(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0069331
(43) 공개일자 2009년06월30일

(51) Int. Cl.
C07D 333/50 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7009863
(22) 출원일자 2009년05월14일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년05월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/022370
국제출원일자 2007년10월19일
(87) 국제공개번호 WO 2008/051489
국제공개일자 2008년05월02일
(30) 우선권주장
60/853,407 2006년10월20일 미국(US)

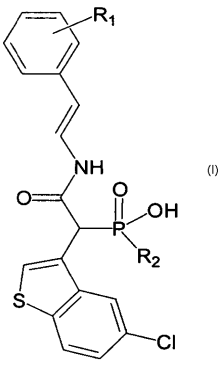
(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
앤잘론 루이지
미국 펜실베니아주 19380 웨스트 체스터 에어포트 로드 1096
빌라니 프랭크 존
미국 펜실베니아주 18944 퍼카시 파인우드 레인 2
페이부쉬 페니나
미국 펜실베니아주 19002 앰블러 쉬라 드라이브 1453
(74) 대리인
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 치환된 벤조티에닐 화합물의 염 형태

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 신규한 염 형태 및 이의 제조 방법에 관한 것이다:

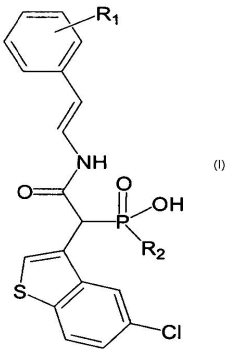


(I)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물의 염 형태:



(I)

상기 식에서,

R_1은 1개 또는 2개의 할로겐 치환체를 나타내며;

R_2는 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 피발로일옥시-C_{1-4}알콕시 또는 하이드록시를 나타낸다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

R_1이 플루오로 또는 클로로로부터 선택된 2개의 할로겐 치환체를 나타내고;

R_2가 C_{1-4}알킬, 피발로일옥시-C_{1-4}알콕시 또는 하이드록시를 나타내는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 3

제 1항에 있어서, 화합물이

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산,

2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산, 및

2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 4

제 1항에 있어서, 벤자틴, t-부틸아민, 마그네슘, 칼슘, 콜린, 사이클로헥실아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, L-라이신, NH_3, NH_4OH, N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 포타슘, 프로카인, 퀴닌, 소듐, 트리에탄올아민, 이미다졸 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 5

제 4항에 있어서, 마그네슘, 칼슘, 콜린, N-메틸-D-글루카민, 포타슘, 소듐 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 6

제 4항에 있어서, 콜린, N-메틸-D-글루카민 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 7

제 4항에 있어서, 콜린 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 8

제 4항에 있어서, 콜린 염인 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 9

제 4항에 있어서, 모노-염인 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 10

제 4항에 있어서, 결정질 형태인 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 11

제 1항에 있어서, 무정형 또는 2-수화물 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 12

제 1항에 있어서, 비용매화 형태, 용매화 형태 또는 무정형으로 존재하는 것을 특징으로 하는 염 형태.

청구항 13

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산,

2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산, 및

2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르로 구성된 군에서 선택된 화합물의 모노-콜린 염:

청구항 14

제 13항에 있어서, 화합물이 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산인 것을 특징으로 하는 염.

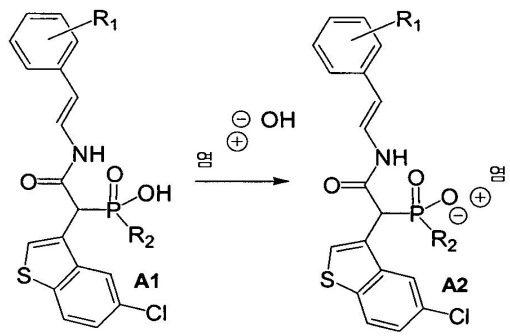
청구항 15

a. 화합물 A1의 유리 산 형태 1 당량을 특정 당량의 염 용액과 반응시켜 반응 혼합물을 제공하는 단계;

b. 반응 혼합물로부터 용매를 증류시켜 잔류물을 제공하는 단계;

c. 제2 용매를 첨가하여 단계 b에서 수득된 잔류물을 용매화하여 용액을 제공하는 단계; 및

d. 용액으로부터 화합물 A2의 염 형태를 침전시키는 단계를 포함하는 제 1항의 염 형태의 제조 방법:



