



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0000717  
(43) 공개일자 2014년01월03일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)<br/>A61P 7/02 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7030030</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년04월09일<br/>심사청구일자 2013년11월12일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년11월12일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2012/000468</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/139422<br/>국제공개일자 2012년10월18일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>201110098528.3 2011년04월14일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인<br/>광저우 히어쉬 파머 디벨롭먼트 컴퍼니 리미티드<br/>중국, 광둥, 광저우, 애비뉴 등까오 위예시우 디스트릭트, 로드 이형, 넘버 1-1-201</p> <p>(72) 발명자<br/>안, 시아오징<br/>중국, 100039 베이징, 펑타이 디스트릭트, 다칭난리, 1 에어리어, 빌딩 5, 유닛 4, 룸 801</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인이지</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 항-혈소판 화합물의 부가염**

**(57) 요약**

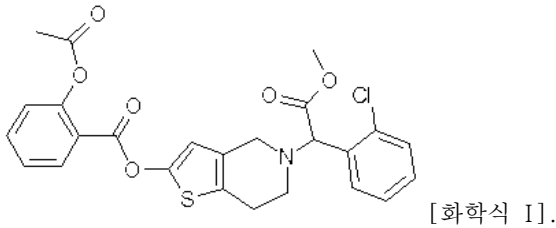
본 발명은 화학식 I 화합물의 할로겐산(haloid acid) 염 및 설펜산염의 용도와 혈전증 또는 색전증에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I 화합물의 염에 관한 것이다. 본 발명은 혈소판 응고에 대해 높은 저해효과를 갖는 산부가염, 특히 할로겐산 및 설펜산 부가염을 제공하며, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약제, 및 혈전증 또는 색전증에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 용도 및/또는 방법을 제공한다.

본 발명은 일반 화학식 I 화합물의 할로겐화수소산 및 설펜산 부가염, 이들의 제조방법, 및 혈전증 또는 색전증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 이들의 용도를 개시한다. 본 발명의 염은 유리 화합물 그 자체에 비해 더 안정적이며, 우수한 구강 흡수성 및 혈소판 응고에 대한 저해효과와 항-응고제로서의 높은 잠재성을 가지고 있다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

일반 화학식 I 화합물의 할로젠화수소산 및 설펜산 부가염



**청구항 2**

1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 라세미체인 할로젠화수소산 및 설펜산 부가염.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 S-이성질체인 할로젠화수소산 및 설펜산 부가염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 할로젠화수소산 부가염은 염산염, 브로민화수소산염 및 아이오딘화수소산염에서 선택되는 것인 할로젠화수소산 및 설펜산 부가염.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 설펜산 부가염은 메탄설펜산염, 에탄설펜산염, 프로판 설펜산염, L-캄포설펜산염, D-캄포 설펜산염, 벤젠설펜산염, 나프탈렌설펜산염 및 p-톨루엔설펜산염에서 선택되는 것인 할로젠화수소산 및 설펜산 부가염.

**청구항 6**

화학식 I 화합물 또는 이의 용매 중의 용액을, 상응하는 산 또는 이의 용매 중의 용액에 첨가하거나, 다른 방안으로 산 또는 이의 용매 중의 용액을 화학식 I 화합물 또는 이의 용액에 첨가하는 것을 포함하는 제1항에 따른 염의 제조방법.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 상기 반응 용매는 헥산, 사이클로헥산, 헵탄, 리그로인 또는 페트롤륨 에테르; 톨루엔 또는 자일렌; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소(carbon tetrachloride), 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠 또는 디클로로벤젠; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디메톡시에탄 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르; 아세트산 에틸, 아세트산 메틸, 아세트산 프로필 또는 아세트산 부틸, 또는 상기 언급된 시약과 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아밀 케톤 및 사이클로헥산은 중의 하나 또는 둘과의 조합에서 선택되는 것인 염의 제조방법.

**청구항 8**

제6항에 있어서, 상기 용매는 디에틸 에테르, 톨루엔, 아세톤, 이소프로판올 또는 이의 조합인 염의 제조방법.

**청구항 9**

혈전증 또는 색전증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I 화합물의 염의 용도.

