



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0135847
(43) 공개일자 2014년11월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/192 (2006.01) C07C 59/70 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7030409(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년12월04일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2009-7011427
원출원일자(국제) 2007년12월04일
심사청구일자 2012년12월03일
(85) 번역문제출일자 2014년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/010785
(87) 국제공개번호 WO 2008/068041
국제공개일자 2008년06월12일
(30) 우선권주장
60/872,830 2006년12월04일 미국(US)

(71) 출원인
바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하
독일, 40789 몬헤임 엠 레인, 알프레드-노엘-스트라쎈 10
(72) 발명자
하크, 티로
독일 10405 베를린 그라이프스발더 스트라쎈 8
그로스바흐, 단야
독일 42329 부페르탈 클루크스트라쎈 1
(74) 대리인
양영준, 김영
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 1 항

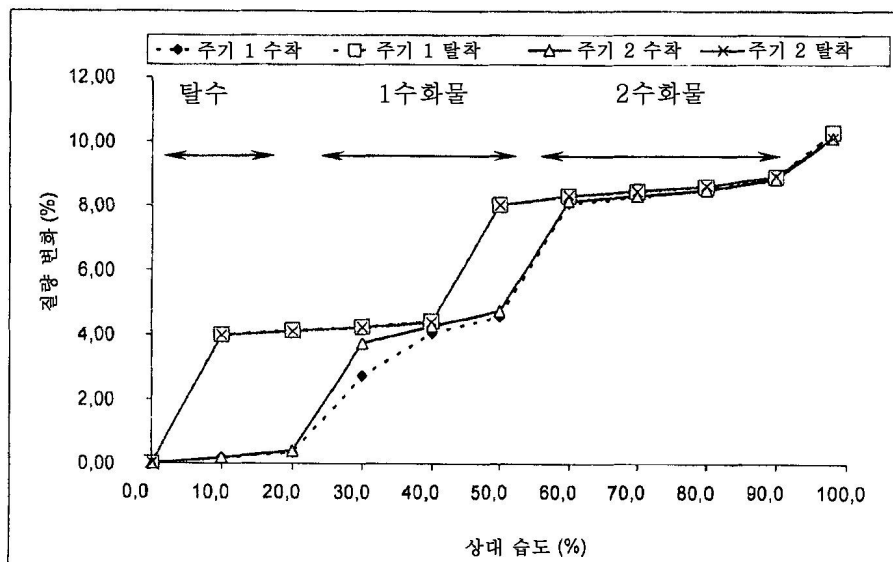
(54) 발명의 명칭 리폭신 A₄ 유사체의 결정질 칼륨염

(57) 요약

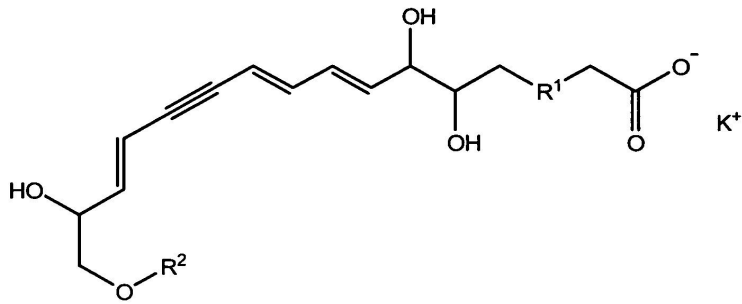
본 발명은 하기 화학식 (I) 리폭신 A₄ 유사체의 결정질 칼륨염, 상기 결정질 칼륨염의 제조 방법, 염증을 특징으로 하는 질병-상태를 치료하기 위한 그의 사용 방법, 및 상기 결정질 칼륨염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



<화학식 I>



(72) 발명자

빈터, 가브리엘

독일 16567 쾰른 스틸라이헨스트라쎄 15

산더, 미하엘

독일 50226 프레헨 (괴니히스도르프) 프란츠-렌더스-스트라쎄 31

베크만, 볼프강

독일 13465 베를린 포르스트베크 32

마르텔, 클라우스

독일 13465 베를린 구르네만츠파트 60

던터, 크리스티안

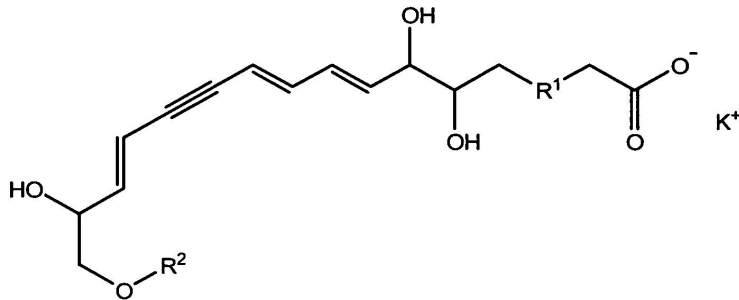
독일 13389 베를린 트렐레보르거 스트라쎄 11

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 결정질 칼륨염의, 염증을 특징으로 하는 질병-상태를 가지는 포유동물 치료용 약제의 제조를 위한 용도.:

<화학식 I>



(여기서,

R^1 은 $-O-$, $-S(O)_t-$ (여기서 t 는 0, 1 또는 2임), 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이며;

R^2 는 아릴 (임의로, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 할로알콕시에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨) 또는 아랄킬 (임의로, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 할로알콕시에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨)이고;

화학식 (I)의 화합물은 단일 입체이성질체 또는 임의의 입체이성질체 혼합물임).

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 리폭신(lipoxin) A_4 유사체의 결정질 칼륨염, 염증을 특징으로 하는 질병-상태의 치료에서의 그의 용도, 및 상기 유사체의 결정질 칼륨염을 함유하는 약제학적 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 리폭신은 류코트리엔, 프로스타글란딘, 및 트롬복세인과 함께 에이코사노이드(eicosanoid)로 통칭되는, 생물학적으로 활성인 산소화 지방산의 일 군을 구성한다. 에이코사노이드들은 모두 아라키돈산 효소 연쇄반응을 통하여 막 인지질로부터 새롭게 합성된다. 1984년의 그들의 최초 발견 이후, 구조적으로 독특한 류의 에이코사노이드인 리폭신이 치료적 잠재력을 가질 수 있을 것을 암시하는 강력한 항-염증 특성을 보유하고 있다는 것이 명백해졌다 (문헌 [Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137]; [O'Meara, Y.M. *et al.*, *Kidney Int. (Suppl.)* (1997), Vol. 58, pp. S56-S61]; [Brady, H.R. *et al.*, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* (1996), Vol. 5, pp. 20-27]; 및 [Serhan, C.N., *Biochem. Biophys. Acta.* (1994), Vol. 1212, pp. 1-25]). 특히 중요한 것은 류코트리엔은 물론 혈소판 활성화 인자, fMLP (포르밀-Met-Leu-Phe) 펩티드, 면역 복합체, 및 TNF α 와 같은 기타 염증 요인들의 전구-염증(pro-inflammatory) 기능을 길항하는 리폭신의 능력이다. 따라서, 리폭신은 다형호중구(polymorphoneutrophil) (PMN)의 화학주성, 동형 응집, 유착, 내피 및 상피 세포를 횡단하는 이동, 변연화(margination)/누출(diapedesis) 및 조직 침윤을 억제하는 강력한 항-호중구제이다 (문헌 [Lee, T.H., *et al.*, *Clin. Sci.* (1989), Vol. 77, pp. 195-203]; [Fiore, S., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, pp. 16678-16686]; [Papyianni, A., *et al.*, *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272]; [Hedqvist, P., *et al.*, *Acta. Physiol. Scand.* (1989), Vol. 137, pp. 157-572]; [Papyianni, A., *et al.*, *Kidney Intl.* (1995), Vol. 47, pp. 1295-1302]). 또한, 리폭신은 내피의 P-셀렉틴 발현 및 PMN에 대한 유착성 (문헌 [Papyianni, A., *et al.*, *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272]),

기관지 및 혈관의 평활근 수축, 혈관사이 세포의 수축 및 유착성 (문헌 [Dahlen, S.E., *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), Vol. 229, pp. 107-130]; [Christie, P.E., *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), Vol. 145, pp. 1281-1284]; [Badr, K.F., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989), Vol. 86, pp. 3438-3442]; 및 [Brady, H.R., *et al.*, *Am. J. Physiol.* (1990), Vol. 259, pp. F809-F815]) 및 호산구의 화학주성 및 탈과립 (문헌 [Soyombo, O., *et al.*, *Allergy* (1994), Vol. 49, pp. 230-234])을 하향-조절할 수 있다.

