



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월17일
(11) 등록번호 10-2351418
(24) 등록일자 2022년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/04 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7011771
- (22) 출원일자(국제) 2014년11월05일
심사청구일자 2019년11월05일
- (85) 번역문제출일자 2016년05월03일
- (65) 공개번호 10-2016-0078980
- (43) 공개일자 2016년07월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/073801
- (87) 국제공개번호 WO 2015/067652
국제공개일자 2015년05월14일
- (30) 우선권주장
13192177.7 2013년11월08일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
US20040019068 A1
WO2013167495 A1

- (73) 특허권자
마이엘 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 플레르스트라쎄 178 (우편번호 :
데-13353)
- (72) 발명자
올레니크, 브리타
독일 46242 보트로프 비르켄스트라쎄 30
카일, 비르기트
독일 40231 뒤셀도르프 수데텐스트라쎄 36
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오르메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 염

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오르메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 신규 염, 특히 아미노산 염, 예컨대 리신 염, 및 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 의약, 및 질환의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/513 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

힌츠, 마르틴-홀거

독일 42499 휘케스마겐 피리케베크 15

퀴르스트너, 칸탈

독일 45478 뮐하임/루 아르놀트스트라쎄 33

에스케, 마리오

독일 42699 솔링겐 슈니바허 베크 20

악케르스타프, 옌스

독일 40225 뒤셀도르프 크리스토프스트라쎄 27

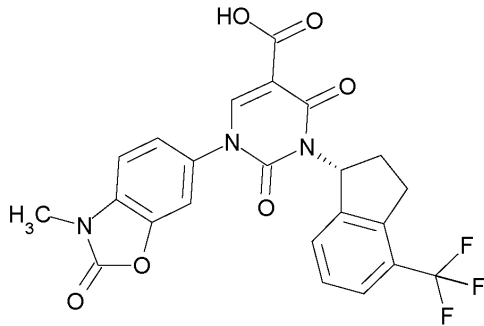
명세서

청구범위

청구항 1

1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 염.

<화학식 I>



청구항 2

제1항에 있어서, 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 아미노산 염 또는 알칼리 금속 염인 것을 특징으로 하는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 리신 염인 것을 특징으로 하는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 L-리신 염인 것을 특징으로 하는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 화합물의 X선 회절도가 16.9에서 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 것을 특징으로 하는 염.

청구항 6

제4항에 있어서, 화합물의 X선 회절도가 16.9, 22.3 및 20.0에서 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 것을 특징으로 하는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 나트륨 염인 것을 특징으로 하는 염.

청구항 8

제7항에 있어서, 화합물의 X선 회절도가 17.6에서 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 것을 특징으로 하는 염.

청구항 9

제7항에 있어서, 화합물의 X선 회절도가 17.6, 17.9 및 19.1에서 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 것을 특징으로 하는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 칼륨 염인 것을 특징으로 하는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물의 X선 회절도가 23.7에서 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 것을 특징으로 하는 염.

청구항 12

제10항에 있어서, 화합물의 X선 회절도가 23.7, 15.3 및 20.5에서 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 것을 특징으로 하는 염.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

유리 산 형태의 화학식 I의 화합물을 용해시키는 단계, 및
10℃ 내지 60℃의 온도에서 염-형성 염기의 용액과 함께 교반 또는 진탕하는 단계
를 포함하는, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물을 포함하는, 심부전, 폐고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 신부전, 신병증, 내부 기관의 섬유화 장애 및 피부과적 섬유증으로부터 선택되는 적어도 하나의 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약.

청구항 18

유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물을 포함하는, 심부전, 폐고혈압 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 적어도 하나의 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약.

발명의 설명

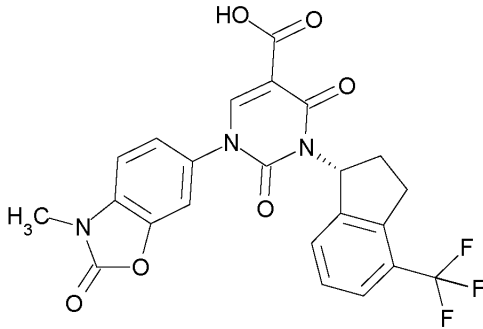
기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 신규 염, 특히 아미노산 염, 예컨대 리신 염, 및 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 의약 및 질환을 제어하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤зок사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산, 그의 제조 및 키마제 억제제로서의 그의 용도는 특허 출원 PCT/EP2013/059286 (실시예 189 참조)에 기재되어 있고, 하기 화학식 I의 화합물에 상응한다.

[0003] <화학식 I>



[0004]

[0005] 이하, 화학식 I의 화합물은 유리 산으로 지칭된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명에 이르러, 일부 적용에 대해 유리 산이 불충분한 용해도를 가지며, 따라서 제제에 사용하기에 무조건적으로 적합하지 않다는 것이 밝혀졌다.

[0007] 놀랍게도, 본 발명자들은 본 발명에 이르러 신규 염을 발견하였다. 이들 염은 현저하게 상이하며 각 경우에 특징적인 X선 회절도를 갖는다 (표 1, 도 1, 2 및 3).

