



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월26일
(11) 등록번호 10-2220999
(24) 등록일자 2021년02월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/58 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
C07C 215/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 311/58 (2013.01)
A61K 9/4825 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7019802
(22) 출원일자(국제) 2014년01월06일
심사청구일자 2018년10월15일
(85) 번역문제출일자 2015년07월21일
(65) 공개번호 10-2016-0046757
(43) 공개일자 2016년04월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/000010
(87) 국제공개번호 WO 2014/104414
국제공개일자 2014년07월03일
(30) 우선권주장
61/746,945 2012년12월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W01998047890 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
에스크엣 인크.
일본 4660841 아이치켄 나고야시 쇼와쿠 히로지혼
마치 4-37-2
(72) 발명자
오쿠무라 요시유키
일본 4500002 아이치켄 나고야시 나카무라쿠 메이
에끼 4-11-28 이토 빌딩 4층 에스크엣 인크. 내
이와타 야스히로
일본 4500003 아이치켄 나고야시 나카무라쿠 메이
에끼 미나미 1-21-19 라퀼리아 파마 인코포레이티
드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 4 항

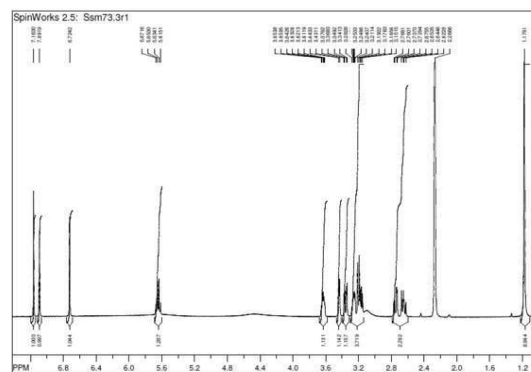
심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산의 칼륨염 일수화물 또는 메글루민염의 결정형, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은, 화합물 A, 즉 시클로옥시게나아제-2 억제제인 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산의 염형태 및 결정형에 관한다. 본 발명은 화합물 A의 염, 그 결정다형성, 상기 염과 상기 염의 약제학적 조성물의 제조방법 및 그 용도를 제공한다. 본 발명의 화합물 A의 염 및/또는 공결정은 고수용성, 우수한 고유용해도, 높은 결정성, 우수한 열안정성, 낮은 흡습성 등의 우수한 제형특성을 지니고 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07C 215/10 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

누마타 도요하루

일본 4500003 아이치켄 나고야시 나카무라쿠 메이
에끼 미나미 1-21-19 라퀼리아 파마 인코포레이티
드 내

스도 마사키

일본 4500003 아이치켄 나고야시 나카무라쿠 메이
에끼 미나미 1-21-19 라퀼리아 파마 인코포레이티
드 내

오쿠무라 다카코

일본 4500002 아이치켄 나고야시 나카무라쿠 메이
에끼 4-11-28 이토 빌딩 4층 에스크엣 인크. 내

(56) 선행기술조사문헌

Journal of pharmaceutical sciences. 1977, Vol.
66, pp. 1-19*

W02006011047 A1*

Pharmaceutical Technology. 1977, Vol. 32, No.
3, pp. 128-146

W02008065502 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

(S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산의 염의 결정형으로, 상기 염이 칼륨염 일수화물이고,

상기 칼륨염 일수화물의 결정형이 Cu-K α 선을 조사하여 얻은 분말 X선 회절 패턴 (PXRD)이 2- θ 3.8, 11.4, 12.7, 14.7, 15.8, 16.5, 17.4, 18.9, 19.5 및 21.8 (°)의 주요 피크를 포함하고, 각 피크는 ± 0.2 (°)의 오차범위를 갖는, (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산의 염의 결정형.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항에 따른 염의 결정형과 약제학적으로 허용가능한 담체를 조합시키는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서, 제 1항에 따른 염의 결정형과 적어도 하나의 담체를 조합시켜 조합 혼합물을 제조하고, 상기 조합 혼합물을 연마, 제분, 사분, 혼합, 건조 또는 과립(造粒)화하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 9

제 7항에 있어서, 상기 방법이,

- 1) 제1항에 따른 염의 결정형을, 혼합, 반죽, 집결, 사분, 또는 교반하여 혼입시키고,
- 2) 혼합물을 성형시키는 것에 의해,

상기 약제학적 조성물을 압착하여 고형 투약 제형을 제조하는 것을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 시클로옥시게나아제-2 억제제인 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산의 염형태 및 결정형에 관한 것이며, 상기 화합물은 본 명세서에서 화합물 A로 통칭한다.

배경 기술

[0002] 프로스타글란딘은 염증반응 과정에서 주요한 역할을 수행하며, 프로스타글란딘, 특히 PGG2, PGH2 및 PGE2의 생성을 저해하는 것은 소염제 개발에서 가장 일반적인 목표이다. 그러나, 염증반응 과정과 관련해서 발생하는 부기와 프로스타글란딘이 유발하는 통증을 가라앉히도록 작용하는 일반적인 비스테로이드성 소염제 (NSAID)는, 염증반응 과정과는 상관없는, 프로스타글란딘이 작용하는 기타 과정에도 영향을 미친다. 따라서, 가장 잘 알려진 NSAID를 다량 사용하는 행위는, 치료가능성이 매우 낮은, 생명이 위험한 수준의 고통을 포함하여 심각한 부작용을 일으킬 수 있다. NSAID의 대안으로 코르티코스테로이드를 사용할 수도 있으나, 코르티코스테로이드는 오히려 더욱 중대한 부작용을 유발할 가능성이 있으며, 특히 치료기간이 길어지면 그 가능성도 높아진다.

[0003] NSAID는 인간아라키돈산/프로스타글란딘 통로에서 효소 시클로옥시게나아제 (COX) 를 포함하는 효소를 억제함으로써 프로스타글란딘의 생성을 방지한다. 시클로옥시게나아제 (COX-2) 의 발현은 염증, 통증, 악성종양 등의 병리학적 상태에서 특히 유발되기 쉬우며, 위와 같은 병상의 생성 및 유지에 관련된다. 이에 따라, 셀레콕시브 (celecoxib), 로페콕시브 (rofecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 파레콕시브 (parecoxib), 에토리콕시브 (etoricoxib) 등, 콕시브 (coxib)라 불리는 일련의 약제가 개발되었다.

[0004] 화합물 A는 특허문헌 1에 개시되어 있으며, 시클로옥시게나아제-1보다 시클로옥시게나아제-2를 선택적으로 저해한다. 화합물 A는 기존 약제에서 가장 널리 쓰이는 이부프로펜보다도 강력한 진통효과를 가진다. 아울러, 전 임상시험을 통해, 화합물 A는 종래의 COX-2 억제제 및 NSAID의 현안사항이라 할 수 있는 신장장애의 위험성이 낮다는 사실이 밝혀졌다.

[0005] 콕시브계 약제는 시클로옥시게나아제-2 매개성 질환, 예를 들어 염증, 통증, 악성종양, 열병, 골관절염, 류마티스관절염, 편두통, 퇴행성신경질환, 심혈관계 질환, 골다공증, 천식, 낭창과 건선, 월경근관증, 조산, 녹내장, 통풍, 강직성 척추염, 점액낭염, 열상(熱傷), 염좌, 좌상 등의 치료에 유용하다.

[0006] 일반적으로, 콕시브계 약제의 유효성분은 술폰아미드기를 가진다. 한편, 화합물 A는 독특한 화학구조로, 술폰아미드기도 알킬술폰닐기도 아닌, 카르복시산기를 가지고 있다. 본 명세서에서는, 술폰아미드기 또는 알킬술폰닐기를 가지지 않고 대신 카르복시산기를 가지는 콕시브계 약제 또는 콕시브계 화합물을 3세대 콕시브계 약제 또는 3세대 콕시브계 화합물로 통칭한다. 화합물 A는 화학구조 내에 카르복시산기를 가지고 있으므로, 낮은 pH에서의 용해도는 중성 조건 또는 염기성 조건에서의 용해도보다 떨어진다. 따라서, 위장체류시간에 따라, 용해도 문제는 화합물 침전에 이은 흡수 부족을 유발할 수 있으며, 결과적으로 혈중농도와 생체이용율의 저하를 초래하게 된다. 이러한 이상반응 (adverse event)은, 본 명세서가 정의하는 3세대 콕시브계 약제 또는 3세대 콕시브계 화합물에서 흔히 발견할 수 있는 것이다.

[0007] 실제로도, 본 명세서의 화합물 A를 표준처방정제로 투여했을 경우, 투여 직후의 초기혈중농도는 용액 (OPC, Oral Powder Constitution: 유효성분을 단순히 용해시킨 용액)으로 투여했을 때보다 상대적으로 낮다는 임상결과가 있다.

[0008] 이러한 배경 하에, 안정성 및/또는 용해성을 개선한 시클로옥시게나아제-2 억제제의 약제학적 조성물을 제조하

는 방법이 연구되어 왔다. 즉, 특허문헌 2는 "적어도 1종의 COX-2 억제제 또는 NSAID 또는 COX/LOX 억제제 또는 그 호변이형 (互變異形), 또는 그 유사물질, 이성체, 결정다형상, 용매화물, 프로드러그, 또는 이들의 염을 유효성분으로서 0.1 % w/v 내지 80 % w/v의 분량으로, 아울러 글리콜류 혼합물을 포함하는 용매계는 1 % v/v 내지 80 % v/v의 분량으로 포함하고, 나아가 필요에 따라 약학적으로 허용 가능한 기타 의약품첨가제를 포함하는 신규 주입형 약제학적 조성물", 또한, "상기 조성물이 적어도 1종의 알칼리화제를 0.2 % v/v 내지 60 % v/v의 분량으로 추가적으로 포함하고 있는 청구항 1에 기재된 조성물"을 개시하고 있다. 그러나, 해당 약제학적 조성물은 주입제이므로, 상기의 문제를 해결할 수 있는 효과적 수단, 즉 경구제제의 개발이 필수적이다. 또한, 상기의 문제를 해결할 수 있는 기타 기술도 요구되고 있다.

[0009] 3세대 콕시브계 약제의 염기도를 유지하는 방법으로, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 규산마그네슘, 알루미늄산마그네슘 등의 염기를 부형제로서 첨가하는 방법을 시도하였으나, 상기의 염기성 알칼리토류금속염 (basic alkaline-earth metal salt)을 화합물 A에 첨가했음에도, 바람직한 결과는 전혀 얻지 못하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) {특허문헌 1} 일본특허 제 4577534호
 (특허문헌 0002) {특허문헌 2} 일본공개특허 제 (PCT 번역문) 2008-542260호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 화합물 A의 염, 그 결정형, 및 상기 염을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것으로, 해당 약제학적 조성물은 우수한 제형 특성을 가지는 한편 상술한 단점을 모두 해결하고 있다. 한편, 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 염과 그 약제학적 조성물의 제조방법 및 그 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상술한 정황을 고려하여, 우수한 제형 특성 즉 고 수용성, 높은 결정성, 우수한 열안정성, 낮은 흡습성 등의 특성을 가진 화합물 A의 염 및/또는 공결정을 식별하는 것을 목표로 철저하고 주의 깊게 연구한 결과, 본 발명의 발명자는 뜻하지 않게도, 메글루민염 (meglumine salt)과 칼륨염 (potassium salt)을 발견하는 데 성공하였다. 본 발명은 또한, 그 결정형, 상기 염과 그 약제학적 조성물의 제조방법 및 그 용도를 제공한다.

[0013] 화합물 A에 각종 염기를 부형제로서 첨가했으나, 결국 바람직한 결과는 전혀 얻지 못하였다. 염기로는, 배경기술에서 언급한 바와 같이, 수산화나트륨, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 규산마그네슘, 알루미늄산마그네슘 등을 꼽을 수 있다. 암모니아, L-아르기닌 (L-arginine), 벤자틴 (benzathine), 베타인 (betaine), 수산화칼슘, 수산화몰린, 디에틸아민, 니코틴아미드, L-타르타르산 등은 염 생성 또는 제형에 적합하지 않았다.

[0014] 본 발명에 있어, 화합물 A의 염 2종, 즉 메글루민염 및 칼륨염은 선택된 염의 결정화, 제조가능성 관련 연구 (습도, 가변온도 하에서의 안정성 및 슬러리 시험) 또는 생체이용율 관련 연구 (용해도 및 용출속도)의 관점에서 보았을 때, 여타 염보다 제형에 훨씬 적합하다.