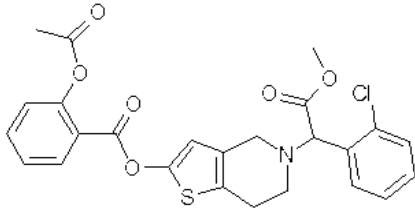
**명세서**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 우수한 구강 흡수성 및 우수한 항-혈소판 응고 활성을 갖는 신규한 항-혈소판 화합물 메틸 2-(2-클로로페닐)-2-(2-아세틸-살리실릭 아실록시-4,5,6,7-테트라하이드로-티에노[3,2-C]피리딘)-5-아세테이트 (화학식 I)의 염과, 이의 제조방법, 및 혈전증 또는 색전증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 중국 출원특허 200810211286.2는 우수한 항-혈소판 응고능을 갖는 메틸 2-(2-클로로페닐)-2-(2-아세틸-살리실릭 아실록시-4,5,6,7-테트라하이드로-티에노[3,2-C]피리딘)-5-아세테이트 (화학식 I) 및 이의 제조방법을 개시하고 있다.



[0003] .  
 [0004] [화학식 I]

[0005] 상기 화합물은 탁월한 혈소판 응고 저해효과를 가지며, 항-혈전제로서의 잠재성을 가지고 있다. 그러나, 본 발명자들의 연구결과, 상기 화합물은 수용성이 낮고, 약산 및 약염기의 존재하에서 불안정하여, 쉽게 분해산물로 변하는 것이 밝혀졌다. 따라서, 상기 유리 화합물 자체는 약제가 될 수 있는 가능성이 낮다. 약제가 될 수 있는 가능성을 높이기 위해, 안정적인 물리화학적 특성, 우수한 흡수성 및 용이한 산업적인 양산성을 갖는 약학적 활성물질(API)로 사용될 적합한 유도체 또는 염을 찾는 것이 필요하다. 또한, 항-혈소판 약제는 일반적으로 장기간 투여를 요하므로, 상기 이상적인 API는 우수한 구강 흡수성을 가져야 한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 본 발명자들은 우수한 혈소판 응고 저해제를 개발하기 위해 약학적 활성을 갖는 항-혈소판 화합물을 찾기 위한 수년간의 심도있는 연구에 매진해왔으며, 결국 화학식 I 화합물의 산부가염(특히 할로겐화수소산의 염 및 설펡산의 염)이, 이에 상응하는 화학식 I의 유리 염기(free base)와 다른 염들보다 더 안정적이며, 이 중 몇 가지 염들은 탁월한 구강 흡수성 및 항-혈소판 응고 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 또한, 이 바람직한 염들은 저장 및 취급에 있어서도 우수한 안정성을 가지며, 혈전증 또는 색전증을 치료 또는 예방하는 약제로 사용될 수 있어, 본 발명이 이에 따라 성립되었다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 본 발명은 화학식 I 화합물의 산부가염, 특히 할로겐화수소산(hydrohalic acid) 염 및 설펡산 부가염 및 이들의 제조방법, 이들을 포함하는 약제(Medicament) 및 혈전증 또는 색전증을 치료 또는 예방하는 데 있어서의 이들의 용도 및/또는 방법을 제공한다.

[0008] 따라서, 첫 번째 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 I 화합물의 할로겐화수소산 및 설펡산의 산부가염에 관한 것이다.

[0009] 두 번째 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 I 화합물의 할로겐화수소산 및 설펡산의 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.

[0010] 세 번째 측면에 있어서, 본 발명은 혈전증 또는 색전증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 화학식 I 화합물의 할로겐화수소산 및 설펡산의 산부가염의 용도에 관한 것이다.

[0011] 네 번째 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 I 화합물의 할로겐화수소산 및 설펡산의 산부가염으로 혈전증 또는 색전증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 화학식 I 화합물의 할로겐화수소산 및 설펡산의 산부가염

을 이를 필요로 하는 대상에 일정량 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 대상은 포유류이며, 보다 바람직하게는 인간이다.

**발명의 효과**

[0012] 본 발명의 염은 유리 화합물 그 자체에 비해 더 안정적이며, 우수한 구강 흡수성 및 혈소판 응고에 대한 저해효과와 항-응고제로서의 높은 잠재성을 가지고 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0013] 본 발명자들은 화학식 I의 유리 화합물(free compound)은 수용액 내에서 일정한 시간 동안의 약산 또는 약염기의 존재 등과 같은 많은 조건 하에서 충분히 안정적이지 않으며, 분해산물(degradation products)을 생성한다는 것을 발견하였다. 순수한 화학식 I 화합물은 무색이며, 공기 중에 장시간 방치할 경우에는 색깔이 점점 진하게 변하는데, 처음에는 황색으로 변하며, 이후에는 붉은 벽돌색(brick red)으로 변한다. 또한, 본 발명자들의 연구를 통해 상기 유리 화합물은 수용성이 낮아 물에는 거의 녹지 않으며, 특정 유기 용매에만 용해된다는 것이 밝혀졌다. 약제로 개발될 화합물은 우수한 안정성 및 효능 이외에도 우수한 품질관리(quality control)가 반드시 수반되어야 하는 것이 잘 알려진 사실이다. 화학식 I의 화합물 자체가 약제로 개발되기에는 낮은 가능성을 가짐은 분명하다. 따라서, 약제로 개발되기 위한 이의 가능성을 높이기 위해서는, 안정적인 물리화학적 특성, 우수한 흡수성 및 약학적 활성을 갖는 적합한 API를 찾는 것이 필요하다. 또한, 항-혈소판제는 일반적으로 장기간 투여를 요하므로, 이상적인 API는 우수한 구강 흡수성을 가져야 한다.

