



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월10일
 (11) 등록번호 10-1071877
 (24) 등록일자 2011년10월04일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 487/02* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-0013350
 (22) 출원일자 2009년02월18일
 심사청구일자 2009년02월18일
 (65) 공개번호 10-2010-0094097
 (43) 공개일자 2010년08월26일
 (56) 선행기술조사문헌
 US20070031349 A1*
 W02008070313 A2*
 KR1020070100023 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
동아제약주식회사
 서울 동대문구 용두2동 252번지
 (72) 발명자
이찬호
 경기 용인시 기흥구 마북동 삼성래미안1차아파트
 117동 1702호
신창용
 서울 성동구 금호동1가 354번지 9/5
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 박종일

(54) 유테나필 산부가염, 그의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 유테나필 산부가염, 그 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 유테나필이 옥살산, 벤젠설폰산, 캄포설폰산, 신남산, 아디프산 및 사이크라민산으로 구성된 군으로부터 선택된 유기산과 결합한 유테나필 산부가염은 수용성 매질에 대한 용해도가 월등히 우수하고, 결정성을 갖고 있으며 수분에 대한 안정성도 우수하여 약학적 조성물의 활성 성분으로 유용하다.

(72) 발명자

최설민

경기도 수원시 영통구 영통동 황골주공아파트 149
동 1906호

강경구

경기도 수원시 영통구 영통동 살구골 동아아파트
714동 701호

김동성

서울 송파구 잠실5동 주공아파트 503동 1009호

안병옥

경기도 용인시 처인구 포곡읍 영문리 555 배머루마
을 102동 201호

유무희

서울 강남구 개포1동 우성3차아파트 5동 801호

특허청구의 범위

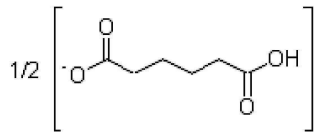
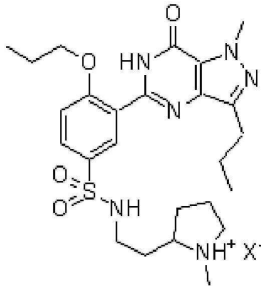
청구항 1

유데나필이 캠포설폰산 및 아디프산으로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 유기산과 결합된 유데나필 산부가염.

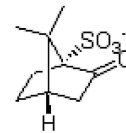
청구항 2

제 1항에 있어서, 하기 <화학식2>로 표시되는 유데나필 산부가염:

<화학식 2>



(아디피에이트) 또는



(캠포설폰네이트)를 나

타낸다.

청구항 3

유데나필을 캠포설폰산 및 아디프산으로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 유기산과 반응시키는 단계를 포함하는 유데나필 산부가염 제조방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 아세톤, 에틸아세테이트, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로퓨란 및 아세토니트릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매에서, 유데나필을 상기 유기산과 반응시키는 유데나필 산부가염 제조방법.

청구항 5

제 3항에 있어서, 상기 유기산은 유데나필에 대하여 0.95 내지 1.1 당량으로 사용하는 유데나필 산부가염 제조방법.

청구항 6

제 1항의 유데나필 산부가염을 유효성분으로 함유하고, 발기부전, 간문맥항진증, 폐동맥고혈압, 하부요로 이상 증상을 수반한 전립선 비대증, 심부전증 또는 만성 폐쇄성 폐질환의 치료 또는 예방을 위해 사용되는 약학적 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 유데나필 산부가염을 10 내지 100mg으로 포함하는 약학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

