

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 10월 6일 (06.10.2016)



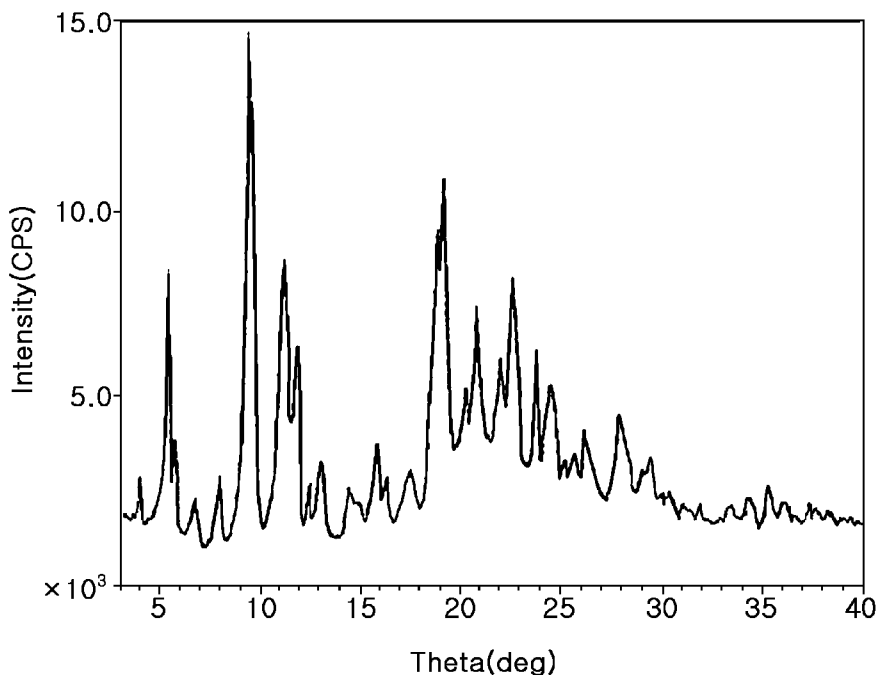
(10) 국제공개번호
WO 2016/159666 A2

- (51) 국제특허분류: C07D 207/33 (2006.01) C07D 207/335 (2006.01) 16809 경기도 용인시 수지구 성북 2로 184, 206 동 1401호, Gyeonggi-do (KR).
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/003285 (74) 대리인: 안소영 (AHN, So-Young); 06632 서울시 서초구 서초대로 344, 4층, Seoul (KR).
- (22) 국제출원일: 2016년 3월 30일 (30.03.2016)
- (25) 출원언어: 한국어 (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (26) 공개언어: 한국어 (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 우선권정보: 10-2015-0045649 2015년 3월 31일 (31.03.2015) KR
- (71) 출원인: 대원제약주식회사 (DAE WON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 04808 서울시 성동구 천호대로 386, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박상욱 (PARK, Sang-Wook); 04315 서울시 용산구 백범로 90 라길 28, 704 호, Seoul (KR). 임종재 (LIM, Jhong-Jae); 08770 서울시 관악구 남부순환로 1430, 111 동 1001 호, Seoul (KR). 김철우 (KIM, Churl-Woo); 13954 경기도 안양시 동안구 관악대로 106 번길 72, 116 동 1007 호, Gyeonggi-do (KR). 송세현 (SONG, Seh-Hyon); 13532 경기도 성남시 분당구 판교역로 102, 503 동 1201 호, Gyeonggi-do (KR). 손세일 (SOHN, Se-II); 13564 경기도 성남시 분당구 탄천로 59, 509 동 1104 호, Gyeonggi-do (KR). 이홍우 (LEE, Hong-Woo);

[다음 쪽 계속]

(54) Title: CRYSTAL FORM AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 결정형 및 이의 제조방법



(57) Abstract: A preparation method of the present invention can produce 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl) aniline with high yield and purity in spite of low costs. In addition, a crystal form of the present invention is remarkably excellent in stability, hygroscopicity, and solubility.

(57) 요약서: 본 발명의 제조방법에 따르면, 4-(((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린을 낮은 비용에도 불구하고 높은 수율 및 순도로 생산할 수 있다. 또한 본 발명의 결정형은 안정성, 흡습성 및 용해도가 현저히 우수하다.

WO 2016/159666 A2

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 결정형 및 이의 제조방법

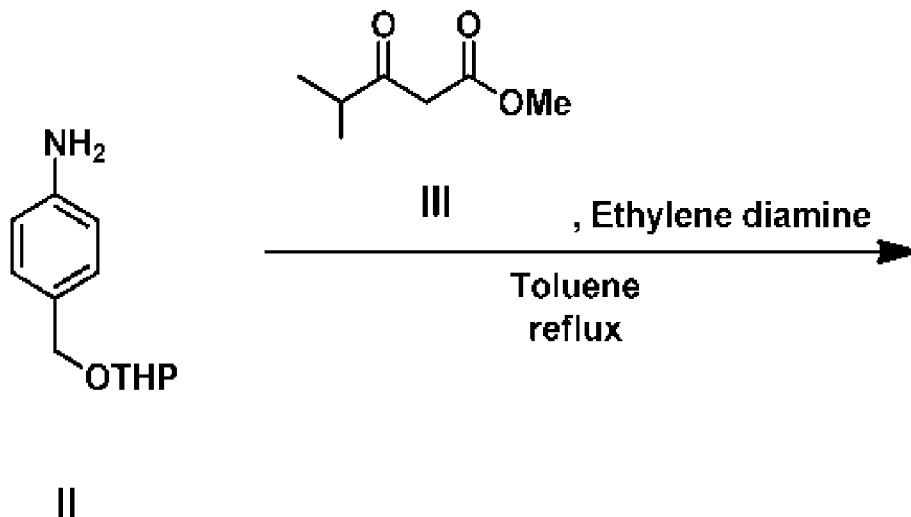
기술분야

- [1] 본 발명은 스타틴 화합물의 신규한 제조방법과 상기 스타틴 화합물의 신규 결정형 및 이들의 제조방법을 제공한다. 보다 구체적으로 본 발명은 스타틴 화합물을 제조하는데 있어 반응 물질로 사용될 수 있는 화합물을 값비싼 촉매의 사용 없이 높은 순도 및 수율로 대량으로 제조할 수 있는 경제적인 방법 및 물성이 현저히 개선된 상기 스타틴 화합물의 신규한 결정형 및 이들의 제조방법을 제공한다.

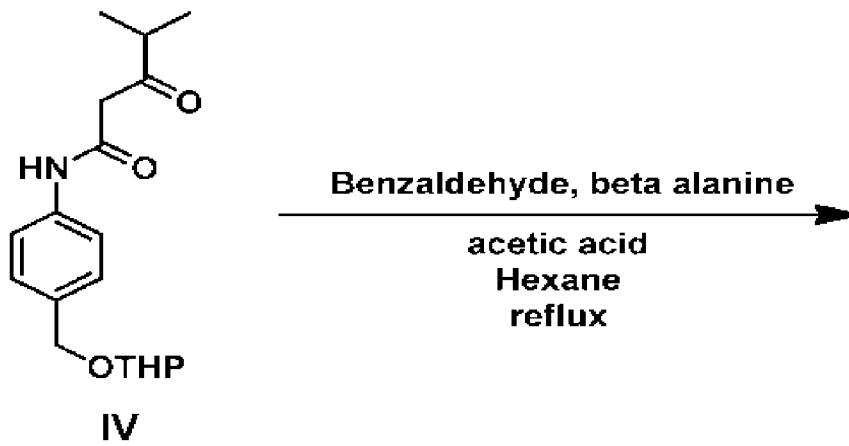
배경기술

- [2] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 헤미 칼슘염은 3-히드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임 A(HMG-CoA) 환원효소의 저해제로 작용하여, 콜레스테롤의 세포 내에서의 합성을 저해하여 지질 강하제(hypolipidemic agent) 또는 콜레스테롤 강하제(hypocholesterolemic agent)로서 유용하다.
- [3] 대한민국 등록특허 1329113호에는 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 헤미 칼슘염을 제조하는 방법이 다음과 같이 기재되어 있다.

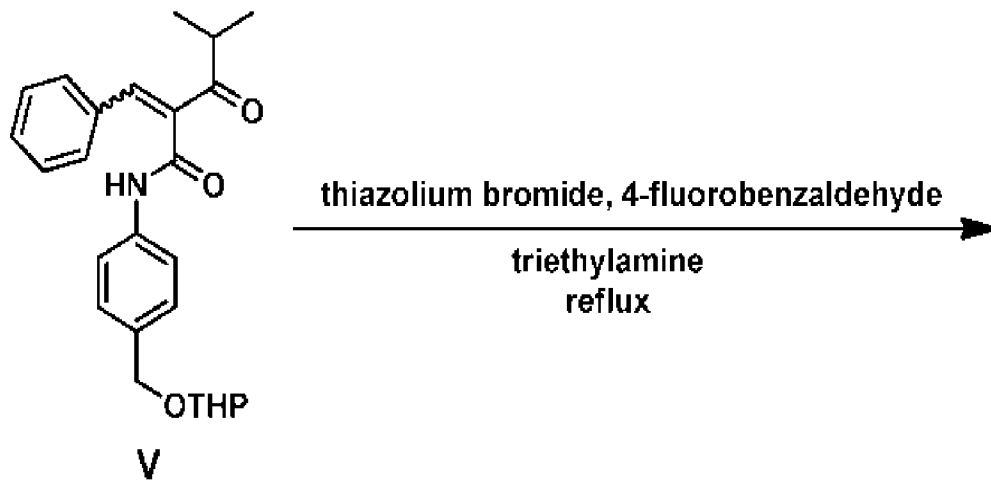
[4]