[0014] 화학분야의 지식에 따르면, 산성 또는 염기성의 화합물은 보다 높은 안정성을 갖는 이들의 염기부가염 또는 산부가염을 형성할 수 있다. 상기 화학식 I 화합물은 유기성 염기이며, 이론적으로는 이의 안정성을 개선하기 위해 유기 또는 무기산의 염으로 형성될 수 있다.

[0015] 놀랍게도, 본 발명자들은 화학식 I 화합물의 염을 형성시키는 것이 매우 복잡하다는 것을 발견하였으며, 이는 산의 종류와 화학식 I 화합물의 순도에 관한 것뿐만 아니라, 염을 형성하는 조건에 있어서도 그러하다는 것을 발견하였다.

[0016] 화학식 I 화합물은 많은 종류의 산과 고히의 염을 형성할 수 없으며, 단지 오일만 형성한다는 것이 연구를 통해 밝혀졌다. 그러나, 이는 설펡산과 할로젠화수소산과는 고히의 염을 형성할 수 있다.

[0017] 할로젠화수소산의 예로는 염산, 브로민화수소산(hydrobromic acid) 및 아이오딘화수소산, 바람직하게는 염산이다. 설펡산의 예로는 알킬 및 아릴 설펡산, 그리고 이중에서도 메탄 설펡산, 에탄 설펡산, 프로판 설펡산 및 캄포 설펡산을 포함하는 알킬 설펡산을 들 수 있고, 바람직하게는 메탄 설펡산 및 캄포 설펡산을 들 수 있으며, 벤젠 설펡산, 나프탈렌 설펡산 및 p-톨루엔 설펡산을 포함하는 아릴 설펡산을 들 수 있으며, 바람직하게는 벤젠 설펡산 및 p-톨루엔 설펡산을 들 수 있다.

[0018] 화학식 I의 화합물의 산부가염은 분자 내에 비대칭 중심(asymmetric center)을 가지며, R- 및 S-입체이성질체를 포함하고, 이는 본 발명에 독립적으로, 또는 임의의 혼합비로 포함된다. 상기 S-입체이성질체가 바람직하며, 통상적인 광학분할(optical resolution), 또는 크로마토그래피, 또는 비대칭 합성을 통해 얻어질 수 있다.

[0019] 상기 화학식 I의 화합물의 산부가염은 공기 중에 방치되는 동안 또는 재결정화(recrystallization)과정 중에 습기를 흡수하여 수화물을 형성할 것이므로, 물을 포함하는 산부가염 역시 본 발명에 포함된다.

[0020] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 부가염의 제조방법에 관한 것이다. 상기 제조방법은 화학식 I의 화합물 또는 이의 용매 내의 용액을 할로젠화 수소산, 바람직하게는 염산, 염화수소(가스), 또는 설펡산, 바람직하게는 메탄설펡산, 벤젠설펡산, p-톨루엔설펡산 및 캄포설펡산 또는 용매 중의 이들의 용액에 첨가하는 것을 포함한다.

[0021] 또 다른 방안으로, 상기 제조방법은 산(acid), 바람직하게는 염산, 메탄설펡산, 벤젠설펡산, p-톨루엔설펡산 및 캄포설펡산 또는 용매 중의 이들의 용액을 화학식 I 화합물 또는 용매 중의 이의 용액에 한 차례 또는 수 차례 첨가 또는 드롭핑하여 상응하는 염을 제조하는 것을 포함한다. 이 방법에 있어서는 필요에 따라 씨드(seed)가 첨가될 수 있다.

