



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월25일

(11) 등록번호 10-1852226

(24) 등록일자 2018년04월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/16 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7028416

(22) 출원일자(국제) 2013년03월27일

심사청구일자 2017년01월31일

(85) 번역문제출일자 2013년10월28일

(65) 공개번호 10-2014-0022851

(43) 공개일자 2014년02월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/055364

(87) 국제공개번호 WO 2012/130821

국제공개일자 2012년10월04일

(30) 우선권주장

11305348.2 2011년03월29일

유럽특허청(EPO)(EP)

61/500,342 2011년06월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO9724118 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자

사노피

프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54

(72) 발명자

나겔, 노르베르트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하 내

바움가르트너, 브루노

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 심미성

심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 오타믹사반의 벤조산염

(57) 요약

본 발명은 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트, 결정질 형태 또는 적어도 일부 결정질 형태로 존재하는 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염, 또한 그의 제조 방법, 제Xa인자 억제제의 투여를 통해 호전될 수 있는 병태를 앓고 있는 대상을 치료하기 위한 상기 염의 사용법에 관한 것이다.

(72) 발명자

베르히톨트, 하랄트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하 내

에어즈, 티머시

미국 8807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 비더블
유니-303에이 루트 202-206 1041 사노피-아벤티스
내

(56) 선행기술조사문헌

US7034160 B2

W02011012527 A1

KR1020100023836 A

US5424334 A

명세서

청구범위

청구항 1

메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염.

청구항 2

제1항에 있어서, 일부 또는 전체가 결정질 형태로 존재하는 벤조산염.

청구항 3

제2항에 있어서, 결정질 염은 실온에서 $\text{CuK}\alpha_1$ 방사선을 사용하여 투과법으로 측정한 X선 분말 회절 패턴 중, 19.8, 18.8 및 17.9의 2θ 각도들(각 경우 ± 0.2 2θ 각도들)에서 특징적 반사를 나타내는 것인 벤조산염.

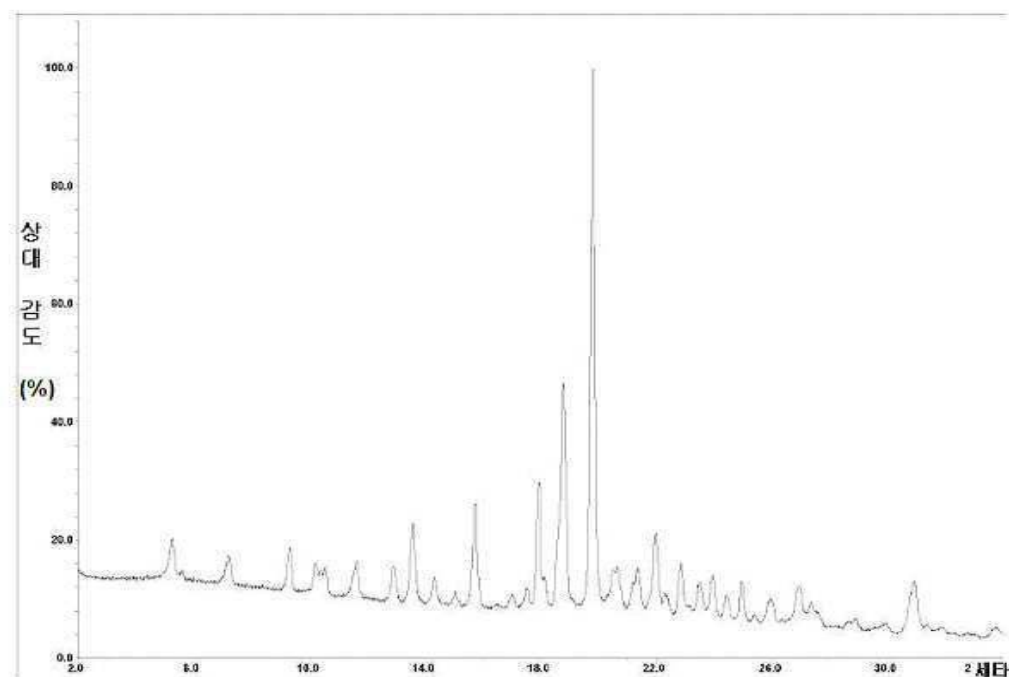
청구항 4

제2항에 있어서, 결정질 염은 실온에서 $\text{CuK}\alpha_1$ 방사선을 사용하여 투과법으로 측정한 X선 분말 회절 패턴 중, 22.0, 19.8, 18.8, 17.9, 15.7 및 13.6의 2θ 각도들(각 경우 ± 0.2 2θ 각도들)에서 특징적 반사를 나타내는 것인 벤조산염.

청구항 5

제2항에 있어서, X선 분말 회절 패턴은 도 1에 나타난 패턴과 실질적으로 일치하는 것을 특징으로 하는 벤조산염.

[도 1]



청구항 6

수용액 또는 수성 알코올 용액에 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트를 용해시키는 단계, 및 벤조산 또는 벤조산 나트륨을 첨가시키는 단계를 포함하는,

제1항에 기재된 벤조산염의 제조 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

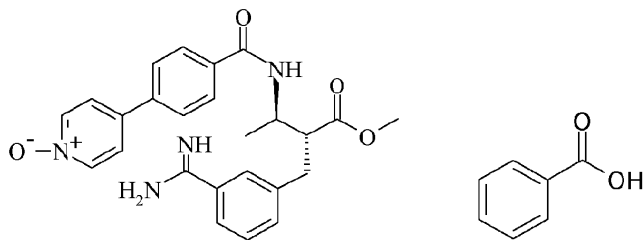
청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염을 포함하는, 급성 심근 경색, ST 비상승 심근 경색, 불안정 협심증, 혈전 색전증, 혈전 용해 치료와 관련된 급성 혈관 폐쇄, 경피적 관상 동맥 성형술, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 간헐성 파행 및 재협착증의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트, 그리고 하기 화학식 I에 예시된 구조를 나타내며 결정질 형태 또는 적어도 일부 결정질 형태로 존재하는 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염, 또한 그의 제조 방법, 제Xa인자 억제제의 투여를 통해 호전될 수 있는 병태를 앓고 있는 대상을 치료하기 위한 상기 염의 사용법에 관한 것이다:

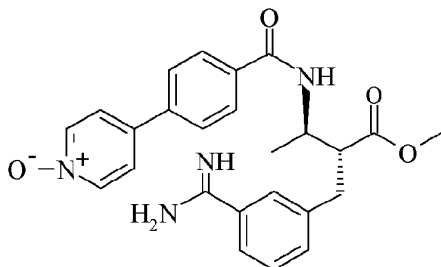


[0002]

[0003] 화학식 I

배경 기술

[0004] 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트(CAS 번호 193153-04-7)는 국제일반명이 오타막사반이며 하기 화학식 II의 구조를 나타낸다:



[0005]

[0006] 화학식 II

[0007] 제Xa인자 억제제의 투여를 통해 호전될 수 있는 병태를 앓고 있거나 겪고 있는 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용되는 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트에 대해 W097/24118에 개시되었다.

