



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0049645
(43) 공개일자 2017년05월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 **10-2017-7012036(분할)**
- (22) 출원일자(국제) **2010년06월15일**
심사청구일자 **없음**
- (62) 원출원 **특허 10-2012-7001227**
원출원일자(국제) **2010년06월15일**
심사청구일자 **2015년06월15일**
- (85) 번역문제출일자 **2017년05월02일**
- (86) 국제출원번호 **PCT/GB2010/001168**
- (87) 국제공개번호 **WO 2010/146348**
국제공개일자 **2010년12월23일**
- (30) 우선권주장
61/187,348 2009년06월16일 미국(US)
61/187,355 2009년06월16일 미국(US)
- (71) 출원인
카르도스 아베
스웨덴 에스이-11127 스톡홀름 콘함스톡 53
- (72) 발명자
웰버그 아네트
스위스 체하-4617 군쯔겐 니에더호프웨그 11
비에르텔하우스 마틴
독일 78462 콘스탄츠 자지우스슈트라세 8
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

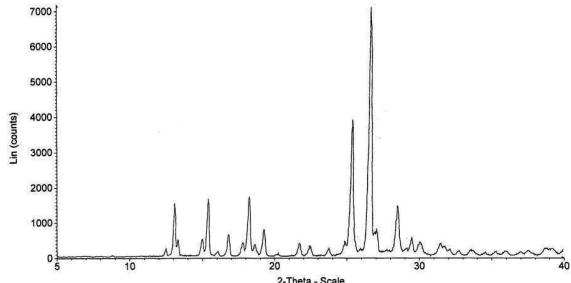
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **페미로라스트의 신규한 결정형**

(57) 요 약

페미로라스트의 소듐염의 반수화물 형태가 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/525 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

로젠스트롬 올리카

스웨덴 에스-103 12 스톡홀름 박스 2077 카르도스

아베

호르바트 카롤

스웨덴 에스-151 02 쇠데르텔리에 박스 2073 틸바
겐 2 신타곤

명세서

청구범위

청구항 1

반수화물 형태의 페미로라스트의 소듐염 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 약 60% 초과의 결정도를 가지고, 결정도 (%)는 분말 X-선 회절법 (PXRD)을 사용하여 측정될 수 있으며, 수치들에 대해 사용된 상기 약이라는 표현은 특정된 수치로부터 ± 10%를 의미하는 것인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 약 5% 미만의 다른 결정형들의 페미로라스트 소듐을 함유하고, 수치들에 대해 사용된 상기 약이라는 표현은 특정된 수치로부터 ± 10%를 의미하는 것인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

분말 X-선 회절 패턴이 26.6, 25.3, 13.0, 15.3, 18.2 및 28.4 중 하나 이상의 부근의 2-세타 弯(도)을 갖는 특징적 결정 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 반수화물 형태의 페미로라스트의 소듐염 화합물의 제조 방법으로서,

용매로부터 결정화 전에 페미로라스트를 소듐-함유 염기와 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 염기는 소듐 하이드록사이드 또는 소듐 알콕사이드이거나, 또는 상기 용매는 메탄올 또는 에탄올인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 결정화는,

(a) 약 10% 이하 (w/w, 용매의 비율로서)의 물의 존재 하에서, 용매에 페미로라스트 소듐의 부분적 용해;

(b) 약 72°C 이상의 온도에서, 수성 용매에 페미로라스트 소듐의 부분적 용해 및 여과; 또는

(c) 수성 용매에 페미로라스트 소듐의 용해 후, 과량의 역용매(antisolvent)의 첨가;

를 포함하고,

수치들에 대해 사용된 상기 약이라는 표현은 특정된 수치로부터 ± 10%를 의미하는 것인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,

반수화물보다 수화도가 더 높은 페미로라스트 소듐 수화물의 탈수를 포함하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 10

약제학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 염증성 질환의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 질환은 아토피성 피부염, 자궁 내막증, 편두통, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론씨 병, 다발성 경화증, 건선, 류마티스성 관절염, 전신 홍반 루프스, 또는 궤양성 대장염인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 질환은 천식인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 질환은 아토피성 피부염, 자궁 내막증, 편두통, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론씨 병, 다발성 경화증, 건선, 류마티스성 관절염, 전신 홍반 루프스, 또는 궤양성 대장염인, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 질환은 천식인, 화합물.

청구항 16

(a) 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및

(b) 하나 이상의 염증성 질환 치료용 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는, 염증성 질환의 치료용 복합제.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 질환은 아토피성 피부염, 자궁 내막증, 편두통, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론씨 병, 다발성 경화증, 건선, 류마티스성 관절염, 전신 홍반 루프스, 또는 궤양성 대장염인, 복합제.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 질환은 천식인, 복합제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물의 신규한 고체 상 형태들, 이들을 포함하는 약제학적 조성물, 그리고 이들을 얻는 방법에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 약물 조성물의 제제화에 있어서, 약물 성분이 편리하게 취급되고 가공될 수 있는 형태인 것은 중요하다. 이것은 상업적으로 실용적인 제조 공정의 측면뿐 아니라, 수반되는 활성 화합물을 포함하는 약제학적 제제들의 제조 측면에서도 중요하다.

[0003] 화학적 안정성, 고체 상태 안정성, 및 활성 성분의 "저장 수명(shelf life)"또한 매우 중요한 인자들이다. 약물 성분, 그리고 이를 포함하는 조성물은 활성 성분의 물리-화학적 특성들 (예컨대, 이것의 화학적 조성, 밀도, 흡습성 및 용해도)에 현저한 변화를 나타냄이 없이 상당한 기간동안 효과적으로 저장될 수 있어야 한다.

[0004] 더욱이, 가능한 한 화학적으로 순수한 형태로 약물을 제공하는 것 또한 중요하다.

[0005] 무정형, 또는 세미-무정형 물질들은 이러한 측면에서 현저한 문제점들을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 그러한 물질들은 다루거나 제형화하기 어렵고, 신뢰할 수 없는 용해도를 제공하며, 그리고 종종 불안정하고 화학적으로 순수하지 않은 것으로 밝혀졌다.

[0006] 통상의 기술자는, 만약 약물이 안정한 결정형으로 쉽게 얻어질 수 있다면, 상기 문제점들이 해결될 것이라는 점을 이해할 것이다.

[0007] 나아가, 결정 약물 화합물들은 환자에게 투여함에 따라 더욱 신뢰할 수 있고 재현 가능한 플라즈마 농도 프로파일들을 제공하는 것으로 나타났다.

[0008] 따라서, 상업적으로 실행 가능하며 약제학적으로 수용 가능한, 약물 조성물들의 제조에서 가능하다면, 실질적으로 결정의, 그리고 안정한, 형태의 약물을 제공하는 것이 중요하다.

[0009] 그러나, 이 목표는 언제나 달성할 수 있는 것이 아님에 주목하여야 한다. 사실, 전형적으로, 문자 구조 단독으로부터 화합물의 결정화 거동이 어떠할지 예측하는 것은 불가능하다. 이것은 보통 경험적으로만 결정될 수 있다.

[0010] 페미로라스트는 경구-활성 항-알레르기성 약물으로서, 이는 이를테면 천식, 알레르기성 비염 및 결막염의 증상을 치료에 사용된다. 예를 들면, 미국 등록 특허 제4,122,274호, 유럽 특허 출원 제 EP 316 174호 및 제EP 1 285 921호, Yanagihara et al, *Japanese Journal of Pharmacology*, 51, 93 (1989) 및 Durgs of Today, 28, 29 (1992) 참조. 상기 약물은 현재 예컨대, 일본에서 포타슘 염으로서 ALEGYSAL™이라는 상표로 시판중이다.

[0011] 상업적인 페미로라스트 포타슘은 인간에서 뾰족한 플라즈마 농도 피크들을 산출하는 것으로 알려진 단점이 있다. (예를 들면, Kinbara et al, "Plasma Level and Urinary Excretion of TBX in Humans" Japanese Pharmacology & Therapeutics, 18(3) (1990), 및 "Antiallergic agent - ALEGYSAL tablet 5 mg - ALEGYSAL tablet 10 mg - ALEGYSAL dry syrup", Pharmaceutical Interview Form (IF), Revised in October 2007 (7th version), Standard Commodity Classification No.: 87449 참조). 후자의 문헌은 또한 페미로라스트의 포타슘 염이 흡습성인데, 이는 화학적 불안정성을 산출하며, 그리고 더욱 쓴맛을 갖는 것으로 생각되고 있다는 것을 보고한다.

[0012] 미국 특허 제 4,122,274호는 포타슘 염들 및 (실시예 14에서) 소듐 염을 포함하는, 페미로라스트의 염들의 제조 공정을 개시한다. 여기에 기재된 바와 같이, 이 기술은 소듐 염을 생산하는데, 이는 물리적으로 불안정하다. 페미로라스트의 소듐 염들은 또한 국제 특허 출원 WO 2008/074975 및 WO 2008/075028에서도 언급되어 있다. (그러나 이의 합성은 기재되어 있지 않음)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 우리는 여기서 안정한, 결정형 페미로라스트의 소듐염을 제조하는 것이 가능하며 또한, 예상 밖으로, 그러한 염이, 대응되는 페미로라스트의 선행 기술의 포타슘 염들보다 수성 매질에 덜 가용성이며, 덜 흡습성이라는 것을 밝혀내었다. 그러한 염들은 따라서 페미로라스트 포타슘에 대한 전술한 뾰족한 플라즈마 농도 피크들, 나쁜 맛 그리고 흡습성 문제들을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명의 제 1 측면에 따르면, 페미로라스트의 소듐염의 반수화물 형태가 제공된다. (이하에서 "본 명의 화합물"이라 함). 본 발명의 화합물들은, 대안적으로, "페미로라스트 소듐 반수화물(들)"이라고 지칭될 수 있다. .
- [0015] 나아가 페미로라스트 물 당 적어도 약 0.3, 바람직하게는 적어도 약 0.35 및 좀더 바람직하게는 적어도 약 0.4 물, 및/또는 약 0.7 이하, 바람직하게는 약 0.65 이하 및 좀더 바람직하게는 약 0.6 물 이하, 의 물 (이를테면 약 0.5 물의 물)을 함유하는 페미로라스트의 소듐염, 및/또는 본 발명의 화합물이 제공되는데, 그러한 물은 단단히 결합되거나 또는 느슨하게 결합되거나(즉, 결정수 또는 여타) 또는 결합되지 않는다.
- [0016] 우리는 본 발명의 화합물들이 실질적으로 자연적 결정형 형태로 즉시 얻을 수 있다는 것을 밝혀냈다.
- [0017] 비록 본 발명의 화합물들을 약 98% 초과, 이를테면 약 95% 결정형의 "실질적으로 결정형"으로 제조하는 것도 가능하지만, 우리는 약 60% 초과, 바람직하게는 약 75% 초과, 및 좀더 바람직하게는 약 80% 초과의 (이를테면 약 90%) 결정형을 포함시킨다. 결정도 (%)는 통상의 기술자에 의하여 분말 X-선 회절법 (PXRD)으로 측정될 수 있다. 다른 기술들, 이를테면 고체 상태 NMR, FT-IR, 라マン 스펙트로스코피, 시차 주사 열량계 (DSC) 미세열량측정계, 및 진밀도(true density)의 계산이 또한 사용될 수 있다.
- [0018] 바람직한 본 발명의 화합물들은 26.6의 부근 (즉, 약 또는 대략적으로)에서 2-세타 값(도) (도 1/표 2에서 26.5 부근)을 갖는 특징적 결정 피크를 포함하는, 그리고 바람직하게는 또한 25.3 부근 (즉, 약 또는 대략적으로) (도 1/표 2에서 25.2 부근에 있는)에서 2-세타 값(도)을 갖는 강한 결정 피크를 더 포함하는 분말 X-선 회절 패턴에 의하여 특성화될 수 있다. 좀더 바람직하게는 본 발명의 화합물들은 13.0 (도 1/표 2에서 12.9 부근), 15.3 (도 1/표 2에서 15.2 부근), 18.2 (도 1/표 2에서 18.1 부근) 및/또는 28.4 (도 1/표 2에서 28.3 부근) 부근 (즉, 약 또는 대략적으로)에서 2-세타 값들 (도)을 갖는 추가적인 강한 결정 피크들을 포함하는 분말 X-선 회절 패턴으로 특성화 될 수 있으며; 좀더 바람직하게는 16.8 (도 1/표 2에서 16.7 부근), 19.2 (도 1/표 2에서 19.1 부근) 및/또는 27.0 (도 1/표 2에서 26.9 부근)에서 2-세타 값들 (도)을 갖는 강한 결정 피크들을; 그리고 좀더 바람직하게는 14.9 및/또는 29.5. 부근 (즉, 약 또는 대략적으로)의 2-세타 값들 (도)을 갖는 강한 결정 피크들을 더 포함하는 분말 X-선 회절 패턴으로 특성화 될 수 있다.
- [0019] 바람직한 본 발명의 화합물들은 또한 필수적으로 이하에 첨부된 도 5 (및/또는 도 1)에 도시된 및/또는 표 4 (및/또는 표 2)에 도표화된 것에 따른 분말 X-선 회절 패턴에 따라 특성화될 수 있다. 통상의 기술자는 페미로라스트 소듐 반수화물의 일 형태가 서로 "필수적으로" 동일한 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다는 것이 각각의 패턴들 (즉, 실험 오차, 이를테면 바람직한 샘플의 방위 및 각 실험 장치의 셋팅 (예컨대, 장비 탑입, 표준화 및/또는 보정)를 허용하는 피크들의 상대적인 간격)로부터 통상의 기술자에게 명백한 경우 (각각 도 5 및 표 4, 그리고 도 1 및 표 2에서 특성화된 형태들의 경우에서와 같이) 동일한 결정형이 형성되었다는 것을 이해할 것이다. 따라서, d-값들에 대한 실험 오차의 한계들은 여기에 특정된 바와 같이 ±2 범위 또는 마지막 소수점 자리 정도 일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 화합물들은 바람직하게는 실질적으로 결정학적으로 순수하다. "실질적으로 결정학적으로 순수한"이라고 함으로써 우리는, PXRD 측정으로 판단할 수 있는한, 약 5% 미만, 좀더 바람직하게는 약 3% 미만 및 특히 약 1% 미만의 여타 결정형들의 페미로라스트 소듐 (반수화물 또는 여타의 형태의, 그리고 그러한 여타 결정형들로부터의 PXRD 피크들의 존재에 의하여 판단되는 바와 같이)을 함유하는 페미로라스트 소듐 반수화물의 결정형을 포함한다.
- [0021] 우리는 본 발명의 화합물들이 미국 특허 제 4,122,274호에서 제조된 것을 포함하는 여타 형태들의 페미로라스트의 소듐 염들에 비하여 놀랍게 개선된 물리적 및/또는 화학적 안정성을 갖는다는 것을 밝혀내었다.
- [0022] 본 명세서에서 정의된 "안정한"이라는 용어는 화학적 안정성 및 고체 상태 안정성을 포함한다.
- [0023] "화학적 안정성"이라고 함으로써, 우리는 분리된 고체 형태로, 또는 약제학적으로 수용 가능한 담체들, 희석제들 또는 보조제들과 혼합되어 제공될 수 있는 고체 제제의 형태로, 정상 저장 조건들 하에서, 미미한 화학적 분해 또는 변질 정도로, 저장될 수 있는 화합물을 포함한다.
- [0024] "고체 안정성"이라고 함으로써, 우리는 분리된 고체 형태로, 또는 약제학적으로 수용 가능한 담체들, 희석제들 또는 보조제들과 혼합되어 제공될 수 있는 고체 제제의 형태로, 정상 저장 조건들 하에서, 미미한 고체 상태 변형 (예컨대, 결정화, 재결정화, 결정도 손실, 고체 상태 상 전이, 수화, 탈수, 용매화(solvatation) 또는 탈

용매화(desolvatisatation)) 으로, 저장될 수 있는 화합물을 포함한다.