[0022] 용매에 대해서는, 반응에 영향을 끼치지 않으면서도 화학식 I 화합물에 대해 적절한 용해도를 나타내는 이상, 특별한 제한은 없다. 상기 용매는 예를 들어, 헥산, 사이클로헥산, 헵탄, 리그로인(ligroin) 또는 페트롤륨(petroleum) 에테르와 같은 지방족탄화수소; 톨루엔 또는 자일렌과 같은 방향족 탄화수소; 디클로로메탄, 클로

로포름, 카본 테트라클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠 또는 디클로로벤젠과 같은 할로젠화 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디메톡사에탄 또는 디에틸 글리콜 디메틸 에테르와 같은 에테르; 아세트산 에틸, 아세트산 프로필 또는 아세트산 부틸과 같은 에스테르일 수 있다. 할로젠화수소산염의 경우, 에테르, 에스테르, 방향족 탄화수소가 바람직하고, 디에틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔 및 아세트산 에틸이 보다 바람직하며, 디에틸 에테르 및 톨루엔이 특히 바람직하고, 디에틸 에테르가 가장 바람직하다. 몇몇 실시예에 있어서, 상기 부가염이 설펜산염인 경우, 상기 용매는 에테르, 할로젠화 탄화수소, 방향족 탄화수소가 바람직하고, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, 및 톨루엔이 보다 바람직하며, 톨루엔이 가장 바람직하다. 몇몇 실시예에 있어서, 상기 사용되는 용매는 상기 언급된 시약들의 조합이거나, 상기 언급된 시약들과 알코올 또는/및 케톤 시약의 조합이다.

[0023] 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 부탄올을 포함하며, 바람직하게는 이소프로판올이다. 상기 케톤은 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아밀 케톤 및 사이클로헥사논을 포함하고, 바람직하게는 아세톤이다.

[0024] 반응온도는 시약 또는 용매 등에 따라 달라질 수 있으며, 대체로 -20℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이다.

[0025] 반응시간은 시약 또는 용매 등에 따라 달라질 수 있으며, 대체로 5분 내지 10시간, 바람직하게는 10분 내지 5시간이다.

[0026] 반응이 완료되면, 상기 화학식 I의 산부가염은 통상적인 방법으로 상기 반응혼합물에서 분리될 수 있다. 예를 들면, 반응의 완료 후에 상기 반응혼합물은 소정 시간 동안 방치되거나 그렇지 않을 수 있으며, 이후에는 침전물이 여과되었다. 다른 방안으로, 상기 표적 화합물은 반응의 완료 후에 용매를 증류시켜 얻어졌다. 상기 얻어진 표적 화합물은, 필요에 따라, 예를 들어 재결정화, 재-침전 또는 크로마토그래피 등의 통상적인 방법을 이용하여 더 정제될 수 있다.

[0027] 화학식 I의 산부가염은 탁월한 구강 흡수성 및 항-혈소판 응고에 대한 탁월한 저해활성을 갖는다. 또한, 상기 바람직한 염들은 우수한 저장성 및 취급상의 안정성을 가지며, 혈전증 또는 색전증의 예방 또는 치료제로서 사용될 수 있다. 또한, 이들 약물은 바람직하게는 포유류에서 사용되며, 보다 바람직하게는 인간에게 사용된다.

[0028] **산업상 이용가능성**

[0029] 혈전증 또는 색전증의 예방 또는 치료제로서의 화학식 I의 산부가염은, 적절한 약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 등과 혼합될 수 있으며, 타블렛, 캡슐, 그레놀, 파우더 또는 시럽을 통해 구강으로 투여되거나, 또는 주사 또는 좌약 등으로 비-구강적으로 투여된다.

[0030] 이와 같은 제제는 다음의 물질들을 이용하여 공지된 방법으로 제조될 수 있다: 유당, 슈크로스, 포도당, 만니톨, 소비톨 및 기타의 당 유도체, 진분 유도체, 결정성 셀룰로스 및 같은 셀룰로스 유도체, 아라비아 검, 텍스트란, 풀루란(Pullulan) 및 기타의 유기 부형제와 같은 부형제; 규산염 유도체, 제2인산칼슘과 같은 인산염, 탄산칼슘, 황산칼슘 등과 같은 무기 부형제; 스테아르산, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘과 같은 스테아르산 금속염, 탈크, 밀랍, 고래왁스 및 기타의 왁스, 황산나트륨, 글리콜, 로릴황산나트륨, 로릴황산마그네슘 등과 같은 윤활제; 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 상기 부형제와 동일한 화합물들과 같은 결합제; 저치환도 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘 및 내부 가교결합된 소듐 카복시메틸 셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체들과 같은 붕해제; 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 파라벤 에스테르, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페닐에틸 알코올, 염화 벤잘코늄, 페놀 및 크레솔과 같은 페놀류와 같은 안정화제; 일반적으로 사용되는 감미제, 신맛을 내는 물질(acidulants), 향미료, 희석제, 및 기타 등등의 착향제.