청구항 16

제 15항에 있어서, 화합물 A1의 유리산 형태가 메탄올, 에탄올 또는 이의 혼합물로부터 선택된 용매 중에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 15항에 있어서, 염이 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 알코올 또는 이의 혼합물로부터 선택된 극성 유기 용매 중에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 15항에 있어서, 제2 용매가 에틸 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 15항에 있어서, 단계 a.에서 사용된 염의 당량이 약 0.96 내지 약 1.16 몰 당량의 범위, 약 0.99 내지 약 1.13 몰 당량의 범위, 약 1.02 내지 약 1.1 몰 당량의 범위, 또는 약 1.04 내지 약 1.08 몰 당량의 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 15항에 있어서, 단계 a.에서 사용된 염이 고체 또는 기체의 형태인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 15항에 있어서, 용매가 무수물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 15항에 있어서, 염 형태를 침전시키는 수단이 염 형태의 결정으로 용매 중에 염 혼합물의 씨딩, 냉각, 역용매 (antisolvent)의 사용 또는 역용매를 사용한 증기 확산 결정화에 의한 염의 침전, 염 혼합물로부터 용매의 급속 증발에 의한 염 형성, 또는 염 혼합물로부터 용매의 느린 증발로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 22항에 있어서, 역용매를 사용한 결정화에 의하여 염을 회수하는 데 적합한 용매:역용매 쌍이 메탄올:아세트산, 물:아세톤, 에탄올:에틸 아세테이트 및 메탄올:에틸 아세테이트로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제 22항에 있어서, 역-용매를 사용한 증기 확산 결정화에 의하여 염을 회수하는 데 적합한 용매:역용매 쌍이 디클로로메탄:아세톤, 디클로로메탄:디에틸 에테르, 디클로로메탄:헥산, 디클로로메탄:테트라하이드로푸란 및 N,N-디메틸포름아미드:톨루엔으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 15항에 있어서, 침전된 염 형태가

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산 콜린,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산 콜린,

2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르 콜린,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산 콜린,

{(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산 콜린, 및

2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르 콜린으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

다음 x-선 회절 피크를 포함하는 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산의 결정질 콜린 염:

°2θ	Å	%
8.328	10.6177	71.32;
10.069	8.7850	13.18;
12.064	7.3367	12.10;
14.202	6.2364	77.83;
16.382	5.4110	34.77;
18.599	4.7708	10.95;
19.206	4.6213	100.00;
19.845	4.4740	53.54;
19.955	4.4496	57.38;
20.181	4.4002	60.89;
20.584	4.3151	40.36;
21.101	4.2104	11.74;
21.300	4.1715	13.23;
22.089	4.0243	83.79;
22.833	3.8949	50.10;
24.049	3.7006	26.09;
25.257	3.5262	14.17;
25.894	3.4409	11.04;
26.713	3.3373	30.15;
28.522	3.1296	36.20;
29.733	3.0048	18.27;
30.521	2.9266	19.90; 및
31.579	2.8333	14.15.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 관련 출원의 상호 참조

<2> 본 출원은 2006년 10월 20일자 출원된 미국 가출원 제 60/853,407호의 이익을 주장하며, 이는 모든 목적을 위하여, 전체가 참고로 본원에 인용된다.