메글루민염

[0016] 메글루민염은 에탄올 및 이소프로판올 하에서의 결정화 실험을 통해 쉽게 얻을 수 있다. 용매를 첨가하면 그 즉시 고체가 침전한다. 가변온도 및 습도 XRPD 실험 및 슬러리 실험 등의 안정성 시험을 전부 실시한 결과, 메글루민염은 물리적 화학적으로 모두 안정적이며, 키랄순도는 사실상 변함없이 유지된다. 따라서, 제조상의 관점에서 볼 때, 메글루민염은 매우 적합한 후보이며, 실험대상 염 중에서 가장 우수한 성질을 보인 셈이다.

[0017] 용해도/용출속도의 관점에서 보았을 때, 화합물 A의 메글루민염은 화합물 A의 유리산에 비하여 용해도가 높고 용출속도가 빠르다. 따라서, 용해도/용출속도의 측면에서, 메글루민염은 화합물 A의 약제학적 조성물의 유효 약제 성분으로서 적합하다. 메글루민염을 사용함으로써, 화합물 A의 생체이용율이 개선된다. 본 발명은 예기치 못한 발견에 기반하고 있다. 나아가, 도 10에 제시된 개의 약동학 실험에서 메글루민염을 투여한 경우, 화합물 A

의 유리카르복시산을 투여한 경우에 비하여, 효과가 더욱 빠르게 발생하고 효력이 더욱 오래 지속하는 것을 관측할 수 있다.

- [0018] **칼륨염**
- [0019] 화합물 A의 칼륨염은 수용성 용매혼합물에서 얻을 수 있었다. 화합물 A의 칼륨염을 얻기는 어렵지 않으나, 칼륨염의 안정적인 단결정형을 얻기란 쉽지 않다. 결정화 과정에서 용매혼합물의 수분함유량이 결정 형성에 민감한 영향을 끼치기 때문이다. 따라서, 수분함유량 조절은 안정적인 단결정형을 얻는 데 가장 중요한 요소이며, 과도한 수분은 공비(共沸) 조건에서 톨루엔, 아세트산에틸, 에탄올 등의 적절한 용매를 사용하여 제거해야 한다. 수분함유량은 유리산에 대하여 1 몰당량 내지 1.5 몰당량, 바람직하게는 1 몰당량 내지 1.2 몰당량, 더욱 바람직하게는 1 몰당량 내지 1.1 몰당량이며, 가장 바람직하게는 1 몰당량 내지 1.05 몰당량이다. 수분함유량이 유리산에 대하여 1.5 몰당량을 초과하면, 목적하는 단결정형은 결코 얻을 수 없다. 칼륨염은 고체안정성 실험에서 화학적 및 거울상이성질적으로 매우 안정적임을 보여주었다.
- [0020] 칼륨염의 용해도는 중성 내지 염기성의 환경에서 120 mg/mL 이상이다. 용출속도의 경우, 칼륨염은 중성매질에서 15 분 이내에 완전히 용해되었으며, 특히 물에서는 5 분 이내에 용해되었으나, 반면 화합물 A의 유리산의 용출속도는 매우 한정적이었다. 본 발명은 상기의 예기치 못한 발견에 기반하고 있다. 나아가, 도 10에 제시된 개의 약동학 실험에서 칼륨염을 투여한 경우, 유리카르복시산과 메글루민염을 함께 투여한 경우에 비하여, 효과가 더욱 빠르게 발생하고 효력이 더욱 오래 지속하는 것을 관측할 수 있다.
- [0021] 본 발명은, 보다 구체적으로, 다음과 같은 사항을 개시한다.
- [0022] [1] (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산의 염으로, 메글루민염 및 칼륨염으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 염.
- [0023] [2] [1]에 기재된, 상기 칼륨염은 수화물인 염.
- [0024] [3] [1]에 기재된, 상기 칼륨염은 일수화물인 염.
- [0025] [4] Cu-K α 선을 조사하여 얻은 분말X선회절패턴(PXRD)이 2- θ 4.6, 8.9, 10.1, 13.8, 16.0, 16.7, 17.3, 18.0, 19.5, 22.4 및 23.2 (°)의 주요 피크를 포함하고, 각 피크는 ± 0.2 (°)의 오차범위를 갖는, [1]에 따른 메글루민염의 결정형.
- [0026] [5] Cu-K α 선을 조사하여 얻은 분말X선회절패턴(PXRD)이 2- θ 3.8, 11.4, 12.7, 14.7, 15.8, 16.5, 17.4, 18.9, 19.5 및 21.8 (°)의 주요 피크를 포함하고, 각 피크는 ± 0.2 (°)의 오차범위를 갖는, [1] 내지 [3] 중 어느 하나의 항에 따른 칼륨염의 결정형.
- [0027] [6] [1] 내지 [5] 중 어느 한 항에 따른 염의 양과 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0028] [7] [1] 내지 [5] 중 어느 한 항에 따른 염의 양과 약제학적으로 허용가능한 담체를 조합시키는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0029] [8] [7]에 기재된, [1] 내지 [5] 중 어느 한 항에 따른 염과 적어도 하나의 담체를 조합시키고, 상기 조합물을 연마, 제분, 사분, 혼합, 건조 또는 과립(造粒)화하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0030] [9] [7] 또는 [8]에 기재된, 상기 방법이 상기 약제학적 조성물을 압착하여 고형 투약 제형을 제조하는 것을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0031] [10] [1] 및 [3] 내지 [5] 중 어느 한 항에 따른 칼륨염의 제조 방법으로, 상기 방법은 유리 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산에 대해 결정화용 용매혼합물중 수분 함유량이 1.5 몰당량 미만인 것을 포함하는, 제조방법.
- [0032] [11] [10]에 기재된, 상기 수분함유량은 a) 1 내지 1.5, b) 1 내지 1.2, c) 1 내지 1.1 및 d) 1 내지 1.05 로 이루어진 군에서 선택된 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0033] [12] 시클로옥시게나아제-2 매개성 질환 환자를 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에 있어서, [6]에 기재된 약제학적 조성물의 용도.
- [0034] [13] [12]에 기재된, 상기 질환은, 염증, 통증, 악성종양, 열병, 골관절염, 류마티스관절염, 편두통, 퇴행성신경질환, 심혈관계 질환, 골다공증, 천식, 낭창과 건선, 월경곤란증, 조산, 녹내장, 통풍, 강직성 척추염, 점액

낭염, 열상(熱傷), 염좌, 좌상으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 질환인, 약제학적 조성물의 용도.

발명의 효과

[0035] 본 발명은 화합물 A의 염, 그 결정다형성, 상기 염과 상기 염의 약제학적 조성물의 제조방법 및 그 용도를 제공한다. 본 발명의 화합물 A의 염 및/또는 공결정은 고수용성, 높은 결정성, 우수한 열 안정성, 낮은 흡습성 등의 우수한 제형 특성을 지니고 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산 메글루민염의 NMR스펙트럼을 나타낸다.
 도 2는 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산 메글루민염의 XRPD패턴을 나타낸다.
 도 3은 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산 메글루민염의 FTIR스펙트럼을 나타낸다.
 도 4는 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산 칼륨염의 NMR스펙트럼을 나타낸다.
 도 5는 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산 칼륨염의 XRPD패턴을 나타낸다.
 도 6은 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산 칼륨염의 FTIR스펙트럼을 나타낸다.
 도 7은 염의 용해도를 나타낸다.
 도 8은 pH 6.8의 완충액에서 측정된, 고체의 농도 대 시간의 비율을 나타낸다.
 도 9는 물에서 측정된, 고체의 농도 대 시간의 비율을 나타낸다.
 도 10은 수컷 비글견에게 API (유리산), 칼륨염 및 메글루민염의 캡슐제형을 경구복용시킨 후의 평균혈장농도의 경시적 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 화합물 A는 이미 알려진 방법으로 제조할 수 있다.
 [0038] 일례로, 화합물 A는 특허문헌 1 인 일본특허 제4577534호에 기재되어 있다.
 [0039] 본 발명에 따른 순환계 질환 치료용 약제학적 조성물에 포함되어 있는 본 발명의 염의 함유량은 특별히 한정되어 있지 않다. 그러나 투여량은 순환계 질환과 관련된 증상을 치료, 개선 또는 감소시키는 데 충분한 양이어야 한다. 본 발명에 따른 순환계 질환 치료용 약제학적 조성물의 투약량은, 사용방법, 연령, 성별 및 환자의 상태에 따라 좌우된다. 예를 들어, 본 발명의 염은 약 1 mg 내지 1000 mg 범위 내에서 투약제형에 함유되어도 좋다. 바람직하게는, 약 5 mg 내지 500 mg의 본 발명의 염을 투약제형에 함유시킨다.
 [0040] (약제학적 조성물의 제조방법)
 [0041] 본 발명의 약제학적 조성물은 습식조립(造粒), 건조조립 또는 직접압착 등과 같은 기존 수단으로 제조할 수 있다.
 [0042] 본 발명의 약제학적 조성물의 제조방법은 메글루민 또는 수산화칼륨을, 유효 약제성분인 화합물 A와 조합하는 방법을 포함한다.
 [0043] 직접압착방법에 있어, 약제학적 조성물의 제조방법은, 본 발명의 염과 적어도 1 종의 담체를 조합하는 것을 포함하며, 상기 담체는, 본 발명의 염과 직접적으로 혼합된다. 필요에 따라, 1 종 이상의 기타 부형제가 상기 약제학적 조성물에 첨가되며, 그 결과물은 정제, 알약, 과립제 등의 고형약제학적 조성물로 압착된다. 바람직하게는, 고형약제학적 조성물은 정제에 해당한다.

- [0044] 직접압착방법과 비슷하게, 습식조립방법은 제형 대상인 상기 약제학적 조성물에 적정량의 물을 첨가한 후 반죽하는 것을 포함하며, 상기 약제학적 조성물은 그 후 적절한 여타 방법을 거치게 된다. 과립상 약제학적 조성물은 적절한 조건 하에서 건조되며, 입자 크기를 조정된 후 압착성형을 거쳐 정제가 된다.
- [0045] 역시 직접압착방법과 비슷하게, 건조조립방법은 제형 대상인 상기 약제학적 조성물을 적절한 압착기로 압착하여 판형 (板形)으로 만들고, 결과물로 얻은 판을 분쇄기에서 부순 후, 이어서 입자 크기를 조정하고, 정제로 압착성형하는 압착 성형방법을 포함한다.
- [0046] 본 명세서에서 쓰이는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 규산마그네슘, 알루미늄 산마그네슘, 암모니아, L-아르기닌, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 수산화콜린, 디에틸아민, 수산화칼륨, 메글루민, 니코틴아미드, L-타르타르산 등의 물질은 시판되고 있다.
- [0047] 본 발명의 염은 단독으로 사용하거나, 화합물 A의 1 종 혹은 2 종 이상의 염과 조합하여 사용할 수 있다. 메글루민 또는 수산화칼륨은 액체, 고체 또는 현탁액의 형태로 첨가된다.
- [0048] 본 발명의 경구성 약제학적 조성물에는, 본 발명의 염이 통상 약 1 % (w/w) 내지 60 % (w/w)의 범위로 함유되어 있다.
- [0049] 본 발명의 약제학적 조성물은 어떠한 형태로도 복용 가능하나, 고형조성물이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물을 성형 (예: 조립 및 가압)을 통해 고형조성물로 압착하는 것이 좋다. 적절한 고형 투약 제형으로는, 정제, 알약, 과립, 캡슐, 분말, 봉지포장 등을 들 수 있다. 개중에서는 특히 정제가 바람직하다.
- [0050] 상기 약제학적 조성물이 고형 투약 제형일 경우, 투약 제형은 본 발명의 염을 결합하고, 이어서 혼합물을 성형하는 방식으로 제조할 수 있다. 결합방법은 혼합, 반죽, 집결, 사분, 교반 등 의약품 분야에서 일반적으로 채용되는 방법을 사용하여 실시한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체를 본 발명의 염과 직접 혼합해도 좋고 (분말상태로 첨가), 용매를 혼합물에 첨가하고 종래 방식대로 반죽, 조립 및 건조를 해도 좋다. 또는, 담체를 적절한 용매에 용해시킨 후, 해당 용액을 유효성분과 균일하게 혼합하고, 이어서 종래 방식대로 반죽, 조립 및 건조를 실시할 수도 있다 (액체상태로 첨가). 액체상태로 첨가할 경우, 용매는 유효성분에 불필요한 영향을 미치는 물질이어서는 안되며, 물, 디메틸포름아미드, 아세톤, 에탄올, 프로필알코올, 이소프로필 알코올, 부틸알코올, 염화메틸렌, 트리클로로에탄 등을 용매로 채택할 수 있다. 혼합 후, 재료에 종래의 가압 하에서의 성형방법을 실시하여 유효성분을 함유하는 정제를 제조한다. 가압 하에서의 성형은 재료가 가압 하에서 원하는 형태로 압착되는 것을 말하며, 일반적으로 정제화를 가리킨다.
- [0051] 본 발명의 고형약제학적 조성물 (예: 고형정제)의 조제에 채택되는 다종다양한 담체를 적합한 단계에서 첨가하는 것도 가능하다. 예를 들어, 충전제, 희석제, 붕괴제, 활택제, 부형제, 결합제, 윤활제, 착색제, 향미제, 향기개선제, 습윤제 등을 들 수 있다.
- [0052] 적합한 충전제 및 희석제로는, 분말 셀룰로오스, 미결정성 셀룰로오스 (예: 아비셀Avicel (등록상표)), 초미립 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스염, 기타 치환/미치환 셀룰로오스 등의 셀룰로오스 파생물질; 전분; 알파전분; 락토오스; 활석; 밀랍; 당류; 마니톨 및 소르비톨 등의 당알코올; 아크릴레이트 중합체 및 공중합체; 텍스트레이트 (dextrates); 텍스트린; 텍스트로오스; 말토텍스트린; 펙틴; 젤라틴; 탄산칼슘, 인산칼슘 이염기성이수화물 (dibasic calcium phosphate dehydrate), 삼염기성인산칼슘 (tribasic calcium phosphate), 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 염화나트륨, 그 외 제약공업에서 쓰이는 기타 희석제 등의 무기희석제 등을 들 수 있다.
- [0053] 적합한 붕괴제로는, 크로스카르멜로오스 나트륨 (예: Ac Di Sol (등록상표)), 프리멜로오스Primellose (등록상표)), 크로스포비돈 (crospovidone) (예: 콜리돈Kollidon (등록상표), 폴리플라스돈Polyplasdone (등록상표)), 미결정성 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨 (polacrillin potassium), 분말 셀룰로오스, 알파전분, 전분글리콜산나트륨 (예: 엑스플로타브Explotab (등록상표)), 프리멜젤Primoljel (등록상표)), 전분 등을 들 수 있다.
- [0054] 활택제는 압착에 앞서 고형조성물의 유동성을 향상하고, 특히 압착 및 캡슐 충전 중에 투여량의 정확도를 높이기 위해 첨가하는 물질이다. 활택제로서 기능을 하는 부형제는, 콜로이드상 이산화규소, 삼규산마그네슘, 분말 셀룰로오스, 활석 등을 들 수 있다.
- [0055] 제형에 첨가될 수 있는 적합한 부형제로는, 미결정성 셀룰로오스 (예: 아비셀Avicel PH101, PH101 (아사히화학