- [0025] "정상 저장 조건들"의 예시들은 마이너스 80 내지 플러스 50°C (바람직하게는 0 내지 40°C 및 좀더 바람직하게는 대기 온도, 이를테면 15 내지 30°C)의 온도들, 0.1 내지 2 bars (바람직하게는 대기 압)의 압력들, 및/또는 460 lux의 UV/가시광선에의 노출, 연장된 기간 (즉, 6개월 또는 그 이상)동안을 포함한다. 그러한 조건들 하에서, 본 발명의 화합물들은 약 15% 미만, 좀더 바람직하게는 약 10% 미만, 및 특히 약 5% 미만이, 화학적으로 분해/변질되며, 또는 적절히 고체-상태 변형되는 것으로 밝혀졌다. 통상의 기술자는 전술한 온도 및 압력에 대한 상한 및 하한이 정상 저장 조건의 극한을 나타내며, 이들 극한의 일정 조합들은 정상 저장 중에는 경험되지 않을 것이라는 것을 이해할 것이다. (예컨대, 50°C의 온도 및 0.1 bar의 압력).
- [0026] "정상 저장 조건"이라는 용어는 또한 5 내지 95% (바람직하게는 10 내지 60%)의 상대 습도를 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 일부 결정형들의 경우, 특정 극한의 상대 습도에, 정상 온도들/압력들에서, 장기간 노출되는 결과로서 수화 및/또는 탈수에 의한 배치 또는 결정 구조의 변화가 일어날 수 있다.
- [0027] 우리는 폐미로라스트의 소듐염의 적어도 부분적 용해 및/또는 혼탁에 따라 유리하게 결정화를 통하여 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다는 것을 밝혀내었다.
- [0028] 이 측면에서, 본 발명의 화합물들은 폐미로라스트를 소듐-함유 염기와 반응시키고, 적당한 용매 시스템으로 결정화 함으로써 유리하게 얻어질 수 있다. 폐미로라스트 소듐은 상기 결정화 전에 분리될 수 있다.
- [0029] 상기 소듐-함유 염기는 폐미로라스트 분자 내의 테트라졸 모이어티로부터 프로톤을 제거하기에 충분히 염기성일 필요가 있다. 바람직한 염기들은 따라서 소듐 하이드록사이드는 물론 소듐 하이드라이드, 소듐 아마이드 및 소듐 알콕사이드들을 포함한다. 언급될 수 있는 소듐 알콕사이드들은 소듐의 C₁₋₆ 알콕사이드들, 이를테면 C₁₋₄, 예컨대, C₁₋₃, 알콕사이드들, 예를 들면 소듐 에톡사이드, 또는 예를 들면 소듐 메톡사이드를 포함한다.
- [0030] 적당한 용매 시스템으로부터 본 발명의 화합물들의 결정화는 폐미로라스트의 소듐염을 포함하는 용매 시스템에 과포화를 달성함으로써 (예컨대, 냉각에 의하여, 용매 증발로, 및/또는 적절한 역용매의 추가를 통하여) 달성될 수 있다. 결정화는 또한 용액의 이온 강도를 증가시키기 위한 소듐 염의 추가(이를테면 NaCl 또는 NaSO₄⁻; 소위 "석출(salting out)"), 및/또는 과포화된 용액에 씨드 결정(입수 가능해지면)의 추가에 의하여 성분의 용해도를 감소시킴으로써 수행될 수 있을 것이다.
- [0031] 용매 시스템은, 하나 또는 그 이상의 유기 용매들, 이를테면 알킬 아세테이트들 (예컨대, 선형 또는 분지된 C₁₋₆ 알킬 아세테이트들, 이를테면 에틸 아세테이트, 이조-프로필 아세테이트 및 부틸 아세테이트), 저급 (예컨대, 선형 또는 분지된 C₁₋₆, 바람직하게는 C₁₋₄) 알킬 알코올들 (예컨대, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올), 지방족 및 방향족 탄화수소들 (예컨대, 이소-옥탄, n-헵탄 및 톨루엔), 디알킬 케톤들 (예컨대, 메틸 에틸 케톤, 아세톤 및 메틸 이소-부틸 케톤), 디알킬 에테르들 (예컨대, 디-이소-프로필 에테르 및 tert-부틸 메틸 에테르), 사이클릭 에테르들 (예컨대, 테트라하이드로퓨란 및 디옥산) 아세토니트릴 및 디메틸포름아마이드를 포함할 수 있다. 전술한 용매들의 여하한 혼합물들이 사용될 수 있다. 유기 용매들은 물을 포함할 수 있다.
- [0032] 상이한 결정형들은 여하한 주어진 온도에서 상이한 유기 용매들 내에서 상이한 용해도를 가질 수 있다. 이러한 점에서, 전술한, 또는 여타의 용매들이 "역용매들(antisolvents)" (즉, 본 발명의 화합물들이 잘 녹지 않는 (poorly soluble) 용매, 이를테면 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올, 그러나 이는 본 발명의 화합물이 보다 가용성인 다른 용매, 이를테면 물, 과 혼화성임)로서 적용될 수 있으며 따라서 결정화 공정을 보조할 수 있다.
- [0033] 특히 적절한 용매들에는, 저급 알킬 알코올들 (예컨대, C₁₋₄ 알코올들, 이를테면 이소프로판올, 바람직하게는 메탄올 또는 좀더 바람직하게는 에탄올)이 포함되며, 이는 소량의 물과 혼합된 것일 수 있다.
- [0034] 특히, 우리는 본 발명의 화합물들이 폐미로라스트 소듐의, 유기 용매 하에서 (예컨대, 저급 알킬 알코올, 이를테면 에탄올), 추가로 약 12% 이하(w/w, 유기 용매에 대한 비율로서), 특히 약 11% 이하, 및 특히 약 10% 이하 (예컨대, 약 8% 미만, 이를테면 약 5% 미만, 예컨대, 약 3% 미만)의 물의 존재 하에서, 부분적 용해(또한 평형화(equilibration) 및/또는 슬러리 형성으로 알려짐) 후 결정화에 따른 결정화의 방식으로 얻어질 수 있다는 것을 밝혀내었다. 그러한 물은 결정화 혼합물에 추가될 수 있거나 또는 유기 용매 또는 결정화 될 폐미로라스트 소듐 중 하나 또는 양쪽 모두에 이미 존재할 수 있다. 통상의 기술자는 그럼에도 불구하고, 반수화물의 형성을 위해 시스템에 일부 물의 존재가 필요하므로, 이 결정화가 완전히 비수성(anhydrous) 조건들 하에서는 수행되지 않을 것임을 이해할 것이다. 통상의 기술자는 또한, 부분적 용해는 완전한 용해 (예컨대, 포화된 용액의 형

성)가 아니며 따라서 이 공정은 표준 재결정화를 포함하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 이 공정은 또한 바람직하게는 약 75°C 미만, 이를테면 약 72°, 예컨대, 약 70°C의 온도들에서 수행된다.

[0035] 우리는 또한 본 발명의 화합물들이 다음의 방법으로 얻어질 수 있음을 밝혀내었다:

[0036] (a) 페미로라스트 소듐을, 수성 용매에서 (즉, 적어도 약 95% (w/w) 물을 포함하는, 이를테면 순수한 물) 약 70°C 이상, 예컨대, 약 72°C, 이를테면 약 75°C에서, 그리고 예를 들면 약 80°C 또는 그 이상에서, 부분적 용해(평형 및/또는 슬러리 형성) 후 결정화. 이 공정은 또한 재결정화가 아니며 바람직하게는 전술한 온도(들)에서 형성된 결정들을 분리하기 위한 여과를 포함한다; 그리고

[0037] (b) 페미로라스트 소듐의, 수성 용매에서 (즉, 적어도 약 95% (w/w)의 물을 포함하는, 이를테면 순수한 물) 완전한 (예컨대, 적어도 약 95%) 용해 후, 과량의 역용매 (예컨대, 에탄올)의 첨가. 이 공정은 바람직하게는 높은 온도 (예컨대, 용매의 비점 부근)에서 역용매의 첨가를 포함한다. 에탄올의 경우, 이것은 약 70°C (예컨대, 약 72°C) 내지 약 80°C, 이를테면 약 75°C이며 결정들의 분리 전에 좀더 낮은 온도 (예컨대, 실온, 이를테면 약 20°C)로 냉각된다.

[0038] 통상의 기술자는, 결정화되는 화합물의 용액 내의 농도 (및/또는 부분적 용액), 그리고 사용되는 용매 시스템이 결정화 온도들 및 결정화 시간에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0039] 통상의 기술자들이 이해할 수 있는 바와 같이, 얻어지는 결정형은 결정화 공정의 동력학 및 열역학 모두에 따른다. 특정의 열역학적 조건들 (용매 시스템, 온도, 압력 및 본 발명의 화합물의 농도) 하에서, 하나의 결정형이 다른 것(또는 실질적으로 여하의 것)보다 좀더 안정할 수 있다. 그러나, 비교되는 상대적으로 낮은 열역학적 안정성을 가지는 여타 결정형들이, 동력학적으로 선호(kinetically-favoured)될 수 있다. 따라서, 추가로, 동력학적 인자들, 이를테면 시간, 불순물 프로파일, 교반, 씨드들의 존재 등이 또한 어느 형태들이 출현할 지에 영향을 준다. 따라서, 여기에 기재된 절차들은 페미로라스트 소듐 반수화물(들) 및 실제로 (만약 적당하다면) 페미로라스트 소듐염들의 반수화물 형태의 상이한 결정형들을 얻기 위하여 통상의 기술자에 의하여 적당히 적합화 (adapted) 될 수 있다.

[0040] 다른 결정형들 없이 본 명세서에서 기재된 바와 같은 결정형들이 제조됨을 확보하기 위하여, 결정화는 다른 결정형들의 핵 및/또는 씨드 결정들이 없는 상태에서 원하는 결정형의 핵 및/또는 씨드로 씨딩함으로수 수행될 수 있다.

[0041] 또한, 건조 온도 및 건조 시간이 본 발명의 화합물의 고체 상태 성질들 및/또는 고체 상태 형태에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 탈수가 저 습도 및/또는 상승된 온도 및/또는 감소된 압력에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결정 반수화물의 형성 이후, 임계 습도 수준이 존재할 수 있는데, 그 이하에서는 건조가 수행될 수 있으며, 이는 결정수의 상실을 초래할 수 있으며, 그리고 무수물로의 적어도 일부분의 고체 상태변형이 일어날 수 있다.

[0042] 그럼에도 본 발명의 화합물들은 또한 페미로라스트 소듐의 더욱 높은 수화물 (예컨대, 헵타수화물)의 탈수에 의하여, 예를 들면 이하에서 기재되는 바와 같이, 형성될 수 있다.

[0043] 본 발명의 화합물의 제조, 및 특성화는 이하에 기재된다. 본 발명의 화합물들의 상이한 결정형들은 분말 X-선회절 (PXRD) 방법들을 사용하여, 예를 들면 이하에 기재되는 것과 같이 즉시 특성화될 수 있다.

[0044] 본 발명의 화합물들은 통상의 기술자들에게 널리 알려진 기술들, 예를 들면 디캔팅(decanting), 여과 및/또는 원심분리를 이용하여 분리될 수 있다.

[0045] 우리는, 본 명세서에 기재된 결정화 공정들을 적용함으로써, 높은 화학적 순도를 갖는 본 발명의 화합물들을 제조하는 것이 가능하다는 것을 밝혀내었다.

[0046] 본 발명의 화합물들이 본원에 기재된 바와 같이 결정화되는 경우, 결과물인 화합물은 페미로라스트의 다른 염들, 및/또는 페미로라스트의 소듐 염들의 다른 형태에 비하여 전술한 바와 같은 개선된 화학적 및 고체 상태 안정성은 물론 개선된 용해도 및 흡습성 프로파일들을 갖는 형태이다.

약제학적 제제들 및 약학적 용도

[0048] 본 발명의 화합물들은 그들이 약물학적 활성을 보유하므로 유용하다. 그들은 따라서 조제약으로 지시된다.

[0049] 특히, 본 발명의 화합물들은 염증 상태의 치료에서 유용성을 발견한다.

[0050] 염증 상태들은 전형적으로, 숙주에 유익하기보다는 유해한 효과를 초래하는 면역 방어 메카니즘의 활성화에 의

하여 특성화된다. 그러한 상태들은 일반적으로 조직 발적(redness) 또는 충혈(hyperemia), 부종(swelling), 발열(hyperthermia), 통증, 가려움증, 세포파괴 및 조직 파괴, 세포 증식, 및/또는 기능의 상실과 다양한 정도로 연관된다. 언급될 수 있는 염증 상태들은, 동맥염(arteritis), 당뇨병(타입 1 당뇨병 및, 바람직하게는, 타입 2 당뇨병 포함), 비만, 대사 증후군(metabolic syndrome), 자궁내막증(endometriosis), 알레르기(알레르기성 결막염 및 알레르기성 비염 포함), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 천식, 아토피성 피부염, 여드름(acne), 피부 화상(skin burns), 주사(rosacea), 지루성 피부염(seborrheic dermatitis), 피부 궤양(skin ulcers), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 방광염(cystitis), 통풍 관절염(gouty arthritis), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)(이를테면 크론씨 병 및 궤양성 대장염), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 골관절염(osteoarthritis), 궤장염(pancreatitis), 전립선염(prostatitis), 건선(psoriasis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 건염(tendinitis), 활액낭염(bursitis), 쇠그렌(Sjogren) 증후군, 전신 홍반 루프스, 포도막염(uveitis), 두드러기(urticaria), 혈관염(vasculitis), 당뇨병성 혈관합병증(diabetic vascular complications), 편두통(migraine), 죽상동맥경화증 및 관련 심혈관계 질환들을 포함한다. 언급될 수 있는 상태들에는, 아토피성 피부염, 자궁 내막증, 편두통, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론씨 병, 다발성 경화증, 건선, 류마티스성 관절염, 전신 홍반 루프스, 궤양성 대장염 및 보다 특히, 죽상동맥경화증 및 관련 심혈관계 질환들이 포함된다. 언급될 수 있는 다른 상태들에는, 대사 증후군, 비만, 당뇨병 및/또는 당뇨병성 혈관합병증들이 포함된다.

[0051] "죽상동맥경화증(atherosclerosis)"이라는 용어는 통상의 기술자에 의하여 콜레스테롤 축적, 거품세포 형성, 염증 및 혈관, 특히 동맥 벽에서 세포의 증식으로 특성화되는 여하한 질병을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 죽상동맥경화증과 "관련되는" 심혈관계 질환들에는, 동맥류(복부 및/또는 죽상동맥경화성 동맥류 포함), 동맥경화증(arteriosclerosis), 말초 혈관 폐쇄성 질환(peripheral arterial occlusive disease), 관상동맥질환(coronary artery diseases)(예컨대, 협심증(angina pectoris), 심근경색증(myocardial infarction), 심장발작(heart attack), 등), 관상질환(coronary disease)(심장질환(cardiac disease) 및 심장병(heart disease)), 이를테면 허혈성 심장병)가 포함되며 또한 플라크(plaque) 또는 아테롬 파열(atheroma rupture) 및/또는 불안정성, 혈관 또는 동맥 질환, 허혈성 질환/허혈(ischaemia) 및 뇌졸증(stroke)(뇌혈관 사고(cerebro-vascular accident) 및 일과성 허혈발작(transient ischaemic attack) 포함)가 포함된다.

[0052] 언급될 수 있는 환자 그룹들에는, 급성관상동맥증후군 환자들이 포함된다. "급성관상동맥증후군"이라는 용어는 통상의 기술자에 의하여, 여하한 비정상 심근 허혈 상태, 종종 그러나 베타ти아트로스(아니게 흉통 및/또는 비정상 심전도와 연관됨, 를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 그러한 증후군들은 심근경색증(myocardial infarction)(심장발작(heart attack))의 가장 흔한 증상이다. 통상의 기술자들은, 상기 용어가 대개 "불안정한 협심증(angina)"과 동의어이며, "안정한 협심증"(즉, 격렬한 활동(exertion) 중에 발생하며 휴식(rest)시에 해소되는 협심증)의 반대라는 것을 이해할 것이다. 악화 속도로 발생하는 노작성 협심증(Exertional angina)("크레센도 협심증")은 통상의 기술자에 의하여 "불안정한"의 정의 내에 있는 것으로 유사하게 이해될 것이다.

[0053] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 염증성 질환, 및 특히 죽상동맥경화증 및/또는 관련 심혈관계 질환, 이를테면 동맥류(aortic aneurysm)의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 본 발명의 화합물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0054] 언급될 수 있는 여타의 염증 상태들에는, 전신성 저-등급(low-grade) 염증(SLG)이 포함되며, 이것에는 또한 "저-등급 전신 염증", "서브클리니칼 전신 염증", "만성 저-등급 염증", "지속성(persistent) 저-등급 염증" 또는 문헌에 따라, 단지 "저-등급 염증" 또는 "전신성 염증"이라고 다양하게 문헌들에서 지시되는 상태들 또한 포함하는 것으로 이해될 것이다. (예를 들면 Maerz *et al*, *Circulation*, 110 (2004) 및 Nicklas *et al*, *CMAJ*, 172, 1199 (2005) 참조). 비록 여타의 염증 마커들(예컨대, 혈중순환(circulating) 사이토킨들, 부착 분자들 및 백혈구들)이 SLG를 지시하는 것으로 알려지고 측정될 수 있으며 본 발명에 따라 감소될 수 있으나, SLG는 항상 무엇보다도 플라즈마 C-반응성 단백질(CRP) 수준에 의하여 특성화되며(예를 들면 그밖에는 외적으로 건강하고 및/또는 비-알레르기성/비-천식의 포유류 대상들에서), 이것은 약 10 mg/L 미만이나, 이의 수준은 약 7 mg/L, 예를 들면 약 5 mg/L 이상, 바람직하게는 약 3 mg/L 이상, 좀더 바람직하게는 약 2 mg/L 이상, 특히 약 1 mg/L 이상 및 보다 특히 약 0.9 mg/L 이상이다. 그러한 플라즈마 CRP 수준은 본 발명의 화합물의 적당한 약물학적-유익 용량의 투여에 의하여 감소될 수 있다.

[0055] 따라서, 환자의 플라즈마 CRP 수준의(전술한 값들 중 하나의 이하로) 감소를 위한 본 발명의 화합물은 물론 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 플라즈마 CRP 수준의 감소(전술한 값들 중 하나의

이하로) 방법이 제공된다.

[0056] SLGI는 예를 들면, 대사 증후군, 당뇨병 (예컨대, 타입 2 당뇨병), 인슐린 저항성 증후군, 비만, 심혈관계 질환 (예컨대, 죽상동맥경화증, 복부 동맥류들 및 여타 심혈관계 이벤트들), 및 일부 암들 (예컨대, 대장암)에 걸려 되어 있는 것으로 알려진다. CRP 수준들의 소량 상승은 또한 그 밖에는 건강한 대상에서 질병의 유일한 징후일 수 있다.

[0057] CRP의 소량 상승은 또한 다양한 의학적 조건들에서 예기치 않은 결과 또는 합병증, 또는 상이한 질병들에서의 사망 가능성을 예측할 수 있다. 특히 CRP의 상승으로 심혈관계 질병률 및 사망율, 및/또는 타입 2 당뇨병의 발생을 예측할 수 있는데, 이 둘의 위험은 본 발명의 화합물을 사용하여 본 발명에 따라 감소될 수 있다.

[0058] 따라서, 환자에서, 심혈관계 질병률 및 사망율의 위험 감소(즉, 예방), 및/또는 타입 2 당뇨병의 발생을 감소 (즉, 예방) 시키는 방법이 제공되며, 이는 이하를 포함한다:

[0059] (a) 환자에서 플라즈마 CRP 수준을 측정하는 단계;

[0060] (b) 플라즈마 CRP 수준이 전술한 값 중 하나 이상인지, 그리고 특히 약 0.9 mg/L 이상인지, 아닌지를 측정하는 단계; 그리고

[0061] (c) 만약 그렇다면, 본 발명의 화합물을 환자에게 CRP 수준을, 예를 들면 전술한 관련 값 이하로, 감소시키는데 적당한 용량 및 시간으로 투여하는 단계.

[0062] 미국 심장 협회 (AHA) 및 질병 관리 및 예방 센터 (CDC)는 CRP를 위험 평가 도구로 평가하였고 1 mg/L 이하, 1 내지 3 mg/L, 그리고 3 mg/L 초과를 커트 포인트(cut points)로 제안하였으며, 대상을 각각 심혈관계 질병률 또는 사망율의 발생의 낮은, 평균의 그리고 높은 상태 위험성으로 인정하는데 사용되었다. 플라즈마 CRP 0.9 mg/L 이상은 심혈관계 이벤트들에 대한 위험 증가에 대한 커트 포인트로서 사용된다. (Ridker *et al*, *N. Engl. J. Med.*, 352, 20 (2005)).

[0063] "질병률"이라는 용어는 통상의 기술자들에게 여하한 질병 상태, 장애, 건강하지 못함 및/또는 일반적으로 열악한 건강상태를 포함하는 것으로 인식될 것이다. "심혈관" 질병률은 따라서 기저의 심혈관계 합병증의 결과로서 나타나는 그러한 상태들을 포함하며, 이는 그 자체로서 전술한 여타의 상태들, 이를테면 비만, 대사 증후군, (예컨대, 타입 2) 당뇨병, 등 (이하 참조),의 하나 또는 그 이상의 결과일 수 있다.

