예로서, 스탈리(Stahly)는 최근 "다중 다양한 구조 유형"으로 이루어진 245개 화합물의 다형체 스크린을 발표했고 이들 중 약 90%가 다중 고체 형태를 보이는 것을 밝혀냈다. 대체로, 화합물의 대략 절반이, 종종 1 내지 3 개의 형태를 갖는 다형체였다. 화합물의 약 1/3은 수화물을 형성했고, 약 1/3은 용매화물을 형성했다. 64개 화합물의 공결정 스크린으로부터의 데이터는 60%가 수화물 또는 용매화물 이외의 공결정을 형성함을 나타냈다. (문헌 [G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7(6), 1007-1026]).

[0482] 기타 유용성

[0483] 본 발명의 또 다른 목적은, 인간을 비롯한 조직 샘플에서 칸나비노이드 수용체를 국부화시키고 정량화하기 위해, 및 칸나비노이드 수용체 리간드를 방사선 표지된 화합물의 억제 결합에 의해 확인하기 위해, 방사선 이미지화에서 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 분석 둘 다에서 유용할 방사선 표지된 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명의 목적은 이러한 방사선 표지된 화합물을 포함하는 신규 칸나비노이드 수용체 분석법을 개발하는 것이다.

[0484] 본 발명은 동위원소 표지된 본 발명의 결정질 형태를 포함한다. 하나 이상의 원자가 자연에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나 치환되는 것을 제외하고, 동위원소적으로 또는 방사선 표지된 화합물은 본원에 개시된 화합물과 동일한 것이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종으로는 ^2H (또한 중수소에 대해 D로 기재됨), ^3H (또한 삼중수소에 대해 T로 기재됨), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 즉시 방사선 표지된 화합물에 혼입된 방사성핵종은 방사선 표지된 화합물의 특정 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 칸나비노이드 수용체 표지화 및 경쟁 분석을 위해, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I 또는 ^{35}S 를 혼입하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선 이미지화 적용을 위해서는, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0485] 방사선 표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성핵종을 혼입한 화학물 1의 결정질 형태인 것으로 이해되고; 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^3H 및 ^{14}C 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0486] 특정 동위원소 표지된 본 발명의 결정질 형태는 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 일부 실시양태에서 방사성핵종 ^3H 및/또는 ^{14}C 동위원소는 이를 연구에서 유용하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 투여량 감소)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 결정질 형태는 일반적으로, 비-동위원소 표지된 시약에 대해 동위원소 표지된 시약을 치환함으로써 및 하기 실시예에 개시된 절차와 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다. 유용한 기타 합성 방법은 하기에 논의된다. 더욱이, 본 발명의 화합물에서 나타낸 모든 원자가 이러한 원자의 가장 일반적으로 발생하는 동위원소 또는 거의 비방사성인 동위원소 또는 비방사성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.

[0487] 방사성-동위원소를 유기 화합물 내로 혼입하는 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용가능하고 당업계에 주지되어 있다. 이를 합성 방법, 예를 들어, 활성 수준의 삼중 수소를 표적 분자 내로 혼입하는 이들 합성 방법은 하기와 같다:

- [0488] A. 삼중수소 기체를 사용한 촉매적 환원: 이 절차는 통상 높은 특이적 활성 생성물을 수득하고, 할로겐화 또는 불포화 전구체를 필요로 한다.
- [0489] B. 수소화붕소나트륨 [^3H]를 사용한 환원: 이 절차는 다소 저렴하고, 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 필요로 한다.
- [0490] C. 수소화리튬알루미늄 [^3H]를 사용한 환원: 이 절차는 거의 이론상의 특이적 활성으로 생성물을 제공한다. 이는 또한 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 필요로 한다.
- [0491] D. 삼중수소 기체 노출 표지: 이 절차는 적합한 촉매의 존재하에 삼중수소 기체에 대해 교환가능한 양성자를 함유한 전구체를 노출시키는 것을 포함한다.
- [0492] E. 아이오딘화메틸 [^3H]을 사용한 N-메틸화: 이 절차는 보통, 적절한 전구체를 높은 특이적 활성의 아이오딘화

메틸 (3H)로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 (3H)생성물을 제조하기 위해 사용된다. 이 방법은 일반적으로 더 높은 특이적 활성, 예를 들어, 약 70 내지 90 Ci/mmol 등을 가능하게 한다.

[0493] 활성 수준의 ^{125}I 를 표적 분자 내로 혼입하기 위한 합성 방법은 하기를 포함한다:

A. 샌드마이어(Sandmeyer) 및 유사 반응: 이 절차는 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 디아조늄 테트라플루오로보레이트 염으로 변환시킨 후, Na^{125}I 를 사용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변환시킨다. 대표적인 절차는 문헌 [Zhu, G-D. and co-workers in *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948]에 보고되었다.

B. 페놀의 오르토 ^{125}I 아이오딘화: 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266]에 보고된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에 ^{125}I 의 혼입을 가능하게 한다.

C. ^{125}I 를 사용한 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환: 이 방법은 일반적으로 두 단계 방법이다. 제1 단계는, 트리알킬주석할라이드 또는 헥사알킬이주석 [예를 들어, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]의 존재하에, 예를 들어, Pd 촉매화 반응 [즉 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]을 사용하여 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드를 상응하는 트리-알킬 주석 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 절차는 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers in *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282]에 보고되었다.

[0497] 방사선 표지된 칸나비노이드 수용체 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반적인 용어에서, 새로 합성된 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 그의 능력이 "방사선 표지된 화합물 1"의 칸나비노이드 수용체로의 결합을 감소시키는 것으로 평가될 수 있다. 따라서, 칸나비노이드 수용체에 결합하는, "방사선 표지된 화합물 1"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화성과 직접 관련된다.

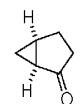
[0498] 본 발명의 특정 표지된 화합물은 칸나비노이드 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 500 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 100 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 10 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 1 μM 미만이고 또 다른 실시양태에서 표지된 억제제의 IC_{50} 은 약 0.1 μM 미만이다.

[0499] 개시된 수용체 및 방법의 기타 용도는 특히 본 개시물의 검토를 기준으로 당업자에게 명백하게 될 것이다.

[0500] 인지될 것과 같이, 본 발명의 방법의 단계는 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행될 필요가 없다. 본 발명의 추가의 목적, 이점 및 신규 특징은 그의 하기 실시예의 실험에 따라 당업자에게 명백하게 될 것이고, 이는 예시적인 것이고 제한하는 것이 아니다.

실시예

[0502] 실시예 1: (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 제조



[0503] 단계 A: (1S,5R)-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조.

[0505] n-BuLi (489 mL, 1223 mmol)의 2.5 M 헥산 용액을 드라이 아이스/아세톤 욕에서 냉각된 MTBE (1000 mL) 중 (S)-2-(부트-3-에닐)옥시란 (100 g, 1019 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸페리딘 (86 mL, 509 mmol)의 교반 용액에 일정 속도로 적가하여 내부 온도를 -12 내지 -5°C에서 유지하였다 (첨가 시간 = 1 h). 첨가가 완료된 후, 반응물을 1시간 더 -5 내지 0°C에서 교반하였다.

[0506] 0°C일 동안, 3 M 수성 HCl (545 mL)을 교반하면서 첨가 (처음에는 적가)하였다 (내부 온도가 3°C로 상승함). 층을 분리하고 유기층을 또 다른 200 mL 3 M HCl로 세척하였다. 합해진 수성 세척물을 MTBE (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합해진 유기층을 염수 (3 x 300 mL)로 세척한 다음 (350 mbar 및 29°C 수육에서) 농축하여 약 1000 mL의 담황색 용액을 얻었다. 이 용액을 추가의 정제 없이 진행시켰다.

[0507] 407 mL 물에 이염기성 인산칼륨 (216 g, 1240 mmol), 일염기성 인산칼륨 (12.8 g, 94 mmol) 및 브로민화칼륨

(18.19 g, 153 mmol)을 첨가하였다. pH 시험지는 pH ~9를 나타냈다. 이러한 수용액을 오버헤드 교반기가 장착된 5 L 3-구 환자 플라스크에서 (1S,2S,5R)-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 MTBE 용액에 첨가하였다. 혼합물을 드라이 아이스/이소프로판을 욕 중에서 -20°C로 냉각하였다. TEMPO (4.30 g, 27.5 mmol)를 첨가하였다. 온도를 0°C로 가온하고 내부 온도를 -10 내지 0°C로 유지하면서 수성 10-13% 차아염소산나트륨 (1059 mL, 1630 mmol)을 적가하였다 (첨가 시간 = 70분). 0°C에서 1시간 더 교반을 계속하였다. 50 g 아황산나트륨을 첨가하여 과량의 차아염소산나트륨을 켐칭하였다 (온도가 12°C로 상승함). 층을 분리하고 수성층을 MTBE (500 mL 이어서 250 mL)로 2회 더 추출하였다. 합해진 유기층 (총 용적 약 1600 mL)을 건조시킨 다음 ($MgSO_4$) 여과하였다. 용액을 300 mbar 및 35°C 수욕에서 약 300 mL로 농축하였다. 생성물을 먼저 하우스 베이콤(house vacuum)으로 증류시키고 50°C 수욕에서 잔류 MTBE의 대부분을 증류해 냈다. 진공 펌프를 연결하여 진공 ~2 토르를 제공하고 생성물을 증류시켜 (2 토르/36°C) 표제 화합물 (65.8 g)을 담오렌지색 오일로서 수득하였다 (주: 수용 플라스크를 드라이 아이스/아세톤 욕에서 냉각함).

¹H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (td, J = 4.6, 3.3 Hz, 1H), 1.20 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.98-2.19 (m, 5H).

[0508]

단계 B: 2-히드라지닐피라진의 제조.