<3> 본 발명은 일련의 치환된 벤조티에닐 화합물의 신규한 염 형태 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

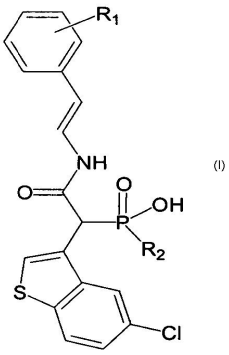
배 경 기 술

<4> 미국 특허 공보 제 2005/0176769호(2005년 8월 11일자 공개)는 키마아제 (chymase) 수용체에 대한 결합을 선택적으로 억제하는 한 분류의 화합물 및 이의 신규한 염 형태를 개시하였다.

발명의 상세한 설명

<5> 발명의 요약

<6> 본 발명은 하기 화학식 (I)의 치환된 벤조티에닐 화합물 및 이의 신규한 염 형태에 관한 것이다:



(I)

<7>

<8> 상기 식에서, R_1 및 R_2는 본원에 정의된 바와 같다.

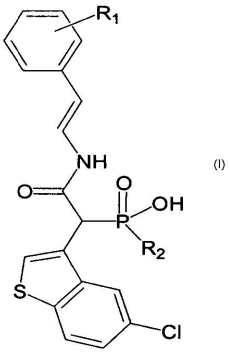
<9> 화학식 (I)의 화합물이 염 형태로 존재하는 것이 바람직하다. 염 형태는 일반적으로 수 중에서 더 가용성이며, 더 생체이용가능하고, 정제 및 다른 투여 제형을 제조하는 데에서 취급이 더 용이하다.

<10> 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 염 형태, 이를 테면 벤자틴, t-부틸아민, 마그네슘, 칼슘, 콜린, 사이클로헥실아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, L-라이신, NH_3, NH_4OH, N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 포타슘, 프로카인, 퀴닌, 소듐, 트리에탄올아민, 이미다졸 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 (트로메타민) 염에 관한 것이다.

<11> 본 발명은 또한 상기 화학식 (I)의 화합물의 염 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

<12> 발명의 상세한 설명

<13> 본 발명은 하기 화학식 (I)의 치환된 벤조티에닐 화합물의 염 형태에 관한 것이다:



(I)

<14>

<15> 상기 식에서,

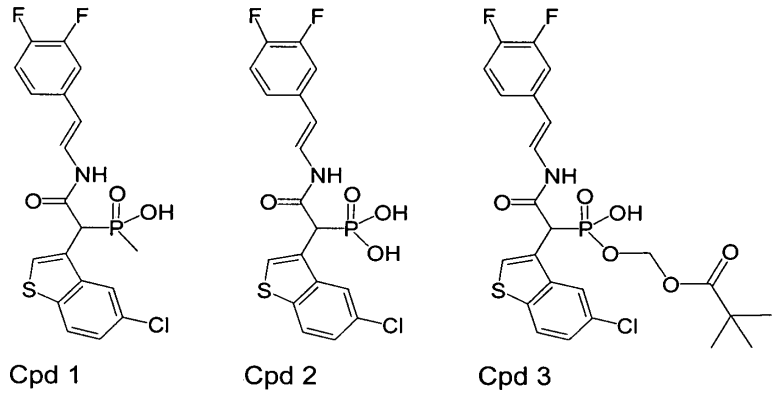
<16> R_1은 1개 또는 2개의 할로겐 치환체를 나타내며;

<17> R_2는 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 피발로일옥시-C_{1-4}알콕시 또는 하이드록시를 나타낸다.

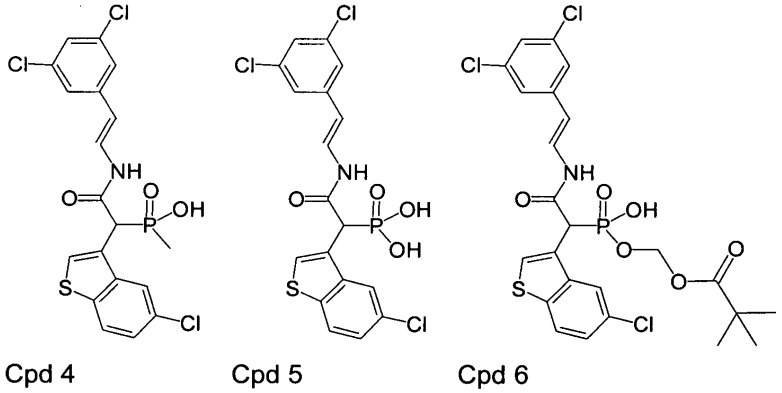
<18> 본 발명의 일례는 R_1이 플루오로 또는 클로로로부터 선택되는 2개의 할로겐 치환체를 나타내고;

