



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0137517
 (43) 공개일자 2010년12월30일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/496</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7023196</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월18일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년10월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/053222</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/115562
 국제공개일자 2009년09월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/037,746 2008년03월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라세 35</p> <p>(72) 발명자
 기론, 다니엘
 프랑스 에프-68100 물루즈 튀 두 실론 9
 함머슈미트, 발터
 스위스 체하-4053 바젤 겐펜슈트라세 16
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 위혜숙</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 결정질 형태 및 2가지 용매화물 형태

(57) 요약

본 발명은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 결정질 형태 또는 다형체, 및 이들의 제조 방법, 이들을 포함하는 제약 조성물, 및 이들을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

피에촌, 필리페

프랑스 에프-68300 생 루이 뒤 데 물루즈 58

플라세크, 요한

스위스 체하-4056 바젤 요한테르슈트라세 11

슈레이너, 안드레아스

스위스 체하-4310 라인펠덴 알레베크 30베

스토마셔, 프랑크

독일 79730 무르크 빌라딩게르 슈트라세 3

특허청구의 범위

청구항 1

18.5도의 2 세타에서 특유의 최대값을 나타내는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화되는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 무수물 형태 II.

청구항 2

도 1에서 나타난 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화되는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 무수물 형태 II.

청구항 3

제2항에 있어서, X-선 분말 회절 패턴이 8.2, 11.8, 12.9, 13.8, 14.7, 16.6, 18.5, 20.3, 23.5도의 2 세타에서 특유의 최대값을 나타내는 것인 실질적으로 순수한 결정질 형태.

청구항 4

22.5도의 2 세타에서 특유의 최대값을 나타내는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화되는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 헤미-펜타히드레이트 형태.

청구항 5

도 2에서 나타난 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화되는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 헤미-펜타히드레이트 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, X-선 분말 회절 패턴이 6.8, 9.3, 12.1, 12.7, 13.1, 13.4, 16.5, 17.3, 18.7, 19.3, 19.8, 20.4, 22.5, 23.3, 25.8, 26.2, 27.1도의 2 세타에서 특유의 최대값을 나타내는 것인 실질적으로 순수한 결정질 형태.

청구항 7

19.5도의 2 세타에서 특유의 최대값을 나타내는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화되는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 메탄올-용매화물 형태.

청구항 8

도 3에서 나타난 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특성화되는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 메탄올-용매화물 형태.

청구항 9

제8항에 있어서, X-선 분말 회절 패턴이 6.5, 9.4, 11.9, 12.2, 18.0, 19.5, 22.5, 24.0, 26.3도의 2 세타에서 특유의 최대값을 나타내는 것인 실질적으로 순수한 결정질 형태.

청구항 10

- (a) 치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태; 및
- (b) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, VEGFR2 및 FGFR3 활성의 억제에 반응하는 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 질환이 전립선암, 결장직장암, 유방암, 다발성 골수종, 췌장암, 소세포 암종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수증식성 질환, 비-소세포 백혈병, 소세포 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 육종, 흑색종, 림프종, 갑상선암, 신경내분비계 암, 신장 세포 암, 위암, 위장관 기질성 암, 신경교종, 뇌암, 방광암 및 담관암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 질환의 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 결정질 형태, 및 이들의 제조 방법, 이들을 포함하는 제약 조성물, 및 이들을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

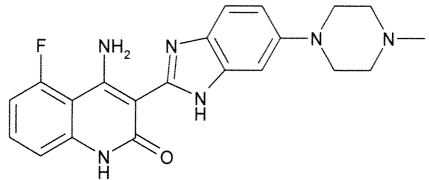
[0002] 다형성은 소정 물질의 하나 초과와 결정 구조의 존재를 의미한다. 하나 초과와 결정 변형체로 화학 물질이 결정화되는 이러한 능력은 약물의 저장 수명, 용해도, 제제화 특성 및 제조 특성에 대한 심오한 효과를 가질 수 있다. 추가적으로, 약물의 작용은 약물 분자의 다형성에 영향을 받을 수 있다. 상이한 다형체는 체내에서 상이한 흡수율을 가져, 원하는 활성에 비해 보다 낮거나 또는 보다 높은 생물학적 활성을 유발할 수 있다. 극단적인 경우, 바람직하지 않은 다형체는 심지어 독성을 나타낼 수 있다. 제조 동안 알려지지 않은 다형적 형태의 발생은 엄청난 영향을 미칠 수 있다.

[0003] 따라서, 다형성의 이해 및 제어는 신규 약물을 시장에 받아들이는데 분명한 이점을 준다. 제일 먼저, 약물 생성물에 대한 임의의 가능한 다형체의 지식을 사용하여 약물 제조 또는 보관 동안 다른 다형적 형태에 의한 오염의 가능성을 감소시킬 수 있다. 오염 파악의 실패는 일부 경우에서 생명을 위협하는 결과를 나타낼 수 있다. 제조 동안의 원하지 않는 다형체의 결정화는 수주 또는 심지어 수개월간 제조가 정지되게 할 수 있는데, 그동안 과학자들은 신규 결정 형태의 원인을 찾고 수정하거나, 또는 새로운 형태에 대한 승인을 얻기 위한 또 다른 시험 과정을 거친다.