[0003] 이와 같이 독특한 리폭신, 특히 리폭신 A₄의 항-염증 특징은 염증성 또는 자가면역 장애, 및 폐도 및 기도 염증의 치료를 위한 치료제로서의 그의 잠재력을 활용하는 것에 대한 관심을 촉진시켰다. 현저한 염증성 침윤물 (infiltrate)을 나타내는 장애 및 염증은 특히 중요한데, 여기에는 염증성 장 질환 예컨대 크론병, 피부 질환 예컨대 건선, 류마티스 관절염, 및 호흡기 장애 예컨대 천식이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0004] 다른 내인성 에이코사노이드와 마찬가지로, 자연-발생 리폭신은 신속하게 대사되어 불활성화되는 불안정한 생성물이다 (문헌 [Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137]). 이것이 리폭신 분야 연구의 발전을 특히 리폭신 항-염증 특성의 생체 내 약학적 평가와 관련하여 제한해 왔다. 리폭신 A₄의 활성 부위를 가지면서도 더 긴 조직 반감기를 가지는 화합물에 대하여 몇 건의 U.S. 특허가 허여된 바 있다. 예를 들면, U.S. 특허 제5,441,951호 및 5,648,512호를 참조하라. 이들 화합물은 리폭신 A₄ 수용체 결합 활성 및 자연 리폭신의 강력한 생체 외 및 생체 내 항-염증 특성을 보유하고 있다 (문헌 [Takano, T., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1998), Vol. 101, pp. 819-826]; [Scalia, R., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), Vol. 94, pp. 9967-9972]; [Takano, T., *et al.*, *J. Exp. Med.* (1997), Vol. 185, pp. 1693-1704]; [Maddox, J.F., *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1997), Vol. 272, pp. 6972-6978]; [Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, pp. 14609-14615]).

[0005] 본 발명에 중요한 리폭신 A₄ 유사체가 U.S. 특허 제6,831,186호 및 U.S. 특허 출원 공개 제2004/0162433호에 개시되어 있다.

[0006] 업계에서는 고체 약제학적 물질이 비정질인 것보다는 결정질인 것이 특히 유리한 것으로 인식되어 있다. 통상적으로 용액으로부터의 결정화에 의한 결정질 고체의 형성시에 결정질 생성물의 정제도 이루어진다. 결정질 고체 상태의 형태는 매우 쉽게 특성화될 수 있으며, 보통 비정질 상에 비해 더 높은 안정성을 나타낸다. 약물 물질 또는 약물 생성물의 성분으로서 결정질 고체를 사용함으로써, 약물 물질 또는 약물 생성물의 특성의 변화를 포함한 잠재적인 비정질 상의 재결정화가 방지된다. 따라서, U.S. 특허 제6,831,186호 및 U.S. 특허 출원 공개 제2004/0162433호에 개시되어 있는 리폭신 A₄ 유사체의 안정한 결정질 고체 상태 형태에 대한 필요성이 존재한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) U.S. 특허 제5,441,951호
(특허문헌 0002) U.S. 특허 제5,648,512호
(특허문헌 0003) U.S. 특허 제6,831,186호
(특허문헌 0004) U.S. 특허 출원 공개 제2004/0162433호

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) 문헌 [Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137]
(비특허문헌 0002) 문헌 [O'Meara, Y.M. *et al.*, *Kidney Int. (Suppl.)* (1997), Vol. 58, pp. S56-S61]
(비특허문헌 0003) 문헌 [Brady, H.R. *et al.*, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* (1996), Vol. 5, pp. 20-27]
(비특허문헌 0004) 문헌 [Serhan, C.N., *Biochem. Biophys. Acta.* (1994), Vol. 1212, pp. 1-25]

- (비특허문헌 0005) 문헌 [Lee, T.H., et al., Clin. Sci. (1989), Vol. 77, pp. 195-203]
- (비특허문헌 0006) 문헌 [Fiore, S., et al., Biochemistry (1995), Vol. 34, pp. 16678-16686]
- (비특허문헌 0007) 문헌 [Papyianni, A., et al., J. Immunol. (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272]
- (비특허문헌 0008) 문헌 [Hedqvist, P., et al., Acta. Physiol. Scand. (1989), Vol. 137, pp. 157-572]
- (비특허문헌 0009) 문헌 [Papyianni, A., et al., Kidney Intl. (1995), Vol. 47, pp. 1295-1302]
- (비특허문헌 0010) 문헌 [Papyianni, A., et al., J. Immunol. (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272]
- (비특허문헌 0011) 문헌 [Dahlen, S.E., et al., Adv. Exp. Med. Biol. (1988), Vol. 229, pp. 107-130]
- (비특허문헌 0012) 문헌 [Christie, P.E., et al., Am. Rev. Respir. Dis. (1992), Vol. 145, pp. 1281-1284]
- (비특허문헌 0013) 문헌 [Badr, K.F., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (1989), Vol. 86, pp. 3438-3442]
- (비특허문헌 0014) 문헌 [Brady, H.R., et al., Am. J. Physiol. (1990), Vol. 259, pp. F809-F815]
- (비특허문헌 0015) 문헌 [Soyombo, O., et al., Allergy (1994), Vol. 49, pp. 230-234]
- (비특허문헌 0016) 문헌 [Serhan, C.N., Prostaglandins (1997), Vol. 53, pp. 107-137]
- (비특허문헌 0017) 문헌 [Takano, T., et al., J. Clin. Invest. (1998), Vol. 101, pp. 819-826]
- (비특허문헌 0018) 문헌 [Scalia, R., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (1997), Vol. 94, pp. 9967-9972]
- (비특허문헌 0019) 문헌 [Takano, T., et al., J. Exp. Med. (1997), Vol. 185, pp. 1693-1704]
- (비특허문헌 0020) 문헌 [Maddox, J.F., et al., J. Biol. Chem. (1997), Vol. 272, pp. 6972-6978]
- (비특허문헌 0021) 문헌 [Serhan, C.N., et al., Biochemistry (1995), Vol. 34, pp. 14609-14615]

발명의 내용

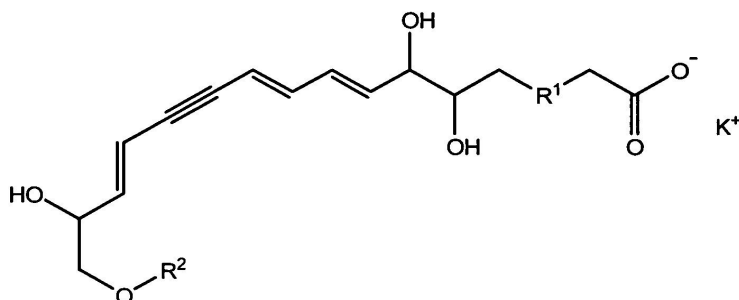
해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 강력하고 선택적이며 대사적으로 및 화학적으로 안정한 리폭신 A₄ 유사체의 결정질 칼륨염, 및 포유동물, 특히 인간에서 염증성 또는 자가면역 장애, 및 폐도 또는 기도 염증과 같이 염증을 특징으로 하는 질병-상태를 치료함에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 따라서, 일 양태에서 본 발명은 하기 화학식 (I)의 리폭신 A₄ 유사체 결정질 칼륨염에 관한 것이며:

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] 여기서,

[0014] R^1 은 $-O-$, $-S(O)_t-$ (여기서 t 는 0, 1 또는 2임), 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이고;

- [0015] R^2 는 아릴 (임의로, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 할로알콕시에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨) 또는 아랄킬 (임의로, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 할로알콕시에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨)이며;
- [0016] 상기 화학식 (I)의 화합물은 단일 입체이성질체 또는 임의의 입체이성질체 혼합물이다.
- [0017] 본 발명은 화학식 (I) 칼륨염의 모든 결정질 형태를 포함한다.
- [0018] 본 발명의 염은 스트레스 시험 조건하에서 뛰어난 안정성을 나타낸다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I) 결정질 칼륨염의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 i) 적합한 용매 중의 칼륨 염기를 적합한 용매 중의 화학식 (I) 칼륨염에 상응하는 유리 산과 함께 혼합하는 것; ii) 임의로, 생성되는 현탁액을 냉각시키는 것; iii) 생성되는 현탁액으로부터 생성 결정을 단리하는 것; iv) 임의로, 적합한 용매를 사용하여 단리된 결정을 세척하는 것; 및 v) 단리된 결정을 건조하여 결정질 칼륨염을 산출하는 것을 포함한다.
- [0020] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 적합한 산과 염기의 용액 제조, 즉 적절한 양의 물을 첨가하여 높은 결정화도를 가지는 결정의 형성을 유도하는 것을 포함한다.
- [0021] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 원하는 수화물 상태로의 염의 제어 건조를 포함하며, 상기 상태는 2수화물, 1수화물 또는 탈수 상태 중 어느 것이다.
- [0022] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 (I) 칼륨염의 결정질 무수물 형태의 제조에 관한 것으로서, 상기 방법은 적합한 용매 중에서의 칼륨염 (I) 수화물 또는 수화물 혼합물의 침지(digestion)를 포함한다.
- [0023] 추가 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 상기한 바와 같은 화학식 (I) 결정질 칼륨염, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 예컨대 염증성 또는 자가면역 장애, 또는 폐도 또는 기도 염증과 같이 염증을 특징으로 하는 질병-상태를 가지는 포유동물 치료용 약제의 제조를 위한, 상기한 바와 같은 화학식 (I) 결정질 칼륨염의 용도에 관한 것이다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물, 특히 인간에서의 염증을 특징으로 하는 질병-상태의 치료 방법에 관한 것으로서, 여기서 상기 방법은 치료적 유효량의 상기한 바와 같은 화학식 (I) 결정질 칼륨염을, 그를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 상기 질병-상태는 예를 들면 염증성 또는 자가면역 장애, 또는 폐도 또는 기도 염증일 수 있다.