주식회사 제조)), 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 옥수수전분, 소맥전분, 락토오스, 수크로오스, 포도당, 황산칼슘, 인산칼슘, 염화나트륨 등을 들 수 있다. 아울러, 상기 부형제는 방부제, 계면활성제, 향산화제, 그 외 제약공업에서 일반적으로 쓰이는 기타 부형제 등을 가리킨다.

[0056] 제형에 첨가될 수 있는 적합한 결합제로는, 물, 에탄올, 프로판올, 단미시럽, 포도당 용액, 전분용액, 젤라틴 용액, 아라비아고무, 젤라틴, 알긴산나트륨, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 셸락 (shellac), 폴리비닐피롤리돈, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스 (이하 "HPC"로도 통칭), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 들 수 있다. 아울러, 상기 결합제는, 습식조립 및 건조조립, 직접압착정제화 방법에서 쓰이는 기타 결합제도 포함한다.

[0057] 제형에 첨가될 수 있는 적합한 윤활제로는, 스테아린산 마그네슘, 활석, 합성 규산알루미늄, 라우릴황산나트륨, 붕산, 산화마그네슘, 파라핀 등을 들 수 있다. 그 외에도, 착색제, 향미제, 향기개선제, 습윤제 등을 첨가하는 것이 가능하다.

[0058] 덧붙이자면, 유효약제성분보다 상대적으로 비중이 작은 결정화합물을 사용할 경우, 해당 화합물을 HPC나 물과 같은 결합제를 함유하는 고농도 액체에 미리 분산시키는 것이 좋다. 나아가, 본 발명의 고형약제학적 조성물은 코팅정으로도 조제할 수 있다.

[0059] 코팅은 이미 알려진 방법으로 실시할 수 있다. 코팅제로서는 종래의 코팅제(예: 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등)를 사용할 수 있고, 코팅보조제로는, 이를테면, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리소르베이트 (예: 트윈 80[Tween 80] 등), 산화티타늄, 적색산화철 등의 안료를 사용한다.

[0060] 동물 (예: 인간, 개, 토끼, 쥐)의 시클로옥시게나아제-2 매개성 질환 치료에 본 발명의 약제학적 조성물을 사용하는 경우, 정제 등으로 경구투여가 가능하다. 투약량의 범위는 유효약제성분을 단위로 하여 1일당 0.0075 mgA/kg 내지 15 mgA/kg이며, 바람직하게는 1일당 0.07 mgA/kg 내지 7.2 mgA/kg이다 (mgA는 유리산을 기준으로 하는 유효약제성분의 mg 중량을 가리킨다). 투약량은 질환이나 상태에 따라 증감할 수 있다.

[0061] 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물 또는 기타 약제가 효과적으로 작용하는 질환 또는 상태의 치료, 예방, 조절, 개선, 위험감소 등에 있어, 약제를 조합해서 쓰는 것이 단독으로 쓰는 것보다 안전하거나 더욱 효과적일 경우, 1 종 이상의 기타 약제와 조합하여 사용할 수 있다. 상기 기타 약제는 통상적으로 쓰이는 경로 또는 투약량으로, 본 발명의 화합물과 동시에 혹은 연이어서 투여하는 것이 가능하다.

[0062] 본 발명의 화합물이 1 종 이상의 기타 약제와 동시에 쓰일 경우, 상기 기타 약제와 본 발명의 화합물을 함유하는 단위용량 제형의 약제학적 조성물을 상정할 수 있다. 그러나, 조합치료는 본 발명의 화합물과 1 종 이상의 기타 약제를 서로 겹치는 스케줄에 따로 투여해야 하는 치료과정을 포함할 수도 있다. 1 종 이상의 기타 유효성분과 조합하여 사용할 경우, 본 발명의 화합물과 기타 유효성분은 단독으로 쓰일 때보다 적은 투여량을 써야 할 것으로 여겨진다.

[0063] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은, 본 발명의 화합물에 더하여, 1 종 이상의 기타 유효성분을 함유하는 상기 약제들을 포함하게 된다. 상기 조합은 본 발명의 화합물과 기타 유효성분 1 종의 조합을 포함할 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물과 기타 유효성분 2 종 이상의 조합도 포함한다.

[0064] 이와 같이, 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물이 효과적으로 작용하는 질환 또는 상태의 예방, 치료, 조절, 개선, 위험감소 등에 쓰이는 기타 약제와 조합하여 사용할 수 있다. 상기 기타 약제는 통상적으로 쓰이는 경로 또는 투약량으로, 본 발명의 화합물과 동시에 혹은 연이어서 투여하는 것이 가능하다. 본 발명의 화합물이 1종 이상의 기타 약제와 동시에 쓰일 경우, 본 발명의 화합물에 더하여 상기 기타 약제를 함유하는 약제학적 조성물을 상정할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은, 본 발명의 화합물은 물론, 1 종 이상의 기타 유효성분을 함유하는 상기 약제들을 포함하게 된다.

[0065] 본 발명의 화합물과 제2 유효성분의 중량비는, 각 성분의 유효량에 의존하며, 그에 따라 변하게 된다. 일반적으로, 각각의 유효량만큼 성분을 사용한다. 따라서, 한 예로 본 발명의 화합물이 여타 물질과 조합했을 경우, 본 발명의 화합물과 여타 물질의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000의 범위가 되며, 상기 범위에는 약 200:1 내지 약 1:200가 포함된다. 본 발명의 화합물과 기타 유효성분의 조합 역시 통상적으로 상술한 범위 내에 분포하지만, 그때마다 각 유효성분의 유효량을 사용해야 한다. 본 발명의 화합물과 기타 활성물질의 조합을 별도로, 혹은 동시에 투여할 수 있다. 아울러, 한 성분의 투여는 다른 물질의 투여보다 선행할 수도 있고, 병렬할

수도 있으며, 혹은 뒤이를 수도 있다.

- [0066] 상기에서 정의된 이들의 염형태 또는 결정형은, 다음에서 선택되는 1 종 이상의 물질과 조합하여, 동시에, 연이어서, 혹은 별도로 투여하는 것이 가능하다.
- [0067] - 모르핀, 헤로인, 히드로모르폰 (hydromorphone), 옥시모르폰 (oxymorphone), 레보르파놀 (levorphanol), 레발로르판 (levallorphan), 메타돈 (methadone), 메페리딘 (meperidine), 펜타닐 (fentanyl), 코카인, 코데인 (codeine), 디히드로코데인 (dihydrocodeine), 옥시코돈 (oxycodone), 히드로코돈 (hydrocodone), 프로폭시펜 (propoxyphene), 날메펜 (nalmeferine), 날로르핀 (nalorphine), 날록손 (naloxone), 날트렉손 (naltrexone), 부프레노르핀 (buprenorphine), 부토르파놀 (butorphanol), 날부핀 (nalbuphine), 펜타조신 (pentazocine) 등의 아편유사진통제,
- [0068] - 아스피린, 디클로페낙 (diclofenac), 디플루니살 (diflunisal), 에토돌락 (etodolac), 펜부펜 (fenbufen), 페노프로펜 (fenoprofen), 플루페니살 (flufenisal), 플루로비프로펜 (flurbiprofen), 이부프로펜 (ibuprofen), 인도메타신 (indomethacin), 케토프로펜 (ketoprofen), 케톨락 (ketorolac), 메클로페남산 (meclofenamic acid), 메페남산 (mefenamic acid), 멜록시캄 (meloxicam), 나부메톤 (nabumetone), 나프록센 (naproxen), 니메술리드 (nimesulide), 니트로플루로비프로펜 (nitroflurbiprofen), 올살라진 (olsalazine), 옥사프로진 (oxaprozin), 페닐부타존 (phenylbutazone), 피록시캄 (piroxicam), 숄파살라진 (sulfasalazine), 숄린닥 (sulindac), 톨메틴 (tolmetin), 조메피락 (zomepirac) 등의 비스테로이드성 소염제 (NSAID),
- [0069] - 아모바르비탈 (amobarbital), 아프로바르비탈 (aprobarbital), 부타바르비탈 (butabarbital), 부탈비탈 (butabital), 메포바르비탈 (mephobarbital), 메타르비탈 (metharbital), 메토헥시탈 (methohexital), 펜토바르비탈 (pentobarbital), 페노바르비탈 (phenobarbital), 세코바르비탈 (secobarbital), 탈부탈 (talbutal), 티아밀랄 (thiamylal), 티오펜탈 (thiopental) 등의 바르비투르산염계 진정제,
- [0070] - 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide), 클로라제프산 (clorazepate), 디아제팜 (diazepam), 플루라제팜 (flurazepam), 로라제팜 (lorazepam), 옥사제팜 (oxazepam), 테마제팜 (temazepam), 트리아졸람 (triazolam) 등, 진정작용이 있는 벤조디아제핀 (benzodiazepine),
- [0071] - 디펜히드라민 (diphenhydramine), 피릴라민 (pyrilamine), 프로메타진 (promethazine), 클로르페니라민 (chlorpheniramine), 클로르시클리진 (chlorcyclizine) 등, 진정작용이 있는 H1 길항제,
- [0072] - 글루테티미드 (glutethimide), 메프로바메이트 (meprobamate), 메타칼론 (methaqualone), 디클로랄페나존 (dichloralphenazone) 등의 진정제,
- [0073] - 바클로펜 (baclofen), 카리소프로돌 (carisoprodol), 클로르족사존 (chlorzoxazone), 시클로벤자프린 (cyclobenzaprine), 메토카르바몰 (methocarbamol), 오르페나드린 (orphrenadrine) 등의 근이완제,
- [0074] - 텍스트로메토르판 ((+)-3-히드록시-N-메틸모피난) 또는 그 대사산물인 텍스트로판((+)-3-히드록시-N-메틸모피난), 케타민 (ketamine), 메만틴 (memantine), 피롤로퀴놀린 퀴닌, 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카르복시산, 부디핀 (budipine), EN-3231 (모르피렉스 MorphiDex (등록상표), 모르핀과 텍스트로메토르판의 조합체형), 토피라메이트 (topiramate), 네라멕산 (neramexane), 및 이펜프로딜 (ifenprodil), 트라소프로딜 (traxoprodil), (-)-(R)-6-{2-[4-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-1-피페리디닐]-1-히드록시에틸}-3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논 등의 NR2B 길항제를 포함하는 페르진포텔 (perzinfotel), 등의 NMDA 수용체 길항제,
- [0075] - 독사조신 (doxazosin), 탐술로신 (tamsulosin), 클로니딘 (clonidine), 구안파신 (guanfacine), 텍스메데토미딘 (dexmedetomidine), 모다피닐 (modafinil), 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄-술폰아미도-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀-2-일)-5-(2-피리딜)퀴나졸린 등의 알파아드레날린차단제,
- [0076] - 데시프라민 (desipramine), 이미프라민 (imipramine), 아미트리프틸린 (amitriptyline), 노르트리프틸린 (nortriptyline) 등의 삼환항우울제,
- [0077] - 카르바마제핀 (carbamazepine), 라모트리진 (lamotrigine), 토피라메이트 (topiramate), 발프로에이트 (valproate) 등의 항경련제,
- [0078] - (aR,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라히드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노[2,1-g][1,7]-나프티리딘-6,13-디온 (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-몰포리닐]-메틸]-1,2-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (MK-869), 아프레피탄