[0008] 제Xa인자는 응고 다단에서 최종 전단계의 효소이다. 제Xa(fXa)인자는 혈액응고 다단의 내인성 경로와 외인성 경로가 합류되는 곳에 위치하는 중요한 세린 프로테아제이다. fXa는 프로트롬비나제 복합체를 통해 프로트롬빈이

트롬빈으로 전환되는 것에 촉매작용을 한다. fXa는 혈전 형성에 미치는 잠재적 효과와 더불어 트롬빈 생성에서의 유일무이한 역할로 인해 치료적 개입의 매력적인 목표 대상이다.

[0009] 유리된 제Xa인자 및 프로트롬비나제 복합체(제Xa인자, 제Va인자, 칼슘 및 인지질)에 응집된 제Xa인자 둘 다 오타믹사반에 의해 억제된다. 제Xa인자의 억제는 억제제와 효소 사이에 직접적인 복합체가 형성됨으로써 실현되며, 따라서 혈장 보조인자 항트롬빈 III과는 별개이다. 효과적인 제Xa인자 억제는 오타믹사반 화합물을 연속 정맥 주입, 급속 정맥 투여 또는 임의의 다른 비경구 경로에 의해 투여함으로써 달성되며, 이에 따라 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 제Xa인자 유도 형성을 막는 바람직한 효과가 달성된다. 생체내 실험을 통해, 오타믹사반이 설치류, 개 및 돼지 혈전증 모델에 상당히 효력있다는 것이 입증되었다. 또한, 최근의 임상 결과는, 오타믹사반이 사람에게 효력이 있고, 안전하며, 양호한 내약성을 보임에 따라 급성 관상동맥 증후군의 치료에 상당한 잠재력을 갖고 있음을 제시하였다(K.R. Guertin 및 Yong-Mi Choi; 2007; Current Medicinal Chemistry, Vol.14, No.23; p.2471-2481). 최상의 약 용량을 결정하는 임상 시험에서의 임상 결과는 최고 용량 요법에서 오타믹사반이, 미분획 헤파린보다, 프로트롬빈 단편 1+2를 상당히 감소시켰음을 제시하였지만(Cohen et al., Circulation, Vol.115, No.20, May 2007, pages 2642-2651), 상기 임상 결과는 연령 또는 신장 손상을 비교한 어떠한 데이터도 보여주지 않고 있다. 더구나, 임상 시험들을 통해, 일반적 병용투약을 받고 있으며 일부는 미약한 신장 손상을 나타내는 안정형 관상 동맥 질환 환자들에서, 오타믹사반이 용량-의존적이고, 신속하며, 직접적인 제Xa인자 억제제를 유도한다는 것이 입증되었다(Hinder et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 80, No.6, 2006, pages 691-702).

[0010] 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트 하이드로클로라이드의 결정질 형태인 2-부탄올 반용매화물(hemisolvate)이 미국특허 제7,034,160호에 개시되어 있다. 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트 하이드로클로라이드의 결정질 형태인 2-부탄올 반용매화물은 용매화물로서 2-부탄올을 함유하지만, 이는 고상 약제학적 조성물에 사용하기에 바람직하지 않을 뿐더러 흡습성 화합물이다.

[0011] 흡습성이란 물질이 흡수 또는 흡착을 통해 주변 환경으로부터 물 분자들을 끌어당겨 이를 저장하는 능력이며, 흡착 또는 흡착 물질은 어느 정도 물리적으로 '변화'되며, 그 과정에서 물 분자들이 물질의 분자들 사이에서 현탁(부유)됨에 따라 물질의 부피, 점착성 또는 기타 물리적 성질 변화들이 증가한다. 따라서, 흡습성 화합물은 일반적으로 고형 약제학적 조성물에 사용하기에는 매우 바람직하지 않다.

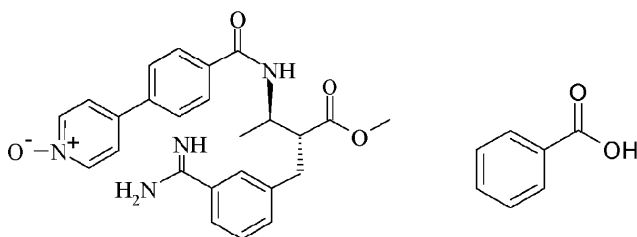
발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 주변 환경으로부터 물 분자를 덜 흡수 또는 흡착하는 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 염을 발견하는 데에 있다. 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염이 주변 환경으로부터 물 분자를 양호하게 덜 흡수 또는 흡착한다는 것이 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

[0013] 이에 따라 일 구현예에서 본 발명은 하기 화학식 I에 예시된 구조를 나타내는, 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염을 제공한다:



[0014]

[0015] 화학식 I

[0016] 다른 구현예에서 본 발명은 결정질 형태 또는 적어도 일부 결정질 형태로 존재하는 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 실온에서 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 투과법으로 측정한, 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 결정질 벤조산염의 X선 분말 회절 패턴이다(x축: 회절각 2θ [°]; y축: 상대 감도).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 일 구현예에서 본 발명은 하기 화학식 I에 예시된 구조를 나타내는, 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염에 관한 것이다.

[0019] 다른 구현예에서 본 발명은 결정질 형태 또는 적어도 일부 결정질 형태로 존재하는 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염에 관한 것이다.

[0020] 다형성(polymorphism)이란 둘 이상의 형태 또는 결정질 구조로 존재하기 위한 단일 화합물의 능력이다. 상이한 다형체들은 같은 분자식을 갖는 독특한 고형물들을 대표하지만, 각각의 다형체는 특유의 물리적 성질을 가질 수 있다. 단일 화합물은 다양한 다형적 형태를 제공할 수 있으며, 각각의 형태는 서로 다른 특유의 물리적 성질들, 이를테면 상이한 용해도 프로파일, 상이한 열역학적 안정성, 상이한 결정화 거동, 상이한 여과도, 상이한 용점 및/또는 상이한 X선 회절 피크를 가질 수 있다. 서로 다른 다형적 형태의 물리적 성질 차이는 해당 고형물 내 이웃 분자들의 서로 다른 배향 및 서로 다른 분자간 인력에서 비롯된다. 한 화합물의 다형적 형태들은 X선 회절법 및 기타 방법들, 이를테면 적외선 분광법 또는 라만 분광법을 통해 구별가능하다.