<19> R_2가 C_{1-4}알킬, 피발로일옥시-C_{1-4}알콕시 또는 하이드록시를 나타내는 화학식 (I)의 화합물의 염 형태를 포함한다.

<20> 본 발명의 예는 다음으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물의 염을 포함한다:



<21>



<22>

<23> 미국 특허 출원 공보 제 2005/0176769호에서: {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산 (상기 화합물 1)이 화합물 17로서 개시되었으며, 유리산 및 트로메탄 염의 제조가 실시예 6에 기술되었고; {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스폰산 (상기 화합물 2)은 화합물 2로서 개시되었으며, 유리산의 제조가 실시예 11에 기술되었고; 2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르 (상기 화합물 3)는 화합물 187로서 개시되었고, 유리 산의 제조가 실시예 51에 기술되었으며; {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산 (상기 화합물 4)이 화합물 170으로서 개시되었고, 실시예 6의 방법을 사용하여 유리산을 제조하였고; {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산 (상기 화합물 5)이 화합물 207로서 개시되었고 실시예 11의 방법을 사용하여 유리산을 제조하였으며; 2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르 (상기 화합물 6)이 화합물 261로서 개시되었고, 실시예 51 및 실시예 11의 방법을 사용하여 유리 산을 제조하였다.

<24> 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 염 형태, 이를 테면 벤자틴, t-부틸아민, 마그네슘, 칼슘, 콜린, 사이클로헥실아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, L-라이신, NH_3, NH_4OH, N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 포타슘, 프로카인, 퀴닌, 소듐, 트리에탄올아민, 이미다졸 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염에 관한 것이다.

<25> 본 발명의 구체예는 화학식 (I)의 화합물의 모노-벤자틴, 모노-t-부틸아민, 모노-마그네슘, 모노-칼슘, 모노-콜린, 모노-사이클로헥실아민, 모노-디에탄올아민, 모노-에틸렌디아민, 모노-L-라이신, 모노-NH_3, 모노-NH_4OH, 모노-N-메틸-D-글루카민, 모노-피페리딘, 모노-포타슘, 모노-프로카인, 모노-퀴닌, 모노-소듐, 모노-트리에탄올아민, 모노-이미다졸 또는 모노-트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염과 같은 염을 포함한다.

<26> 본 발명의 구체예는 화학식 (I)의 화합물의 모노-마그네슘, 모노-칼슘, 모노-콜린, 모노-N-메틸-D-글루카민, 모노-포타슘, 모노-소듐 또는 모노-트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염과 같은 염을 포함한다.

<27> 본 발명의 구체예는 화학식 (I)의 화합물의 모노-벤자틴, 모노-t-부틸아민, 모노-마그네슘, 모노-칼슘, 모노-콜린, 모노-사이클로헥실아민, 모노-디에탄올아민, 모노-에틸렌디아민, 모노-L-라이신, 모노-NH_3, 모노-NH_4OH, 모노-N-메틸-D-글루카민, 모노-피페리딘, 모노-포타슘, 모노-프로카인, 모노-퀴닌, 모노-소듐, 모노-트리에탄올아민, 모노-이미다졸 또는 모노-트리스(하이드록시메틸)메틸아민 (트로메타민) 염의 결정질 형태를 포함한다.

<28> 본 발명의 예는 화학식 (I)의 화합물의 모노-마그네슘, 모노-칼슘, 모노-콜린, 모노-N-메틸-D-글루카민, 모노-포타슘, 모노-소듐 또는 모노-트리스(하이드록시메틸)메틸아민 염의 결정질 형태를 포함한다.