[0064] 타입 2 당뇨병은 말초 조직의 인슐린에 대한 반응 감소 (인슐린 저항성) 그리고 인슐린 저항성 및 고혈당증 (hyperglycemia)에 직면한 부적절한 인슐린 분비로서 나타나는 베타-세포 기능 장애에 의하여 특성화되는 질병이다. (예컨대, Robbins and Cotran, *Pathologic Basis of Disease*, 8th edition, Saunders Elsevier 참조). 타입 2 당뇨병의 증상에는, 만성 피로, 과도한 소변 생성, 과도한 갈증 및 증가된 액체 섭취가 포함된다. 현재의 국제 건강 기구의 당뇨병에 대한 진단 기준은 (a) 공복 플라즈마 글루코오스 수준이 적어도 7.0 mmol/L 또는 (b) 경구 글루코오스 내성 테스트(OGTT)에서 플라즈마 글루코오스 수준이 적어도 11.1 mmol/L이다. "타입 2 당뇨병의 발생 감소"라는 표현으로, 우리는 이미 존재하는 상태의 발달(예컨대, 악화)을 방지하기 위하여 SLGI의 치료에 추가로 타입 2 당뇨병의 예방을 포함시킨다.

[0065] 우리는 폐미로라스트가 CRP 0.9 mg/L 이상의 대상에서 플라즈마 트립타아제 수준들을 부수적으로 감소시키지 않으며 또한 대상에서 CRP의 플라즈마 수준 및 비만 세포 트립타아제 수준 사이에 상관관계가 없음을 밝혀내었다.

[0066] 따라서, 본원에서 기재된 SLGI에 특히 관련된 용도 및 방법들은 비-알레르기성 환자들에서 또는 그 환자들용인 것이 바람직하다. "비-알레르기성"이라는 표현으로, 우리는, 면역 시스템의 아토피성 질환의 외부 징후를 나타내지 않는 (그러한 치료를 받을 당시) 환자를 의미한다. 이러한 점에서, 그러한 환자는, IgE를 통한 비만 세포들 및/또는 호염기구들의 활성화를 포함하는 면역 반응에 의하여 특성화되는, 알레르겐들에 대한 과민성 징후를 나타내지 않을 수 있다. 환자가 비-알레르기성인지 여부의 결정은 관례적으로 예를 들면 공지된 알레르겐들에 대한 테스트 (예컨대, 피부)에 의하여 또는 알레르겐-특이성 IgE의 혈중 존재 및 수준을 분석함으로써 수행될 수 있다.

[0067] 보다 바람직한 것은 본원에서 개시된 특히 SLGI에 관련된 용도 및 방법은 비-천식성 환자에서 또는 그 환자들용이다. "비-천식성"이라는 표현으로, 우리는, 폐의 만성 염증, 여기서 기관지가 그곳의 평활근 세포들의 수축으로 가역적으로 좁아짐, 기도 염증 그리고 호흡 곤란에 대한 성향의 외부적 징후들(그러한 처치를 받을 당시)을 나타내지 않는 환자를 의미한다. 천식은 알레르기성 또는 비-알레르기성일 수 있다.

- [0068] SLGI의 처치의 바람직한 용도 및 방법은, 환자가 흡연자이거나 또는 과거-흡연자, 대상이 당뇨병 및/또는 대사증후군이 있거나, 또는 체질량 지수 25 이상을 갖는 경우를 포함한다.
- [0069] 언급될 수 있는 다른 염증성 상태들에는, 울혈성 심부전(congestive heart failure), 심방 세동(atrial fibrillation), 고혈압 (본태성, 폐동맥 및/또는 문맥 고혈압 포함); 조사(irradiation), 수술 및/또는 외상의 결과(consequences) (염증, 섬유증, 흉터 및 유착 포함); 염증에 의한 섬유증, 흉터 및 유착; 암, 골다공증, 유육종증, 과민성 대장 증후군, 망막증 (당뇨성 망막변증 포함), 노화-관련 황반 퇴행, 신병증 (당뇨성 신증 포함), 사구체 신염 (IgA 신장염/신장병 포함)이 포함된다.
- [0070] 의문을 없애기 위하여, 본원의 문맥에서, "처치", "치료" 및 "치료 방법"이라는 용어들은, 염증성 질환들, 이를테면 죽상동맥경화증 및 관련 심혈관계 질환들,에 민감한 환자들의 예방적 처치 및/또는 진단은 물론 이를 필요로 하는 환자의 치료상의, 또는 경감, 처치를 포함한다.
- [0071] "환자"는 포유류(인간 포함) 환자를 포함한다.
- [0072] 본 발명의 화합물들은 바람직하게는, 국소적으로 또는 전신적으로, 예를 들면 경구, 정맥으로 또는 동맥으로 (혈관 내로 또는 다른 혈관 주변 기구/용량 형태들 (예컨대, 스텐트) 포함), 근육 내로, 피부로, 피하로, 점막내로 (예컨대, 비점막으로 또는 구강 점막으로), 직장으로, 경피로, 코로, 폐로 (예컨대, 기관으로 또는 기관지로), 국부로, 또는 여하한 여타의 비 경구적 경로로, 약제학적으로 수용 가능한 투약 형태의 화합물을 포함하는 약제학적 제제의 형태로, 투여된다. 바람직한 전달 모드는, 경구 (특히), 정맥, 피부(cutaneous) 또는 피하(subcutaneous), 비강(nasal), 근육 내 (intramuscular), 또는 복강내 (intraperitoneal) 전달을 포함한다.
- [0073] 본 발명의 화합물들은 일반적으로, 의도된 투여 경로 및 표준 약제학 실무에 따라 선택되는 약제학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 하나 또는 그 이상의 약제학적 제제의 형태로 투여될 것이다. 그러한 약제학적으로 수용 가능한 담체들은 바람직하게는 멀균, 순수, 비-발열성이며 활성 화합물에 화학적으로 불활성이고 사용 조건들 하에서 불리한 부작용들이나 또는 독성을 갖지 않을 것이다. 그러한 약제학적으로 수용 가능한 담체들은 또한 본 발명의 화합물의 즉시, 또는 변형된 방출을 부여한다.
- [0074] 본 발명의 화합물들은 적절한 담체, 희석제 또는 보조제와 혼합되기 전에 추가로 가공될 수 있다. 예를 들면, 이 결정형은 더 작은 입자들로 밀링 되거나 연마될 수 있다.
- [0075] 적절한 약제학적 제제들은 상업적으로 입수 가능한 것일 수 있으며 또는 문현, 예를 들면, Remington *The Science & Practice of Pharmacy*, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995) 및 Martindale-The Complete Drug Reference (35th Edition) 및 본원에서 참조된 문현들에 기재되어 있고, 이들 문현들의 모든 관련 개시는 본원 명세서에 참조로서 편입된다. 그 밖에, 적절한 제제의 제조는 관례적인 기술을 사용하여 통상의 기술자에 의하여 비-발명적 방법으로 달성될 수 있다.
- [0076] 제제에서 본 발명의 화합물의 용량은, 적용되는 화합물은 물론 치료될 환자, 상태의 심각성에 따라 달라질 것이다, 통상의 기술자에 의하여 비-발명적으로 결정될 수 있을 것이다.
- [0077] 치료될 질환, 및 환자는 물론, 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물들은 이를 필요로 하는 환자에게 다양한 치료적 유효 용량으로 투여될 것이다.
- [0078] 그러나, 본원 발명의 맥락에서, 포유류, 특히 인간에 투여되는 용량은 합리적인 기간에 걸쳐 포유류에서 치료반응을 일으키도록 작용할 수 있는 충분한 것이어야 한다. 통상의 기술자는, 정확한 용량 및 조성 및 가장 적당한 전달 계획이 무엇보다 제제의 약물학적 성질, 치료될 상태의 성질 및 심각성, 및 수여자의 물리적 상태 및 정신적 예민함은 물론, 연령, 상태, 체중, 성별 및 치료될 환자의 반응, 그리고 질병의 단계/심각성은 물론, 환자들 사이의 유전적 차이들에 의하여 영향을 받는다는 것을 인식할 것이다.
- [0079] 본 발명의 화합물들의 투여는 연속적이거나 또는 간헐적 (예컨대, 일시(bolus) 주사)이다. 투약량은 또한 투여의 타이밍 및 빈도에 의하여 결정될 수 있다.
- [0080] 적절한 용량에는 의료 문현, 이를테면 Martindale-The Complete Drug Reference (35th Edition) 및 본원에서 참조된 문현들에 참조된 것들이 포함되며, 관련 기재는 모두 본원에 참조로서 편입된다. 본 발명의 화합물들의 적절한 용량 (유리 산으로서 계산된)은 그러므로 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 1,000 mg/kg 범위 내에 있다. 보다 바람직한 범위는 경구로 제공되는 경우 일간 기준으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다.
- [0081] 그러나, 적절한 페미로라스트의 용량은 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 경구용의 용량 (유리 산

으로 계산된)은 1일당 약 0.1 mg 내지 약 1.2 g, 이를테면 약 0.5 mg 내지 약 900 mg일 수 있다. 예를 들면 적절한 1일당 용량의 하한 범위는 약 1 mg, 이를테면 약 2 mg, 예를 들면 약 5 mg, 이를테면 약 10 mg, 및 좀더 바람직하게는 약 20 mg이며; 및 적절한 일간 상한 범위는 약 200 mg, 예를 들면 약 100 mg, 이를테면 약 80 mg, 및 좀더 바람직하게는 약 60 mg이다. 1일당 경구 용량은 따라서 약 2 mg 내지 약 60 (예컨대, 약 50) mg, 이를테면 약 5 mg 내지 약 45 (예컨대, 약 40) mg, 및 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 35 (예컨대, 약 30) mg일 수 있다. 적절한 1일당 개별 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 이를테면 약 20 mg 내지 약 90 mg, 예컨대, 약 30 mg 내지 약 80 mg일 수 있다. 바람직한 용량은 약 40 mg 내지 약 80 mg, 및 특히 1일당 약 60 mg이다. 통상의 기술자는, 이 용량은 1일 1회 기준이거나, 1일 (예컨대, 동량으로) 2회, 또는 3회로 (바람직하게는 2회) 나눌 수 있다는 것을 이해할 것이다.

- [0082] 여하한 경우에, 의료 전문의, 또는 여타 통상의 기술자는 개별 환자에 가장 적절한 실제 투여량을 관례적으로 결정할 수 있을 것이다. 전술한 투여량들은 평균적인 경우의 예시이며; 물론 보다 높거나 또는 낮은 투여량 범위가 가치있는 개별적 경우가 존재할 수 있으며, 그러한 것 역시 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0083] 본 발명의 화합물들은 또한 본원에 기재된 바와 같은 염증성 질환들의 치료에 유용한 하나 또는 그 이상의 활성 성분들과 조합될 수 있을 것이다.
- [0084] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 그러므로, 다음을 포함하는 조합 제품이 또한 제공된다
- [0085] (a) 본 발명의 화합물; 및
- [0086] (b) 염증성 질환의 치료에 유용한 하나 또는 그 이상의 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 수용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0087] 그러한 조합 제품들은 본 발명의 화합물의 염증성 질환의 치료에 유용한 활성 성분과 연합(conjunction)한 투여를 위하여 제공되며, 따라서 분리된 제제들, 여기서 이들 제제들의 적어도 하나는 본 발명의 화합물을 포함하며, 적어도 하나는 다른 활성 성분을 포함함,로서 제공될 수 있거나 또는 조합된 제제 (즉, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분을 포함하는 단일 제제로서 제공됨)로서 제공될 (즉, 제제화될) 수 있다.
- [0088] 따라서, 추가로 다음이 제공된다. :
- [0089] (1) 본 발명의 화합물; 염증성 질환의 치료용 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 수용 가능한 염 또는 용매화물; 및 약제학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 제제 (이 제제는 이하에서 조합된 제제로 지칭됨); 그리고
- [0090] (2) 다음의 성분들을 포함하는 부품들의 키트:
- [0091] (A) 본 발명의 화합물을, 약제학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합물로 포함하는 약제학적 제제; 그리고
- [0092] (B) 염증성 질환 치료용 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 수용 가능한 염 또는 용매화물을, 약제학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합물로 포함하는 약제학적 제제,
- [0093] 상기 성분들 (A) 및 (B)는 각각 서로 연합한 투여에 적절한 형태로 제공된다.
- [0094] 본 발명의 추가적 측면에 따르면, 정의된 바와 같은 부품들의 키트를 제조하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 위에서 정의된 바와 같은 성분 (A)를 위에서 정의된 바와 같은 성분 (B)에 조합시키는 것을 포함하며, 따라서 두 성분이 서로 연합한 투여에 적절하도록 한다.
- [0095] 두 성분을 서로 "조합(association)되도록" 한다고 함으로써, 우리는 키트 부품의 성분들 (A) 및 (B)가 다음일 수 있음을 포함시킨다:
- [0096] (i) 분리된 제제들로 (즉, 서로 독립적으로) 제공될 수 있음, 이는 이후에 조합 치료법에서 서로 연합하여 사용되도록 합하여 짐; 또는
- [0097] (ii) 조합 치료법에서 서로 연합하여 사용되도록 "조합 팩(combination pack)"의 분리된 성분들로서 함께 포장되고 제공됨.
- [0098] 따라서, 다음을 포함하는 부품들의 키트가 추가로 제공된다:
- [0099] (I) 정의된 바와 같은 성분들 (A) 및 (B) 중의 하나;와 함께

- [0100] (II) 위 성분을 두 성분들 중 다른 하나와 연합하여 사용하도록 하는 지시서.
- [0101] 본원에 기재된 부품들의 키트들은, 반복 투약을 제공하기 위하여, 본 발명의 화합물의 적당한 용량/투여량을 포함하는 하나 이상의 제제, 및/또는 다른 활성 성분/염/용매화물의 적당한 용량/투여량을 포함하는 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 만약 하나 이상의 제제 (어느 한 쪽의 활성 화합물을 포함하는)가 존재한다면, 그러한 제제들은 화합물, 화학적 조성물(들) 및/또는 물리적 형태(들)의 어느 하나의 용량 측면에서 동일하거나, 또는 상이할 수 있다.
- [0102] 본원에서 개시한 부품들의 키트에 대하여, "연합하여 투여(conjunction)"한다고 함으로써, 우리는, 본 발명의 화합물 및 여타 활성 성분 (또는 이의 염/용매화물)을 포함하는 각각 제제들이 관련 상태의 치료 경과에 걸쳐서 순차적으로, 개별적으로 및/또는 동시에 투여되는 것을 포함시킨다.
- [0103] 따라서, 본 발명에 따른 조합 제품(combination product)의 측면에서, "연합하여 투여"한다는 용어는, 조합 제품의 두 성분들(본 발명의 화합물 및 여타 활성 성분)이 관련 상태의 치료 경과에 걸쳐서, 만약 본 발명의 화합물을 포함하는 제제, 또는 다른 활성 성분을 포함하는 제제 중 하나가 동일한 치료 경과에 걸쳐서, 다른 성분 없이, 단독으로 투여되는(선택적으로 반복적으로) 것보다는 환자에게 보다 큰 유리한 작용을 가능하게 하기 위하여, 함께 또는 충분히 시간적으로 근접하여, (선택적으로 반복적으로) 투여되는 것을 포함한다. 특정 상태의, 그리고 치료 경과에 걸쳐 조합이 보다 큰 유리한 작용을 하는지 여부는, 치료되는 또는 예방되는 상태에 따라 달라질 것이다, 통상의 기술자에 의하여 관례적으로 달성될 수 있을 것이다.
- [0104] 또한, 본 발명에 따른 부품들의 키트의 맥락에서, "연합하여"라는 용어는 두 제제 중 하나 또는 다른 하나가 다른 성분의 투여의, 전에, 후에, 및/또는 동시에 투여(선택적으로 반복적으로)될 수 있다는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 경우, "동시에 투여" 및 "같은 시간에 투여"된다는 것은, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 개별 투여가 서로 48 시간 이내 (예컨대, 24 시간)인 것을 포함한다.
- [0105] 본원에서 정의된 염증성 질환들의 치료에 유용한 활성성분들은, 트롬복산 A2 길항제들, P2Y₁₂ 길항제들, PPAR γ 작용체들, 안지오텐신 II의 형성 및/또는 작용을 억제하는 화합물들, 다른 혈소판 응집 억제제들 및, 좀더 바람직하게는, 스타틴들을 포함한다.
- [0106] "트롬복산 A2 길항제"라는 용어에는, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, (i) 트롬복산 TP 수용체를 차단, (ii) 효소 트롬복산 신타아제(synthase)를 억제, 또는 (iii) (예컨대, 선택적으로) 혈소판 사이클로옥시게나아제-1를 억제, 중 하나 또는 그 이상에 의하여 트롬복산 A2의 작용을 억제할 수 있는, 이로써 예컨대, 혈소판 응집을 억제할 수 있는, 여하한 화합물이 포함된다.
- [0107] 바람직한 트롬복산 A2 길항제들에는, 아스파린/아세틸살리실릭 애시드, 좀더 바람직하게는 에구알렌, 특히 오자그렐이 포함되며, 보다 특히, 피코타미드 및 테루트로반, 특히 세라트로다스트 및 보다 특히 라마트로반이 포함된다.
- [0108] "P2Y₁₂ 길항제"라는 용어에는, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, (예컨대, 선택적으로), ADP의 혈소판 수용체 P2Y12에의 결합을 억제할 수 있는, 이로써 혈소판 응집을 억제할 수 있는 여하한 화합물이 포함된다.
- [0109] 바람직한 P2Y₁₂ 길항제들에는 프라수그렐, 티카그렐러 및, 특히, 클로피도그렐이 포함된다.
- [0110] "PPAR γ 작용제"이라는 용어는, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, PPAR γ (peroxisome proliferator-activated gamma receptor)에 결합하거나 및/또는 이의 기능에 영향을 줄 수 있는 여하한 화합물을 포함한다.
- [0111] 바람직한 PPAR γ 작용제들에는 그러므로, 리보글리타존, 나베글리타자, 발라글리타존을 포함하여 집합적으로 함께 티아졸리딘디온들로 알려진 화합물들이 포함되며, 또는, 좀더 바람직하게는, 로지글리타존 그리고, 특히, 피오글리타존이 포함된다. 여타의 언급될 수 있는 PPAR γ 작용제들에는, 시글리타자르(chiglitazar), 에탈로십(etalocib), 파르글리타자르(farglitazar), 로베글리타존(lobeglitazone), 네토글리타존(netoglitazone), 소델글리타자르(sodelglitazar)는 물론, 이하의 개발 약물 코드에 의하여 문헌들에서 정의된 것들이 포함된다: THR-0921 (Theracos Inc.) 또는, 좀더 바람직하게는, AVE-0847 및 AVE-0897 (둘 다 Sanofi-Aventis), CLX-0921 (Calyx Therapeutics), CS-7017 (Daiichi Sankyo Co Ltd), DRF-11605 (Dr Reddy's Laboratories Ltd), GFT-505 (Genfit SA), GSK-376501 (GlaxoSmithKline plc), INT-131 (Amgen Inc; InteKrin Therapeutics), (LBM-

642; 세보글리타자르(cevoglitzazar); Novartis AG), ONO-5129 (Ono Pharmaceutical Co Ltd), (PLX-204; 인데글리타자르(indeglitzazar); Plexxikon Inc) 및 SDX-101.