[0008] 본 발명은 아미노산 염 및 알칼리 금속 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0009] 본 발명은 리신 염의 형태, 특히 L-리신 염의 형태, 또는 그의 나트륨 염 또는 칼륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0010] 본 발명은 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 16.9에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 L-리신 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 16.9, 22.3 및 20.0에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 L-리신 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0012] 게다가, 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 16.9, 22.3, 20.0, 16.7, 19.2, 10.9 및 12.2에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 L-리신 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0013] 게다가, 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 16.9, 22.3, 20.0, 16.7, 19.2, 10.9, 12.2, 9.9 및 21.6에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 L-리신 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0014] 더욱이, 본 발명은 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 17.6에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 나트륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0015] 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 17.6, 17.9 및 19.1에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 나트륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0016] 게다가, 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 17.6, 17.9, 19.1, 18.1, 12.8, 5.9 및 18.9에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 나트륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0017] 게다가, 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 17.6, 17.9, 19.1, 18.1, 12.8, 5.9, 18.9, 29.0 및 19.6에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 나트륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0018] 더욱이, 본 발명은 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 23.7에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 칼륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0019] 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 23.7, 15.3 및 20.5에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 칼륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0020] 게다가, 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 23.7, 15.3, 20.5, 10.4, 30.0, 21.7 및 6.00에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 칼륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0021] 게다가, 본 발명은 바람직하게는 X선 회절도에서 본질적으로 하기 바람직한, 23.7, 15.3, 20.5, 10.4, 30.0, 21.7, 6.0, 19.8 및 18.0에서의 2 세타 각의 피크 최대치를 갖는 칼륨 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0022] 본 발명과 관련된 일반적 측면은, 특히 화학식 I의 화합물의 L-리신과의 염의 약리학적 특성, 가공성, 제조 방법, 부작용 프로파일, 안정성 및 약리학적 활성이다.
- [0023] 놀랍게도, 화학식 I의 화합물의 L-리신 염 및 나트륨 및 칼륨 염은 결정질이며, 심지어 현탁을 통한 가공 후에도 저장-안정성이다. 따라서, 이들은 현탁액 또는 크림과 같은 제약 제제에서, 뿐만 아니라 예를 들어 습식 파립화 또는 습식 분쇄의 경우와 같이 현탁 활성 화합물을 통해 제조된 다른 제제에서 사용하기에 특히 적합하다.
- [0024] 제약 제제에서, 화학식 I의 화합물의 본 발명에 따른 염, 특히 L-리신 염 및 나트륨 및 칼륨 염은 높은 순도로 이용된다. 안정성의 이유로, 제약 제제는 주로 화학식 I의 화합물의 염, 특히 L-리신 염 또는 나트륨 또는 칼륨 염, 및 그 이하의 비율의 임의의 다른 형태의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 바람직하게는, 의약은 존재하는 화학식 I의 화합물의 총량을 기준으로 하여 90 중량 퍼센트 초과, 특히 바람직하게는 95 중량 퍼센트 초과 의 상응하는 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- [0025] 본 발명의 염은 유익한 약리학적 특성을 가지며, 인간 및 동물에서 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 본 발명의 염은 키마제 억제제이고, 따라서 심혈관, 염증성, 알레르기성 및/또는 섬유화 장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 본 발명의 문맥에서, 심혈관계의 장애 또는 심혈관 장애는, 예를 들어 하기 장애를 의미하는 것으로 이해된다: 급성 및 만성 심부전, 동맥 고혈압, 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 심근경색, 쇼크, 아테롬성동맥경화증, 심장 비대, 심장 섬유증, 심방성 및 심실성 부정맥, 일과성 허혈 발작, 졸중, 전자간증, 염증성 심혈관 장애, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 관류 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 혈전증, 혈전색전성 장애, 부종 발생, 예를 들어 폐 부종, 뇌 부종, 신장 부종 또는 심부전-관련 부종, 및 재협착, 예컨대 혈전용해 치료, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA), 심장 이식 및 우회로 수술 후 재협착, 및 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염), 재관류 손상, 동맥 및 정맥 혈전증, 미세알부민뇨, 심근 기능부전, 내피 기능장애, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 관류 장애, 심부전-관련 부종, 상승된 수준의 피브리노겐 및 저밀도 LDL 및 상승된 농도의 플라스미노겐 활성화제/억제제 1 (PAI-1).
- [0027] 본 발명의 문맥에서, 용어 "심부전"은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 급성 대상부전성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손, 심장 판막 결손, 심장 판막 결손과 연관된 심부전, 승모관 협착, 승모관 기능부전, 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 기능부전, 삼첨관 협착, 삼첨관 기능부전, 폐동맥관 협착, 폐동맥관 기능부전, 복합 심장 판막 결손, 심근 염증 (심근염), 만성 심근염, 급성 심근염, 바이러스성 심근염, 당뇨병성 심부전, 알콜성 심근병증, 심장 축적 장애, 및 확장기 및 수축기 심부전을 포함한다.
- [0028] 본 발명에 따른 염은 추가로 다낭성 신장 질환 (PKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH)의 예방 및/또는 치료에 적합하다. 본 발명의 염은 또한 신장 장애, 특히 급성 및 만성 신기능부전, 및 급성 및 만성 신부전의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0029] 본 발명의 문맥에서, 용어 "급성 신기능부전"은 투석에 대한 필요가 있는 및 없는 신장 질환, 신부전 및/또는 신기능부전의 급성 징후, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 부피 결핍 (예를 들어 탈수, 혈액 손실), 쇼크, 급성 사구체신염, 용혈성-요독성 증후군 (HUS), 혈관 카타스트로피 (동맥 또는 정맥 혈전증 또는 색전증), 콜레스테롤 색전증, 형질세포종 사례에서의 급성 벤스-존스 신장, 급성 방광상 또는 방광하 유출 폐쇄, 면역학적 신장애, 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장애, 세균 확장, 고인산혈증 및/또는 투석에 대한 필요를 특징으로 하는 급성 신장애, 예를 들어 신장의 부분 절제, 강제적 이뇨를 통한 탈수, 악성 고혈압에 의한 비제어성 혈압 상승, 요로 폐쇄 및 감염 및 아밀로이드증의 경우, 및 사구체 인자에 의

한 전신 장애, 예컨대 류마티스학적-면역학적 전신 장애, 예를 들어 홍반성 루푸스, 신동맥 혈전증, 신정맥 혈전증, 진통제성 신병증 및 신세관성 산증, 및 X선 조영제- 및 의약-유발 급성 간질성 신장애를 포괄한다.