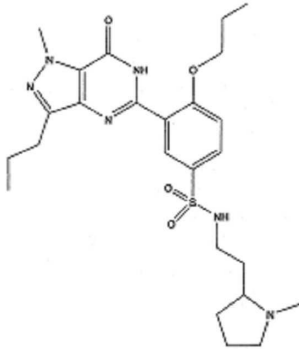
기술분야

[0001] 본 발명은 유데나필 산부가염, 그의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는 수용성 매질에 대한 용해도가 좋고, 안정성이 탁월한 결정형으로서, 특히, 수분에 대한 안정성이 우수한 유데나필 산부가염, 그의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 하기 화학식 1로 표시되는 PDE-5 억제제인 5-[2-프로필옥시-5-(1-메틸-2-피롤리디닐렌아미도술폰)페닐]-1-메틸-프로필-1,6-디하이드로-7H-피라졸로(4,3-d)피리미딘-7-온 화합물 ['유데나필' (WO 00/027848, 대한민국 등록특허 제0353014호 등)]은 PDE-5에 대한 선택성이 기존의 화합물보다 획기적으로 개선되어 부작용을 크게 경감시킬 수 있는 것으로 보고된 바 있다:

[0003] [화학식 1]



[0004]

[0005] 또한, 상기 유데나필은 최대혈중 농도 도달시간이 1시간으로서 약효가 신속하게 발현됨과 동시에 체내 반감기가 12시간으로 약효가 지속적으로 발현되어 1일 1회 복용이 가능한 장점을 가진 것으로 알려져 있다.

[0006] 그러나, 유데나필은 각각 6.5 및 12.5 정도의 pKa1, pKa2 값을 갖고, 수화물이나 용매화물이 아닌 백색 또는 미백색의 분말 형태를 띠는 화합물로서 물 등의 수용성 매질에 용해되기 어려운 특성을 나타낸다.

[0007] 약물의 용해도는 약물의 체내 흡수에 영향을 미치는 여러 인자 중 하나로, 수용성 매질에서의 약물의 용해는 전신흡수의 중요한 전 단계이다. 특히, 수용성이 낮은 약물은 위장관내에서 용해되는 속도가 흔히 전신흡수 속도를 결정하는 인자가 되므로 용해시험의 결과에 따라 약물의 생체이용율을 예측하게 된다. 따라서, 약물이 바람직한 생체이용율 및 치료효과를 나타내기 위해서는 수용성 매질에서의 적절한 용해도를 가져야 한다. 용해도가 낮은 화합물 혹은 난용성 화합물의 경우 불규칙적인 흡수를 나타내므로 효율적인 치료 효과를 기대하기 어려우며, 특히, 위장관에서의 용해도가 낮은 약물의 경우 그 약물을 위해 특별히 고안된 제형의 경우를 제외하고는 흡수가 완전히 이루어지지 않는 문제점이 있다. 이에 효과적인 약효발현을 위해서 난용성 화합물인 유데나필의 용해도를 보다 향상시킬 필요가 있다.

[0008] 한편, 대한민국 특허공고 제95-6710 호에는 약제학적으로 허용 가능한 염의 조건으로서 높은 용해도 외에 우수한 안정성, 비흡습성 및 정제 제형으로서의 가공성과 같은 물리화학적 기준을 충족시켜야 한다고 기술되어 있다. 따라서, 어떤 활성 성분의 염이 약학적 조성물에 유용하게 적용되기 위해서는 안정성이 탁월하고 장기간 보관이 가능한 결정성을 띠 필요가 있으며, 가수분해 및 화학적 분해에 대한 인자로서 작용할 수 있는 수분에 대하여 안정하여야 한다.

발명의 내용

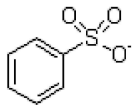
해결 하고자하는 과제

[0009] 본 발명은 물 등의 수용성 매질에 대한 용해도가 우수하고, 수분에 대해 안정하며 결정형을 띠에 따라 약학적 조성물에 적용되기에 적합한 신규한 유데나필 산부가염을 제공하기 위한 것이다.

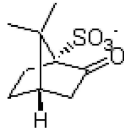
[0010] 본 발명은 또한 상기 유데나필 산부가염의 제조 방법을 제공하기 위한 것이다.

[0011] 또한, 본 발명은 상기 유데나필 산부가염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

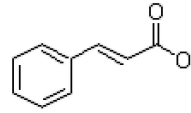
과제 해결수단



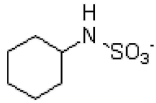
(벤젠설포네이트),



(캠포설포네이트),



(신나메이트) 또는



(사이크라메이트)를 나타낸다.

