



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월05일
(11) 등록번호 10-1249711
(24) 등록일자 2013년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/351 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7028240

(22) 출원일자(국제) 2006년05월02일

심사청구일자 2010년05월28일

(85) 번역문제출일자 2007년12월03일

(65) 공개번호 10-2008-0015424

(43) 공개일자 2008년02월19일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/061956

(87) 국제공개번호 WO 2006/117359

국제공개일자 2006년11월09일

(30) 우선권주장

05009669.2 2005년05월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

05018012.4 2005년08월19일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

EP1385856 A

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 정다원

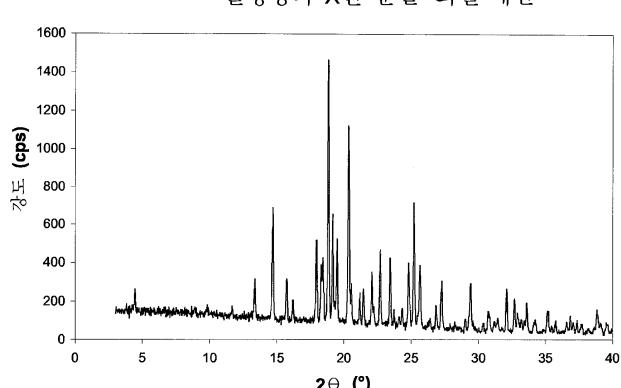
(54) 발명의 명칭 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠의 결정형, 이의 제조방법 및 약제 제조를 위한 이의 용도

(57) 요 약

본 발명은 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠의 결정형, 이의 제조방법 및 약제 제조를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

결정형의 X선 분말 회절 패턴



(72) 발명자
직크 산드라
독일 88454 호흐도르프 에를렌벡 3
쥘레 마르틴
독일 88447 오베르회펜 세바슈티안 자일러 슈트라
쎄 38

마르틴 한스 위르겐
독일 88400 비베라흐 케닉스베르갈레 5

특허청구의 범위

청구항 1

14.69, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36 및 25.21° 2θ(±0.05° 2θ)에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖고, 여기서 X선 분말 회절 패턴이 CuK_{α1} 방사선을 사용하여 만들어지는 1-클로로-4-(β-D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠의 결정형.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 따른 결정형을 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 당뇨병 합병증, 고인슐린혈증, 포도당 대사 장애, 인슐린 내성 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 따른 결정형을 포함하는, 2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 따른 결정형을 포함하는, 과체증, 비만, 내장 비만 또는 복부 비만 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10

(a) 1-클로로-4-(β-D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠을, C₁₋₄ 알칸올, 물, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 아세톤 및 디에틸에테르로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매 또는 용매 혼합물 중에 용해시켜 포화된 용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 용액을 저장하여 제1항에 따른 결정형을 침전시킴으로써 혼탁액을 수득하는 단계;

(c) 상기 침전물을 혼탁액으로부터 분리하는 단계 및

(d) 과량의 상기 용매 또는 용매 혼합물이 제거될 때까지 상기 침전물을 건조시키는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 결정형의 제조방법.

명세서

[0001] 본 발명은 1-클로로-4-(β-D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠의 결정형, 이의 제조방법 뿐만 아니라 약제 제조를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

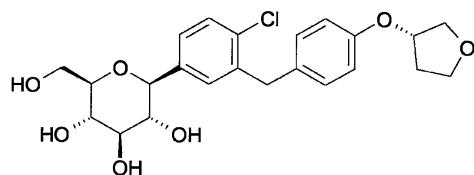
[0002]

발명의 배경

[0003]

화합물 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(하기에서 "화합물(A)"로 언급된다)은 국제 공개공보 제WO 2005/092877호에 기재되어 있고, 화학식 A에 따른 화학 구조를 갖는다.

화학식 A



[0004]

[0005]

당해 문헌에 기재된 화합물은 나트륨 의존성 포도당 공동 수송체(cotransporter) SGLT, 특히 SGLT2에 대한 유용한 억제 효과를 갖는다. 당해 문헌에 기재된 화합물(A)의 제조방법은 결정형을 제공하지 않는다.