[0030] 본 발명의 문맥에서, 용어 "만성 신기능부전"은 투석에 대한 필요가 있는 및 없는 신장 질환, 신부전 및/또는 신기능부전의 만성 징후, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 사구체병증, 사구체성 및 세관성 단백뇨, 신장 부종, 혈뇨, 원발성, 속발성 및 만성 사구체신염, 막성 및 막중 식성 사구체신염, 알포트 증후군, 사구체경화증, 세관간질성 장애, 신병증성 장애, 예컨대 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염증, 면역학적 신장애, 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장애, 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신우신염, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증 및 신증후군 (이는 진단학적으로, 예를 들어, 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 수분 배설, 비정상적으로 상승된 혈액 농도의 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌, 변경된 활성의 신장 효소, 예를 들어 글루타밀 신테타제, 변경된 소변 오스몰농도 또는 소변 부피, 상승된 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 사구체 및 세동맥 병변을 특징으로 할 수 있음), 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석에 대한 필요, 및 신장의 부분 절제, 강제적 이뇨를 통한 탈수, 악성 고혈압에 의한 비제어성 혈압 상승, 요로 폐쇄 및 감염 및 아밀로이드증 후, 신세포 암종의 사례, 및 사구체 인자에 의한 전신 장애, 예컨대 류마티스학적-면역학적 전신 장애, 예를 들어 홍반성 루푸스, 및 또한 신동맥 협착, 신동맥 혈전증, 신정맥 혈전증, 진통제성 신병증 및 신세관성 산증을 포괄한다. 추가로, X선 조영제- 및 의약-유발 만성 간질성 신장애, 대사 증후군 및 이상지혈증. 본 발명은 또한 신기능부전의 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 (예를 들어 고칼륨혈증, 저나트륨혈증), 및 골 및 탄수화물 대사에서의 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포괄한다.

[0031] 추가로, 본 발명에 따른 염은 또한 폐동맥 고혈압 (PAH) 및 다른 형태의 폐고혈압 (PH), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐 섬유증, 폐기종 (예를 들어 담배 연기에 의해 초래된 폐기종), 낭성 섬유증 (CF), 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 염증 (심근염) 및 다른 자가면역 심장 장애 (심막염, 심내막염, 판막염, 대동맥염, 심근병증), 심인성 쇼크, 동맥류, 패혈증 (SIRS), 다발성 기관 부전 (MODS, MOF), 신장의 염증 장애, 만성 장 장애 (IBD, 크론병, UC), 췌장염, 복막염, 류마티스 장애, 염증성 피부 장애 및 염증성 안장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0032] 본 발명에 따른 염은 게다가 간헐성 또는 지속성 특징을 갖는 다양한 중증도의 천식 장애 (불응성 천식, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 의약- 또는 먼지-유발 천식), 다양한 형태의 기관지염 (만성 기관지염, 감염성 기관지염, 호산구성 기관지염), 폐쇄성 세기관지염, 기관지확장증, 폐렴, 특발성 간질성 폐렴, 농부의 폐 및 관련 장애, 기침 및 감기 (만성 염증성 기침, 외인성 기침), 비점막의 염증 (의약-관련 비염, 혈관운동성 비염 및 계절성 알레르기성 비염, 예를 들어 고초열 포함) 및 폴립의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0033] 본 발명에 따른 염은 또한 내부 기관, 예를 들어 폐, 심장, 신장, 골수 및 특히 간의 섬유화 장애, 및 또한 피부과적 섬유증 및 섬유화 장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 본 발명의 문맥에서, 용어 "섬유화 장애"는 특히 하기 용어를 포괄한다: 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 심내막심근 섬유증, 심근병증, 신병증, 사구체신염, 간질성 신섬유증, 당뇨병으로부터 유발되는 섬유화 손상, 골수 섬유증 및 유사한 섬유화 장애, 경피증, 반상경피증, 켈로이드, 비대성 반흔형성 (또한 외과적 절차 후), 모반, 당뇨병성 망막병증 및 증식성 유리체망막병증.

[0034] 본 발명에 따른 염은 또한, 예를 들어 녹내장 수술의 결과로서의 수술후 반흔형성을 제어하는데 적합하다.

[0035] 게다가, 본 발명에 따른 염은 또한 노화 및 각화 피부를 위한 화장품용으로 사용될 수 있다.