[0024] 이와 같이, 유테나필의 특정 위치 아민기에 옥살산, 벤젠설포산, 캠포설포산, 신남산, 아디프산 또는 사이크라민산이 결합된 유테나필의 산부가염은 결정화가 용이하여, 우수한 안정성(특히, 우수한 수분 안정성)을 나타내고 제형화가 용이하며 장기간 보관이 가능하면서도, 수용성 매질에 대한 보다 우수한 용해도를 나타낼 수 있다.

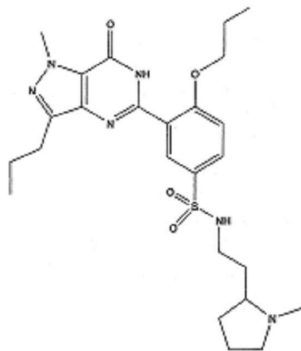
[0025] 따라서, 이러한 유테나필 산부가염을 사용하여 활성 성분의 생체이용율이 뛰어나 우수한 치료 효과를 발현할 수 있으면서도, 우수한 안정성 등을 나타내는 약학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0026] 한편, 발명의 다른 구현예에 따라, 상술한 유테나필 산부가염의 제조방법이 제공된다. 이러한 유테나필 산부가염 제조방법은 유테나필을 옥살산, 벤젠설포산, 캠포설포산, 신남산, 아디프산 및 사이크라민산으로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 유기산과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0027] 상기 유테나필 산부가염의 구체적인 제조방법을 살펴보면 다음과 같다.

[0028] 먼저, 유테나필 산부가염의 제조를 위한 반응물로 되는 하기 화학식 1의 유테나필은, WO 00/027848 등에 공지된 바와 같이, 다음의 3 단계로 요약되는 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0029] [화학식 1]



[0030]

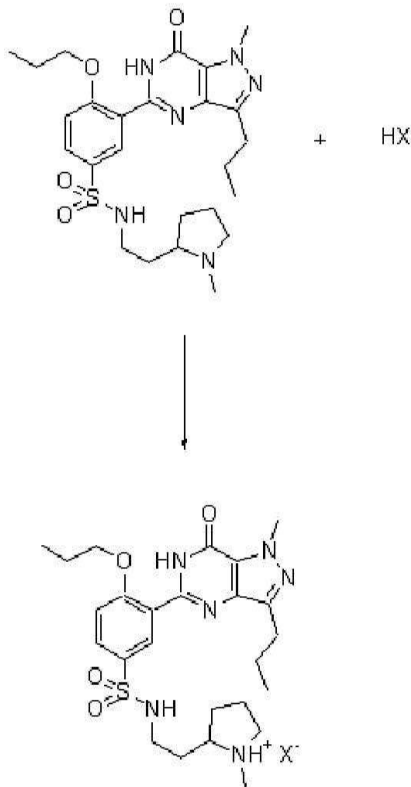
[0031] 첫 번째 단계로서, 4-[2-프로필옥시-5-(클로로설포닐)벤즈아미도]-1-메틸-3-프로필-5-카바모일 피라졸을 제조한다. 이의 제조를 위하여, 일정량의 4-[2-프로필옥시벤즈아미도]-1-메틸-3-프로필-5-카바모일 피라졸을 클로로설포산과 반응시킬 수 있다.

[0032] 이어서, 두 번째 단계에서, 상기 첫 번째 단계에서 얻어진 화합물과 2-(2-아미노에틸)-1-메틸 피롤리딘을 반응시켜 4-[2-프로필옥시-5-(1-메틸-2-피롤리디닐에틸아미도설포닐) 벤즈아미도]-1-메틸-3-프로필-5-카바모일 피라졸을 제조할 수 있다. 이때, 이러한 반응은 디클로로메탄 등의 용매 내에서 진행될 수 있다.