[0031] 본 발명의 화합물은 경구, 경피, 주사, 스프레이 또는 직장(rectally)을 통한 투여를 포함하는 다양한 경로의 투여를 위한 제형으로 제조될 수 있으며, 타블렛, 캡슐, 시럽, 파우더, 그레놀, 에멀전, 용액, 현탁액, 에어로졸 및 전신 또는 국부투여(피부 또는 폐 및/또는 기도를 통한)를 위한 건조 파우더 제형으로 제조될 수 있다.

[0032] 증상 및 연령에 따라 투여량은 달라지지만, 어른의 경우, 화학식 I 화합물을 기준으로 매일 1-3회 구강으로 투여될 수 있으며, 1회 투여량은 0.01mg-1g/Kg, 바람직하게는 0.05mg-100mg/Kg, 보다 바람직하게는 0.1mg-10mg/Kg이다.

[0033] [실시예]

[0034] 본 발명은 S-입체이성질체를 이용하여 더 설명되며, 이는 본원발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 실시예에 사용된 알파-브로모-o-클로로페닐 아세테이트(CAS 85259-19-4), 5,6,7,7a-테트라하이드로-티에노[3,2-c]피리딘-2(4H)-온 또는 염화수소염 및 아스피린 및 기타의 시약들은 상업적으로 입수되었다.

[0035] 실시예 1: 화학식 I 화합물의 S-입체이성질체를 제조하는 방법

[0036] 337mg의 S(+)-2-(2-클로로페닐)-2-(4,5,6,7-테트라하이드로-티에노[3,2-c]피리딘-2(4H)-온-5-아세트산 메틸 에스테르 및 70mg의 수소화 나트륨(52%, 미네랄오일에 분산)이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 2ml의 무수 DMF가 첨가되었다. 상기 혼합물이 30분 동안 교반된 후, 300mg의 살리실산 염화물(salicylic acid chloride)이 첨가되고, 2시간 동안 교반하면서 반응이 지속되었다. 아세트산에틸로 처리 후 95% 순도의 조(crude)산물이 얻어졌다. 이후 키랄 조제용(chiral preparative) 크로마토그래피에 의해 103mg의 원하는 산물이 얻어졌다. 수율은 20.6%이다.

[0037] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (dd, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.46-7.53(m, 2H), 7.32-7.53(m, 3H), 7.31(d, 1H), 6.66(s, 1H), 5.47(s, 1H), 4.01-4.05(q, 2H), 3.72(s, 3H), 3.32-3.40 (broad, 2H), 2.96(broad, 2H), 2.27(s, 3H).

[0038] ESI-MS : m/z 500.2 (MH<sup>+</sup>).

[0039]

[0040] 실시예 2: 화학식 I 화합물의 S-입체이성질체를 제조하는 두 번째 방법

[0041] 메틸 S(+)-2-(2-클로로페닐)-2-(4,5,6,7-테트라하이드로-티에노[3,2-c]피리딘-2(4H)-온-5-아세트산염이 메틸 (RS)-2-(2-클로로페닐)-2-(4,5,6,7-테트라하이드로-티에노[3,2-c]피리딘-2(4H)-온-5-아세트산염으로 대체된 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 이용하였으며, 수율은 21.0%이다.

[0042] 실시예 3:

**표 1**

일반적인 산과 화학식 I 화합물의 부가염

[0043]

번호	산	형성된 염의 물리적 상태	염의 특성	비고
1	폼산(formic acid)	오일	-	
2	아세트산	오일	-	
3	프로피온산	오일	-	
4	뷰티르산	오일	-	
5	벤조산	오일	-	
6	파라벤	오일	-	
7	L-만델산	오일	-	
8	L-타르타르산	오일	-	
9	L-캄포 설펜산	고체	백색의 고체	
10	D-캄포 설펜산	끈적한 고체	-	염(base)이 순수하지 않은 상태에서 오일이 형성됨
11	메탄 설펜산	고체	백색의 고체	
12	벤젠설펜산	고체	백색의 고체	
13	P-톨루엔 설펜산	고체	백색의 고체	
14	말레산	오일	-	
15	퓨말산	오일	-	
16	옥살산	오일	-	
17	아스파르트산	오일	-	

18	염산	고체	백색의 고체	
19	브로민화수소산	고체	노르스름한 고체	
20	아이오딘화수소산	고체	황색의 고체	
21	황산	끈적한 고체	-	염형성 과정에서 끈적해지는 경향이 있음
22	인산	오일	-	

[0044] 상기 표에서 볼 수 있듯이, 화학식 I 화합물로 형성할 수 있는 적합한 염은 매우 제한적이며, 적합한 염은 할로겐화수소염 및 설펜산염에 국한되어 있다.