[0112] "안지오텐신 II의 형성 및/또는 작용을 억제하는 화합물"이라는 용어에는, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, 안지오텐신 II의 형성 및/또는 작용을 억제(예컨대, 선택적으로) 할 수 있는 여하한 화합물들이 포함되며 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제들, 안지오텐신 수용체 차단제들 (ARBs) 및 레닌 억제제들을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0113] "안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제"라는 용어에는, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, 안지오텐신 I의 안지오텐신 II로의 전환을 억제(예컨대, 선택적으로) 할 수 있는 여하한 화합물들이 포함된다.

[0114] 언급될 수 있는 ACE 억제제들은, 아라세프릴(alacepril), 베나제프릴(benazepril), 카토프릴, 세로나프릴(ceronapril), 실라자프릴(cilazapril), 델라프릴(delapril), 에날라프릴(enalapril), 포시노프릴(fosinopril), 제모파트리لات(gemopatrilat), 글리코프릴(glycaptopril), 이드라프릴(idrapril), 일레파트릴(ileapril), 이미다프릴(imidapril), 리벤자프릴(libenzapril), 리시노프릴(isinopril), 마이크로기닌(microginin)-FR1, 믹산프릴(mixanpril), 모엑시프릴(moexipril), 모엑시프릴라트(moexiprilat), 모벨티프릴(moveltipril), 오마파트릴라트(omapatrilat), 프렌틸(Prentyl), 페린도프릴, 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴, 사마파트릴라트(sampatrilat), 스피라프릴(spirapril), 시넥코르(Synecor), 테모카프릴(temocapril), 트랜도라프릴(trandolapril), 유티바프릴(utibapril), 조페노프릴(zofenopril) 및 자바시프릴라트(zabiciprilat)가 포함된다. 보다 바람직한 ACE 억제제들은 베나제프릴, 실라자프릴, 일레파트릴, 이미다프릴, 모엑시프릴, 스피라프릴, 테모카프릴 및 조페노프릴이 포함되며, 좀더 바람직하게는 포시노프릴 및 트랜도라프릴이 포함되며, 보다 특히는 에날라프릴, 리시노프릴 및 퀴나프릴이, 그리고 특히 카토프릴, 페린도프릴 및 라미프릴이 포함된다.

[0115] "안지오텐신 수용체 차단제 (ARB)"라는 용어는 통상의 기술자에 의하여, "안지오텐신 II AT1 수용체 길항제"라는 용어와 대체로 동의어로 이해될 것이며 따라서, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, 안지오텐신 II AT1 수용체의 활성을 차단(예컨대, 선택적으로) 할 수 있는 여하한 성분이 포함된다.

[0116] 언급될 수 있는 ARB들에는, 아질사르탄(azilsartan), 아질사르탄 메독소밀(medoxomil), 칸데사르탄 실렉세텔(cilexetil), 안지오크인 디발(the angiotensin Dival), 엘리사르탄(elisartan), 엘리사트란 포타슘, 에프로사르탄(eprosartan), 엠부사르탄(embusartan), 피마사르탄(fimasartan), 폰사르탄(fonsartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄, 밀파사르탄(milfasartan), 오메사르탄(olmesartan), 포미사르탄(pomisartan), 프라토사르탄(pratosartan), 리피사르탄(ripisartan), 사피사르탄(saprisartan), 살라라신(saralasin), 타소사르탄(tasosartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄 및 콜라사르탄(zolasartan)이 포함된다. 더욱 바람직한 ARB들에는 아질사르탄, 에프로사르탄, 피마사르탄 및 프라토사르탄, 좀더 바람직하게는 텔미사트란이, 더욱 특히 이르베사르탄 및 오메사르탄, 그리고 특히 칸데사르탄, 로사르탄 및 발사르탄이 포함된다.

[0117] "레닌 억제제"라는 용어는 통상의 기술자에 의하여, 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, 레닌-안지오텐신 시스템 내의 레닌의 기능을 차단(예컨대, 선택적으로) 할 수 있는 여하한 성분을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0118] 언급될 수 있는 레닌 억제제들은, 사이클로티아조마이신(cyclothiazomycin), 알리스키렌, 시프로키렌(ciprokiren), 디테키렌(ditekiren), 에날키렌(enalkiren), 레미키렌(remikiren), 테르라키렌(terlakiren) 및 잔키렌(zankiren)이 포함된다. 바람직한 레닌 억제제들은 알리스키렌이 포함된다.

[0119] 안지오텐신 II의 형성 및/또는 작용을 억제하는 화합물들에는 또한 다음의 개발 약물 코드들에 의하여 문헌에서 정의되는 것들을 포함한다: 100240, 606A, A-65317, A-68064, A-74273, A-81282, A-81988, A-82186, AB-47, BIBR-363, BIBS-222, BIBS-39, BILA-2157BS, BL-2040, BMS-180560, BMS-181688, BMS-182657, BMS-183920, BMS-184698, BRL-36378, CGP-38560, CGP-38560a, CGP-42112-A, CGP-42112, CGP-421132-B, CGP-48369, CGP-49870, CGP-55128A, CGP-56346A, CGS-26670, CGS-26582, CGS-27025, CGS-28106, CGS-30440, CHF-1521, CI-996, CL-329167, CL-331049, CL-332877, CP-191166, CP-71362, CV-11194, CV-11974, DMP-581, DMP-811, DU-1777, DuP-167, DuP-532, E-4030, E-4177, EC-33, EK-112, EMD-56133, EMD-58265, EMD-66684, ER-32897, ER-32935, ER-32945, ES-1005, ES-305, ES-8891, EXP-408, EXP-597, EXP-6803, EXP-7711, EXP-929, EXP-970, FPL-66564, GA-0050, GA-0056, GA-0113, FK-739, FK-906, GR-137977, GR-70982, GW-660511, Hoe-720, ICI-

219623, ICI-D-6888, ICI-D-8731, JT-2724, KR-30988, KRH-594, KRI-1314, KT3-866, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159093, L-159689, L-159874, L-159894, L-159913, L-161177, L-161290, L-161816, L-162223, L-162234, L-162313, L-162389, L-162393, L-162441, L-162537, L-162620, L-163007, L-163017, L-163579, L-163958, L-363564, L-746072, LCY-018, LR-B-057, LY-285434, LY-301875, LY-315996, MDL-102353, MDL-27088, MDL-27467A, ME-3221, MK-8141, MK-996, PD-123177, PD-123319, PD-132002, PD-134672, PS-433540, RB-106, RS-66252, RU-64276, RU-65868, RWJ-38970, RWJ-46458, RWJ-47639, RXP-407, S-2864, S-5590, SB-203220, SC-50560, SC-51316, SC-51895, SC-52458, SC-54629, SC-565254, Sch-47896, Sch-54470, SK-1080, SKF-107328, SL-910102, SQ-30774, SQ-31844, SQ-33800, SR-43845, TA-606, TH-142177, U-97018, UK-63831, UK-77568, UK-79942, UP-275-22, WAY-121604, WAY-126227, VNP-489, XH-148, XR-510, YM-21095, YM-26365, YM-31472, YM-358 및 ZD-7155.

[0120]

언급될 수 있는 다른 혈소판 응집 억제제들에는, 아스피린/아세틸살리실릭 애시드의 나이트릭-옥사이드-공여 유도체들(nitric oxide-donating derivatives) (예컨대, NCX-4016, NicOx S.A.) 또는, 좀 더 바람직하게는, 아나그레라이드(anagrelide), 아르카트로반(argatroban), 베라프로스트(beraprost), 칸그레로르(cangrelor), 실로스타졸(cilostazol), 디피리다몰(dipyridamole), 리마프로스트(limaprost), 파로그레릴(parogrelil), 프로카인아마이드, 사르포그렐레이트(sarpogrelate) (예컨대, 사르포그렐레이트 하이드로클로라이드), 티클로피딘(ticlopidine), 티로피반(tirofiban) 및 트리플루살(triflusol)이 포함되며 또한 이하의 개발 약물 코드들에 의하여 문헌에 정의된 것들을 포함한다: DA-697b (국제특허출원 WO 2007/032498 참조; Daiichi Seiyaku Co Ltd), DG-041 (deCODE Genetics Inc), K-134 (CAS RN 189362-06-9), PL-2200 (CAS RN 50-78-2), PRT-60128 (Portola Pharmaceuticals Inc), SH-529 (아닐로프로스트(aniloprost)/베타-사이클로렉스트린 클라쓰레이트(clathrate); Bayer Schering Pharma AG) 및 YY-280 (티클로피딘 및 EGb-761의 조합 요법 (타나민(tanamin); 은행 추출물(Ginkgo biloba extract) Yuyu Inc.)).

[0121]

"스타틴"이라는 용어에는, 여하한 HMG-CoA 리덕타아제의 억제제가 포함되며 플루바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴, 글렌바스타틴, 세리바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 베르바스타틴, 달바스타틴 및 아토르바스타틴이 포함된다.

[0122]

언급될 수 있는 다른 스타틴들에는, 아시테메이트(Acitemate), 벤플루오렉스(benfluorex), 클레스틴(Clestin), 콜레스톨론(colestolone), 디하이드로메비놀린(dihydromevinolin), 메글루톨(meglutol), 라우소놀(rawsonol)은 물론 이하의 코드명을 갖는 화합물들이 포함된다: ATI-16000, BAY-10-2987, BAY-x-2678, BB-476, BI0-002, BI0-003, BI0-2, BMS-180431, CP-83101, DMP-565, FR-901512, GR-95030, HBS-107, KS-01-019, L-659699, L-669262, NR-300, P-882222, PTX-023595, RP 61969, S-2468, SC-32561, sc-45355, SDZ-265859, SQ-33600, U-20685, 및 NO-증진/방출 스타틴들, 이를테면 NCX-6550 (니트로프라바스타틴) 및 NCX-6560 (니트로아토르바스타틴).

[0123]

좀 더 바람직한 스타틴들에는, 피타바스타틴 (예컨대, Livalo®, Pitava®), 플루바스타틴 (예컨대, Lescol®), 심바스타틴 (예컨대, Zocor®, Lipex®), 로바스타틴 (예컨대, Mevacor®, Altocor®), 로수바스타틴 (예컨대, Crestor®), 프라바스타틴(예컨대, Pravachol®, Selektine®, Lipostat®) 및 아토르바스타틴 (예컨대, Lipitor®, Torvast®)이 포함된다. 특히 바람직한 스타틴들에는 피타바스타틴, 좀 더 바람직하게는 심바스타틴, 좀 더 특히 아토르바스타틴 그리고, 특히, 로수바스타틴이 포함된다.

[0124]

언급될 수 있는 염증의 치료에 유용한 다른 활성 성분들의 약제학적으로 수용 가능한 염들에는, 산 첨가 염들 및 염기 첨가 염들이 포함된다. 그러한 염들은 전통적 수단으로, 예를 들면, 선택적으로 용매 내에서, 또는 염이 불용성인 매질 내에서, 유리 산 또는 자유 염기 형태의 활성 성분을 하나 또는 그 이상의 등가의 적당한 산 또는 염기와 반응시키고, 이후 표준 기술들(예컨대, 진공, 동결-건조 또는 여과로)을 이용하여 상기 용매 또는 상기 매질을 제거함으로써, 형성될 수 있다. 염들은 또한 염 형태의 활성 성분의 카운터-이온(counter-ion)을 다른 카운터-이온과 교환함으로써, 예를 들면 적절한 이온 교환 수지를 사용하여 제조될 수 있다.

[0125]

언급될 수 있는 피코타미드의 염들에는, 하이드로클로라이드, 바이설페이트, 말레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 오자그렐, 테루트로반, 에구알렌 및 아스피린의 염들에는, 알칼리 금속염들, 이를테면 리튬, 소듐 및 포타슘 염들이 포함된다. 바람직한 오자그렐 및 에구알렌의 염들에는 소듐 염들이 포함된다.

[0126]

바람직한 클로피도그렐의 염들에는 바이설페이트 염들이 포함되나, 다른 염들도 언급될 수 있으며, 또한 언급될 수 있는 티카그렐러의 염들에는, 하이드로클로라이드, 바이설페이트, 말레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 프라수그렐의 바람직한 염들에는 하이드로클로라이드 염들이 포함되나, 언급될 수 있는 다

른 염들에는 바이설페이트, 말레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다.

[0127] 언급될 수 있는 피오클리타존의 바람직한 염들에는, 하이드로클로라이드 염들이 포함되나, 언급될 수 있는 다른 염들에는 바이설페이트, 말레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 바람직한 로지글리타존의 염들에는 말레이트 염들이 포함되나, 언급될 수 있는 다른 염들에는 하이드로클로라이드, 바이설페이트 및 토실레이트 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 리보글리타존의 염들에는 하이드로클로라이드, 바이설페이트, 말레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다. 나베글리타자의 바람직한 염들에는 소듐 염들이 포함되나, 언급될 수 있는 다른 염들에는 리튬 및 포타슘 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 발라글리타존의 바람직한 염들에는 소듐, 포타슘 및 칼슘 염들이 포함된다.

[0128] 안지오텐신 II의 형성 및/또는 작용을 억제하는 화합물들의 바람직한 염들에는, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 바이설페이트, 말레이트, 메실레이트, 토실레이트, 알칼리 토금속 염들, 이를테면 칼슘 및 마그네슘, 또는 알칼리 금속염들, 이를테면 소듐 및 포타슘 염들이 포함된다. 그러한 염들은, 페린도프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 이르베사르탄, 오메사르탄, 트랜도라프릴, 텔미사르탄, 베나제프릴, 실라자프릴, 모엑시프릴, 스피라프릴, 에프로사르탄 및 피마사르탄을 포함하는 화합물에 대하여 관례적인 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 하이드로클로라이드, 바이설페이트, 말레이트, 메실레이트 및 토실레이트 염들이 이를테면 라미프릴 및 알리스키렌과 같은 화합물들에 바람직하다. 알칼리 토금속, 및 보다 특히 알칼리 금속염들이 이를테면 칸데사르탄, 발사르탄, 카토프릴, 로사르탄 및, 특히, 포시포프릴과 같은 화합물에 바람직하며, 이들의 바람직한 염들에는 칼슘, 마그네슘, 포타슘 그리고, 특히, 소듐 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 베나제프릴 및 모엑시프릴의 바람직한 염들에는, 하이드로클로라이드 염들이 포함되나, 언급될 수 있는 다른 염들에는 바이설페이트, 말레이트, 메실레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다. 언급될 수 있는 에프로사르탄의 바람직한 염들에는 메실레이트 염들이 포함되나, 언급될 수 있는 다른 염들에는 하이드로클로라이드, 바이설페이트, 말레이트 및 토실레이트 염들이 포함된다.

[0129] 스타틴들의 바람직한 염들에는, 소듐, 포타슘 및 칼슘염들, 이를테면 피타바스타틴 칼슘, 플루바스타틴 소듐, 프라바스타틴소듐, 로수바스타틴 칼슘 및 아토르바스타틴 칼슘이 포함된다.

[0130] 염증 치료에 유용한 다른 활성 성분의 적절한 용량은 이 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 의료용 문헌, 이를테면 *Martindale-The Complete 약물 Reference* (35th Edition), 및 본원에서 참조하고 있는 문헌들에서 관심 대상 약물에 대하여 열거된 것들을 포함하며, 이들 문헌들의 관련 기재는 본원에 참고자료로서 모두 편입된다.

[0131] "약"이라는 어휘가 본원에서, 예를 들면 용량 (예컨대, 값, 중량, 부피, 몰), 온도, 결정도, 분해도, 순도, 용해도 및 활성 성분의 투여량의 맥락에서, 사용될 때마다, 그러한 변수들은 대략적이며 본원에 특정된 수치로부터 ± 10%, 예를 들면 ± 5% 및 바람직하게는 ± 2% (예컨대, ± 1%)로 변화될 수 있는 것임이 이해될 것이다.

발명의 효과

[0132] 본 발명의 화합물들은 그들이 이전에 제조된 페미로라스트의 형태들에 비하여 개선된 취급상의 편의를 제공하는 형태이며, 개선된 화학적 및 고체 상태 안정성을 갖는 형태로 제조될 수 있다는 장점을 갖는다. 따라서, 화합물들은 지속적 기간에 걸쳐서 저장되는 경우 안정할 것이다.

[0133] 본 발명의 화합물들은 또한 공지된 및/또는 상업적으로-입수 가능한 형태들의 페미로라스트에 비하여 개선된 용해도 및 흡습성 프로파일들을 갖는다. 본 발명의 화합물들은 또한 공지된 및/또는 상업적으로-입수 가능한 형태들의 페미로라스트에 비하여 개선된 미감(taste) 프로파일을 갖는다.

[0134] 본 발명의 화합물들은 또한 그들이 우수한 수율로, 이전에 제조된 페미로라스트의 형태들에 비하여 더욱 높은 순도로, 더욱 짧은 시간 내에, 더욱 편리하게, 그리고 더욱 낮은 비용으로 제조될 수 있다는 장점을 갖는다.

[0135] 본 발명의 화합물들은 또한 전술한 상태들의 치료에서, 그들이, 염증성 질환들 (이를테면 죽상동맥경화증 및 관련 심혈관계 조건들) 또는 그 밖의 것들의 치료를 위하여 선행 기술에 공지된 유사 화합물들에 비하여, 의사 및/또는 환자에게 보다 편리하며, 더욱 유효하고, 독성이 더 적고, 더욱 넓은 범위의 활성을 가지며, 더욱 강력하고, 부작용이 적고, 또는 다른 유용한 약물학적 성질을 가질 수 있다는 장점을 갖는다.

[0136] 본 발명은 이하의 실시예들에서 첨부된 도면을 참조하여 상세히 설명되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0137]

도 1은 실시예 1의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐 반수화물의 결정형에 대한 분말 X-선 회절도를 도시한다.

도 2는 실시예 1의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐 반수화물의 결정형에 대한 FT-라만 스펙트럼을 도시한다.

도 3은 실시예 5의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐의 결정형에 대한 분말 X-선 회절도를 도시한다.

도 4는 실시예 5의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐의 결정형에 대한 상이한 시점에서(제조 후 (하부의 선) 및 약 한달 후 (상부의 선))의 FT-라만 스펙트럼을 도시한다.

도 5는 실시예 10의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐 반수화물 결정형에 대한 분말 X-선 회절도를 도시한다.

도 6은 실시예 11의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐 헵타수화물의 결정형에 대한 분말 X-선 회절도를 도시한다.

도 7은 실시예 14의 방법으로 수득된 폐미로라스트 소듐의 추가적인 결정형에 대한 분말 X-선 회절도를 도시한다.

