



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년02월08일
 (11) 등록번호 10-1012917
 (24) 등록일자 2011년01월27일

(51) Int. Cl.

C07D 207/34 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0019764

(22) 출원일자 2008년03월03일

심사청구일자 2008년07월11일

(65) 공개번호 10-2008-0080959

(43) 공개일자 2008년09월05일

(30) 우선권주장

1020070020999 2007년03월02일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

WO2004043918 A1

WO2003070702 A1

WO2002043732 A1

WO200136384 A1

전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자

동아제약주식회사

서울 동대문구 용두2동 252번지

(72) 발명자

김문성

경기 성남시 분당구 정자동 한솔마을 청구아파트
101동 1601호

유무희

서울 강남구 개포1동 우성3차아파트 5동 801호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

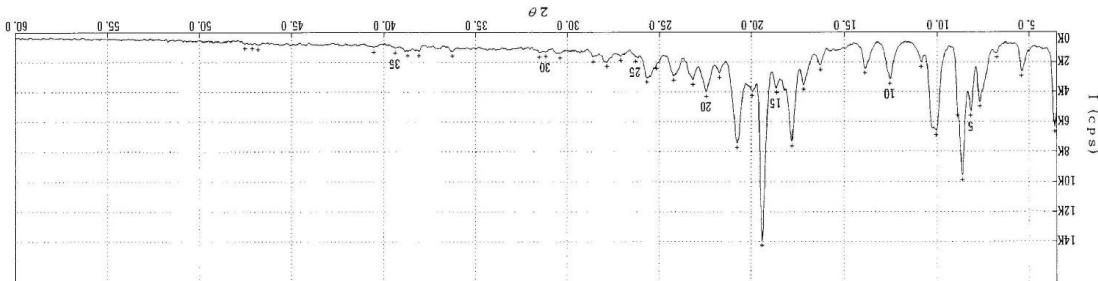
안소영

심사관 : 성선영

(54) 피를 햅탄산 화합물의 신규한 결정형

(57) 요 약

본 발명은 도1 또는 도3에 기재된 X선 회절피크를 갖는 화학식 1화합물의 신규한 결정형 D1형, D2형 및 이들의 수화물을 제공한다. 또한 이들의 제조방법과 이들을 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 신규의 결정형은 대량제조에 적합할 뿐만 아니라 우수한 안정성을 나타낸다.

대 표 도

(72) 발명자

이재결

경기 평택시 서탄면 내천리 244

김용직

경기 용인시 기흥구 보라동 민속마을쌍용아파트
104동 1402호

박성진

서울 중랑구 망우2동 461-29

최준호

경기 용인시 기흥구 상갈리 금화마을 309동 1105호

성시영

경기 용인시 기흥구 상하동 대우아파트 104동 130
5호

임홍규

서울 강남구 논현1동 171-4

차대원

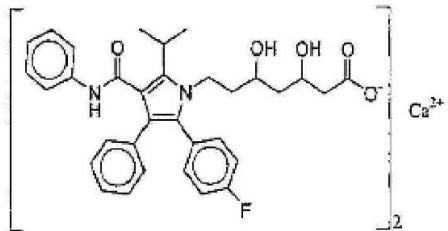
경기 용인시 기흥구 상갈동 457-7

특허청구의 범위

청구항 1

5.4, 7.4, 7.7, 8.1, 8.6, 8.9, 10.2, 12.5, 13.8, 17.1, 17.8, 18.2, 18.5, 19.4, 19.9, 20.8, 22.4, 23.2, 24.2, 및 25.6° 2θ에서 X선 분말 회절피크를 갖는 하기 화학식 1화합물의 결정형 D1형 또는 이의 수화물.

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 약한(weak) 강도로 6.8, 10.8, 14.8, 16.2, 21.8, 25.1, 26.1, 27.2, 27.8, 28.5 및 30.4° 2θ에서 X선 분말 회절피크를 추가로 갖는 화학식 1화합물의 결정형 D1형 또는 이의 수화물.

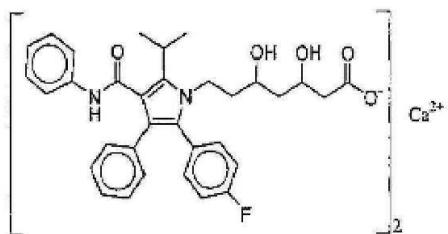
청구항 3

제1항에 있어서, 약 179.6, 169.1, 162.5, 140.0, 138.0, 133.8, 131.9, 129.6, 126.0, 119.2, 114.7, 73.6, 71.2, 69.9, 48.0, 45.5, 43.2, 29.0, 28.6, 24.2 및 22.2 ppm에서 고체상태 ^{13}C NMR 신호를 나타내는 화학식 1화합물의 결정형 D1형 또는 이의 수화물.