[0021] "비결정질"이란, 실온에서 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 투과법으로 측정한 X선 분말 회절 패턴 중, 회절각 차수 특정 각도 2θ 만큼 서로로부터 분리될 수 있는 2θ 각도들에서 어떠한 특징적 반사도 나타내지 않는 고형물을 뜻한다.

[0022] 다른 구현예에서, 본 발명은 실온에서 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 투과법으로 측정한 X선 분말 회절 패턴 중, 19.8, 18.8 및 17.9의 2θ 각도들(각 경우 ± 0.2 2θ 각도들)에서 특징적 반사를 나타내는, 화학식 I의 결정질 벤조산염에 관한 것이다.

[0023] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 실온에서 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 투과법으로 측정한 X선 분말 회절 패턴 중, 22.0, 19.8, 18.8, 17.9, 15.7 및 13.6의 2θ 각도들(각 경우 ± 0.2 2θ 각도들)에서 특징적 반사를 나타내는, 화학식 I의 결정질 벤조산염에 관한 것이다.

[0024] 특징적 반사들의 선택은 특정 2θ 각도에서의 반사 개수로 구하였다.

[0025] 또 다른 구현예에서, 화학식 I의 결정질 벤조산염은 또한, 실질적으로, 실온에서 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 투과법으로 획득한 도 1에 예시된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 상기 명시된 반사들은 물론, 도 1에 도시된 반사 감도는 필수 전제조건이 아니며, 이들은 다양할 수 있다.

[0026] 화학식 I의 결정질 벤조산염은 또한 그의 분말 패턴을 지수화하여 구한 결정 격자 매개변수들을 특징으로 할 수 있다. 화학식 I의 결정질 염은 $a = 33.524 \text{ \AA}$, $b = 17.928 \text{ \AA}$, $c = 9.896 \text{ \AA}$, 부피 = 5947 \AA^3 의 사방정 결정계로 결정화한다.

[0027] 아울러, 화학식 I의 결정질 벤조산염은 또한 25°C에서 측정된 동적 증기 흡착도(DVS) 수증기 흡탈착등온을 특징으로 할 수 있다. 흡착 사이클을 시작하기 전에, 화학식 I의 결정질 염 시료를 건조 질소가스로 처리한다. 실시예들에서 나타난 바와 같이, 보통의 수분흡수율이 80% 상대 습도(RH)에서 1.1%, 95% RH에서는 2.0%로, 흡탈착등온이 거의 동일하다.

[0028] 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염은 수용액 또는 수성 알코올 용액 또는 다른 적합한 용매에 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트를 용해시키고, 여기에 벤조산 또는 벤조산의 염을 첨가시킨다. 이렇게 얻은 혼합물을 교반 하에 65까지 가열하여 투명한 용액을 얻고, 이어서 밤새 냉각시켜 침전물을 얻는다. 수득된 침전물을 여과시키고, 물로 세척한 후, 감압 하에 건조시킬 수 있다.

[0029] 일반적으로, 본 발명의 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}

노}부타노에이트의 결정질 벤조산염 (화학식 I을 따르는 벤조산염)은 화학식 I의 화합물의 용액 또는 화학식 I의 화합물의 현탁액 또는 화학식 I의 화합물의 고체 화합물을 출발 물질로 하여 화학식 I의 화합물을 결정화 또는 재결정화시킴으로써 수득될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 용액 또는 화학식 I의 화합물의 현탁액은 화학식 I의 화합물의 화학 합성과정 말미에 얻을 수 있거나, 또는 미리 합성된 화학식 I의 조 화합물을 용해 또는 현탁 시킴으로써 얻을 수 있다. "화학식 I의 조 화합물"이란 표현은 모든 형태의 화학식 I의 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물의 화학 합성과정으로부터 직접 수득되는 물질, 특유의 결정질 형태 또는 비정질 물질을 포함한다.

[0030] 더 구체적으로, 본 발명의 화학식 I의 결정질 염은

[0031] (a) 예를 들면 화학식 I의 조 화합물을 적합한 용매, 이를테면 알코올(예컨대, 에탄올, 2-프로판올)에 용해 또는 현탁시켜 화학식 I의 화합물의 투명하고 선택적으로는 여과시킨 용액, 또는 화학식 I의 화합물의 현탁액을 제공하는 단계,

[0032] (b) 상기 용액 또는 현탁액을 유지, 가열, 냉각 및/또는 농축시키고/시키거나, 1종 이상의 추가 용매를, 교반시키는 것과 같이 짓거나 짓지 않으면서, 첨가하여, 원하는 특유의 결정질 형태 또는 용매화물의 결정을 형성하거나, 또는 원하는 특유의 결정질 형태 또는 용매화물의 형성을 허용하는 단계, 및

[0033] (c) 화학식 I의 특유의 결정질 염을 단리시키는 단계를 통해 수득될 수 있다.

[0034] 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 용매화물의 제조 방법은 종래 장치를 사용하여 표준 절차에 따라 수행가능하다. 예를 들어, (b) 단계에서의 용액 또는 현탁액 농축 조작은 대기 압력 또는 감압 하에 용매의 일부 또는 전체를 증류시킴으로써 시행될 수 있다. (c) 단계에서의 결정질 형태 또는 용매화물 단리 조작은 여과법 또는 진공 여과법 또는 원심분리법과 같은 임의의 종래 기법에 의해 시행될 수 있다. 단리 조작은 예컨대 고온 및/또는 감압 적용을 통한 건조 조작, 예를 들면, 적당히 감소된 압력, 대략 실온에서, 즉, 약 18℃ 내지 약 65℃의 온도, 가령 약 20℃ 또는 약 65℃의 온도에서의 건조 조작을 또한 포함할 수 있다.

[0035] 바람직한 일 구현예에 의하면, 결정화를 촉진시키기 위해 상기 용액 또는 현탁액을 (a) 단계 또는 (b) 단계에서 시딩할 수 있다. 시딩(seeding)은 이미 제조된, 소량의 화학식 I의 결정질 염을 사용하여 시행되는 것이 바람직하다.