도 8은 폐미로라스트 소듐 반수화물 (네모) 및 폐미로라스트 포타슘 (삼각형) 사이의 용해 프로파일 (퍼센트 용해 대 시간) 비교를 도시한다 ; 평균 값 ± SD (n = 그룹당 3).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0138]

실시예 1 내지 5의 일반적 절차

[0139]

FT-라만 스펙트럼이 Bruker RFS 100 FT-라만 시스템 상에서, 1064 nm에서 작동하는 근적외선 Nd:YAG 레이저 및 액체 질소-냉각된 계르마늄 탐지기로 기록되었다. 2 cm^{-1} 의 해상도로 64 스캔이 3500 내지 50 cm^{-1} 의 범위에서 측정되었다. 일반적으로 100 mW 레이저 출력이 사용되었다.

[0140]

분말 X-선 회절 분석이 Bruker D8; 구리 K α 조사(radiation), 40 kV/40 mA; LynxEye 탐지기, 0.02° 2θ 스텝 크기, 37 s 스텝 시간, 을 사용하여 수행되었다. 샘플 제조: 샘플들은 평평한 표면을 얻기 위하여 약한 압력을 적용하는 것 이외에는 여하한 특별한 처리 없이 일반적으로 측정되었다. 실리콘 단결정 샘플 홀더 타입들: a) 표준 홀더 0.1 mm 깊이(deep), b) 0.5 mm 깊이, 12 mm 공동 직경(cavity diameter), c) 1.0 mm 깊이, 12 mm 공동 직경. Bruker D8에서 측정된 모든 샘플들은 측정되는 동안 회전되었다. 달리 특정되지 않는 한, 대기 공기 분위기가 사용되었다. 선택된 샘플들은 Philips X'ert PW 3040 또는 Philips PW1710에서 구리 K α 조사, 0.02° 2θ 스텝 크기, 2 s 스텝-1, $2-50^\circ$ 2θ 로 측정되었고; 이 샘플들은 평평한 표면을 얻기 위하여 약한 압력을 가한 것 이외에는 여하한 특별한 처리 없이 측정되었다. 달리 특정되지 않는 한, 대기 공기 분위기가 사용되었다. (이하의 실시예들에 따라 제조된 형태들은, 동일한 결정형이 형성되었음이 관련 패턴(실험 오차들을 허용하는)들로부터 명백한 경우, "필수적으로" 이하에 기재된 다른 실시예들에서 개시된 것과 같은 동일한 PXRD 회절 패턴들을 나타낸다, 따라서, PXRD 거리 값들에 대한 실험 오차의 한계들은 본원 명세서의 여하한 부분에서 적용된 바와 같이 ± 2 의 범위에 있을 수 있거나 또는 마지막 자릿수 부근에 있을 수 있다.)

[0141]

C, H 및 N에 대한 원소 분석은 Leco CHN 800 또는 Leco CHNS 932 장치 중 하나를 사용하여 연소에 의하여 수행되었다. O의 원소 분석은 Leco RO-478 장치를 사용하여 열분해에 의하여 수행되었다. Na의 원소 분석은 원자 흡수 분광기로 수행되었다.

[0142]

$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR 스펙트럼이 Bruker DPX300 장치에서 기록되었다. 그 밖에, ^1H NMR 스펙트럼이 Varian MERCURY+ 400 스펙트로미터 (400 MHz)에서 기록되었다. 스펙트럼은 대기 온도에서 기록되었으며 화학적 쉬프트들은 용매 시그널들 δ 7.26 ppm CHCl_3 , δ 2.50 ppm DMSO 및 δ 4.79 ppm H_2O 를 통하여 TMS에 참조된 δ 값(ppm)들로서 보고되었다.

[0143]

분석 질량 스펙트럼은 Gilson HPLC 시스템을 사용하여 Onyx Monolithic C18, 50 mm × 4.6 mm 칼럼 (Phenomenex)이 구비된 Finnigan ThermoQuest AQA 쿼드로폴(quadrupole) 질량 스펙트로미터로, 아세토니트릴/물 및 0.05% 포르믹 애시드 농도 구배와 4 mL/min의 유속으로 LC-MS 시스템에 기록되거나, 또는 Varian chrompack 모세관 칼럼 CP-SIL 8 CB Low Bleed/MS (30 m_0.22 mm, 0.25 mm)가 구비된 GC-MS 장치 및 이온 발생 강도 70 eV를 이용하여 기록되었다.

[0144] 시차 주사 열량계는 Perkin Elmer DSC 7. 폐쇄된 금 도가니(Closed gold crucibles), 가열 속도: 10 K/min, 범위: 50°C 내지 350°C로 기록되었다. DSC 분석 과정에서 기록된 열적인 이벤트 관련 온도들은 각각의 열적 이벤트의 피크 온도들(min/max) 이었다.

[0145] TG-FTIR가 Netzsch Thermo-Microbalance TG 209에 Bruker FT-IR 스펙트로미터 벡터 22. A1-도가니 (개방 또는 마이크로 구멍이 있는), N2 분위기, 가열 속도 10 K/min, 범위 25~250°C로 기록되었다.

[0146] HPLC가 TSP HPLC (UV3000, AS3000, P4000, SCM1000 Soft. Version 4.1)로; 칼럼: 물, X 테라 MS C18 4.6 x 100mm, 5 μ (CC01); 이동상 A: H₂O + 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 + 0.1% TFA; 기준(reference) 농도: ca. 0.09 mg/mL; 체류 시간(retention time): 6.6 분; 농도구배: 0.0 분: A:95%/B:5%; 20.0 분: A:5%/B:95%; 21.0 분: A:95%/B:5%; 30.0 분: A:95%/B:5%; 유동: 1.0 mL/분; 주입 부피: 10 μL; 파장: 254 nm에서 수행되었다.

[0147] 동적 증기 흡착(DVS) 측정이 흡착 측정 시스템 SPS11-100n에서 수행되었다. 샘플은 알루미늄 도가니에 배치되었으며 샘플은 미리-정의된 습도 프로그램을 시작하기 전에 주어진 RH에서 평형이 되도록 하였다. (1) 50% RH에서 2 시간; (2) 50 → 0% RH (5%/h); (3) 0% RH에서 5시간; (4) 0 → 95% RH (5%/h); (5) 95% RH에서 5시간; (6) 95 → 50% RH (5%/h); (7) 50% RH에서 2시간. 흡습성이 유럽 약전에 따라 분류되었다. (24 시간 동안 80% RH/25°C에 저장). 출발 물질 (외기 조건에서)에 비교하여 85% RH에서 질량 변화가 분류에 사용되었다. - 매우 흡습성: 질량 증가 ≥ 15%; 흡습성: 질량의 증가 15% 미만 및 2% 이상; 약간 흡습성: 질량의 증가 2% 미만 및 0.2% 이상; 조해성(deliquescent): 충분한 물이 흡수되어 액체를 형성.

실시예 1

페미로라스트 소듐 반수화물

[0149] 페미로라스트 유리산이 페미로라스트 포타슘을 물에 용해시키고 6M HCl로 pH 1까지 산성화함, 이는 유리산이 용액으로부터 침전으로 되도록 함으로써 제조되었다. 형성된 결정들이 여과되었고, 물로 세척되었고 진공 하에서 건조되었다. 페미로라스트 포타슘은 차례로 이하의 실시예 4에 기재된 방법론 (단계 Ia 및 Ib)과 유사하게 제조되었는데, 2M NaOH 대신 2M KOH을 사용하며, 물:이소프로판올의 비율을 2:1대신 1:2로 하여 이로부터 재결정화함.

[0151] 페미로라스트 유리산 (89 mg)은 메탄올 내의 0.5 M 소듐 메톡사이드 783 μL에 혼탁되었다.(Fluka) 이 혼탁액은 1일간 교반되었다. 침전이 형성되었다. 여과 및 진공 하에서 약 2 시간 동안 건조 후, 고체 물질을 얻었다 (수율: 81 mg).

[0152] 원소 조성 분석은 이하의 표 1에 요약된다. 데이터들은 페미로라스트 소듐 염의 반수화물을 1:1 화학양론으로 지시한다. 이론적 데이터는 다음의 화학식에 대하여 계산되었다: Na(C₁₀H₇N₆O) x 0.5 H₂O.

표 1

원소	이론적 함량 (% m/m)	측정된 함량 (% m/m)
C	46.34	46.64 ± 0.3
H	3.11	3.24 ± 0.3
N	32.42	32.62 ± 0.3
O	9.25	9.45 ± 0.3
Na	8.87	8.37

[0154] 실시예 1에 의하여 수득된 형태의 PXRD 패턴은 도 1에 도시되며 이하의 표 2에 도표화 된다.

표 2

각도 (2-제타 °)	d 간격 (Angstrom)	강도 (Cps)	상대 강도 (%)
7.48	11.8	124.0	4.6
7.83	11.3	97.1	3.6
8.65	10.2	86.2	3.2

12.28	7.2	147.0	5.4
12.89	6.9	562.0	20.7
13.15	6.7	208.0	7.7
13.67	6.5	623.0	22.9
14.83	5.97	180.0	6.6
15.23	5.81	569.0	20.9
15.99	5.54	262.0	9.7
16.67	5.32	212.0	7.8
17.66	5.02	149.0	5.5
18.09	4.90	543.0	20.0
18.50	4.79	127.0	4.7
19.13	4.64	226.0	8.3
21.10	4.21	138.0	5.1
21.62	4.11	133.0	4.9
22.32	3.98	102.0	3.7
22.83	3.89	73.9	2.7
23.63	3.76	101.0	3.7
24.74	3.60	150.0	5.5
25.21	3.53	1686.0	62.0
25.82	3.45	174.0	6.4
26.45	3.37	2718.0	100.0
26.91	3.31	272.0	10.0
27.21	3.28	729.0	26.8
27.81	3.21	326.0	12.0
28.34	3.15	486.0	17.9
28.92	3.08	114.0	4.2
29.40	3.04	182.0	6.7
30.00	2.98	151.0	5.6
30.37	2.94	70.5	2.6
30.87	2.89	56.6	2.1
31.37	2.85	113.0	4.2
31.70	2.82	122.0	4.5
32.03	2.79	78.7	2.9
32.65	2.74	72.4	2.7
33.58	2.67	73.5	2.7
34.49	2.60	56.8	2.1
35.20	2.55	65.6	2.4
35.89	2.50	65.5	2.4
36.06	2.49	67.1	2.5
36.96	2.43	58.2	2.1
37.45	2.40	93.0	3.4
38.10	2.36	102.0	3.8
38.73	2.32	94.9	3.5
39.24	2.29	107.0	3.9
39.92	2.26	90.3	3.3

[0156] 이 염은 높은 결정성을 나타내었다.

[0157] 실시예 1의 방법으로 얻은 형태의 FT-라만 스펙트럼이 도 2에 도시된다.

[0158] NMR, DSC, TG-FTIR 및 DVS 분석을 또한 수행되었다. DSC는 280.3°C에서 한번의 흡열을 나타내었다. DVS 분석은 위의 분류 시스템에 따라 제목의 화합물이 흡습성임을 나타낸다. (80% RH 이상에서 현저한 물 흡수를 시작함). (대조적으로, DVS 분석은 폐미로라스트 포타슘의 위의 분류 시스템에 따라 매우 흡습성임을 나타낸다. (70% RH 이상에서 현저한 물 흡수 시작).)

[0159] 실시예 2

[0160] 폐미로라스트 소듐 반수화물

- [0161] 페미로라스트 유리산 (위의 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 것; 90 mg)이 메탄을 내의 0.5 M 소듐 메톡사이드 791 μ L에 혼탁되었다. (Fluka). 이 혼탁액은 1일간 교반되었다. 침전이 형성되었다. 여과 및 진공 하에서 약 1.5 시간 건조 후, 고체 물질이 수득 되었다. (수율: 59 mg).
- [0162] 이 결정들은 FT-라만으로 분석되었다. 관련 스펙트럼은 위의 실시예 1에서 얻어진 형태에 의하여 나타나는 것과 필수적으로 동일하였다.
- [0163] 실시예 3
- [0164] 용해도 비교
- [0165] 약 40 mg의 샘플 (위의 실시예 2에 기재된 절차의 방법으로 수득된 것)이 0.25 mL의 재증류수에 분산되었다. 이 혼탁액은 22°C에서 24 시간 동안 진탕되었다. 이후, 빠른 고체/액체-분리가 Eppendorf Thermomixer Comfort (400 rpm)를 사용하여 수행되었다. 이 혼탁액들은 원심분리 Hettich EBA 12 R (15,000 g, 1 분, 22°C)에서 밀리포어 원심분리 여과 장치 (PTFE 필터; 0.2 μ m)로 여과되었다. 여과액 내의 샘플의 농도는 HPLC로 분석되었고, 고체상은 FT-라만 스펙트로스코피로 분석되었다.
- [0166] 실시예 2의 화합물은 연구된 조건들 하에서 23.64 mg/mL의 수성 용해도를 나타내었다. 포화된 용액은 pH 8.0이었다.
- [0167] 페미로라스트의 포타슘 염의 수성 용해도 (위의 실시예 1의 제2문단 및 실시예 2에 기재된 바와 같이, 메탄을 내의 0.5 M 소듐 메톡사이드 대신 3.4 M 포타슘 메톡사이드를 사용하여(Fluka) 제조된 것)가 유사한 방식으로 측정되었으며 연구된 조건들 하에서 192.38 mg/mL이었다. 포화된 용액은 pH 9.0이었다. (상업적으로-임수 가능한 페미로라스트 포타슘의 수성 용해도는 179-182 mg/mL으로 보고되어 있다; 출처: the Pharmaceutical Interview Form *supra*.)
- [0168] 비교 실시예4
- [0169] 페미로라스트 소듐의 합성
- [0170] 페미로라스트의 소듐염이 다음의 두 방법으로 제조되었다:
- [0171] (I)
- [0172] (Ia) 9-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-페리도[1,2-a]페리미딘-4-온 (페미로라스트)
- [0173] 이것은 Sano 및 Ishihara에 기재된 방법에 따라 (*Heterocycles*, **48**, 775 (1998)) 말로노니트릴 (1.64 g, 24.8 mmol; Acros Organics), 2-아미노-3-페콜린 (2.51 mL, 24.8 mmol; Acros Organics), 에틸 오르토포르메이트 (4.55 mL, 27.3 mmol; Sigma-Aldrich) 및 소듐 아자이드 (1.78 g, 27.4 mmol; Sigma-Aldrich)로부터 출발하여 소제목의 화합물을 제공하도록 합성되었다. (2.64 g; 46.7 %).
- [0174] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 9.21 (s, 1H, CH), 9.16-9.11 (m, 1H, CH), 8.13-8.07 (m, 1H, CH), 7.58-7.51 (m, 1H, CH), 2.62 (s, 3H, CH₃).
- [0175] (Ib) 9-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-페리도[1,2-a]페리미딘-4-온 (페미로라스트), 소듐 염
- [0176] 9-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-페리도[1,2-a]페리미딘-4-온 (2g, 8.76 mmol; 위의 단계 Ia로부터의 것)이 2-프로판올 (9 mL)에 혼탁되었고 2M NaOH (8.8 mL, 17.6 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 50°C로 1시간 동안 가열되었다. 조(Crude) 제목 화합물이 추가의 17 mL의 2-프로판올로 처리 후 침전되었다. 이 고체 물질은 얼음 바스에서 냉각 후 여과에 의하여 수집되었으며 100 mL 물에 재용해 되었다. 용해되지 않은 물질은 여과로 제거되었으며 여과액은 증발되었다. 잔여물은 2:1 비율의 물 및 2-프로판올로부터 재결정되었고 진공 건조되어 페미로라스트의 순수한 Na 염을 산출하였다. (1.26 g, 57.5 %).
- [0177] $^1\text{H NMR}$ (D₂O) δ : 8.86-8.80 (m, 1H, CH), 8.57 (s, 1H, CH), 7.68-7.59 (m, 1H, CH), 7.22-7.13 (m, 1H, CH), 2.39 (s, 3H, CH₃).
- [0178] (II) (미국 특허 제4,122,274호에 기재된 방법론)
- [0179] (IIa) 에틸 2-사이아노-3-(3-메틸-2-페리딜아미노)아크릴레이트

- [0180] 톨루엔 (4 mL) 내의 에틸 에톡시메틸렌사이아노아세테이트 (7.82 g, 46.2 mmol; Sigma-Aldrich) 및 2-아미노-3-페콜린 (4.67 mL, 46.2 mmol; Acros Organics) 용액이 100°C에서 15 분간 가열되었다. 반응 혼합물은 냉각되었고 소제목의 생성물 (10.45 g, 97.8 %)이 여과로 수집되었다.
- [0181] GC-MS (70 eV) m/z (상대 강도) 231 (M^+ , 15), 158 (100)
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.20-11.07 (m, 1H, NH), 8.82 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH), 8.22-8.17 (m, 1H, CH), 7.53-7.47 (m, 1H, CH), 7.07-6.96 (m, 1H, CH), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).
- [0182]
- [0183] (IIb) 9-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-페리도[1,2-a]페리미딘-4-온 (페미로라스트)
- [0184] THF (375 mL)가 -30°C로 냉각되고 알루미늄 클로라이드 (7.30 g, 54.7 mmol)가 첨가된 후 NaN_3 (10.65 g, 163.8 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분간 환류 하에서 가열되었고 이후 5°C로 냉각되었다. 에틸 2-사이아노-3-(3-메틸-2-페리딜아미노)아크릴레이트 (10.40, 45.0 mmol; 위의 단계 IIa로부터의 것)가 첨가되었고 반응 혼합물이 18 시간 동안 환류로 가열되었다. 반응 혼합물은 냉각되었으며 THF는 감압 하에서 제거되었다. 잔여물은 냉수 (210 mL)로 처리되었으며 6 M HCl로 pH 3까지 산성화되었다. 고체 물질은 여과에 의하여 수집되었고 DMF로부터 재결정화되어 소제목의 생성물을 산출하였다. (4.61 g, 44.9%).
- LC-MS ($M + \text{H}^+$) 229.1. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d6) δ : 9.21 (s, 1H, CH), 9.16-9.11 (m, 1H, CH), 8.13-8.07 (m, 1H, CH), 7.58-7.51 (m, 1H, CH), 2.62 (s, 3H, CH_3).
- [0185]
- [0186] (IIc) 9-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-페리도[1,2-a]페리미딘-4-온 (페미로라스트), 소듐 염
- [0187] 1M NaOH (20.30 mL, 20.3 mmol)가 물 (115 mL) 내의 9-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-페리도[1,2-a]페리미딘-4-온 (4.60 g, 20.1 mmol; 위의 단계 IIb로부터의 것)의 혼탁액에 액적으로 첨가되었다. 반응 혼합물은 100 mL의 물로 회석되었으며 50°C로 2 분간 가열되었다. 이 용액은 여과되었으며 물은 동결건조로 제거되었다. 조 생성물 (6.13 g)이 분획들로 나뉘었으며 상이한 비율들의 물:에탄올로부터 재결정화되어 순수한 제목의 화합물을 산출하였다.
- [0188] 비교 실시예 5
- [0189] 미국 특허 제 4,122,274호의 방법에 따른 페미로라스트 소듐의 재결정화
- [0190] US 4,122,274호에는, 제목의 조 생성물 (페미로라스트 소듐)이 물:에탄올로부터 재결정화되어 순수한 제목의 생성물을 산출하였다고 기재되어 있다. 이 수준의 설명으로부터는 어떠한 비율의 물:에탄올이 적용되었는지 명확하지 않으며, 따라서 선행기술의 기술을 재현하고자 하는 관점에서 수차례의 실험들이 수행되었다.
- [0191] (i) 조 페미로라스트의 소듐염 (480 mg; 위의 실시예 4, 방법 (I)로부터의 것)이 1:1 비율의 물 및 에탄올 (95%)에서 재결정화되었다. 페미로라스트의 Na 염 (480 mg, 1.92 mmol)이 H_2O (8 mL)에 70°C에서 용해되었으며 EtOH 95% (8 mL)가 첨가되었다. 맑은 용액이 실온에 도달하도록 방치되었으며 형성된 고체 물질이 여과 되었고, 소량의 에탄올로 세척되고 진공 건조되어 316 mg의 순수한 소듐 염을 산출하였다.
- [0192] (ii) 조 페미로라스트의 소듐염 (500 mg; 위의 실시예 4, 방법 (II)로부터의 것)가 물 (4.9 mL)에 70°C에서 용해되었다. 이후 EtOH 95% (ca. 4.0 mL)가 70°C에서 고체가 형성되기 시작할 때까지 첨가되었다. 추가의 0.1 mL의 물이 모두를 얻기 위하여 용액에 첨가되었다. 냉각에 따라 형성된 고체 물질이 여과로 수집되고 진공하에서 건조되어 348 mg의 순수한 소듐 염을 산출하였다.
- [0193] (iii) 조 페미로라스트의 소듐염 (300 mg; 위의 실시예 4, 방법 (II)로부터의 것)이 물:에탄올 (1:1 비율; 10 mL)로부터 70°C에서 재결정화 되었다. 냉각에 따라 형성된 고체 물질이 여과로 수집되고 진공 하에서 건조되어 174 mg의 순수한 소듐 염을 산출하였다.
- [0194] (iv) 조 페미로라스트의 소듐염 (300 mg; 위의 실시예 4, 방법 (II)으로부터의 것)이 물:에탄올 (9:1 비율, 4 mL)로부터 70°C에서 재결정화되었다. 냉각에 따라 형성된 고체 물질이 여과로 수집되었으며 진공 하에서 건조되어 219 mg의 순수한 소듐 염을 산출하였다.