<29> 본 발명의 구체예는 무정형 또는 2-수화물 형태로서 모노-콜린 염을 포함한다.

<30> 본 발명의 구체예는 비용매화 형태, 용매화 형태 또는 무정형으로서 모노-콜린 또는 모노-N-메틸-D-글루카민 염을 포함한다.

<31> 본 발명의 구체예는 비용매화 형태, 용매화 형태 또는 무정형으로서 모노-콜린 염을 포함한다.

<32> 본 발명의 구체예는 다음으로 구성된 군에서 선택된 화합물의 모노-콜린 염을 포함한다:

<33> {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산,

<34> {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산,

<35> 2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르,

<36> {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산,

<37> {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산, 및

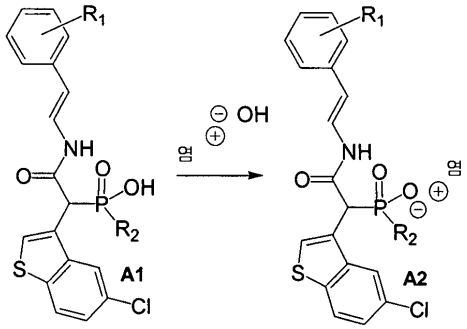
<38> 2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르.

<39> 본 발명의 구체예는 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산의 모노-콜린 염이다.

<40> 본 발명은 또한 상기 화학식 (I)의 화합물의 염 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

<41> 화학식 (I)의 화합물의 염 형태의 제조 방법을 일반적으로 반응식 A에 기술하였다.

반응식 A



<42>

<43> 적합한 추가의 양의 제1 용매 (이를 테면 메탄올, 에탄올 등) 중에 화합물 A1 (메탄올, 에탄올 등과 같은 용매 중에)의 용매화된 유리 산 형태 1 당량을 불활성 대기 하에서 (질소와 같은 기체를 사용하여) 기계적 교반기, 부가 깔때기 및 증류 응축기가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 준비하였다. 생성된 혼합물을 (극성 유기 용매, 이를 테면 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 알코올 등 또는 이의 혼합물 중에) 용매화된 염의 당량과 반응시킨 다음, 반응 산물을 숙성시키고 여과시켰다. 제1 용매를 증류로 제거하고, 제2 용매 (이를 테면 에틸 아세테이트)를 첨가하였다. 혼합물을 염의 결정을 사용하여 씨딩한 다음, 후처리하여 화합물 A2의 염 형태를 제공하였다.

<44> 화합물 A1과의 반응을 위해 반응식 A에서 사용된 염의 당량은 약 0.96 내지 약 1.16 몰 당량의 범위, 약 0.99

내지 약 1.13 몰 당량의 범위, 약 1.02 내지 약 1.1 몰 당량의 범위, 또는 약 1.04 내지 약 1.08 몰 당량의 범위이다.

<45> 반응식 A에 기술된 용매화된 염의 당량과 유리 산 혼합물의 용액의 반응은 고체 또는 기체의 형태이며 제한 없이, 본원에 기술된 바와 같은 용도로 본 분야의 숙련자에게 알려진 형태의 염을 포함하는 염을 사용하여 수행될 수 있다.

<46> 반응식 A에서 사용하기 위하여 기술된 용매는 예시의 목적일 뿐이며, 제한 없이, 본원에 기술된 바와 같은 용도로 본 분야의 숙련자에게 알려진 것을 포함하나 바람직하게는 무수물이다.