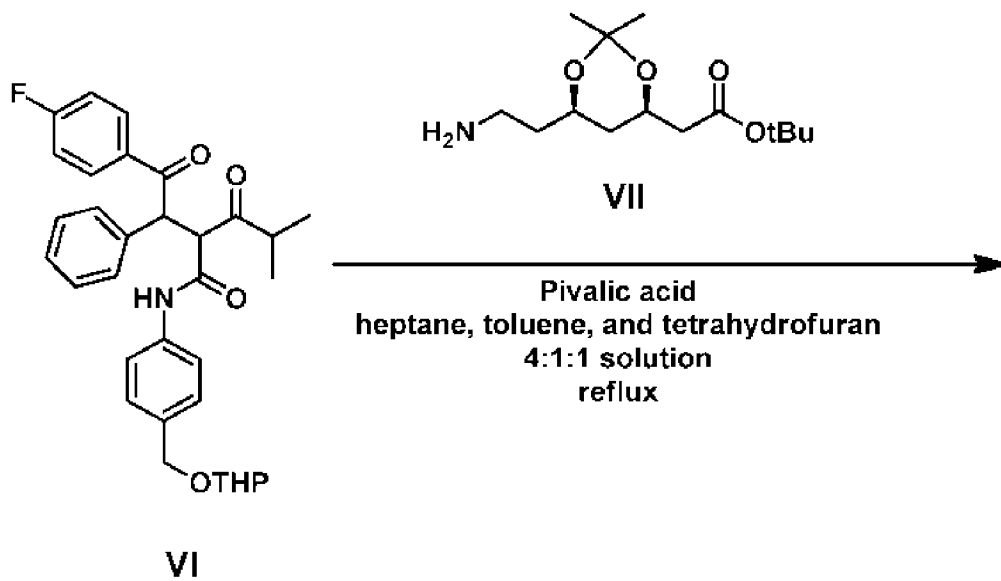
[5]



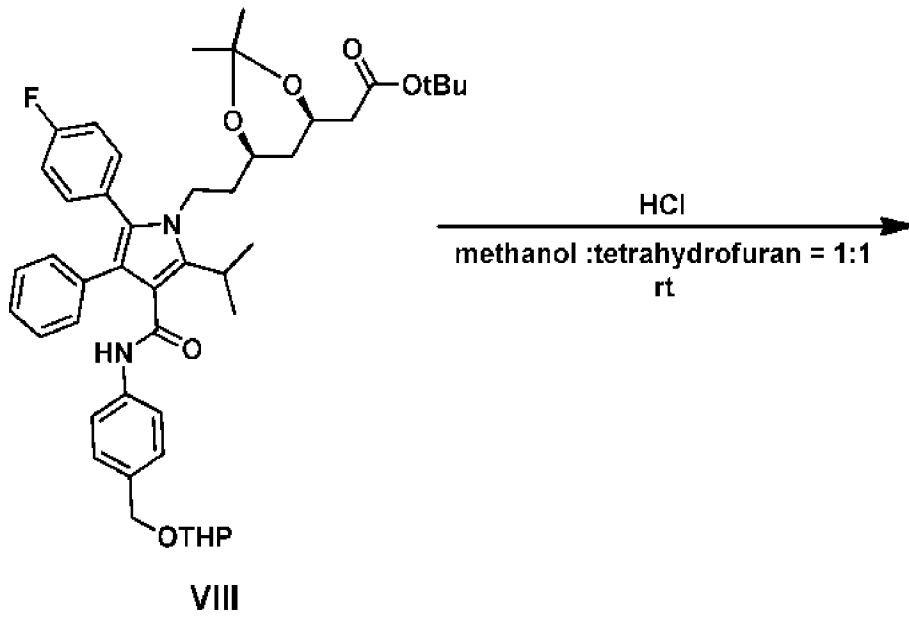
[6]



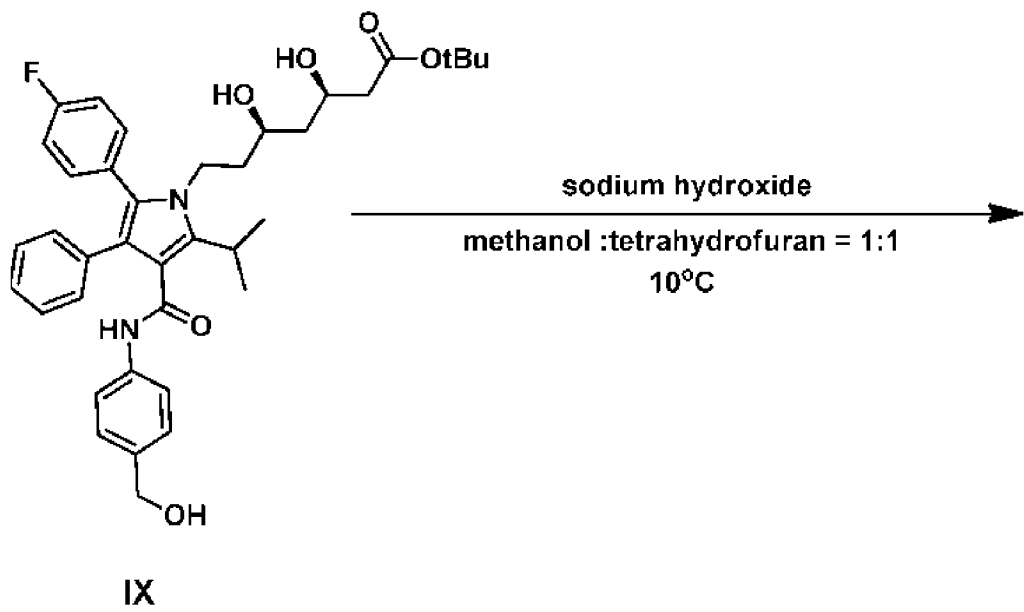
[7]



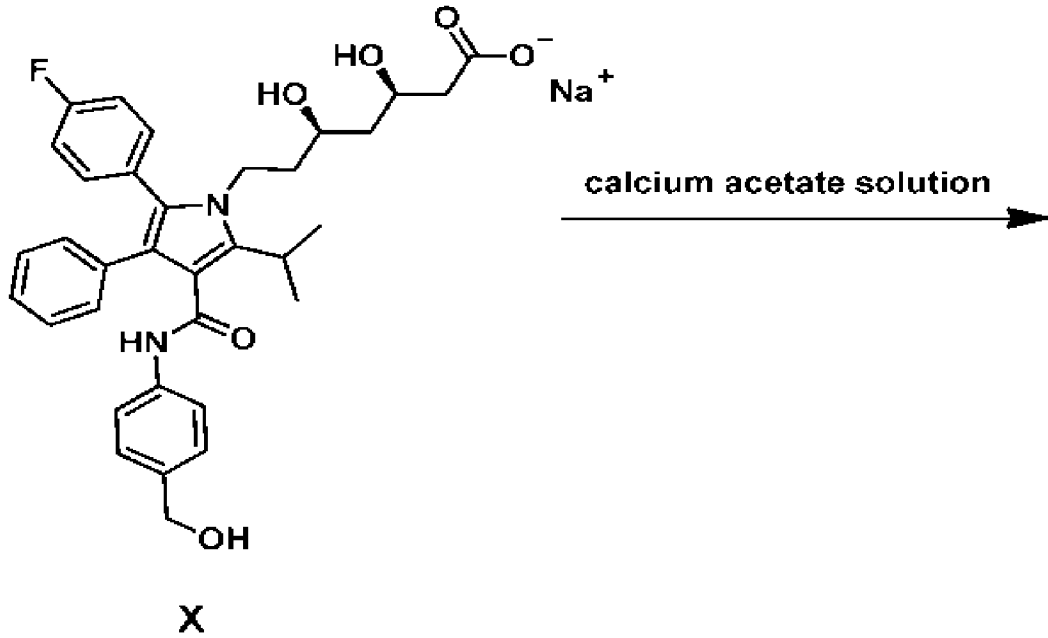
[8]



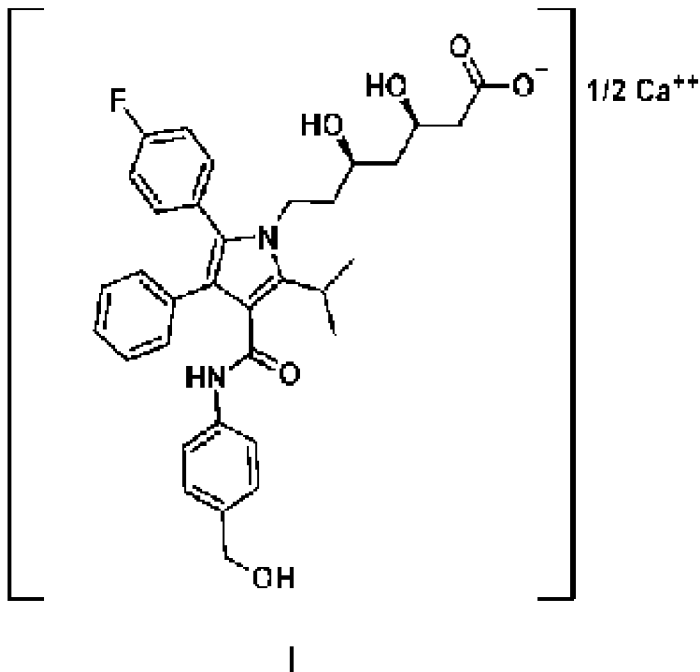
[9]



[10]



[11]



[12] 상기 식에서 THP는 다이하이드로피라닐기이며, tBu는 tert 부틸기이다.

[13] 상기 특허에서는 출발물질인 화학식 II의 제조방법을 실시예 1에 기재하고 있으며, 그 방법은 [J.Med.Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309] 및 [Tetrahedron Lett., 43, 30, (2002), 5353]의 논문에 기술된 방법에 따라 제조되었다고 명시되어 있고, 그 방법은 다음과 같다.

- [23] [비특허문헌]
 [24] (비특허문헌 1) Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics 841(MacMillan Publ. Co.: New York 7th ed. 1985)
 [25] (비특허문헌 2) Prudent Practices in the Laboratory: Handling and Disposal of Chemicals (1995), 370 p
 [26] (비특허문헌 3) J. Med. Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309
 [27] (비특허문헌 4) Tetrahedron Lett., 43, 30, (2002), 5353

발명의 상세한 설명

기술적 과제

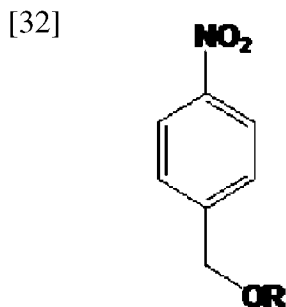
- [28] 본 발명의 목적은 스타틴 화합물 합성에 사용되는 출발물질을 대량생산할 수 있는 새로운 방법을 제공하는 것이다.