[0036] 본 발명의 메틸(2R,3R)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염(화학식 I을 따르는 벤조산염)은 제Xa인자를 억제시키는데 유용할 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 제Xa인자의 생성을 억제시켜 조절될 수 있는 병적 상태를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0037] 본 발명에 따른 화학식 I의 벤조산염을 사용하여 치료될 수 있는 병적 상태의 예로, 가령, 급성 심근 경색(AMI), ST 비상승 심근 경색, 불안정 협심증, 혈전 색전증, 혈전 용해 치료와 관련된 급성 혈관 폐쇄, 경피적 관상 동맥 성형술(PTCA), 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 간헐성 파행, 및 재협착증이 있다.

[0038] 따라서 본원에 기술되는 화학식 I의 벤조산염은, 특히, 트롬빈 보다는 응고 다단, 제Xa인자에서 끝에서 두 번째의 효소를 억제시키는 일반적 능력때문에 혈관 응고를 억제하는데 특히 유용할 수 있다. *생체내* 시험 및 *생체외* 시험을 비롯한, 문헌에 기술된 시험들에 따르면, 본 발명의 범주 내의 화학식 I의 벤조산염은 뛰어난 약물학적 활성을 나타낼 수 있다. 여기서, 생체외 시험은 인간 및 다른 포유동물에서의 약물학적 활성과 연관성이 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 유리된 제Xa인자 및 프로트롬비나제 복합체(제Xa인자, 제Va인자, 칼슘 및 인지질)에 응집된 제Xa인자 둘 다 억제될 수 있다. 제Xa인자의 억제는 억제제와 효소 사이에 직접적인 복합체가 형성됨으로써 실현될 수 있으며, 따라서 혈장 보조인자 항트롬빈 III과는 별개이다. 효과적인 제Xa인자 억제는 본 발명에 따른 화학식 I의 벤조산염을 연속 정맥 주입, 급속 정맥 투여 또는 임의의 다른 비경구 경로에 의해 투여함으로써 달성되며, 이에 따라 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 제Xa인자 유도 형성을 막는 바람직한 효과를 얻을 수 있다.

[0039] 항응혈제 치료에 사용하는 것 외에도, 제Xa인자 억제제는 트롬빈 생성이 병리학적 역할을 할 수 있는 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 예를 들어, 트롬빈은, 세포 표면 트롬빈 수용체의 특정 난할 및 활성화를 통해 많은 다양한 세포 유형을 조절할 수 있는 능력으로 인해, 관절염, 암, 죽상동맥경화증 및 알츠하이머병과 같은 만성 퇴행성 질환의 이환율(morbidity) 및 사망률에 일조하는 것으로 제시되었다. 제Xa인자의 억제는 트롬빈 생성을 효과적으로 차단시킬 수 있으며, 이에 따라 다양한 세포 유형에 미치는 트롬빈의 모든 병리학적 영향을 무력화시킬 수 있다.

[0040] 바람직하게 상기 방법은 본 발명에 따른 화학식 I의 벤조산염의 치료적 유효량을, 바람직하게는 1종 이상의 약

제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 병용하여 투여하는 것을 포함한다. 약제학적 조성물과 담체 및/또는 부형제의 상대비는 예를 들면 해당 물질들의 용해도 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로 및 표준 약무(pharmaceutical practice)에 의해 결정될 수 있다.

[0041] 질병 예방 또는 치료에 가장 적합한 화학식 I의 벤조산염의 용량은 투여 형태, 선택된 화합물의 특정 신규 형태 및 치료받고 있는 특정 환자의 생리학적 특성에 따라 다를 수 있다. 대체적으로, 처음에는 적은 용량을 사용하다가, 필요하면, 주어진 상황 하에서 원하는 효과에 이를 때까지 양을 조금 늘릴 수 있다.

[0042] 일반적으로 말해서, 성인의 경우, 적합한 용량은 약 0.01 내지 약 100 mg/체중kg 범위, 및 이들 범위의 모든 조합에 및 하부 조합에, 그리고 그 범위 내의 특정 용량일 수 있다. 바람직한 용량은, 흡입하는 경우에는 매일 약 0.01 내지 약 10 mg/체중kg이고; 경구 투여하는 경우에는 매일 약 0.01 내지 약 100 mg/체중kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 70 mg/체중kg, 더 바람직하게는 0.5 내지 10 mg/체중kg이고; 정맥내 투여하는 경우에는 매일 약 0.01 내지 약 50 mg/체중kg, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/체중kg일 수 있다. 각각의 특정 경우에서, 용량은 치료 대상 특유의 요인들, 이를테면 연령, 체중, 일반적인 건강 상태 및 약제품 효능에 영향을 미칠 수 있는 다른 특성들에 따라 결정될 수 있다.

[0043] 원하는 치료 효과를 얻기 위해 본 발명에 따른 화학식 I의 벤조산염을 필요한 대로 자주 투여할 수 있다. 어떤 환자들은 더 많은 용량 또는 더 적은 용량에 빠르게 반응할 수 있고, 훨씬 더 약한 유지용량이 적당할 수도 있다. 다른 환자들의 경우에는, 각 특정 환자의 생리학적 요구사항에 따라, 매일 약 1회 내지 약 4회의 용량 비율로 장기 치료가 필요할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분을 매일 약 1 내지 약 4회 경구 투여할 수 있다. 말할 나위 없이, 다른 환자들에 대해서는 매일 1회 또는 2회 용량을 초과하지 않도록 처방할 필요가 있을 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 화학식 I의 벤조산염은 정제, 캡셀제(각 캡슐은 지속 유리(sustained release) 제제 또는 정시 유리(timed release) 제제가 함유함), 환제(pill), 산제(powder), 과립제, 엘릭실제(elixir), 틱크제(tincture), 현탁제, 시럽제 및 유제(emulsion)와 같은 경구 제형으로 투여될 수 있다. 투여하기에 적합한 고상 제형(약제학적 조성물)은 복용 단위 당 화학식 I의 벤조산염을 일반적으로 약 1 mg 내지 약 1000 mg 함유할 수 있다.

[0045] 정제 또는 캡셀제와 같은 고형물 형태로 경구 투여하는 경우, 화학식 I의 벤조산염을 락토오스, 전분, 수크로오스, 글루코오스, 메틸셀룰로오스, 스테아린산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 같은 비독성의 약제학적으로 허용되는 비활성 담체와 병용할 수 있다.