[0006]

특정한 약제학적 활성은 시판 중인 약제로 승인되기 전, 약제학적 활성제에 의해 달성되어야 하는 기본적인 필 요조건이다. 그러나, 약제학적 활성제가 준수해야 하는 다양한 추가 요건이 존재한다. 이를 요건은 활성 성분 자체의 성질과 연관된 다양한 변수를 기본으로 한다. 제한되지는 않지만, 이들 변수의 예는 다양한 환경 조건 하의 활성제의 안정성, 약제학적 제형의 제조 중 안정성 및 최종 약제 조성물 중의 활성제의 안정성이다. 약제학적 조성물의 제조를 위한 약제학적 활성 성분은 가능한 한 순수해야 하며, 장기간 저장 중의 안정성은 다양한 환경 조건하에 보장되어야 한다. 실제의 활성 성분 이외에, 예를 들면, 이의 파손 생성물을 함유하는 약제학적 조성물의 사용을 방지하는 것은 필수적이다. 이러한 경우, 약제 중의 활성 성분 함량은 특정된 것보다 적을 수 있다.

[0007]

제형 중 약제의 균일한 분산은, 특히 약제가 저용량으로 제공되는 경우, 중요한 인자이다. 균일한 분산을 확실 히 하기 위하여, 활성 성분의 입자 크기는, 예를 들면, 분쇄에 의해 적합한 수준으로 감소될 수 있다. 분쇄(또는 마이크로화)에 의한 부작용인 약제학적 활성 성분의 파손을 가능한 한 피해야 하기 때문에, 공정 중 필요한 강한 조건에도 불구하고, 활성 성분은 필수적으로 분쇄 공정 중 매우 안정적이어야 한다. 활성 성분이 분쇄 공정 중 충분히 안정적인 경우에만, 재현가능한 방식으로 항상 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 균질한 약제학적 제형을 제조할 수 있다.

[0008]

목적하는 약제학적 제형을 제조하기 위한 분쇄 공정 중 발생할 수 있는 또 다른 문제점은 당해 공정으로 유발된 에너지의 투입 및 결정 표면에 대한 응력이다. 이는 특정한 상황에서 무정형으로의 다형성 변화 또는 결정 격자의 변화를 야기할 수 있다. 약제학적 제형의 약제학적 품질에서 활성 성분은 항상 동일한 결정 형태를 갖도록 요구되기 때문에, 결정 활성 성분의 안정성 및 특성은 또한 이러한 관점에서 엄격한 요건의 대상이 된다.

[0009]

약제학적 활성 성분의 안정성은 또한 약제학적 조성물에서 특정한 약제의 저장 수명의 결정에 있어서 중요하고, 저장 수명이란 약제가 임의의 위험없이 투여될 수 있는 기간을 의미한다. 따라서 다양한 저장 조건하에 상기 언급된 약제학적 조성물의 높은 약제 안정성은 환자 및 제조자 둘 다에게 추가의 장점이 된다.

[0010]

수분의 흡수는 물의 흡수에 의해 증가된 중량의 결과로서 약제학적 활성 성분의 함량을 감소시킨다. 수분을 흡수하는 경향이 있는 약제학적 조성물은, 예를 들면, 적합한 건조제를 첨가하거나 수분으로부터 보호되는 환경에서 약물을 저장함으로써 저장 중 수분으로부터 보호되어야 한다. 따라서, 바람직하게는 약제학적 활성 성분은 수분을 거의 흡수하지 않아야 한다.

[0011]

또한, 뚜렷한 결정형의 이용가능성은 재결정화에 의한 약물의 정제를 허용한다.

[0012]

상기 제시된 요건 이외에, 일반적으로 물리적 및 화학적 안정성을 개선시킬 수 있는 약제학적 조성물의 고체 상태에 대한 임의의 변화가 동일한 약제의 덜 안정한 형태 보다 뚜렷한 장점을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0013]

따라서, 본 발명의 목적은 상기 언급한 바와 같은 약제학적 활성 성분에 부과된 중요한 요건을 만족시키는 화합물(A)의 안정한 결정형을 제공하는 것이다.

[0014]