[0033] 마지막 세 번째 단계로서, 상기 두 번째 단계에서 얻어진 화합물을 t-부탄올 등의 용매에 녹이고 이 용액에 일정량의 칼륨 t-부톡사이드를 가하여 반응시킴으로서, 상기 화학식 1의 유테나필을 제조할 수 있다.

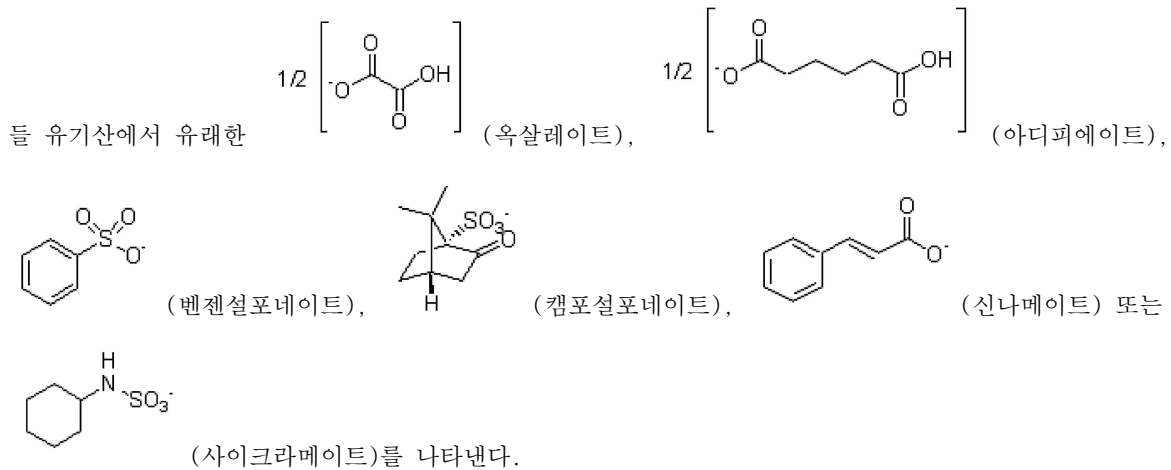
[0034] 한편, 발명의 다른 구현예에 따른 유테나필 산부가염 제조방법에서는, 이렇게 얻어진 유테나필을 상술한 6 가지 유기산 중 어느 하나와 반응시켜 유테나필 산부가염을 얻을 수 있으며, 이러한 반응 공정은 하기 반응식 1로 표시될 수 있다:

[0035] <반응식 1>



[0036]

[0037] 상기 식에서, HX는 옥살산, 벤젠설폰산, 캠포설폰산, 신남산, 아디프산 또는 사이크라민산을 나타내며, X⁻는 이



[0038] 이때, 상기 유테나필과 유기산의 반응은 이들 반응물을 용해시켜 산-염기 반응을 진행시킬 수 있는 임의의 유기 용매 내에서 진행될 수 있다. 다만, 상기 산-염기 반응이 적절히 진행되어 상기 유테나필과 유기산이 당량비로 결합된 산부가염이 제조될 수 있도록 하기 위해, 위 유테나필과 유기산의 반응은 아세톤, 에틸아세테이트, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로퓨란 및 아세토니트릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매 내에서 진행됨이 바람직하다.

[0039] 또한, 이러한 유테나필과 유기산의 반응을 위해, 상기 유기산은 유테나필에 대하여 1 내지 2 당량으로 사용될 수 있고, 바람직하게는 0.95 내지 1.1 당량으로 사용될 수 있다. 이러한 사용량에 의해, 상기 유테나필과 유기산이 당량비로 결합된 바람직한 유테나필 산부가염이 제조될 수 있다.

[0040] 그리고, 상기 유테나필과 유기산의 반응은 상술한 용매 내에서, -5 내지 100℃, 바람직하게는 0 내지 80℃의 반응온도로 1 내지 24시간, 바람직하게는 1 내지 3시간 동안 진행될 수 있다.