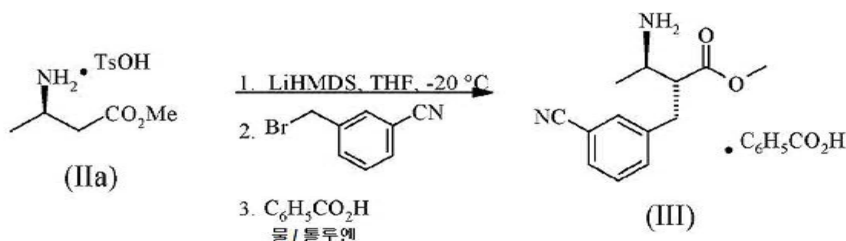
[0046] 바람직하게는, 활성 성분 외에도, 고상 제형은 본원에서 "부형제"로 언급된 다수의 추가 성분들을 함유할 수 있다. 이들 부형제로는, 그 중에서도, 희석제, 결합제, 윤활제, 활주제(glidant) 및 (정제)분해제(disintegrant)가 있다. 착색제도 혼입될 수 있다. 여기서 사용된 바와 같이, "희석제"란 정제를 압착시키기에 실용적인 크기로 만들기 위해 제제를 벌크화할 수 있는 작용제를 가리킨다. 희석제의 예로는 락토오스와 셀룰로오스가 있다. 여기서 사용된 바와 같이, "결합제"란 압착된 후의 정제가 온전한 상태로 유지되도록 보장하는데 도움을 주도록, 분말형 물질에 응집 성질을 부여하는 것은 물론, 분말의 자유 유동 성질을 향상시키는데 사용될 수 있는 작용제를 가리킨다. 전형적인 결합제의 예로는, 락토오스, 전분, 및 각종 당류가 있다. 여기서 사용된 바와 같이, "윤활제"는 압착 장치에 정제가 접촉되는 것을 막는 기능 및 압착 또는 캡셀화에 앞서 과립화 흐름을 개선시키는 기능을 비롯하여 여러가지 기능을 가진다. 대부분의 경우에서 윤활제는 소수성 물질이다. 그러나, 윤활제의 지나친 사용은 바람직하지 못하는데, 이는 제제 속 약물 물질이 덜 분해되고/되거나 더디게 용해될 수 있기 때문이다. 여기서 사용된 바와 같이, "활주제"란 과립화 재료의 유동 특성을 향상시킬 수 있는 물질을 가리킨다. 활주제의 예로는 활석과 콜로이드상 이산화규소가 있다. 여기서 사용된 바와 같이, "분해제"란 투여 후 고상 제형의 붕괴 또는 분해를 용이하게 하기 위해 제제에 첨가되는 물질들 또는 물질들의 혼합물을 가리킨다. 분해제로 역할할 수 있는 재료로는 전분, 점토, 셀룰로오스, 알린, 검(gum) 및 가교형 중합체가 있다. "초분해제(super-disintegrant)"로 일컬어지는 분해제 군은 고상 제제에 적은 양으로, 통상 복용 단위의 총 중량에 대해 1 중량% 내지 10 중량%로 사용된다. 크로스카멜로오스, 크로스포비돈 및 전분글리콜산나트륨은 각각 가교형 셀룰로오스, 가교형 중합체 및 가교형 전분의 예를 나타낸다. 전분글리콜산나트륨은 30초 이내로 7배 내지 12배로 팽창하면서, 자신이 함유되어 있는 과립제를 효과적으로 분해한다.

[0047] 당업자에게는 명백하겠지만, 일단 본 개시의 교시내용을 숙지하자면, 화학식 I의 결정질 벤조산염은 분해되었을 때 결정질 구조를 잃게 되며, 이에 따라 화학식 I의 벤조산염의 용액이 되는 것으로 이해된다. 그러나, 화학식 I의 결정질 벤조산염이 예컨대 용해 또는 현탁될 수 있는 액상 제제의 제조용으로, 본 발명의 모든 형태를 사용할 수 있다. 또한, 화학식 I의 결정질 벤조산염을 고상 제제에 혼입시킬 수 있다.

[0048] 아래의 비제한적 실시예들에는 본 발명에 따른 화학식 I의 벤조산염을 제조 및 사용하는데 있어서 본 발명가가 선호하는 방법들을 예시하였다.

[0049] 실시예

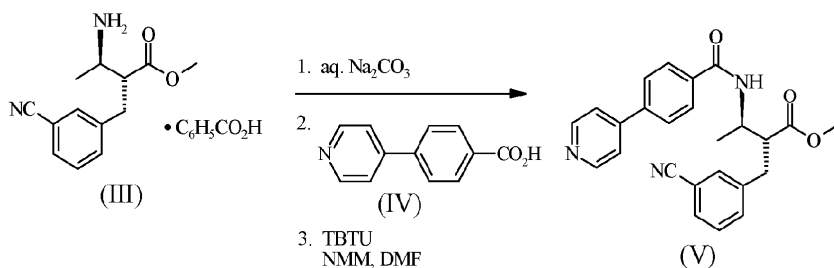
[0050] 실시예 1 - 화합물(III)의 제조



[0051]

[0052] TsOH는 화학식 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ 의 p-톨루엔설폰산이다. TsOH는 일수화물을 가리킨다. 반응기에 화합물(IIa)(100.0 g)과 무수 테트라하이드로퓨란(THF)(320 g)을 투입하였다. 생성된 현탁액을 $-20\pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 리튬 헥사메틸디실라지드(LiHMDS)(475.6 g, THF에 용해된 1.3M 용액)를 55분에 걸쳐 첨가한 다음, $-20\pm 3^\circ\text{C}$ 에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF(181 g)에 용해된 α-브로모-*m*-톨루이트릴(65.1 g)의 용액을 $-20\pm 3^\circ\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 반응기에 40분에 걸쳐 투입하고 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응기에 벤조산(126.6 g)을 고체 상태로 투입하였다. 그런 다음 물(1000 g)을 첨가하고 혼합물을 $65\pm 3^\circ\text{C}$ 재킷 온도 및 200 내지 233 mbar 진공 하에 증류시켰다. 57°C 의 일정 포트 온도 및 45°C 의 일정 헤드 온도에서 증류한 후 증류 조작을 중단하였다. 이렇게 뜨거워진 용액에 톨루엔(432 g)을 첨가하고 $10\pm 2^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키면서 교반했다. 그런 후에는, 생성된 현탁액을 여과시키고, 여과 케이크를 물(250 g)과 톨루엔(432 g)으로 세척하였다. 중량이 일정할 때까지 화합물(III)을 질소 기류 하에 약 350 mbar 진공, 45 내지 50°C 에서 24시간 동안 건조시켰다. 단리된 고형물의 중량은 76.0 g(62.0%의 수율)이었다.