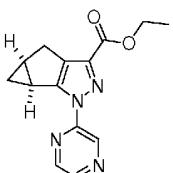
[0510]

반응을 질소 분위기 하에 시행하였다. 2-클로로피라진 (96 mL, 1073 mmol)을 35 wt% 수성 히드라진 (544 mL, 6009 mmol)에 65°C에서 1 h에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 63-67°C에서 16 h 동안 교반을 계속한 다음 실온에서 이를 동안 방치하였다. 혼합물을 여과하여 소량의 침전물을 제거한 다음, 10% iPrOH/디클로로메탄 (5 x 250 mL)으로 추출하였다. 합해진 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 다음, 감압하에 농축하였다. 생성 고체를 이소프로필 아세테이트 (600 mL)로 연화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 이소프로필 아세테이트로 세정하고 진공 건조시켜 2-히드라지닐피라진 (60 g, 51%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 111.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4.21 (s, 2H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0512]

단계 C: (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아지-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조.



[0514]

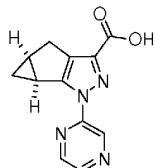
무수 에탄올 (0.9 L) (메탄올로 변성되지 않음) 중 (1S,5R)-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (52.9 g, 539 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (0.073 L, 539 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (0.539 L, 539 mmol)의 1.0 M THF 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다 (온도는 43°C 미만으로 유지함). 생성된 황색 용액을 40°C에서 3.5 h 동안 교반하였다 (침전물이 10분 이내에 나타났고 반응물은 결국 농후한 혼탁액이 되었음). 2-히드라지닐피라진 (59.4 g, 539 mmol) 이어서 염화수소의 6.0 M 수용액 (0.270 L, 1618 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 1.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (5 L)에 부었다. 침전물이 즉시 나타났다. 빙욕에서 30분 동안 방치한 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (5 x 1 L)로 세정한 다음, 건조시켜, 표제 생성물 (106 g, 73%)을 회백색(off-white) 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z =

271.2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.47 (td, J = 4.7, 3.3 Hz, 1H), 1.27 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 16.7, 1.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 16.6, 6.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 8.41 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0516]

[0517] 단계 D: (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조.



[0518]

[0519] MeOH (300 mL) 및 THF (300 mL) 중 (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르 (106 g, 392 mmol)의 혼탁액에 NaOH의 2.0 M 수용액 (235 mL, 471 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 23°C에서 20 h 동안 교반하였다. 유기 용매를 중류에 의해 제거하였다. 잔류 수용액을 물로 희석하여 약 1.5 L로 만든 다음 6 M HCl (약 95 mL)을 사용하여 pH ~2로 산성화하였다. 생성된 미세 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정한 다음, 건조시켜, 표제 화합물 (95 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 243.1 (M+H⁺). ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 0.43 (td, *J* = 4.6, 3.2 Hz, 1H), 1.26 (td, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 13.02 (s, 1H).

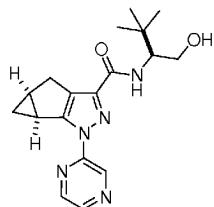
[0520]

[0521] 두 가지 별개의 방법을 사용하여 화합물 1을 제조하였는데, 한 방법은 마지막 반응 단계로서 피라지닐 고리 질소를 산화시켰고, 한편 또 다른 방법은 (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올과의 커플링 이전에 카르복실산 중간체 (즉, 단계 D의 표제 화합물)의 피라지닐 고리 질소를 산화시켰다. 단계 E 및 단계 F를 하기로 나타냈다.

방법 1

[0523]

단계 E: (1aS,5aS)-2-피라진-2-일-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 제조.



[0524]

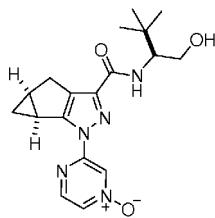
[0525] DMF (15 mL) 중 (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 (1.4 g, 5.78 mmol) 및 트리에틸아민 (1.611 mL, 11.56 mmol)의 용액에 HATU (2.242 g, 5.90 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 5분 동안 교반한 다음, (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올 (0.711 g, 6.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 15분 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피 (35 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 생성물 (1.97 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 342.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.48 (td, *J* =

4.6, 3.4 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.24 (td, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 1.4, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H).

[0526]

[0527] 단계 F: (1aS,5aS)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 제조.



[0528]

[0529] 클로로포름 (10 mL) 중 (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (900 mg, 2.64 mmol)의 용액에 3-클로로벤조페옥소산 (1772 mg, 7.91 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 3 h 동안 교반하였다. 추가의 MCPBA (1.2 g)를 첨가하고 실온에서 18 h 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (550 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z =

358.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.49 (td, J = 4.6, 3.3 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 1.27 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.08 (bs, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 1.4, 0.8 Hz, 1H).

[0530]

[0531] 샘플을 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 결정질 용매화물을 수득하였다. 이러한 용매화물에 관한 열중량 분석 (TGA) 온도기록도는 164°C에서 용융 흡열과 함께 ~5% 중량 손실이 일어남을 나타냈다.

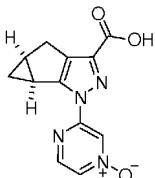
[0532]

[0532] 화합물 1의 용매화되지 않은 형태를 CH₂Cl₂에서 슬러리화하고 ~28°C에서 밤새 교반하였다. 혼탁액을 원심 분리 용 필터를 사용하여 여과하고 공기 건조시킨 후 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 분석하였다. PXRD 패턴은 CH₂Cl₂ 슬러리 후의 물질이 CH₂Cl₂/헥산을 사용한 재결정화로부터 생성된 원 용매화물과 구분이 안 되는 것으로 나타났다. CH₂Cl₂/헥산을 사용한 재결정화로부터 수득된 결정질 CH₂Cl₂ 용매화에 관한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도 및 열중량 분석 (TGA) 온도기록도를 도 1에 나타냈고; 두 가지 상이한 방법으로부터 수득된 결정질 CH₂Cl₂ 용매화물 각각 (즉, CH₂Cl₂/헥산을 사용한 재결정화; 및 CH₂Cl₂에서 슬러리화된 용매화되지 않은 화합물 1)에 관한 PXRD 패턴을 도 2에 오버레이로서 나타냈다.

방법 2

[0533]

[0534] 단계 E: (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 N-옥시드의 제조.



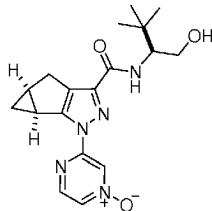
[0535]

[0536] 포름산 (688 mL) 중 (1aS,5aS)-2-(피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라하이드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 (68.8 g, 284 mmol)의 혼탁액에 과산화물의 50 wt% 수용액 (82 mL, 1420 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 64°C로 가열하였다. 반응물을 58 내지 64°C에서 3 h 동안 교반하였다. 또 다른 8 mL 50% H₂O₂를 첨가하고 60°C의 온도에서 1시간 더 교반을 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 1 L 물로 희석하였다. 빙욕에서 1 h 동안 저장 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고 진공 건조시켜 ¹H NMR에 의해 2% 출발 물질을 함유하는 담황색 고체로서 표제 화합물 (56.7 g)을 수득하였다. 물질을 상기 언급된 반응 조건에 다시 적용시켜 표제 화합물 (45 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 259.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.42 (td, *J* = 4.4, 3.3 Hz, 1H), 1.27 (td, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 4.2, 0.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 13.08 (s, 1H).

[0537]

단계 F: (1aS,5aS)-2-(4-옥시-페라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드(화합물 1)의 제조.



[0539]

DMF (400 mL) 중 (1aS,5aS)-2-(페라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 N-옥시드 (46.82 g, 181 mmol), (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올 (23.37 g, 199 mmol) 및 트리에틸아민 (76 mL, 544 mmol)의 혼탁액에 HATU (76 g, 199 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 23°C에서 60분 동안 교반하고 농축하였다. 0.5 M HCl (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 400 mL)으로 추출하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (2 x 250 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음, ~250 mL로 농축하였다. 생성 슬러리에 500 mL의 헥산을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수시간 동안 방치하고 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (55 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. 당해 물질을 DCM/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (43.5 g)을 백색 고체 (진공 오븐에서 ~65°C에서 10일 동안 건조 후)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 358.3 [M+H]⁺; ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.49 (td, *J* = 4.6, 3.3 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 1.27 (td, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.08 (bs, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H).

[0541]

실시예 2: (1aS,5aS)-2-(4-옥시-페라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, DCM 용매화물)의 제조.

[0543]

DCM 헤미-용매화물 (10.6 중량%)을 CH₂Cl₂ 및 헥산으로부터 서서히 결정화시켜 수득하고 당해 물질의 결정 구조를 해명하였다 (도 3 참조). DCM과 함께 화합물 1의 슬러리를 형성함으로써 헤미-DCM 용매화물을 단리하는 시도로 국제 공개 번호 WO2011/025541에 개시된 바와 실질적으로 동일한 DCM 용매화물이 생성되었고, 이전에 개시된 DCM 용매화물의 PXRD의 오버레이를 도 2에 나타냈다.

[0544]

실시예 3: (1aS,5aS)-2-(4-옥시-페라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 무수 형태)의 제조.

[0545]

화합물 1의 무수 형태를 DCM 및 헥산에서 재결정화하여 제조하였다. PXRD 패턴을 특성화하였다 (도 4 참조). 당해 물질은 ~162°C에서 용해되며 TGA (도 5)를 근거로 용매화되지 않은 형태이었다.

[0546]

재결정화 용매로서 DCM/헥산의 혼합물을 사용하면 상이한 시점에서 상이한 결정 형태가 수득되는 것으로 관찰되었음을 주목해야 한다.

[0547]

실시예 4: (1aS,5aS)-2-(4-옥시-페라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 무수 형태)의 제조.

[0548]

방법 1

[0549]

오버헤드 교반기, 냉각기/가열기 및 적하 칼대기가 장착된 4L 반응기에 (1aS,5aS)-2-(4-옥시-페라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 145 g, 406 mmol), 아세토니트릴 (205 mL, 3925 mmol) 및 물 (290 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 냉각한 다음 60분 동안 교반하였다. 생성된 반응물에 추가적 양의 물 (2900 mL)을 첨가하고, 0°C로 냉각하고, 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척하고 50°C에서 진공 건조시

켜 화합물 1을 무수 형태로서 수득하고, 물질을 PXRD (도 6) 및 DSC/TGA (도 7)에 의해 특성화하였다.