- [0195] 네 가지 샘플들의 순수한 페미로라스트 소듐 염은 동일한 물리-화학적 성질을 가졌다. (라만 스펙트럼 및 NMR):
 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ : 8.86-8.80 (m, 1H, CH), 8.57 (s, 1H, CH), 7.68-7.59 (m, 1H, CH), 7.22-7.13 (m, 1H, CH), 2.39 (s, 3H, CH_3).
- [0196]
- [0197] PXRD 패턴 (위의 실시예 5(i)에 관하여 측정된 것)은 도 3에 도시된다. 이로부터 소듐염의 이 형태가 결정형 부분과 혼합된 무정형 물질임을 결론지었다.
- [0198] 라만 스펙트럼이 재결정화 직후 기록되었다. 모든 샘플들은 이후 배기함(fume hood)이 있는 저장소에서 외기 조건 하에 저장되었다. 약 1개월 후, 라만 스펙트럼이 기록되었는데, 이는 전에 기록된 것과 현저히 상이하였다. 이것은 도 4에 도시되어 있는데, 여기서 하부의 스펙트럼이 먼저 측정된 것이고 상부의 스펙트럼이 이후의 측정에 따른 것이다. 이들 결과로부터, 선행 기술의 페미로라스트 소듐의 무정형 형태는 물리적으로 불안정한 것으로 결론지어졌다.
- [0199] 무정형 물질은 또한 이하의 실시예 11에서 얻어진 형태를 40°C 및 감압에서 40시간 동안 건조하여 수율 12 g의 연한 노랑 솜-유사 무정형 고체를 산출함으로써 제조된다.
- [0200] 실시예 6 내지 16의 일반적 절차
- [0201] TGA가 Thermal Advantage TGA Q5000IR (TA 장치) 모듈을 사용하여 측정되었다. 샘플들 (ca. 10-16 mg)은 백금 팬 (100 H1) 상에 배치되었고 25에서 350°C 로 가열속도 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 로 질소 퍼지 하에서 가열되었다.
- [0202] 평면 편광이 구비된 Nikon SMZ800 현미경으로 현미경 분석이 수행되었다.
- [0203] 칼 피셔 전기량법 적정이 건조 오븐(290°C 로 설정된)이 구비된 장비 상에서 수행되었다.
- [0204] DSC가 냉장 냉각 시스템이 구비된 Thermal Advantage DSC Q1000 (TA 장치)를 사용하여 연구되었다. 이 장치는 인듐을 사용하여 엔탈피 및 온도에 대하여 보정되었다. 약 2-3 mg의 샘플이 비-밀폐형(hermetic) 알루미늄 팬에 정확히 측량되었으며 크림프드(crimped) 되었다. 이 샘플은 25에서 275°C 로 가열 속도 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 로 연속 질소 퍼지 ($50 \text{ mL}/\text{min}$)조건 하에서 스캔 되었다.
- [0205] 샘플들에 대한 PXRD 패턴들이 Siemens D5000 분말 디프렉토메터를 사용하여 CuK 조사 (1.54056 \AA)를 사용하여 수집되었다. 튜브 전압 및 전류량은 각각 40 kV 및 40 mA 로 설정되었다. 발산 슬릿(divergence slit) 및 회절 산란방지 슬릿(antiscattering slit) 설정들은 20 mm 샘플 영역 상의 조도에 따라 변화되었다. 각각의 샘플은 5 내지 40° 사이에서 0.02° 크기의 스텝의 2θ 에서 스캔되었다. 스텝 당 측정 시간은 1 초였으며 분석 동안에 샘플 스테이지는 30 rpm (분말 샘플들)로 회전되거나 또는 회전되지 않았다 (정제들). 작은 부피의 제로 백그라운드 홀더들이 사용되었다. 이 장치는 미리 실리콘 표준을 사용하여 보정되었다. (관련 패턴들로부터 (실험 오차 허용) 동일한 결정형이 형성되었음이 명백한 경우, 이하의 실시예들에 따라 제조된 형태들은 이하에 기재된 다른 실시예들과 "필수적으로" 동일한 PXRD 회절 패턴들을 나타내었다. 따라서, 본원 명세서의 여하한 부분에서 적용된 바와 같이, PXRD 거리 값들의 실험 오차 한계는 ± 2 범위 내에 있을 수 있으며 또는 마지막 자릿수 부근 일 수 있다.)
- [0206] HPLC-UV (실시예 16)가 Agilent XDB C18 50 x 4.6, $1.8 \mu\text{m}$ 칼럼을 사용하여 수행되었다. 칼럼 오븐의 온도는 40.0°C 였고, 유속은 $1 \text{ mL}/\text{min}$ 였으며, 탐지 UV/VIS는 370.0 nm 에서 였다. 주입 부피는 $10 \mu\text{L}$ 이었다. HPLC-UV (실시예 10)가 Chromolith 퍼포먼스 RP-18 100 x 4.6 mm 칼럼 (Merck)를 사용하여 수행되었다. 칼럼 오븐의 온도는 대기 온도로 설정되었고, 유속은 $3 \text{ mL}/\text{min}$ 였으며, 탐지 UV는 254 nm 에서 였다. 양쪽 모두의 HPLC 방법들은 이동상 A로 0.1% TFA (aq.) 및 이동상 B로 아세토니트릴을 사용하였다.
- [0207] 실시예 6
- [0208] 페미로라스트 소듐 반수화물
- [0209] 페미로라스트 유리산 (1 g; 대웅 포타슘 염(Chemtronica AB, Stockholm, Sweden)으로부터 물에 용해하고 아세트산으로 산성화하여, 이에 따라 침전된 유리산이 여과되고 건조됨, 제조된 것)이 아래의 표 3에 도시된 바와 같이, 일련의 선택된 유기 용매들 또는 용매 혼합물들 (15 mL)에 혼탁되었다. 결과물인 슬러리가 이후 $50-60^\circ\text{C}$ 로 가열되고 염 형성제(former) (1 eq.의 소듐 하이드록사이드 (50% 수성 용액 또는 메탄올 내의 8% 용액), 또는 소듐 에톡사이드 (에탄올 내의 21% 용액))가 첨가되었다. 고체의 부분적 용해가 관찰되었다. 그러나, 몇 초 이내에, 신규한 침전이 수득되었고 슬러리는 더욱 진해졌다(thicker). 이 슬러리는 1-2 시간 동안 $50-60^\circ\text{C}$ 에서

평형화되었으며(equilibrated) 이후 실온으로 냉각되고 여과되었다. 이 고체는 실온 및 대기압에서 1-2 일간 건조되었다. .

표 3

[0210] 용매 시스템	염 형태
에탄올	소듐 하이드록사이드 (50% aq.)
메탄올	소듐 하이드록사이드 (메탄올 내)
에탄올	소듐 에톡사이드
이소프로판올	소듐 에톡사이드
에탄올:물 (90:10)	소듐 에톡사이드

[0211] 이 결정들은 PXRD로 분석되었다. 관련 스펙트럼들은 이하의 실시예 10 (및 위의 실시예 1)에 따라 수득된 형태에 의하여 나타난 것과 필수적으로 동일하였다.

[0212] 위의 메탄올 및 이소프로판올 결정화로부터 수득된 결정들이 DSC 및 TGA로 분석되었고 모두 반수화물들로 확인되었다.

[0213] 비교 실시예7

[0214] 페미로라스트 소듐 헵타수화물

[0215] 페미로라스트 유리산 (3 g; 위의 실시예 6에 기재된 바와 같이 제조된 것)이 물 (30 mL)에 혼탁되었으며 이 슬러리는 ca. 50°C로 가열되었다. 1 eq.의 50% NaOH (aq))가 첨가되었고, 이에 따라 맑은 용액이 수득 되었다. 이 용액은 냉각되었다. 용액 온도 약 40°C에서, 염이 결정화되기 시작하였고 매우 진한 슬러리가 수득되었다. 슬러리를 회석하기 위하여 추가적인 물 (80 mL)이 첨가되었다. 이 슬러리는 최종적으로 0°C로 냉각되었고, 1 시간 동안 평형화되었으며 이후 여과되었다. 이 고체는 실온 및 대기압에서 1-2일간 건조되어 4.04 g의 제목의 화합물을 산출하였다.

[0216] 이 결정들은 PXRD로 분석되었다. 관련 스펙트럼들은 이하의 실시예 11에 따라 얻어진 형태에 의하여 나타나는 것과 필수적으로 동일하였다.

[0217] 실시예 8

[0218] 페미로라스트 소듐 반수화물

[0219] 페미로라스트 소듐 헵타수화물의 샘플 (3.5 g, 위의 실시예 7에 기재된 방법에 따라 수득된 것)이 물 (3.0 mL)에 혼탁 되었고 대략적으로 80°C로 가열되었다. 슬러리는 이 온도에서 여과되었으며, 이후 실온 및 대기압에서 건조되었다. 수율은 1.3 g이었다.

[0220] 결정들은 PXRD로 분석되었다. 관련 스펙트럼은 이하의 실시예 10 (및 위의 실시예 1)에 따라 얻어진 형태에 의하여 나타내는 것과 필수적으로 동일하였다.

[0221] 실시예 9

[0222] 페미로라스트 소듐 반수화물

[0223] (a) 페미로라스트

[0224] 유리 산이 페미로라스트 포타슘 (15.8 g; Chemtronica AB)로부터 물 (100 mL) 및 THF (80 mL)의 혼합물에 실온에서 용해하고 초산 (1 eq.; 17.5 g; 20% aq.)으로 산성화하여 제조되었다. 우선, ca. 1 mL의 초산이 첨가되었고 얻어진 묽은 슬러리가 약 30 분간 평형화되었다. 이후 남은 초산이 서서히 첨가되었다. 결과물인 진한 슬러리가 물 (50 mL)로 회석되었고 2 시간 동안 평형화되고 이후 여과되고 물로 세척되었다. 결과물인 고체가 40°C 및 감압하에서 5-10 시간 동안 건조되어 수율 7.5 g의 소-제목 화합물을 산출하였다.

[0225] (b) 페미로라스트 소듐 반수화물

[0226] 유리 산 (1 g; 위의 단계 (a)로부터의 것)이 에탄올 (13.5 mL) 및 물 (1.5 mL)의 혼합물에 혼탁되었고 이 혼탁액은 60°C로 가열되었다. 소듐 에톡사이드 (1 eq.; 1.43 g; 에탄올 내의 21% 용액)가 추가되었고, 이에 따라 슬러리 내에서 고체의 부분적 용해가 초래되었다. 소듐 염이 즉시 결정화되어, 신규한 슬러리를 형성하였다. 이

슬러리는 60°C에서 약 1시간 동안 평형화되었고 이후 20-25°C로 냉각되고 여과되었다. 여과-캐익은 에탄올로 세척되었고 실온 및 대기압에서 1-2일간 건조되어 수율 0.99 g의 제목 화합물을 산출하였다.

[0227] 결정들은 PXRD로 분석되었다. 관련 스펙트럼은 이하의 실시예 10 (및 위의 실시예 1)에 따라 얻어진 형태에 의하여 나타나는 것과 필수적으로 동일하였다.

실시예 10

페미로라스트 소듐 반수화물-대규모 생산

(a) 페미로라스트

[0231] 페미로라스트 포타슘 (190 g; 0.71 mol; Chemtronica AB)가 물 (2,500 mL) 및 THF (1,400 mL)의 혼합물에 교반하면서 1 시간 동안 실온에서 용해되었다. 이 혼합물은 이후 클리어-여과되었고 물 (400 mL) 내의 초산 (43 g, 0.72 mol)이 2 분획으로 첨가되었다. 우선, 대략적으로 50 mL의 혼합물이 첨가되었고 결과물인 슬러리는 30 분간 교반되었다. 이후, 나머지 초산 용액이 서서히 첨가되었다. 결과물인 슬러리가 2 시간에 걸쳐 평형화되고, 여과되고 물로 세척되었다. 소-제목의 화합물을 하룻밤 동안 공기-건조되고 이후 진공 오븐에서 40°C으로 24 시간 동안 건조되었다. 수율은 164 g였다. (백색 고체, 단단한 덩어리들).

(b) 페미로라스트 소듐 반수화물

[0233] 유리산 (45.5 g, 0.2 mol; 위의 단계 (a)로부터의 것)이 에탄올 (630 mL)에 혼탁되었고 이 혼합물은 57°C로 (내부 온도) 가열되었다. 물 (72 mL) 내의 소듐 하이드록사이드 (8.0 g, 0.2 mol)가 추가되었다. 거의 즉시 슬러리 내에서 고체의 부분적 용해가 초래되었으며, 이후 결정화가 일어났다. 이 슬러리는 57°C에서 1시간에 걸쳐 평형화되었으며, 이후 20-25°C로 냉각되고 여과되었다. 필터-캐익은 에탄올로 세척되고 진공에서 실온으로 48 시간 동안 건조되었다. 제목의 화합물의 수율은 45 g이었으며, 연한-노랑 분말로서 수득 되었다. 순도는 HPLC-UV로 >99%로 측정되었다.

[0234] 결정들은 PXRD로 분석되었다. 관련 스펙트럼이 도 5에 도시되며 주요 피크들이 아래 표 4에 도표화 되어있다. (이 분석으로 부터 실시예 10에 따라 수득된 형태가 실시예 1 및 2에 따라 수득된 것과 동일하나, 전자의 샘플들은 출발 물질 (페미로라스트 유리 산), 불순물들 및/또는 부산물들을 포함할 수 있다.)

표 4

각도 (2-쎄타 °)	d 값 (Angstrom)	상대 강도 (%)
13.01	6.80	21.9
14.93	5.93	7.7
15.33	5.77	23.5
16.76	5.29	9.3
18.19	4.87	24.6
19.24	4.61	11.3
25.32	3.52	55.1
26.55	3.35	100.0
27.00	3.30	11.7
28.45	3.14	20.8
29.45	3.03	8.2

비교 실시예 11

페미로라스트 소듐 헵타수화물-대규모 생산

[0238] 페미로라스트 유리 산 (80 g, 0.35 mol; 위 실시예 10(a) 참조)가 물 (3 L)에 혼탁되고 50°C로 가열되었다. 물 (14 g) 내의 소듐 하이드록사이드 (14 g, 0.35 mol)가 추가되었으며 결과물인 용액이 클리어 여과되었다. 이 용액은 20°C로 냉각되었다. 생성물은 자발적으로 약 25-28°C에서 결정화되기 시작하였다. 슬러리는 20°C에서 30 분간 평형화되었으며, 이후 0°C로 냉각되었다. 이 슬러리는 0°C에서 2 시간 동안 평형화되었으며, 여과되었고 얼음물 (400 mL)로 세척되었다. 잔여의 젖은 물질이 대기압, 45°C 및 75% 상대 습도에서 건조되었다. 결정들은 함께 용융되어 캔디-유사 물질이 산출되었다. 이 물질은 2.5 L 물에 50°C에서 용해되었고 결정화 절차가 반복되

었다. 결과물인 침전이 여과되었으며, 공기 흡입으로 대략적으로 40 분간 건조된 후 대기압, 25°C 및 60% 상대 습도에서 건조되었다. 수율은 연한 노랑 고체로 80 g이었다.

[0239] 실시예 11의 수단으로 얻어진 형태의 PXRD 패턴이 도 6에 도시되며 주요 피크들이 아래의 표 5에 도표화된다.

표 5

[0240] 각도 (2-제타 °)	d 값 (Angstrom)	상대 강도 (%)
8.33	10.61	55.3
9.04	9.78	92.5
11.36	7.78	40.5
13.86	6.38	100.0
14.56	6.08	98.2
15.13	5.85	12.3
16.48	5.37	35.7
16.88	5.25	9.8
19.23	4.61	26.0
21.25	4.18	10.7
21.62	4.11	20.1
22.34	3.98	16.7
22.63	3.93	36.8
23.58	3.77	14.7
24.76	3.59	11.0
25.72	3.46	15.1
26.36	3.38	51.3
26.94	3.31	47.8
27.18	3.28	38.3
27.72	3.22	82.3
28.15	3.17	36.1
29.13	3.06	19.0
30.87	2.89	38.0
31.48	2.84	10.7
31.94	2.80	22.8
32.27	2.77	42.0
33.10	2.70	16.8
34.18	2.62	15.4
34.43	2.60	20.3
35.31	2.54	23.4
36.04	2.49	44.5
38.80	2.32	24.1

[0241] DSC (실시예 11에 의하지 않은 전에 제조된 샘플에 대한)는 두 번의 흡열, 하나는 71.1°C에서 그리고 하나는 90.2°C에서, 을 나타내었다.