발명의 효과

- [0026] 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 천연 리폭신 A_4 의 그것과 유사한 생물학적 활성을 가지나, 화학적 및 대사적 분해에 대해 향상된 내성을 가진다. 따라서, 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 포유동물, 특히 인간에서 염증성 또는 자가면역 장애를 치료하는 데에 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 수작 등온선을 나타낸다.
- 도 2는 화합물 A 결정질 칼륨염의 1수화물과 2수화물의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 3은 화합물 A 결정질 칼륨염의 탈수 형태 I과 탈수 형태 II의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] A. 정의
- [0029] U.S. 특허, U.S. 공개 특허 출원 및 저널 논문을 포함하여 본원에서 인용되는 모든 참조문헌들은 전체적으로 본원에 참조로써 개재된다.
- [0030] 본원에서 사용될 때, 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문맥에서 명백하게 다르게 기술되지 않는 한 복수의 대상들을 포함한다. 예를 들어, "화합물(a compound)"은 1종 이상의 그와 같은 화합물들을 지칭하는 반면, "효소

(the enzyme)"는 특정 효소는 물론 업계 숙련자에게 알려져 있는 바와 같은 다른 족 구성원 및 그의 등가물들을 포함한다.

- [0031] 본원의 모든 백분율은 다르게 표시되지 않는 한 부피 기준이다.
- [0032] 또한, 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용될 때, 다르게 특정되지 않는 한, 하기의 용어들은 하기와 같이 표시되는 의미를 가진다:
- [0033] "알킬"은 탄소와 수소 원자만으로 구성되며, 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 8 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는, 선형 또는 분지형의 탄화수소 사슬 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸 (이소프로필), *n*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (*t*-부틸) 등을 지칭한다.
- [0034] "알킬렌 사슬"은 탄소와 수소만으로 구성되며, 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 8 탄소 원자를 가지는, 선형 또는 분지형의 2가 탄화수소 사슬, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-부틸렌 등을 지칭한다.
- [0035] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a 는 상기 규정된 바와 같은 알킬 라디칼이다.
- [0036] "아릴"은 페닐 또는 나프틸 라디칼을 지칭한다. 다르게 언급되지 않는 한, 아릴 라디칼은 임의로 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 또는 할로알콕시로 구성되는 군에서 선택되는 1종 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 명세서에서 다르게 특정하여 언급되지 않는 한, 상기 치환은 아릴 라디칼의 모든 탄소에서 발생할 수 있는 것으로 양해된다.
- [0037] 아랄킬은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼로서, 여기서 R_a 는 상기 규정된 바와 같은 알킬 라디칼이며, R_b 는 상기 규정된 바와 같은 아릴 라디칼인, 예컨대 벤질 등을 지칭한다. 상기 아릴 라디칼은 임의로 상기한 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0038] "할로"는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로를 지칭한다.
- [0039] "할로알킬"은 상기 규정된 바와 같은 1종 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 상기 규정된 바와 같은 알킬 라디칼, 예컨대 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 (1,3-디플루오로이소프로필), 3-브로모-2-플루오로프로필, 1-브로모메틸-2-브로모에틸 (1,3-디브로모이소프로필) 등을 지칭한다.
- [0040] "할로알콕시"는 화학식 $-OR_c$ 의 라디칼로서, 여기서 R_c 는 상기 규정된 바와 같은 할로알킬 라디칼인, 예컨대 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 1-플루오로메틸-2-플루오로에톡시, 3-브로모-2-플루오로프로폭시, 1-브로모메틸-2-브로모에톡시, 등을 지칭한다.
- [0041] 본원에서 사용될 때의 "시중에서 구입가능한"화합물들은 비제한적으로 아크로스 오르가닉스(Acros Organics) 사 (펜실베이니아 피츠버그 소재), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical) 사 (위스콘신 밀워키 소재, 시그마 케미칼(Sigma Chemical) 사 및 플루카(Fluka) 사 포함), 아핀 케미칼즈(Apin Chemicals) Ltd. 사 (U.K. 밀튼 파크 소재), 아보카도 리서치(Avocado Research) 사 (U.K. 랭카셔 소재), BDH Inc. 사 (캐나다 토론토 소재), 바이오넷(Bionet) 사 (U.K. 콘월 소재), 챔서비스(Chemservice) Inc. 사 (펜실베이니아 웨스트 체스터 소재), 크레센트 케미칼(Crescent Chemical) Co. 사 (뉴욕 하우포지 소재), 이스트만 오르가닉 케미칼즈(Eastman Organic Chemicals) 사, 이스트만 코닥 컴패니(Eastman Kodak Company) 사 (뉴욕 로체스터 소재), 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific) Co. 사 (펜실베이니아 피츠버그 소재), 피스콘 케미칼즈(Fisons Chemicals) 사 (U.K. 레이세스터셔 소재), 프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific) 사 (유타 로건 소재), ICN 바이오메디칼즈(Biomedicals), Inc. 사 (캘리포니아 코스타 메사 소재), 키 오르가닉스(Key Organics) 사 (U.K. 콘월 소재), 랭카스터 신테시스(Lancaster Synthesis) 사 (뉴햄프셔 윈드햄 소재), 메이브릿지 케미칼(Maybridge Chemical) Co. Ltd. 사 (U.K. 콘월 소재), 패리쉬 케미칼(Parish Chemical) Co. 사 (유타 오렐 소재), P팔츠 & 바우어(Pfaltz & Bauer), Inc. 사 (CN 워터베리 소재), 폴리오르가닉스(Polyorganix) 사 (텍사스 휴스턴 소재), 피어스 케미칼(Pierce Chemical) Co. 사 (일리노이 록퍼드 소재), 리델 드 헨(Riedel de Haen) AG 사 (독일 하노버 소재), 스펙트럼 퀄리티 프라덕트(Spectrum Quality Product), Inc. 사 (뉴저지 뉴 브루스윅 소재), TCI 아메리카(America) 사 (오레곤 포틀랜드 소재), 트랜스 월드 케미칼즈(Trans World Chemicals), Inc. 사 (메릴랜드 록빌 소재), 및 와코 케미칼즈(Wako Chemicals) USA, Inc. 사 (버지니아 리치몬드 소재)를 포함한 표준 화학물질 공급처 및 기타 시중의 공급원으로부터 입수될 수 있다.
- [0042] "포유류"는 인간 및 가축 동물, 예컨대 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼 등을 포함한다.