[0004] 두 번째로, 어느 결정 구조가 어떠한 경우에 가능한지를 이해하는 것은 연구자들이 화합물의 원하는 특성, 예컨대 용해도, 제제화 특성, 가공 특성 및 저장 수명을 최대화할 수 있도록 한다. 신규 약물의 개발에서 이러한 인자를 초기에 이해하는 것은 약물이 보다 활성이거나, 보다 안정하거나 또는 보다 저렴하게 제조되도록 할 수 있다.

[0005] 화합물 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 US 6,774,237 및 WO 2006/127926에서 기재된 것과 같이 하기 화학식 I을 갖는다.

[0006] <화학식 I>



[0007]

[0008] WO 2006/127926은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 다형체 및 용매화물 형태에 대한 정보를 제공한다. WO 2006/127926은 본 발명의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 신규 무수물 형태 II, 헤미-펜타하이드레이트 형태 또는 메탄올-용매화물 형태, 또는 그의 DMF-용매화물 형태에 대한 정보를 제공하지 않는다. 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 잠재적인 다형적 형태에 대한 지식은 적합한 투여 형태의 개발에 유용한데, 이는 임상 또는 안정성 연구 동안의 단일 다형적

형태의 이용의 실패는 사용되거나 또는 연구되는 정확한 투여 형태가 각 로트별로 서로 유사하지 않도록 할 수 있기 때문이다. 일단 선택되면, 다형적 형태가 재현성 있게 제조될 수 있으며, 개발되는 투여 형태에서 장기간 동안 변하지 않고 남아있는 것이 중요하다. 또한, 고 순도로 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염을 제조하기 위한 공정을 갖는 것이 바람직한데, 이는 불순물의 존재가 원하지 않는 독성학적 효과를 생성할 수 있기 때문이다.

[0009] 놀랍게도, 하기 특성화되는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 다양한 결정 변형체 (신규 다형적 형태 또는 용매화물 형태)를 특정하게 선별된 공정 조건의 선택, 예컨대 용매 시스템의 선택, 결정화 기간의 선택 등에 의해 제조할 수 있다는 것을 본 발명에서 발견하였다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0010] <발명의 개요>

[0011] 본 발명은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 신규 무수물 형태, 헤미-헵타하이드레이트 형태, 메탄올-용매화물 형태 또는 DMF-용매화물 형태의 실질적으로 순수한 결정질 형태에 관한 것이다.

[0012] 추가적으로, 본 발명은

[0013] (a) 치료 유효량의 본 발명의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 무수물 형태, 헤미-헵타하이드레이트 형태, 메탄올-용매화물 형태 또는 DMF-용매화물 형태의 결정질 형태; 및

[0014] (b) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제

[0015] 를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0016] 또한, 본 발명은 US 6,774,237 및 WO 2006/127926에 기재된 것과 같은 수용체 티로신 키나제의 억제에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법에는 치료 유효량의 본 발명의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 무수물 형태, 헤미-헵타하이드레이트 형태 또는 메탄올-용매화물 형태 또는 DMF-용매화물 형태의 결정질 형태를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, VEGFR2 및 FGFR3 활성의 억제가 포함되나, 이로 제한되지는 않는다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 신규 무수물 형태에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 2는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 헤미-헵타하이드레이트 형태에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 3은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 메탄올-용매화물 형태에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 4는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 DMF-용매화물 형태에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 5a는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 신규 무수물 형태에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 5b는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 헤미-헵타하이드레이트 형태에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 5c는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 메탄올-용매화물 형태에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 6a는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염

의 신규 무수물 형태에 대한 라만 스펙트럼을 나타낸다.

도 6b는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 헤미-펜타히드레이트 형태에 대한 라만 스펙트럼을 나타낸다.