- [0041] 한편, 발명의 또 다른 구현예에 따라, 상술한 유데나필 산부가염을 유효성분으로 함유하고, 발기부전, 간문맥항진증, 폐동맥고혈압, 하부요로 이상증상을 수반한 전립선 비대증, 심부전증 또는 만성 폐쇄성 폐질환의 치료 또는 예방을 위해 사용되는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0042] 유데나필은 남성의 성기능 장애 중의 하나인 발기부전 치료 또는 예방에 효과적으로 사용될 수 있다고 보고된 바 있다[WO 00/027848 및 대한민국 등록특허 제0353014호 등]. 또한, 상기 유데나필은 전립선 비대증(Benign Prostatic Hyperplasia, BPH)이나 이와 관련되는 하부요로증상(Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS)의 치료 또는 예방에도 사용될 수 있고, 요도 평활근 또는 전립선 평활근 이완제로도 작용할 수 있음이 알려져 있다(대한민국 특허공개 제 2006-0030724 호). 그리고, 상기 유데나필은 사이클릭 구아노신 모노포스파타제(cGMP)를 분해하는 포스포디에스터라제 V(PDE-5) 효소를 저해함으로써 만성 심부전증에 의해 유도된 좌심실의 확장을 억제하고 심실벽 두께 감소를 억제하며, 심장 조직 및 혈중의 심방성 나트륨 배설 증가 단백질(ANP)의 증가나 심실 조직의 섬유화를 억제할 수 있기 때문에, 궁극적으로 만성 심부전증 치료제로도 사용될 수 있음이 알려져 있다(대한민국 특허공개 제 2008-0108185 호). 이외에도, 유데나필은 PDE-5 효소에 대한 저해 활성을 나타냄에 따라, 간문맥항진증이나(WO 06/132460, 대한민국 특허공개 제 2006-0128605 호), 폐동맥고혈압 등의 고혈압 또는 만성 폐쇄성 폐질환 등의 폐질환의 치료 또는 예방을 위해서도 사용 가능함이 알려져 있다.
- [0043] 따라서, 발명의 또 다른 구현예에 따른 약학적 조성물은 발기부전, 간문맥항진증, 폐동맥고혈압 등의 고혈압, 하부요로 이상증상이나 이에 관련된 전립선 비대증, 만성 심부전증 등의 심부전증 또는 만성 폐쇄성 폐질환 등의 폐질환과 같은 질병의 치료 또는 예방에 적합하게 사용될 수 있다.
- [0044] 특히, 이러한 약학적 조성물은 보다 우수한 용해도 및 이에 따른 뛰어난 생체이용율을 나타내고, 우수한 안정성 및 제형 가공성 등을 나타내는 유데나필의 특정 산부가염을 유효 성분으로 포함함에 따라, 이들 질병의 치료 또는 예방에 보다 효과적으로 사용될 수 있다.
- [0045] 한편, 상기 발명의 또 다른 구현예에 따른 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여되는 임의의 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 제형화 형태에 따라 통상적인 붕해제, 계면활성제, 충전제, 증량제, 결합제나 습윤제 등의 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0046] 예를 들어, 상기 약학적 조성물이 경구 투여를 위한 고형제 형태에 되는 경우, 산제, 과립제, 캡슐제, 정제 또는 환제 등이 포함될 수 있고, 예를 들어, 탄산칼슘, 전분, 스크로스, 락토오스, 미결정 셀룰로오스 또는 젤라틴 등의 부형제가 하나 이상 포함될 수 있다. 또한, 이들 부형제 외에도 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제들도 포함될 수 있다.
- [0047] 또한, 상기 약학적 조성물이 경구투여를 위한 액상제 형태에 되는 경우에는, 통상적인 유제, 현탁제 또는 시럽제 등이 포함될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물 또는 액체 파라핀 외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 감미제, 습윤제, 방향제 또는 보존제 등도 포함될 수 있다.
- [0048] 그리고, 상기 약학적 조성물이 비경구투여를 위한 제제로 되는 경우, 멸균된 수용액, 현탁제, 유제, 비수성용제 또는 좌제 등이 포함될 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 비수성용제 또는 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 또는 올리브 오일과 같은 식물성 기름이나, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있으며, 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(Tween) 61, 카카오지, 라우린지 또는 글리세롤 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0049] 이외에도 상기 약학적 조성물이 제형화되는 경구적 또는 비경구적 형태에 따라, 통상적인 부형제 또는 희석제들이 별다른 제한없이 포함될 수 있다.
- [0050] 한편, 상술한 약학적 조성물은 환자의 체중, 건강상태, 식이, 연령, 성별, 투여방법, 투여시간, 배설율 또는 질환의 중증도에 따라 적절한 함량으로 인체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 약학 조성물은 1회에 투여되는 단위 투여 형태가 10 내지 100mg, 바람직하게는 10 내지 50mg의 활성 성분(즉, 유데나필 산부가염)을 포함할 수 있으며, 이러한 단위 투여 형태가 성인에게 1회 또는 수회에 걸쳐 투여될 수 있다.