트 (aprepitant), 라네피탄트 (lanepitant), 다피탄트 (dapitant), 3-[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘(2S,3S) 등의 타키키닌 (NK) 길항제, 특히 NK-3 길항제, NK-2 길항제, 또는 NK-1 길항제,

- [0079] - 옥시부티닌 (oxybutynin), 톨테로딘 (tolterodine), 프로피베린 (propiverine), 염화트로스피움 (trospium chloride), 다리페나신 (darifenacin), 솔리페나신 (solifenacin), 테미베린 (temiverine), 이프라트로피움 (ipratropium) 등의 무스카린길항제,
- [0080] - 셀레콕시브 (celecoxib), 로페콕시브 (rofecoxib), 파레콕시브 (parecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 데라콕시브 (deracoxib), 에토리콕시브 (etoricoxib), 루미라콕시브 (lumiracoxib) 등의 COX-2 선택적억제제,
- [0081] - 파라세타몰 (paracetamol) 등의 콜타르계진통제 (coal-tar analgesic),
- [0082] - 드로페리돌 (droperidol), 클로르프로마진 (chlorpromazine), 할로페리돌 (haloperidol), 페페나진 (perphenazine), 티오리다진 (thioridazine), 메소리다진 (mesoridazine), 트리플루오페라진 (trifluoperazine), 플루페나진 (fluphenazine), 클로자핀 (clozapine), 올란자핀 (olanzapine), 리스페리돈 (risperidone), 지프라시돈 (ziprasidone), 퀘티아핀 (quetiapine), 세르틴돌 (sertindole), 아리피프라졸 (aripiprazole), 소네프프라졸 (sonepiprazole), 블로난세린 (blonanserin), 일로페리돈 (iloperidone), 페로스피론 (perospirone), 라클로프리드 (raclopride), 조테핀 (zotepine), 비페프루녹스 (bifeprunox), 아세나핀 (asenapine), 루라시돈 (lurasidone), 아마술프리드 (amisulpride), 발라페리돈 (balaperidone), 팔린도르 (palindore), 에플리반세린 (eplivanserin), 오사네탄트 (osanetant), 리모나반 (rimonabant), 메클린탄트 (meclizertant), 미락시온 (Miraxion) (등록상표), 사리조탄 (sarizotan) 등의 신경이완제,
- [0083] - 바닐로이드 수용체 작용제 (예: 레시니페라톡신resiniferatoxin) 또는 바닐로이드 수용체 길항제 (예: 카프사제핀capsazepine),
- [0084] - 일과성수용체전위양이온통로 서브타입 (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1) 작용제 또는 길항제,
- [0085] - 프로프라놀롤 (propranolol) 등의 베타아드레날린차단제,
- [0086] - 맥실레틴 (mexiletine) 등의 국부마취제,
- [0087] - 덱사메타손 (dexamethasone) 등의 코르티코스테로이드,
- [0088] - 엘레트립탄 (eletriptan), 수마트립탄 (sumatriptan), 나라트립탄 (naratriptan), 졸미트립탄 (zolmitriptan), 리자트립탄 (rizatriptan) 등의 5-HT 수용체 작용제 또는 길항제, 특히 5-HT_{1B/1D} 작용제,
- [0089] - R(+)- α -(2,3-디메톡시-페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐에틸)]-4-피페리딘메탄올 (MDL-100907) 등의 5-HT_{2A}수용체 길항제,
- [0090] - 이스프로니클린 (ispronidine) (TC-1734), (E)-N-메틸-4-(3-피리디닐)-3-부텐-1-아민 (RJR-2403), (R)-5-(2-아제티디닐메톡시)-2-클로로피리딘 (ABT-594), 니코틴 등의 콜린작용성 (니코틴성) 진통제,
- [0091] - 트라마돌Tramadol (등록상표),
- [0092] - 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (실데나필sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (IC-351 또는 타달라필tadalafil), 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-술포닐)페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 (바르테나필vardenafil), 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-N-(피리미딘-2-일메틸)피리미딘-5-카르복사미드, 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠술포아미드 등의 PDEV 억제제,
- [0093] - 가바펜틴 (gabapentin), 프레가발린 (pregabalin), 3-메틸가바펜틴 (3-methylgabapentin), (3-(아미노메틸)-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)아세트산, (3S,5R)-3-(아미노메틸)-5-메틸헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프롤린,

[1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-((1-(아미노메틸)시클로헥실)메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-((1H-테트라졸-5-일)메틸)시클로헵틸]메틸아민, (3S,4S)-(1-(아미노메틸)-3,4-디메틸시클로헵틸)아세트산, (3S,5R)-3-(아미노메틸)-5-메틸옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸노난산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸옥탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸헵탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸옥탄산 등의 알파-2-델타 리간드,

- [0094] - 카나비노이드,
- [0095] - 메타보트로픽 글루타메이트 서브타입 1 수용체 (mGluR1) 길항제,
- [0096] - 서트랄린 (sertraline), 서트랄린 대사산물 데메틸서트랄린 (demethylsertraline), 플루옥세틴 (fluoxetine), 노르플루옥세틴 (norfluoxetine) (플루옥세틴의 데스메틸 대사산물), 플루복사민 (fluvoxamine), 파록세틴 (paroxetine), 시탈로프람 (citalopram), 시탈로프람 대사산물 데스메틸시탈로프람 (desmethylcitalopram), 에스시탈로프람 (escitalopram), d,l-펜플루라민 (d,l-fenfluramine), 페목세틴 (femoxetine), 이폭세틴 (ifoxetine), 시아노도티에핀 (cyanodothiepin), 리톡세틴 (litoxetine), 다폭세틴 (dapoxetine), 네파조돈 (nefazodone), 세리클라민 (cericlamine), 트라조돈 (trazodone) 등의 세로토닌재흡수 억제제,
- [0097] - 마프로틸린 (maprotiline), 로페프라민 (lofepramine), 미르타자핀 (mirtazapine), 옥사프로틸린 (oxaprotiline), 페졸라민 (fezolamine), 토목세틴 (tomoxetine), 미안세린 (mianserin), 부프로피온 (bupropion), 부프로피온 대사산물 히드록시부프로피온 (hydroxybupropion), 노미펜신 (nomifensine), 빌록사진 (viloxazine) (비발란 Vivalan (등록상표)) 등의 노르아드레날린 (노르에피네프린) 재흡수억제제, 특히 레복세틴 (reboxetine), 개중에서도 (S,S)-레복세틴 등의 선택적 노르아드레날린재흡수억제제,
- [0098] - 벤라팍신 (venlafaxine), 벤라팍신 대사산물 0-데스메틸벤라팍신(0-desmethylvenlafaxine), 클로미프라민 (clomipramine), 클로미프라민 대사산물 데스메틸클로미프라민 (desmethylclomipramine), 둘록세틴 (duloxetine), 밀나시프란 (milnacipran), 이미프라민 (imipramine) 등의 이중 세로토닌-노르아드레날린 재흡수억제제,
- [0099] - S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)-아미노]에틸]-4,4-디옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S,5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-이미노에틸)아미노]-5-헵탄산, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸일)-부틸]티오]-5-클로로-3-피리딘카르보닐]트릴, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸일)부틸]티오]-4-클로로벤조닐]트릴, (2S,4R)-2-아미노-4-[[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]티오]-5-티아졸부탄올, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸일)부틸]티오]-6-(트리플루오로메틸)-3 피리딘카르보닐]트릴, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸일)부틸]티오]-5-클로로벤조닐]트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜-2-카르복사미드, 구아니디노에틸디술퍼드 등의 유도형일산화질소합성효소 (iNOS) 억제제,
- [0100] - 도네페질 (donepezil) 등의 아세틸콜린에스테라아제 억제제,
- [0101] - N-[(2-[4-(2-에틸-4,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)페닐]에틸)아미노)-카르보닐]-4-메틸벤젠술폰아미드, 4-[(1S)-1-([5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일]카르보닐)아미노]에틸]벤조산 등의 프로스타글란딘 E2 서브타입 4(EP4) 길항제,
- [0102] - 1-(3-비페닐-4-일메틸-4-히드록시-크로만-7-일)-시클로헵탄카르복시산 (CP-105696), 5-[2-(2-카르복시에틸)-3-[6-(4-메톡시페닐)-5E-헥세닐]옥시페녹시]-발레르산 (ONO-4057), DPC-11870 등의 류코트리엔 B4 길항제,
- [0103] - 질레우톤 (zileuton), 6-[(3-플루오로-5-[4-메톡시-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-4-일])페녹시-메틸]-1-메틸-2-퀴놀론 (ZD-2138), 2,3,5-트리메틸-6-(3-피리딜메틸)-1,4-벤조퀴논 (CV-6504) 등의 5-리폭시게나아제 억제제,
- [0104] - 리도카인 (lidocaine) 등의 나트륨통로차단제,
- [0105] - 지코노티드 (ziconotide), 조니사미드 (zonisamide), 미베프라딜 (mibefradil) 등의 칼슘통로차단제,
- [0106] - 온단세트론 (ondansetron) 등의 5-HT3 길항제,
- [0107] - 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 5-플루오로우라실 (5-fluorouracil), 류코보린 (leucovorin), 파클리탁셀