도 6c는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 락트산 염의 메탄올-용매화물 형태에 대한 라만 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 무수물 형태의 다형적 형태, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 헤미-펜타히드레이트 형태 및 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 메탄올-용매화물의 다형적 형태는 출원인의 계류중인 출원 WO 2006/127926에 기재된 다형체 및 용매화물의 변환을 통해 얻을 수 있다. 이들 "결정 변형체" (또는 "다형적 형태", "다형체" 또는 "결정질 형태"; 상기 용어는 본원에서 상호교환하여 사용됨)는 열역학 안정성, 물리적 파라미터, X-선 구조 및/또는 제조 방법에 대하여 상이하하며, WO 2006/127926에 기재된 다형체 및 용매화물과 상이하다. 본 발명의 주제인 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 결정질 형태는 도 1 내지 4에서 나타난 X-선 분말 회절 패턴으로 특성화된다.
- [0019] 본원에서 사용되는 용어 "단리된" 및/또는 "실질적으로 순수한"은 본 발명의 결정질 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 50% 초과가 본원에 기재된 형태 중 하나로 존재하는 것을 의미하며, 바람직하게는 70% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이 본원에 기재된 결정질 형태 중 하나로 존재하는 것을 의미한다.
- [0020] 본 발명의 제1 실시양태는 도 1에서 나타난 것과 같은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 다형적 무수물 형태에 관한 것이다. 본 발명의 무수물 형태 (본원에서 무수물 형태 II로 알려져 있음)는 출원인의 계류중인 출원 WO 2006/127926에 기재된 다형체 형태 A를 사용하여 에탄올, 에탄올/아세트니트릴 (98:2) 또는 이소프로판올로부터 단리시킬 수 있다. 또한, 무수물 형태 II는 출원인의 계류중인 출원 WO 2006/127926에 기재된 형태 B (모노히드레이트)를 사용하여 에탄올, 아세트니트릴 또는 이소프로판올로부터 단리시킬 수 있다.
- [0021] 본 발명의 제2 실시양태는 도 2에서 나타난 것과 같은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 다형적 헤미-펜타히드레이트 형태에 관한 것이다. 본 발명의 헤미-펜타히드레이트 형태는 에탄올/물 혼합물에서의 결정화를 통해 단리시킬 수 있다. 또한, 헤미-펜타히드레이트 형태는 출원인의 계류중인 출원 WO 2006/127926에 기재된 다형체 형태 A를 사용하여 에탄올/물 혼합물 (약 80:20 내지 약 60:40)로부터, 또는 에탄올/물/테트라히드로푸란 혼합물 또는 아세톤/물 혼합물로부터 단리시킬 수 있다.
- [0022] 본 발명의 제3 실시양태는 도 3에서 나타난 것과 같은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 다형적 메탄올-용매화물 형태에 관한 것이다.
- [0023] 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 상기 언급된 염의 다형적 형태를 획득하기 위해 여러 방법을 사용할 수 있다. 이러한 방법은 하기 제시되는 실시예에서 설명한다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 실시양태는
- [0025] (a) 도 1 내지 4에서 나타난 XRPD 패턴 중 하나에 의해 특성화되는 치료 유효량의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 형태; 및
- [0026] (b) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제
- [0027] 를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0028] 바람직하게는, 조성물에 존재하는 결정질 형태 중 50% 초과를 선택된 형태 중 하나이다.
- [0029] "치료 유효량"은 치료가 필요한 대상체에게 부여하는 경우 VEGFR2 및 FGFR3 활성의 억제에 의해 완화되는 질환 병태의 치료를 달성하는데 충분한 본 발명 다형체의 양을 의미하려고 한다. 치료상 유효할 본 발명의 주어진

화합물의 양은 질환 병태 및 그의 중증도, 치료가 필요한 대상체의 신원 등과 같은 인자에 따라 변할 것이며, 이러한 양은 당업자들에 의해 일상적인 방식으로 결정될 수 있다.

- [0030] 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 2염기성 인산칼슘, 3염기성 인산칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트 (NaSG), 크로스 포비돈, 크로스카멜로스 (CC), 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS), 트윈 (Tween), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPMC), Mg 스테아레이트, Ca 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 스테아레이트 푸마레이트 및 이산화규소를 비제한적으로 비롯한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제는 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있으며, 바람직한 투여 방식에 의해 결정될 것이다. 적합한 투여 방식의 예시적인 예에는 경구, 비내, 비경구, 국소, 경피 및 직장내가 포함된다. 본 발명의 제약 조성물은 당업자들에게 적합한 것으로 인식될 수 있는 임의의 약제 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제 형태에는 고체, 반고체, 액체 또는 동결건조된 제제, 예컨대 정제, 산제, 캡슐, 좌약제, 현탁액, 리포솜 및 에어로졸이 포함된다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 실시양태는 도 1 내지 4에서 나타난 XRPD 패턴 중 하나에 의해 특성화되는 치료 유효량의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염의 실질적으로 순수한 결정질 형태를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, VEGFR2 및 FGFR3 활성의 억제에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0032] VEGFR2 및 FGFR3 활성의 억제에 반응하는 질환에는 전립선암, 결장직장암, 유방암, 다발성 골수종, 췌장암, 소세포 암종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수증식성 질환, 비-소세포 백혈병, 소세포 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 육종, 흑색종, 림프종, 갑상선암, 신경내분비계 암, 신장 세포 암, 위암, 위장관 기질성 암, 신경교종, 뇌암, 방광암 또는 담관암종과 같은 질환이 포함되나, 이로 제한되지는 않는다. 추가의 적응증은 출원인의 특허 및/또는 특허 출원 US 6,774,237, US 특허 공보 10/644,055, 10/983,174, 10/839,793, 11/041,191 및 WO 2006/127926에 기재되어 있다.
- [0033] 상기 언급된 것과 같이, 예시적인 투여 방식에는 경구, 비내, 비경구, 국소, 경피 및 직장내가 포함된다. 결정질 형태의 투여는 본 발명의 제약 조성물의 투여에 의해, 또는 임의의 다른 효과적인 수단을 통해 달성할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 구체적인 실시양태는 이제 하기 실시예를 참조하여 입증될 것이다. 이들 실시예는 본 발명을 예시하는 방식으로만 개시된다는 것을 이해하여야 하며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 이해하면 안된다.
- [0035] 정의
- [0036] THF - 테트라히드로푸란
- [0037] DMF - 디메틸포름아미드
- [0038] 장비의 형태 및 분석 장비의 보정
- [0039] X-선 분말 회절 (XRPD): 장비: 브루커 D8 어드밴스 (Bruker D8 Advance), 반사, CuK_α 방사선
- [0040] 누졸 (Nujol)에서의 FT-IR, 기기: 브루커 VERTEX 70
- [0041] 단일 결정 구조: 장비: 브루커 AXS, CuK_α 방사선
- [0042] FT-라만: 브루커 RFS100-S, 레이저 파워 50 mW (1004 nm)
- [0043] 실시예 1 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락트산 염 무수물 형태 II
- [0044] 에탄올, 또는 에탄올 98:2 (v/v) 아세트니트릴, 이소프로판올과 같은 유기 용매 중에서 무수물 형태 A 및 바람직하게는 과량의 락트산의 슬러리를 교반함으로써 평형화시켜, 무수물 형태 A를 무수물 형태 II로 변환시켰다.
- [0045] 바람직하게는 과량의 락트산의 존재 하의 모노히드레이트 형태 B의 평형화에 의해, 무수물 형태 II를 에탄올 또는 이소프로판올 또는 아세트니트릴 중에서 얻었다.
- [0046] 과염소산에 의한 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 적정, 및 락트산의 적정은 염기 및 락트산의 화학량비가 1:1임을 나타낸다. 열중량분석 물 < 0.5%, 순도 HPLC > 99.5%.