본 발명의 목적

- [0015] 제1 양태에서, 본 발명은 화합물(A)의 결정형에 관한 것이다.
- [0016] 제2 양태에서, 본 발명은 18.84, 20.36 및 25.21° 2θ($\pm 0.05^\circ$ 2θ)에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물(A)의 결정형에 관한 것으로, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 CuK_{α1} 방사선을 사용하여 만들어진다.
- [0017] 제3 양태에서, 본 발명은 50% 이상이 상기 및 하기에 정의된 결정형의 형태로 존재하는 화합물(A)에 관한 것이다.
- [0018] 화합물(A)의 약제학적 효능의 관점에서, 본 발명의 제4 양태는 상기 및 하기에 정의된 결정형을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제에 관한 것이다.
- [0019] 제5 양태에서, 본 발명은 나트륨 의존성 포도당 공동 수송체 SGLT, 바람직하게는 SGLT2를 억제함으로써 영향을 받을 수 있는 질환 또는 질병의 치료 또는 예방에 적합한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 상기 또는 하기에 정의된 결정형의 용도에 관한 것이다.
- [0020] 제6 양태에서, 본 발명은 대사 장애의 치료 또는 예방에 적합한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 상기 또는 하기에 정의된 결정형의 용도에 관한 것이다.
- [0021] 제7 양태에서, 본 발명은 나트륨 의존성 포도당 공동 수송체 SGLT2 억제용 약제학적 조성물의 제조를 위한, 상기 또는 하기에 정의된 결정형의 용도에 관한 것이다.
- [0022] 제8 양태에서, 본 발명은 췌장 베타 세포의 변성 예방용 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선용 및/또는 회복용 약제학적 조성물의 제조를 위한, 상기 또는 하기에 정의된 결정형의 용도에 관한 것이다.
- [0023] 제9 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 간 지방의 비정상적인 축적으로 인한 질환 또는 질병의 예방, 진행 둔화, 자연 또는 치료용 약제학적 조성물의 제조를 위한, 상기 또는 하기에 정의된 결정형의 용도에 관한 것이다.
- [0024] 제10 양태에서, 본 발명은
- (a) 화합물(A)를 용매 또는 용매 혼합물 중에 용해시켜 포화되거나 거의 포화된 용액을 형성하는 단계;
 - (b) 바람직하게는 상기 용액을 냉각시키면서 저장하여 결정형을 침전시킴으로써 혼탁액을 수득하는 단계;
 - (c) 상기 침전물을 혼탁액으로부터 분리하는 단계 및
 - (d) 과량의 상기 용매 또는 용매 혼합물이 제거될 때까지 상기 침전물을 건조시키는 단계를 포함하는, 상기 및 하기에 정의된 결정형의 제조방법에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명의 추가의 양태는 하기 발명의 상세한 설명 및 실시예로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백해진다.

발명의 상세한 설명

- [0032] 놀랍게도, 상기 언급된 중요한 요건을 만족시키는 화합물(A)의 결정형이 존재함을 밝혀내었다. 따라서, 본 발명은 화합물(A)의 결정형에 관한 것이다.
- [0033] 당해 결정형은 특징적인 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 사용하여 확인할 수 있다.
- [0034] 당해 결정형은 18.84, 20.36 및 25.21° 2θ($\pm 0.05^\circ$ 2θ)에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하며, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 CuK_{α1} 방사선을 사용하여 만들어진다.
- [0035] 특히, 상기 X선 분말 회절 패턴은 14.69, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36 및 25.21° 2θ($\pm 0.05^\circ$ 2θ)에서의 피크를 포함하고, CuK_{α1} 방사선을 사용하여 만들어진다.
- [0036] 보다 특히, 당해 결정형은 표 1에 기재된 ° 2θ($\pm 0.05^\circ$ 2θ)에서의 피크를 포함하고 CuK_{α1} 방사선을 사용하여 만들어진 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0037]

당해 결정형의 X선 분말 회절 패턴(2 θ 에서 30° 이하의 피크만을 기재함)

2 θ [°]	d값 [Å]	강도 I/I ₀ [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4
11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42
15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100
19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28
23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

[0038]

보다 더 구체적으로, 당해 결정형은 도 1에서 나타낸 바와 같은^o 2 θ ($\pm 0.05^{\circ}$ 2 θ)에서의 피크를 포함하고 CuK_{α1} 방사선을 사용하여 만들어진 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0039]

추가로, 화합물(A)의 결정형은 약 149°C \pm 3°C의 용점을 특징으로 한다(DSC를 통해 측정; 개시 온도로서 평가; 가열 속도 10K/분). 수득된 DSC 곡선을 도 2에 나타낸다.

[0040]

X선 분말 회절 패턴은 본 발명의 범위에서 위치 민감성 검출기(OED) 및 X선 발생원(CuK_{α1} 방사선, $\lambda=1,54056\text{ \AA}$, 40kV, 40mA)으로서 Cu 캐소드(cathode)가 구비된 전달 방식으로 STOE-STADI P 회절계를 사용하여 기록된다. 상기 표 1에서, 수치 "2 θ [°]"는 회절각(°)을 의미하고, 수치 "d[Å]"는 격자 면들 사이의 특정한 거리(Å)를 의미한다. 도 1에 나타낸 강도는 cps(초당 수)의 단위로 제공된다.

[0041]

실험 오차를 허용하기 위하여, 상기 기재된 2 θ 수치는 $\pm 0.05^{\circ}$ 2 θ 까지 정확하게 고려되어야 한다. 즉, 화합물(A)의 결정의 소정 시료가 본 발명에 따른 결정형인지 아닌지 평가하는 경우, 시료에서 실험적으로 관찰된 2 θ 수치는 특정적 값의 $\pm 0.05^{\circ}$ 2 θ 내에 속하는 경우 상기 기재된 특정적 값과 동일한 것으로 간주하여야 한다.