[0036] 추가로, 본 발명의 염은 또한 이상지혈증 (고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 상승된 농도의 식후 혈장 트리글리세리드, 저알파지단백혈증, 복합 고지혈증), 신병증 및 신경병증), 암 (피부암, 뇌 종양, 유방암, 골수종양, 백혈병, 지방육종, 위장관, 간, 췌장, 폐, 신장, 요로, 전립선 및 생식관의 암종, 및 또한 림프증식계의 악성 종양, 예를 들어 호지킨 및 비-호지킨 림프종), 위장관 및 복부의 장애 (설염, 치은염, 치주염, 식도염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 결장염, 직장염, 항문 소양증, 설사, 복강 질환, 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간 경변증, 췌장염 및 담낭염), 피부 장애 (알레르기성 피부 장애, 건선, 여드름, 습진, 신경성피부염, 다양한 형태의 피부염, 및 또한 각막염, 수포증, 혈관염, 연조직염, 지방층염, 홍반성 루푸스, 홍반, 림프종, 피부암, 스위트 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 반흔형성, 사마귀, 동창), 골격 골 및 관절 및 또한 골격근의 장애 (다양한 형태의 관절염, 다양한 형태의 관절병증, 경피증, 및 기관 이식 후 및 상처 치유 및 혈관신생 동안의 거부 반응의 사례, 특히 만성 상처의 경우에서의 염증성 또는 면역학적 요인에 의한 추가의 장애, 예를 들

어 부신생물성 증후군의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

- [0037] 본 발명에 따른 염은 추가적으로 안과 장애, 예를 들어 녹내장, 정상압 녹내장, 높은 안내압 및 그의 조합, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 건성 또는 비-삼출성 AMD, 습성 또는 삼출성 또는 신생혈관성 AMD, 맥락막 신생혈관화 (CNV), 망막 박리, 당뇨병성 망막병증, 망막 색소 상피 (RPE)에 대한 위축성 변화, 망막 색소 상피 (RPE)에 대한 비대성 변화, 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄, 맥락막 망막 정맥 폐쇄, 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄로 인한 황반 부종, 눈 전방에서의 혈관신생, 예를 들어 각막 혈관신생, 예를 들어 각막염, 각막 이식 또는 각막성형술 후 각막 혈관신생, 저산소증 (콘택트 렌즈의 광범위한 착용)으로 인한 각막 혈관신생, 익상편 결막, 망막하 부종 및 망막내 부종의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0038] 추가로, 본 발명에 따른 염은 외상성 전방출혈, 안와주위 부종, 수술후 점탄성 유지, 안내 염증, 코르티코스테로이드의 사용, 동공 차단 또는 특발성 원인으로부터 유발되는 상승된 및 높은 안내압, 및 섬유주절제술 후에 및 수술전 상태로 인해 상승된 안내압의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0039] 본 발명은 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 염의 용도를 제공한다.
- [0040] 본 발명은 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 따른 염의 용도를 제공한다.
- [0041] 본 발명은 추가로 심부전, 폐고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 신부전, 신병증, 내부 기관의 섬유화 장애 및 피부과적 섬유증의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 염을 제공한다.
- [0042] 본 발명은 추가로 본 발명의 적어도 1종의 화합물을 전형적으로 1종 이상의 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 함께 포함하는 의약, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 제공한다.
- [0043] 본 발명의 염은 전신적으로 및/또는 국부적으로 작용할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 피부, 경피, 결막 또는 귀 경로에 의해, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 염은 이들 투여 경로에 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0045] 경구 투여에 적합한 투여 형태는, 선행 기술에 따라 작용하고 본 발명의 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 방출하고 결정질 및/또는 무정형화 및/또는 용해된 형태의 본 발명의 화합물을 함유하는 것들, 예를 들어 정제 (비코팅된 또는 코팅된 정제, 예를 들어 본 발명의 화합물의 방출을 제어하는 위액-내성 또는 지연-용해 또는 불용성 코팅이 사용됨), 구강 내에서 신속하게 분해하는 정제 또는 필름/오블레이트, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이다.
- [0046] 비경구 투여는 흡수 단계를 우회할 수 있거나 (예를 들어, 정맥내로, 동맥내로, 심장내로, 척수내로 또는 요추내로), 또는 흡수를 포함할 수 있다 (예를 들어, 흡입으로, 근육내로, 피하로, 피내로, 경피로 또는 복강내로). 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입을 위한 제제를 포함한다.
- [0047] 다른 투여 경로를 위해, 적합한 예는 흡입 의약 (분말 흡입기, 네블라이저, 에어로졸 포함), 점비제, 용액 또는 스프레이; 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제, 필름/오블레이트 또는 캡슐, 좌제, 귀 또는 눈 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 셰이킹 혼합물), 친지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들어, 패치), 밀크, 페이스트, 폼, 산포제, 임플란트 또는 스텐트이다.
- [0048] 경구 및 비경구 투여, 특히 경구, 정맥내 및 흡입 투여가 바람직하다.
- [0049] 본 발명의 염은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 그 자체로 공지된 방식으로, 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 수행될 수 있다. 이들 부형제는 담체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들어, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 도데실술페이트, 폴리옥시소르비탄 올레레이트), 결합제 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어, 알부민), 안정화제 (예를 들어, 항산화제, 예를 들어 아스코르브산), 착색제 (예를 들어, 무기 안료, 예를 들어 산화철) 및 향미제 및/또는 냄새 보정제를 포함한다.
- [0050] 일반적으로, 비경구 투여의 경우에 유효한 결과를 달성하기 위해서는 체중 기준 약 0.001 내지 1 mg/kg, 바람직

하계는 약 0.01 내지 0.5 mg/kg의 양을 투여하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 경구 투여의 경우에, 투여량은 체중 기준 약 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 20 mg/kg, 가장 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg이다.