[0047] 약 160℃에서 X-선 가열 셀에 의해 관찰되는 것과 같이, 무수물 형태 II의 가열은 이를 무수물 형태 A로 변환시킨다. 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의해, 변환은 흡열과 함께 일어나며, 이는 무수물 A 및 무수물 II가 거울상 이성질 관계 (enantiotropic relationship)에 있다는 것을 나타낸다. 이는 25℃ 물에서의 용해열에 의해 확인되며, 형태 B는 형태 A에 비해 보다 흡열성이다 (9.2 kJ/mol 대 4.6 KJ/mol).

[0048] 슬러리에서의 에탄올/물 혼합물에서, 무수물 형태 II는 모노히드레이트 형태 B (소량의 물) 또는 헤미-펜타히드레이트 (다량의 물)로 변환될 수 있다.

[0049] 100 내지 140℃에서 모노히드레이트 형태 B를 가열하여 무수물 형태 A 또는 무수물 형태 II 또는 혼합물을 얻는다.

[0050] **무수물 형태 A와 비교한 무수물 형태 II의 용해도**

용매	에탄올	아세톤	이소프로판올	부탄올	물
무수물 형태 II	0.71 mg/ml	0.51 mg/ml	0.08 mg/ml	0.34 mg/ml	68 mg/ml
무수물 형태 A	0.84 mg/ml	0.84 mg/ml	0.16 mg/ml	0.95 mg/ml	107 mg/ml

[0051]

[0052] 제조예

[0053] 무수 에탄올 70 ml 중 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락테이트 모노히드레이트 형태 B 7 g의 슬러리를 25℃에서 24시간 동안 교반하여 평형화시켰다. 여과된 고체를 건조시켰으며, 이는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락테이트 염 무수물 형태 II로 이루어져 있었다.

[0054] 단일 결정 X-선 구조를 측정하고, X-선 분말 회절을 확인하였다.

[0055] **실시예 2** 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락테이트 헤미-펜타히드레이트

[0056] 높은 함량의 물을 갖는 에탄올/물 혼합물에서 결정화시켜, 헤미-펜타히드레이트를 얻었다.

[0057] 무수물 형태 A의 평형화에 의해, 헤미-펜타히드레이트로의 완전한 변환이 25 내지 50℃에서 80:20에서 60:40까지의 에탄올/물 혼합물 중에서 관찰되거나, 또는 에탄올/물/THF 혼합물 또는 아세톤/물 90:10 혼합물에서 관찰되었다. 락트산 손실 전의 열중량분석에 의한 건조 감량: 8.6% (헤미-펜타히드레이트에 대한 이론치 8.5%).

[0058] 과염소산에 의한 적정: 100.0%, 무수물 기준에서의 락트산의 적정 18.9%, 물:8.1-8.6%, HPLC에 의한 순도 > 99.5%.

[0059] 헤미-펜타히드레이트는 무수물 형태 A 또는 B에 비해 25℃ 물에서 보다 흡열성인 용해열 (30 kJ/mol)을 갖는다.

[0060] 약 100℃에서 X-선 가열 셀에 의해 관찰되는 것과 같이, 헤미-펜타히드레이트는 가열에 의해 신규 형태, 가능하게는 헤미-히드레이트 (TG: 1.39%)로 변환된다. DSC에 의해 변환이 일어나고, 이어서 130 내지 140℃에서의 용융 및 재결정화에 의해 무수물 형태 A가 생성된다. X-선 실험 장치를 가열하여 동일하게 관찰한다. 유기 용매, 예컨대 에탄올, 아세톤, THF 중 헤미-펜타히드레이트의 슬러리의 평형화에 의해, 헤미-펜타히드레이트는 무수물 형태 A, 또는 무수물 형태 A 및 모노히드레이트 형태 B의 혼합물로 변환된다.