청구항 4

5.6, 8.5, 10.9, 11.4, 14.3, 14.9, 18.2, 18.7, 19.0, 19.7, 22.4 및 22.9° 2θ에서 X선 분말 회절피크를 갖는 화학식 1화합물의 결정형 D2형 또는 이의 수화물.

[화학식 1]



청구항 5

제4항에 있어서, 약한(weak) 강도로 9.0 및 11.8(w)° 2θ에서 X선 분말 회절피크를 추가로 갖는 화학식 1화합물의 결정형 D2형 또는 이의 수화물.

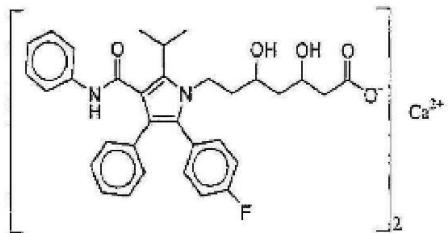
청구항 6

제4항에 있어서, 약 183.3, 170.3, 164.0(광폭), 138.1(광폭), 136.0, 131.7, 125.7, 121.8, 120.2, 73.0 (광폭), 44.3 (광폭), 29.1, 및 24.6 ppm에서 고체상태 ^{13}C NMR 신호를 나타내는 화학식 1화합물의 결정형 D2형 또는 이의 수화물.

청구항 7

화학식 1화합물의 천연형을 알코올, 테트라하이드로퓨란 및 물의 혼합용액 속에 혼탁 시키는 단계 및 혼탁액을 0 내지 60°C의 온도에서 교반하는 단계를 포함하는, 제1항의 결정형 D1형의 제조방법.

[화학식 1]



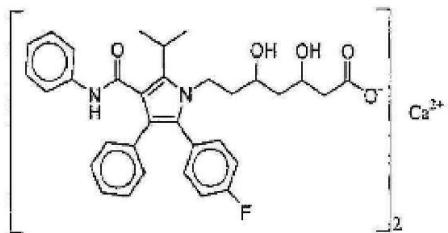
청구항 8

제7항에 있어서, 알코올: 테트라하이드로퓨란: 물의 부피비가 1: 1: 8인 제조방법.

청구항 9

화학식 1화합물의 천연형을 알코올, 메틸렌클로라이드 및 물의 혼합용액 속에 혼탁 시키는 단계 및 혼탁액을 0 내지 40°C의 온도에서 교반하는 단계를 포함하는, 제4항의 결정형 D2형의 제조방법.

[화학식 1]



청구항 10

제9항에 있어서, 알코올: 메틸렌클로라이드: 물의 부피비가 10: 3: 30인 제조방법.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 알코올은 탄소수 1내지 6인 저급 알코올인 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 알코올이 메탄올인 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 결정형 또는 이의 수화물을 유효성분으로 함유하는 저밀도 지단백질(LDL)의 농도 저하용 약학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 피롤 헵탄산 화합물인 $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-플루오로페닐})-\beta, \delta\text{-디히드록시}-5-(1\text{-메틸에틸})-3\text{-페닐}-4\text{-(페닐아미노)카르보닐}]-1H\text{-피롤-1-헵탄산}$ 헤미칼슘염의 신규한 결정형 및 이의 수화물, 이들의 제조 방법 및 이들을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

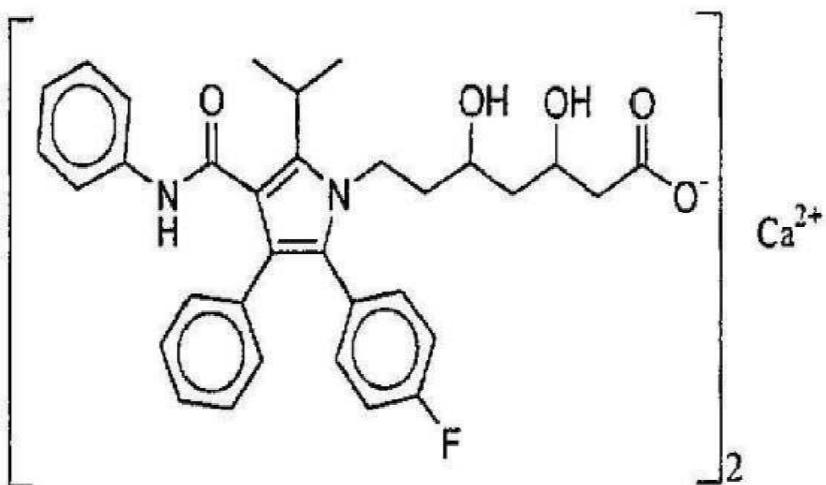
배경 기술

[0002]

피롤 헵탄산 화합물 중 $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-플루오로페닐})-\beta, \delta\text{-디히드록시}-5-(1\text{-메틸에틸})-3\text{-페닐}-4\text{-(페닐아미노)카르보닐}]-1H\text{-피롤-1-헵탄산}$ 은 약물 작용기전이 이미 상세히 공지되어 있는 스타틴 계열의 약물로서, 혈전증을 유발하는 저밀도 지단백질(LDL)의 농도를 낮추는데 가장 유용한 약물로 알려져 있다. 현재 헤미칼슘염-삼수화물의 형태로 시판되고 있으며, $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-플루오로페닐})-\beta, \delta\text{-디히드록시}-5-(1\text{-메틸에틸})-3\text{-페닐}-4\text{-(페닐아미노)카르보닐}]-1H\text{-피롤-1-헵탄산}$ 헤미칼슘염(이하 '화학식 1 화합물'이라 한다.)의 구조식은 하기와 같다.