[0045] 실시예 4: 화학식 I의 S-이성질체의 부가염의 제조

[0046] 4.1 염산염의 제조

[0047] 500mg의 화학식 I 화합물이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 5ml의 무수 에틸에테르가 첨가되었다. 5분 간 교반 후, 미리 준비된 디에틸 에테르 중의 염산염이 교반 중에 한 방울씩 첨가되었으며, 첨가하는 동안 백색 침전물이 관찰될 수 있었다. 더 이상 백색 침전물이 형성되지 않고, pH가 약 5인 시점에서 상기 첨가가 중지되었다. 1시간 동안 더 교반한 후, 반응이 중단되고, 상기 반응 혼합물은 여과 및 건조되어 460mg의 백색의 고체가 얻어졌다. 수율은 85.8%이다. TLC: 전개 시스템(페트롤륨 에테르:에틸 아세테이트=1:1, 트리에틸아민 한 방울 떨어뜨림), Rf는 0.4임.

[0048] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.11 (d, 1H), 7.32-7.81(m, 7H), 5.40(broad, 1H), 3.96(broad, 2H), 3.71(s, 3H), 3.28 (broad, 2H), 2.94 (broad, 2H), 2.29(s, 3H).

[0049] ESI-MS : m/z 500.2 (MH<sup>+</sup>).

[0050] 4.1 브로민화수소산염(Hydrobromide)의 제조

[0051] 500mg의 화학식 I 화합물이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 5ml의 무수 에틸에테르가 첨가되었다. 5분 간 교반 후, 미리 준비된 디에틸 에테르 중의 브로민화수소산염이 교반 중에 한 방울씩 첨가되었으며, 첨가하는 동안 백색 침전물이 관찰될 수 있었다. 더 이상 백색 침전물이 형성되지 않고, pH가 약 4인 시점에서 상기 첨가가 중지되었다. 1시간 동안 더 교반한 후, 반응이 중단되고, 상기 반응 혼합물은 여과 및 건조되어 470mg의 노르스름한 고체가 얻어졌다. 수율은 81.0%이다. TLC: 전개 시스템(페트롤륨 에테르:에틸 아세테이트=1:1, 트리에틸아민 한 방울 떨어뜨림), Rf는 0.4임.

[0052] 4.3 L-캄포설펜산염의 제조

[0053] 800mg의 화학식 I 화합물이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 5ml의 톨루엔이 첨가되었다. 5분 간 교반 후, 미리 준비된 이소-프로판올 중의 L-캄포 설펜산(370mg의 L-캄포 설펜산이 0.3ml의 이소-프로판올에 용해되었음)이 교반 중에 한 방울씩 첨가되었으며, 첨가 후 0.5시간 동안 더 교반되었다. 4도씨 냉장고에 밤새 방치한 후 백색의 고체가 침전되었으며, 상기 반응 혼합물은 여과 및 건조되어 970mg의 노르스름한 고체가 얻어졌다. 수율은 82.9%이다. TLC: 전개 시스템(페트롤륨 에테르:에틸 아세테이트=1:1, 트리에틸아민 한 방울 떨어뜨림), Rf는 0.4임.

[0054] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.12 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51-7.54(m, 3H), 7.36 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.49 (broad, 1H), 4.06(broad, 2H), 3.75(s, 3H), 3.33 (broad, 2H), 2.98 (broad, 2H), 2.89 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.39(s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.78-1.94(m, 3H), 1.27-1.29(m, 2H), 1.03(m, 3H), 0.74(m, 3H).

[0055] ESI-MS : m/z 500.2 (MH<sup>+</sup>).

[0056]

4.4 메탄설폰산염의 제조

[0057]

800mg의 화학식 I 화합물이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 5ml의 톨루엔이 첨가되었다. 5분 간 교반 후, 미리 준비된 이소-프로판올 내의 메탄설폰산(160mg의 메탄설폰산이 0.3ml의 이소-프로판올에 용해되었음)가 교반 중에 한 방울씩 첨가되었으며, 첨가 후 0.5시간 동안 더 교반되었다. 4도씨 냉장고에 밤새 방치한 후 백색의 고체가 침전되었으며, 상기 반응 혼합물은 여과 및 건조되어 750mg의 노르스름한 고체가 얻어졌다. 수율은 78.1%이다. TLC:전개 시스템(페트롤륨 에테르:에틸 아세테이트=1:1, 트리에틸아민 한 방울 떨어뜨림), Rf는 0.4임.