- [0042] 용점은 DSC 821[메틀러 톨레도(Mettler Toledo)]를 사용하여 DSC(시차 주사 열량 측정법)로 측정한다.
- [0043] 본 발명의 추가의 양태는
- [0044] (a) 화합물(A)를 용매 또는 용매 혼합물 중에 용해시켜 포화되거나 거의 포화된 용액을 형성하는 단계;
- [0045] (b) 상기 용액을 저장하여 용액으로부터 결정형을 침전시키는 단계;
- [0046] (c) 상기 침전물을 용액으로부터 제거하는 단계 및
- [0047] (d) 과량의 상기 용매 또는 용매 혼합물이 제거될 때까지 상기 침전물을 건조시키는 단계를 포함하는, 상기 및 하기에 정의된 화합물(A)의 결정형의 제조방법에 관한 것이다.
- [0048] 용어 "포화된" 또는 "거의 포화된"은 단계(a)에서 사용된 화합물(A)의 출발 물질에 관한 것이다. 예를 들면, 화합물(A)의 출발 물질에 대하여 포화된 용액은 이의 결정형에 대하여 과포화될 수 있다.
- [0049] 적합한 용매는 바람직하게는 C_{1-4} -알칸올, 물, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 아세톤, 디에틸에테르 및 이들 용매 중 2종 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0050] 보다 바람직한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 디에틸에테르, 아세톤, 물 및 이들 용매 중 2종 이상의 혼합물, 특히 상기 유기 용매 중 하나 이상과 물의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0051] 특히 바람직한 용매는 에틸아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 및 에탄올 및/또는 이소프로판올과 물의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0052] 물과 하나 이상의 C_{1-4} -알칸올, 특히 메탄올, 에탄올 및/또는 이소프로판올, 가장 바람직하게는 에탄올의 혼합물이 사용되는 경우, 물:알칸올의 바람직한 용적비는 약 1:4 내지 4:1, 보다 바람직하게는 약 1:2 내지 2:1, 보다 더 바람직하게는 약 2:3 내지 3:2의 범위이다.
- [0053] 바람직하게는, 단계(a)는 대략 실온(약 20°C)에서 또는 사용된 용매 또는 용매 혼합물의 끓는 점 부근 이하의 승온에서 수행된다.
- [0054] 용액 중의 화합물(A)의 용해도를 감소시키기 위하여, 단계(a) 및/또는 단계(b), 바람직하게는 단계(a) 동안 또는 단계(b)의 개시 시점에서 하나 이상의 반용매(antisolvent) 또는 비용매를 가할 수 있다. 물은 적합한 반용매 또는 비용매의 예이다. 반용매 또는 비용매 또는 이의 혼합물의 양은 바람직하게는 과포화되거나 거의 과포화된 용액을 수득하도록 선택된다.
- [0055] 단계(b)에서, 상기 용액은 침전물을 수득하기에 충분한 시간 동안 저장된다. 단계(b)에서 상기 용액의 온도는 단계(a)와 대략 동일하거나 이보다 낮다. 저장 동안, 화합물(A)를 함유하는 용액의 온도는 바람직하게는 낮거나, 바람직하게는 20 내지 0°C 범위의 온도이거나 이보다 낮다. 단계(b)는 교반하거나 교반하지 않으면서 수행될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 알려진 바와 같이, 단계(b)에서 시간 및 온도차에 따라 수득된 결정의 크기, 형태 및 품질이 다양할 수 있다. 또한, 결정화는 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 긁기법(scratching) 또는 마찰법(rubbing)을 포함할 수 있다. 임의로, (거의) 포화된 용액은 결정 종자로 접종될 수 있다.
- [0056] 단계(c)에서, 상기 용매(들)는 공지된 방법, 예를 들면, 여과, 흡입 여과, 경사 여과 또는 원심분리로 침전물로부터 제거될 수 있다.
- [0057] 단계(d)에서, 과량의 용매(들)는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로, 예를 들면, 바람직하게는 진공하에, 용매(들)의 부분압을 감소시키고/거나 약 20°C 이상, 바람직하게는 80°C 이하, 매우 보다 바람직하게는 50°C 이하로 가열함으로써 침전물을로부터 제거한다.
- [0058] 화합물(A)은 국제 공개공보 제WO 2005/092877호에 기재되거나 인용된 구체적이고/거나 일반적인 방법에 따라 합성될 수 있다. 또한, 화합물(A)의 생물학적 성질은 전문이 본원에 참조로서 인용되는 국제 공개공보 제WO 2005/092877호에 기재된 바와 같이 조사될 수 있다.
- [0059] 본 발명에 따른 결정형은 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 즉 화합물(A)의 다른 결정형이 필수적으로 존재하지 않는 형태의 약물 활성 물질로 사용된다. 그렇지만, 본 발명은 또한 또 다른 결정형(들)과의 혼합물로 본원에 정의된 결정형을 포함한다. 약물 활성 물질은 결정형의 혼합물일 수 있고, 본원에 기재된 결정형을 50%