[0051] 본 발명은 게다가 유리 산의 형태의 화학식 I의 화합물을 예를 들어 불활성 용매 중에 용해시키고 (임의로 공용매를 첨가함), 10°C 내지 60°C의 온도에서, 바람직하게는 20°C 내지 40°C에서, 특히 바람직하게는 25°C에서 또는 실온에서 염-형성 염기의 용액과 함께 교반 또는 진탕함으로써 본 발명에 따른 염을 제조하는 방법을 제공한다. 염의 생성된 결정을 분리하고, 실온 또는 승온에서 일정한 중량으로 건조시킴으로써 존재하는 용매를 제거한다.

[0052] 적합한 불활성 용매는 저급 알콜 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, sec-부탄올, 이소부탄올, 1-펜탄올, 케톤 예컨대 아세톤, 알칸 예컨대 n-펜탄, 시클로펜탄, n-헥산, 시클로헥산 또는 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 1,4-디옥산 또는 언급된 용매의 혼합물이다. 아세토니트릴, 톨루엔 및 이소프로판올 또는 언급된 용매의 혼합물이 바람직하다.

[0053] 임의로, 공용매가 이용될 수 있다. 아세토니트릴, 아세톤, 2-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 2-메틸테트라푸란, 톨루엔, 1,4-디옥산 또는 그의 혼합물이 이러한 목적에 적합하다. 사용된 염-형성 염기에 따라, 톨루엔, 이소프로필 아세테이트 또는 아세토니트릴이 바람직하다.

[0054] 적합한 염-형성 염기는 원칙적으로 수산화나트륨, 수산화칼륨, 중탄산칼륨, 탄산암모늄, 탄산나트륨, 탄산칼륨, L-리신, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, N-메틸-D-글루카민, L-아르기닌, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨이다. 본 발명에 따르면, L-리신, 중탄산나트륨 및 중탄산칼륨이 염 형성에 특히 적합한 것으로 확인되었다.

[0055] 제조 방법은 일반적으로 대기압 하에 수행된다. 그러나, 승압 또는 감압 하에, 예를 들어 0.5 내지 5 bar에서 작업하는 것이 또한 가능하다.

[0056] 달리 언급되지 않는 한, 하기 시험 및 실시예에서의 백분율은 중량 백분율이고; 부는 중량부이다. 액체/액체 용액에 대한 용매 비, 희석 비 및 농도 데이터는 각 경우에 부피를 기준으로 한다.

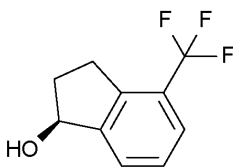
[0057] 실험 파트

[0058] X선 회절도는 실온에서 엑스퍼트 프로(X'Pert PRO) (패널리티컬(PANalytical)) XRD 투과/반사 회절계 (방사선: 구리, K α 1, 파장: 1.5406 Å)를 사용하여 기록하였다. 어떠한 샘플 제조도 없었다.

[0059] 작업 실시예

[0060] 화학식 I의 화합물 (유리 산)의 제조

[0061] (S)-4-트리플루오로메틸인단-1-올



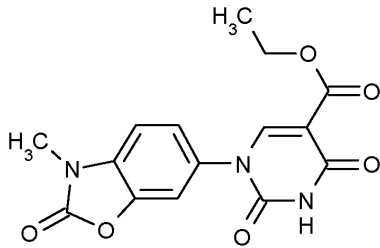
[0062]

[0063] 아르곤 하에, 디클로로메탄 258 ml 중 4-트리플루오로메틸-1-인다는 55.7 g (278.3 mmol), 트리에틸아민 194 ml (1.391 mol) 및 RuCl(p-시멘)[(S,S)-TsDPEN] (CAS 번호: 192139-90-5; IUPAC 명칭: (S,S)-N-(p-톨루엔술포닐)-1,2-디페닐에탄디아미노(클로로)[1-메틸-4-(프로판-2-일)벤젠]루테늄(II)) 1.60 g (2.50 mmol)의 용액을 35°C로 가열하고, 이 온도에서 포름산 52.5 ml (1.391 mol)을 서서히 첨가하였다 (첨가 시간 약 40분). 첨가 동안, 반응 혼합물의 온도가 42°C로 증가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 38°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 구성성분을 회전 증발기 상에서 및 HV 하에 제거하였다. 후속적으로, 잔류물을 약간의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 실리카 겔 1 kg (용리액: 먼저 3 리터의 시클로헥산/에틸 아세테이트 5:1, 이어서 6 리터의 시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1)을 사용하여 정제하였다. 적합한 분획을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 생성물을 HV 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 51.2 g (이론치의 90%)을 수득하였다.

[0064] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.76 - 1.91 (m, 1H), 2.40 (ddt, 1H), 2.86 (dt, 1H), 3.01 - 3.13 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H).

[0065] 키랄 분석용 HPLC (방법 25): $R_t = 7.49$ min; 99 % ee

[0066] 에틸 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트



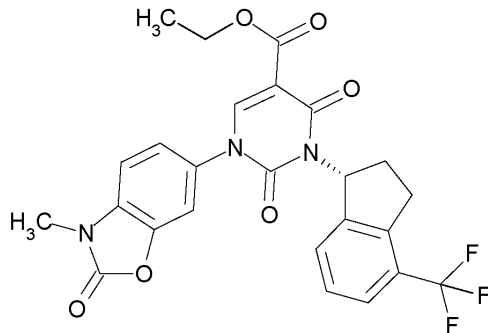
[0067]

[0068] 6-아미노-3-메틸-1,3-벤족사졸-2(3H)-온 40.0 g (243.7 mmol)을 처음에 에탄올 2.5 l에 충전하고, 에틸 3-에톡시-2-[(에톡시카르보닐)카르바모일]아크릴레이트 (제조에 대해 문헌 [Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8] 참조) 63.2 g (243.7 mmol)를 첨가하였다. 몇 분 후, 농후한 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 약간 냉각시킨 후 (약 60°C), 포타슘 tert-부톡시드 27.3 g (243.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 환류 온도에서 4.5시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해, 반응 현탁액을 약간 냉각시키고 (약 60°C), 이어서 약 10 리터의 차가운 1N 염산 내로 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 70°C에서 밤새 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 64.0 g (이론치의 79%)을 수득하였다.