[0058]

4.5 벤젠설폰산염의 제조

[0059]

800mg의 화학식 I 화합물이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 5ml의 톨루엔이 첨가되었다. 5분 간 교반 후, 미리 준비된 이소-프로판올 내의 벤젠설폰산(260mg의 메탄 설폰산이 0.3ml의 이소-프로판올에 용해되었음)가 교반 중에 한 방울씩 첨가되었으며, 첨가 후 0.5시간 동안 더 교반되었다. 4도씨 냉장고에 밤새 방치한 후 백색의 고체가 침전되었으며, 상기 반응 혼합물은 여과 및 건조되어 890mg의 노르스름한 고체가 얻어졌다. 수율은 84.0%이다. TLC:전개 시스템(페트롤륨 에테르:에틸 아세테이트=1:1, 트리에틸아민 한 방울 떨어뜨림), Rf는 0.4 임.

[0060]

4.6 p-톨루엔설폰산염의 제조

[0061]

800mg의 화학식 I 화합물이 25ml 반응 플라스크에 첨가된 다음, 5ml의 톨루엔이 첨가되었다. 5분 간 교반 후, 미리 준비된 이소-프로판올 내의 p-톨루엔 설폰산(280mg의 메탄설폰산이 0.3ml의 이소-프로판올에 용해되었음)가 교반 중에 한 방울씩 첨가되었으며, 첨가 후 0.5시간 동안 더 교반되었다. 4도씨 냉장고에 밤새 방치한 후 백색의 고체가 침전되었으며, 상기 반응 혼합물은 여과 및 건조되어 990mg의 노르스름한 고체가 얻어졌다. 수율은 91.7%이다. TLC:전개 시스템(페트롤륨 에테르:에틸 아세테이트=1:1, 트리에틸아민 한 방울 떨어뜨림), Rf는 0.4임.

[0062]

실시예 5: 몇 가지 고형 산부가염에 대한 용해도 테스트

[0063]

일반적으로, 우수한 생체적합성을 갖는 약물은 우수한 용해도를 갖는다. 통상적으로, 약물에 요구되는 용해도는 pH 범위 1-7.5 범위에서 적어도 1mg/ml이다.

**표 2**

6개 산부가염의 용해도

[0064]

번호	염	용해도 (mg/ml)	비고
1	L-캄포설폰산염	4.7	
2	메탄설폰산염	8.2	
3	벤젠설폰산염	2.5	
4	P-톨루엔설폰산염	1.2	
5	염화수소염	0.02	용해과정 중 끈적해지는 경향이 있음
6	브로민화수소염	0.5	

[0065]

상기 표에서 볼 수 있듯이, 화학식 I 화합물의 상기 4개의 설폰산염은 모두 이상적인 용해도를 가지나, 할로겐 화수소염들은 상대적으로 낮은 용해도를 나타낸다.

[0066]

실시예 6. 안정성 테스트

[0067]

고체 형태의 제형을 위해서는 탁월한 안정성을 갖는 고형의 활성 첨가제가 필요하다. 화학적 안정성을 갖는 적합한 염을 선별하기 위해, 상기에서 제조된 설폰산염이 분말화된 부형제와 함께 타블렛 또는 캡슐로 제형화되었다. 상기 타블렛은 마이크로결정성 셀룰로스 및 무수 인산이수소칼슘을 1:1의 비율로 포함하였다. 상기 캡슐은

만니톨 및 옥수수 전분을 4:1의 비율로 포함하였다. 이후, 상기 타블렛 및 캡슐은 50°C±2°C(상시적인 온도 및 습도를 유지하는 배양기)의 75%±5% 상대습도(염화나트륨 용액으로 포화) 조건에 촉진된 테스트(accelerated test)를 위해 비치되었다. 3개월의 말경에 시료를 채취하고, 상기 타블렛과 캡슐은 분쇄되어 메탄올:클로로포름(1:1)으로 추출되었으며, 산물의 안정도를 체크하기 위해 TLC가 사용되었으며, 상기 염은 아무런 불순물의 발생 없이 안정적인 것으로 나타났다.