이상 포함하는 것이 바람직하다.

[0060] SGLT 활성을 억제하는 능력의 관점에서, 본 발명에 따른 결정형은 SGLT 활성, 특히 SGLT2 활성을 억제함으로써 영향을 받을 수 있는 모든 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방학적 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조에 적합하다. 따라서, 당해 결정형은 질환, 특히 대사 장애, 또는 질병, 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병, 당뇨병 합병증 (예: 망막증, 신증 또는 신경장애, 당뇨병 발궤양, 종양, 대혈관병증), 대사성 산증 또는 케톤증, 반응성 저혈당증, 고인슐린혈증, 포도당 대사 장애, 인슐린 내성, 대사 증후군, 상이한 발생원의 이상지혈증, 아테로스clerosis 및 이와 관련된 질환, 비만, 고혈압, 만성 심부전, 부종 및 고뇨산혈증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 제조에 특히 적합하다. 당해 결정형은 또한 베타 세포 변성, 예를 들면, 췌장 베타 세포의 아폽토시스 또는 피사의 예방용 약제학적 조성물의 제조에 적합하다. 당해 결정형은 또한 췌장 세포의 기능을 개선하거나 회복시키고, 췌장 베타 세포의 수 및 크기를 증가시키기 위한 약제학적 조성물의 제조에 적합하다. 본 발명에 따른 결정형은 또한 이뇨제 또는 항고혈압제로서 유용하고 급성 신부전의 예방 및 치료에 적합한 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있다.

[0061] 본 발명에 따른 결정형의 투여에 의해 간에서의 지방의 비정상적인 축적이 감소되거나 억제될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태에 따라, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여함을 특징으로 하는, 치료가 필요한 환자에서 간 지방의 비정상적인 축적으로 인한 질환 또는 질병의 예방, 진행 둔화, 지연 또는 치료 방법이 제공된다. 간 지방의 비정상적인 축적으로 인한 질환 또는 질병은 특히 일반적인 지방간, 비알콜성 지방간 (NAFL), 비알콜성 지방간염(NASH), 과영양 유도된 지방간, 당뇨병 지방간, 알코올 유도된 지방간 및 독성 지방간으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0062] 특히, 본 발명에 따른 결정형은 당뇨병, 특히 1형 및 2형 당뇨병 및/또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 제조에 적합하다.

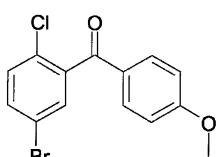
[0063] 또한, 본 발명에 따른 결정형은 특히 과체중, 비만(1단계, 2단계 및/또는 3단계 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만의 예방 또는 치료에 적합하다.

[0064] 치료 또는 예방에 상응하는 활성을 달성하기 위해 필요한 용량은 일반적으로 환자, 질환 또는 질병의 특성 및 중증도, 및 투여 방법 및 빈도에 따라 좌우되고, 환자의 의사가 결정한다. 적절하게, 용량은 정맥내 경로로는 1 내지 100mg, 바람직하게는 1 내지 30mg이고, 경구 경로로는 1 내지 1000mg, 바람직하게는 1 내지 100mg일 수 있고, 각 경우 1일 1 내지 4회 투여될 수 있다. 당해 목적을 위하여, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 바람직하게는 결정형을 하나 이상의 불활성이고 통상적인 담체 및/또는 희석제와 함께 포함한다. 이러한 약제학적 조성물은 단순 정제, 피복 정제, 캡슐제, 산제, 혼탁제 또는 좌제와 같은 통상적인 생약으로 제형화될 수 있다.

[0065] 하기 합성 실시예는 화합물(A) 및 이의 결정형의 제조방법을 설명하기 위하여 제공된다. 이는 오직 예시로 기재된 가능한 방법으로서만 여겨질 뿐, 본 발명을 이러한 내용으로 제한하지는 않는다.