[0061] 25℃에서의 헤미-펜타히드레이트의 용해도: 물: 6.2 mg/ml; HCl 0.1 N: 55 mg/ml; 에탄올: 2 mg/ml.

[0062] 제조예

[0063] 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 유리 염기 5 g을 에탄올 27.6 g 및 물 2.4 g의 혼합물에 용해시켰다. 락트산 0.5 g을 첨가하고, 용액을 50℃에서 40 내지 48시간 동안 교반 하에 유지시켰다. 현탁액을 얻고, 여과된 고체를 건조시켰으며, 이는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락테이트 염 헤미-펜타히드레이트로 이루어져 있었다.

[0064] 단일 결정 X-선 구조를 측정하고, X-선 분말 회절에 의해 확인하였다 (표 1 참조).

[0065] **실시예 3** 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락테이트 메탄올-용매화물

[0066] 메탄올 중 모노히드레이트 또는 무수물 형태 A 또는 무수물 형태 II의 슬러리의 평형화에 의해, 25℃에서 용매 화물로의 완전한 변환이 관찰되었다.

[0067] 단일 결정 X-선 구조를 측정하고, X-선 분말 회절에 의해 확인하였다 (표 1 참조).

[0068] **실시예 4** 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 락테이트 DMF-용매화물

[0069] DMF 중 모노히드레이트 또는 무수물 형태 A의 슬러리의 평형화에 의해, 용매화물로의 변환이 25℃에서 관찰되었는데, 예를 들어 모노히드레이트는 용매화물로 완전히 변환되었다: TG: 15.5% (이론치: 13.1%).

[0070] 단일 결정 X-선 구조를 측정하고, X-선 분말 회절에 의해 확인하였다 (표 1 참조).

[0071] <표 1>

결정분석 데이터

	무수물 형태 II	헤미-펜타히드레이트	메탄올-용매화물	DMF-용매화물
실험식	C21 H22 F N6 O, C3 H5 O3c	C24 H32 F N6 O6.50	C25 H31 F N6 O5	C28 H 34 F N7 O5
화학식량	482.52 g.mol-1	527.56 g.mol-1	514.52 g.mol-1	555.61 g.mol-1
온도	100(2) K	293(2) K	100 (2) K	100 (2) K
파장	1.54178 Å	1.54178 Å	1.54178 Å	1.54178 Å
결정계	단사정계	단사정계	단사정계	삼사정계
공간군	P21/n	C2/c	P21/n	P1
단위 셀 치수	a = 13.310(6) Å b = 7.816(3) Å c = 21.612(9) Å 알파 = 97.62(3)° 베타 = 90° 감마 = 90°	a = 13.687(2) Å b = 13.465(2) Å c = 27.081(4) Å 알파 = 101.626(8)° 베타 = 90° 감마 = 90°	a = 16.326 (6) Å b = 8.093 (3) Å c = 18.860 (6) Å 알파 = 100.886 (2)° 베타 = 90° 감마 = 90°	a = 7.963 (2) Å b = 9.486 (2) Å c = 18.670 (4) Å 알파 = 99.943 (1)° 베타 = 94.9432 (1)° 감마 = 108.994 (1)
부피	2229(16) Å ³	4888 (12) Å ³	2447 (15) Å ³	1297 (5) Å ³
Z	4	8	4	2
밀도 (이론치)	1.438 g.cm-3	1.434 g.cm-3	1.310 g.cm-3	1.422 g.cm-3

[0072]

[0073] 도 5a, 5b 및 5c의 FT-IR 스펙트럼 흡수 밴드는 아래 표 2에 기재한다.

[0074] <표 2>

형태	특유의 흡수 밴드 [cm ⁻¹]
무수물 A	3507, 3417, 3278, 2925*, 2855*, 1645, 1630, 1604, 1543, 1525, 1459*, 1411, 1378*, 1353, 1236, 1218, 1169, 1141, 1088, 1062, 1054, 1039, 997, 898, 804, 665, 545
무수물 B (또는 무수물 II)	3524, 3376, 3305, 2924*, 2854*, 1644, 1617, 1585, 1520, 1464*, 1411, 1360, 1313, 1235, 1218, 1174, 1056, 989, 957, 899, 802, 796, 760, 660, 558, 489
헤미-펜타히드레이트	~3265, 1642, 1601, 1523, 1490, 1458*, 1411, 1348, 1299, 1267, 1232, 1179, 1156, 1133, 1084, 1059, 1034, 995, 969, 853, 796, 758, 741, 713, 660, 566, 511, 490
용매화물 메탄올	3524, 3244, 2831, 1615, 1564, 1538, 1494, 1462, 1409, 1360, 1277, 1254, 1236, 1168, 1138, 1118, 1057, 990, 969, 894, 852, 796, 758, 663, 642

[0075]

[0076] 도 6a, 6b, 6c의 라만 스펙트럼 흡수 밴드는 아래 표 3에 기재한다.