- [0043] 본원에서 사용될 때, "업계 일반의 숙련자에 알려져 있는 방법"은 다양한 참조 서적 및 데이터베이스를 통하여 확인될 수 있다. 본 발명 화합물의 제조에 유용한 반응물들의 합성에 대해 상술하거나, 상기 제조에 대해 기술하고 있는 논문에 대한 참조를 제공하는 적합한 참조 서적 및 논문에는 예를 들면 문헌 ["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York]; [S.R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983]; [H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972]; [T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992]; [J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]이 포함된다. 구체적이고 유사한 반응물들이 대부분의 공공 및 대학 도서관에서는 물론 온-라인 데이터베이스 (더 상세한 사항에 대해서는 워싱턴 D.C. 소재 미국 화학 협회의 www.acs.org를 접속할 수 있음)를 통해서도 입수가능한 미국 화학 협회의 화학물질 적요 서비스(Chemical Abstract Service)에 의해 작성되는 공지 화학물질 색인을 통하여 확인될 수도 있다. 공지되어 있으나 시중의 카탈로그에서는 구입불가능한 화학물질은 주문 화학물질 합성처에 의해 제조될 수 있는데, 많은 표준 화학물질 공급처 (예컨대 상기 열거된 것들과 같은)가 주문 합성 서비스를 제공하고 있다.
- [0044] "임의의" 또는 "임의로" 또는 "일 수 있다"는 이어 기술되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있다는 것, 및 해당 기술이 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 그것이 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 상기 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나, 또는 치환되지 않을 수 있다는 것 및 상기 기술이 치환된 아릴 라디칼 및 치환이 없는 아릴 라디칼 모두를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0045] "다형체(Polymorph)"들은 한가지 본 발명 화학적 화합물의 결정질 상태들을 지칭한다. 여기서 "화학적 화합물"은 분자 또는 이온 (염), 또는 분자 및 이온 (염)의 혼합물을 포함한다. 고체는 비정질 또는 결정질 형태 중 어느 것으로 존재한다. 결정질 형태의 경우, 분자는 3-차원 격자 부위에 체계적으로 위치된다. 화합물이 용액 또는 슬러리로부터 결정화될 때, 그것은 "다형성(polymorphism)"으로 지칭되는 특성으로서 개별적으로 "다형"으로 지칭되는 상이한 결정 형태를 가지는 상이한 공간적 격자 배열로 결정화될 수 있다. 주어진 물질의 상이한 다형 형태는 용해도 및 용해, 진성 밀도, 결정 형상, 압밀 거동, 유동 특성, 및/또는 고체 상태 안정성과 같은 1종 이상의 물리적 특성과 관련하여 서로 상이할 수 있다. 2종 (또는 그 이상)의 다형 형태로 존재하는 화학적 물질의 경우, 불안정한 형태는 일반적으로 주어진 온도에서 충분한 기간의 시간 후에는 열역학적으로 더 안정한 형태로 전환된다. 열역학적으로 불안정한 상기 형태는 "준안정(metastable)" 형태로 지칭된다. 더 안정한 형태로의 변형은 심지어 약물 물질 용도에 대하여 해당 형태의 특성을 평가할 수 있을 정도로 충분히 느릴 수 있다. 따라서, 준안정 형태는 정상적인 저장 조건하에서 그의 상업적 형태의 용도를 가능케 하기에 충분한 화학적 및 물리적 안정성을 나타내는 것으로 밝혀질 수 있다. 이 경우, 덜 안정하다 할지라도, 준안정 형태가 향상된 용해도 또는 더 우수한 경구 생물가용성과 같은 안정한 형태의 그것에 비해 바람직한 특성들을 나타낼 수 있다.
- [0046] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 또는 비화학양론적 함량의 용매와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물 분자를 포함하는 응집물을 지칭한다. 상기 용매는 물일 수 있으며, 이 경우 용매화물은 수화물로 지칭된다. 다르게는, 상기 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 리폭신 A₄ 유사체 칼륨염은 1수화물, 2수화물, 반수화물, 1½수화물, 3수화물, 4수화물, 이들의 비-화학양론적 물 함량을 가지는 탈수화 수화물 등을 포함한 수화물로서는 물론, 상응하는 용매화 형태로서 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 칼륨염은 진성 용매화물일 수 있는 동시에, 다른 경우에는 상기 염이 단순히 외래의 물을 보유할 수 있거나, 또는 물 더하기 일부 외래 용매의 혼합물일 수 있다.
- [0047] 다형 및 용매화물들, 그들의 특성화 및 특성, 및 약물 물질 및 약물 생성물과의 관련성에 대한 논의를 위해서는 예컨대 문헌 [Byrn, S *et al.* "Solid State Chemistry of Drugs", SSCI (1999)]을; 그리고 염들, 그들의 제조 및 특성에 대한 논의를 위해서는 문헌 [Stahl, P and Wermuth, C "Handbook of Pharmaceutical Salts", Wiley (2002)]을 참조하라.
- [0048] 본원에서 사용될 때, 합성 단계를 수행하기 위한 "적합한 조건"은 본원에서 명시적으로 제공되거나, 또는 합성 유기 화학에서 사용되는 방법에 관한 문헌을 참조하여 확인될 것이다. 본 발명 화합물의 제조에 유용한 반응물들의 합성에 대해 상술하는 상기 제시된 참조 서적 및 논문들 역시 본 발명에 따른 합성 단계를 수행하기 위한 적합한 조건을 제공할 것이다.
- [0049] "적합한 용매"는 반응의 성분들 및 반응 조건에 부합하는 임의의 용매를 지칭한다. 상기 용어는 1종의 용매 또

는 용매 혼합물을 포함하며, 유기 용매 및 물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 용매는 업계 숙련자에게 알려져 있거나, 또는 합성 유기 화학에 사용되는 방법에 관한 문헌을 참조하여 확인될 수 있다.

[0050] "치료적 유효량"은 그를 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에게 투여되었을 때 염증을 특징으로 하는 질병-상태에 대한 하기 규정된 바와 같은 치료를 달성하기에 충분한 본 발명 칼륨염의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"을 구성하는 본 발명 칼륨염의 양은 염, 그의 용매화 형태, 치료될 질병-상태 및 그의 중증도, 치료될 포유동물의 연령 등에 따라 달라질 것이나, 업계 일반의 숙련자에 의해 관례적으로 결정될 수 있다.

[0051] 본원에서 사용될 때의 "치료하는 것" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의, 예컨대 염증성 또는 자가면역 장애, 또는 폐도 또는 기도 염증과 같이 염증을 특징으로 하는 질병-상태의 치료를 포함하며, 여기에는 하기가 포함된다:

[0052] (i) 포유동물에서, 특히 해당 포유동물이 상기 장애의 소인이 있으나 아직 그것에 걸린 것으로 진단되지 않는 경우, 상기 장애 또는 염증이 발생하는 것을 예방하는 것,

[0053] (ii) 상기 장애 또는 염증을 억제하는 것, 즉 그의 진전을 저지하는 것; 또는

[0054] (iii) 상기 장애 또는 염증을 경감하는 것, 즉 상기 장애 또는 염증의 퇴행을 야기하는 것.

[0055] 화학식 (I)의 칼륨염은 절대 입체화학 용어에서 (R)- 또는 (S)-로, 또는 (D)- 또는 (L)-로 규정될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기타 입체이성질체 형태를 발생시키는 3개의 비대칭 중심을 가진다. 본 발명은 이와 같이 가능한 모든 이성질체는 물론, 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하고자 한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성체(synthon) 또는 키랄 반응물을 사용하여 제조되거나, 또는 키랄 컬럼을 사용하는 HPLC와 같은 통상적인 기술을 사용하여 분리될 수 있다. 본원에서 기술되는 화합물은 올레핀계 이중 결합 또는 기타 기하 비대칭 중심을 함유하는데, 다르게 특정되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 모두를 포함하는 것으로 한다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태 역시 포함되는 것으로 한다.

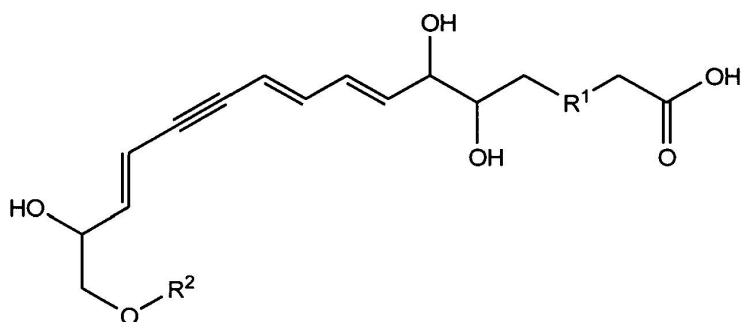
[0056] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되나, 호환가능하지 않은 상이한 3-차원 구조를 가지는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 기획하며, 거기에는 그 분자가 겹쳐질 수 없는 서로의 거울상인 2종의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"가 포함된다.

[0057] B. 본 발명의 결정질 칼륨염

[0058] 염의 형성이 그의 유리 산과 관련한 약제학적 제제의 안정성을 급격하게 증가시킬 수 있다는 것 및 염의 상기 안정성이 상이한 염-형성 제제들 간에 다르다는 것이 알려져 있다. 결정질 염 형태가 비정질 염 형태에 비해 더 안정할 수 있다는 것 역시 알려져 있다.