[0066] 출발 화합물의 제조

[0067] 실시예 I



[0068]

[0069] (5-브로모-2-클로로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메탄온

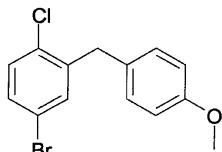
[0070] 옥살릴 클로라이드 38.3ml 및 디메틸포름아미드 0.8ml를 디클로로메탄 500ml 중의 5-브로모-2-클로로-벤조산 100g의 혼합물에 가한다. 당해 반응 혼합물을 14시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 회전 증발기에서 모든 회발성분을 제거한다. 잔여물을 디클로로메탄 150ml에 용해시키고, 당해 용액을 -5°C로 냉각시키고, 아니솔 46.5g을 가한다. 그 다음, 삼염화알루미늄 51.5g을 나누어 가하여 온도가 5°C를 초과하지 않도록 한다. 당해 용액을 추가로 1시간 동안 1 내지 5°C에서 교반한 다음, 과쇄된 열음에 붓는다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추가로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 1M 수성 염산으로 세척하고, 1M 수산화나트륨 수용액으로 2회 및 염수로 세척한다. 그 다음, 유기 상을 건조시키고, 용매를 제거하고, 잔여물을 에탄올 중에서 재결

정화시킨다.

[0071] 수율: 86.3g(이론치의 64%)

[0072] 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 325/327/329(\text{Br}+\text{Cl})$ [M+H]⁺

[0073] 실시예 II



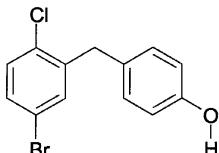
[0074] 4-브로모-1-클로로-2-(4-메톡시-벤질)-벤젠

디클로로메탄 75ml 및 아세토니트릴 150ml 중의 (5-브로모-2-클로로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메탄온 86.2g 및 트리에틸실란 101.5ml의 용액을 10°C로 냉각시킨다. 그 다음, 교반하면서 삼불화붕소 에테레이트 50.8ml를 가하여 온도가 20°C를 초과하지 않도록 한다. 당해 용액을 14시간 동안 상온에서 교반하고, 추가의 트리에틸실란 9ml 및 삼불화붕소 에테레이트 4.4ml를 가한다. 당해 용액을 추가로 3시간 동안 45 내지 50°C에서 교반한 다음, 상온으로 냉각시킨다. 물 70ml 중의 수산화칼륨 28g의 용액을 가하고, 수득된 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 그 다음, 유기 상을 분리 제거하고, 수성 상을 디이소프로필에테르로 추가로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 2M 수산화칼륨 수용액으로 2회 세척하고, 염수로 1회 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 제거한 다음, 잔여물을 에탄올로 세척하고, 다시 분리하고, 60°C에서 건조시킨다.

[0075] 수율: 50.0g(이론치의 61%)

[0076] 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 310/312/314(\text{Br}+\text{Cl})$ [M+H]⁺

[0077] 실시예 III



[0078] 4-(5-브로모-2-클로로-벤질)-페놀

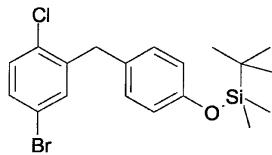
디클로로메탄 150ml 중의 4-브로모-1-클로로-2-(4-메톡시-벤질)-벤젠 14.8g의 용액을 빙욕에서 냉각시킨다. 그 다음, 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소의 1M 용액 50ml를 가하고, 당해 용액을 2시간 동안 상온에서 교반한다. 그 다음, 당해 용액을 빙욕에서 다시 냉각시키고, 탄산칼륨 포화 수용액을 적가한다. 상온에서 혼합물을 1M 수성 염산으로 pH 1로 조절하고, 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추가로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 완전히 제거한다.

[0079] 수율: 13.9g(이론치의 98%)

[0080] 질량 스펙트럼(ESI⁻): $m/z = 295/297/299(\text{Br}+\text{Cl})$ [M-H]⁻

[0085]

실시예 IV



[0086]

[0087] [4-(5-브로모-2-클로로-벤질)-펜옥시]-3급-부틸-디메틸-실란

[0088]

디클로로메탄 140mL 중의 4-(5-브로모-2-클로로-벤질)-페놀 13.9g의 용액을 냉각시킨다. 그 다음, 디클로로메탄 20mL 중의 3급-부틸디메틸실릴클로라이드 7.54g을 가한 다음, 트리에틸아민 9.8mL 및 4-디메틸아미노페리딘 0.5g을 가한다. 당해 용액을 16시간 동안 상온에서 교반한 다음, 디클로로메탄 100mL로 회석한다. 유기 상을 1M 수성 염산으로 2회 세척하고, 탄산수소나트륨 수용액으로 1회 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 제거한 다음, 잔여물을 실리카겔(사이클로헥산/에틸 아세테이트 100:1)을 통해 정제한다.