- [29] 본 발명의 목적은
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 수화물 결정형과 이들의 제조방법을 제공하는 것이다.

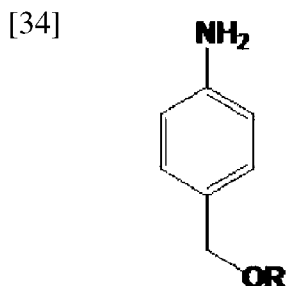
과제 해결 수단

- [30] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 철, 아연, 주석, 철을 포함하는 화합물, 아연을 포함하는 화합물, 주석을 포함하는 화합물 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

- [31] [화학식 1]



- [33] [화학식 2]



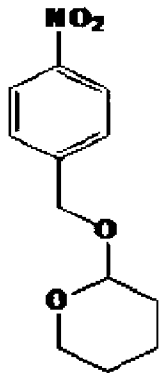
- [35] 상기 화학식 1 및 2에서 R은 아세틸, 벤조일, 테트라하이드로피라닐, 메톡시

메틸, 메톡시 에톡시메틸 또는 벤질이며, 바람직하게는 테트라하이드로피라닐일 수 있다.

[36] 따라서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 화학식 2로 표시되는 화합물은 바람직하게는 각각 하기 화학식 1-1 또는 화학식 2-1로 표시되는 화합물일 수 있다.

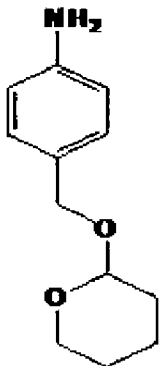
[37] [화학식 1-1]

[38]



[39] [화학식 2-1]

[40]



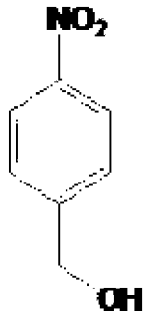
[41] 상기 방법에 따르면, 빠른 시간 내에 화학식 2로 표시되는 화합물을 높은 수율 및 순도로 얻을 수 있다. 또한, 아연, 주석, 철 및 이들을 포함하는 화합물은 안전성이 우수할 뿐만 아니라 가격도 저렴하다. 또한 아연, 주석, 철 또는 이들을 포함하는 화합물의 존재 하에 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 반응을 진행할 경우 반응 수율 및 수득된 화합물의 순도 또한 높다. 따라서 상기 방법은 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 경제적으로 대량생산할 수 있으며, 그 결과 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 사용하여 제조되는 많은 화합물들의 대량생산을 가능하게 한다. 예를 들면, 본 발명의 방법을 통해 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 헤미 칼슘염을 종래보다 보다 경제적으로 높은 수율 및 순도로 대량생산 할 수 있다.

[42] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물과 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물의 반응은 철 또는 철을 포함하는 화합물, 아연 또는 아연을 포함하는

화합물, 또는 주석 또는 주석을 포함하는 화합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 물질들은 비용은 저렴하면서도 화학식 1과 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물의 반응에 있어서 반응 수율을 높일 수 있으며, 화학식 2로 표시되는 화합물을 높은 순도로 얻는 것을 가능하게 한다.

- [43] 상기 철 또는 철을 포함하는 화합물, 아연 또는 아연을 포함하는 화합물 또는 주석 또는 주석을 포함하는 화합물은 Pd/C와 비교하여 가격이 거의 1/300 내지 1/60에 불과하다. 그러나 상기 철 또는 철을 포함하는 화합물, 아연 또는 아연을 포함하는 화합물 또는 주석 또는 주석을 포함하는 화합물은 Pd/C와 비교하여 반응 수율은 3배 이상 향상시키면서 순도 또한 10% 이상 높일 수 있다.
- [44] 본 발명에 있어서, 상기 철 또는 철을 포함하는 화합물, 아연 또는 아연을 포함하는 화합물 또는 주석 또는 주석을 포함하는 화합물은, 바람직하게는, 철, 아연 또는 염화주석(SnCl_2)일 수 있다.
- [45] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 방법은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [46] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 용매에 용해시켜 제조될 수 있다. 상기 용매는 직쇄 또는 분지쇄의 C1 내지 C4의 알코올일 수 있으며, 바람직하게는 메탄올일 수 있다.
- [47] 본 발명에 있어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물과 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물을 반응시키는 단계는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액에 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물을 첨가하는 것일 수 있다.
- [48] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 상기 용액에 상기 철 또는 철을 포함하는 화합물, 아연 또는 아연을 포함하는 화합물 또는 주석 또는 주석을 포함하는 화합물을 첨가한 후, 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물을 첨가하여 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.
- [49] 본 발명에 있어서, 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액에 5 내지 30°C의 온도에서 첨가될 수 있다.
- [50] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 제조될 수 있다.
- [51] [화학식 3]

[52]



[53] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1에서 R이 테트라하이드로피라닐인 경우, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 3,4-다이하이드로 피란과 반응시켜 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

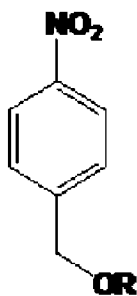
[54] 본 발명에 있어 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 상기 촉매인 피리디늄-파라-톨루엔설포네이트 화합물의 존재 하에 수행될 수 있다.

[55] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계; 및

[56] 상기 용액에 철, 아연, 주석, 철을 포함하는 화합물, 아연을 포함하는 화합물, 주석을 포함하는 화합물 또는 이들의 혼합물 및, 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물을 첨가하여 반응물을 제조하는 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

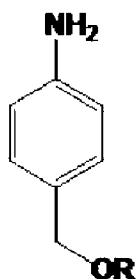
[57] [화학식 1]

[58]



[59] [화학식 2]

[60]



[61] 상기 화학식 1 및 2에서 R은 아세틸, 벤조일, 테트라하이드로피라닐, 메톡시 메틸, 메톡시 에톡시메틸 또는 벤질이며, 바람직하게는 테트라하이드로피라닐일 수 있다.

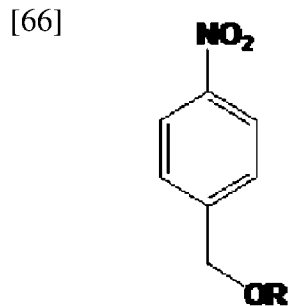
[62] 본 발명에 있어서, 상기 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐

다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액에 약 5 내지 30°C의 온도에서 첨가될 수 있으며, 바람직하게는 약 10 내지 25°C의 온도에서 첨가될 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 20°C의 온도에서 첨가될 수 있다.

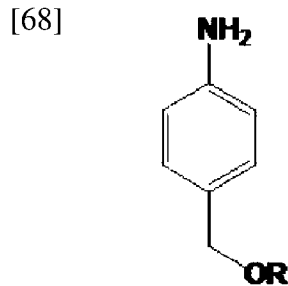
[63] 본 발명에 있어서, 상기 반응물은 약 40 내지 80°C의 온도로 환류 될 수 있으며, 바람직하게는 약 45 내지 75°C의 온도로 환류 될 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 65°C의 온도에서 환류 될 수 있다.

[64] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 철, 아연, 주석, 철을 포함하는 화합물, 아연을 포함하는 화합물, 주석을 포함하는 화합물 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물과 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[65] [화학식 1]

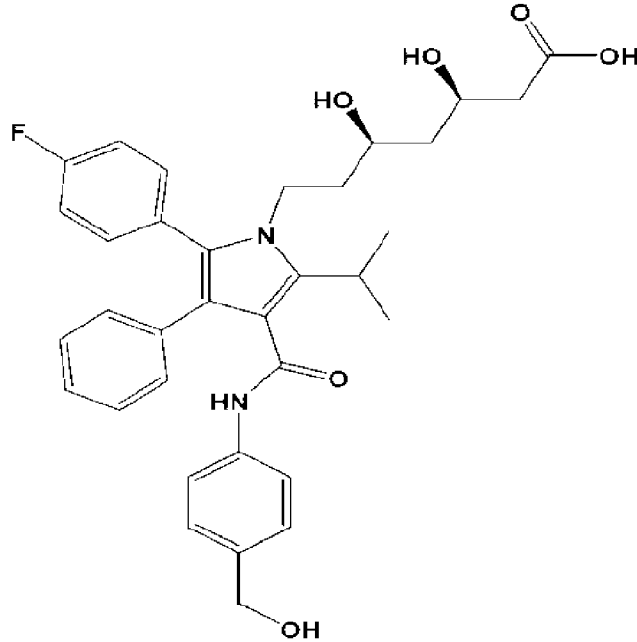


[67] [화학식 2]



[69] [화학식 A]

[70]



[71] 상기 화학식 1 및 2에서 R은 아세틸, 벤조일, 테트라하이드로피라닐, 메톡시 메틸, 메톡시 에톡시메틸 또는 벤질이며, 바람직하게는 테트라하이드로피라닐일 수 있다.

[72] 본 발명은 높은 순도 및 수율로 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 경제적으로 대량생산할 수 있으며, 그 결과 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 반응물질로 사용하여 제조되는 상기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 염 역시 높은 순도 및 수율로 수득할 수 있으며, 낮은 비용으로 경제적으로 대량생산할 수 있다.