<47> 반응식 A에서 언급된 화합물 A2의 염 형태를 수득하기 위하여 수행하는 후처리 수단은 제한 없이, 염 형태의 결정으로 용매 중에 염 혼합물의 씨딩, 냉각, 역용매 (antisolvent)의 사용 또는 역용매를 사용한 증기 확산 결정화에 의한 염의 침전, 용매의 급속 증발에 의하여 염 혼합물로부터 염 형성, 염 형태의 용해물 제조 및 퀀칭 (quenching) (예를 들어 용해물을 차가운 플레이트에 부어서), 염 형태를 적합한 온도로 가열, 실온으로 샘플 냉각, 또는 염 혼합물로부터 용매의 느린 증발 (예를 들어, 실온 하에서 용매가 증발되도록 함으로써)을 포함한다.

<48> 역-용매를 사용한 결정화에 의하여 염을 회수하는 경우, 적합한 용매:역용매 쌍은 메탄올:아세트산, 물:아세톤, 에탄올:에틸 아세테이트 및 메탄올:에틸 아세테이트를 포함한다.

<49> 역-용매를 사용한 증기 확산 결정화에 의하여 염을 회수하는 경우, 적합한 용매:역용매 쌍은 디클로로메탄:아세톤, 디클로로메탄:디에틸 에테르, 디클로로메탄:헥산, 디클로로메탄:테트라하이드로푸란 및 N,N-디메틸포름아미드:톨루엔을 포함한다.

<50> *정의*

<51> 화학식 (I)의 화합물의 용어 "모노" 염은 화학식 (I)의 화합물 대 염 이온의 몰 비가 1:1인 화학식 (I)의 화합물의 염 형태를 의미한다.

<52> 약어 "KF"는 칼-피셔(Karl-Fischer) 테스트로 결정된 산물 중의 물의 중량 퍼센트를 의미한다.

<53> 용어 "역-용매"는 특정 물질을 용해시키지 않으며, 상기 물질의 침전을 유발하기 위하여 직접적으로 또는 증기 확산에 의하여, 상기 물질의 용액에 첨가되는 용매를 의미한다.

<54> 용어 "C_{1-4}알킬"은 단독으로 사용되든지 또는 치환체 그룹의 부분으로 사용되든지, 1개 내지 4개 탄소 원자 또는 이러한 범위 내의 임의의 수를 갖는 직쇄 및 측쇄 탄소 사슬을 말한다. 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, t-부틸 등을 포함한다.

<55> 용어 "C_{1-4}알콕시"는 화학식 -O-알킬 치환체 그룹의 치환체를 말한다. 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등을 포함한다.

<56> 용어 "피발로일옥시-C_{1-4}알콕시"는 화학식 -O-C_{1-4}알킬-O-C(CH_3)$_3$의 치환체를 말한다.

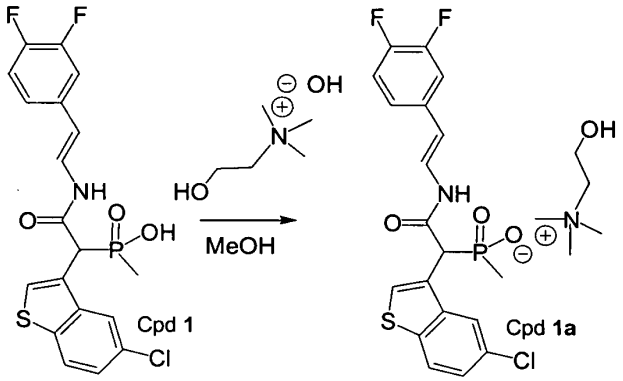
<57> 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 말한다.

<58> 다음 실시예는 본 발명을 더욱 자세하게 기술하며, 본 발명을 예시하는 것으로 의도되나, 이에 한정되지 않는다.

실 시 예

<59> 실시예 1

<60> {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산 콜린 (화합물 1a)



<61>

<62> N_2 하에서 기계적 교반기, 부가 깔때기 및 증류 응축기가 장착된 5.0 L 4-구 둥근-바닥 플라스크에 유리산(메탄올 용매화된)의 화합물 1 (393 g, 0.83 mol, 1 당량) 및 3.4 L의 메탄올을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 한번에 첨가된 (약간 발열, 16 ℃에서 20 ℃로) 45 중량%의 콜린 하이드록시드 (237 g, 0.88 mol, 1.06 당량)로 처리하였다. 첨가 직후에 균질한 용액을 수득하였다. 용액을 실온에서 약 1 시간 동안 숙성시킨 다음, 소성 유리 (매체)를 통하여 여과하여 정화시켰다.