[0089]

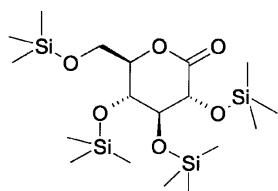
수율: 16.8g(이론치의 87%)

[0090]

질량 스펙트럼(EI): $m/z = 410/412/414(\text{Br+Cl})$ $[\text{M}]^+$

[0091]

실시예 V



[0092]

[0093] 2,3,4,6-테트라카스-0-(트리메틸실릴)-D-글루코파라논

[0094]

테트라하이드로푸란 200mL 중의 D-글루코노-1,5-락톤 20g 및 N-메틸모르폴린 98.5mL의 용액을 -5°C 로 냉각시킨다. 그 다음, 트리메틸실릴클로라이드 85mL를 적가하여 온도가 5°C 를 초과하지 않도록 한다. 그 다음, 당해 용액을 1시간 동안 상온에서 교반하고, 5시간 동안 35°C 에서 교반하고, 다시 14시간 동안 상온에서 교반한다. 톨루엔 300mL를 가한 다음, 당해 용액을 냉각시킨다. 물 500mL를 가하여 온도가 10°C 를 초과하지 않도록 한다. 그 다음, 유기 상을 분리하고, 인산이수소나트륨 수용액, 물 및 염수로 각각 1회씩 세척한다. 용매를 제거하고, 잔여물을 톨루엔 250mL에 용해시키고, 용매를 다시 완전히 제거한다.

[0095]

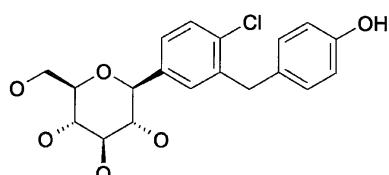
수율: 52.5g(순도 약 90%)

[0096]

질량 스펙트럼(ESI $^+$): $m/z = 467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0097]

실시예 VI



[0098]

[0099] 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-(4-하이드록시벤질)-벤젠

[0100]

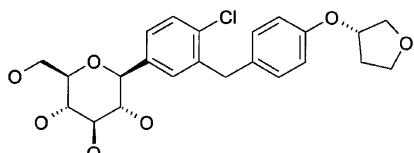
무수 디에틸 에테르 42mL 중의 [4-(5-브로모-2-클로로-벤질)-펜옥시]-3급-부틸-디메틸-실란 4.0g의 용액을 아르곤 하에 -80°C 로 냉각시킨다. 펜탄 중의 3급-부틸리튬의 1.7M 용액 11.6mL를 냉각 용액에 서서히 적가한 다음, 당해 용액을 30분 동안 -80°C 에서 교반한다. 그 다음, 당해 용액을, 드라이 아이스로 냉각된 이동 바늘을 통해

-80°C로 냉각된 디에틸 에테르 38mℓ 중의 2,3,4,6-테트라카스-0-(트리메틸실릴)-D-글루코파라논 4.78g의 용액 중에 적가한다. 수득된 용액을 3시간 동안 -78°C에서 교반한다. 그 다음, 메탄올 35mℓ 중의 메탄설폰산 1.1mℓ의 용액을 가하고, 당해 용액을 16시간 동안 상온에서 교반한다. 그 다음, 당해 용액을 고체 탄산수소나트륨으로 중화시키고, 에틸 아세테이트를 가하고, 메탄올을 에테르와 함께 제거한다. 탄산수소나트륨 수용액을 잔여 용액에 가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 4회 추출한다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔여물을 아세토니트릴 30mℓ 및 디클로로메탄 30mℓ에 용해시키고, 당해 용액을 -10°C로 냉각시킨다. 트리에틸실란 4.4mℓ를 가한 다음, 삼불화붕소 에테레이트 2.6mℓ를 적가하여 온도가 -5°C를 초과하지 않도록 한다. 첨가가 완료된 후, 용액을 추가로 5시간 동안 -5 내지 -10°C에서 교반한 다음, 탄산수소나트륨 수용액을 가해 퀸칭시킨다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 4회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 제거하고, 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 1:0 → 3:1)로 정제한다. 이로써 수득된 생성물은 약 6:1의 β / α 혼합물이고, 이는 디클로로메탄 중에서 아세트산 무수물 및 피리딘으로 하이드록시 그룹을 글로벌(global) 아세틸화시키고 에탄올로부터 생성물을 재결정화시켜 순수한 β -아노미로 전환될 수 있다. 이로써 수득된 생성물을 4M 수산화칼륨 수용액으로 메탄올 중에서 탈아세틸화시켜 표제 화합물로 전환시킨다.