효 과

- [0051] 본 발명에 따르면, 수용성 매질에 대한 높은 용해도를 나타낼 뿐 아니라, 결정화가 용이하여 안정성, 특히, 수분 안정성이 우수하고 제형화가 용이한 유데나필 산부가염이 제공될 수 있다.
- [0052] 이러한 유데나필 산부가염은 우수한 생체이용율을 나타내어 발기부전 등의 각종 질병을 치료 또는 예방하는데

매우 효과적으로 적용될 수 있으며, 특히, 안정하고 장기간 보관 가능한 제형으로 제공될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0053] 발명을 하기의 실시예에서 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

- [0054] <실시예 1> 유테나필 옥살산염의 제조
- [0055] 유테나필 1 g을 에탄올 10 ml에 현탁시키고 반응액을 실온에서 교반하였다. 여기에 옥살산 0.25 g(1당량)을 서서히 적가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 노르말 헥산 5 ml로 세척하고 진공 건조하여 흰색 결정의 표제화합물 1.05 g을 수율 89.5%로 얻었다.
- [0056] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 0.94(m, 6H), 1.59(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.85(m, 2H), 1.96(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.85(m, 2H), 2.95(m, 1H), 3.15(m, 1H), 4.08(t, 2H), 4.15(s, 3H), 7.33(d, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.87(d, 1H), 7.93(s, 1H), 12.16(s, 1H)

- [0057] <실시예 2> 유테나필 벤젠설포산염의 제조
- [0058] 유테나필 1 g을 아세트니트릴 10 ml와 메탄올 1 ml에 현탁시키고 반응액을 실온에서 교반하였다. 여기에 벤젠설포산 0.31 g(1당량)을 서서히 적가하였다. 80°C에서 1시간 교반하고 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 아세톤 5 ml로 세척하고 진공건조하여 흰색 결정의 표제화합물 0.98 g을 수율 74.8%로 얻었다.
- [0059] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 0.93(m, 6H), 1.60(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.84(m, 1H), 1.97(m, 2H), 2.18(m, 1H), 2.81(m, 7H), 3.05(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.53(m, 1H), 4.09(t, 2H), 4.15(s, 3H), 7.32(m, 2H), 7.57(d, 1H), 7.76(t, 1H), 7.87(d, 1H), 7.94(s, 1H), 9.30(bs, 1H), 12.15(s, 1H)

- [0060] <실시예 3> 유테나필 캄포설포산염의 제조
- [0061] 유테나필 1 g을 에틸아세테이트 20 ml에 현탁시키고 반응액을 실온에서 교반하였다. 여기에 캄포설포산 0.45g(1당량)을 서서히 적가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 에틸아세테이트 10 ml로 세척하고 진공건조하여 흰색 결정의 표제화합물 1.23 g을 수율 89.4%로 얻었다.
- [0062] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 0.72(s, 3H), 0.92(m, 6H), 1.02(s, 3H), 1.24(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.82(m, 3H), 1.96(m, 3H), 2.20(m, 2H), 2.35(d, 1H), 3.05(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.55(m, 1H), 4.07(t, 2H), 4.14(s, 3H), 7.34(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.87(d, 1H), 9.35(bs, 1H), 12.14(s, 1H)