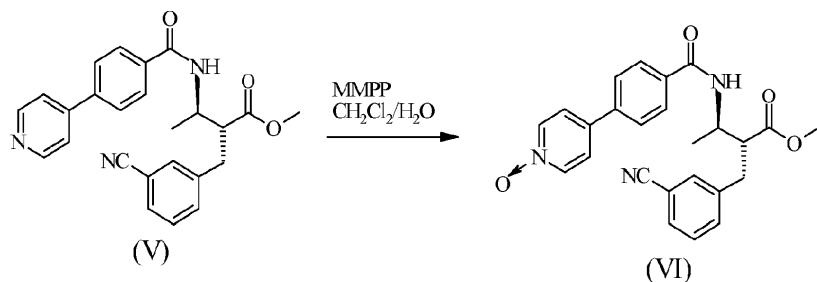
[0053] 실시예 2 - 화합물(V)의 제조



[0054]

[0055] 화합물(III)을 디클로로메탄과 수성 탄산나트륨으로 분리하였다. 유기상 (화합물(III)의 유리 염기를 함유)을 추가의 수성 탄산나트륨으로 세척하고 감압 하에 증류시킨 다음 용매를 디메틸포름아미드(DMF)로 교체하였다. 이 용액의 화합물(III) wt/wt 함량을 분석하였다. DMF 중의 (IV) 현탁액(1.0 당량 대 (III))에 2 당량의 4-메틸모르폴린과 1.1 당량의 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루로오보레이트(TBTU)를 첨가하였다. 에스테르 활성화가 종료될 때까지(약 90분) 상기 혼합물을 상온에서 교반하였다. 화합물(III)(1 당량)의 DMF 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 밤새 교반하고 나자, HPLC는 반응이 종료된 것으로 표시하였다. 75°C 의 물을 첨가하고 혼합물을 냉각시켜 생성물을 결정화시켰다. 혼합물을 5°C 까지 냉각시키고, 여과한 다음, 여과 케이크를 물로 세척하였다. 생성물을 70°C 에서 감압 건조시켰다.

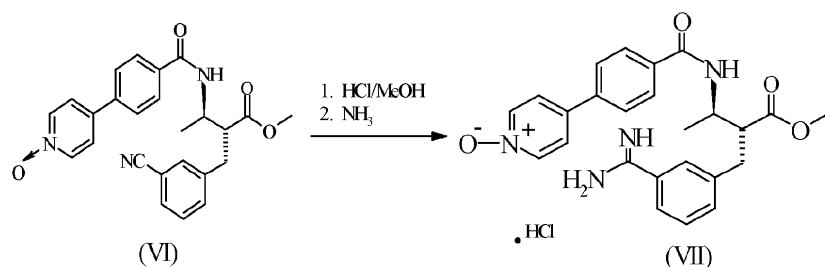
[0056] 실시예 3 - 화합물(VI)의 제조



[0057]

[0058] 교반식 반응기에서, 디클로로메탄 450 mL 중의 화합물(V) 45 g을 물 450 g 중의 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 61 g(가용 산소를 기준으로 66.4%, 1.5 당량)과, 적어도 5시간 동안, 반응이 완료될 때까지 반응시켰다. 상들을 분리하고, 유기상을 등량의 물, 5% 중탄산나트륨 수용액 및 물로 연속하여 세척하였다. 생성된 용액을 약 40 중량% 용액으로 농축시키고, 180 g의 메틸 이소부틸 케톤(MIBK)으로 희석시켰다. 추가로 증류시켜 잔여 디클로로메탄을 제거한 다음, 적당한 결정으로 시딩(seeding)하고 냉각시켜 결정 고형물 형태의 생성물을 수득하였다. 이들 결정을 여과하고, 30 g의 MIBK로 세정한 다음, 감압 하에 50℃에서 건조시켜 41.8 g의 화합물(VI)(89.3%의 수율)을 수득하였다.

[0059] 실시예 4 - 화합물(VII)의 제조



[0060]

[0061] 200 mL 재킷식 반응 플라스크에 화합물(VI)(50.0 g, 116 mmol)과 메탄올(50 mL)을 투입하였다. 이 혼합물을 -5℃까지 냉각시키고, 부분 진공(약 100 torr) 상태로 만든 후 밀봉하였다. 반응 온도를 0℃ 미만으로 유지하면서 무수 HCl(52.2 g, 1.43 mol)을 첨가하였다. 밀폐된 조건 하에 반응액을 0±1℃에서 교반했다. 16시간이 지나자 반응이 완료되었다(HPLC에서 2 A% 미만의 (VI)). 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 중간 생성물 용액에 무수 메탄올(100 mL)을 첨가하였다. 온도를 0℃로 유지하면서 용액을 NH₃(27.7 g, 1.62 mol)으로 처리하였다. 혼합물이 중은 내지 실온으로 가온되기 전에 초순수에 용해된 분액의 pH를 확인하였다(8 내지 10의 pH는 암모니아가 충분히 투입되었음을 가리킴). 반응액을 20℃에서 밤새 교반하였으며 이 시점에서 반응이 완료되었다.

[0062] 실시예 5 - 용매 첨가에 의한 화합물(VIII)의 제조



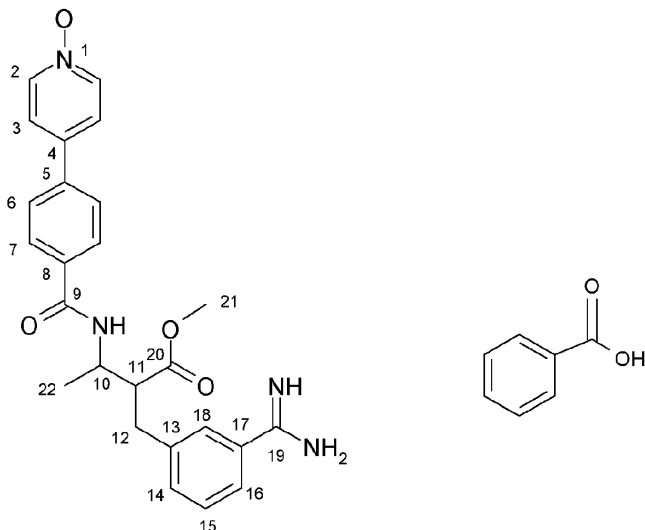
[0063]