[0003]

[화학식 1]



[0004]

[0005]

이러한, $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-플루오로페닐})-\beta, \delta\text{-디히드록시}-5-(1\text{-메틸에틸})-3\text{-페닐}-4\text{-(페닐아미노)카르보닐}]-1H\text{-피롤-1-헵탄산}$ 은 미국 특허 제4,681,893호에서 처음으로 공개되었다. 미국 특허 제5,273,995호에는 상기 화학식 1 화합물의 제조방법으로 나트륨염과 CaCl_2 의 교환 반응으로 생긴 염수 용액으로부터 결정화하여 칼슘염을 얻은 다음 에틸 아세테이트와 헥산의 5:3 혼합물로부터 재결정화하여 이를 정제한다고 개시하고 있다.

[0006]

화학식 1 화합물의 비결정형을 제조하기 위한 다양한 방법 및 주요 중간체들은 미국 특허 제5,003,080호; 동 제5,097,045호; 동 제5,103,024호; 동 제5,124,482호; 동 제5,149,837호; 동 제5,155,251호; 동 제5,216,174호; 동 제5,245,047호; 동 제5,248,793호; 동 제5,280,126호; 동 제5,397,792호; 동 제5,342,952호; 동 제5,298,627호; 동 제5,446,054호; 동 제5,470,981호; 동 제5,489,690호; 동 제5,489,691호; 동 제5,510,488호; 동 제5,998,633호; 및 동 제6,087,511호 등에 개시되어 있다. 그러나, 비결정형은 생성물 여과 및 건조와 관련하여 대량생산이 부적합하고, 열, 광, 산소 및 습기로부터 보호되어야만 하는 문제점이 있다.

[0007]

한편, 결정다형은 문자식이 동일하나, 서로 다른 물성을 가지므로 별개의 고체로 여겨진다. 화학식 1 화합물의 여러 가지 결정형 형태에 대하여 미국 특허 제5,969,156호 및 동 제6,121,461호에 공개되어 있다. 또한, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 01/36384호에도 화학식 1 화합물의 결정 다형(Polymorphism)이 개시되어 있으며, 보다 안정하고 다루기 쉬운 결정형 형태가 당업계에 요구되고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0008] 본 발명은 순도가 높으며, 제조하기 편리하고 우수한 안정성을 갖는 화학식 1 화합물의 신규한 결정형을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결수단

[0009] 본 발명은 화학식 1 화합물의 신규한 결정형 D1형, D2형 및 이들의 수화물을 제공한다.

[0010] 이하 본 발명의 신규한 결정형을 보다 자세히 설명한다.

[0011] 본 발명의 화학식 1 화합물의 결정형 D1형 및 D2형은 X-선 분말 회절 및 고체상태 ^{13}C NMR 핵자기공명 기법을 이용하여 확인한 결과, 공지된 화학식 1 화합물의 다른 결정형태와는 다른 신규한 결정 형태로 밝혀졌다.

[0012] 본 발명의 X-선 분말 회절값은 Mac Science사의 M18HF-SRA회절계 상에서 CuK α 방사를 사용하여 측정한 것이며, $^{13}\text{CNMR}$ 은 Bruker사의 AVANCE-500분광계를 사용하여 측정하였다.

[0013] 본 발명의 결정형 D1형은 X-선 분말 회절도와 관련하여, 표1 및 도1과 같이, 상대 강도가 10% 초과인 2 Θ 및 상대 강도 값을 가진다.

[0014] [표1]

2 Θ	d(Å)	상대강도 (>10%)
5.36	16.4745	13.4
7.38	11.9689	17.0
7.68	11.5022	29.6
8.14	10.8531	31.7
8.60	10.2733	68.6
8.88	9.9503	30.4
10.24	8.6312	45.3
12.48	7.0867	19.7
13.80	6.4115	12.7
17.14	5.1691	14.5
17.78	4.9844	45.3
18.22	4.8651	12.8
18.52	4.7870	10.1
19.36	4.5811	100
19.96	4.4447	13.0
20.76	4.2752	45.1
22.40	3.9658	17.9
23.20	3.8307	12.6
24.18	3.6777	11.5
25.62	3.4742	14.1

[0016] 한편, 본 발명의 결정형 D1형은 상기 표1에서 열거된 X선 분말 회절피크 이외에 약한(weak) 강도로 6.8, 10.8, 14.8, 16.2, 21.8, 25.1, 26.1, 27.2, 27.8, 28.5 및 30.4° 2 Θ 에서 X선 분말 회절피크를 추가로 가질 수 있다.