(paclitaxel) 등의 화학요법제,

- [0108] - 칼시토닌 유전자관련 펩티드 (CGRP) 길항제,
- [0109] - 브래디키닌 (BK1 및 BK2) 길항제,
- [0110] - 전위개구형 나트륨의존성통로차단제 (voltage gated sodium dependent channel blocker) ($Na_{v1.3}$, $Na_{v1.7}$, $Na_{v1.8}$),
- [0111] - 전위의존성 칼슘통로차단제 (voltage dependent calcium channel blocker) (N-type, T-type),
- [0112] - P2X (이온통로형 ATP 수용체) 길항제,
- [0113] - 산감수성이온통로 (ASIC1a, ASIC3) 길항제,
- [0114] - 안지오텐신 AT2 길항제,
- [0115] - 케모카인 CCR2B 수용체 길항제,
- [0116] - 카텝신 (B, S, K) 억제제,
- [0117] - 시그마1 수용체 작용제 또는 길항제,
- [0118] 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0119] 상기의 조합은, 치료에서 상승활성을 포함하는 여타 현저한 효과를 가져다준다.
- [0120] 대기온도 및 대기압에서 적절히 혼합하는 것으로 얻을 수 있는 본 발명의 약제학적 조성물은, 경구투여, 비경구 투여, 직장투여에 주로 채택되고, 정제, 캡슐, 경구용 물약, 분말, 과립, 점적제, 재구성분말, 주사용/주입용 용액 또는 현탁액 또는 좌약 등의 형태로 제조될 수 있다. 일반적으로는 경구투여용 조성물로 제조된다. 경구투여용 정제 및 캡슐은 단위 용량 제형으로, 결합제 (예: 알파와 옥수수전분[*pregelatinised maize starch*], 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 충전제 (예: 락토오스, 미결정성 셀룰로오스 또는 인산수소칼슘), 정제화윤활제 (예: 스테아린산마그네슘, 활석 또는 실리카), 붕괴제 (예: 감자전분 또는 전분글리콜산 나트륨[*sodium starch glycolate*]), 적합한 습윤제 (예: 라우릴황산나트륨) 등의 기존 부형제를 함유하고 있어도 좋다. 정제는 통상적인 약무(藥務)에서 잘 알려져 있는 방법을 따라 코팅할 수 있다.
- [0121] 경구용 물약은 수용성 또는 유성(油性)의 현탁액, 용액, 유액, 시럽 또는 엘릭서제여도 좋고, 복용하기 전에 물 또는 기타 적합한 매체로 재구성할 수 있는 건조제표이어도 좋다. 상기 물약은 현탁화제 (예: 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 경화식용지방), 유화제 (예: 레시틴lecithin 또는 아카시아), 무수성매체 (아몬드 오일, 유성에스테르, 에틸알코올 또는 분류[*分溜*]식물유 등의 식용유를 포함), 방부제 (예: 메틸-p-히드록시벤조에이트, 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산) 등의 기존 첨가제를 함유해도 좋고, 원한다면, 종래의 향미제, 착색제, 완충염, 감미료 등을 필요에 따라 첨가할 수도 있다. 유효성분 또는 해당 성분의 약학적으로 허용되는 염이 서서히 방출되도록 경구용 물약을 적절히 제조하는 것도 가능하다.
- [0122] 비경구투여의 경우, 본 발명의 화합물 A의 염 또는 그 결정형과 멸균매체를 이용하여 액체단위용량제형을 제조할 수 있다. 주사용 제제는 본 발명의 화합물 A의 염 또는 그 결정형과 멸균매체를 이용하고, 필요에 따라 방부제를 첨가하여, 앰플 또는 다회용약병과 같은 단위용량제형으로 제조해도 좋다. 조성물은 유성 또는 수성 매체에서 현탁액, 용액 또는 유액의 형태를 띠게 되며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제 등의 처방제(formulatory agent)를 포함할 수 있다. 한편, 유효성분은 복용하기 전에 적합한 매체, 예를 들어 무발열인자(無pyrogen) 멸균수 등으로 재구성할 수 있는 분말형태여도 좋다. 본 화합물은, 매체와 사용 농도에 따라, 매체에서 현탁화시킬 수도, 용해시킬 수도 있다. 용액을 제조할 때, 적합한 약병 또는 앰플에 충전하고 봉하기에 앞서, 본 화합물을 주사용으로 용해하고 여과살균할 수 있다. 효과를 더욱 낼 수 있도록 국부마취제, 방부제 및 완충제 등의 면역보조제(adjuvant)를 매체에 용해시킨다. 안정성을 향상하기 위해 조성물을 약병에 충전한 후에 냉동시키고, 물을 진공 하에서 제거한다. 비경구성 현탁액은 거의 동일한 방식으로 제조되나, 단 화합물을 매체에 용해시키는 대신 현탁시키며, 아울러 여과로 살균시키지 않는다. 화합물은 멸균매체에 현탁하기에 앞서, 산화에틸렌에 노출시킴으로써 살균한다. 효과를 극대화할 수 있도록, 계면활성제 또는 습윤제를 조성물에 첨가하여 화합물이 균일하게 분포하도록 한다.
- [0123] 로션은 수성 또는 유성기제를 사용하여 조제할 수 있으며, 일반적으로 1 종 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 추가로 함유한다. 점적제는 1 종 이상의 분산제, 안정화제, 가용화제 또는 현

탁화제를 추가로 함유하는 수성 또는 비수성기제를 사용하여 조제할 수 있다. 이들은 방부제를 함유해도 좋다.

- [0124] 본 발명의 화합물 A의 염, 또는 그 결정형은, 이를테면 코코아버터 또는 기타 글리세리드와 같은 종래의 좌약기제를 함유하는, 좌약 또는 정류관장제 등의 직장투여용 조성물로도 조제할 수 있다.
- [0125] 본 발명의 화합물 A의 염, 또는 그 결정형은, 지효성제제 (depot preparation)로도 조제할 수 있다. 이러한 장기간작용제제는 이식 (피하 또는 근육내), 혹은 근육주사로 투여하는 것이 가능하다. 따라서, 예를 들자면 본 발명의 화합물 A의 염 또는 그 결정형을 적합한 고분자재료 또는 소수성재료를 이용하거나 (한 예로, 적절한 오일을 사용하여 유화제로 조제할 수 있다) 이온교환수지를 이용함으로써, 난용성 유도체 (예: 난용성 염)로서 조제할 수 있다.
- [0126] 경비투여용으로, 본 발명의 화합물 A의 염, 또는 그 결정형을, 적합한 계량장치 또는 단위량계측장치를 사용하여 투여할 수 있는 용액, 또는 적절한 주입장치를 이용하여 투여할 수 있는, 적절한 투여용 담체와 혼합된 분말 혼합물로 조제할 수 있다. 본 발명의 화합물 A의 염 또는 그 결정형을, 경구투여, 구강투여, 비경구투여, 국소투여 (점안투여와 경비투여 포함), 지효성투여 (depot administration) 또는 직장투여용으로 조제하거나 (입 또는 코로의) 흡입으로 투여하기에 적당한 형태로 조제해도 좋다. 아울러, 본 발명의 화합물 A의 염 또는 그 결정형을, 연고, 크림, 젤, 로션, 질좌약, 에어로졸, 점적제 (예: 점안약, 점이약 또는 점비약) 등의 형태로, 국소투여용으로서 조제할 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들어, 수성기제 또는 유성기제를 사용하고 적합한 증점제 및/또는 젤화제 (gelling agent)를 첨가하여 조제하는 것이 가능하다. 안구투여용 연고는 멸균한 기기를 사용하여 멸균방식으로 제조할 수 있다.
- [0127] 약제학적 조성물의 투약제형이 캡슐일 경우, 캡슐은 본 발명의 약제학적 조성물을 미압착 또는 압착 과립 또는 분말혼합물 등의 형태로 함유할 수 있다. 캡슐에는 딱딱한 껍질 혹은 부드러운 껍질 중 한쪽을 씌운다. 껍질은 보통 젤라틴으로 만들어지며, 필요에 따라 글루세린과 소르비톨 등의 가소화제, 유백제, 착색제 등을 함유한다.
- [0128] 본 발명에서의, 시클로옥시게나아제-2 매개성 질환 치료를 위한 약제학적 조성물 투여방법은 딱히 한정되어 있지 않으며, 환자의 연령, 성별, 증상에 따라 다양한 방식으로 투여할 수 있다. 약제학적 조성물의 적절한 투여경로는 일반적으로 경구, 구강, 직장이나, 그 외의 경로도 좋다. 각 경우에 가장 적합한 투여방법은 치료 중인 질환의 성질과 중증 정도에 따라 달라지긴 하나, 본 발명에 있어 가장 바람직한 투여경로는 경구이다. 투약량은 편의상 단위용량제형으로 나타내며, 제약분야에서 일반적으로 알려진 방법으로 제조할 수 있다.
- [0129] 지금까지 바람직한 실시형태를 참조하여 본 발명을 해설하였으나, 명세서의 내용을 고려하면, 그 외의 실시형태도 당업자에게는 자명할 것이다. 다음의 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 단, 실시예는 단순한 사례이며, 본 발명을 한정하지는 않는다. 본 발명의 취지를 벗어나지 않는 한, 재료와 방법에 대한 다양한 수정 및 변경의 실시가 허용된다는 것 또한 당업자에게는 자명한 사실이다.
- [0130] {실시예}
- [0131] 참조예 및 실시예를 참고로 하여, 다음에서 본 발명을 좀 더 자세히 설명한다. 참조예 및 실시예는 통상적인 사례에 불과하며, 한정적인 사례로 해석되지 않는다.
- [0132] 화합물 A는 기존에 알려진 방법을 사용하여 제조할 수 있다 (예: 특허문헌 1, 일본특허 제 4577534호).
- [0133] **정의와 약어**
- [0134] 용매 및 반대이온(counterion) 약어:
- [0135] AcN: 아세토니트릴
- [0136] EtOH: 에탄올
- [0137] EtOAc: 아세트산에틸
- [0138] IPA: 이소프로판올
- [0139] MeOH: 메탄올
- [0140] 2-MeTHF: 2-메틸테트라히드로푸란
- [0141] MTBE: 메틸 tert-부틸에테르
- [0142] TFA: 트리-플루오로아세트산

- [0143] 기타 약어 (알파벳 순):
- [0144] API: 유효약제성분, 즉 (S)-6-클로로-7-(1,1-디메틸에틸)-2-트리플루오로메틸-2H-1-벤조피란-3-카르복시산
- [0145] DSC: 시차주사열량측정
- [0146] FTIR: 푸리에변환 적외분광분석
- [0147] HPLC: 고속액체크로마토그래피
- [0148] LCMS: 액체크로마토그래프질량분석
- [0149] MS: 질량분석
- [0150] RH: 상대습도
- [0151] XRPD: 분말X선회절
- [0152] **분석**
- [0153] 1. 분말X선회절
- [0154] XRPD 패턴은 크리스탈릭스 T2 (Crystallics T2) 대용량처리 XRPD셋업을 이용하여 취득하였다. 하이스타 먼검출기 (Hi-Star area detector)를 장착한 브루커 (Bruker) 사의 GADDS 회절계 위에 플레이트를 올려놓았다. 장면간거리 (long d-spacing)에는 베헨산은 (Silver Behenate)을, 단면간거리 (short d-spacing)에는 강옥 (Corundum)을 사용하여 XRPD플랫폼을 조정했다.
- [0155] 실온에서 단색Cu-K α 선을 이용하여 1.5° 내지 41.5° 사이의 2 θ 영역에서 데이터를 수집하였다. 해당 영역은 XRPD패턴에서 가장 특징적인 부분이다. 프레임을 각각 90초씩 노출시켜, 두 개의 2 θ 영역 (제1프레임은 1.5° ≤ 2 θ 21.5° . 제2프레임은 19.5° ≤ 2 θ 41.5°) 으로부터 각 웰 (well)의 회절패턴을 수집하였다. 해당 XRPD 패턴에는 배경감산이나 곡선평활화 (curve smoothing)를 적용하지 않았다. XRPD 분석 중에 사용한 담체는 X선에 대해서 투명하고 배경에는 거의 영향을 미치지 않았다.
- [0156] 2. 고해상도 분말X선회절
- [0157] 고해상도 분말X선회절패턴을 LynxEye 고체검출기를 장착한 브래그-브렌타노 기하학 (Bragg-Brentano geometry) 적용형 D8 어드밴스 시스템 (D8 Advance system)에서 수집하였다. 데이터 수집에 쓰인 방사선은 게르마늄 크리스탈로 단색화한 Cu-K α 1선 ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) 이었다. 추가처리 없이 0.016° 2 θ 범위 내에서 수집하는 단계를 포함하여, 4° 내지 41.5° 2 θ 영역에서 패턴을 수집하였다. 모든 패턴은 실온, 약 295K에서 취득한 것이다. 직경 0.3 mm의 붕소유리모세관에 물질을 재치하였다.
- [0158] 가변습도 및 가변온도 하에서의 실험에 ANSYCO HT 챔버를 사용하였다. 챔버 내부에 장착된 고정샘플홀더에 물질을 재치하였다. 습도는 10 % 내지 80 % (노점)의 범위 내에서 국소적 및 가변적으로 적용되었다. 온도의 변이율은 10 °C/min였다.
- [0159] 3. 열분석
- [0160] 열유속 DSC822e 측정기 (메틀러-톨레도주식회사Mettler-Toledo GmbH 제조, 스위스)로 기록한 DSC 서모그램에서 용융성질을 취득하였다. 작은 인덱스각으로 DSC822e의 온도와 엔탈피를 조정하였다 (m.p. = 156.6 °C; $\Delta H_f = 28.45 \text{ J.g}^{-1}$). 샘플을 표준형 40 μl 들이 알루미늄 팬에 밀봉하고, 핀홀을 낸 후, DSC에서 10 °C min⁻¹의 가열 속도로 25 °C 에서 300 °C 까지 가열하였다. 유속 50 ml min⁻¹의 건조 N₂ 가스를 사용하여 측정 중의 DSC 기기를 정화했다.
- [0161] 4. DVS 분석
- [0162] Surface Measurement Systems (영국 런던)의 DVS-1 시스템을 사용해, 0.1 μg 의 정도(精度)로 소규모 샘플의 흡습등온선을 취득하였다. 상대습도는 25 °C의 일정온도에서 45 %RH 내지 95 %RH(수착), 95 %RH 내지 0 %RH(탈착), 0 %RH 내지 45 %RH(수착)의 사이클을 순환하였다. 각 단계 (상대습도 10 % 단계)에서의 대기시간은 60분이었다. DVS 실험의 마지막에 샘플을 XRPD로 측정하였다.
- [0163] 5. FTIR