[0064] 실시예 4로부터의 염화암모늄 슬러리에, 2-부탄올(840 mL)을 첨가하고, 이렇게 형성된 혼합물을 70℃까지 승온시키면서 1시간 동안 교반하였다. 고온 여과법(hot filtration)에 의해 염화암모늄을 제거하고, 덩어리(cake)는 160 mL의 2-부탄올에 용해된 20 mL의 메탄올 용액으로 세정하였다. 여과물을 수거한 후, 여기에 0.5 g의 시드 결정들을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 대기 온도에서 교반하였다. 슬러리를 -15℃까지 냉각시키고 2시간 동안 유지함으로써 완전히 결정화되도록 보장하였다. 고형물을 여과시키고, 반응기 및 덩어리를 165 mL의 2-부탄올로 세정하였다. 고형물을 감압 하, 45℃ 내지 50℃에서 질소 흐름 하에 건조시켜, 44.3 g(73.2%)의 화합물(VIII)을 미백색의 결정 고형물을 얻었다.

[0065] 실시예 6 - 벤조산염의 제조

[0066] 실시예 5에서 제조된 화합물(모노수화염화물 - 반(hemi)-2-부탄올-용매화물) 4 g을 80 ml의 뜨거운 물에 용해시키고, 여기에 1.11 의 고형 벤조산나트륨을 첨가하여, 재료를 준비하였다. 교반 하에, 혼합물을 밤새 냉각시켰다. 이렇게 얻은 침전물을 여과시키고, 물로 세정한 후, 감압 하, 40℃에서 6시간 동안 건조시켰다. 전체 수율은 79.4%였다.

[0067] 상기 수득된 염이 하기 반응식에서 예시된 구조를 나타내는 1:1 비율의 벤조산 및 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트임이 NMR 데이터에 의해 확인되었다:



[0068]

검정(calibration)	¹ H	¹³ C
	DMSO = 2.50 ppm	DMSO = 39.476 ppm

[0069]

[0070] DMSO는 디메틸 설펍사이드를 뜻한다.

[0071] NMR 화학적 이동의 전체 지정도에 대해서는 표 1을 참조한다.

[0072] 표 1: 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염의 NMR 화학적 이동, c = 300°K 600 μl의 DMSO 중 4.5 mg.

위치	δ (^{13}C) [ppm]	m (^{13}C)	δ (^1H) [ppm]	$^1\text{J}_{\text{CH}}$ 상관관계
1		N		
2	138.95		8.291	8.29, 7.86
3	123.86		7.855	7.86, 8.29
4	134.34	C		8.29, 7.91
5	138.11	C		7.86, 7.94
6	126.00	CH	7.906	7.91
7	128.11	CH	7.942	7.94
8	134.86	C		7.91
9	165.10	C		8.45 7.94
		NH		
10	46.42	CH	4.457	3.11 2.98 1.28
11	51.95	CH	3.117	2.98 1.28
			3.014	
12	33.35	CH ₂	2.977	7.66 3.11
13	140.45	C		7.50 2.98
14	133.37	CH	7.503	7.66 7.64 2.98
15	128.91	CH	7.508	
16	125.55	CH	7.650	7.49 7.66
17	129.37	C		7.50
18	127.88	CH	7.666	2.98
19	166.10	C		7.66 7.64
20	172.90	C		3.52 3.11 2.98
21	51.43	CH ₃	3.528	
22	17.56	CH ₃	1.288	4.44 3.11
Benz-1	171.29	C		7.91
Benz-2	138.55	C		7.34
Benz-3	128.88	CH	7.912	7.91, 7.38
Benz-4	127.33	CH	7.338	7.34
Benz-5	129.46	CH	7.378	7.91

[0073]

[0074]

대안으로는, 100 mL의 물에 용해시킨, 실시예 4에서 제조된 화합물 5.0 g의 용액에, 2.2 g의 벤조산나트륨을 첨가하였다. 이렇게 형성된 혼합물이 균질 상태로 될 때까지 스타트 배쓰 상에서 가열하였다. 목탄(대략 2 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 20 mL의 물로 세정하면서 celite[®]를 통해 여과시켰다. 바로 결정화가 시작되었다. 2시간 동안 냉각시킨 후, 고형물들을 모아서, 물로 세정하였다. 고형물을 3일 동안 50℃ 진공 오븐에서 건조시킨 다음, 3.9 g(67%)을 수거하였다. 수거된 염이 1:1 비율의 벤조산 및 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트염이 ^1H NMR에 의해 확인되었다.

[0075]

실시예 7 - 시차주사열량분석(DSC)

[0076]

Mettler DSC822e(모듈 DSC822e/700/109/414935/0025)를 사용하여 DSC 측정을 수행하였다. 밀봉식 뚜껑과 핀홀이 마련된 40 μL 알루미늄-도가니를 사용하였다. 모든 측정은 질소 가스 유량 50 mL/분 및 가열속도 10 $^{\circ}$ /분 조건 하에 수행하였다. 측정 데이터는 소프트웨어 STAR^e V8.10을 통해 평가하였다. 사용되는 결정질 형태는 실시예 6에서와 같이 제조하였으며, 25℃에서 300℃까지 가열하는 동안 216.01℃에서 온셋 피크를, 그리고 221.15℃에서 피크를 나타내었다.

[0077]

실시예 8 - 결정질 형태의 제조

[0078]

실시예 6에서 제조된 바와 같은 화학식 I의 벤조산염 0.190 g을 2 mL의 에탄올에 용해시킨 용액을 65℃에서 0℃까지 급속냉각시켜 결정질 형태를 마련하였다. 침전이 전혀 이루어지지 않았으므로, 시료를 밤새 0℃에 두었다. 이에 생성된 침전물을 진공여과법으로 분리시킨 후, 감압 하에 25℃에서 건조시켰다.

[0079]

대안으로는, 실시예 6에서 제조된 바와 같은 화학식 I의 벤조산염 0.200 g을 5.0 mL의 에탄올에 용해시킨 교반액을 65℃에서 10℃까지 18시간 내로 제어 냉각시켜 결정질 형태를 마련하였다. 이에 생성된 침전물을 진공여과법으로 분리시켰다.

[0080]

대안으로는, 실시예 6에서 제조된 바와 같은 화학식 I의 벤조산염 0.201 g을 15 mL의 2-프로판올 및 1.0 mL의

물에 용해시킨 교반액을 65℃에서 10℃까지 18시간 내로 제어 냉각시켜 결정질 형태를 마련하였다. 침전이 전혀 이루어지지 않았으므로, 65℃에서 용매를 증발시켰다.