[0077] <표 3>

형태	특유의 흡수 밴드 [cm ⁻¹]
무수물 A	3061, 2992, 2956, 1641, 1589, 1543, 1527, 1489, 1464, 1375, 1282, 1239, 1219, 1168, 1135, 1054, 974, 789, 739, 664, 609, 512, 501, 493, 370, 257, 230, 150, 129,
무수물 II	3079, 2963, 1645, 1589, 1540, 1520, 1492, 1464, 1412, 1361, 1348, 1298, 1282, 1237, 1138, 1056, 970, 736, 667, 608, 160, 105
헤미-펜타히드레이트	3078, 2983, 1637, 1616, 1585, 1533, 1495, 1434, 1407, 1360, 1330, 1283, 1243, 1198, 1141, 1067, 959, 823, 743, 603, 519, 385, 130, 107

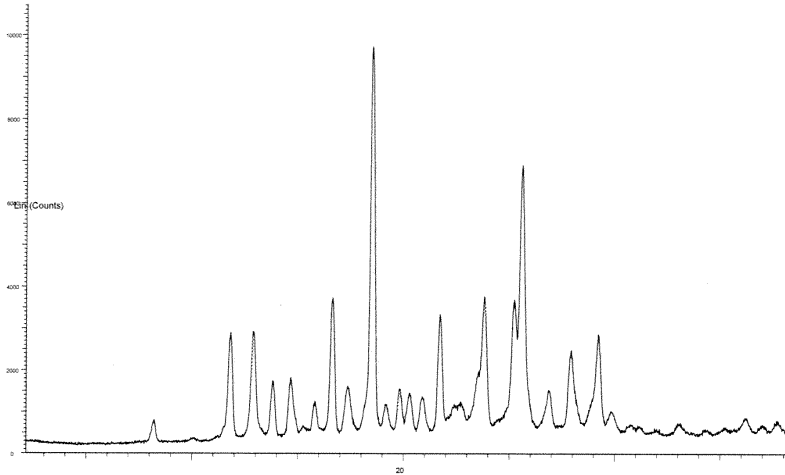
[0078]

[0079]

본 발명이 특정 실시양태를 참조하여 상기 기재하였지만, 본원에 개시된 본 발명의 개념으로부터 벗어나지 않고 여러 변화, 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 것이 명백하다. 따라서, 첨부된 특허청구범위의 취지 및 광범위한 범주 내에 포함되는 이와 같은 모든 변화, 변형 및 변경을 포함하려고 한다. 본원에서 언급된 모든 특허출원, 특허, 및 다른 문헌은 그의 전문이 참고로 포함된다.

도면

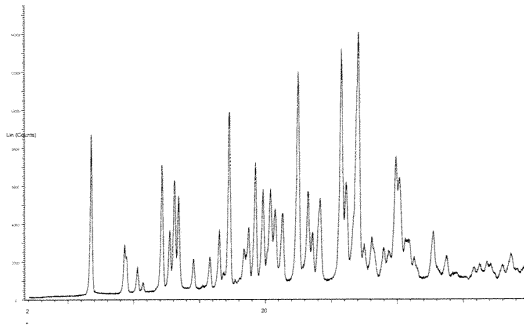
도면1



무수물 형태 II의 X-선 분말 회절 피크

° deg 2 θ	d-공간	상대 강도 (%)
11.8	7.499	약함 (30)
12.9	6.862	약함 (30)
13.8	6.410	약함 (18)
14.7	6.037	약함 (19)
16.6	5.328	중간 (38)
18.5	4.788	강함 (100)
20.3	4.374	약함 (15)
23.5	3.785	약함 (19)

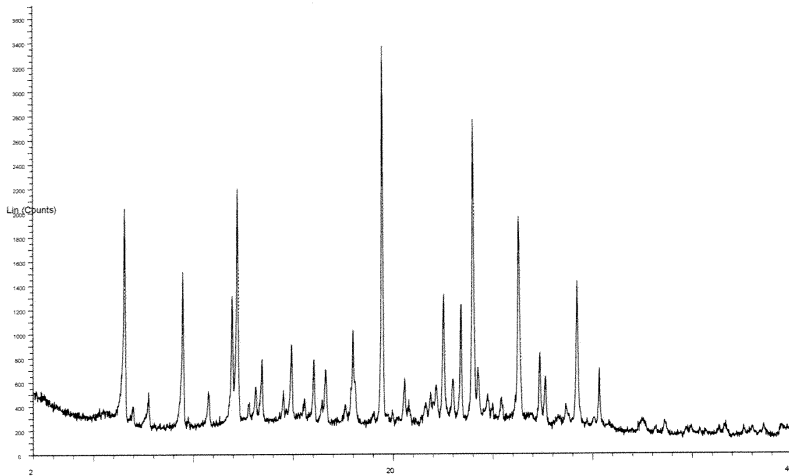
도면2



헤미-펜타히드레이트의 X-선 분말 회절 피크 (2θ 내지 100%에서의 피크)