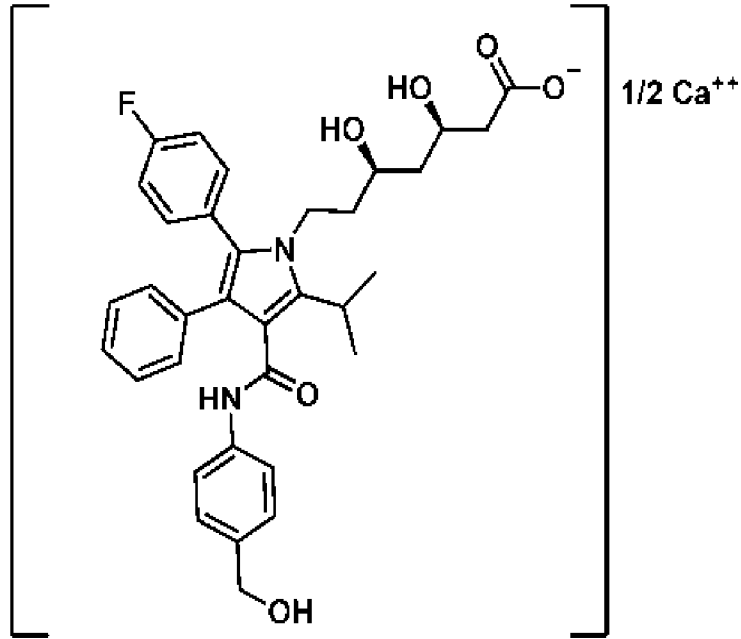
[73] 상기 화학식 2로부터 상기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 염을 제조하는 방법은 대한민국 등록특허 1329113호에 기재된 바와 같다.

[74] 본 발명에 있어서, 상기 염은 금속 염 또는 유기 염기로부터 제조된 염을 나타낸다. 상기 금속 염의 예로는 리튬 염, 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 아연 염, 알루미늄 염을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 유기 염기를 사용하여 제조된 염의 예로는 아미노산, 아민, 모노-알킬 암모늄, 디알킬 암모늄, 트리알킬 암모늄 또는 N-메틸 글루카민 등의 염기를 사용하여 제조된 염을 들 수 있으며, 구체적으로는 글리신, 아르기닌, 라이신, 트리메틸아민, 암모니아, 피리딘 또는 피콜린 등을 사용하여 제조된 염을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[75] 상기 염은 바람직하게는 상기 화학식 A로 표시되는 화합물의 헤미 칼슘염일 수 있으며, 상기 염은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 일 수 있다.

[76] [화학식 B]

[77]



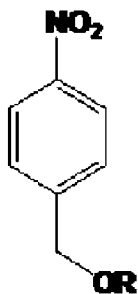
[78] 상기 화학식 2로부터 상기 화학식 B로 표시되는 화합물을 제조하는 방법은 대한민국 등록특허 1329113호에 기재된 바와 같다.

[79] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계; 및

[80] 상기 용액에 철, 아연, 주석, 철을 포함하는 화합물, 아연을 포함하는 화합물, 주석을 포함하는 화합물 또는 이들의 혼합물 및 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트, 하이드라진 또는 이들의 혼합물을 첨가하여 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

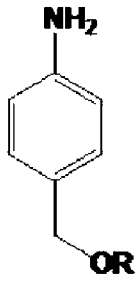
[81] [화학식 1]

[82]



[83] [화학식 2]

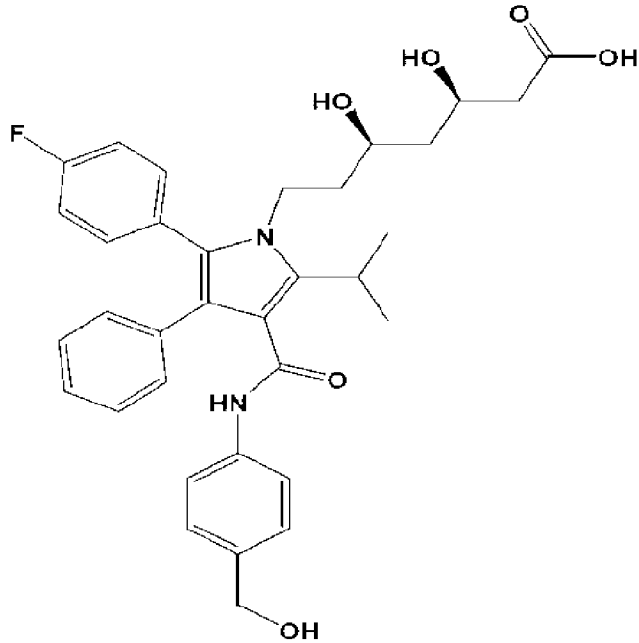
[84]



[85]

[화학식 A]

[86]



[87]

상기 화학식 1 및 2에서 R은 아세틸, 벤조일, 테트라하이드로피라닐, 메톡시 메틸, 메톡시 에톡시메틸 또는 벤질이며, 바람직하게는 테트라하이드로피라닐일 수 있다.

[88]

본 발명에 있어서, 상기 화학식 A로 표시되는 화합물의 염은 앞에서 설명한 바와 같으며, 바람직하게는 화학식 A로 표시되는 화합물의 헤미 칼슘염으로, (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염일 수 있다.

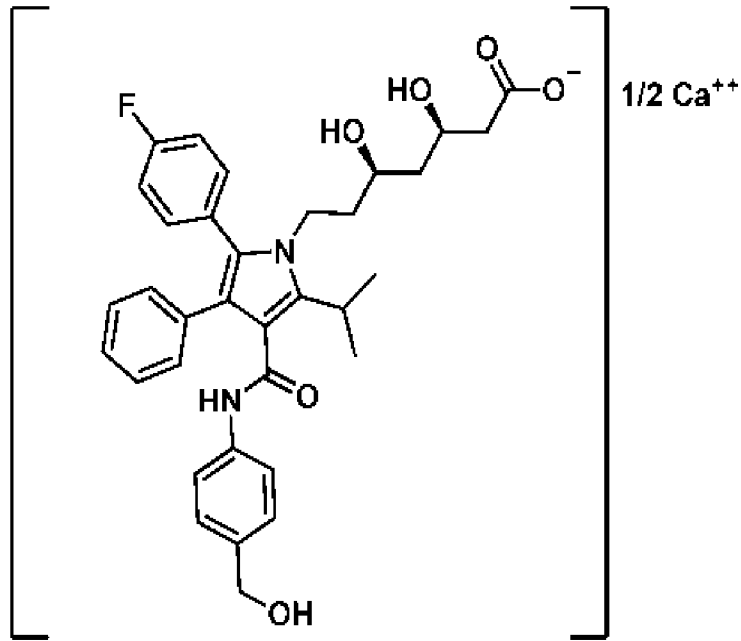
[89]

본 발명은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 신규한 결정형을 제공한다.

[90]

[화학식 B]

[91]



[92] 상기 신규한 결정형은 화학식 B로 표시되는 화합물인

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 수화물일 수 있으며, 바람직하게는 삼수화물일 수 있다.

[93] 본 발명에 따른 상기 화학식 B로 표시되는 화합물의 신규한 삼수화물 결정형은 기존 대한민국 등록특허 1329113호에 기재된 방법으로 제조된 화합물 보다 우수한 안정성, 흡습성을 나타내어 제조 후 장기간 동안 안정적으로 유지되며, 주변의 수분을 흡수하지 않아 상기 성분을 활성성분으로 하여 제제 제조 또는 보관 시 장기간 동안 수분 함량의 변화 없이 유지될 수 있다. 또한 본 발명에 따른 화학식 B로 표시되는 화합물의 신규 결정형은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리 효과를 나타낼 수 있다.

[94] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염 삼수화물의 결정형 I을 제공한다.

[95] 본 발명에 있어서, 상기 결정형 I은 Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $5.38^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.70^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.68^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내며, 바람직하게는 상기 결정형 I은 Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $11.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.00^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $24.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나와 $5.38^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.70^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.68^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내며, 보다 바람직하게는 상기 결정형 I은 Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $11.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.00^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $5.38^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$,

- 19.18°±0.2°, 20.70°±0.2° 및 22.68°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타낸다.
- [96] 본 발명의 상기
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 결정형 I은 기존 대한민국 등록특허 1329113호에 기재된 방법으로 제조된 화합물 보다 현저히 우수한 안정성, 흡습성을 나타내며 동등한 용해도를 나타낸다.
- [97] 상기 신규한 결정형 I은 물을 거의 흡수하지 않아 동일한 수화물 상태를 장기간 동안 유지할 수 있으며, 장기간 보존 시에도 분해되거나 다른 물질로 변화되는 것 없이 안정적으로 유지된다. 따라서 상기 결정형 I의 보관 시, 또는 상기 결정형 I을 사용하여 제제 제조 시 또는 상기 결정형 I을 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지되며, 안정성 유지를 위해 까다로운 보관 조건 및 제제 제조 공정을 요구하지 않으므로 대량생산에 현저히 유리하다.
- [98] 또한, 상기 신규한 결정형 I은 높은 용해도를 나타낸다. 따라서 상기 결정형 I을 투여하는 경우, 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있다.
- [99] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염 삼수화물의 결정형 II를 제공한다.
- [100] 본 발명에 있어서, 상기 결정형 II는 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 5.46°±0.2°, 9.50°±0.2° 및 19.30°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타내며, 보다 바람직하게는 상기 결정형 II는 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 5.78°±0.2°, 11.16°±0.2° 및 20.84°±0.2°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나, 5.46°±0.2°, 9.50°±0.2° 및 19.30°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타내며, 보다 바람직하게는 상기 결정형 II는 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 5.78°±0.2°, 11.16°±0.2°, 20.84°±0.2°, 5.46°±0.2°, 9.50°±0.2° 및 19.30°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타낸다.
- [101] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염 삼수화물의 결정형 III을 제공한다.
- [102] 본 발명에 있어서, 상기 결정형 III는 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 21.90°±0.2°, 8.04°±0.2°, 8.11°±0.2° 및 13.07°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타내며, 보다 바람직하게는 상기 결정형 III는 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 14.02°±0.2°, 17.23°±0.2°, 18.98°±0.2° 및 23.46°±0.2°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나, 21.90°±0.2°, 8.04°±0.2°, 8.11°±0.2° 및 13.07°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타내며, 보다 바람직하게는 상기 결정형 III는 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 21.90°±0.2°, 8.04°±0.2°, 8.11°±0.2°, 13.07°±0.2°, 14.02°±0.2°, 17.23°±0.2°, 18.98°±0.2° 및 23.46°±0.2°의 회절각 2θ에서 피크를 나타낸다.