[0550] 방법 2

아세토니트릴/물 재결정화 혼합물로부터의 결정질 ($1aS,5aS$)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드의 단리 후 혼합물을 60°C ± 5°C 에서 진공 건조시켜 화합물 1을 무수 형태로서 수득한 것을 제외하고는 ($1aS,5aS$)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1)의 무수 형태를 방법 1에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 방법 2에 따라 제조된 무수 형태를 PXRD, DSC 및 TGA에 의해 특성화하였고 이는 방법 1에 따라 제조된 물질과 실질적으로 유사한 것으로 밝혀졌다.

[0552] 실시예 5: ($1aS,5aS$)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 아세톤 용매화물)의 제조.

화합물 1의 아세톤 용매화물을 아세톤 중 화합물 1의 슬러리로부터 제조하였다. PXRD 패턴을 특성화하였다 (도 8 참조). 당해 물질은 TGA에 의하면 약 5.5%의 중량 손실을 나타냈고, 탈용매화 흡열은 약 100°C 에서 시작되고 후속 용융 개시 흡열 온도는 약 163°C 에서였다 (도 9 참조). 아세톤 용매화물은 무수 화합물 1의 상이한 로트 (lot)로부터 재생되었고, PXRD는 도 8에 도시된 것과 실질적으로 동일하지만 TGA에 의해 나타낸 바와 같이 아세톤의 상이한 손실이 있었고, 따라서 당해 용매화물의 화학량론은 화합물 1의 가변성 또는 비-화학량론적 아세톤 용매화물로서 특성화될 수 있다.

[0554] 실시예 6: ($1aS,5aS$)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 비선택적 용매화물)의 제조.

화합물 1의 용매화물을 에틸 아세테이트 중 화합물 1의 슬러리로부터 제조하였다. PXRD 패턴을 특성화하였다 (도 10 참조). 화합물 1을 THF에서 슬러리화함으로써 제조된 물질로부터 실질적으로 동일한 PXRD 패턴을 2회 발생시켰다 (도 11 참조). 추가로, 화합물 1을 메틸 에틸 케톤 (MEK)에서 슬러리화함으로써 제조된 물질로부터 실질적으로 동일한 PXRD 패턴을 2회 발생시켰다 (도 12 참조). 추가로, 에틸 아세테이트를 사용하여 제조된 화합물 1의 비선택적 용매화물은 약 150°C 까지 약 4.8%의 중량 손실과 160.8°C 의 외삽 개시 온도를 나타냈다 (TGA 및 DSC (도 13) 참조). THF를 사용하여 제조된 화합물 1의 비선택적 용매화물은 약 150°C 까지 약 6.8%의 중량 손실과 161.0°C 의 외삽 개시 온도를 나타냈다 (TGA 및 DSC (도 14) 참조). MEK를 사용하여 제조된 화합물 1의 비선택적 용매화물은 약 150°C 까지 약 4.5%의 중량 손실과 160.5°C 의 외삽 개시 온도를 나타냈다 (TGA 및 DSC (도 15) 참조).

[0556] 용매화물을 제조하기 위해 사용된 용매와 무관하게, 화합물 1의 비선택적 용매화물은 도 10, 도 11 및 도 12에 도시된 바와 실질적으로 동일한 PXRD를 나타냈고 용매화물의 탈용매화후 각각은 약 161°C 에서의 외삽 개시 온도 하의 용해되었다 (도 13, 도 14 및 15 참조). 이를 용매화물은 TGA를 근거로 화합물 1의 비화학량론적, 비선택적 용매화물 결정질 형태인 것으로 보인다.

[0557] 실시예 7: ($1aS,5aS$)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 에틸 아세테이트 용매화물)의 제조.

화합물 1의 에틸 아세테이트 용매화물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터의 재결정화에 의해 제조하였다. ($1aS,5aS$)-2-(4-옥시-피라진-2-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 ((S)-1-히드록시메틸-2,2-디메틸-프로필)-아미드 (화합물 1, 430-580 mmol)을 에틸 아세테이트 (450 mL)에 45°C 에서 용해시켰다. 그 다음 혼합물을 25°C 로 냉각하고 100 mL의 헵탄을 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 20 분 동안 22°C 에서 교반하였다. 그 다음 헵탄 (2250 mL)을 충전하고 55°C 로 가열하였다. 혼합물을 25°C 에서 밤새 교반하였다. 그 다음 반응물을 20°C 로 냉각한 다음 여과하고 500 mL 헵탄으로 세척하였다. 여과 케이크를 45°C 에서 진공건조시켰다. PXRD 패턴을 특성화하였다 (도 16 참조). 에틸 아세테이트 용매화물은 약 $30-110^{\circ}\text{C}$ 에서 넓은 탈용매화 흡열을 나타냈으며, 이는 TGA에서의 1%의 중량 손실에 상응한다 (도 17 참조). 제2의, 더 큰 탈용매화/용융 흡열이 약 $115-135^{\circ}\text{C}$ 에 존재하며, 이는 약 4%의 TGA 중량 손실에 상응한다. 합한 중량 손실은 에틸 아세테이트의 대략 17몰%를 나타낸 NMR과 일치하였고, 이는 약 4.7 중량%에 상당한다. 당해 용매화물은 미량의 헵탄을 함유할 수 있다.

[0559] 실시예 8: 패스헌터(PathHunter) β -어레스틴 분석(Arrestin Assay)

[0560] A: CB₂ 분석

[0561] 활성화시 CB₂ 수용체에 대한 β -아레스틴 결합을 측정하는 디스커버스(DiscoveRx) 패스헌터 β -아레스틴 분석을 사용하여 화합물 1을 인간 CB₂ 수용체에 대한 효능제 활성에 관해 스크리닝하였다. CB₂를 pCMV-PK 벡터 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 93-0167)로 복제하고 CHO-K1 EA-아레스틴 친세포주 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 93-0164)로 형질감염시켰다. CB₂-프로링크(ProLink) 융합 단백질을 안정하게 발현하는 CHO-K1 양성 클론을 CB₂ 효능제 CP55,940에 대한 그의 반응에 의해 동정하였다. 클론 번호 61을 항-HA 유동세포계수법에 의해 검출된 바와 같은 그의 거대 효능제 윈도우(big agonist window) 및 균질 발현용으로 선택하였다.

[0562] **분석의 원리:** 패스헌터 β -아레스틴 분석은 효소 단편 상보성(Enzyme Fragment Complementation)을 사용하여 β -아레스틴과 활성 GPCR과의 상호 작용을 측정하는 것이다 (문헌 [Yan et al., J. Biomol. Screen. 7: 451-459, 2002]). 소형, 42 아미노산 β -갈락토시다제 단편 (프로링크)을 GPCR의 c-말단에 융합시키고, β -아레스틴을 더 대형의 β -갈락토시다제 단편 (EA (효소 수용체(Enzyme Acceptor)))에 융합시켰다. 활성 GPCR에 대한 β -아레스틴의 결합은 2개의 효소 단편의 상보성을 유발하여, 활성 β -갈락토시다제 효소를 형성하며, 이는 화학발광 패스헌터 플래시 디텍션 키트(PathHunter Flash Detection Kit) (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재: 카탈로그 번호 93-0001)를 사용하여 측정할 수 있다.

[0563] **분석:** CB₂-프로링크 융합 단백질을 발현하는 안정한 CHO-K1 세포를 384-웰 플레이트 (옵티플레이트(Optiplate) 384-플러스(Plus), 퍼킨엘머(PerkinElmer), 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 6007299)에서 1% FBS 함유 옵티(Opti)-MEM 배지 (인비트로겐(Invitrogen), 캘리포니아주 칼즈베드 소재; 카탈로그 번호 31985088) 중 5000개 세포/5 μ L/웰로 밤새 도말하였다. 1% BSA로 보충된 옵티-MEM에 희석된 5 μ L의 시험 화합물을 옵티플레이트의 각각의 웰에 옮겼다. 그 다음 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 패스헌터 플래시 디텍션 키트 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재: 카탈로그 번호 93-0001)로부터 제조된 12 μ L의 기질을 옵티플레이트의 각각의 웰에 옮겼다. 그 다음 플레이트를 어두운 곳에서 실온에서 2 h 동안 인큐베이션 후, 분석 플레이트를 판독하였다.

[0564] **분석 판독:** 페라스타(PHERAstar) (비엠지 랩테크 인코퍼레이티드 (BMG Labtech Inc.), 노스 캐롤라이나주 더럼 소재) 또는 엔비젼(EnVision)™ (퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재) 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 β -아레스틴 분석 판독을 완수하였다.

[0565] B: CB₁ 분석

[0566] 활성화시 CB₁ 수용체에 대한 β -아레스틴 결합을 측정하는 디스커버스 패스헌터 β -아레스틴 분석을 사용하여 화합물 1을 인간 CB₁ 수용체에 대한 효능제 활성에 관해 스크리닝하였다. CB₁를 pCMV-PK 벡터 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 93-0167)로 복제하고 CHO-K1 EA-아레스틴 친세포주 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 93-0164)로 형질감염시켰다. CB₁-프로링크 융합 단백질을 안정하게 발현하는 CHO-K1 양성 클론을 CB₁ 효능제 CP55,940에 대한 그의 반응에 의해 동정하였다. 클론 번호 3을 항-HA 유동세포계수법에 의해 검출된 바와 같은 그의 거대 효능제 윈도우 및 균질 발현용으로 선택하였다.