<63> 2.0 L의 메탄올의 양을 증류 (약 63 ℃)로 제거하고, 2.0 L의 에틸 아세테이트로 교체시켰는데, 온도를 유지시키기 위하여 약 15 분 내지 약 30 분의 기간 동안 천천히 첨가하였다. 투명한 용액에 콜린 염의 결정을 씨딩한 다음, 중간의 환류 하에서 실온으로 천천히 냉각시켰다. 이러한 기간 동안 침전이 개시된다. 생성된 슬러리를 주위 온도에서 밤새 숙성시킨 다음 여과하였다. 고체를 80 ml의 차가운 EtOAc로 세척하고, 60 ℃ 진공-오븐(O/N)에서 건조시켜, 백색 고체의 화합물 1a (18.2 g, 79.1%)를 얻었다. KF: 0.18%; DSC 녹는점 개시/최대 피크: 249.1 ℃/252.0 ℃.

<64> 실시예 1의 방법 및 다양한 다른 출발 물질, 시약 및 용매 및 본 분야의 숙련자에게 알려진 조건을 사용하여 다음 염 형태를 제조할 수 있다:

<65> 화합물 명칭

<66> 2 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산 콜린

<67> 3 2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르 콜린

<68> 4 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-메틸-포스핀산 콜린

<69> 5 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-포스폰산 콜린

<70> 6 2,2-디메틸-프로피온산 {(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐카바모일]-메틸}-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르 콜린

<71> 화합물 1의 염 형태는 X-선 회절 패턴 (pXRD)으로 특정화될 수 있다.

<72> 화합물 1을 위한 pXRD 패턴을 표 1에 나열하였으며, 통상적인 x-선 홀더에 백로딩 (backload)하고, X-Celerator 검출기를 사용하여 받은 대로 분석하였다. 0.0165 ° 2Θ의 단계 크기 및 10.16 초의 단계 당 시간에서 3 내지 35 ° 2Θ로 샘플을 스캐닝하였다. 유효 스캔 속도는 0.2067° /초였다. 45 kV 및 40 mA의 기기 전압 및 전류 세팅을 사용하였다.

<73> 화합물 1의 결정질 콜린 염은 pXRD으로 특정화되었으며, 여기에서 위치는 ° 2Θ으로 나타냈으며, d-공간은 Å로 나타내었고, 피크를 포함하는 상대 강도 퍼센트를 %로 나타내었다.

표 1

°2θ	Å	%
8.328	10.6177	71.32
10.069	8.7850	13.18
12.064	7.3367	12.10
14.202	6.2364	77.83
16.382	5.4110	34.77
18.599	4.7708	10.95
19.206	4.6213	100.00
19.845	4.4740	53.54
19.955	4.4496	57.38
20.181	4.4002	60.89
20.584	4.3151	40.36
21.101	4.2104	11.74
21.300	4.1715	13.23
22.089	4.0243	83.79
22.833	3.8949	50.10
24.049	3.7006	26.09
25.257	3.5262	14.17
25.894	3.4409	11.04
26.713	3.3373	30.15
28.522	3.1296	36.20
29.733	3.0048	18.27
30.521	2.9266	19.90
31.579	2.8333	14.15

<74>

<75> 실시예 2

<76> 실시예 1의 방법을 사용하여, 제2 콜린 염 형태 화합물 1b를 EtOH/MTBE로부터 재결정화하였다. 미량 용매: 2.50% EtOH, 1.7% MTBE; DSC 녹는점 개시/최대 피크: 244.5 ℃/248.3 ℃.