[0059] 따라서, 하기 화학식 (II) 산의 적합한 안정한 결정질 염을 발견하는 것을 목표로 조사가 수행되었으며:

[0060] [화학식 II]



[0061]

[0062] 여기서,

[0063] R^1 은 -O-, -S(O)_t- (여기서 t는 0, 1 또는 2임), 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이고;

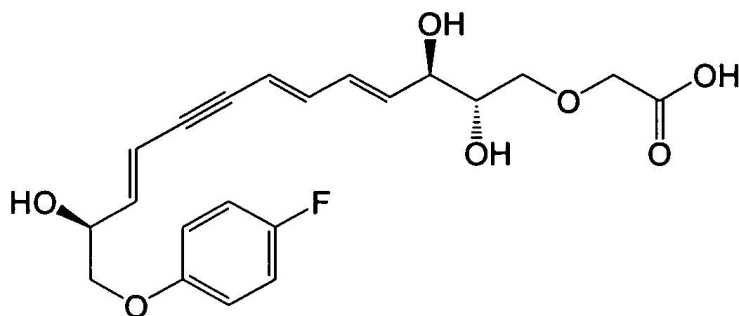
[0064] R^2 는 아릴 (임의로, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 할로알콕시로 구성되는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨) 또는 아랄킬 (임의로, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 할로알콕시로 구성되는 군에서 선택

되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨)이며;

[0065] 상기 화학식 (II)의 산은 단일 입체이성질체 또는 임의의 입체이성질체 혼합물이다.

[0066] 다양한 유기 및 무기 양이온을 사용한 염 선별 분석을 통하여, 매우 놀랍게도, 하기 화학식 (IIa) 산의 결정질 칼륨염이 제조된 다른 모든 염에 비해 실질적으로 더 안정하며, 산 (IIa) 자체에 비해서도 더 안정하다는 것이 발견되었다:

[0067] [화학식 IIa]



[0068]

[0069] 일 구현예에서, 본 발명은 <발명의 개요>에서 개시 및 규정된 바와 같은 화학식 (I)의 결정질 칼륨염에 관한 것이다.

[0070] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 결정질 칼륨염에 관한 것이며, 여기서 R^1 은 -O-이고, R^2 는 플루오로, 클로로 및 요오도에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의의 치환된 페닐이다.

[0071] 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 결정질 칼륨염이며, 여기서 R^1 은 -O-이고, R^2 는 4-플루오로 페닐이다.

[0072] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기에서 선택된다:

[0073] 칼륨 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트;

[0074] 칼륨 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트;

[0075] 칼륨 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트;

[0076] 칼륨 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트;

[0077] 칼륨 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트;

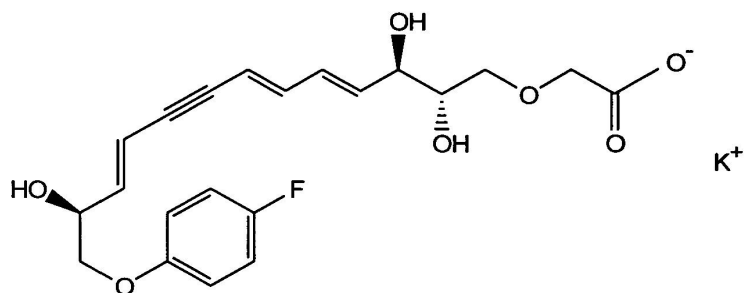
[0078] 칼륨 2-((2R,3R,4E,6E,10E,12R)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트;

[0079] 칼륨 2-((2S,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트; 및

[0080] 칼륨 2-((2R,3S,4E,6E,10E,12R)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트.

[0081] 또 다른 양태에서, 본 발명은 결정질 칼륨염에 관한 것이며, 여기서 상기 결정질 칼륨염은 하기 화학식 (Ia)의 칼륨 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세테이트이다:

[0082] [화학식 Ia]



[0083]

[0084] C. 염 선별

[0085] 하기에 염 선별 분석에 대해 더 상세하게 기술한다:

[0086] 재료:

[0087] 산 (IIa)의 안정한 결정질 염을 형성하는 그의 능력을 측정하기 위하여, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 리튬, 및 아연을 포함하여 많은 무기 양이온들이 조사되었다.

[0088] *N*-메틸글루카민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 콜린, 라이신, 및 아르기닌을 포함하여 수종의 유기 아민들도 조사되었다.

[0089] 전기한 것 이외에도, 다가의 무기 양이온들 및 유기 산들과의 화학식 (IIa) 산의 혼합 염을 형성시키는 것에 대해서 조사되었다.

[0090] 시험 파라미터:

[0091] 일반적으로, 염 선별 분석에는 하기 상이한 시험 파라미터들의 변이성이 포함되었다:

- [0092] i) 이용되는 양이온-화합물의 유형 (예, 카르보네이트, 수산화물, 메틸레이트, 에틸레이트로서),
- [0093] ii) 이용되는 용매의 유형,
- [0094] iii) 구체적인 물의 첨가 또는 배제 (수화물 또는 무수물의 형성을 보조하기 위함),
- [0095] iv) 이용되는 결정화의 유형 (냉각 결정화, 역용매 결정화, 또는 증발 결정화, 및 이들의 조합),
- [0096] v) 선별의 유형 (수동 선별은 물론 고처리량 선별).

[0097] 결과:

[0098] 놀랍게도, 염기로서 칼륨 화합물을 사용하는 경우에만 현탁액의 형성 및 산 (IIa) 결정질 염의 단리가 가능하다는 것이 밝혀졌다. 다른 양이온을 사용한 실험들은 고체 상이 없거나, 오일성 상을 가지거나, 또는 비정질 고체로서의 용액을 산출하였다. 혼합 염의 형성 역시 실패하였다. 또한, 고처리량-선별은 추가적인 산 (IIa) 결정질 염을 산출하지 않았다.

[0099] D. 화학식 (Ia) 칼륨염의 고체 상태 형태

[0100] 화학식 (Ia)의 결정질 칼륨염은 하기 3종의 명확한 결정질 형태를 형성한다: 1종의 무수물 및 2종의 수화물. 또한, 2종의 탈수 수화물 형태 (탈수 형태 I 및 탈수 형태 II)가 수득되었으며, 소정 연구에서는 비정질의 상이 검출되었다. 용매화물은 검출되지 않았다. 본 발명은 화학식 (I) 및 (Ia) 칼륨염의 모든 결정질 형태를 포함한다.

[0101] 칼륨염 (Ia)의 상이한 고체 상태 형태들은 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴에서 반사의 피크 위치에 의해 식별될 수 있다. 결정질 칼륨염 (Ia)의 무수물, 1수화물 및 2수화물의 가장 강한 반사를 하기 표 1에 나타내었다.

[0102] [표 1]

무수물, 1수화물 및 2수화물의 X-선 분말 회절 데이터 -
가장 강한 반사인 2 θ -값의 d-값
(게르마늄-단색화 CuK α 1-방사선)

무수물 d (Å)	1수화물 d (Å)	2수화물 d (Å)
26.68	26.47	27.09
13.39	13.27	13.49
7.24	8.44	8.49
4.30	5.78	5.38
4.25	5.32	4.33
4.10	4.32	4.16
3.99	4.07	4.12
3.87	4.03	4.06
3.69	3.98	4.00
3.11	3.90	3.70
	3.81	3.66
	3.62	3.42
	3.60	3.29
	3.20	3.24

[0103]

[0104] 화학식 (Ia) 결정질 칼륨염의 무수물 형태는 약 d = 26.7 Å 및 약 d = 3.7 Å에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0105] 화학식 (Ia) 결정질 칼륨염의 1수화물 형태는 약 d = 26.5 Å, 약 d = 4.3 Å 및 약 d = 4.0 Å에서 특징적인 피크를 나타내는 반면, 화학식 (Ia) 결정질 칼륨염의 2수화물 형태는 약 d = 27.1 Å, 약 d = 4.2 Å 및 약 d = 4.1 Å에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0106] 화학식 (Ia) 결정질 칼륨염의 탈수 형태 I 및 탈수 형태 II의 XRPD 패턴은 서로 다른 용매 잔기로 인하여 양 탈수 형태 모두에 있어서 피크 위치가 배치마다 약간씩 변화하는 것으로 나타났다. 따라서, 양 형태에 대하여 특징적인 정확한 d-값, 2 θ -값 및 상대 강도가 산출될 수 없다. 그러나, 이들은 약 d = 24.6 Å 내지 약 d = 27.1 Å 사이에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0107] 업계 일반의 숙련자라면, X-선 회절 패턴이 사용되는 측정 조건에 따라 달라지는 측정 에러를 포함하여 수득될 수 있다는 것을 알고 있을 것이다. 특히, X-선 회절 패턴의 강도는 물질의 결정 유형(habitus) 및 사용되는 측정 조건에 따라 변동할 수 있다는 것이 일반적으로 알려져 있다. 또한, 상대 강도 역시 실험 조건에 따라 달라질 수 있으며, 그에 따라 정확한 강도 순서는 고려해서는 안되는 것으로 양해되고 있다. 또한, 주어진 온도에서의 통상적인 X-선 회절 패턴에 있어서 회절 각도 세타의 측정 에러는 통상 약 $\pm 0.1^\circ$ 로서, 이와 같은 정도의 측정 에러는 상기한 회절 각도에 속하는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, X-선 분말 회절 패턴과 관련하여 본원에서 사용될 때의 "약"이라는 용어는 본 발명의 결정 형태가 본원에서 개시되는 첨부 도면에 기술되어 있는 X-선 회절 패턴과 완전히 동일한 X-선 회절 패턴을 제공하는 결정 형태로 제한되지는 않는다는 것을 의미한다. 첨부된 도면에서 개시되는 것과 실질적으로 동일한 X-선 회절 패턴을 제공하는 모든 결정 형태가 본 발명의 영역에 속한다. X-선 회절 패턴이 완전히 동일하지 않음에도 불구하고 화합물의 다형 형태가 동일한지를 확인하는 능력은 업계 일반 숙련자의 영역에 속한다.