[0567] **분석의 원리:** 패스헌터 β -아레스틴 분석은 효소 단편 상보성을 사용하여 β -아레스틴과 활성 GPCR과의 상호 작용을 측정하는 것이다 (문헌 [Yan et al., J. Biomol. Screen. 7: 451-459, 2002]). 소형, 42 아미노산 β -갈락토시다제 단편 (프로링크)을 GPCR의 c-말단에 융합시키고, β -아레스틴을 더 대형의 β -갈락토시다제 단편 (EA (효소 수용체))에 융합시켰다. 활성 GPCR에 대한 β -아레스틴의 결합은 2개의 효소 단편의 상보성을 유발하여, 활성 β -갈락토시다제 효소를 형성하며, 이는 화학발광 패스헌터 플래시 디텍션 키트 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재: 카탈로그 번호 93-0001)를 사용하여 측정할 수 있다.

[0568] **분석:** CB₁-프로링크 융합 단백질을 발현하는 안정한 CHO-K1 세포를 384-웰 플레이트 (옵티플레이트 384-플러스, 퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 6007299)에서 1% FBS 함유 옵티-MEM 배지 (인비트로겐, 캘리포니아주 칼즈베드 소재; 카탈로그 번호 31985088) 중 5000개 세포/5 μ L/웰로 밤새 도말하였다. 1% BSA로 보충된 옵티-MEM에 희석된 5 μ L의 시험 화합물을 옵티플레이트의 각각의 웰에 옮겼다. 그 다음 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 패스헌터 플래시 디텍션 키트 (디스커버스, 캘리포니아주 프리몬트 소재: 카탈로그 번호 93-0001)를 사용하여 측정할 수 있다.

트 소재: 카탈로그 번호 93-0001)로부터 제조된 12 μL 의 기질을 옵티플레이트의 각각의 웰에 옮겼다. 그 다음 플레이트를 어두운 곳에서 실온에서 2 h 동안 인큐베이션 후, 분석 플레이트를 판독하였다.

[0569] **분석 판독:** 페라스타 (비엠지 랩테크 인코퍼레이티드 (BMG LABTECH Inc.), 노스 캐롤라이나주 더럼 소재) 또는 엔비젼™ (퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재) 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 β -어레스틴 분석 판독을 완수하였다.

[0570] 화합물 1에 관해 hCB_1 에 관한 EC_{50} 값은 실질적으로 불활성인 것으로 판찰되었으며 hCB_2 에 관해 판찰된 EC_{50} 값을 하기 표에 나타냈다. 화합물 1은 CB_2 에 대해 선택적인 효능제이다.

	$\text{EC}_{50} \text{ hCB}_2 (\text{nM})$
화합물 1	5.4

[0571] 실시예 9: 화합물 1이 골관절염 통증에 미치는 영향

[0573] 관절에 일나트륨 아이오도아세테이트(MIA)의 주사 (문헌 [Kalbhen D. A., J. Rheumatol., 1987, May;14 Spec No:130-1]; [Combe, R., et. al., Neuroscience Letters, 2004, 370, 236-240])는 연골세포에서 글리세르알데히드-3-포스페이트 데하드로게나제의 활성을 억제하여, 당분해의 붕괴 및 결국 세포사를 초래한다. 연골세포의 진행성 소실은 골관절염 환자에서 보이는 것과 아주 유사한, 관절 연골의 조직학적 및 형태학적 변화를 초래한다.

[0574] 200 g 수컷 스프래그 다우리(Sprague Dawley) 래트에서 골관절염을 유발시켰다. 이소플루란에 의한 간단한 마취 후, 래트에게, 30G 바늘을 사용하여 왼쪽 무릎의 관절 열극내로 무릎뼈 인대를 통해 투여되는, 50 μL 용적으로 0.9% 멸균 식염수에 용해된 MIA (2 mg) (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미국 미조리주 세인트루이스 소재; 카탈로그 번호 I9148)를 1회 관절내 주사하였다. 주사 후, 동물이 마취로부터 회복된 후, 주 하우징 동물 사육장(housing vivarium)으로 돌려보냈다.

[0575] 전형적으로 질환 진행 동안, 관절내 주사 후 0-7일의 염증기 이후 14-55일의 연골 및 연골하골의 진행성 변성이 있었다. 통증 발생에 관한 본 발명의 화합물을 사용한 효능 연구는 14일부터 줄곧 실시하고 각각의 분석 간에 적어도 3일의 워시-아웃(wash-out)으로 주 2회 수행하였다. 세 가지 상이한 분석을 사용하여 통증을 측정하였다. 촉각을 통한 이질통을 폰 프레이(von Frey) 분석을 통해 측정하고, 뒷다리 발의 중량 분포를 인커페시턴스 테스터(incapacitance tester) (콜럼버스 인스트루먼츠, 미국 오하이오주 콜럼버스)를 사용하여 관측하고 뒷다리 악력을 악력 계기 (콜럼버스 인스트루먼츠, 미국 오하이오주 콜럼버스)를 사용하여 측정하였다. 간단히, 폰-프레이 필라멘트로 표준 업 다운(up down) 방법을 사용하여 폰 프레이 분석을 수행하였다. 챔버에 래트를 배치하여 각각의 뒷발이 인커페시턴스 테스터의 별도의 힘 측정판(force plate) 위에 놓이게 함으로써 뒷발 중량 분포를 결정하였다. 각각의 뒷다리에 의해 발휘낸 힘 (그램으로 측정됨)을 3초 기간에 걸쳐 평균냈다. 각각의 래트에 대해 3개의 측정치를 취하고, 뒷발 중량 분포의 변화를 계산하였다. 피크 뒷다리 악력은 악력 계기에 설정된 뒷다리 메시(mesh) 계이지에 나타난 최대 압축력을 기록함으로써 수행하였다. 시험 동안, 각각의 래트를 구금하고 주사된 무릎의 발이 메시를 꽉 잡도록 하였다. 그 다음 동물을 그의 움켜짐(grip)이 해제될 때까지 위로 올리는 동작으로 끌었다. 각각의 래트를 3회 시험하고, 반대쪽 발을 대조군으로서 사용하였다.

[0576] 동물은 시험 화합물을 처리하기 이전에는 기준선이었다. 그 다음 래트의 MIA 처리군 (군 당 6마리)에게 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 경구) 또는 화합물 1 (3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로, 경구)을 투여하였다. 투여 용적은 500 μL 이었다. 투여 후 1시간, 폰 프레이 분석, 뒷다리 중량 분포 및/또는 뒷다리 움켜짐 분석을 수행하여 시험 화합물의 효능을 측정하였다. 도 18에 나타낸 비히클과 비교하여 화합물 1에 의한 발 회피 역치 (PWT)에서 증가는 시험 화합물이 골관절염의 MIA 모델에서 치료 효능을 보임을 나타내는 것이었다.

[0577] 실시예 10: 분말 X-선 회절.

[0578] 분말 X-선 회절 (PXRD) 데이터를, 45 kV 및 40 mA로 설정된 구리 공급원, 구리 ($\text{K}\beta$) 방사 및 엑셀러레이터 (X'Celerator) 검출기를 갖춘 엑스퍼트 프로 엠파트(X'Pert PRO MPD) 분말 회절계 (페널리티컬, 인코퍼레이티드 (PANalytical, Inc.)) 상에 수집하였다. 샘플을 샘플 홀더에 포함시키고, 스파츌라 및 칭량 종이로 평평하게 고르게 하였다. 샘플을 스피닝하면서, X-선 회절도를 5-40° 2 Θ 의 2-세타 범위에 걸쳐 12분 스캔에 의해 수득하였다. 회절 데이터를 검토하고 엑스퍼트 데이터 뷰어러 소프트웨어(X'Pert Data Viewer Software), 버전 1.0a 및 엑스퍼트 하이스코어 소프트웨어(X'Pert HighScore Software), 버전 1.0b로 분석하였다.

[0579] **실시예 11: 시차 주사 열량측정법.**

시차 주사 열량측정법 (DSC) 연구를 가열 속도 10°C/분으로 TA 인스트루먼츠 (TA Instruments)의 Q2000을 사용하여 수행하였다. 기기를 인듐 표준의 융점 및 융해 엔탈피를 이용하여 온도 및 에너지에 대해 교정하였다. 열적 사상 (탈용매화, 용융 등)을 유니버설 어널리시스(Universal Analysis) 2000 소프트웨어, 버전 4.1D, 빌드 (Build) 4.1.0.16을 이용하여 평가하였다.

[0581] **실시예 12: 열중량 분석 (TGA)**

열중량 분석 (TGA)을 가열 속도 10°C/분으로 TA 인스트루먼츠의 TGA Q500 또는 Q5000을 사용하여 수행하였다. 기기를 밸런스를 위해 표준 중량, 및 퍼니스(furnace)에 대해 알루미늄 및 니켈 표준물 (퀴리점 측정치)을 사용하여 교정하였다. 열적 사상, 예컨대 중량-손실을 유니버설 어널리시스 2000 소프트웨어, 버전 4.1D, 빌드 4.1.0.16을 이용하여 계산하였다.

[0583] **실시예 13: 동적 수분-수착 분석.**

동적 수분-수착 (DMS) 연구는 동적 수분-수착 분석기, VTI 코퍼레이션(Corporation), SGA-100을 사용하여 수행하였다. 기기를 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 및 NaCl을 사용하여 교정하였다. 5 mg 내지 20 mg의 샘플을 중량을 쟁 샘플 홀더에 배치함으로써 DMS 분석을 위한 샘플을 준비하였다. 샘플을 VTI 저울의 늘어뜨린 와이어 상에 배치하였다. 건조 단계를 전형적으로는 40°C 및 0.5-1% RH에서 1 h 동안 시행하였다. 등온선 온도는 25°C이었다. 규정된% RH 유지는, 10 내지 20% RH 간격으로, 전형적으로 10% RH 내지 90% RH의 범위이었다. 어느 것인가는 먼저 일어나든지 간에, 10분에 걸쳐 또는 2 h 이하로 0.010% 미만의 % 중량 변화가 그 다음 % RH 유지를 계속하기 전에 요구되었다. 상기한 바와 같이 평형화된 샘플의 물 함량은 각각의% RH 유지에서 결정하였다.