[0242] 실시예 12

[0243] 폐미로라스트 소듐 반수화물

[0244] 폐미로라스트 소듐 반수화물 (0.35 g; 실시예 10에 기재된 방법에 따라 얻어진 것)이 물 (0.8 g)에 첨가되었다. 이 샘플은 85-90°C로 가열되었다. 결과물인 맑은 용액은 75°C로 냉각되고 2 mL의 뜨거운 에탄올 (75°C)의 분액이 매 5분마다 추가되었다. 결정화는 6 mL 추가 후 개시되었다. 추가의 6 mL가 10 분에 걸쳐 추가되었다. 샘플은 20°C로 냉각되고, 여과되었으며 실온 및 대기압에서 하룻밤 건조되어 수율 0.19 g로 제목의 화합물을 산출하였다. 분리된 침전이 평면 편광이 구비된 광학 현미경으로 조사되었고 PXRD로 분석되었다. 관련 스펙트럼은 위의 실시예 10 (및 실시예 1)에 따라 얻어진 형태에 의하여 나타난 것과 필수적으로 동일하였다.

[0245] 실시예 13

[0246] 결정화 실험

[0247] 페미로라스트 소듐 반수화물 (0.2-0.4 g; 실시예 10에 기재된 방법에 따라 얻어진 것)이 10 mL의 에탄올 및 물, 그리고 80:20, 60:40, 40:60 및 20:80 비율의 이들의 혼합물들에 첨가되었다. 샘플들은 50-70°C로 가열되었다. 맑은 용액이 0:100, 20:80, 40:60 및 60:40 (에탄올:물 비율)에서 수득되었다. 80:20 및 100:0 (에탄올:물 비율)에서 용해되지 않은 결정들이 침강되도록 두었으며 맑은 용액은 따라냈다. 이 맑은 용액들은 이후 서서히 20°C로 냉각되었다.

[0248] 수득된 침전의 시각적 조사가 평면 편광이 구비된 광학 현미경 하에서 수행되었다. 위의 실시예 10 (페미로라스트 소듐 반수화물; 이는 입방체 결정으로서 나타남) 또는 위의 실시예 11 (페미로라스트 소듐 헵타수화물; 이는 바늘-유사 결정들로서 나타남)에 기재된 방법에 따라 수득된 완전히 특성화된 결정형들의 공지된 물리적 외관에 기초하여, 얻어진 두 결정형들에 대한 판단이 이루어졌다.

[0249] 이 조사가 수행된 후, 샘플들은 다시 완전한 용해가 관찰될 때까지 가열되었다. (모든 경우에서). 이 용액들은 다시 서서히 ca. 35°C로 냉각되도록 두었으며 페미로라스트 소듐 반수화물 결정들 (위 실시예 10의 방법에 따라 얻어진 것) 및 페미로라스트 소듐 헵타수화물 결정들 (위 실시예 11의 방법에 따라 얻어진 것)의 1:1 혼합물로 씌딩되었다. 샘플들은 최종적으로 20°C으로 냉각되었으며 전술한 바와 같이 평면 편광이 구비된 광학 현미경 하에서 얻어진 침전들이 조사되었다.

[0250] 그 결과는 이하의 표 6에 도표화 되어있다.

표 6

에탄올:물 비율 (% v/v)	용해 온도 (°C)	최종 온도 (°C)	씨딩	얻어진 결정 형태
0:100	50	20	없음	헵타수화물
			있음	헵타수화물
20:80	50	20	없음	헵타수화물
			있음	헵타수화물
40:60	50	20	없음	헵타수화물
			있음	헵타수화물
60:40	60	20	없음	헵타수화물
			있음	헵타수화물
80:20	70	20	없음	헵타수화물
			있음	헵타수화물
100:0	70	20	없음	반수화물
			있음	반수화물

[0252] 이 후에, 페미로라스트 소듐 반수화물 (0.2-0.4 g; 실시예 10의 방법에 따라 얻어진 것)이 10 mL의 80:20, 85:15, 90:10 및 95:5 비율의 에탄올:물 혼합물들에 추가되었다. 샘플들은 50-70°C로 가열되었다. 용해되지 않은 결정들은 침강되도록 두었으며 맑은 용액을 따라내었다. 이 맑은 용액들은 이후 서서히 20°C로 냉각되도록 두었으며 얻어진 침전들은 전술한 바와 같이 평면 편광이 구비된 광학 현미경 하에서 조사되었다.

[0253] 조사가 수행된 후, 샘플들은 다시 완전한 용해가 관찰될 때까지 가열되었다. (모든 경우에서) 용액들은 서서히 ca. 50°C의 온도가 되도록 두었으며 이후 씨딩 없이 수행된 실험에서 얻어진 것에 반대 형태의 결정들로 씌딩되었다. 샘플들은 최종적으로 20°C로 냉각되었으며 얻어진 침전들은 전술한 바와 같이 평면 편광이 구비된 광학 현미경하에서 조사되었다.

[0254] 이 결과는 아래의 표 7에 도표화 된다.

표 7

에탄올:물 비율 (% v/v)	용해 온도 (°C)	최종 온도. (°C)	씨딩	얻어진 결정 형태
80:20	70	20	없음	헵타수화물
			반수화물로	헵타수화물
85:15	70	20	없음	헵타수화물
			반수화물로	헵타수화물

90:10	70	20	없음 헵타수화물로	반수화물 반수화물
95:5	70	20	없음 헵타수화물로	반수화물 반수화물

[0256] 이 실험으로부터의 결론은, 페미로라스트 소듐 반수화물이 약 10% 이하 물의 존재 하에 유기 용매 내의 부분적 용해에 의하여 제조될 수 있다는 것이다.

[0257] 실시예 14

[0258] 안정성 연구

[0259] 실시예 10 (반수화물), 실시예 11 (헵타수화물) 및 실시예 5 (무정형 형태)에 기재된 방법에 따라 얻어진 페미로라스트 소듐의 상대적 안정성을 측정하기 위하여, 상이한 습도 수준들에서, 안정성 연구가 수행되었다.

[0260] 이 연구는 4가지 상이한 저장 조건들 하에서, 상이한 습도 수준들 및 온도들, 40°C/75% RH, 25°C/60% RH, 실온/10-20% RH, 및 실온/>90% RH로 수행되었다. 성분들은 유리 비이커에 개방되어 저장되었고, 샘플들은 분석을 위하여 주기적으로 취해졌다. (0시, 1 주 및 4 주).

[0261] 언급된 시간 간격에서, 시각적 외관이 (a) 성분의 한 스파츌라를 백색 배경, munktel1 여과지, 에 놓고, (성분의 문지름 또는 으깬은 수행되지 않았다), 및 (b) 평면 편광이 구비된 현미경 하에서 조사되었다. 물 함량은 또한 칼 피셔 적성을 사용하여 분석되었다. PXRD가 0시 및 4 주에 수행되었다.

[0262] 이 연구는 상대 습도 60% 및 그 이하에 (아래로 10-20% RH까지 조사됨) 4주까지 저장되는 경우 반수화물 형태가 안정(고체 상) 하다는 것을 입증하였다. 이들 저장 조건들에서, 광학 현미경 하의 조사를 포함하는 시각적 외관은 변함 없이 유지되었다. 물 분석 (칼 피셔)은 이들 조건들 하에서 변함없는 결과를 입증하였다. (2.8% +/- 0.2)

[0263] 75% RH 및 그 이상에서, 반수화물은 알려지지 않은 고체 상태 형태로 전환되었다 (도 7에 도시된 PXRD 패턴에 의하여 입증된 바와 같으며, 이들의 주요 피크들은 아래 표 8에 도표화 된다.).

표 8

각도 (2-쐐타 °)	d 값 (Angstrom)	상대 강도 (%)
6.92	12.76	13.7
8.04	10.99	0.2
9.77	9.05	16.6
10.53	8.40	9.1
13.20	6.70	7.8
13.78	6.42	7.1
14.06	6.29	5.0
14.57	6.08	4.1
14.81	5.97	9.3
15.46	5.73	4.9
16.02	5.53	2.0
16.71	5.30	3.4
17.81	4.98	1.1
18.20	4.87	1.6
18.70	4.74	9.5
19.06	4.65	16.7
19.49	4.55	10.1
19.88	4.46	1.9
20.99	4.23	6.9
21.36	4.16	6.3
22.51	3.95	2.0
22.90	3.88	1.9
23.82	3.73	1.7
24.90	3.57	25.9

26.33	3.38	32.8
26.53	3.36	26.1
27.01	3.30	9.2
27.86	3.20	100.0
28.23	3.16	23.2
28.81	3.10	46.1
29.54	3.02	10.6
30.54	2.92	5.9
31.10	2.87	10.7
31.81	2.81	12.2
32.02	2.79	10.1
33.04	2.70	4.0
34.07	2.63	10.9
34.36	2.61	7.6
34.88	2.57	4.5
35.48	2.53	7.7
36.12	2.49	4.1
36.70	2.45	5.3
37.64	2.39	6.7
38.00	2.37	4.8
38.69	2.33	6.9
39.17	2.30	5.0

- [0265] 이 형태는 헵타수화물 (대략적으로 30% (w/w))과 동일한 용량을 물을 함유한다.
- [0266] 헵타수화물 형태는, 다른 한편, 4주까지 조사된 하나의 조건, 60% RH,에서만 안정하였다. 건조 조건들 하에서 (10-20% RH), 헵타수화물 형태는 반수화물 형태로 전환되었다. 더욱 높은 습도 수준들에서 (75% RH), 샘플은 부분적으로 전술하였으며, 도 7에 도시한 새로운 고체 상 형태로 전환되었다. 그러나, 90% RH에서 상 전이의 징후는 관찰되지 않았다.
- [0267] 무정형 형태는 저장 조건들 60% RH 및 그 이상에서 결정화하였으며, 반면 건조 조건들 10-20% RH에서, 이것은 무정형을 유지하였다. 60% RH 및 그 이상에서, 두 고체 형태들이 4주 저장 후 나타났는데, 전술한 헵타수화물 및 신규한 고체 상태 형태이며, 도 7 및 위의 표 8에 특성화되어 있다.
- [0268] 실시예 15
- [0269] 정제 실현 가능성 연구
- [0270] (A) 5 mg 정제
- [0271] 위약(placebo) 배치, 81002-1002-16가 먼저 제조되었으며 로터리 프레스의 조정에 사용되었다. (Korsch PH106).
- [0272] 이후 1000 반수화물-함유 정제용 배치가 이하의 표 9에 도표화된 첨가물들로 제조되었다. 온도 및 상대 습도가 연구 동안에 모니터링 되었다. 이 경우, RH는 12.7%였다. 위의 실시예 10에 기재된 방법에 따라 반수화물이 수득되었으며, 건조 혼합 전에 500 μm 체를 통과시켰다. 이하에 열거된 부형제들(마그네슘 스테아레이트 제외)와의 혼합이 3차원 혼합기(Turbula mixer)에서 10분간 수행되었다. 이 후, 마그네슘 스테아레이트가 500 μm 체에 통과되었으며 위 혼합물에 추가되었고, 이후 추가 2분간 혼합되었다. 정제가 로터리 프레스(Korsch PH106)에서 7 mm의 직경을 갖는 원형 오목 펀치들을 사용하여 25 rpm에서 제조되었다. 세 가지 압축력이 평가되었는데, 저, 중 및 고였다. (각각 대략적으로 3, 4 및 7 kN).

표 9

물질	정제 (mg) 당 중량	중량 (%)	총량된 (g)
반수화물	5.0 ¹	3.3	5.05
Isomalt DC 100 (Palatinit GmbH, 독일)	86.3	57.5	86.30

마이크로결정 셀룰로오스 (MCC) PH-102 (Avicel, FMC Int., Ireland)	57.6	38.4	57.64
마그네슘 스테아레이트 (Peter Greven Nederland CV, 네덜란드)	1.1	0.73	1.15
목표 중량	150 mg		

[0274] ¹ 순도, 물 함량 및 K에서 Na 염으로의 변경에 대한 보상

[0275] 동일한 방법론이 RH 12.2%에서 이하의 부형제들(이하의 표 10 참조)로 1000 헵타수화물-함유 정제들의 제조 배치를 제조하는데 사용되었다. 헵타수화물은 위의 실시예 11의 방법에 따라 수득되었다.

표 10

물질	정제 (mg)당 중량	중량 (%)	측량된 (g)
헵타수화물	7.1 ¹	4.7	7.11
Isomalt DC 100	86.3	57.5	86.32
MCC PH-102	55.5	37.0	55.52
마그네슘 스테아레이트	1.1	0.73	1.12
목표 중량	150 mg		

[0277] ¹ 순도, 물 함량 및 K에서 Na 염으로의 변경에 대한 보상

[0278] (B) 0.2 mg 미니-정제들

[0279] 위의 (A)에 기재된 동일한 방법론이 5000 헤미- 및 헵타수화물-함유 정제들의 두 개별적 배치들을 RH의 11.6% (반수화물) 및 12.2% (헵타수화물)에서 다음의 부형제(이하의 표 11 및 12)들로 제조하는데 적용되었다. 전과 같이, 위약이 첫 번째 제조되었으며 정제 프레스의 조정에 사용되었다. 직경 3 mm의 원형 오목 편치들이 한 가지의 압축력으로 정제 프레스에 사용되었다. (대략적으로 400 N).

표 11

물질	정제 당 중량 (mg)	중량 (%)	측량된 (g)
반수화물	0.2 ¹	2.0	1.01
Isomalt DC 100	5.76	57.6	28.80
MCC PH-102	3.96	39.6	19.82
마그네슘 스테아레이트	0.08	0.8	0.41
목표 중량	10 mg		

표 12

물질	정제 당 중량 (mg)	중량 (%)	측량된 (g)
헵타수화물	0.28 ¹	2.8	1.41
Isomalt DC 100	5.76	57.6	28.81
MCC PH-102	3.88	38.8	19.42
마그네슘 스테아레이트	0.08	0.8	0.43
목표 중량	10 mg		

[0282] ¹ 순도, 물 함량 및 K에서 Na 염으로의 변경에 대한 보상

[0283] (C) 30 mg 정제들

[0284] 위의 (A)에 기재된 것에 유사한 방법론이 250 헤미- 및 헵타수화물-함유 정제들의 개별적 배치들을 다음의 부형제들 (이하의 표 13 및 14)로 RH의 8.0% (반수화물) 및 10.2% (헵타수화물)에서 제조하기 위하여 적용되었다.

[0285] 활성 성분은 먼저 함량 균일성을 개선시키고자 500 μm 체 대신 250 μm 체로 통과시켰다. 활성 성분은 이후 MCC로 손으로 예비-혼합되었다. 적경 6 mm의 평평한 원형 편치들이 정제 프레스에 적용되었다. 대략적으로 31%의 활성 성분 (이는 활성 성분의 부족으로 계획한 것에서 변경되었음)을 함유하는 반수화물 제제를 위하여 두 가지의 압축력, 5 및 14 kN가 적용되었다. 대략적으로 47% 활성 성분을 함유하는 헵타수화물 제제를 위하여, 분말 유동의 부족은 평가될 수 있는 하나의 압축력(대략적으로 2 kN)만을 부여하였다. 이 압축력은 헵타수화물 제제의 유동 성질로 인하여 매우 가변적이었다.

표 13

물질	정제 당 중량 (mg)	중량 (%)	측량된 (g)
반수화물	30.0 ¹	33.3	13.78*
Isomalt DC 100	32.0	35.6	16.02
MCC PH-102	27.3	30.3	13.71
마그네슘 스테아레이트	0.7	0.78	0.38
목표 중량	90 mg		

표 14

물질	정제 당 중량 (mg)	중량 (%)	측량된 (g)
헵타수화물	42.6 ¹	47.3	10.60
Isomalt DC 100	25.0	27.8	6.26
MCC PH-102	21.7	24.1	5.43
마그네슘 스테아레이트	0.7	0.78	0.19
목표 중량	90 mg		

[0288] ¹ 순도, 물 함량 및 K에서 Na 염으로의 변경에 대한 보상.

[0289] * API의 부족으로 인하여 용량은 총 정제 중량을 8%로 97.2 mg로 증가시킴으로서 보상되었다.

[0290] 모든 정제들에 대하여, 부서지는 정도(friability) 및 파쇄(crushing) 저항성 테스트가 표준 방법에 따라 수행되었다. (*Ph. Eur.* 각각 6.0, 2.9.7 및 2.9.8, 단 파쇄 저항성 결과가 *Ph. Eur.*에 따라 N 이 아닌 kp로 제공된 점만을 예외로 함). PXRD가 또한 30 mg 정제들에 대하여 패쇄된 그리고 온전한 정제에 대하여 정제화 (tableting) 후 수행되었다.

결과

[0292] 헵타수화물은 끈끈한/비누 플레이크에 유사한 것으로 관찰되었으며 500 μm 체를 통과시키기가 상당히 어려운 것으로 밝혀졌다. 체에 내린 후, 일부 물질은 체에 남아 있었다. 이것은 반수화물의 경우에는 일어나지 않았던 것이다.

[0293] 대부분의 경우, 합리적인 중량 변화, 부서지는 정도 및 함량 균일성과 같이, 수용 가능한 압축력/파쇄력 커브가 관찰되었다.

[0294] 그러나, 30 mg 정제들의 경우, 헵타수화물 제제의 정제화 공정이 쉽지 않았는데, 이는 주로 분말 믹스(고체)의 불량한 유동성에 기인하였고, 높은 정제 중량 가변성이 초래되었다. 이 가변성은 또한 압축력의 가변성을 일으켰다. (왜냐하면, 이것이 하부 및 상부 편치 사이의 고정된 거리의 조정에 사용되는데, - 편치들 사이의 고정된 거리를 갖는 다이 내의 분말이 적을수록 낮은 압축력을 초래하기 때문이다.) 또한 정제 표면 손상으로 편치 표면에의 부착이 생겼으며, 불량한 부서지는 정도를 초래하였다.

[0295] DSC로 관찰된 (그리고 위의 실시예 11에서 보고된) 헵타수화물에 대한 흡열의 측면에서는, 이것이 압축에 의하

여 결정다형이 정제를 형성하는 능력을 제한하는 것으로 예측되었다. (70°C의 내부 온도가 압축 공정에 쉽게 도달됨을 가정할 때). 그러므로 위에 기재된 바와 같이 PXRD로 30 mg 정제를 분석하도록 결정되었다. PXRD 분석은 반수화물 또는 헵타수화물 제제들 어느 쪽에서도 정제화 동안에 상 전이가 일어나지 않음을 보여주었다.

[0296] 실시예 16

[0297] 용해 연구

[0298] 시험관 내 용해 연구가 페미로라스트 포타슘 (Chemtronica AB, 스톡홀롬, 스웨덴, 으로부터 입수) 및 페미로라스트 소듐 반수화물 (위의 실시예 10에 기재된 방법에 따라 제조)에 대하여 표준 *Ph. Eur.* 방법론 (장치 2 (패들), *Ph. Eur.*, 2.9.3, 용해 매질로서 50 mM 포스페이트 버퍼 pH 6.8 사용, 을 이용하여 수행되었다. 교반 속도 50 rpm이 적용되었다. 온도는 37°C였다).