[0081] 대안으로는, 실시예 6에서 제조된 바와 같은 화학식 I의 벤조산염 0.217 g을 약 65℃에서 5.0 mL의 에탄올에 용해시킴으로써 결정질 형태를 마련하였다. 그런 후에는 같은 온도에 밤새 두어 용매가 교반액으로부터 증발되도록 하였다. 고형 잔여물을 감압 하에 실온에서 건조시켰다.

[0082] 대안으로는, 실시예 6에서 제조된 바와 같은 화학식 I의 벤조산염 0.197 g을 약 65℃에서 10 mL의 2-프로판올 및 1.0 mL의 물에 용해시킴으로써 결정질 형태를 마련하였다. 그런 후에는 같은 온도에 밤새 두어 용매가 교반액으로부터 증발되도록 하였다. 고형 잔여물을 감압 하에 실온에서 건조시켰다.

[0083] 실시예 9 - 동적 증기 흡착도(DVS)

[0084] Surface Measurement Systems사의 DVS-1000에 수분 흡탈착등온을 기록하였다. 두 사이클을 25℃에서 시행하였다. 이때 시료를 우선 건조 질소 가스로 처리하고, 이어서 상대 습도를 단계적으로 0에서 95%까지 증가시킨 후, 다시 0%까지 감소시켰다. 시료의 중량을 측정하였다. 통상, 두 사이클에 대한 전체 측정 시간은 약 20 내지 30 시간으로 하였다.

[0085] 실시예 8에서 제조된 바와 같은 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염에 대해 24.9℃에서의 DVS 등온 데이터를 측정하였다.

[0086] 삭제

[0087] 삭제

[0088] 삭제

[0089] DVS는 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염이 80% RH에서 1.1%, 95% RH에서는 2.0%의 보통 수분흡수율을 갖는다는 것을 나타내었다. "RH"는 상대 습도를 뜻한다. 공기-물 혼합물의 상대 습도는 소정의 온도에서 물의 포화 수증기압에 대한 상기 혼합물 내 수증기 분압의 비로 정의된다.

[0090] 실시예 5에서 제조된 바와 같은 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트 모노수화염화물 - 반(hemi)-2-부탄올-용매화물에 대해 측정된 데이터를 아래의 표 3에 나타내었다.

[0091] 표 3: 25.5℃에서의 DVS 등온

	목표 RH (%)	질량 변화(%)		이력
		흡착	탈착	
제1 사이클	0.0	0.00	0.35	
	10.0	0.79	3.33	2.54
	20.0	1.28	5.29	4.01
	40.0	2.22	7.14	4.91
	60.0	3.69	9.78	6.09
	80.0	17.79	16.92	-0.87
	90.0	26.66	26.07	-0.59
	95.0	34.13	34.13	
제2 사이클	0.0	0.35	0.34	
	10.0	0.69	3.17	2.48
	20.0	1.32	4.97	3.65
	40.0	2.67	6.78	4.11
	60.0	4.57	9.41	4.84
	80.0	13.43	16.37	2.94
	90.0	23.91	25.32	1.41
	95.0	32.86	32.86	

[0092]

[0093] DVS는 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트 모노수화염화물 - 반(hemi)-2-부탄올-용매화물이 60% RH에서 3.69%, 80% RH에서는 17.79%, 90% RH에서는 26.66%, 95% RH에서는 34.13%의 강한 수분흡수율을 갖는다는 것을 나타내었다.

[0094]

실시예 10 - 시차주사열량분석(DSC)

[0095]

Mettler DSC822e(모듈 DSC822e/700/109/414935/0025)를 사용하여 DSC 측정을 수행하였다. 밀봉식 뚜껑과 핀홀이 마련된 40 μ L 알루미늄-도가니를 사용하였다. 모든 측정은 질소 가스 유량 50 mL/분 및 가열속도 10°/분 조건 하에 수행하였다. 측정 데이터는 소프트웨어 STARe V8.10을 통해 평가하였다. 사용되는 결정질 형태는 실시예 8에서와 같이 제조하였으며, 25℃에서 300℃까지 가열하는 동안 225.57℃에서 온셋 피크를, 그리고 229.02℃에서 피크를 나타내었다.

[0096]

실시예 11 - X선 분말 회절(XRPD)

[0097]

CuK $_{\alpha 1}$ 방사선(파장 = 1.54060 옴스트롱) 및 직선 위치 감응 검출기를 사용하는 Stoe Stadi-P 투과 회절계로 X선 분말 회절을 수행하였다. 달리 명시되지 않는 한, X선 분말 회절을 실온에서 수행하였다. 시료들을 플랫 제제(flat preparation) 상태에서 조사했다. 측정 데이터를 소프트웨어 WinXPow V2.12로 평가한 후 이에 따른 선도(plot)를 작성하였다.

[0098]

실시예 8에서 제조된 바와 같은 메틸(2*R*,3*R*)-2-{3-[아미노(이미노)메틸]벤질}-3-{[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노}부타노에이트의 벤조산염에서 관찰된 X선 회절 패턴을 도 1에 나타내었다. 도 1에 도시된 X선 분말 회절 패턴은 배경이 제외된 패턴이다.

[0099] 각도로 표시된 2θ (2세타)각은 도 1에 따른 값들을 가지며, 괄호 안에는 상대 감도를 표시하였다.

5.26 (20), 5.61 (15), 7.20 (17), 9.31 (18), 10.23 (16), 10.40 (15),
 10.53 (15), 11.51 (14), 11.62 (16), 12.91 (16), 13.58 (23), 14.33 (14),
 15.05 (11), 15.74 (26), 16.51 (9), 17.01 (11), 17.53 (12), 17.93 (30),
 18.12 (14), 18.79 (47), 19.80 (100), 20.52 (15), 20.65 (15), 21.20 (13),
 21.36 (15), 21.99 (21), 22.32 (11), 22.86 (16), 23.16 (9), 23.51 (13),
 23.95 (14), 24.44 (11), 24.96 (13), 25.39 (7), 25.87 (10), 25.97 (10),
 26.34 (7), 26.58 (6), 26.94 (12), 27.36 (9), 27.57 (8), 28.67 (6),
 28.88 (7), 29.94 (6), 30.91 (13), 31.39 (6), 31.88 (5), 32.25 (4),
 32.72 (4), 33.77 (5),

[0100]

도면

도면1