[0585] 화합물 1의 무수 결정질 형태에 관한 DMS 프로파일 (흡착/탈착 등온선)의 무수 결정질 형태를 도 7a에 나타냈다. 표의 형식으로 상응하는 데이터를 하기에 제공하였다:

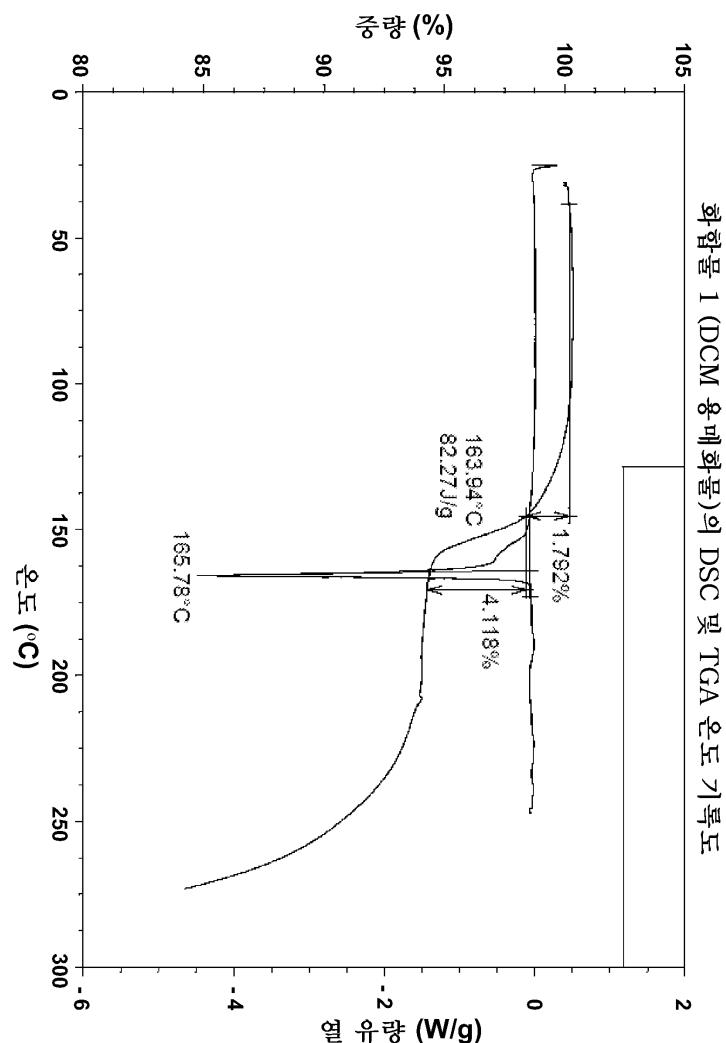
경과 시간 (분)	중량 (mg)	중량 (% 변화)	샘플 온도	샘플 RH (%)
46.6	9.6782	0	25.46	1.1
71.4	9.6928	0.151	25.32	29.94
91.1	9.7055	0.282	25.31	49.86
111.2	9.7248	0.482	25.3	69.77
129.1	9.7344	0.581	25.29	.79.70
160.1	9.7519	0.762	25.3	89.72
180.1	9.7291	0.526	25.30	70.11
200.1	9.7134	0.364	25.3	50.07
218.6	9.6957	0.181	25.29	29.99
234.4	9.6859	0.080	25.29	10.06

[0586]

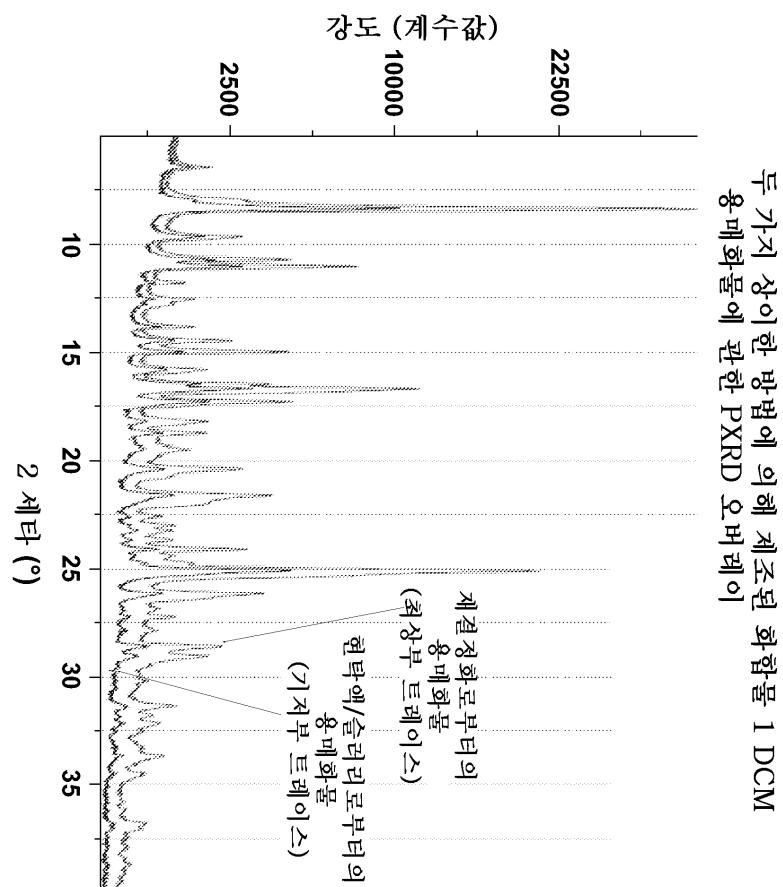
[0587] 당업자는 본원에 제시된 예시적 실시예에 대한 다양한 변형, 첨가, 치환 및 변형이 본원의 취지를 벗어나지 않는 한 이루어질 수 있고, 따라서 이들은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주됨을 인지할 것이다.