- [0164] 서모피셔 사이언티픽 (ThermoFischer Scientific) 사의 FT-IR:Nicolet 6700으로 FTIR 스펙트럼을 기록하였다. 보고된 값은 반올림한 것이므로, 근사값임을 고려해야 한다.
- [0165] 6. NMR
- [0166] DMSO-d₆에서의 ¹H NMR 분광분석으로 화합물의 완전성 평가를 실시하였다. 별도의 지정이 없는 한, 내부표준인 테트라메틸실란 (TMS)에 대하여, 실온에서 표준펄스시퀀스를 이용하여 500 MHz 기기로 스펙트럼을 ppm 단위로 기록하였다. 통상의 약어에서, s는 1중항 (singlet), d는 2중항 (doublet), t는 3중항 (triplet), q는 4중항 (quartet), m은 다중항 (multiplet), br은 브로드 (broad)를 의미한다.
- [0167] 7. HPLC 분석법
- [0168] 다음의 조건에서 Agilent 1100 API-ES MSD VL-type을 장착한 Agilent 1200 시스템으로 화학적순도를 얻는다.
- [0169] 칼럼: Waters Sunfire C18 (100 x 4.6 mm; 3.5 μm),
- [0170] 용리제: 0.1% TFA/AcN = 35/65 - 5/95
- [0171] UV검출: 235 nm,
- [0172] MS검출: 양성
- [0173] 유속: 1 mL/min
- [0174] 칼럼온도: 40 °C.
- [0175] 다음의 조건에서 Agilent 1200 시스템으로 키랄순도를 얻는다.
- [0176] 칼럼: Chiralpak AD-RH (4.6 mm x 150 mm 5 μm),
- [0177] 용리제: EtOH/H₂O/에탄술폰산 = 80/20/0.1
- [0178] 검출: 235 nm,
- [0179] 유속: 0.5 mL/min
- [0180] 칼럼온도: 40 °C.
- [0181] {실시예 1}
- [0182] API (253 mg)와 메글루민 (166 mg)을 8 ml들이 약병에 채워넣었다. 그 후, 이소프로판올 (5 ml)을 첨가하였다. 혼합물은 탁하고, 몇 분 이내에 침전이 발생한다. 17 시간의 교반 후에 슬러리가 남았다. 이어서, 원심분리로 고체와 액체를 분리한다. 피펫으로 액체를 제거하고, 고체를 진공 하에서 24 시간 동안 건조한다. 고체에 물 500 μl를 첨가한다. 5 분 동안 혼합물을 흔들어준다. 원심분리로 고체를 용매와 분리하고, 피펫으로 물을 제거한 후, 24 시간 동안 진공 하에서 건조하여 메글루민염을 제조한다 (404 mg, 수율 96 %).
- [0183] NMR (도 1): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.64 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27-2.90 (m, 6H), 2.77-2.62 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).
- [0184] XRPD (도 2): 2-θ 4.6, 8.9, 10.1, 13.8, 16.0, 16.7, 17.3, 18.0, 19.5, 22.4 및 23.2 (°)에 주 피크가 존재한다. 각 피크는 ±0.2 (°)의 오차범위를 지닌다.
- [0185] FTIR (도 3): 534, 549, 638, 647, 678, 765, 782, 852, 881, 929, 1033, 1053, 1089, 1115, 1139, 1174, 1338, 1356, 1377, 1477, 1560, 1649, 및 2362 cm⁻¹. 각 피크는 ±0.2 cm⁻¹의 오차범위를 지닌다.
- [0186] m.p. (DSC 피크): 186 °C
- [0187] HPLC 분석의 결과, 화학적순도 및 키랄순도는 모두 = 99.9 %였다.
- [0188] DVS 분석의 결과, 최대수분흡수율은 95 %RH에서 2.0 %였다. DVS 측정 이후에도 샘플의 XRPD패턴은 변하지 않았다.

- [0189] 이소프로판올 대신 에탄올을 사용하여 메글루민염도 취득하였다.
- [0190] {실시에 2}
- [0191] 25 °C에서 160 °C까지 온도를 올리고 (가열) 다시 25 °C로 낮추는 (냉각) 조건에서 메글루민염을 대상으로 가변 온도XRPD (VT-XRPD) 측정을 실시하였다. 가열-냉각 사이클을 통틀어 메글루민염은 아무런 변화도 일으키지 않았다.
- [0192] {실시에 3}
- [0193] 60 %RH 내지 80 %RH (첫 번째 흡착), 80 %RH 내지 10 %RH (탈착), 10 %RH 내지 50 %RH (두 번째 흡착)의 조건 하에서 메글루민염을 대상으로 가변습도XRPD (VH-XRPD) 측정을 실시하였다. 흡착-탈착-흡착 사이클 내내 메글루민염은 아무런 변화도 일으키지 않았다.
- [0194] {실시에 4}
- [0195] 메글루민염을 대상으로 슬러리 시험을 실시하였다. 해당 물질 (15 mg 내지 30 mg)을 1.8 ml들이 약병에 채우고, 교반자와 용매 (에탄올, 아세트산에틸 및 n-헵탄)를 넣은 후, 슬러리를 25 °C에서 교반한다. 2 주일 후, 슬러리에 원심분리를 가하고 피펫으로 액체를 제거한다. 고체를 일부 추출하고 XRPD로 분석하여 "다습"고체로 정의했다. 이어서 나머지 고체를 실온에서 5 일간 200 mbar 하에서 건조하였다. 나머지 고체는 모두 XRPD에 의해 "건조"고체로 분석되었다.
- [0196] 메글루민염의 "다습"고체와 "건조"고체는, 2 주일 후에도 3 종의 용매에서 모두 물리적으로 안정적이었다.
- [0197] {실시에 5}
- [0198] API (753 mg)와 수산화칼륨 (161 mg)을 40 ml들이 약병에 채워넣었다. 물/이소프로판올 50/50 (V/V) 혼합물(5 ml)을 첨가하여 해당 물질을 용해시켰다. 용액을 대기온도에서 1 시간 동안 교반하고 진공 하에 재치하였다. 용매가 서서히 증발하였다. 고체를 XRPD로 분석했다. 이어서, 결과물인 고체를 물 200 µl로 적시고, 15 분간 교반한 후 대기조건에서 완전 진공 하에 재치하여 칼륨염을 제조하였다 (822 mg, 수율 92 %).
- [0199] NMR (도 4): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.89 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).
- [0200] XRPD (도 5). 2-θ 3.8, 11.4, 12.7, 14.7, 15.8, 16.5, 17.4, 18.9, 19.5 및 21.8 (°)에 주 피크가 존재한다. 각 피크는 ±0.2 (°)의 오차범위를 지닌다.
- [0201] FTIR (도 6): 480, 548, 581, 648, 669, 679, 708, 772, 848, 861, 882, 960, 1095, 1116, 1130, 1164, 1225, 1275, 1373, 1483, 1559, 1647, 2342, 및 2361 cm⁻¹. 각 피크는 ±2 cm⁻¹의 오차범위를 지닌다.
- [0202] DSC 피크: 117 °C
- [0203] HPLC 분석의 결과, 화학적순도와 키랄순도 모두 매우 높았다 (=99.9%).
- [0204] 칼피셔법(Karl-Fischer method)에 따라 취득한 칼륨염이 일수화물임을 확인하였다.
- [0205] {실시에 6}
- [0206] 고체안정성을 다음과 같이 평가하였다. 약 5 mg의 물질이 든 HPLC약병을 40 °C 온도와 75 % 상대습도에서 인공 기후실에 재치하였다. 샘플을 1 주째, 2 주째, 3 주째, 4 주째에 XRPD와 HPLC로 분석했다(순도와 키랄성). 매주 의 검사대상으로 별도의 약병을 준비하였다.
- [0207] 메글루민염은 상기 기간 중에 물리적, 화학적으로 안정적이었다. 메글루민염의 거울상체순도는 = 99.9 %를 유지하였다.
- [0208] 칼륨염의 화학적순도와 거울상체순도는 모두 매우 높았다 (= 99.9 %).
- [0209] {실시에 7}
- [0210] 유리산, 메글루민염, 칼륨염에 대하여 정량적용해도평가를 실시하였다. pH 6.8의 인산염완충액 (0.05 M)과 물에서 해당 측정을 실행했다.

- [0211] 표준형 1.8 ml들이 나사마개약병에 해당 물질, 각 용매(매개체), 자기교반자를 넣었다. 이어서 약병을 닫고 교반하는 동안 대기온도에서 24 시간 평형상태를 유지시켰다.
- [0212] 주사기로 액체 부분을 제거하고 여과하였다 (0.5미크론 필터). 분리된 모액을 교정곡선에 따라 선택한 2 종의 희석액으로 희석시켰다. 희석용액의 API 함유량을 HPLC 분석 (DAD)으로 판정하였다. 교정곡선은 물 50 %/ 아세트니트릴 50 %에 API를 넣어 별도로 제조한 2 종의 보존용액에서 취득하였다.
- [0213] 다음의 도 7은 용해도를 나타낸다. 본 발명의 염의 용해도는 유리산보다 훨씬 높다.
- [0214] {실시에 8}
- [0215] 유리산, 메글루민염, 칼륨염에 대하여 고유용출속도시험을 실시하였다. pH 6.8의 인산염완충액 (0.05 M)과 물에서 해당 측정을 실행했다.
- [0216] 고유용출속도 측정용의 정제에 쓰인 프레스는 mini-IDR 압착시스템 (pION/Heath Scientific사)이었다. 약 11 mg의 물질을 부동태화처리 (passivated)한 스테인리스스틸 다이의 원통형 구멍에서 압착하여 0.072 cm²의 노출 면적을 가진 균일하고 평평한 평면으로 만들었다. 인가된 압력은 3 분 내지 5 분 동안 약 50 bar였다. 샘플 다이를 기부에 자기교반자가 끼워져 있는 원통형의 테플론 회전디스크캐리어에 삽입했다. 용출속도 분석에 쓰일 수 있도록 평저 유리병 안에 다이/교반기 어셈블리를 재치하였다.
- [0217] 용매 (매개체) 20 ml에서 용출속도를 측정하였다. UV미터의 경로길이는 2 mm였다. 측정 중의 교반 속도는 100 rpm이었다. 20 °C에서 측정을 실시하였다.
- [0218] 도 8은, pH 6.8 완충액에서 측정된 모든 고체의 농도 대 시간비를 나타낸다.
- [0219] 유리산의 농도는 1 시간 후 27 µg/ml에 도달하였다. 농도는 측정시간구간 내에서 선형적으로 증가하였다.
- [0220] 메글루민염의 농도는 처음 45 분간 선형적으로 증가하였고, 약 250 µg/ml에서 플래토(정체기)에 도달했다. 플래토는 정제의 완전 용해에 기인한 것으로, 때문에 농도는 변화를 보이지 않게 되었다.
- [0221] 칼륨염의 농도는 15 분 이내에 370 µg/ml에 도달하였다(정제는 완전히 용해됨).
- [0222] 도 9는, 물에서 측정된 모든 고체의 농도 대 시간비를 나타낸다.
- [0223] 유리산의 용출속도는 매우 느려, 1 시간이 지난 후에도 농도는 약 1 µg/ml에 불과하였다.
- [0224] 메글루민염의 농도는 처음 9 분간 빠르게 증가하여 약 210 µg/ml에 도달하였고, 이후 용출속도는 감소하였다. 농도는 1 시간 25 분 여만에 최종적으로 250 µg/ml에 이르렀다. 그 후로는 농도 변화가 관측되지 않았다. 플래토는 정제의 완전 용해에 기인한 것으로, 때문에 농도는 변화를 보이지 않게 되었다.
- [0225] 칼륨염의 농도는 5 분 이내에 400 µg/ml에 도달하였다(정제는 완전히 용해됨).
- [0226] 메글루민염과 칼륨염의 고유용출속도는 유리산보다 훨씬 우수하였다. 특히, 칼륨염이 모든 경우에 가장 빨리 용해되었다.
- [0227] {실시에 9}
- [0228] API (2.0 g)와 메글루민 (1.17 g, 1.0 당량)을 교반자가 장착된 환저 플라스크에 충전하였다. MeOH (30 ml)를 충전하고 결과혼합물을 가열용 맨틀을 이용하여 50 °C 까지 가열하여, 상기 혼합물이 맑은 용액을 형성하도록 하였다. MTBE (30 ml)를 해당 용액에 주사기로 첨가하여, 농후슬러리를 형성하였다. 슬러리를 실온(약 20 °C)으로 냉각하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반 하였다. 슬러리를 여과하고, 제1여과물을 실온/진공 하에서 건조하여 메글루민염을 제조하였다 (2.443 g, 수율 77 %).
- [0229] ¹H-NMR (CD3OD): δ : 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.82 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.16-3.14 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).
- [0230] XRPD: 분말X선회절패턴은 실시예 1의 생성물과 동일하였다.
- [0231] m.p. (DSC피크): 187.1 °C
- [0232] HPLC 영역 % (화학적순도): = 99.9 %