° deg 2θ	d-공간	상대 강도 (%)
6.8	13.074	강함 (62)
9.3	9.486	약함 (21)
12.1	7.284	중간 (51)
12.7	6.952	약함 (26)
13.1	6.757	중간 (45)
13.4	6.596	중간 (39)
16.5	5.366	약함 (26)
17.3	5.129	강함 (70)
18.7	4.731	약함 (27)
19.3	4.606	중간 (51)
19.8	4.472	중간 (41)
20.4	4.346	중간 (41)
20.8	4.275	약함 (34)
21.3	4.161	약함 (32)
22.5	3.943	강함 (85)
23.3	3.820	중간 (40)
23.6	3.766	약함 (25)
24.2	3.681	약함 (38)
25.8	3.451	강함 (94)
26.2	3.404	중간 (44)
27.1	3.290	강함 (100)
27.5	3.238	약함 (21)
28.1	3.173	약함 (23)

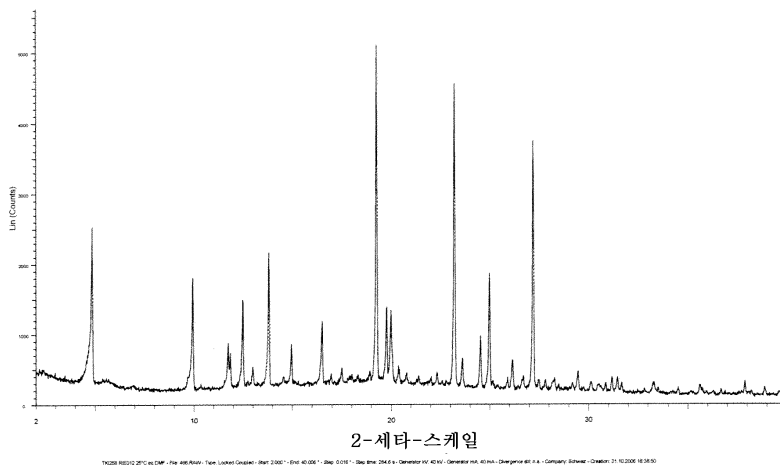
도면3



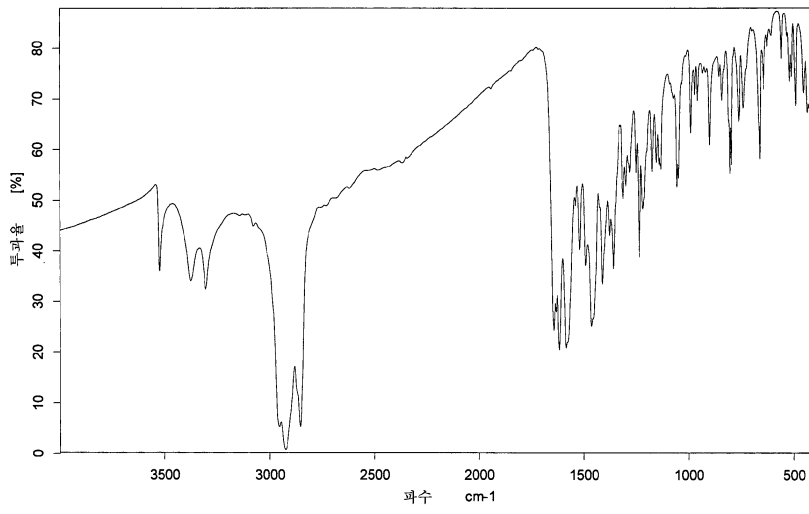
메탄올-용매화물의 X-선 분말 회절 피크 (15 내지 100%에서의 피크)

° deg 2θ	d-공간	상대 강도	%
6.5	13.532	강함 (60)	
9.4	9.357	중간 (45)	
10.7	8.229	약함 (15)	
11.9	7.411	중간 (39)	
12.2	7.255	강함 (63)	
13.1	6.751	약함 (16)	
13.4	6.598	약함 (23)	
14.5	6.105	약함 (16)	
14.9	5.943	약함 (27)	
16.0	5.528	약함 (23)	
16.6	5.333	약함 (21)	
18.0	4.928	중간 (30)	
19.5	4.559	강함 (100)	
20.6	4.316	약함 (18)	
22.5	3.942	중간 (39)	
23.0	3.866	약함 (18)	
23.4	3.801	중간 (37)	
24.0	3.702	강함 (82)	
26.3	3.383	강함 (58)	
27.4	3.256	약함 (25)	
27.6	3.224	약함 (19)	
29.2	3.053	중간 (42)	