- [0063] <실시예 4> 유테나필 신남산염의 제조
- [0064] 유테나필 1 g을 테트라히드로퓨란 10 ml에 현탁시키고 반응액을 실온에서 교반하였다. 여기에 신남산 0.29 g(1당량)을 서서히 적가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 아세톤 5 ml로 세척하고 진공건조하여 흰색 결정의 표제화합물 1.02 g을 수율 79.1%로 얻었다.
- [0065] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 0.92(m, 6H), 1.27(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.67(m, 5H), 1.99(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.75(m, 3H), 2.86(m, 1H), 3.59(t, 2H), 4.08(t, 2H), 4.15(s, 3H), 6.52(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.40(m, 3H), 7.55(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.85(d, 1H), 7.94(s, 1H), 12.16(bs, 1H)

[0066] <실시예 5> 유테나필 아디프산 염의 제조

[0067] 유테나필 1 g을 아세톤 10 ml에 용해하고 실온에서 교반하였다. 여기에 아디프산 0.28 g(1당량)을 서서히 첨가하고 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 아세톤 5 ml로 세척하고 진공건조하여 흰색 결정의 표제화합물 1.16 g을 수율 90.6%로 얻었다.

[0068] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97(m, 6H), 1.27(m, 2H), 1.52(m, 6H), 1.78(m, 6H), 1.99(m, 3H), 2.11(s, 3H), 2.18(m, 3H), 2.75(m, 4H), 2.80(m, 1H), 4.06(t, 2H), 4.15(s, 3H), 7.32(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.93(s, 1H), 12.09(bs, 1H)

[0069] <실시예 6> 유테나필 사이크라민산 염의 제조

[0070] 유테나필 1 g을 에틸아세테이트 10 ml에 현탁시키고 반응액을 실온에서 교반하였다. 여기에 사이크라민산 0.35 g(1당량)을 서서히 첨가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 에틸아세테이트 5 ml로 세척하고 진공건조하여 흰색 결정의 표제화합물 1.13 g을 수율 83.7%로 얻었다.

[0071] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.93(m, 6H), 1.03(m, 3H), 1.16(m, 2H), 1.36(m, 5H), 1.77(m, 4H), 1.89(m, 5H), 2.13(m, 1H), 2.70(m, 3H), 2.78(t, 3H), 2.84(m, 3H), 3.13(m, 1H), 3.46(m, 1H), 4.07(t, 2H), 4.14(s, 3H), 7.34(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.94(s, 1H), 12.13(s, 1H)

[0072] <비교예> 푸마르산, 말레산, 아세파르트산, 글루탐산, 구연산, 숙신산, 히프루산, 타르타르산, 젖산, 말산, 말론산, 글루타릭산 또는 포름산이 결합된 유테나필 산부가염의 제조

[0073] 실시예 1 내지 6에서 사용한 유기산 대신, 푸마르산, 말레산, 아세파르트산, 글루탐산, 구연산, 숙신산, 히프루산, 타르타르산, 젖산, 말산, 말론산, 글루타릭산 또는 포름산을 이용한 것을 제외하고는 실시예 1 내지 6과 동일한 방법으로 유테나필 산부가염을 제조하였다. 이 경우, 유테나필 산부가염의 결정을 얻을 수 없었으며, 일부 유기산의 경우 물 또는 유기용매에 용해되지 않아 산부가염 자체가 생성되지 않았다.

[0074] <시험예 1> 유테나필 산부가염의 결정성/흡습성 시험

[0075] 실시예 1 내지 6 및 비교예의 유테나필 산부가염의 결정성 및 흡습성을 확인하고자 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0076] 1. 결정성: 1) 반응액에서의 결정 석출 여부확인

[0077] 2) 결정화: 적절한 용매에 유테나필 산부가염을 용해한 후, 결정화 시도

[0078] 2. 흡습성: 생성된 유테나필 산부가염을 실온, 상대습도 43%에 2시간 동안 노출시켜 그 무게의 변화를 측정하였다.