[0017] 약한(weak) 강도란 위 표에서 나타난 상대강도 10% 미만의 피크를 나타낸다. 본 발명의 X-선 분말 회절 패턴 이론에 관한 내용은 해당분야의 문헌 X-ray diffraction procedures, H.P. Klug and L.E. Alexander, J. Wiley, New York(1974) 등에서 찾아볼 수 있다.

[0018] 또한 본 발명의 결정형 D1형의 ^{13}C NMR(핵자기공명) 스펙트럼은 표2 및 도2와 같은 화학적 이동(chemical shift)을 나타낸다.

[0019]

[표2]

[0020]

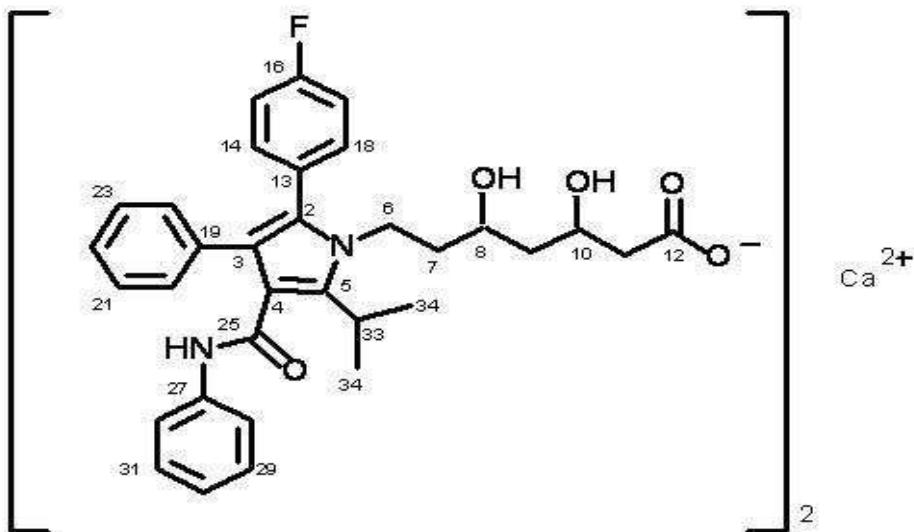
탄소의 지정	화학적 이동
C12 또는 C25	179.6
C12 또는 C25	169.1
C16	162.5
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	140.0, 138.0, 133.8, 131.9, 129.6, 126.0, 119.2, 114.7
C8, C10	73.6, 71.2, 69.9
메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	48.0, 45.54, 43.2
C33	29.0, 28.6
C34	24.2, 22.2

[0021]

*위 표에서 나타낸 탄소의 지정번호는 하기 화학식 2에 기재된 탄소의 번호와 일치한다.

[0022]

화학식 2



[0023]

[0024]

본 발명의 화학식 1 화합물의 결정형 D2형은 X-선 분말 회절도와 관련하여, 표3 및 도3과 같이, 상대 강도가 10% 초과인 2θ 및 상대 강도 값을 가진다.

[0025]

[표3]

[0026]

2θ	d(Å)	상대강도 (>10%)
5.56	15.8806	26.1
8.54	10.3456	100
10.96	8.0659	10.3
11.38	7.7694	36.0
14.32	6.1801	11.0
14.90	5.9408	11.5
18.18	4.8757	37.8
18.66	4.7513	29.3
19.04	4.6573	18.0
19.74	4.4938	20.0
22.38	3.9693	10.8
22.96	3.8703	14.9