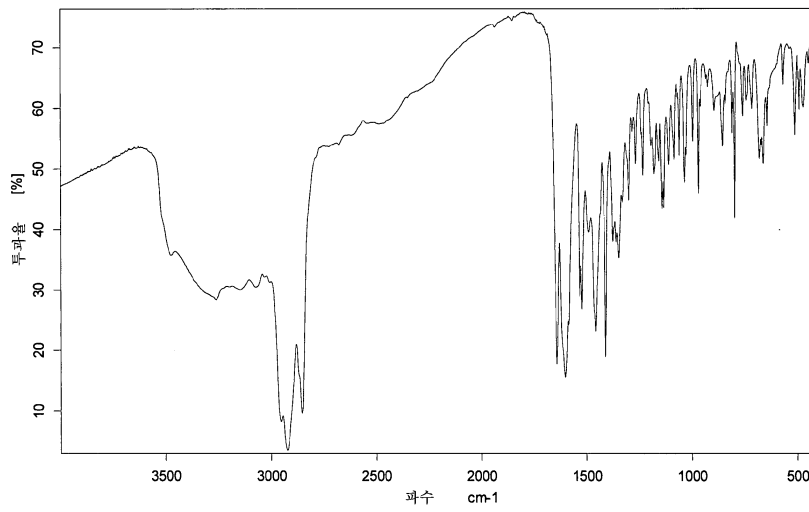
도면4



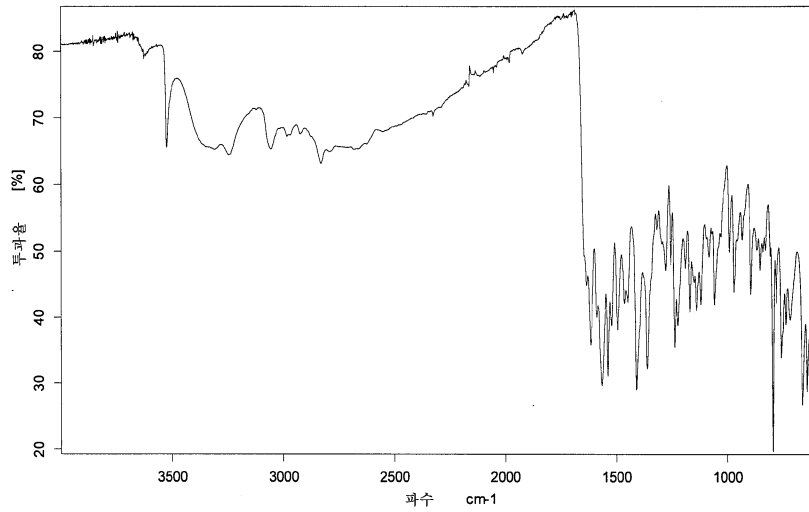
도면5a



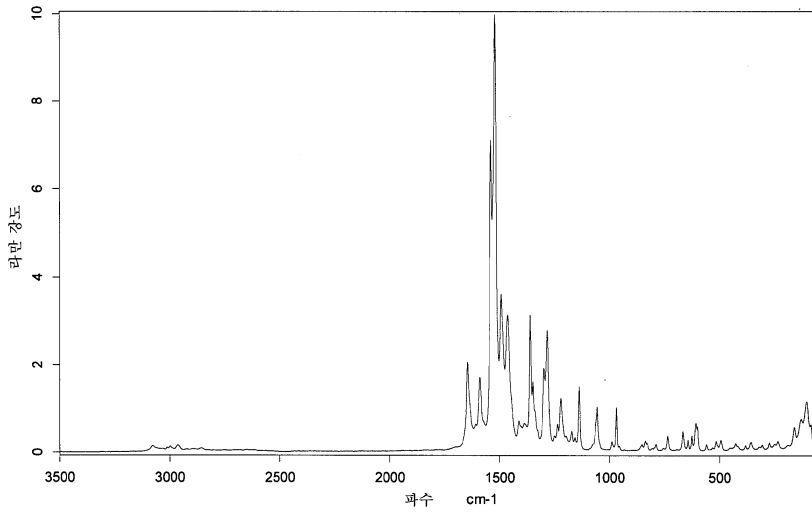
도면5b



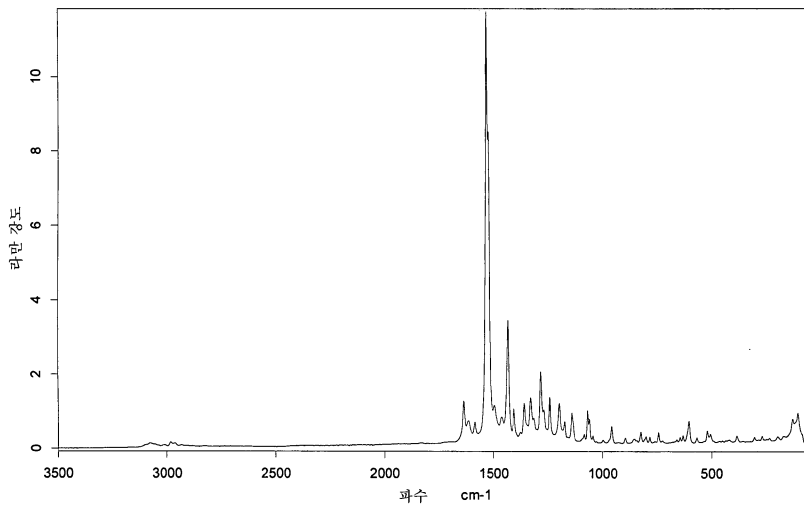
도면5c



도면6a



도면6b



도면6c