- [0233] HPLC 영역 % (키랄순도): = 99.9 %
- [0234] {실시에 10}
- [0235] API (2.0 g)를 교반자가 장착된 환저 플라스크에 충전하였다. 2-MeTHF (20.0 ml)를 첨가하여 고체를 용해시켰다. 2.0 M 수산화칼륨을 MeOH (3.0 ml)에 넣은 용액을 2-MeTHF 용액에 첨가하고, 결과혼합물을 약 5 분간 교반하였다. 용액을 감압농축기(rotary evaporator)로 건조상태까지 증발시켰다. 이어서, MTBE (40 ml)를 첨가하여 건조물질을 용해시키고, 용액을 건조상태까지 다시 증발시켰다. MTBE 첨가와 증발건조를 세 번 반복하여 MeOH를 완전히 제거했다. 포말상잔류물을 환저 플라스크에 2-MeTHF(8 ml)를 넣어 용해시킨 후 용액을 가열맨틀을 사용해 50 °C 까지 가열하였다. 총 160 ml의 n-헥탄을 다음과 같은 방법으로 5번에 나누어 첨가했다.
- [0236] 1. n-헥탄 10 ml를 첫 번째로 첨가하였다. 이때, 칼륨염의 종정(seed crystal) 약 5 mg을 용액에 첨가한다. 종정은 용해되지 않고 남아 있었다. 용매 증발로 인해, 환저 플라스크의 측면에 종정이 맺히기 전에 침전이 시작하는 것을 관측할 수 있었다.
- [0237] 2. 추가로 n-헥탄 10 ml를 첨가한다. 침전이 급속도로 진행되어 농후슬러리가 생겼다.
- [0238] 3. n-헥탄을 세 번째로 첨가하여 (20 ml) 슬러리를 교반할 수 있게 하였다.
- [0239] 4. n-헥탄을 네 번째로 첨가하고 (80 ml) 20 °C/h의 속도로 냉각을 개시하여 실온까지 냉각하였다.
- [0240] 5. 슬러리의 온도가 대기온도에 도달하면, n-헥탄을 다섯 번째로 첨가하고 (40ml) 실온에서 하룻밤 동안 교반한다.
- [0241] 샘플을 슬러리에서 등분한 후, 여과하고 XRPD로 분석하였다. 샘플의 XRPD는 낮은 결정화도와 일부 무수화물 형태의 존재 가능성을 시사하였다. 칼륨염의 종정 (100.7 mg, 5 wt%; XRPD패턴은 실시에 5와 동일)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 다음날 샘플을 등분하고 XRPD로 분석하였다. XRPD는 결정화도가 여전히 개선되지 않았음을 보여주었다. 수화물 형성이 수화물 형성에 필요한 습기 부족으로 인해 억제되었다고 가정하였다. 그에 따라 물 80 µL (4.0 wt%)를 슬러리에 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 다음날 등분한 샘플의 XRPD는 기준샘플과 일치하였다. 반응물을 여과하고 진공 하에서 건조하여 흰색고체의 칼륨염 (2.322 g, 98.7 %)을 얻었다.
- [0242] NMR: ¹H-NMR 스펙트럼은 실시에 5의 생성물과 동일하였다.
- [0243] XRPD: 분말X선회절패턴은 실시에 5의 생성물과 동일하였다.
- [0244] m.p. (DSC피크): 291.3 °C
- [0245] HPLC 영역 % (화학적순도): = 99.9 %
- [0246] HPLC 영역 % (키랄순도): = 99.9 %
- [0247] {실시에 11}
- [0248] 실시에 10에 기재된 순서를 따라 염을 형성하였다. API (2.0 g)를 교반자가 장착된 환저 플라스크에 충전하였다. 2-MeTHF (20 ml)를 첨가하여 고체를 용해시켰다.
- [0249] 2.0 M 수산화칼륨을 MeOH (3.0 ml)에 넣은 용매를 첨가하고, 결과혼합물을 약 5분간 교반하였다. 용액을 감압농축기로 건조상태까지 증발시켰다. 이어서, MTBE(40 ml)를 첨가하여 건조물질을 용해시키고, 용액을 건조상태까지 다시 증발시켰다. MTBE 첨가와 증발건조를 세 번 반복하여 MeOH를 완전히 제거했다. 포말상잔류물을 환저 플라스크에 2-MeTHF (8 ml)를 넣어 용해시킨 후 용액을 가열맨틀을 사용해 50 °C까지 가열하였다. 총 160 ml의 n-헥탄을 다음과 같은 방법으로 5번에 나누어 첨가했다.
- [0250] 1. n-헥탄 5.0 ml를 첫 번째로 첨가하였다. 이때, 칼륨염의 종정을 용액에 투입하였다. 종정을 육안으로 확인이 가능할 정도로 용해하였다. 침전은 관측되지 않았다.
- [0251] 2. 5분 후, n-헥탄 5.0 ml를 추가로 첨가했다. 용액이 뿌옇게 흐려졌다.
- [0252] 3. 침전이 단계적으로 발생하기 시작하였다. 매 5 분마다 5.0 ml의 n-헥탄을, 총 40 ml가 될 때까지 첨가하였다.
- [0253] 4. n-헥탄 80 ml를 20 분에 걸쳐 20 ml씩 첨가하였다. 슬러리를 실온으로 냉각하였다.

- [0254] 5. 슬러리가 실온으로 냉각된 후 n-헵탄 40 ml를 첨가하고, 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다.
- [0255] 샘플을 등분한 후, 여과하고 XRPD로 분석하였다. 등분한 샘플의 XRPD는 기준샘플과 일치하였다. 반응물을 여과하고 진공 하에서 건조하여 흰색 고체의 칼륨염(2.198g, 97.4%)을 얻었다.
- [0256] NMR: ¹H-NMR 스펙트럼은 실시예 5의 생성물과 동일하였다.
- [0257] XRPD: 분말X선회절패턴은 실시예 5의 생성물과 동일하였다.
- [0258] m.p. (DSC피크): 291.4 °C
- [0259] HPLC 영역 % (화학적순도): = 99.9 %
- [0260] HPLC 영역 % (키랄순도): = 99.9 %
- [0261] {실시예 12}
- [0262] 비글건으로 체내 약동학 실험을 실시하였다.
- [0263] (방법)
- [0264] 비글건 수컷에게 5 mg/kg의 투약량으로 젤라틴 캡슐제형의 시험대상물질을 1회 경구투여하였다. 각 동물에게 투여할 젤라틴 캡슐 내의 시험대상물질의 실제 중량은, 투여 직전에 측정된 체중에 기반하여 계산하였다.
- [0265] 뒤이어, 투여 후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 216, 288, 360 시간이 경과한 시점에 각 동물의 외경정맥에서 혈액을 채취하였다. 헤파린-Na를 함유하는 튜브를 사용하여 채취한 혈액은 약 1 mL였다.
- [0266] 투여일 당일, 동물들에게는 혈액채취로부터 6 시간 후에 먹이를 주었다.
- [0267] 개의 혈장에서의 약물농도는 유효한 생화학분석 절차를 거쳐 판정하였다. PK 패러미터는 비구획분석(non-compartmental analysis)으로 결정하였다.
- [0268] (결과)
- [0269] 도 10은, 수컷 비글건에게 API (유리산), 칼륨염 및 메글루민염의 캡슐제형을 경구투여한 후의 평균혈장농도의 경시적 변화를 나타낸다. 혈장농도는 칼륨염과 메글루민염을 경구투여한 후, API에 비해 급속도로 증가하였다.
- [0270] 표 1에서 나타내듯이, C_{max}와 AUC_{0-24h}값은 칼륨염 및 메글루민염의 투여 후에, API에 비해 증가하였다.
- [0271] 개를 이용한 약동학 실험으로, 칼륨염 및 메글루민염의 독특한 특성을 밝혀내었다.

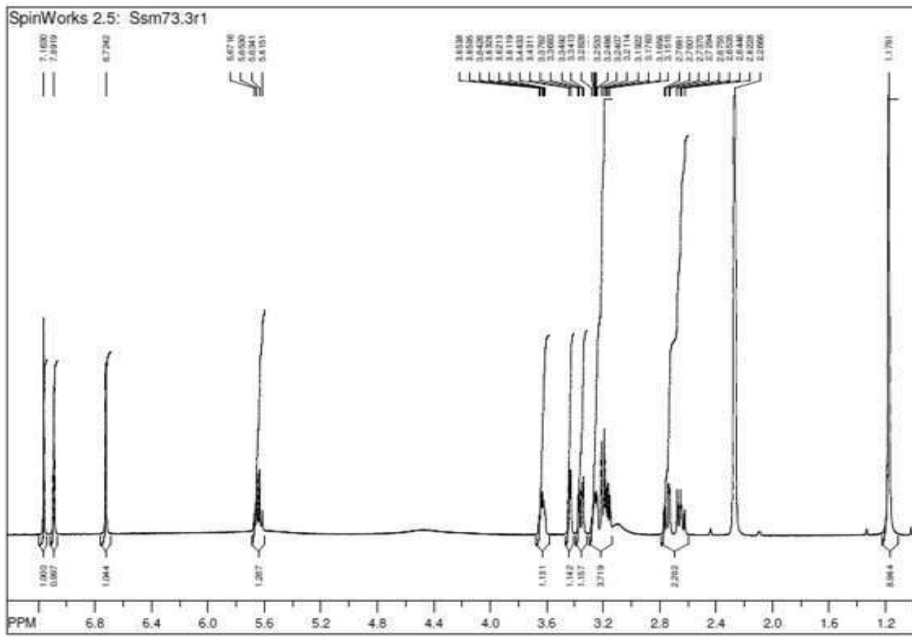
표 1

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·시간/mL)
유리산	19,700	287,000
칼륨염	28,200	436,000
메글루민염	28,200	381,000

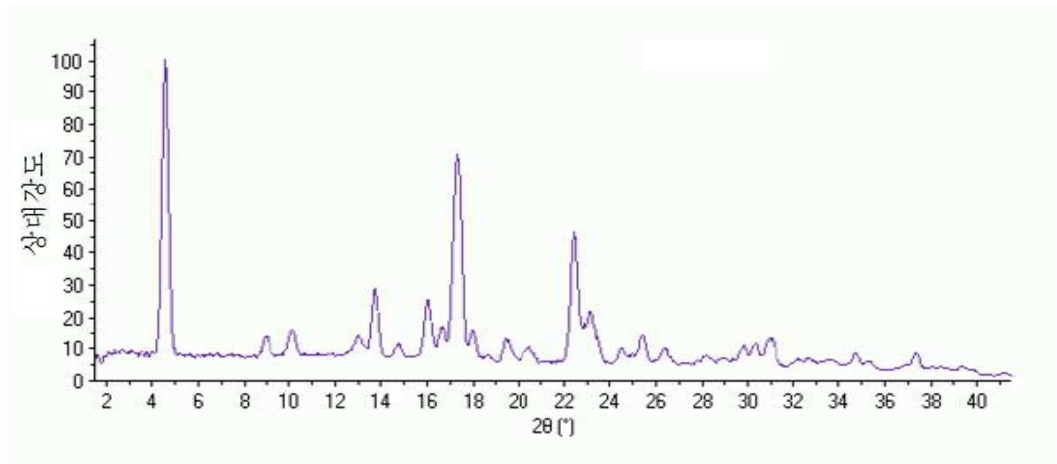
[0272]