- [103] 본 발명의 상기
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 II 및 III은 기존 대한민국 등록특허 1329113호에 기재된 방법으로 제조된 화합물 보다 현저히 우수한 안정성, 흡습성을 나타내며 동등한 용해도를 나타낸다.
- [104] 본 발명은
- [105] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염과, 에틸아세테이트, 메틸렌클로라이드, 메탄올 및 테트라하이드로퓨란 중 적어도 하나 이상과 물을 함유하는 혼합용매를 포함하는 반응물을 제조하는 단계를 포함하는,
- [106] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물의 결정형을 제조하는 방법을 제공한다.
- [107] 상기 제조방법에 따르면,
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형들을 높은 순도 및 높은 수율로 수득할 수 있으며, 제조공정이 간단하여 대량생산에 적합하다.
- [108] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 I을 제조하는 방법을 제공한다.
- [109] 상기 방법은
- [110] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염, 에틸아세테이트 및 물을 포함하는 반응액을 제조하는 단계; 및
- [111] 상기 반응액을 교반하는 단계를 포함한다.
- [112] 상기 제조방법에 따르면,
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 I을 높은 순도 및 높은 수율로 수득할 수 있고, 제조공정이 간단하여 대량생산에 적합하다.
- [113] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액을 제조하는 단계는,
- [114] 상기 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염에 물을 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계;

- [115] 상기 혼합물을 교반하는 단계; 및
- [116] 상기 교반된 혼합물에 에틸아세테이트를 첨가하여 반응액을 제조하는 단계를 포함한다.
- [117] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액에서 에틸아세테이트와 물의 부피비는 3:1 내지 1:3(V/V) 일 수 있으며, 바람직하게는 2:1 내지 1:2 (V/V) 일 수 있다.
- [118] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 혼합물은 약 20°C 내지 30°C에서 10시가 내지 20시간 교반될 수 있으며, 바람직하게는 상기 혼합물을 약 25°C에서 약 16시간 내지 18시간 동안 교반될 수 있다.
- [119] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액을 교반하는 단계는,
- [120] 상기 반응액을 약 65°C 내지 80°C에서 약 1 시간 내지 3시간 동안 환류 교반할 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 70°C 내지 75°C에서 약 1.5 시간 내지 2시간 동안 환류 교반 할 수 있다.
- [121] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 방법은 교반된 반응액을 냉각시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 반응액의 냉각을 통해 고체가 생성될 수 있다.
- [122] 상기 냉각은 상기 반응액을 약 1시간 내지 3시간 동안 약 30°C 내지 50°C로 냉각시킬 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 2시간 동안 약 40°C로 냉각시킬 수 있다.
- [123] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 출발물질인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염은 무정형, 결정형 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예를 들면, 상기 출발물질은 무정형일 수도 있으며, 또는 무정형과 삼수화물의 결정형 I의 혼합물일 수 있다.
- [124] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 생성된 고체를 여과하여 수득하고 에틸아세테이트로 세척하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [125] 본 발명의 결정형 I을 제조하는 방법에 있어서, 상기 수득된 고체를 건조시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 건조는 약 50 내지 800mmHg의 압력 및 40 내지 70°C의 온도에서 약 10 시가 내지 20시간 수행될 수 있으며, 바람직하게는 약 100 내지 600mmHg 하에서 약 50 내지 60°C에서 약 14 시가 내지 17시간 수행될 수 있다.
- [126] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 II을 제조하는 방법을 제공한다.
- [127] 상기 방법은
- [128] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염, 메탄올 및

- 물을 포함하는 반응액을 제조하는 단계; 및
- [129] 상기 반응액을 교반하는 단계를 포함한다.
- [130] 상기 제조방법에 따르면,
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 결정형 II을 높은 순도 및 높은 수율로 수득할 수 있고, 제조공정이 간단하여 대량생산에 적합하다.
- [131] 본 발명의 결정형 II을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액을 제조하는 단계는,
- [132] 상기 메탄올과 물을 포함하는 혼합용매를 제조하는 단계; 및
- [133] 상기 혼합용매에 상기
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염을 첨가하는 단계를 포함한다.
- [134] 본 발명의 결정형 II을 제조하는 방법에 있어서, 상기 혼합용매는 메탄올과 물을 3:1 내지 1:3(V/V)의 부피비로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 2:1 내지 1:2(V/V)의 부피비로 포함할 수 있다.
- [135] 본 발명의 결정형 II을 제조하는 방법에 있어서, 출발물질인
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염은 무정형, 결정형 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예를 들면, 상기 출발물질은 무정형일 수도 있으며, 또는 무정형과 삼수화물의 결정형 II의 혼합물일 수 있다.
- [136] 본 발명의 결정형 II을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액의 교반은 실온 상태에서 약 2 내지 4일, 바람직하게는 약 3일간 수행될 수 있다.
- [137] 본 발명의 결정형 II을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액의 교반 후, 상기 반응액으로부터 고체를 여과하고 수득할 수 있다.
- [138] 본 발명의 결정형 II을 제조하는 방법에 있어서, 상기 수득된 고체를 건조시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 건조는 약 50 내지 800mmHg의 압력 및 약 40 내지 70°C의 수행될 수 있으며, 바람직하게는 약 100 내지 600mmHg 압력 및 약 50 내지 60°C 수행될 수 있다.
- [139] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 III을 제조하는 방법을 제공한다.
- [140] 상기 방법은
- [141] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염과, 테트라하이드로퓨란과 메틸렌클로라이드 중 하나 및 메탄올의 용매를 포함하는 반응액을 제조하는 단계;

- [142] 상기 반응액을 농축하여 농축액을 제조하는 단계; 및
- [143] 상기 농축액에 물을 첨가하여 고체를 생성시키는 단계를 포함한다.
- [144] 상기 제조방법에 따르면,
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 III을 높은 순도 및 높은 수율로 수득할 수 있고, 제조공정이 간단하여 대량생산에 적합하다.
- [145] 본 발명의 결정형 III을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액을 제조하는 단계는,
- [146] 상기 테트라하이드로퓨란과 메틸렌클로라이드 중 하나 및 메탄올을 포함하는 혼합용매를 제조하는 단계; 및
- [147] 상기 혼합용매에 상기
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염을 첨가하는 단계를 포함한다.
- [148] 본 발명의 결정형 III을 제조하는 방법에 있어서, 상기 혼합용매는 테트라하이드로퓨란과 메틸렌클로라이드 중 하나와 메탄올을 1:10 내지 4:5(V/V)의 부피비로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 1:5 내지 3:5(V/V)의 부피비로 포함할 수 있다.
- [149] 본 발명의 결정형 III을 제조하는 방법에 있어서, 상기 반응액의 제조 후 농축 전, 상기 반응액을 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [150] 본 발명의 결정형 III을 제조하는 방법에 있어서, 상기 물을 첨가하는 단계는 약 0 내지 5°C의 온도에서 약 20분 내지 1시간 동안 적가 될 수 있다.
- [151] 본 발명의 결정형 III을 제조하는 방법에 있어서, 상기 물을 첨가한 후, 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 교반하는 단계는 약 0 내지 5°C의 온도에서 약 30분 내지 3시간 동안 수행될 수 있으며, 바람직하게는 약 2시간 동안 수행될 수 있다.
- [152] 본 발명의 결정형 III을 제조하는 방법에 있어서, 상기 고체를 건조하는 단계를 더 수행할 수 있다. 상기 건조는 약 40 내지 70°C의 온도에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 약 60°C의 온도에서 수행될 수 있다.
- [153] 본 발명은 활성성분으로
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [154] 본 발명에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 활성성분으로
 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물

결정형 I, 삼수화물 결정형 II 및 삼수화물 결정형 III 중 선택된 적어도 하나를 포함하며, 바람직하게는

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 I을 포함할 수 있다.

- [155] 상기 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않은 의약 분야에서 통상적으로 사용되는 첨가제이면 그 종류는 특별히 제한되지 않는다. 상기 첨가제의 예로는 담체, 부형제 및 희석제를 들 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [156] 상기 약제학적 조성물은 항산화제, 완충액, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 더 포함할 수 있다.
- [157] 본 발명의 약제학적 조성물에 있어, 상기 심혈관 질환은 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 고지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 복합지질혈증, 동맥경화증, 죽상경화증, 협심증, 심근경색증, 동맥폐쇄성 질환, 뇌경색증, 심근 미세혈관 질환, 당뇨병성 혈관합병증 또는 관상동맥경화증을 수 있으며, 바람직하게는 고지혈증, 고지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 또는 복합고지혈증일 수 있다.
- [158] 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육 내, 정맥 내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.
- [159] 본 발명의 약제학적 조성물이 경구 제제의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가제의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다.
- [160] 상기 약제학적 조성물을 경구투여용 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등의 액상제제로 제제화하는 경우, 상기 약제학적 조성물에 물, 리퀴드 파라핀과 같은 단순 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제, 방부제, 착색제 등과 같은 여러 가지 첨가제를 첨가하여 제제화 할 수 있다. 예를 들면, 상기 약제학적 조성물에 박하유, 유칼리유 또는 사카린과 같은 감미제를 더 첨가하여 제제화될 수 있다.
- [161] 본 발명의 약제학적 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 첨가제로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예:

폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

[162] 본 발명의 약제학적 조성물에 있어서, 상기 첨가제의 함량은 특별히 한정되는 것은 아니며 통상의 제형화에 사용되는 함량 범이 내에서 적절하게 조절될 수 있다.

[163] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여되거나 비경구 투여(예를 들면, 정맥 내, 피하 내, 복상 내 또는 국소에 적용)될 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 투여기간 또는 간격, 배설율, 체질 특이성, 제제의 성질, 질환의 중증 등에 따라 그 범위가 다양할 수 있다.

[164] 본 발명의 약제학적 조성물은 활성성분인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 결정형의 양이 약 0.01 내지 100mg/kg/일, 바람직하게는 0.1 내지 30mg/kg/일이 되도록 투여될 수 있으며, 필요에 따라 하루 1회 내지 수회로 나누어 투여될 수 있다.

[165] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 인간에게 투여하여 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[166] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 심혈관 질환을 치료 용도를 제공한다.