[0101] 수율: 1.6g(이론치의 46%)

[0102] 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 398/400(C1) [M+H]⁺

[0103] 화합물(A)의 제조:



[0104]

[0105] 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠

[0106]

(R)-3-(4-메틸페닐설포닐옥시)-테트라하이드로푸란 0.19g을 디메틸포름아미드 2.5mℓ 중의 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-(4-하이드록시벤질)-벤젠 0.20g 및 탄산세슘 0.29g의 혼합물에 가한다. 당해 혼합물을 75°C에서 4시간 동안 교반하고, 추가로 탄산세슘 0.29g 및 (R)-3-(4-메틸페닐-설포닐옥시)-테트라하이드로푸란 0.19g을 가한다. 추가로 14시간 동안 75°C에서 교반한 다음, 당해 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 염수를 가한다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 제거한다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 1:0 → 5:1)로 정제한다.

[0107]

수율: 0.12g(이론치의 49%)

[0108] 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 451/453(C1) [M+H]⁺

[0109]

결정형의 제조:

[0110]

변형 1:

[0111]

1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(상기 기재된 바와 같이 수득) 30mg을 에틸 아세테이트(물 0.5 내지 3% 함유) 0.8mℓ에 용해시키고, 약 50°C 이하로 가열한다. 당해 용액을 천천히(약 1 내지 3시간 동안) 약 20°C로 냉각시킨다. 48시간 후, 결정형을 여과하여 백색 결정으로 분리한다. 결정을 승온(40 내지 50°C)에서 약 3 내지 4시간 동안 감압하에 저장하여 과량의 용매를 제거한다.

[0112]

변형 2:

[0113]

1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠 1g을 물/에탄올 혼합물(용적비 2:3) 5mℓ에 용해시키고, 약 50°C 이하로 가열한다. 물 8mℓ를 가하고, 당해 용액을 1 내지 3시간

동안 약 20°C로 냉각시킨다. 16시간 후, 결정형을 여과하여 백색 결정으로 분리한다. 결정을 승온(40 내지 50°C)에서 약 4 내지 6시간 동안 감압하에 저장하여 과량의 용매를 제거한다.

[0114] 변형 3:

1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤젠] 1g을 이소프로판 올 11mℓ에 용해시키고, 약 50°C 이하로 가열한다. 당해 용액을 1 내지 3시간 동안 약 20°C로 냉각시킨다. 16시간 후, 결정형을 여과하여 백색 결정으로 분리한다. 결정을 승온(40 내지 50°C)에서 약 4 내지 6시간 동안 감압하에 저장함으로써 잔여 용매를 제거한다.

[0116] 변형 4:

1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤젠] 8.9g을 물/에탄올 혼합물(용적비 2:3) 60mℓ에 용해시키고, 약 50°C 이하로 가열한다. 당해 용액을 3시간 동안 약 20°C로 냉각시키고, 결정 화합물을 여과하여 분리한다. 분리한 백색 고체를 40°C에서 16시간 동안 건조시켜 결정형 약 6g을 수득한다.

도면의 간단한 설명

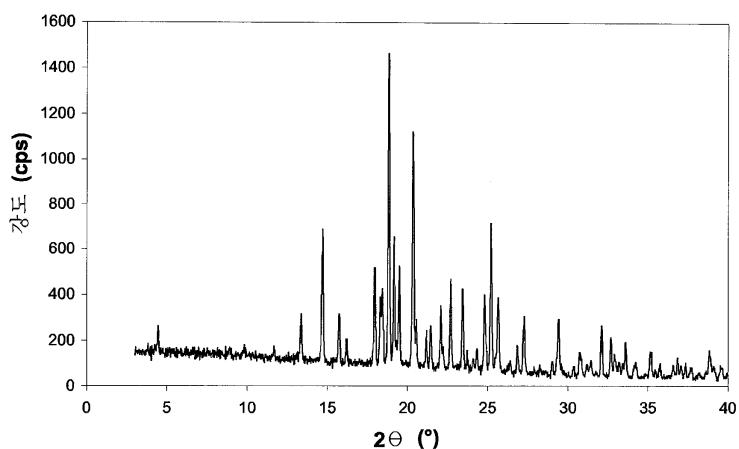
[0030] 도 1은 결정형의 X선 분말 회절 도표이다.

[0031] 도 2는 결정형의 DSC를 통한 열분석 및 융점의 측정을 나타낸다.

도면

도면1

결정형의 X선 분말 회절 패턴



도면2