[0069] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

[0070] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H).

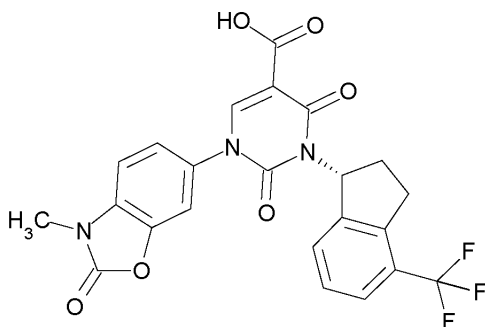
[0071] 에틸 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (R 거울상이성질체)



[0072]

[0073] 방법 A: 아르곤 하에, THF/DMF 1:1 (7.6 ml) 중 에틸 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (상기 참조) 200 mg (0.60 mmol) 및 트리페닐포스핀 475 mg (1.81 mmol)의 용액을 -30°C로 냉각시켰다. 디이소프로필 아조디카르복실레이트 238 μ l (1.20 mmol)를 적가한 다음, THF 약 1 ml 중 (1S)-4-(트리플루오로메틸)인단-1-올 (상기 참조) 146 mg (0.69 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 후처리를 위해, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1M 염산 5 ml를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 1M 염산으로 2회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에탄올과 함께 추출 교반하고, 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 약간의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 120:1 \rightarrow 20:1)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 135 mg (이론치의 43%)을 약 95% 순도로 수득하였다.

- [0074] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 516 \text{ (M+H)}^+$.
- [0075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.37 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H, DMSO 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H, 물 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 3.38 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.34 - 6.56 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).
- [0076] 유사한 실험에서, 분획을 99% 순도로 단리하는 것이 가능하였다. 이러한 배치의 경우, 측정된 비광회전은 하기와 같았다:
- [0077] 비광회전: $\alpha_D^{20} = +132.9^\circ$, (클로로포름, $c = 0.395 \text{ g/100 ml}$).
- [0078] 방법 B: 아르곤 하에, 에틸 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (상기 참조) 5.0 g (15.1 mmol), 트리페닐포스핀 6.73 g (25.7 mmol) 및 (1S)-4-(트리플루오로메틸)인덴-1-올 (상기 참조) 3.66 g (18.1 mmol)의 용액을 처음에 DMF/THF 2:1 (v/v) 240 ml에 충전하고, -15°C 로 냉각시켰다. 디이소프로필 아조디카르복실레이트 4.76 ml (24.15 mmol)를, 반응 혼합물의 온도가 -10°C 초과로 상승하지 않는 속도로 천천히 적가하였다. 첨가 종료 시점에, 혼합물을 -10°C 에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 물 1.3 l에 부었다. 혼합물을 매번 300 ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 회전 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물 (18 g)을 2단계의 크로마토그래피로 정제하였다: 먼저 이동상으로서 디클로로메탄/아세톤 97.5:2.5를 사용하는 200 g 실리카 겔 칼럼 사용. 생성된 생성물-함유 분획을 농축시키고, 잔류물을 다시 200 g 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이동상으로서 2.5 l의 시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1을 사용하여 추가의 불순물을 용리시킨 다음, 목적 생성물을 디클로로메탄/메탄올 95:5를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 3.40 g (이론치의 44%)을 95% 순도 (NMR은 약 5% 에틸 아세테이트를 나타냄)로 수득하였다. 혼합된 분획의 새로운 정제에 의해 추가의 920 mg이 수득가능하였다. 총 수율: 4.32 g (이론치의 56%).
- [0079] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15 \text{ min}$; $m/z = 516 \text{ (M+H)}^+$.
- [0080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.59 (dtd, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).
- [0081] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 (R 거울상이성질체)



- [0082]
- [0083] 에틸 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (상기 참조) 3.40 g (6.60 mmol)을 빙초산 44 ml 및 진한 염산 22 ml 중에서 환류 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 약간 냉각시킨 후 (약 60°C), 혼합물을 감압 하에 완전히 농축시켰다. 이소프로판올 50 ml를 무정형 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 15분 동안 가열하였으며, 상기 과정에서 고체가 형성되었다. 이어서, 현탁액을 10°C 로 냉각시킨 다음, 고체를 흡인 하에 여과하였다. 고체를 매번 15 ml의 이소프로판올로 2회 세척하고, 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조

시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 2.53 g (이론치의 79%)을 수득하였다.