[167] 본 발명에 있어서, 상기 심혈관 질환은 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 고지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 복합지질혈증, 동맥경화증, 죽상경화증, 협심증, 심근경색증, 동맥폐쇄성 질환, 뇌경색증, 심근 미세혈관 질환, 당뇨병성 혈관합병증 또는 관상동맥경화증을 수 있으며, 바람직하게는 고지혈증, 고지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 또는 복합고지혈증일 수 있다.

발명의 효과

[168] 본 발명은 4-(((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린을 제조하는 새로운 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 상기 화합물을 높은 순도 및 수율로 경제적으로 생산할 수 있어 상기 화합물을 반응 물질로 사용하는 반응들의 수율 역시 향상시킬 수 있다.

[169] 또한, 본 발명의 상기 신규한 결정형들은 우수한 안정성, 흡습성 및 용해도를 가지므로 대량생산에 유리하며, 적은 양으로도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있다.

도면의 간단한 설명

[170] 도 1 내지 도 3은 본 발명에 따른

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 I 내지 III의 X선 분말 회전 패턴(XRD) 각각을 보여주는 도이다. 상기 도에서 가로축은 2θ (degree) 값을 나타내고 세로축은 강도(CPS)를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 형태

[171] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[172] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich사로부터 구입하였고, 상기 생성물의 순도는 HPLC(1200series, Agilent)를 사용하여 측정하였다.

[173] **제조예 1)**

[174] 2-((4-나이트로벤질)옥시)테트라하이드로-피란 화합물(화학식 1의 화합물)의 제조

[175] ([J. Med. Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309]의 합성 공정에 따라 제조)

[176] 에탄올(52ml)에 4-나이트로벤질 알코올(1.6g, 10.45mmol)을 용해시켜 용액을 제조하고 상기 용액에 3,4-다이하이드로피란(1.32g, 1.43ml, 15.68mmol)을 적가한 후, 피리디늄 파라-톨루엔설포네이트(262.6mg, 1.05mmol)을 적가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물을 1시간 30분간 교반한 후, 감압하에 용매를 증발시켜 농축하였다. 농축물을 에틸아세테이트(25ml)로 추출하여 물(50ml x 3)로 세정하고, 브라인으로 세정한 후, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시켜 오일 형태의 결과물인 표제의 화합물을 얻었다.

[177] 수득율: 2.82g(98.8%), 순도: 99.8%

[178] **실시예 1)**

[179] 4-(((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린(화학식 2-1의 화합물)의 제조(축매로 아연을 이용)

[180] 메탄올(100ml)에 제조예 1에서 제조된

2-((4-나이트로벤질)옥시)테트라하이드로-피란(1g, 3.66mmol)을 용해시켜 용액을 제조하고 상기 용액에 아연가루(zinc dust, 1.4g)를 적가한 후, 암모늄포르메이트(0.9g)를 20°C에서 첨가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물을 65°C에서 환류시켰다. 환류 종료 10분 후, 상기 혼합물에 잔류하고 있는 아연 가루를 제거하고 수득된 용액에서 용매를 감압하에 제거하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 물로 추출물을 세정한 후 무수 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켜 오일 형태의 결과물인 표제의 화합물을 얻었다. 수득율:

0.71g(93%), 순도: 75%

[181] 실시예 2)

[182] 4-((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린(화학식 2-1의 화합물)의 제조(촉매로 철을 이용)

[183] 메탄올(100ml)에 제조예 1에서 제조된

2-((4-나이트로벤질)옥시)테트라하이드로-피란(1g, 3.66mmol)을 용해시켜 용액을 제조하고 상기 용액에 철가루(1.4g)를 적가한 후,

암모늄포르메이트(0.9g)을 20°C에서 첨가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물을 65°C에서 환류시켰다. 환류 종료 1시간 30분 후, 상기 혼합물에 잔류하고 있는 철가루를 제거하고 수득된 용액에서 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 물로 추출물을 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켜 오일 형태의 결과물인 표제의 화합물을 얻었다.

[184] 수득율: 0.72g(95%), 순도: 80%

[185] 실시예 3)

[186] 4-((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린(화학식 2-1의 화합물)의 제조(촉매로 주석 화합물을 이용)

[187] 메탄올(100ml)에 제조예 1에서 제조된

2-((4-나이트로벤질)옥시)테트라하이드로-피란(1g, 3.66mmol)을 용해시켜 용액을 제조하고 상기 용액에 염화제일 주석(SnCl_2 , 3.5g)을 적가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물을 65°C에서 환류시켰다. 환류 종료 1시간 20분 후, 상기 혼합물에 잔류하고 있는 주석을 제거하고 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 2M의 수산화칼륨 수용액으로 추출물을 세정하고, 브라인으로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켜 오일 형태의 결과물인 표제의 화합물을 얻었다.

[188] 수득율: 0.57g(76%), 순도: 83%

[189] 비교예 1)

[190] 4-((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린(화학식 2의 화합물)의 제조([J.Med.Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309]의 합성 공정에 따라 제조)

[191] 에탄올(100ml)에 제조예 1에서 제조된

2-((4-나이트로벤질)옥시)테트라하이드로-피란(1g, 3.66mmol)을 용해시켜 용액을 제조하고 상기 용액에 10%(w/w) 팔라듐/카본(0.3g)을 적가한 후,

암모늄포르메이트(0.9g)을 20°C에서 첨가하여 혼합물을 제조하였다. 1시간 30분 후 상기 혼합물로부터 팔라듐/카본 잔여물을 걸러내어 제거한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 무수 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켜 오일 형태의 결과물인 표제의 화합물을 얻었다.

[192] 수득율: 0.19g(25%), 순도: 68%

[193] 실시예 4)

[194] 삼수화물 결정형 I의 제조

[195] 화학식 B로 표시되는

화합물((3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염) 20g을 물 200ml에 첨가하여 혼합물을 제조한 후, 상기 혼합물을 총 17시간 동안 약 25°C에서 교반시켰다. 상기 혼합물에 에틸아세테이트 200ml을 첨가하여 반응액을 제조하고 상기 반응액을 1.5 내지 2시간 동안 70 내지 75°C에서 환류교반시킨 후, 2시간 동안 40°C로 상기 반응액을 냉각시키고, 1시간 동안 40°C에서 교반시켜 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하여 고체를 수득하고 상기 고체를 에틸아세테이트 250ml로 2회 세척한 후, 100 내지 600mmHg 하에서 55°C에서 16시간 동안 건조시켜

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 I 17.1g(순도 99.82%)을 백색고체로 수득하였다.

[196] 실시예 5)

[197] 삼수화물 결정형 I의 제조

[198] 화학식 B로 표시되는

화합물((3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염) 19g과 실시예 4에서 제조된 삼수화물 결정형 I 1g을 물 200ml에 첨가하여 혼합물을 제조한 후, 상기 혼합물을 총 17시간 동안 약 25°C에서 교반시켰다. 상기 혼합물에 에틸아세테이트 200ml을 첨가하여 반응액을 제조하고 1.5 내지 2시간 동안 70 내지 75°C에서 환류교반시킨 뒤 2시간 동안 40°C로 상기 반응액을 냉각하고 1시간 동안 40°C에서 교반시켜 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하여 고체를 수득하고 상기 고체를 에틸아세테이트 250ml로 2회 세척한 후, 100 내지 600mmHg 하에서 55°C에서 16시간 동안 건조시켜

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 I 17.8g(순도 99.89%)을 백색고체로 수득하였다.

[199] 실시예 6)

[200] 삼수화물 결정형 II의 제조

[201] 화학식 B로 표시되는

화합물((3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염) 20g을 메탄올 200ml와 물 200ml의 혼합용매에 현탁시켜 반응액을 제조하고 상기 반응액을 3일간 교반하여 고체를 생성시켰다. 상기 반응액으로부터 고체를 여과하여 수득한 후, 이를 100 내지 600mmHg 하에서 70°C에서 건조시켜 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐

아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 II 17.4g(순도 99.74%)을 백색고체로 수득하였다.

[202] 실시예 7)

[203] 삼수화물 결정형 II의 제조

[204] 화학식 B로 표시되는

화합물((3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염) 19g과 상기 실시예 6에서 제조된 삼수화물 결정형 II 1g을 메탄올 200ml와 물 200ml의 혼합용매에 현탁시켜 반응액을 제조하고 상기 반응액을 3일간 교반하여 고체를 생성시켰다. 상기 반응액으로부터 고체를 여과하여 수득한 후, 이를 100 내지 600mmHg 하에서 70°C에서 건조시켜

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 II 17.9g(순도 99.83%)을 백색고체로 수득하였다.

[205] 실시예 8)

[206] 삼수화물 결정형 III의 제조

[207] 화학식 B로 표시되는

화합물((3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염) 20g을 메탄올 200ml와 테트라하이드로퓨란 60ml의 혼합용매에 첨가하여 반응액을 제조한 후, 상기 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하여 용해시켰다. 상기 용액을 여과하여 불용물을 제거한 후, 최초 용적 기준으로 50%(v/v)가 될 때까지 감압농축시켜 농축액을 제조하였다. 상기 농축액을 별도의 반응기로 옮긴 후 0 내지 5°C의 물 800ml를 30분간 서서히 가한 후, 상기 온도를 유지하면서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 백색고체를 여과한 후, 60°C에서 건조시켜 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 III 17.2g(순도 99.69%)을 백색고체로 수득하였다.

[208] 실시예 9)

[209] 삼수화물 결정형 III의 제조

[210] 화학식 B로 표시되는

화합물((3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염) 20g을 메탄올 200ml와 메틸렌클로라이드 80ml의 혼합용매에 첨가하여 반응액을 제조한, 상기 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하여 용해시켰다. 상기 용액을 여과하여 불용물을 제거한 후, 최초 용적 기준으로 50%(v/v)가 될 때까지 감압농축시켜 농축액을 제조하였다. 상기 농축액을 별도의 반응기로 옮긴 후 0 내지 5°C의 물 800ml를 30분간 서서히 가한 후, 상기 온도를 유지하면서 2시간

동안 교반시켰다. 생성된 백색고체를 여과한 후, 60°C에서 건조시켜 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 III 17.3g(순도 99.73%)을 백색고체로 수득하였다.