[0108] 칼륨염 (Ia) 수화물의 IR-분광법은 이들이 1214 cm^{-1} 및 1127 cm^{-1} 에서 특징적인 IR 밴드를 가짐을 나타낸다.

[0109] 결정질 칼륨염 (Ia)의 물 함량은 그의 고체 상태 형태 (무수물, 1수화물, 2수화물, 탈수 형태 I, 또는 탈수 형태 II)를 결정한다. 염의 실제 물 함량은 주변의 상대 습도 및 온도에 의해 결정된다.

[0110] 1수화물 및 2수화물은 물론 탈수 형태 II의 서로에의 변형은 가역적이다. 무수물은 1수화물을 통하여 2수화물로 변형된다. 이와 같은 변형은 가역적이지 않다. 2수화물은 탈수화에 의해 탈수 형태 II로 변형된다. 탈수 형태 I 역시 1수화물 및 2수화물로 변형된다. 1수화물 또는 2수화물 형태의 탈수 형태 I로의 변형은 관찰되지 않았다.

[0111] 1수화물의 2수화물 형태로의 변형 및 그 반대의 것은 신속하게 이루어지며, 25 $^\circ\text{C}$ 및 40 $^\circ\text{C}$ 에서 뚜렷하다. 이것은 동적 증기 수착(sorption) 조사에 의해 보여질 수 있다. 예를 들면, 25 $^\circ\text{C}$ 및 0 % 상대 습도에서의 1수화물의 예비-건조시, 4.0 %의 물이 1수화물로부터 방출된다. 이는 탈수 형태 II의 형성으로 귀결된다. 20 % 내지 40 % 상대 습도 사이에서는, 1 물의 물이 흡수됨으로써, 1수화물의 형성으로 귀결된다. 상기 1수화물은 대략 50 % 상대 습도까지 안정하다가, 이후 50 % 내지 60 % 상대 습도 사이에서 제2 물의 물 흡수에 의해 2수화물

로 변형된다. 상기 2수화물은 25 °C에서 98 % 상대 습도까지 안정한 형태이다. 40 % 내지 50 % 상대 습도 사이에서의 탈착(desorption) 주기시에는, 1수화물로의 변형이 발생한다. 형성된 1수화물은 10 % 상대 습도까지 존재한다. 0 % 내지 10 % 상대 습도 사이에서는, 1수화물의 탈수 형태 II로의 탈수가 발생한다. 상응하는 수착 등온선을 도 1에 나타내었다. 두 주기 사이에 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다.

[0112] 1수화물 및 2수화물의 변형과 관련된 흡습성이 더 작은 상대 습도 단계를 사용하여 45 % 내지 55 % 상대 습도 사이에서 재조사되었다. 이와 같은 조사는 25 °C에서의 2종 수화물 사이의 평형이 48 % 내지 50 % 상대 습도 사이에 있다는 것을 보여준다. 40 °C에서는, 1수화물과 2수화물 사이의 가역적인 변형이 25 °C에서보다 대략 10 % 더 높은 57 % 내지 59 % 상대 습도 사이에 존재한다. 40 °C에서 0 % 내지 10 % 상대 습도 사이에서의 1수화물의 탈착 범위에 대한 더욱 상세한 조사는 2 % 내지 3 % 상대 습도 사이에서 탈착이 발생함을 나타내었다.

[0113] 또한, 칼륨염 (Ia) 무수물 형태의 수화물 형태로의 변형이 25 °C에서의 동적 증기 수착 조사에 의해 밝혀졌다. 40 % 상대 습도까지, 무수물은 안정하였다. 40 % 내지 60 % 상대 습도 사이에서, 대략 2 물의 물이 흡수됨으로써, 2수화물의 형성으로 귀결된다.

[0114] XRPD의 데이터 수집은 실온 (20 °C 내지 25 °C 사이)에서 게르마늄-단색화 $\text{CuK}\alpha_1$ -방사선 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)을 사용하여 투과 모드(transmission mode)로 수행되었다. 구리 양극(anode)이 구비된 X-선 튜브는 40 kV 및 30 mA로 작동하였다. 2θ 스캔은 웰플레이트(wellplate)가 사용되었을 경우 $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 및 $2^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (단계폭 0.5°) 또는 $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (단계폭 0.5°) 사이에서 0.08° 의 각도 해상도를 가지는 소형의 선형 위치 감지 검출기를 사용하여 수행되었다. 샘플은 측정 동안 습도의 영향을 방지하기 위하여 양면 접착제 테이프에 의해 서로 고정되는 2개의 폴리아세테이트 필름 사이에, 또는 2개의 알루미늄 호일 사이에 봉입되었다. 데이터 취득 및 평가는 STOE WinX^{pow} 소프트웨어 패키지를 사용하여 수행되었다.

[0115] IR 스펙트럼은 확산 반사 기술을 사용하여 기록되었다. 샘플은 브롬화 칼륨을 사용하여 1:100의 비로 희석되었다.

[0116] 흡습성 연구를 위한 데이터 수집은 자동화된 물 수착 분석기에서 수행되었다. 조사되는 결정질 칼륨염 (Ia)의 고체 상태 형태 대략 20 mg이 사전결정되어 일정한 상대 습도를 가지는 질소의 연속 흐름에 노출되었다. 스위프(sweep) 기체의 속도는 $200 \text{ cm}^3/\text{분}$ 으로 설정되었다. 기본 분석을 위하여, 25 °C에서 2회의 완전 주기(수착/탈착)가 측정되었다. 표면의 물을 제거하기 위하여, 측정은 0 % 상대 습도에서 개시되었다. 일단 일정한 양이 달성되면, 다음 습도가 자동으로 설정되었다. 물의 수착/탈착은 본원에서 제시되는 바와 같은 제1 단계의 개시를 위한 기준하에 0 % 및 90 % 상대 습도 사이에서 10 %의 단계로 조사되었다. 또한, 약 98 % 상대 습도에서의 수착이 조사되었다. 데이터는 DVSWin 소프트웨어를 사용하여 취득되었다. 또한, 40 °C에서의 조사가 수행되었으며, 1수화물/2수화물 평형에 대한 더욱 상세한 평가를 위하여, 관련 영역 내의 단계들이 단축되었다(각 단계는 1 % 상대 습도에 상당함).

[0117] E. 칼륨염 (Ia) 고체 상태 형태의 화학적 안정성

[0118] 40 °C/75 % rH에서 4주 기간 동안의 스트레스하 안정성을 비교함으로써, 본 발명 화학식 (Ia) 칼륨염의 무수물 및 1수화물은 물론 본 발명 칼륨염 (Ia) 탈수 형태 I의 화학적 안정성을 평가하였다. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0119] [표 2]

	K-염, 무수물 *; 40°C/75%RH	K-염, 1수화물 **; 40°C/75%RH	K-염, 탈수 형태 I; 40°C/75%RH	주수
HPLC %내수	99.6	99.7	97.8	0
	99.7	99.6	97.1	2
	99.7	99.7	95.3	4

* 시험 동안 무수물을 사용하여 개시, 시험 종료시에는 대부분 칼륨염 (Ia)의 2수화물 형태임.