- [0027] 한편, 본 발명의 결정형 D2형은 상기 표3에서 열거된 X선 분말 회절피크 이외에 약한(weak) 강도로 9.0 및 11.8(w)[°] 2θ에서 추가로 X선 분말 회절피크를 가질 수 있다.
- [0028] 또한 본 발명의 결정형 D2형의 ¹³C NMR(핵자기공명) 스펙트럼은 표4 및 도4와 같은 화학적 이동(chemical shift)을 나타낸다.
- [0029] [표4]
- | 탄소의 지정 | 화학적 이동 |
|--|--|
| C12 또는 C25 | 183.3 |
| C12 또는 C25 | 170.3 |
| C16 | 164.0(광폭) |
| 방향족 탄소
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32 | 138.1(광폭), 136.0, 131.7, 125.7, 121.8, 120.2 |
| C8, C10 | 73.0 (광폭) |
| 메틸렌 탄소
C6, C7, C9, C11 | 44.3 (광폭) |
| C33 | 29.1 |
| C34 | 24.6 |
- [0031] * 위 표에서 나타낸 탄소의 지정번호는 상기 화학식 2에 기재된 탄소의 번호와 일치한다.
- [0032] 또한, 본 발명은 화학식 1 화합물에 대한 결정형 D1형 및 D2형의 수화물을 제공한다. D1형은 0.5~2.5%수분을 함유할 수 있으며, D2형은 3.5%~5.5%수분을 함유할 수 있다. 이들의 수분함량은 온도 및 보관중의 상대습도 등에 따라 달라질 수 있다.
- [0033] 본 발명의 화학식 1 화합물의 신규한 결정형은 미국특허 제5,969,156호에 기재되고 현재 시판중인 결정질 I 형의 물질에 비해 다음과 같은 유리한 성질을 갖는다.
- [0034] 결정형 I형의 경우 화학식 1 화합물의 천연형(미국특허 제5,273,995호의 실시예10에 따라 제조)으로부터 40°C에서 메탄올/물의 혼합 용매와 반응시켜 생산되는데, 이 때 동일한 메탄올/물의 혼합용매와 반응시킨다 하여도 반응온도를 실내온도로 낮출 경우에는 전혀 다른 결정형인 II형이 생성되게 된다(미국특허번호 제5,969,156호). 즉, I형의 제조시에는 반응 온도에 따라 수득되는 결정형이 달라질 수 있으므로 원하는 결정형을 순수하게 얻기 위해서는 반응온도에 대한 세심한 주의를 필요로 한다. 그러나, 본 발명의 D1형 및 D2형은 실내온도를 포함한 넓은 온도 범위에서 균질한 한 가지 형태의 결정형만이 생산되기 때문에 반응온도에 대한 세심한 주의가 불필요하다. 예를 들어, 화학식 1 화합물을 시판품인 I형으로 제조할 때에는 40° C의 가온 조건이 필요한 것에 비해, 본 발명의 D2형은 실내온도에서 제조될 수 있어, 제조공정이 편리하고 안전하며 가격이 저렴하다는 장점이 있다.
- [0035] 본 발명의 '화학식 1 화합물의 천연형'은 미국특허 제5273995호의 실시예 10에 따라 제조된 화합물로서 무정형, 결정형 등이 혼재하는 상태의 화학식 1 화합물을 의미한다.
- [0036] 또한, D1형은 고융점을 갖는다는 추가적인 장점이 있다. 시판품인 I형은 약 176~178° C의 융점을 가지나, D1형은 232°C의 융점을 가지므로, 고온에서 진행되는 추가적 가공시 유리하다.
- [0037] 또한, D1형은 일수화물 형태의 결정형으로 삼수화물의 결정형 I형에 비해 보다 적은 물을 함유하여 단위 중량에 보다 많은 화학식 1 화합물 분자를 함유하므로, 시판품인 삼수화물의 결정형 I형 보다 더 나은 효능을 가질 수 있다.
- [0038] 또한, 본 발명은 화학식 1 화합물의 신규한 결정형 D1형 및 D2형의 제조방법을 제공한다.
- [0039] 본 발명의 화학식 1 화합물 결정형 D1형은 화학식 1 화합물의 천연형(미국특허 제 5,273,995호의 실시예10에 따라 제조된 형태임)을 알코올과 테트라하이드로퓨란의 혼합 용액 속에 용해시키고, 역용매로서 물을 첨가하여 본 발명의 D1형으로 결정화시킬 수 있다. 혼탁액을 0 내지 60°C, 특히 30 내지 50°C에서 특히 10시간 내지 72시간과 같이 장시간 동안 교반처리하는 것이 바람직하다. 경우에 따라, 제조 공정 동안 D1형으로 씨딩 시킬 수 있다. 상기 제조방법에서, 알코올: 테트라하이드로퓨란: 물의 부피비는 1: 1: 8인 것이 바람직하다.
- [0040] 본 발명의 화학식 1 화합물 결정형 D2형은 화학식 1 화합물의 천연형을 알코올과 메틸렌클로라이드의 혼합 용액

속에 용해시키고, 역용매로서 물을 첨가하여 화학식 1 화합물 D2형으로 결정화시킬 수 있다. 혼탁액을 0 내지 40°C, 특히 20 내지 30°C에서 특히 4시간 내지 48시간과 같이 장시간 동안 교반처리하는 것이 바람직하다. 경우에 따라, 제조 공정 동안 D2형으로 씌딩 시킬 수 있다. 여기서, 알코올: 메틸렌클로라이드: 물의 부피비가 10: 3: 30인 것이 바람직하다.

[0041] 상기 제조방법에서 사용되는 알코올은 탄소수 1 내지 6인 저급 알코올이 바람직하며, 메탄올이 가장 바람직하다.

[0042] 또한, 본 발명은 본 발명의 화학식 1 화합물 결정형 D1형, D2형, 또는 이의 수화물을 유효성분으로 함유하는 저밀도 지단백질(LDL)의 농도 저하용 약학적 조성물을 제공한다.

[0043] 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제, 봉해제, 감미제, 결합제, 퍼복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 가용화제 등의 보조제, 첨가제 등을 함유할 수 있다.