도면

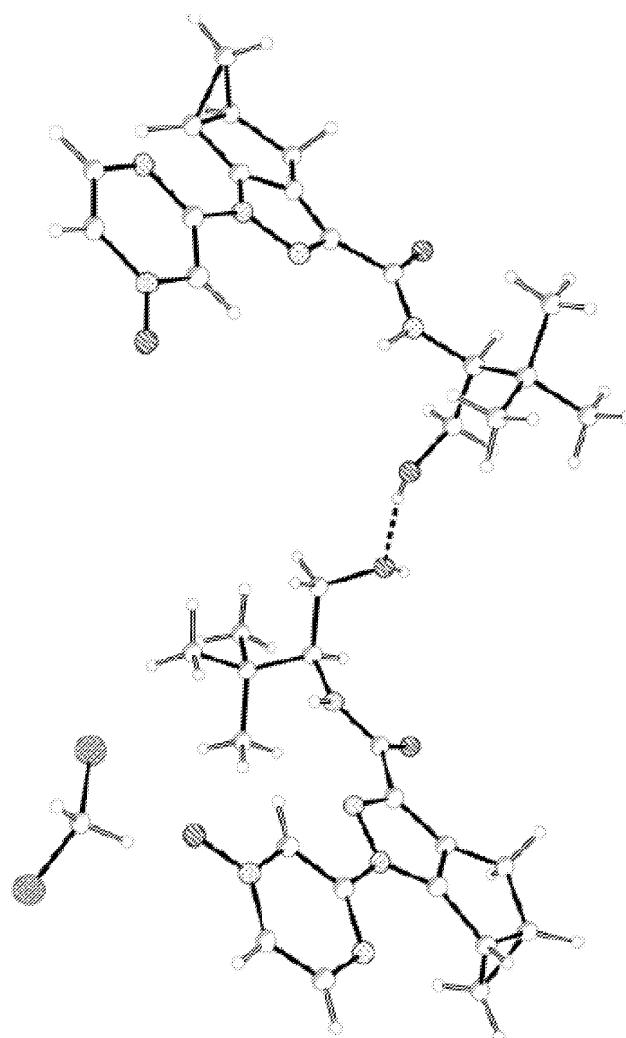
도면1



도면2

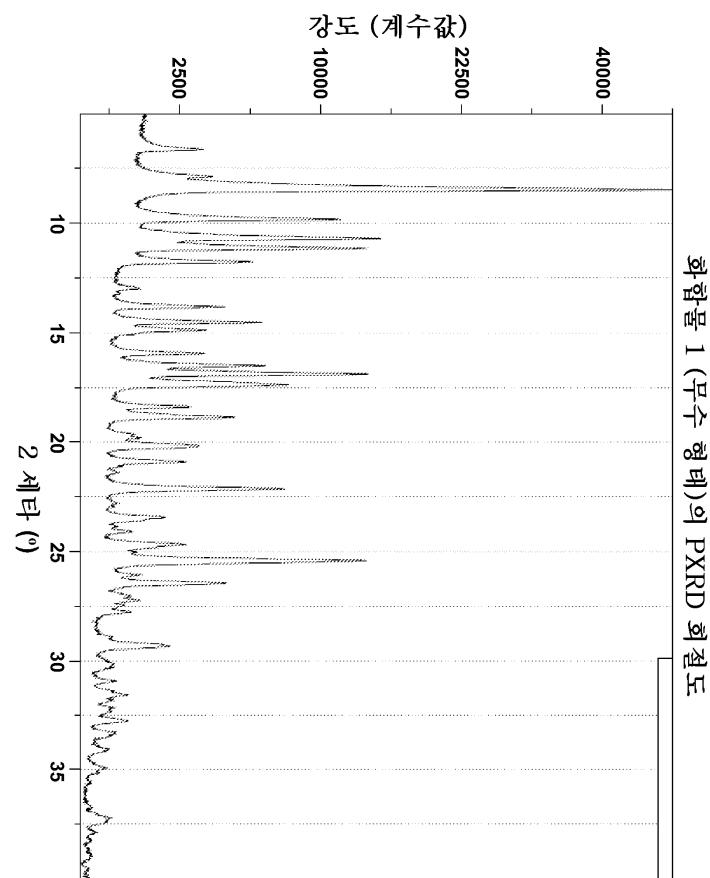


도면3

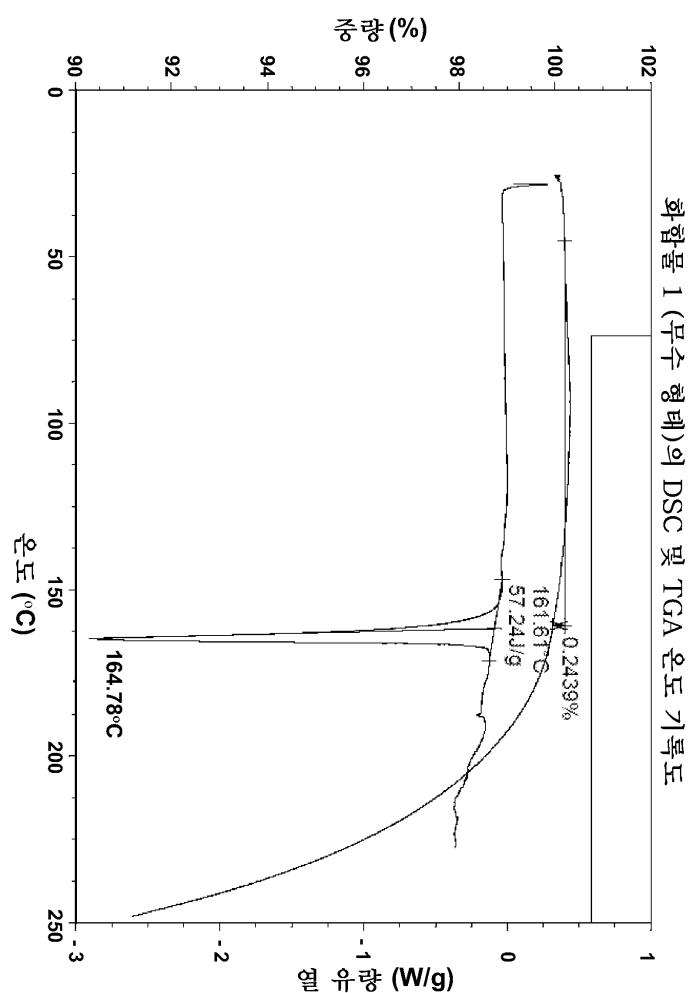


화합물 1 (제 미-DCM 용매화물)의 단결정 X-선 구조

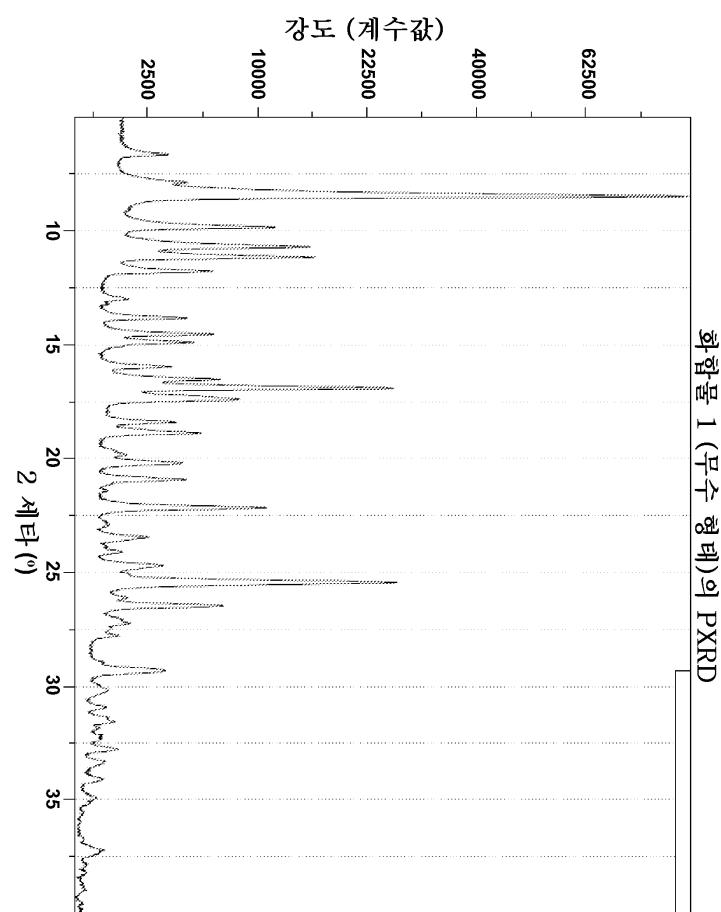
도면4



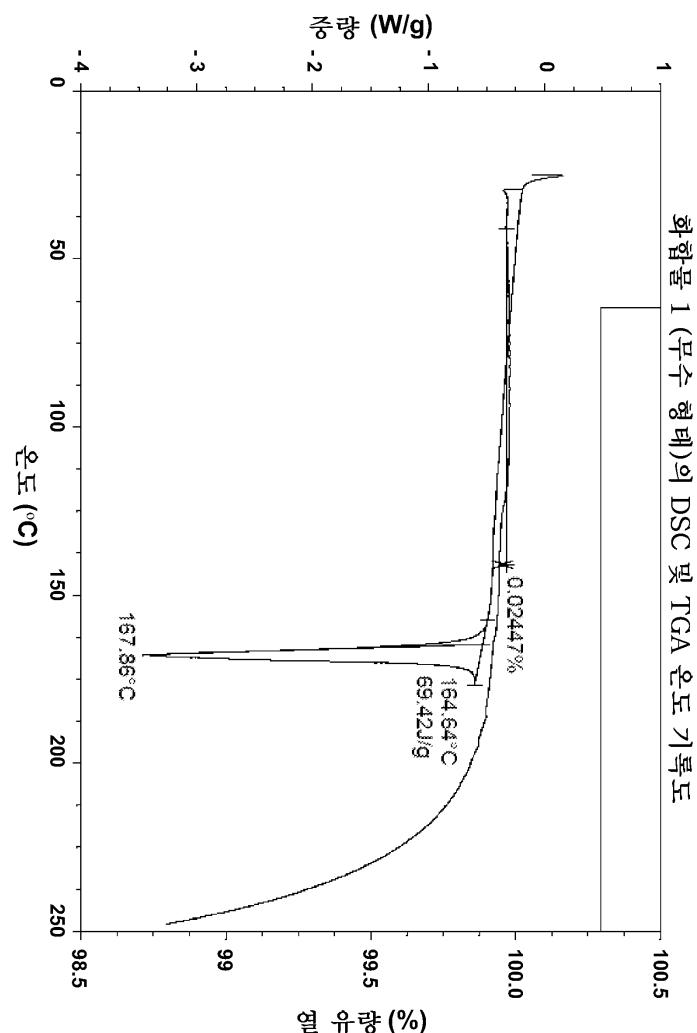
도면5