도면

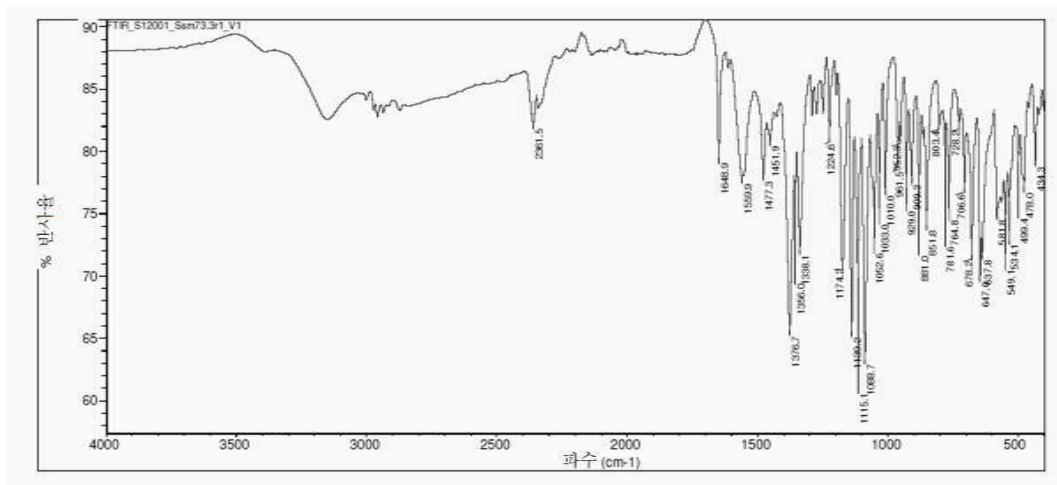
도면1



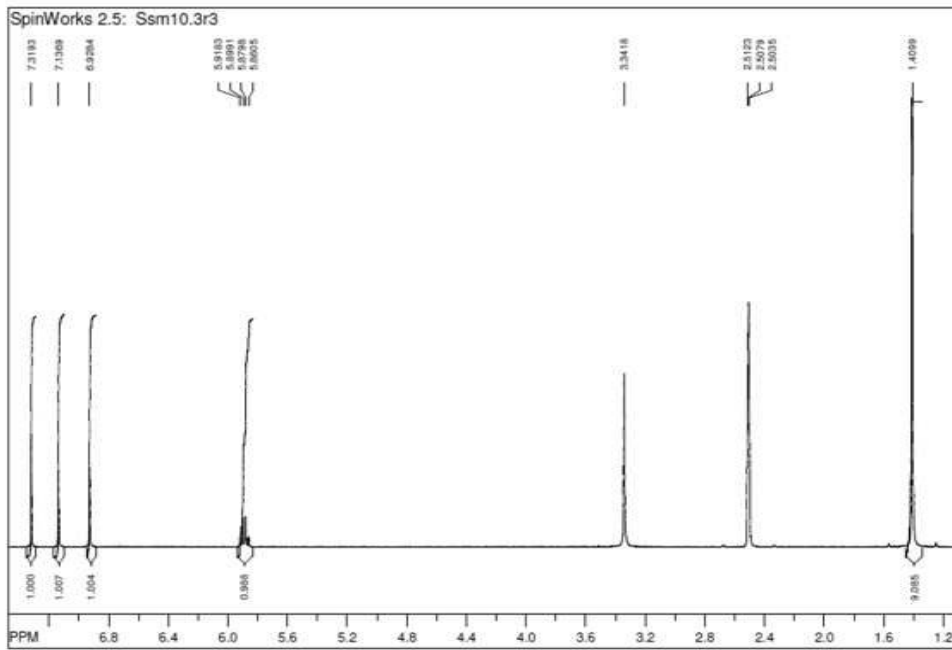
도면2



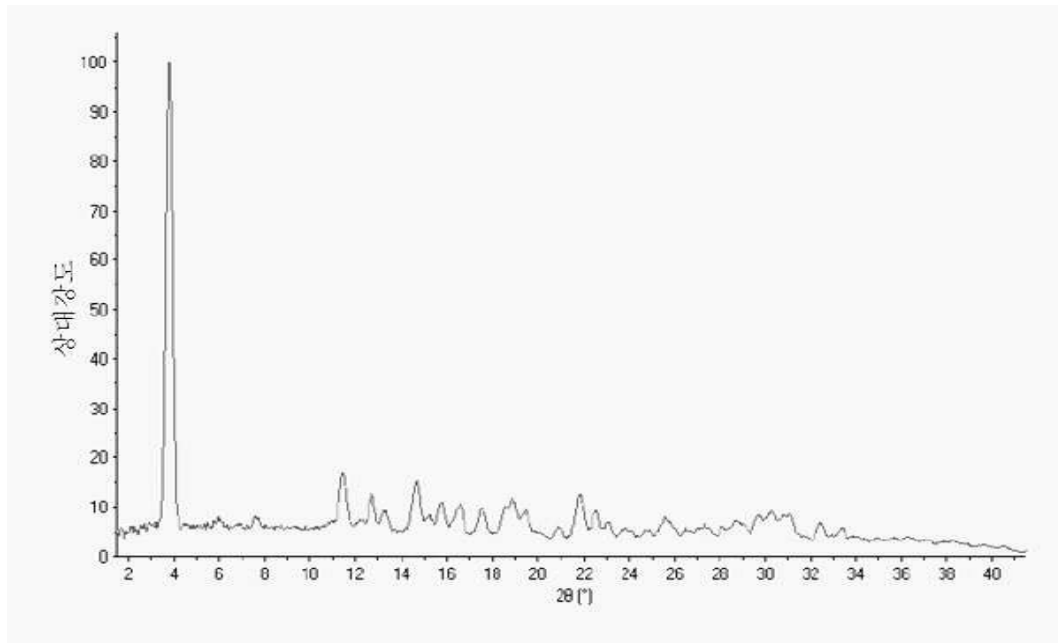
도면3



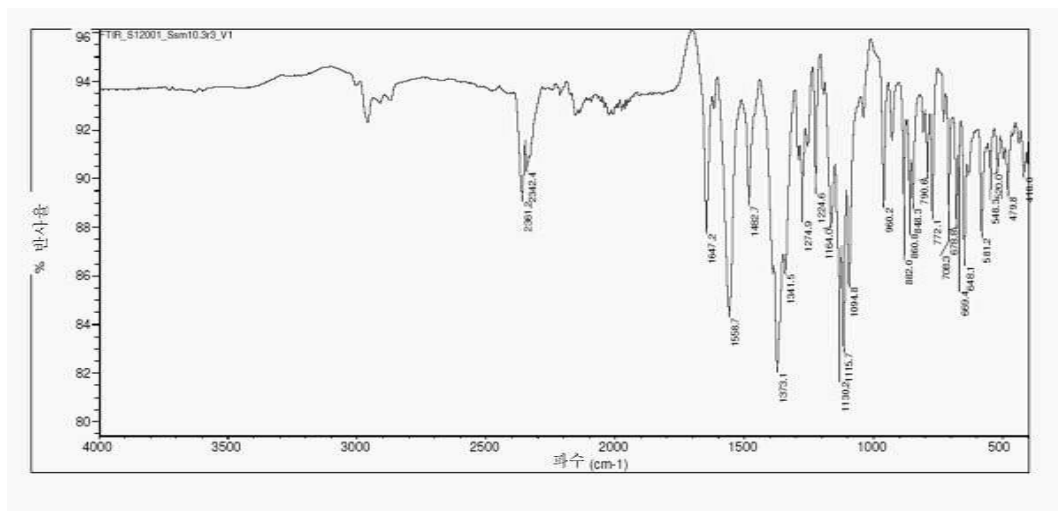
도면4



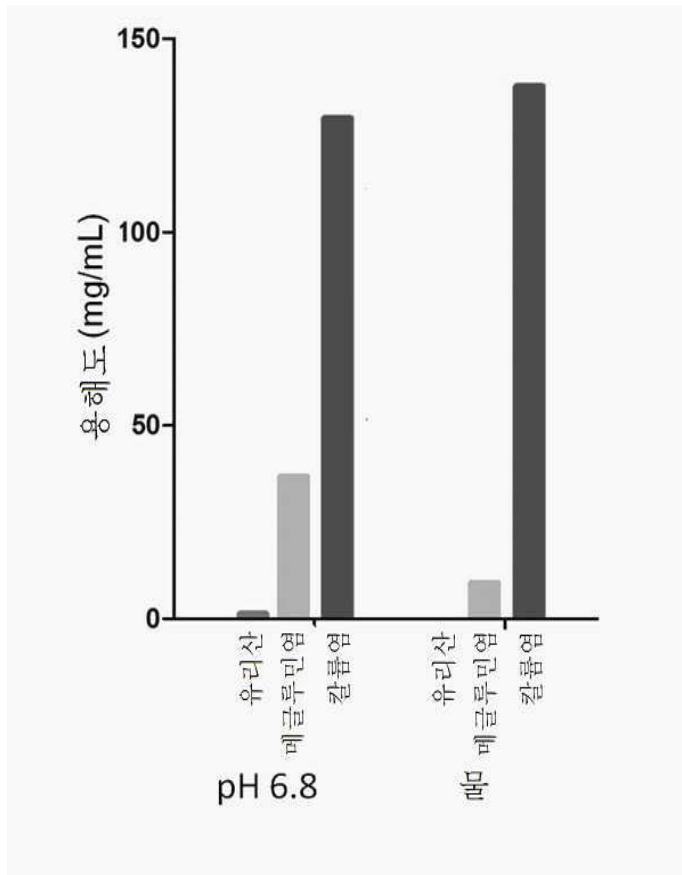
도면5



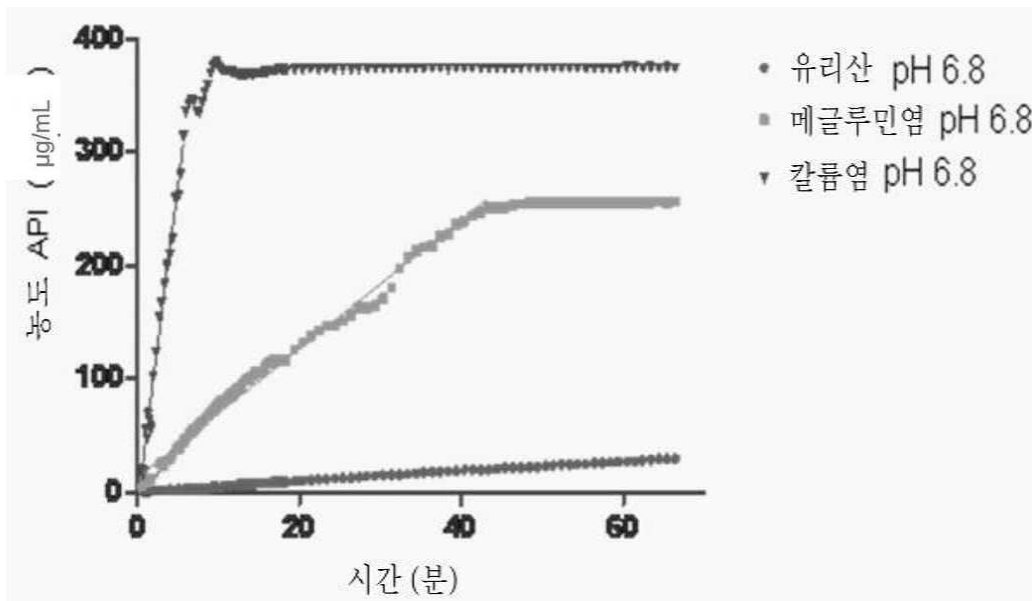
도면6



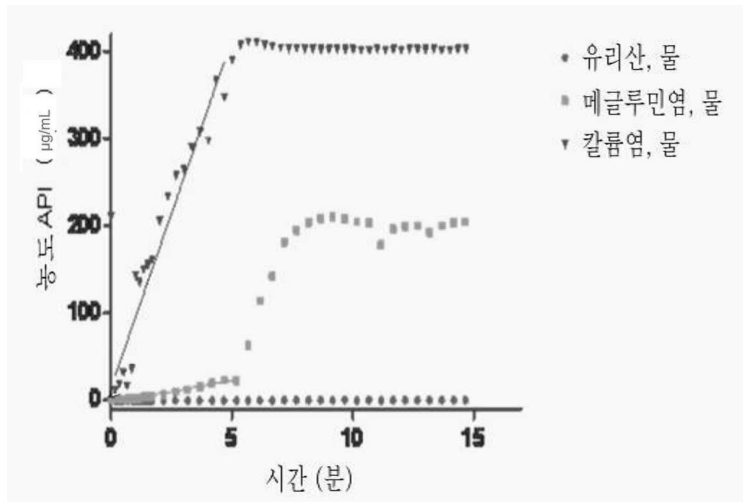
도면7



도면8



도면9



도면10