[211] **비교예 2)**

[212] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염(화학식 B의 화합물)의 제조

[213] 상기 실시예 1의 방법으로 제조된 화합물을 출발물질로 하여 상기 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염(화학식 B의 화합물)를 대한민국 등록특허 1329113호의 실시예 2 내지 6에 기재된 방법대로 제조하여 수득하였다.

[214] **실험예 1)**

[215] **결정형 I, II 및 III의 X선 분말 회절 (XRD) 패턴 확인**

[216] 상기 실시예 4 내지 9에서 제조된 결정형 I 내지 III에 대해 X선 분말 회절 패턴을 고체상 검출기로 CuK α 방사선을 조사하여 확인하였다. 상기 분말 X선 회절 패턴은 하기 장치 및 측정 조건하에서 측정하였다.

[217] <분말 X-선 회절 스펙트럼 측정방법>

[218] - 제조사: RIGAKU

[219] - 장치: Ultima IV

[220] - 전압: 40kV

[221] - 전류: 40mA

[222] - scan range : 3~40deg.

[223] - scan rate: 0.5deg/min

[224] - increment: 0.02deg.

[225] - 디텍터: D/teX Ultra

[226] 상기 실시예 4 및 5에서 제조된 결정형의 X선 분말 회절 패턴은 하기 표 1 및 도 1에 나타내었다.

[227] **표 1. 삼수화물 결정형 I의 X선 분말 회절(XRD) 패턴**

[228]

2θ	d-값(Å)	상대 강도(>30%)
5.380°	16.4280	58.1
9.460°	9.3499	100
11.220°	7.8869	58.3
11.860°	7.4627	41.9
18.840°	4.7107	63.5
19.180°	4.6279	72.9
20.700°	4.2914	51.4
22.000°	4.0407	40.8
22.680°	3.9211	55.4
23.860°	3.7297	40.9
24.480°	3.6367	35.4

[229] 상기 실시예 6 및 7에서 제조된 결정형의 X선 분말 회절 패턴은 하기 표 2 및 도 2에 나타내었다.

[230] 표 2. 삼수화물 결정형 II의 X선 분말 회절(XRD) 패턴

[231]

2θ	d-값(Å)	상대 강도(>30%)
5.458°	16.1774	77.2
5.779°	15.2813	35.6
9.501°	9.3012	100.0
11.161°	7.9213	47.2
19.298°	4.5957	72.4
20.840°	4.2591	32.2

[232] 상기 실시예 8 및 9에서 제조된 결정형의 X선 분말 회절 패턴은 하기 표 3 및 도 3에 나타내었다.

[233] 표 3. 삼수화물 결정형 III의 X선 분말 회절(XRD) 패턴

[234]

2θ	d-값(Å)	상대 강도(>30%)
8.041°	10.9965	88.0
8.105°	10.9098	50.1
13.069°	6.7750	91.5
14.017°	6.3188	42.2
17.231°	5.1468	36.3
18.982°	4.6758	33.7
21.895°	4.0598	100
23.463°	3.7919	43.6

[235] 상기 표 1 내지 3 분말 회절 패턴에서 알 수 있는 바와 같이, 상기 실시예 4 및 5, 실시예 6 및 7과 실시예 8 및 9에서 제조된 화합물들은 X선 분말 회절 패턴에서 서로 상이한 피크를 나타내는 바, 서로 상이한 신규한 결정형임을 알 수 있었다.

[236] 실험예 2)

[237] 삼수화물 결정형 I, II 및 III의 수분 함량 확인

[238] 본 발명의 실시예 4 내지 9에서 제조된 결정형 화합물들의 수분함량은 KF(Karl Fisher)법으로 측정하였다. 상기 실시예 4 및 5에서 제조된 결정형 I의 수분 측정치는 약 4.24%, 실시예 6 및 7에서 제조된 결정형 II의 수분 측정치는 약 4.28%이며, 실시예 8 및 9에서 제조된 결정형 III의 수분 측정치는 약 4.22%였다. 이로부터 상기 실시예 4 내지 9에서 제조된 결정형들은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물임을 알 수 있었다.

[239] 실험예 3)

[240] 삼수화물 결정형 I, II 및 III의 안정성 평가

[241] 본 발명의 실시예 4, 6 및 8에서 제조된 각 삼수화물의 결정형 I, II 및 III과 비교예 2에서 제조된 화합물의 안정성 시험을 수행하였다. 시험은 가속조건(온도 40°C, 상대습도 75%)에서 진행되었으며, 일정 기간 경과 후 남아있는 결정형 함량을 HPLC의 면적비를 통해 %로 나타냈으며, 그 결과는 하기 표 4와 같다.

[242] 표 4. 안정성 시험 결과(단위: %)

구분	초기	1개월	2개월	3개월	4개월	5개월	6개월
결정형 I	99.89	99.87	99.85	99.81	99.77	99.72	99.69
결정형 II	99.74	99.68	99.53	99.49	99.41	99.31	99.22
결정형 III	99.69	99.42	99.23	98.84	98.41	98.02	97.52
비교예 2	99.71	98.23	96.78	95.22	93.63	91.98	90.03

[244] 상기 표 4에서 확인할 수 있는 바와 같이, 실시예 4, 6 및 8에서 제조된 각 결정형 I 내지 III은 6개월까지 함량이 거의 변함없이 유지되었다. 특히 결정형 I의 경우 6개월 경과 후에도 함량 감소율이 0.2%에 불과하였다. 그에 반해 비교예 2에서 제조된 화합물의 경우 6개월 경과 시 함량이 거의 10%까지 감소하였음을 알 수 있었다.

[245] 이로부터 본 발명에 따른

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 I 내지 III은 안정성이 우수하여 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있음을 알 수 있었으며, 결정형 I의 경우 특히 안정성이 우수하여 대량생산에

용이하게 적용될 수 있으며, 제제 제조 및 보관 동안 장기적으로 함량 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있음을 알 수 있었다.

[246] 실험예 4)

[247] 삼수화물 결정형 I, II 및 III의 흡습성 평가

[248] 본 발명의 실시예 4, 6 및 8에서 제조된 결정형 I, II 및 III과 비교예 2에서 제조된 화합물에 대해 공기 중에서의 흡습성을 측정하였다. 온도 25°C, 상대습도 45% 조건으로 공기 중에 24 시간 동안 각 결정형을 노출 시킨 후, 실험예 2에 기재된 방법과 동일한 방법(Karl-Fisher 측정법)으로 각 화합물에 포함된 수분량을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 5와 같다.

[249] 표 5. 흡습성 확인 시험 결과(단위: %)

구분	결정형 I	결정형 II	결정형 III	비교예 2
공기 노출 전	4.24	4.28	4.22	1.23
24시간 노출 후	4.65	5.23	7.47	10.48

[251] 상기 표 5에서 확인할 수 있는 바와 같이, 상기 결정형 I 내지 III은 24시간 공기 중에 노출 시 수분 함량의 변화가 3% 이하임을 알 수 있었다. 특히, 결정형 I의 경우 공기 중에 24시간 노출 후에도 수분 함량이 0.2% 정도 밖에 증가하지 않아 거의 수분을 흡습하지 않는 것을 알 수 있었다. 그에 반해 비교예 2에서 제조된 화합물의 경우 수분 함량이 거의 10배 가까이 증가하였음을 알 수 있었다.

[252] 이로부터 본원 발명에 따른

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물의 결정형 I 내지 III은 흡습성에 있어 우수하였음을 알 수 있었으며, 특히 삼수화물의 결정형 I은 공기 중에 장기간 노출되어도 거의 수분을 흡수하지 않아 제제 제조 공정 동안 수화물의 상태를 안정적으로 유지할 수 있으며, 보관 시에 까다로운 보관 환경을 유지하지 않아도 안정적으로 장기간 동안 동일한 수화물의 상태를 유지할 수 있음을 알 수 있었다.

[253] 실험예 5)

[254] 삼수화물 결정형 I, II 및 III의 수용해도 평가

[255] 본 발명의 실시예 4, 6 및 8에서 제조된 상기 결정형 I, II 및 III을 비이온수 또는 pH 6.8 인산완충액에 포화되도록 용해시킨 후, 용해되지 않은 용질을 여과하여 여과액을 수집하고 이를 희석하였다. 희석된 여과액을 분광 장치(JASCO사, 모델: V-650)를 이용하여 자외선흡수분광법으로 247nm 파장에서 분석하여 용해도를 측정하였다.

[256] 표 6. 용해도 (단위, 온도: $\mu\text{g/ml}$, 25 °C)

[257]

구분	비이온수	pH6.8 인산완충액(0.05M)
결정형 I	325.4	485.1
결정형 II	218.5	325.4
결정형 III	219.6	327.3

[258]

상기 표 6으로부터 상기 결정형 I 내지 III은 비이온수 및 pH 6.8의 인산완충액에서 잘 용해됨을 알 수 있었다. 특히 결정형 I은 비이온수 및 pH 6.8의 인산완충액에서 매우 높은 용해도를 나타내었다. 이로부터 상기 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 I은 적은 용량으로도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있음을 알 수 있다.

산업상 이용가능성

[259]

본 발명에 따르면, 상기 4-((테트라하이드로-피란-2-일)옥시)메틸)아닐린을 높은 순도 및 수율로 경제적으로 생산할 수 있어 상기 화합물을 반응 물질로 사용하는 반응들의 수율 역시 향상시킬 수 있다.

[260]

또한, 본 발명의 상기 신규한 결정형들은 우수한 안정성, 흡습성 및 용해도를 가지므로 대량생산에 유리하며, 적은 양으로도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있다.