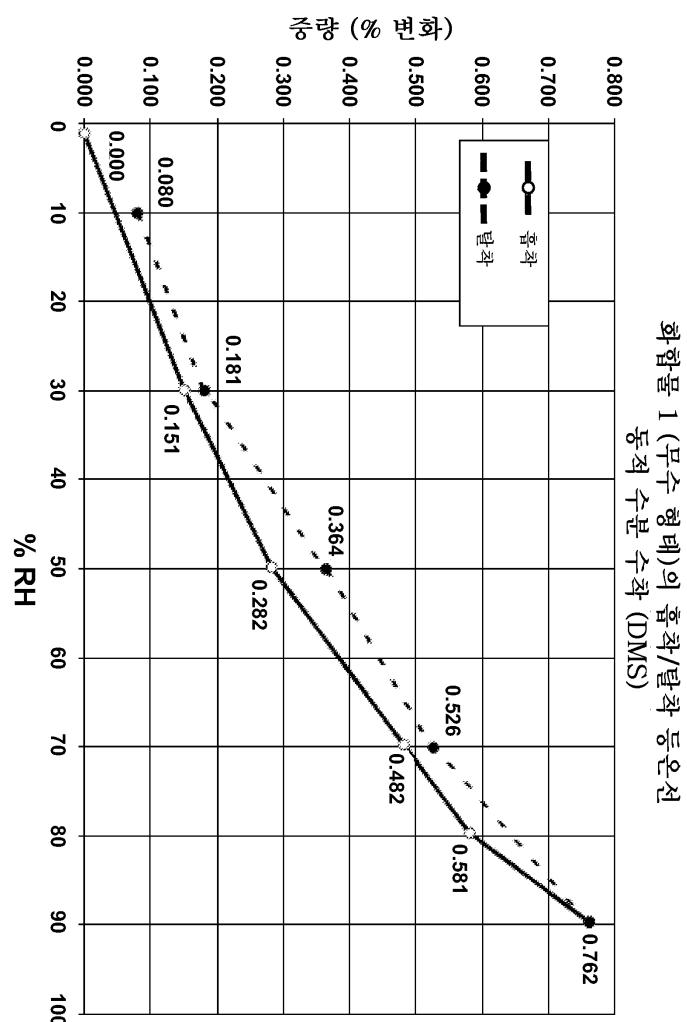
도면6



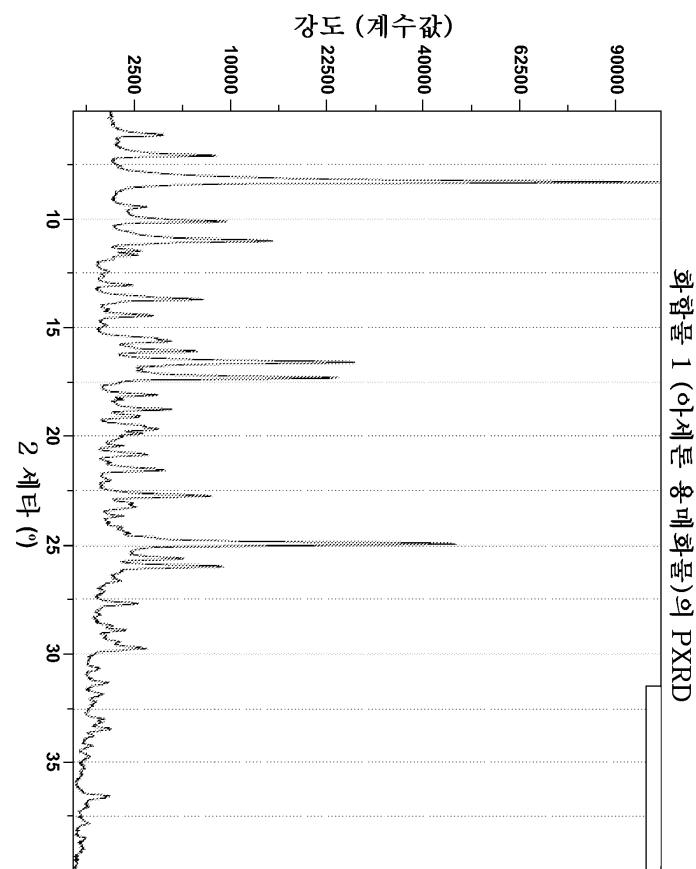
도면7



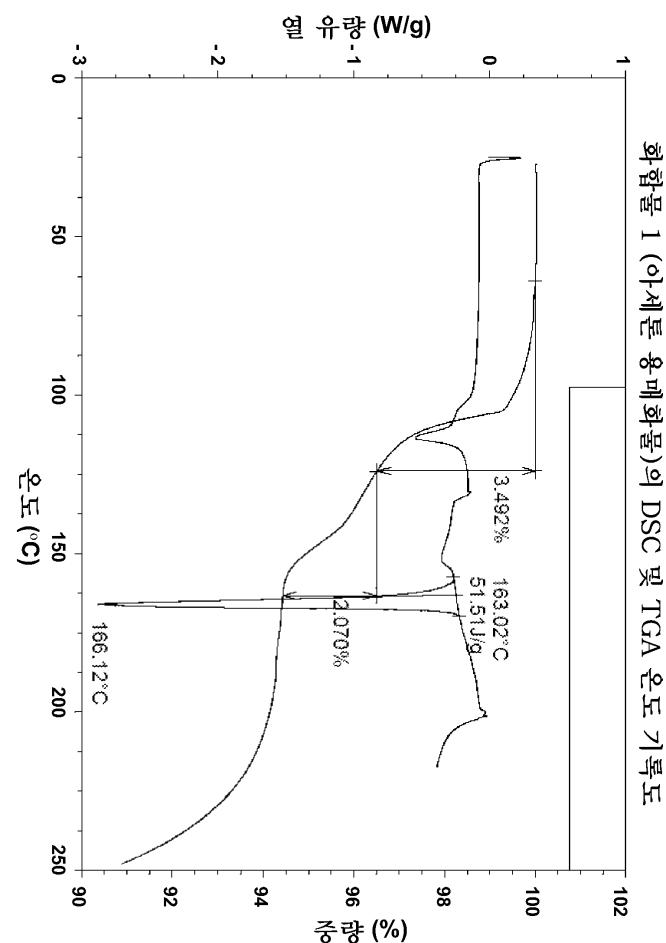
도면7a



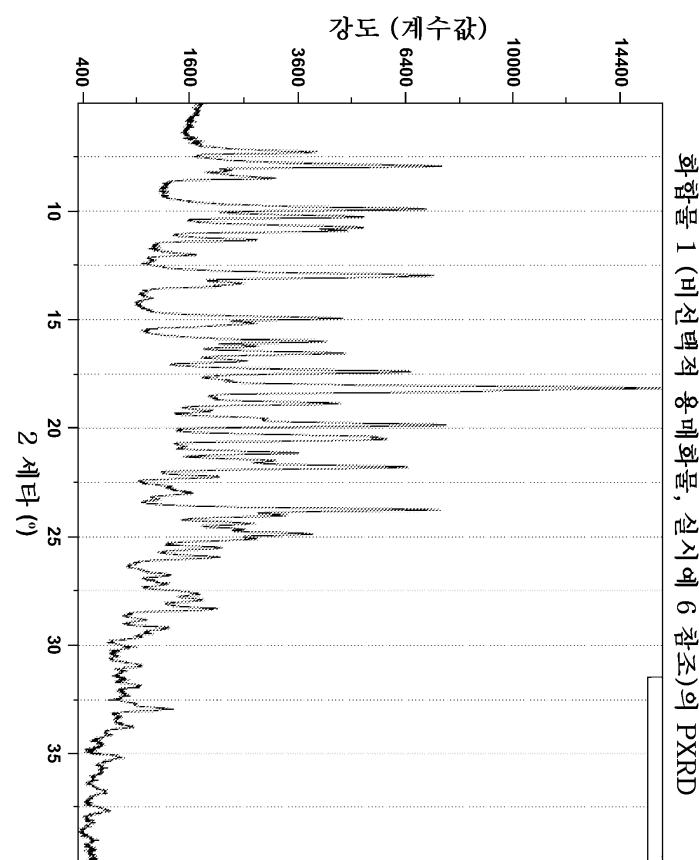
도면8



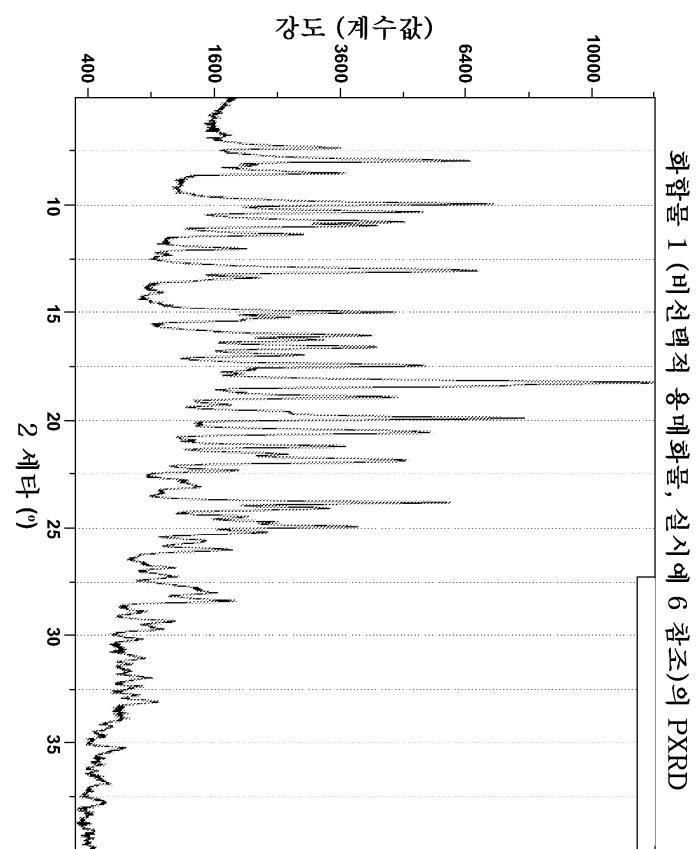
도면9



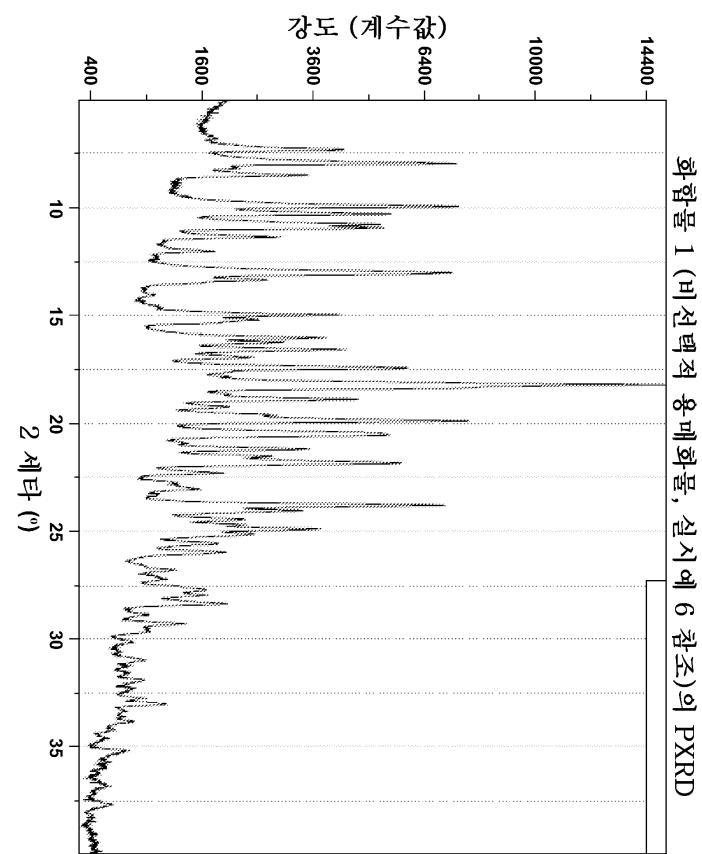