<77> 화합물 1a pXRD 및 화합물 1b pXRD의 비교는 동일한 pXRD 조건 하에서 화합물 1b에 비하여 화합물 1a에서 증진된 해상력 특성을 보였다. 이는 미량 용매 프로필이 화합물 1b에 대한 것보다 화합물 1a에 대하여 더 낮았던 관찰을 뒷받침한다.

<78> 실시예 3

<79> 실시예 1의 방법 및 본 분야의 숙련자에게 알려진 다른 통상의 방법을 사용하여, 본 발명의 대표 추가적 염 형태를 제조하고, 표 2에 나타낸 바와 같이 특징화하였다. 시차 주사형 열량계 녹는점 (M.P.)은 개시/최대 피크로서 개시 및 최대 피크에 나타내었다.

표 2

형태		KF	미량 용매	M.P. (°C)	형태
A	유리산	0.34%	6.33% MeOH	102.3/117.8	결정질 메탄올레이트
B1	트로메탄염	0.17%	0.24% EtOH, 0.82% MTBE		결정질
B2	트로메탄염			185/188	결정질
C1	N-메틸글루카민염	2.19%	2.50% EtOH, 2.0% MTBE		부분적으로 결정질
C2	재결정화된 형태 D			115/120	부분적으로 결정질
D	칼슘염	5.25%	없음		부분적으로 결정질
E	나트륨염				무정형
F1	칼륨염				결정질
F2	칼륨염				무정형
F3	칼륨염				부분적으로 결정질
H	마그네슘염				무정형

<80>

<81> 실시예 4

<82> 몇몇 염 형태에서 동적 증기 흡착 (DVS) 테스트를 수행하고, 다양한 상대 습도 (RH) 조건 하에서 흡착 및 탈착 결과를 표 3에 나타내었다. 결과는 콜린 염이 최소 흡습성의 결정질 형태인 것을 나타내었다.

표 3

형태	흡착	탈착
A	0-30 %RH: 0.34% 30-90 %RH: 2.60% 0-90 %RH: 2.94%	90-30 %RH: 1.48% 30-0 %RH: 7.14%
화합물 **1b**	0-90 %RH: 1.308%	90-0 %RH: 1.101%
B2	0-90 %RH: 2.085%	90-0 %RH: 2.231%
C2	0-80 %RH: 3.68% 80-90 %RH: 1.84% 0-90 %RH: 5.52%	90-10 %RH: 3.91% 10-0 %RH: 2.75% 90-0 %RH: 6.66%
D	0-90 %RH: 4.62%	90-0 %RH: 6.18%
F1,F2,F3	0-60 %RH: 0.00% 60-70 %RH: 0.30% 70-80 %RH: 2.46% 80-90 %RH: 8.59% 0-90 %RH: 11.35%	90-0 %RH: 16.81%

<83>

<84> 실시예 5

<85> 몇몇 염 형태에서 용해도 테스트를 수행하고, 평형 용해성에서 매질 (ml) 중의 유리 화합물 (mg) (mg/ml로 나타냄)에 대한 결과를 표 4에 나타내었다. SIF는 자극된 장액을 말한다.

<86> 232 mg/ml로 용액 중에 남아있는 N-메틸-D-글루카민 형태 C2에 대한 평형 용해성은 결정될 수 없었다.

표 4

형태	매질	pH	mg/ml
A	0.1N HCL	1.50	5.7
	SIF	4.78	18.7
	0.1N NaOH	4.47	46.5
화합물 1b	0.1N HCL	1.40	6.0
	SIF	7.85	21.5
	0.1N NaOH	11.78	45.2
B1	0.1N HCL	1.51	1.7
	SIF	7.65	14.6
	0.1N NaOH	8.88	42.2

<87>

<88> 상기 상세한 설명이 예시의 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명의 원리를 교시하나, 본 발명의 실시가 하기 청구 범위 및 그의 균등물의 범위 내에서 모든 통상의 변경, 채용 및/또는 변형을 포함하는 것이 이해될 것이다.