[0044] 또한, 본 발명은 상기 조성물의 저밀도 지단백질(LDL)의 농도저하 용도 및 상기 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 저밀도 지단백질(LDL)의 농도저하방법을 제공한다.

[0045] 상기 저밀도 지단백질(LDL)은 혈류중에 존재하는 것을 의미할 수 있다.

[0046] 본 발명의 조성물은 3-히드록시-3-메틸클루타릴-조효소 A 환원요소 (HMG-CoA 환원요소)의 억제제로서 유용하며, 상기 조성물을 골다공증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증 또는 알쓰하이머병 등의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로서 사용할 수 있다.

[0047] 또한 본 발명의 조성물은 3-히드록시-3-메틸클루타릴-조효소 A 환원요소 (HMG-CoA 환원요소)의 억제 용도로 사용가능하며, 골다공증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 또는 알쓰하이머 병 등의 치료 및/또는 예방 용도로 사용할 수 있다.

[0048] 또한 본 발명의 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 3-히드록시-3-메틸클루타릴-조효소 A 환원요소 (HMG-CoA 환원요소)의 억제방법에 상기 조성물을 사용할 수 있으며, 상기 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 골다공증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증 또는 알쓰하이머병 등의 치료 및/또는 예방방법에 상기 조성물을 사용할 수 있다.

[0049] 본 발명의 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 혼탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 즉, 해당분야의 적절한 방법으로 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA 등에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0050] 본 발명의 조성물의 일일투여량 범위는 저밀도 지질단백질(LDL) 저하용도, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 골다공증, 알쓰하이머병 등의 치료 및/또는 예방 목적으로 투여할 경우 본 발명의 화학식 1 화합물 결정형 D1형, D2형 또는 이의 수화물의 각각 또는 이들의 혼합물을 0.5 내지 100mg 일 수 있다. 보다 바람직하게는 본 발명의 화학식 1 화합물 결정형 D1형, D2형 또는 이의 수화물의 각각 또는 혼합물을 2.5 내지 80mg을 투여할 수 있다. 본 발명의 결정형 또는 이의 수화물의 1일 투여량은 환자의 질환, 중증정도, 연령, 성별 등에 따라 달라질 수 있으나, 일반적으로 공지된 화학식 1 화합물의 1일 투여량과 동일하다.

효과

[0051] 본 발명에 따른 결정형은 비결정형 생성물보다 순도가 높으며, 제조하기 편리하고 우수한 안정성을 나타낸다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0052] 하기의 실시예는 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0053] **실시예_1** [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)- β , 8-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미칼슘염 결정형 D1형 제조.

[0054] 화학식 1 화합물의 천연형(미국 특허 제 5,273,995호의 실시예 10 따라 제조됨) 1 g을 메탄올 5 ml, 테트라하이드로퓨란 5 ml 및 물 40ml에 혼탁시키고, 반응온도 30 내지 50 °C에서 10시간 이상 교반한 후 여과하였다. 여과하여 얻어진 결정을 40 내지 60°C에서 10 내지 24시간 진공 건조하여, 표제의 결정형 D1형 일수화물을 얻었다. (수율 80%)

[0055] X-선 분말 회절값(M18HF-SRA 회절계(Mac Science사) 상에서 CuKa방사를 사용하여 측정): 도 1, 표 1

[0056] ^{13}C NMR(AVANCE-500(Bruker 사) 분광계): 도 2, 표 2

[0057] ^1H NMR(Varian 400MHz, DMSO-d6): 8.9.7(s, 1H), 6.8-7.5(m, 14H), 4.2(m, 1H), 3.9(m, 1H), 3.7(t, J=6.8Hz, 2H), 3.4(m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.5(d, J=8.0Hz, 2H), 1.8(m, 2H), 1.4(d, J=6.8Hz, 6H), 1.5(m, 1H)

[0058] Karl fisher(Metrohm 831 KF coulometer): 1.5% (물 1몰)

[0059] TGA(sinco TGA N-1000): 1.6% (물 1몰)

[0060] **실시예_2** [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)- β , 8-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미칼슘염 결정형 D2형의 제조.

[0061] 화학식 1화합물의 천연형(미국 특허 제5,273,995호의 실시예 10에 따라 제조됨.) 1 g을 메탄올 10 ml, 메틸렌 클로라이드 3 ml, 및 물 30ml에 혼탁시키고, 20 내지 30 °C에서 2시간 이상 교반한 후 여과하였다. 여과하여 얻어진 결정을 40-60°C에서 10-24시간 진공 건조하여, 표제의 결정형 D2형 삼수화물을 얻었다.(수율 85%)

[0062] X-선 분말 회절값(M18HF-SRA 회절계(Mac Science사) 상에서 CuKa방사를 사용하여 측정): 도 3, 표 3

[0063] ^{13}C NMR(AVANCE-500(Bruker 사) 분광계): 도 4, 표 4

[0064] ^1H NMR(Varian 400MHz, DMSO-d6): 8.9.7(s, 1H), 6.8-7.5(m, 14H), 4.2(m, 1H), 3.9(m, 1H), 3.7(t, J=6.8Hz, 2H), 3.4(m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.5(d, J=8.0Hz, 2H), 1.8(m, 2H), 1.4(d, J=6.8Hz, 6H), 1.5(m, 1H)

[0065] Karl fisher(Metrohm 831 KF coulometer): 4.6% (물3몰)

[0066] TGA(sinco TGA N-1000): 4.9% (물3몰)

0067] 실현예_1 용점 측정시험

[0068] 용점 측정기 (Mettler Toledo FP90)를 이용하여 실시예1, 실시예2 화합물의 용점을 측정하여 그 결과를 표 5에 나타내었다.