[0299] 테스트들은 3중으로 수행되었다. 30 mg의 각 성분이 개별적 용기에 첨가되었으며 타이머가 시작되었다. 샘플링은 정기적 간격으로 1 mL 플라스틱 주사기를 사용하였으며, 얼마나 빨리 성분들이 녹는지에 따라 측정되었다. (시각적 조사로) 샘플은 직경이 작은 필터를 사용하여 HPLC로 여과되었다.

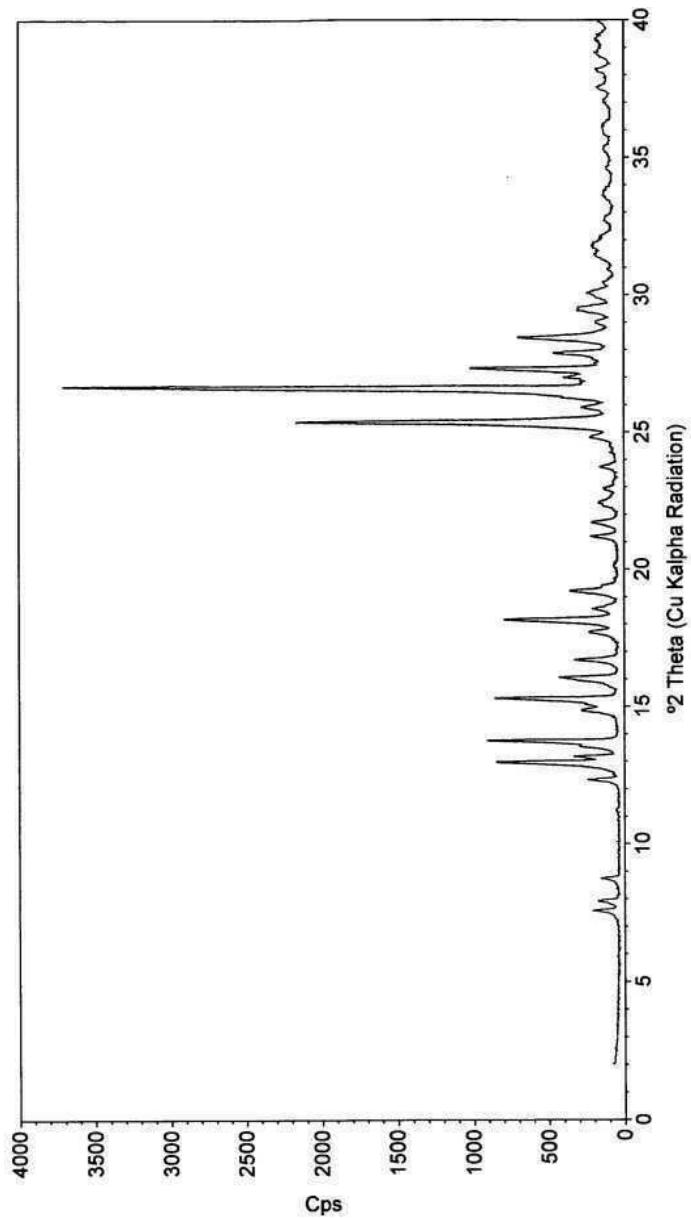
[0300] 샘플들은 역상 HPLC로 분석되었다. 페미로라스트의 정량은 UV 탐지 수단으로 수행되었다.

[0301] 결과

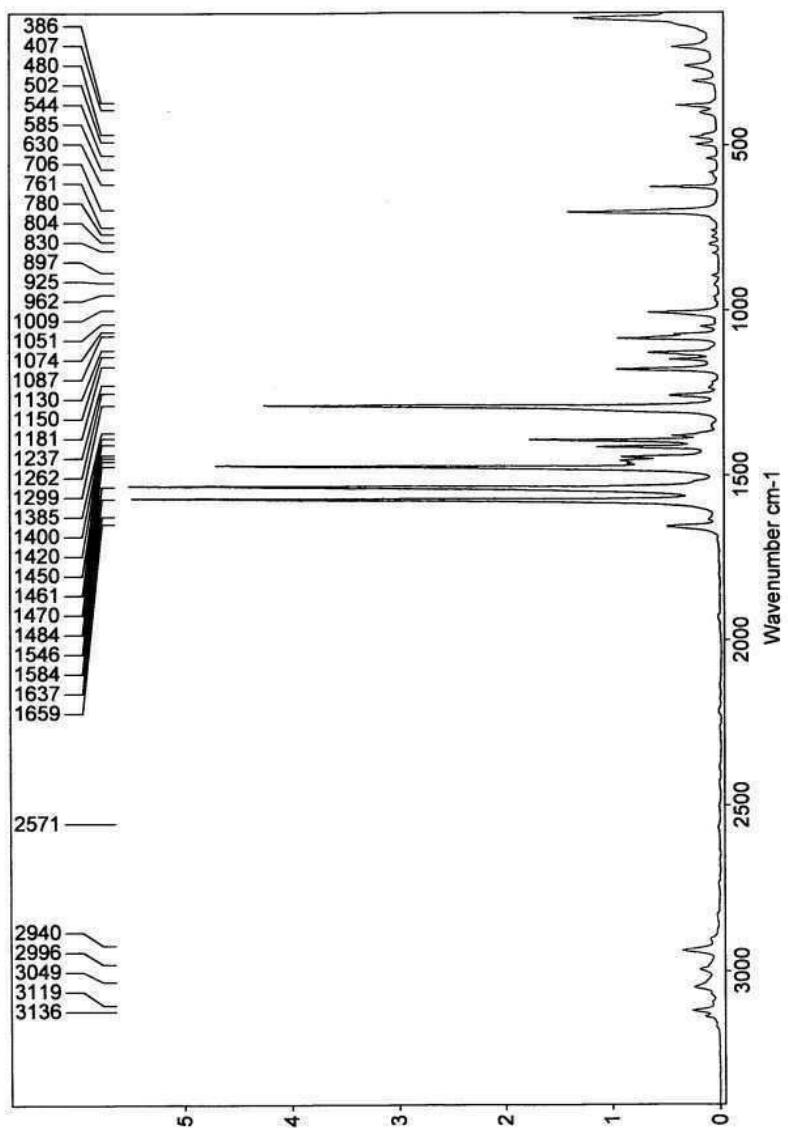
[0302] 포타슘 염은 용해 매질에 넣자마자 용해되었으며, 반면 소듐 반수화물 염은 커다란 응집체를 형성하였고 용해되기 더욱 어려운 것으로 나타났다. 두 성분들에 대하여 수득된 세 용해 커브의 평균 (\pm SD) (용해된 퍼센트 대 시간)이 도 8에 도시된다.

도면

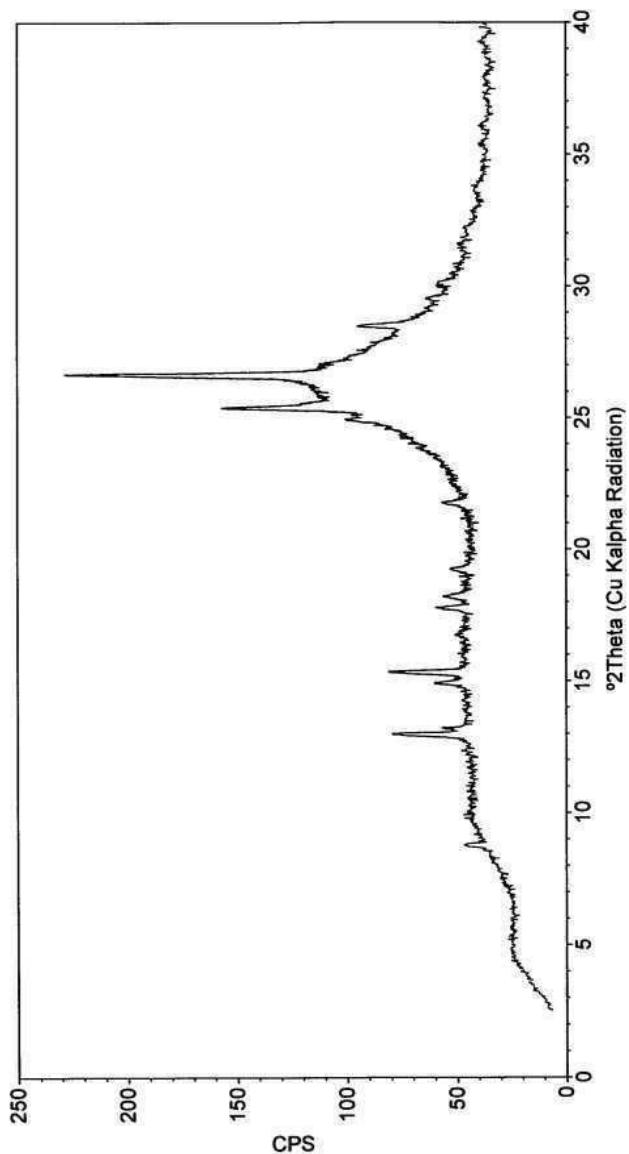
도면1



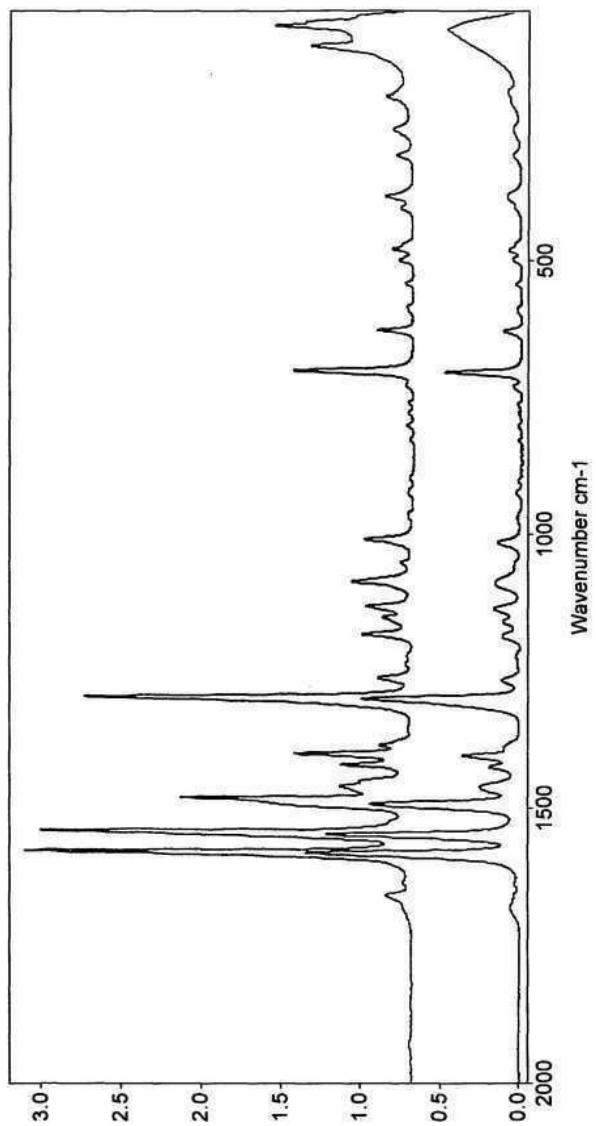
도면2



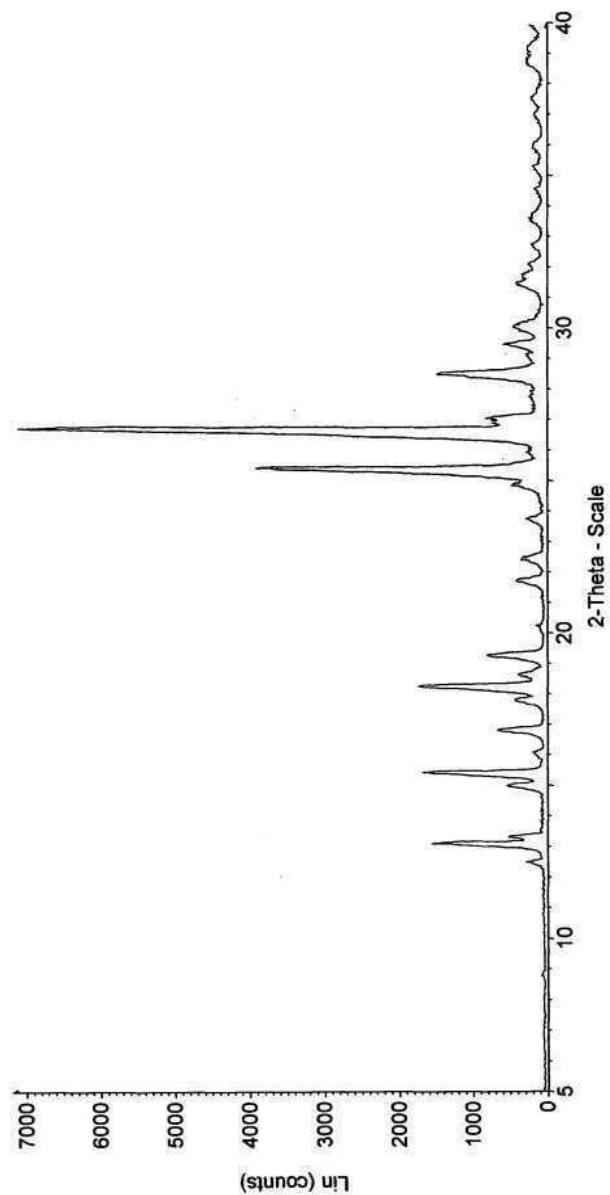
도면3



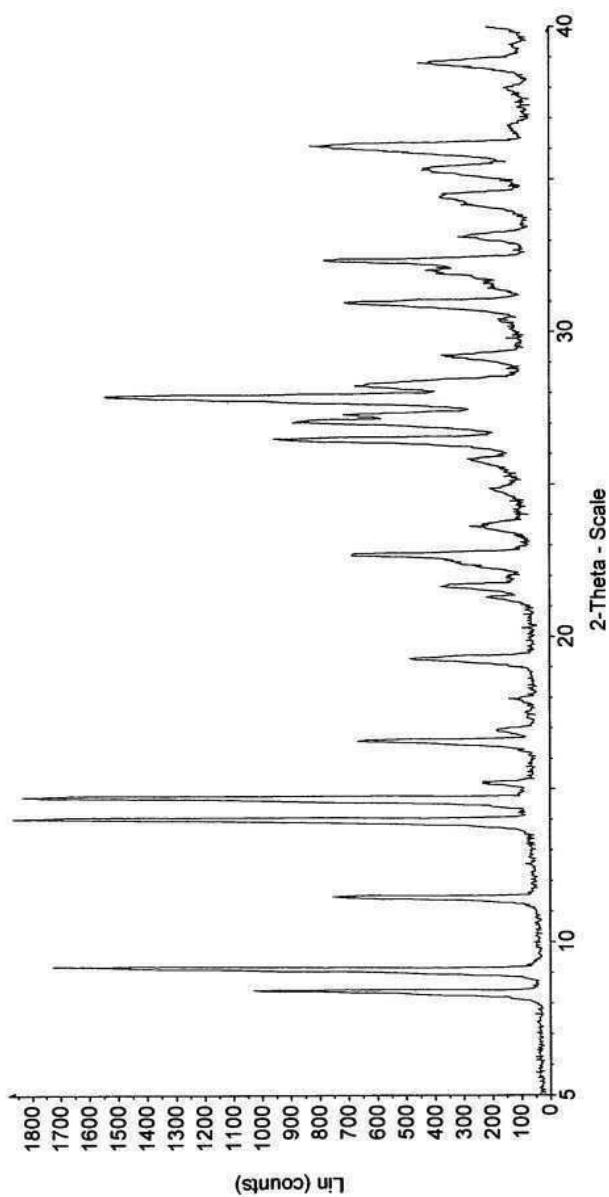
도면4



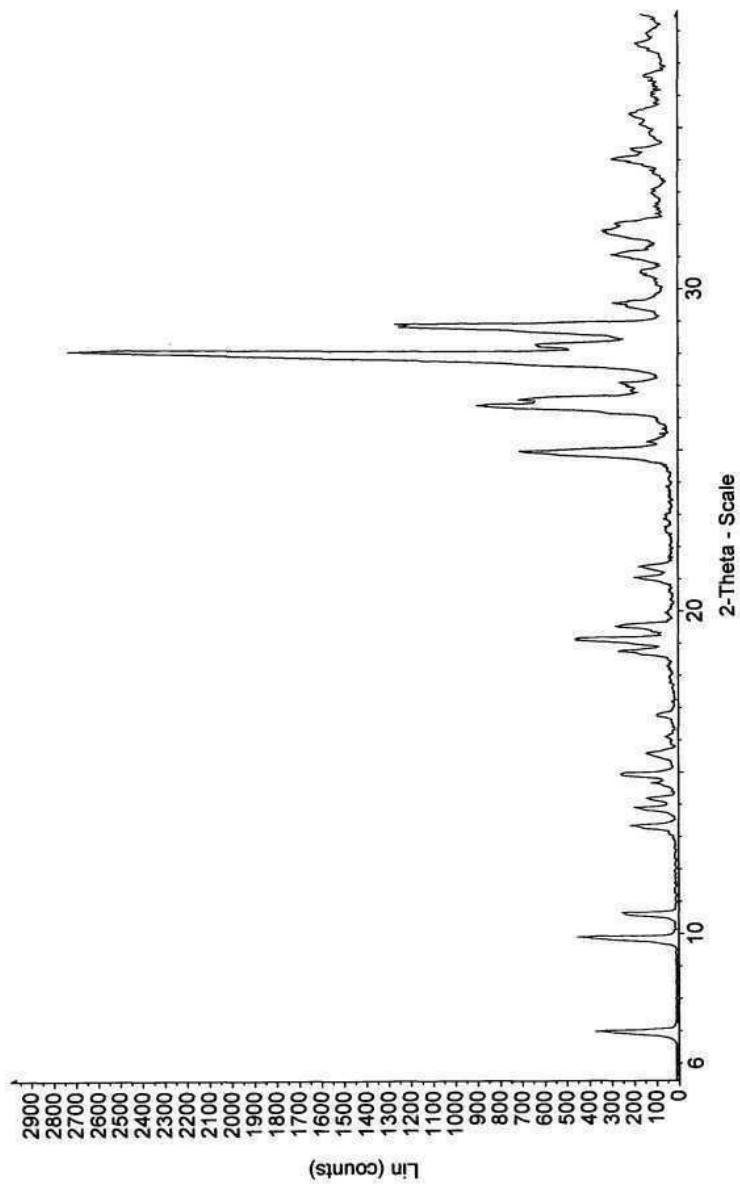
도면5



도면6



도면7



도면8