- [0084] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12 \text{ min}$; $m/z = 488 \text{ (M+H)}^+$.
- [0085] 키랄 분석용 HPLC (방법 14): $R_t = 13.3 \text{ min}$; 약 99 % ee
- [0086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.39 (br. s, 1H).
- [0087] 비광회전 $\alpha_D^{20} = +135.3^\circ$ (메탄올, $c = 0.43$).
- [0088] 유사한 실험에서, 생성물의 비광회전을 클로로포름 중에서 측정하였다: $\alpha_D^{20} = +159.5^\circ$ (클로로포름, $c = 0.395$).
- [0089] 키마제와의 복합체에서의 X선 구조 분석은 이 거울상이성질체에 대해 R 배위를 확인하였다
- [0090] 실시예 1
- [0091] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 L-리신 염의 제조
- [0092] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 (유리 산) 약 300 mg을 아세트니트릴 30 ml 중에 용해시켰다. 피복팅으로, 톨루엔 30 ml를 공용매로서 첨가하였다. 이어서, 물 10 ml 중 L-리신 90 mg의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 현탁액을 여과하고, 잔류물을 실온 및 주위 습도에서 건조시켰다. 잔류물을 X선 회절측정법에 의해 검사하였고, 표제 화합물에 상응하였다.
- [0093] 실시예 2
- [0094] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 나트륨 염의 제조
- [0095] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 (유리 산) 약 300 mg을 아세트니트릴 30 ml 중에 용해시켰다. 피복팅으로, 이소프로필 아세테이트 30 ml를 공용매로서 첨가하였다. 이어서, 물 10 ml 중 중탄산나트륨 65.2 mg의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 이어서, 현탁액을 여과하고, 잔류물을 실온 및 주위 습도에서 건조시켰다. 잔류물을 X선 회절측정법에 의해 검사하였고, 표제 화합물에 상응하였다.
- [0096] 실시예 3
- [0097] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 칼륨 염의 제조
- [0098] 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 (유리 산) 약 300 mg을 아세트니트릴 30 ml 중에 용해시켰다. 피복팅으로, 추가의 아세트니트릴 30 ml를 첨가하였다. 이어서, 물 10 ml 중 중탄산칼륨 85.1 mg의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 이어서, 현탁액을 여과하고, 잔류물을 실온 및 주위 습도에서 건조시켰다. 잔류물을 X선 회절측정법에 의해 검사하였고, 표제 화합물에 상응하였다.
- [0099] <표 1> 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 유리 산 및 그의 염의 X선 회절측정법

피크 최대치 [2세대]		
리신 염	나트륨 염	칼륨 염
6.1	3.6	6.0
9.9	4.3	6.5
10.9	5.3	9.4
12.2	5.9	10.4
14.1	6.0	11.2
14.9	7.2	12.0
16.2	8.0	13.0
16.7	8.6	15.3
16.9	9.0	16.5
18.5	9.6	16.8
18.7	10.6	18.0
19.2	10.9	18.5
20.0	11.3	19.2
21.6	11.8	19.8
22.3	12.8	20.5
22.7	13.0	21.1
23.0	13.5	21.7
24.4	14.1	22.7
24.4	14.5	23.7
24.8	15.5	24.2
25.7	16.0	25.2
26.9	17.1	27.3
27.1	17.6	28.2
27.8	17.9	28.8
29.5	18.1	30.0
30.1	18.6	31.2
30.3	18.9	31.5
30.9	19.1	34.0
31.4	19.6	36.1
32.1	20.3	
33.1	20.9	
33.4	21.6	
33.8	22.0	
34.2	22.5	

[0100]

피크 최대치 [2세타]		
리신 염	나트륨 염	칼륨 염
35.0	23.5	
35.6	23.8	
36.1	24.3	
37.0	24.7	
37.5	25.1	
	25.8	
	27.1	
	27.8	
	28.5	
	29.0	
	29.1	
	30.1	
	30.4	
	30.8	
	31.7	

[0101]

[0102]

<도면의 간단한 설명>

[0103]

도 1: 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 L-리신 염의 X선 회절도

[0104]

도 2: 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 나트륨 염의 X선 회절도

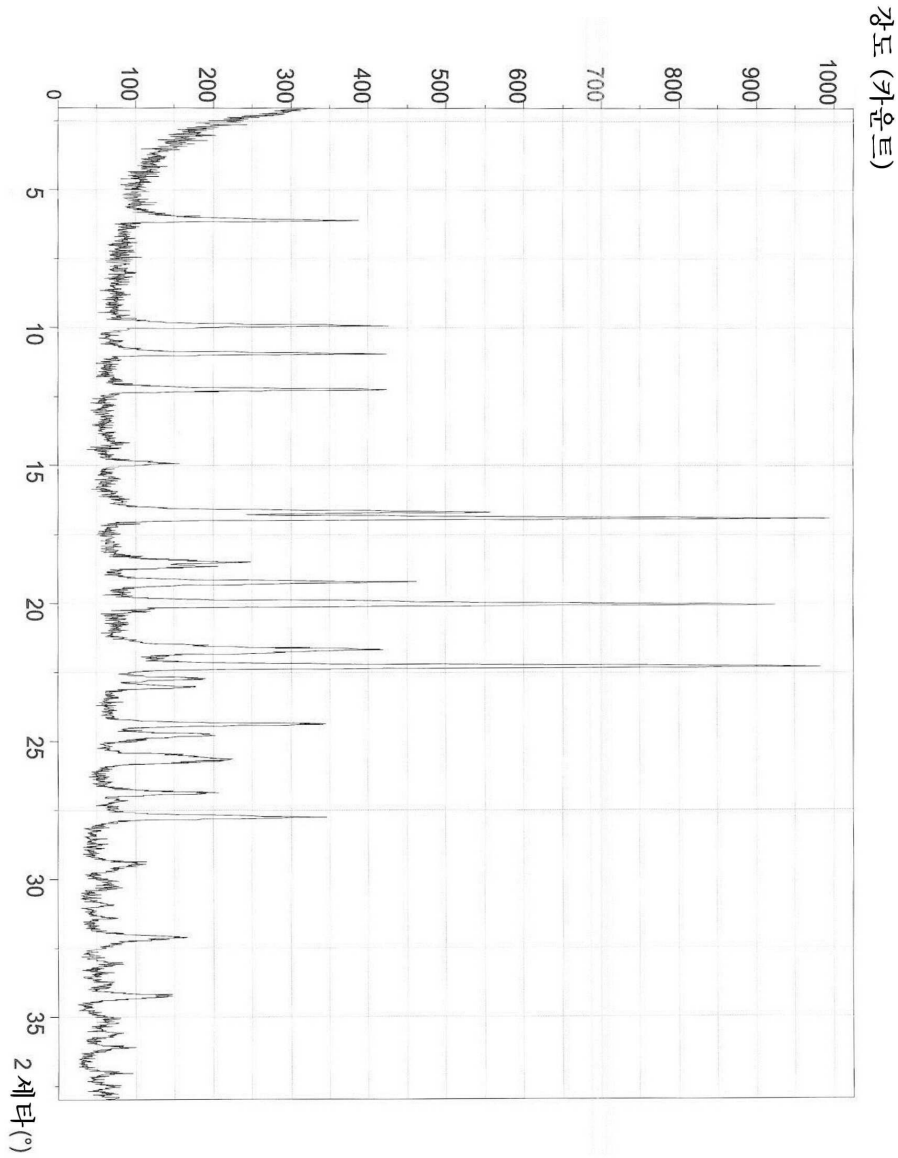
[0105]