[0069] [표 5]

시료	용점(°C)
실시예 1	231.9
실시예 2	191.7

[0071] 본 발명의 결정형은 용점이 높아 고온에서 진행되는 추가적 가공시 유리하다.

0072] 실현예_2 안정성 확인시험-함량 측정

[0073] 본 발명의 신규 결정형 실시예 2 화합물 80mg과 실시예 2와 동일한 방법으로 제조한 순도 99.9%의 표준품 80mg 을 정밀하게 달아 100ml 용량플라스크에 넣고 디메칠포름아미드로 녹이고 표선을 맞추어 각각 검액과 표준액으로 사용하고, 하기 조건에 따라 분석하여 피크면적으로 실시예 2 화합물 함량을 계산한다. 실온, 냉장, 가속조

건 및 가혹조건에서 1개월 및 6개월에 걸쳐 그 함량 변화를 평가하고, 그 결과를 하기 표6에 나타내었다.

[0074] 분석조건

-컬럼 : Zorbax Rx C8 (4.6mmX250mm, 5 μ m) 또는 이와 유사한 컬럼

-이동상 : 0.05M 초산암모늄 완충액(pH=5.0)/아세토니트릴/테트라히드로푸린

이동상A: 0.05M 초산암모늄 완충액(pH=5.0)/아세토니트릴/테트라히드로푸린

(67/21/12)

이동상B: 0.05M 초산암모늄 완충액(pH=5.0)/아세토니트릴/테트라히드로푸린

(54/34/12)

-검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 244nm)

-유속 : 1.0mL/분

-컬럼온도 : 35°C ±2°C

-보관방법: HDPE bottle

[0085] [표 6]

실온			
1개월	2개월	3개월	6개월
98.72	98.58	98.12	98.56
냉장			
1개월	2개월	3개월	6개월
99.74	99.31	100.19	98.11
40°C/75% RH (가속)			60°C/Dry (가혹)
1개월	2개월	3개월	1개월
98.82	98.33	98.03	98.01

[0087] 표6과 같이 실온, 냉장 조건에서 6개월 경과시 원료 함량이 유지되었으며, 가속 조건 및 가혹 조건에서도 함량 기준 98% ~ 100.2% 이내로서 적합한 안정성을 유지함을 알 수 있었다. 따라서 본 발명의 결정형은 우수한 안정성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 본 발명에 따른 화학식 1 화합물 결정형 D1형의 X-선 분말 회절도이다.

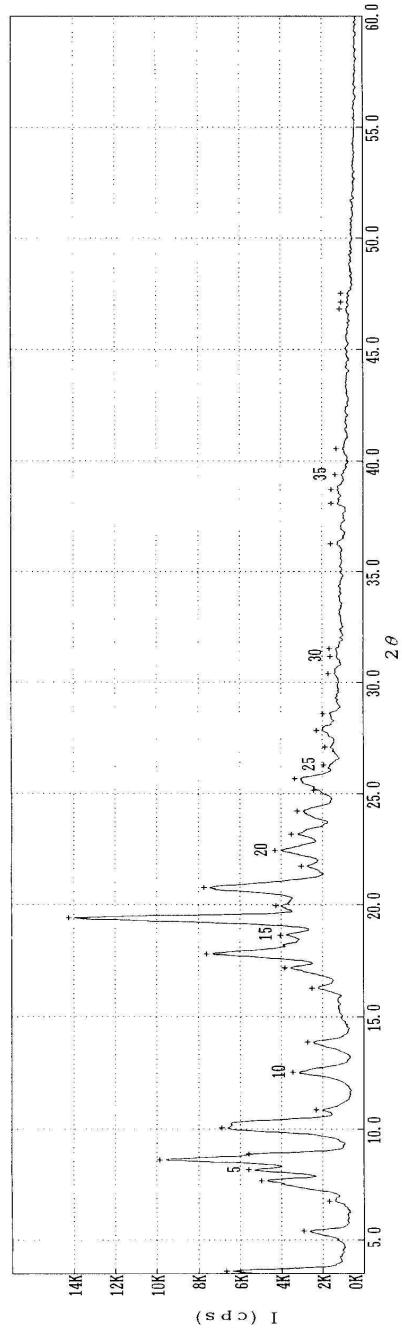
[0089] 도 2는 본 발명에 따른 화학식 1 화합물 결정형 D1형의 고체상태 ^{13}C NMR 스펙트럼이다.