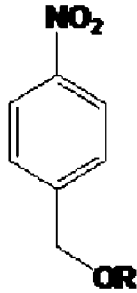
청구범위

- [청구항 1] Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $5.38^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.70^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.68^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내는
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염의 삼수화물 결정형 I.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 삼수화물 결정형 I은 Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $11.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.00^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $24.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나, $5.38^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.22^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.70^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.68^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내는 것인 삼수화물의 결정형 I.
- [청구항 3] Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $5.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내는
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물의 결정형 II.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 삼수화물 결정형 II는 Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $5.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.16^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $20.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나, $5.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내는 것인 삼수화물의 결정형 II.
- [청구항 5] Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $21.90^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.04^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.11^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $13.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내는
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염의 삼수화물의 결정형 III.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 삼수화물 결정형 III은 Cu-Ka 방사선을 사용하는 X선 분말 회절 패턴이 $14.02^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.23^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.98^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $23.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나, $21.90^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.04^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.11^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $13.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 피크를 나타내는 것인 삼수화물의 결정형 III.
- [청구항 7] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염, 에틸아세테이트 및 물을 포함하는 반응액을 제조하는 단계; 및 상기 반응액을 교반하는 단계를 포함하는 것인
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염

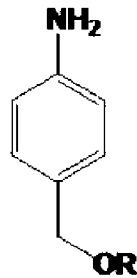
- 삼수화물 결정형 I의 제조방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 반응액을 제조하는 단계는, 상기 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염에 물을 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 혼합물에 에틸아세테이트를 첨가하여 반응액을 제조하는 단계를 포함하는 것인 삼수화물 결정형 I의 제조방법.
- [청구항 9] 제7항 또는 8항에 있어서, 상기 교반된 반응액을 냉각시키는 단계를 더 포함하는 것인 삼수화물 결정형 I의 제조방법.
- [청구항 10] 제7항 또는 8항에 있어서, 에틸아세테이트와 물의 부피비는 3:1 내지 1:3(v/v)인 삼수화물 결정형 I의 제조방법.
- [청구항 11] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염, 메탄올 및 물을 포함하는 반응액을 제조하는 단계; 및 상기 반응액을 교반하는 단계를 포함하는 것인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 II의 제조방법.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 메탄올과 물의 부피비는 3:1 내지 1:3(v/v)인 삼수화물 결정형 II의 제조방법.
- [청구항 13] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미 칼슘염과, 테트라하이드로퓨란과 메틸렌클로라이드 중 하나 및 메탄올의 용매를 포함하는 반응액을 제조하는 단계; 상기 반응액을 농축하여 농축액을 제조하는 단계; 및 상기 농축액에 물을 첨가하여 고체를 생성시키는 단계를 포함하는 것인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카르보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산의 헤미 칼슘염 삼수화물 결정형 III의 제조방법.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 상기 테트라하이드로퓨란과 메틸렌클로라이드 중 하나와 메탄올의 부피비는 1:10 내지 4:5(V/V)인 것인 삼수화물 결정형 III의 제조방법.
- [청구항 15] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 철, 아연, 주석, 철을 포함하는 화합물, 아연을 포함하는 화합물, 주석을 포함하는 화합물 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 존재 하에 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트 및 하이dra진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나와 반응시키는 단계를 포함하는 것인 화학식 2로 표시되는 화합물의

제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1 및 2에서 R은 아세틸, 벤조일, 테트라하이드로피라닐, 메톡시 메틸, 메톡시 에톡시메틸 또는 벤질이다.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 용액을 제조하는 단계를 더 포함하는 것인 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법.

[청구항 17] 제16항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물과 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트 및 하이드라진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나를 반응시키는 단계는 상기 용액에 상기 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트 및 하이드라진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나를 첨가하는 것인 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법.

[청구항 18] 제17항에 있어서, 상기 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트 및 하이드라진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나는 5 내지 30°C의 온도에서 첨가되는 것인 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법.

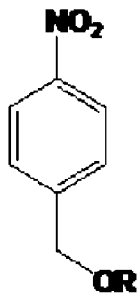
[청구항 19] 제16항에 있어서, 상기 용액을 제조하는 단계는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 직쇄 또는 분지쇄의 C1 내지 C4의 알코올에 용해시키는 것인 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법.

[청구항 20] 제15항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물과 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트 및 하이드라진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 반응은

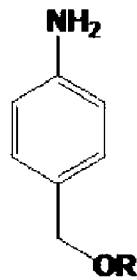
철, 아연, 염화 주석 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 존재 하에 수행되는 것인 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법.

[청구항 21] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 철, 아연, 주석, 철을 포함하는 화합물, 아연을 포함하는 화합물, 주석을 포함하는 화합물 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 존재 하에 암모늄 포르메이트, 암모늄 클로라이드, 소듐 다이하이드로젠포스페이트 및 하이dra진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나와 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 염의 제조방법.

[화학식 1]

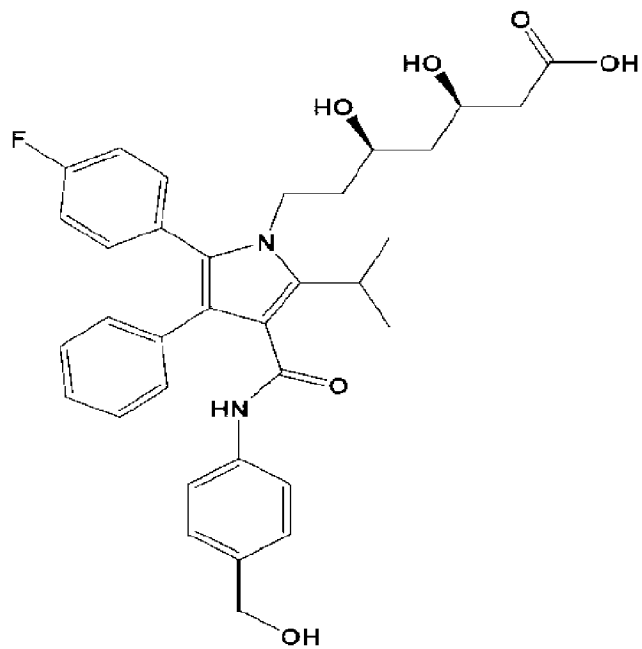


[화학식 2]

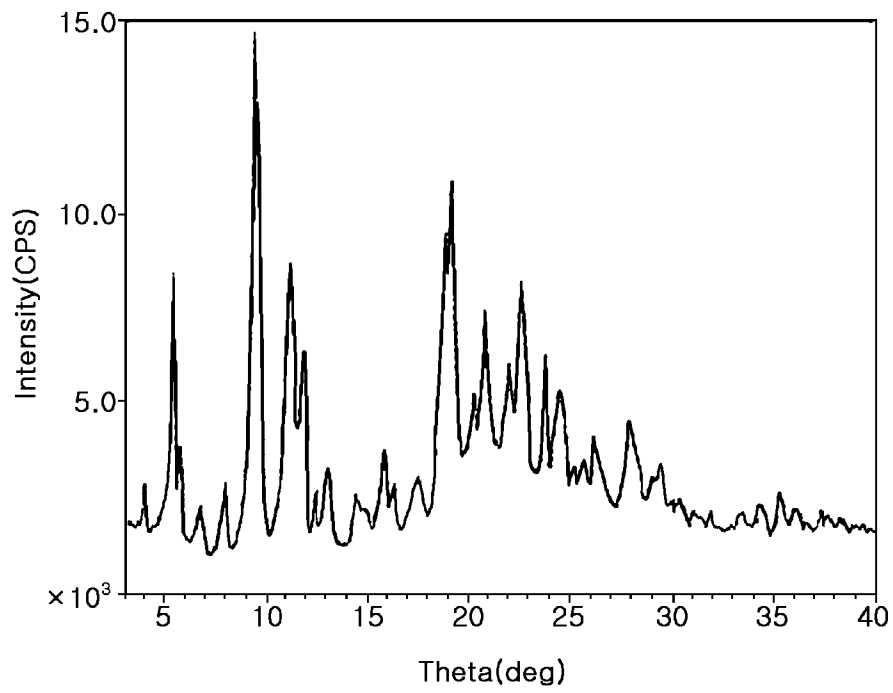


상기 화학식 1 및 2에서 R은 아세틸, 벤조일, 테트라하이드로피라닐, 메톡시 메틸, 메톡시 에톡시메틸 또는 벤질이다.

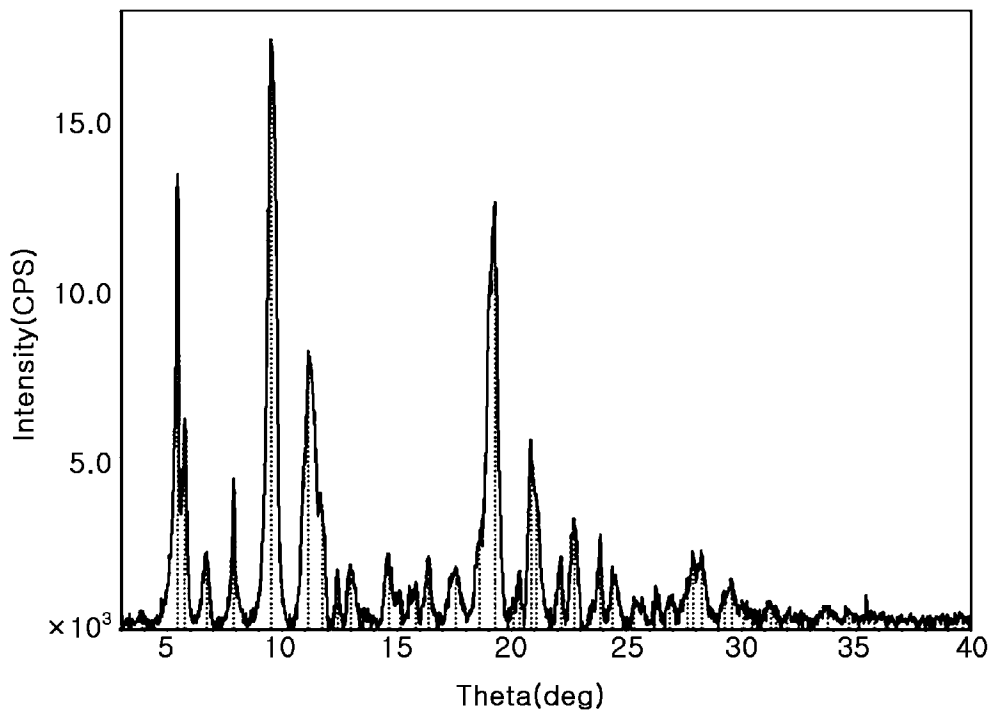
[화학식 A]



[도1]



[도2]



[도3]