[0079] 상기 시험의 결과를 하기 [표 1]에 나타내었다.

[0080] [표 1]

[0081]

유기산		반응액 중 결정화 여부	결정화	흡습성 (질량변화율,%)
실시예1	옥살산	0	0	1.2
실시예2	벤젠설포산(베실산)	0	0	1.4
실시예3	캄포설포산(캠실산)	0	0	0.7

실시예4	신남산	0	0	1.5
실시예5	아디프산	0	0	0.9
실시예6	사이크라민산	0	0	0.8
비 교 예	구연산	X	X	-
	숙신산	X	X	-
	말산	X	X	-
	말론산	X	X	-
	글루타릭산	X	X	-
	포름산	X	X	-
	히프루산	X	X	-
	푸마르산	X	X	-
	말레산	X	X	-
	아세파르트산	X	X	-
	글루탐산	X	X	-
	타르타르산	X	X	-
	젖산	X	X	-

[0082] 0 : 결정생성, X : 결정미생성, - : 결정미생성으로 인해 별도 흡습성 실험실시하지 않음.

[0083] 상기 표 1을 참조하면, 유테나필이 옥살산, 벤젠설포산, 캄포설포산, 신남산, 아디프산 또는 사이크라민산과 결합한 실시예 1 내지 6의 유테나필 산부가염은 결정성을 나타내면서도 다습 조건 하에 노출되었을 때에도 흡습성이 낮아, 우수한 안정성(특히 수분 안정성)을 나타내면서 결정성으로 인한 제형화가 용이함이 확인되었다.

[0084] 이에 비해, 비교예의 유테나필 산부가염은 결정화 자체가 되지 않아 제형화가 어려움이 확인되었다.

[0085] <시험예 2> 용해도 시험

[0086] 유테나필 산부가염의 증류수에서의 용해도를 확인하고자 하기와 같은 실험을 수행하였다. 증류수에서 실시예 1 내지 6의 유테나필 산부가염의 용해도를 측정하기 위해 high performance liquid chromatography(HPLC)를 시행하였으며, 그 결과를 하기 [표 2]에 나타내었다.

[0087] [표 2]

		1회 측정 피크 면적	2회 측정 피크 면적	3회 측정 피크 면적	평균 피크 면적
유테나필		미검출	미검출	미검출	미검출
실시예1	옥살산염	4,092,373	4,066,592	4,063,319	4,074,095
실시예2	베실산염	59,985	59,985	58,993	59,654
실시예3	캠실산염	7,141,140	7,127,027	7,158,961	7,142,473
실시예4	신남산염	806,024	812,746	824,937	814,569
실시예5	아디프산염	8,675,326	8,649,747	8,639,404	8,654,826
실시예6	사이크라민산염	924,971	937,066	930,868	930,968

[0089] 이때, HPLC 분석 조건은 다음과 같았다.

[0090] 검출기: 자외선 흡광도(측정파장 292 nm)

[0091] 칼럼: 옥타데실 실리카겔 C18(4.6 * 150 mm, 5 μm)

[0092] 이동상: 이수산화인산칼륨 수용액(0.02M) : 아세토니트릴 = 70 : 30

[0093] 유속: 1.0 ml/분

[0094] 시료 주입량: 10 μl

[0095] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 증류수에서 유테나필은 검출되지 않았지만, 유테나필 산부가염은 모두 검출되는 결과를 나타내었다. 이러한 결과는 유테나필이 증류수에서 거의 용해되지 않는 것에 비하여 실시예 1 내지 6의

유테나필 산부가염은 높은 용해도를 나타내는 것을 보여준다. 그 중에서도 유테나필 아디프산염, 캄실산염 및 옥살산염은 매우 우수한 용해도를 나타내었다.