도면10



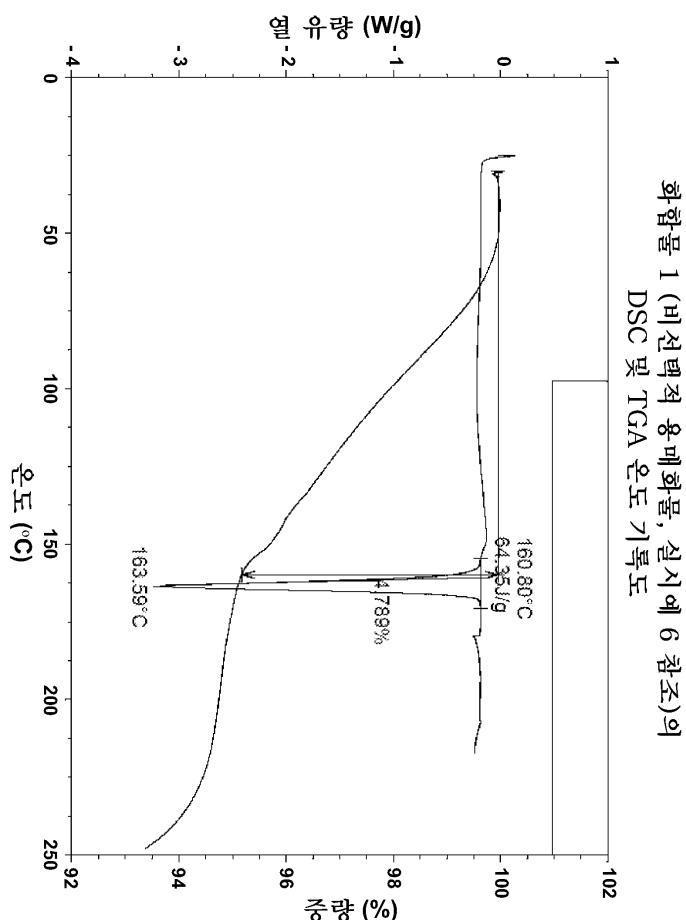
도면11



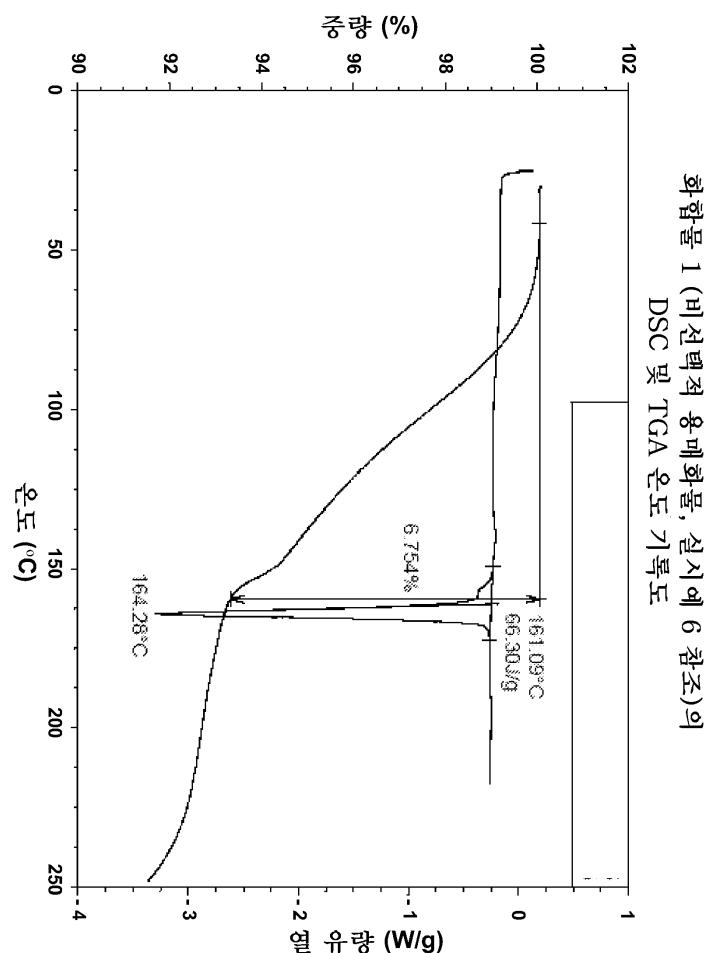
도면12



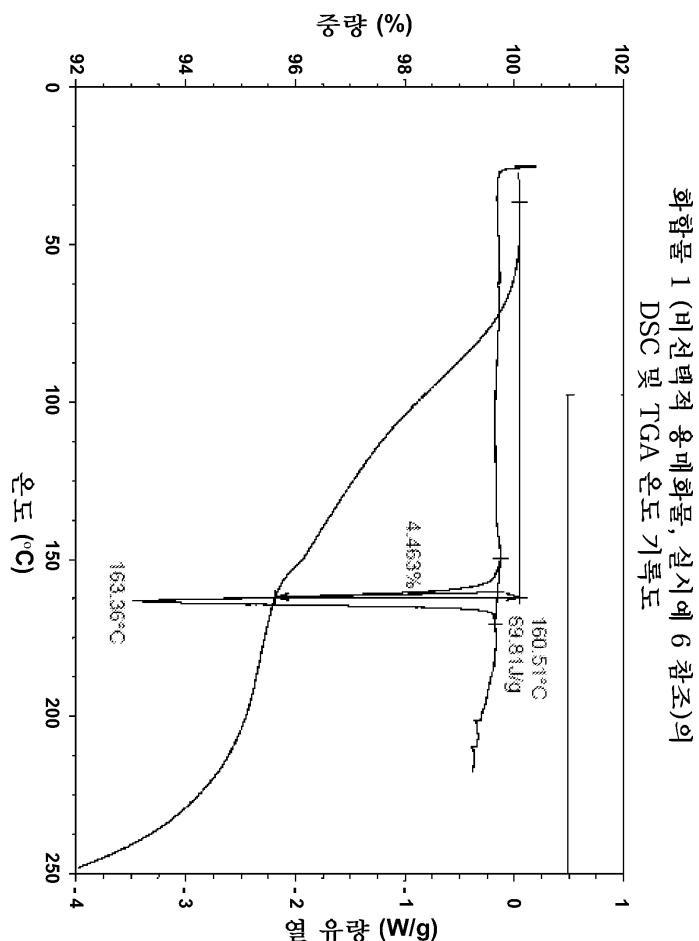
도면13



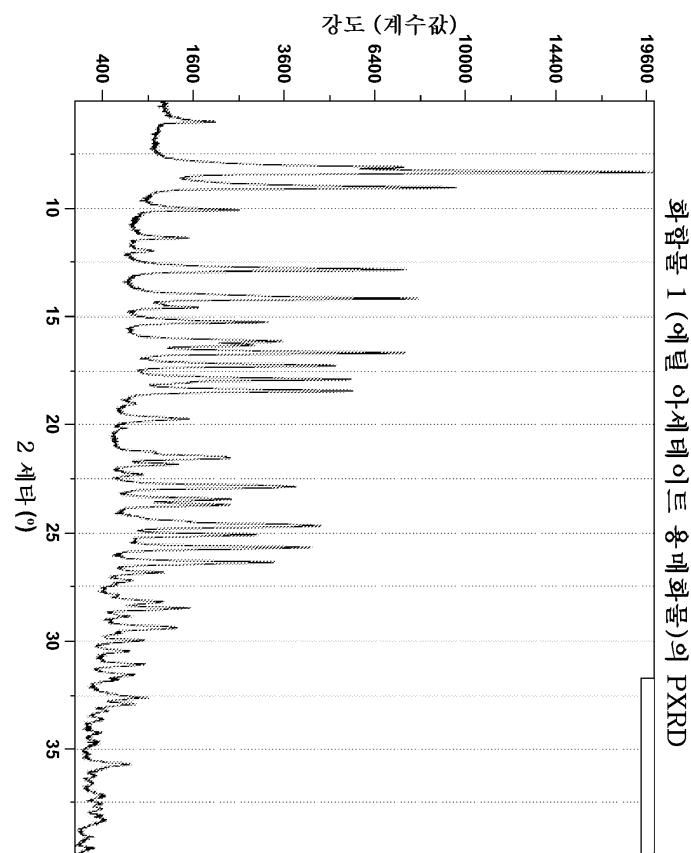
도면14



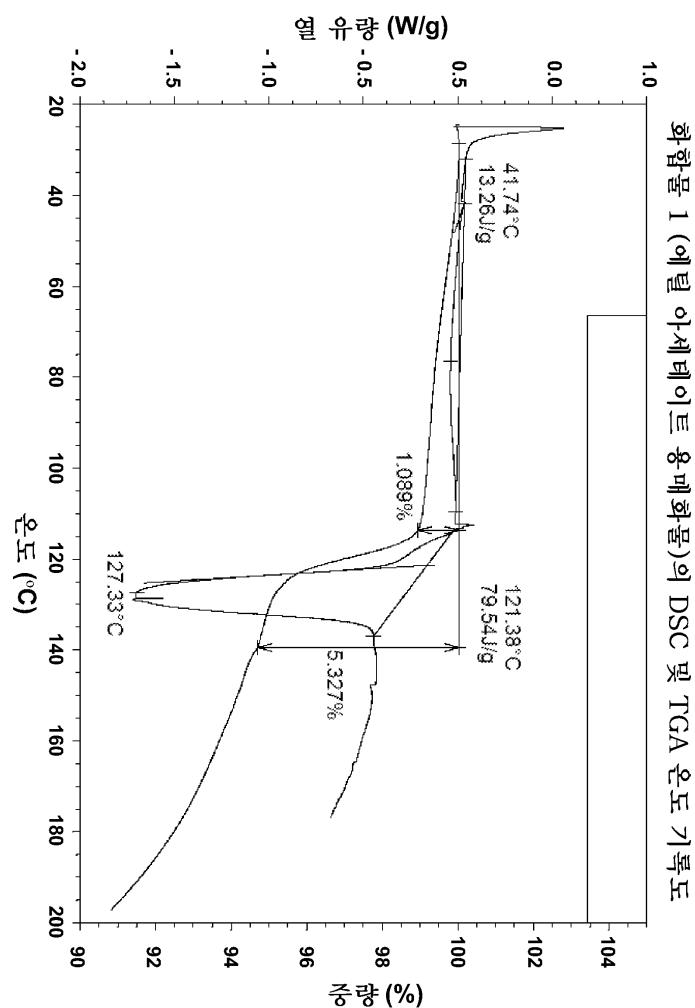
도면15



도면16



도면17



도면18