**표 3**

4가지 설펜산염에 대한 촉진된 안정성 테스트

번호	염	안정성
1	L-캄포설펜산염	안정적
2	벤젠설펜산염	안정적
3	P-톨루엔설펜산염	안정적
4	메탄설펜산염	안정적

[0068]

[0069]

상기 표의 결과로부터, 테스트된 4가지 설펜산염은 안정적임을 알 수 있다; 그 중에서도 캄포설펜산염이 가장 안정적이었다.

[0070]

실시예 7: 약효 비교 실험

[0071]

선별된 염 및 화학식 I 유리 화합물의 약학적 효과를 비교하기 위하여, 클로피도그렐(clopidogrel)을 양성 대조군 약물로하여 다음의 동맥혈전 테스트가 수행되었다.

[0072]

I. 혈전이 형성되는 시간에 대한 조사

[0073]

동물: 위스타 랫(wistar rat), 체중 220-260g, 수컷, 각 그룹당 6-8개체.

[0074]

그룹화: 대조군 그룹, 양성 약물 그룹(클로피도그렐, 10mg/kg), 화학식 I의 유리 화합물(free compound), 화학식 I 화합물의 염산염 및 화학식 I 화합물의 L-캄포설펜산염(각 그룹에 2회 투여량, 화학식 I의 유리 화합물을 기반으로 각각 3 및 9mg/kg씩)

[0075]

방법: 현존 경동맥 손상 혈전증(current carotid artery thrombosis) 방법 및 혈소판 응고 테스트

[0076]

약물 투여: 위관영양법(oral gavage)

[0077]

관찰 지표: 상기 약물은 연속 3일 동안 투여되었다. 마지막 투여의 2시간 후, 현존 경동맥 손상 혈전증 방법이 수행되어 혈전의 형성 시간이 관찰되었다. 대퇴동맥혈을 채취 및 분리하여 혈소판을 얻었다. 각 그룹에 유발물질(induction agent) ADP를 동시에 처리하고, 피를 흘리는 시간을 측정하여 혈소판 응고에 대한 효과를 조사하였다.

[0078]

II. 혈전 중량에 대한 조사

[0079]

동물: 위스타 랫, 체중 220-260g, 수컷, 각 그룹당 6-8개체.

[0080]

그룹화: 상기와 동일

[0081]

방법: 폴리에틸렌 튜브 내에서의 동정맥단락(Arteriovenous shunt thrombosis) 방법.

[0082]

관찰 지표: 상기 약물은 연속 3일동안 투여되었다. 마지막 투여의 2시간 후, 동정맥연결 혈전증(arteriovenous anastomosis thrombosis)이 15분간 지속되었으며, 형성된 혈전의 습중량 및 건조중량이 측정되었다.

표 4

약물	투여량 (mg/kg)	혈전 형성 시간 (s)	혈전의 중량 (mg)
대조군		88.6±22.2	5.4±0.5
클로피도그렐 그룹	10	249.9±58.0#	3.2±0.5#
유리 염기 그룹	3	165±22.4#	4.0±0.6#
	9	261±54.3#,&	3.0±0.5#,&
하이드로클로라이드 그룹	3	210.4±51.1#	3.2±0.7#,Y
	9	319.6±35.2#,H,&,Y	2.8±0.5#
L-캄포설펜산염 그룹	3	250.4±35.2#,Y,*	3.0±0.7#,Y
	9	360.2±5.9#,H,&,Y,*	2.5±0.4#, H,&,Y

[0084] #: P<0.01, 대조군과의 비교; H: P<0.05, 클로피도그렐 그룹과의 비교;

[0085] &: P<0.01, 각 그룹 내의 9 mg 투여량 그룹 vs. 3 mg 투여량 그룹;

[0086] Y: P<0.01, 동일한 투여량 그룹 내에서 염 vs. 오일;

[0087] \*: P<0.01, 동일한 투여량 하에서의 L-캄포설펜산염 vs. 염산염

[0088] 상기 결과는 화학식 I 화합물의 항응고 효과가 유리 화합물(free compound)에 비추어 염의 형태로 제조된 이후에 현저하게 개선되었음을 나타내며, 여기서 안정적인 물리화학적 특성을 갖는 설펜산염은 염산염에 비해 더 우수한 효능을 나타내었다. 이는 화학식 I 화합물의 낮은 극성으로 인해 수용성이 낮아지게 되었으며, 낮은 구강 흡수성으로 귀결된 것이 그 이유일 수 있다. 안정적인 염 중에서, 설펜산염은 염산염에 비해 보다 우수한 용해도 및 안정성을 가지며, 약제로서의 개발에 있어서 보다 높은 잠재성을 가진다.