** 시험 동안 1수화물을 사용하여 개시, 시험 종료시에는 대부분 칼륨염 (Ia)의 2수화물 형태임.

[0120]

- [0121] 칼륨염 (Ia)의 3종 형태 모두가 충분히 안정하나; 칼륨염 (Ia)의 무수물 및 1수화물은 분해의 징후를 나타내지 않는다.
- [0122] F. 화학식 (I) 및 (Ia) 칼륨염의 제조
- [0123] 화학식 (II)의 화합물, 즉 산에 대해서는 U.S. 특허 제6,831,186호 및 U.S. 특허 출원 공개 제2004/0162433호에 상세하게 기술되어 있으며, 이들의 관련 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로서 개재된다.
- [0124] 결정질 칼륨염의 제조 방법이 화학식 (Ia)의 염을 사용하는 것으로 예시되나, 다른 화학식 (I) 화합물의 결정질 칼륨염을 제조하는 데에도 사용될 수 있다. 일반적으로, 결정질 칼륨염 (Ia)의 제조 방법은 염기를 사용한 처리에 의한 산 (IIa)의 중화에 기초한다. 생성되는 혼합물은 현탁액을 형성하며, 이것은 이후 임의로 냉각된다. 현탁액으로부터 결정이 단리되어 건조됨으로써 결정질 칼륨염 (Ia)의 원하는 수화물 형태가 산출된다.
- [0125] 더 구체적으로, 산 (IIa)는 예컨대 에탄올과 같은 적합한 용매에 용해된다. 다음에, 예컨대 칼륨 메틸레이트 또는 수산화 칼륨과 같은 칼륨 염기가 예컨대 에탄올과 같은 적합한 용매에 용해된다. 상기 칼륨 염기의 용액이 상기 산 (IIa)의 용액에, 또는 그 반대로 첨가된다.
- [0126] 산 (IIa) 용액에 대한 칼륨 염기의 투여량은 습식 pH-지시약 스트립을 통하는 것과 같이 업계에 알려져 있는 방법에 의한 생성 혼합물의 pH-측정에 의해 조절된다. 일 구현예에서, 칼륨 염기 용액의 첨가는 일반적으로는 6 내지 15의 pH가 도달되었을 때, 보통은 7 내지 14의 pH가 도달되었을 때, 현재의 바람직한 일 구현예에서는 8 내지 13의 pH가 도달되었을 때 중지된다.
- [0127] 칼륨염 (Ia)의 탈수 형태 I은 반응 혼합물에서 물을 배제함으로써 수득된다. 예를 들면, 이것은 무수 용매를 사용함으로써, 그리고 칼륨 메틸레이트를 첨가하여 염을 형성시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0128] 또한, 칼륨염 (Ia)의 탈수 형태 I은 예컨대 아세트니트릴과 같은 유기 용매에 결정질 칼륨염 (Ia)의 1수화물 형태를 현탁시킴으로써 수득될 수 있다. 건조 또는 열처리에 의한 1수화물 형태 또는 2수화물 형태의 탈수 형태 I로의 직접적인 변형은 관찰되지 않는다.
- [0129] 결정화 단계 동안 현재 덜 바람직한 칼륨염 (Ia)의 탈수 수화물 형태 (I)의 형성을 피하기 위하여, 결정화의 용매는 적어도 일부의 물을 함유한다. 일반적으로, 최종 반응 혼합물은 약 0.01 % 이상의 물, 보통은 약 0.5 % 내지 약 99.9 %의 물, 현재의 바람직한 일 구현예에서는 약 1 % 내지 약 30 %의 물을 함유한다. 따라서, 예를 들면 일 구현예에서, 산 (IIa)-용매 용액은 적어도 일부의 물을 함유하게 된다. 일반적으로, 산 (IIa)-용매 용액은 약 0.01 % 이상의 물, 보통은 약 0.5 % 내지 약 99.9 %의 물, 현재의 바람직한 일 구현예에서는 약 1 % 내지 약 30 %의 물을 함유한다. 마찬가지로, 일 구현예에서, 칼륨 염기-용매 용액은 적어도 일부의 물을 함유하게 된다. 일반적으로, 칼륨 염기-용매 용액은 약 0.01 % 이상의 물, 보통은 약 0.5 % 내지 약 99.9 %의 물, 현재의 바람직한 일 구현예에서는 약 1 % 내지 약 30 %의 물을 함유한다. 생성되는 반응 혼합물은 적어도 일부의 물을 함유하게 된다. 생성되는 혼합물은 현탁액을 형성하며, 이것은 임의로 고체/액체 분리 및 적합한 용매를 사용한 임의의 세척 단계에 앞서 냉각된다. 일반적으로, 상기 세척 용매는 약 0.01 % 이상의 물, 보통은 약 0.5 % 내지 약 99.9 %의 물, 현재의 바람직한 일 구현예에서는 약 1 % 내지 약 30 %의 물을 함유한다. 다음에, 건조 단계가 이어진다.
- [0130] 단리된 결정의 건조 절차는 제조된 결정질 칼륨염의 수화물 형태 (1수화물 또는 2수화물 또는 탈수 수화물)를 한정하며, 그에 따라 칼륨염 (Ia) 중 원하는 1수화물 또는 2수화물을 수득하고자 하는 경우에는 잘 조절되어야 한다. 또한, 건조 절차는 생성물의 과건조에 의해 수득되는 칼륨염 (Ia)의 덜 바람직한 탈수 형태 (II)의 형성을 방지한다. 이 공정의 최적화에 대해서는 하기 부분 G에 기술되어 있다.
- [0131] 칼륨염 (Ia)의 탈수 형태 II는 열처리 (보통 100 °C 미만 온도에서의)에 의한, 또는 0 % 상대 습도에서의 저장에 의한 수화물의 탈수화에 의해 형성될 수도 있다. 2수화물의 탈수화는 1수화물을 경유하여 탈수 형태 II로 귀결된다.
- [0132] 일반적으로, 칼륨염 (Ia) 무수물 형태의 제조 방법은 더 높은 온도에서 일정 기간의 시간 동안 적합한 용매 중에 칼륨염의 수화물 형태를 침지하는 것에 기초한다. 결정이 현탁액으로부터 단리된 다음 건조됨으로써, 칼륨염 (Ia)의 무수물 형태가 산출된다.
- [0133] 더 구체적으로, 칼륨염 (Ia)의 수화물은 예컨대 1,4-디옥산과 같은 적합한 용매에 침지된다. 상기 현탁액은 일반적으로 약 0.1 내지 약 10시간, 보통은 약 1 내지 약 8시간, 바람직하게는 약 2 내지 약 6시간 동안 거의 용매의 비점까지 교반 및 가열된다. 다음에, 현탁액은 냉각되고, 결정이 단리된 후, 임의로 예컨대 1,4-디옥산과

같은 적합한 용매를 사용하여 세척되며, 그 이후 결정이 건조됨으로써 칼륨염 (Ia)의 무수물 형태가 산출된다.

[0134] G. 화학식 (Ia) 칼륨염 건조 공정의 최적화

[0135] 바람직한 결정질 수화물 형태의 칼륨염 (Ia)의 형성은 건조 조건을 변화시킴으로써 최적화될 수 있다.

[0136] 습윤 필터케이이크의 XRPD 분석에 의해 결정화 단계에서는 칼륨염의 2수화물 형태가 형성된다는 것이 발견되었다. 건조 공정 동안, 필터케이이크 (즉, 칼륨염의 2수화물 형태)는 그의 수분을 상실한다. 그러나, 칼륨염의 2수화물 형태가 그의 물을 상실하고 1수화물 형태로 변형될 때, 1수화물 형태가 이어서 덜 바람직한 탈수 형태 II로 계속 변형될 수 있다.

[0137] 탈수화물-1수화물 전이가 빠르다는 것을 보여주는 DVS 데이터에서 알 수 있듯이, 통상적인 건조 공정, 예컨대 진공 건조 챔버를 통한 것은 2수화물을 산출하지 못한다. 또한, 1수화물의 탈수 형태 II로의 과건조의 잠재적인 위험성도 존재한다.

[0138] 따라서, 건조 공정은 2수화물 또는 1수화물 중 어느 것을 산출하고, 탈수 형태 II로의 과건조를 안전하게 방지하도록 최적화되었다.

[0139] 최적화된 건조 공정은 매우 잘 컨디셔닝되고 조절된 스윙 기체 흐름을 사용한다. 스윙 기체 (예컨대 N₂와 같은)의 상대 습도, 그리고 건조기 내부 압력 및 온도의 특정한 조절 및 설정을 통하여, 원하는 수화물 형태의 안정성 영역과 상관된 온도 및 습도의 조건하에서 건조 단계를 수행하였다. 이와 같은 공정에 따라, 칼륨염 (Ia)의 특정 수화물 형태가 수득될 수 있었다.

[0140] 또한, 조사에 의하면, 스윙 기체의 사용이 충분한 건조 시간을 보장하는 데에, 그리고 건조기에서 액체의 응축을 방지하는 데에 유용하다는 것이 밝혀졌다. 상기 언급된 스윙 기체 이외에도, 임의의 적절한 스윙 기체가 본 발명에 사용될 수 있는데, 이러한 기체들은 업계 숙련자에게 공지되어 있거나, 또는 과도한 실험 없이 결정될 수 있다.