[0090] 도 3은 본 발명에 따른 화학식 1 화합물 결정형 D2형의 X-선 분말 회절도이다.

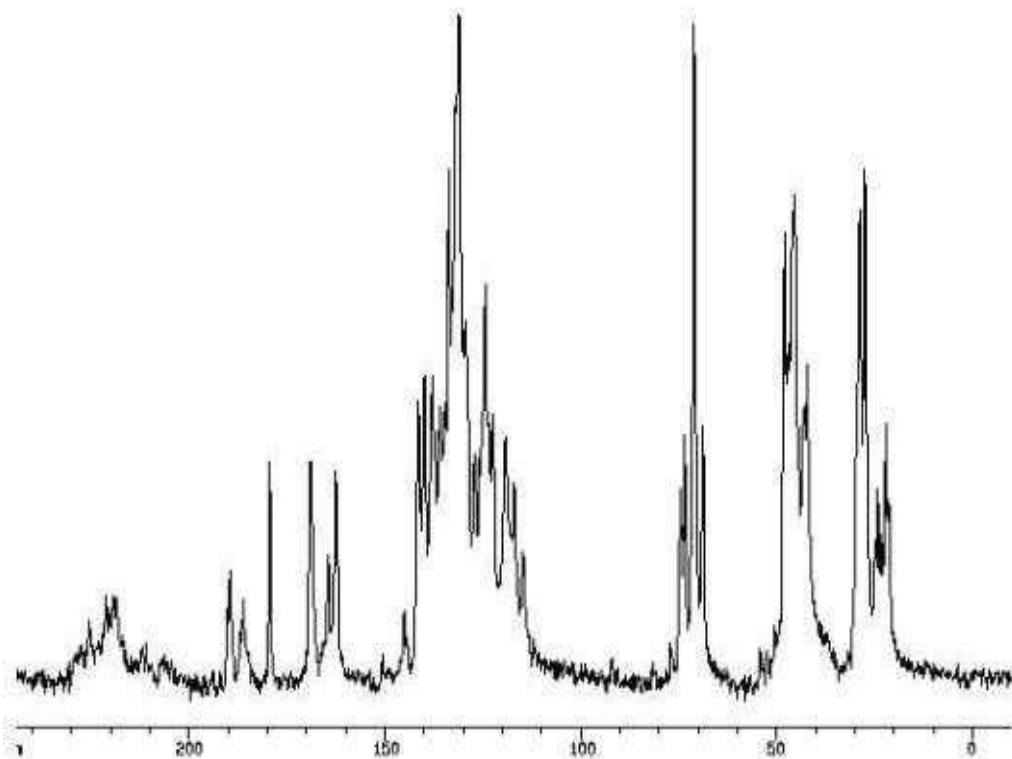
[0091] 도 4는 본 발명에 따른 화학식 1 화합물 결정형 D2형의 고체상태 ^{13}C NMR 스펙트럼이다.

도면

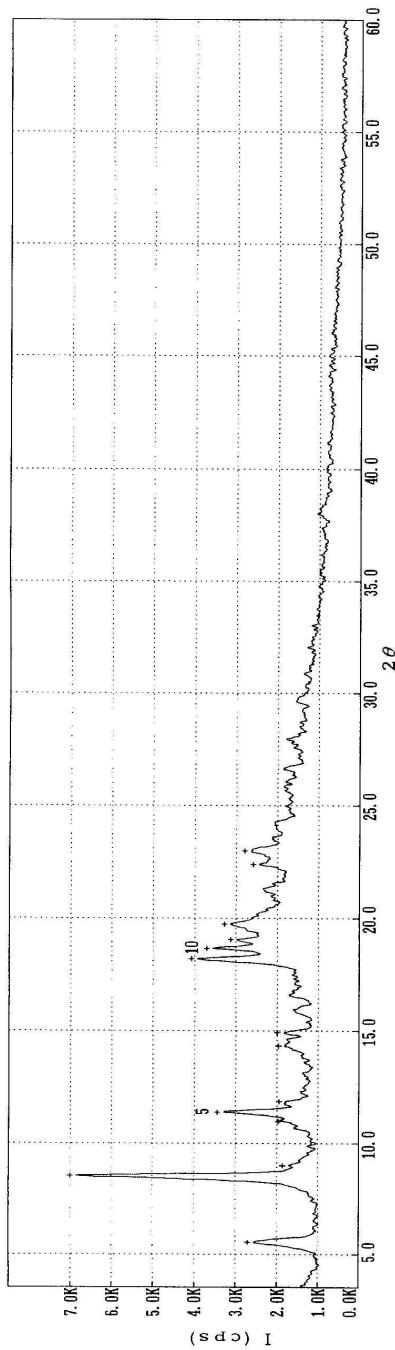
도면1



도면2



도면3



도면4