도 3: 1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 칼륨 염의 X선 회절도

도면

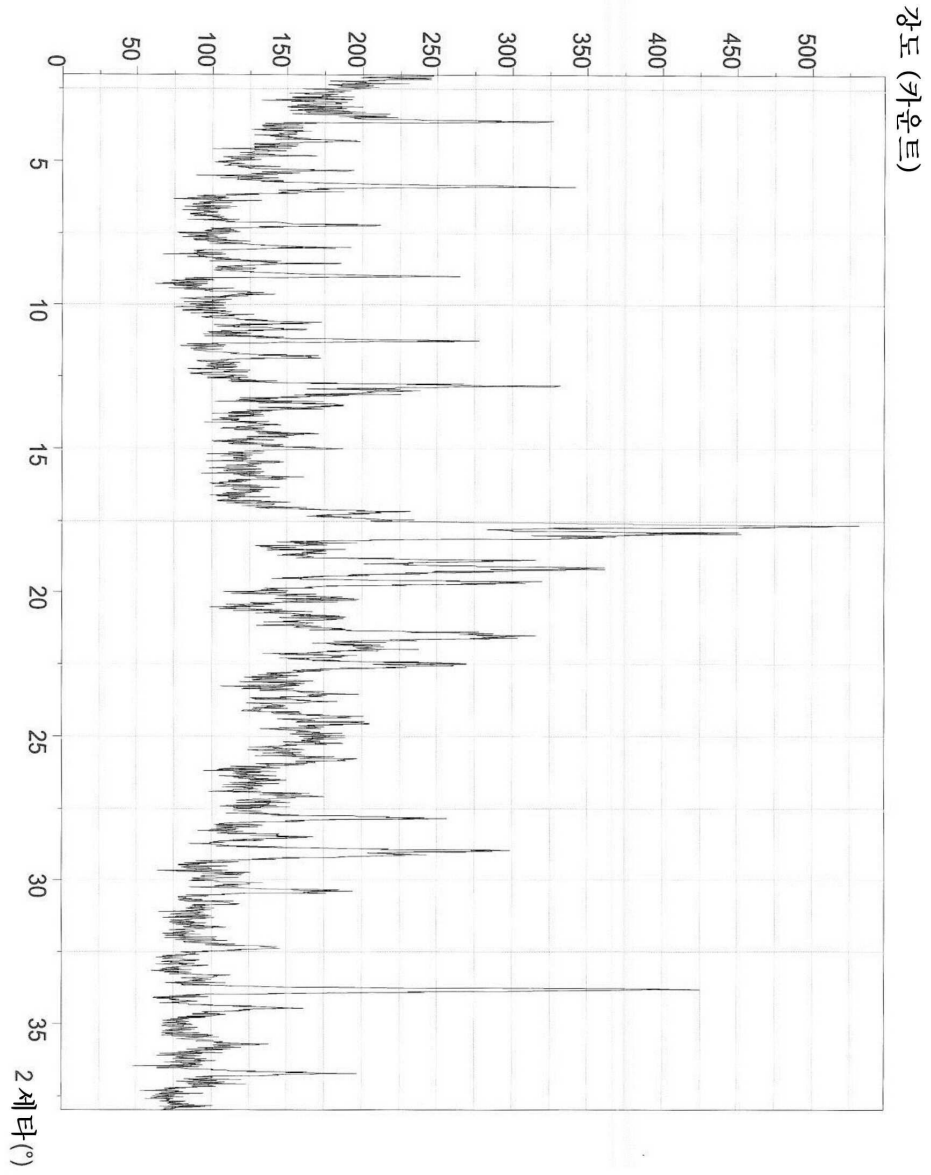
도면1

1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤зок사졸-6-일)-2,4-
 디옥소-3-[(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-
 1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 L-리신 염의 X선 회절도



도면2

1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-
 [(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-
 테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 나트륨 염의 X선 회절도



도면3

1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-6-일)-2,4-디옥소-3-
 [(1R)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1,2,3,4-
 테트라히드로피리미딘-5-카르복실산의 칼륨 염의 X선 회절도