[0141] 진공 건조 챔버의 사용 이외에, 임의의 건조 방법 또는 장치가 화학식 (I) 및 (Ia)의 칼륨염을 건조하기 위하여 본 발명의 공정에 사용될 수 있는데, 업계 숙련자에게 공지되어 있거나, 또는 그에 의해 식별될 수 있는 바와 같은 혼합 건조기 (예컨대 패들 건조기 또는 원추 건조기), 접촉 건조기, 대류 건조기, 방사선 건조기 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0142] H. 본 발명 결정질 칼륨염의 효용

[0143] 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 천연 리폭신 A₄의 그것과 유사한 생물학적 활성을 가지나, 화학적 및 대사적 분해에 대해 향상된 내성을 가진다. 따라서, 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 포유동물, 특히 인간에서 염증성 또는 자가면역 장애를 치료하는 데에 유용하다. 구체적으로, 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 호중구, 호산구, T 림프구, NK 세포, 또는 염증성의 면역 또는 자가면역 질환 발병기전의 원인이 되는 기타 면역 세포에 의해 매개되는 급성 또는 만성 염증 또는 염증성 또는 자가면역 반응을 억제하는 데에 유용하다. 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 또한, 비제한적으로 염증성 또는 면역 반응의 교란과 관련된 것들, 예컨대 암을 포함한 증식성 장애의 치료에 유용하다. 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 암의 발병기전에서 혈관형성 반응의 억제제로서도 유용하다.

[0144] 따라서, 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 포유동물, 특히 인간에서 하기의 염증성 또는 자가면역 장애를 치료하는 데에 사용될 수 있다: 아나필락시스 반응, 알레르기 반응, 알레르기성 접촉 피부염, 알레르기성 비염, 화학적 및 비-특이적 자극성 접촉 피부염, 두드러기, 아토피성 피부염, 건선, 크론병과 관련된 누공, 낭염, 패혈성 또는 내독소성 속, 출혈성 속, 속-유사 증후군, 암의 면역요법에 의해 유도되는 모세혈관 누출 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군, 외상성 속, 면역- 및 병원체-유도 폐렴, 면역 복합체-매개 폐 손상 및 만성 폐쇄성 폐 질환, 염증성 장 질환 (궤양성 대장염, 크론병 및 수술후 외상 포함), 위장관 궤양, 허혈-재관류 손상과 관련된 질환 (급성 심근 허혈 및 경색증, 급성 신부전, 허혈성 장 질환 및 급성 출혈성 또는 허혈성 뇌졸중 포함), 면역-복합체-매개 사구체신염, 자가면역 질환 (인슐린-의존성 당뇨병, 다발 경화증, 류마티스 관절염, 골관절염 및 전신 홍반 루푸스 포함), 급성 및 만성 장기 이식 거부, 이식성 동맥경화증 및 섬유증, 심혈관 장애 (고혈압, 죽상동맥경화증, 동맥류, 임계성 다리 허혈, 말초 동맥 폐쇄성 질환 및 레이노드 증후군 포함), 당뇨병의 합병증 (당뇨병성 콩팥병증, 신경병증 및 망막병증 포함), 안구 장애 (황반 변성 및 녹내장 포함), 신경병성 장애 (뇌졸중에서의 지연성 신경병성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌염 및 HIV 치매 포함), 관절염성 통증을 포함한 염증성 및 신경병증성 통증, 치은염을 포함한 치주 질환, 귀 감염, 편두통, 양성 전립샘 비대, 비제한적으로 백혈병 및 림

프중, 전립샘암, 유방암, 폐암, 악성 흑색종, 콩팥 암종, 두경부 종양 및 직장결장암을 포함한 암.

[0145] 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 또한 고형 종양의 치료에 사용되는 표피 성장 인자 (EGF) 또는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 키나제의 억제제에 의해 유도되는 모낭염을 치료하는 데에도 유용하다. 임상 시험에 따르면, 모낭염 (안면, 흉부 등 상부 상의 중증 여드름-유사 피부 발진에 의해 발현되는 모발 소포의 염증)이 상기 치료의 주요 투여-제한 부작용인 것으로 밝혀졌다. 이와 같은 모낭염은 호중구의 침윤과 관련됨으로써, 활성화된 호중구에 의해 분비되는 생성물이 염증의 원인이라는 것을 암시한다. 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 호중구- 또는 호산구-매개 염증을 억제하며, 그에 따라 해당 모낭염을 치료함으로써 치료되는 암 환자의 삶의 질을 개선하는데에 유용할 뿐만 아니라, EGF 억제제 또는 EGFR 키나제 억제제의 투약량 증가, 또는 치료 기간의 연장을 가능케 함으로써, 원하는 억제제의 효능 향상을 초래한다.

[0146] 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 또한 비제한적으로 천식, 만성 기관지염, 세기관지염, 폐쇄성 세기관지염 (기질화하는 폐렴을 가지는 것 포함), 기도의 알레르기성 염증 (비염 및 동염 포함), 호산구성 육아종, 폐렴, 폐 섬유증, 연결성 조직 질환의 폐 발현, 급성 또는 만성 폐 손상, 만성 폐쇄성 폐 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 및 호산구 침윤을 특징으로 하는 폐의 기타 비-감염성 염증성 장애를 포함한 폐 및 호흡기 염증의 치료에 유용하다. 예를 들면, 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 하기의 억제에 유용하다: 폐 또는 조직의 호산구-매개 염증; 폐의 호중구-매개 염증; 폐의 림프구-매개 염증; 인터류킨-5, 인터류킨-13 및 이오타신(eotaxin)을 포함한 시토카인 및 케모카인 생성; 프로스타글란딘 E₂ 및 시스테인 류코트리엔을 포함한 지질 매개체 생성; 기도 과민 반응; 및 기도 및 혈관 염증.

[0147] I. 본 발명 결정질 칼륨염의 시험

[0148] 염증의 특징은 호중구, 호산구 및 기타 염증성 세포의 유착 및 내피를 횡단하는 이행(transmigration)이다. 유사한 과정이 폐, 위장관로 및 기타 장기에서 발생하는 분극(polarized) 상피 세포를 횡단하는 세포의 이동에 대해서도 관찰된다. 인간 장 상피 세포주 T₈₄를 포함하여 이러한 과정에 대한 세포 배양 모델들이 입증가능하며, 리포신 A₄ 및 안정한 리포신 A₄ 유사체가 인간 내피 세포 및 상피 세포를 횡단하는 인간 호중구의 이행을 억제한다는 것을 보여주기 위하여 사용되어 왔다. 따라서, 업계 일반의 숙련자라면, 문헌 [Colgan, S.P., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1993), Vol. 92, No. 1, pp. 75-82]; 및 [Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14609-14615]에 기술되어 있는 것들과 유사한 분석을 수행함으로써, 인간 내피 세포 및 상피 세포를 횡단하는 인간 호중구 및 호산구의 이행을 억제하는 그의 능력에 대하여 화학식 (I)의 결정질 칼륨염을 시험할 수 있다.

[0149] 기낭(air pouch) 모델 및/또는 마우스 지모산-유도 복막염 모델이 염증성 반응의 치료에서의 화학식 (I) 결정질 칼륨염의 생체 내 효능을 평가하는 데에 사용될 수 있다. 이들은 국소화된 영역으로의 염증성 세포의 침윤을 특징으로 하는 염증의 급성 실험 모델이다. 예컨대 문헌 [Ajuebor, M.N., *et al.*, *Immunology* (1998), Vol. 95, pp. 625-630]; [Gronert, K., *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2001), Vol. 158, pp. 3-9]; [Pouliot, M., *et al.*, *Biochemistry* (2000), Vol. 39, pp. 4761-4768]; [Clish, C.B., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1999), Vol. 96, pp. 8247-8252]; 및 [Hachicha, M., *et al.*, *J. Exp. Med.* (1999), Vol. 189, pp. 1923-30]에 기술되어 있는 생체 내 분석을 참조하라.

[0150] 동물 모델 (즉, 생체 내 분석) 역시 천식, 및 폐도 및 기도의 관련 장애 치료에서의 화학식 (I) 결정질 칼륨염의 효능을 측정하는 데에 이용될 수 있다. 예컨대 문헌 [De Sanctis, G.T. *et al.*, *Journal of Clinical Investigation* (1999), Vol. 103, pp. 507-515]; 및 [Campbell, E.M., *et al.*, *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, No. 12, pp. 7047-7053]에 기술되어 있는 분석을 참조하라.

[0151] 다르게는, 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 그의 부속 개시내용이 그 내용 전체적으로 본원에 개재되는 U.S. 특허 제6,831,186호 및 U.S. 특허 출원 공개 제2004/0162433호에 기술되어 있는 분석을 사용함으로써, 청구된 사용 방법에서의 그의 효능에 대하여 시험될 수 있다.

[0152] J. 본 발명 결정질 칼륨염의 투여

[0153] 단일 입체이성질체 또는 임의의 입체이성질체 혼합물로서의, 또는 그의 씨클로텍스트린 포접화합물(clathrate)로서의, 또는 용매화물 또는 다형으로서의 순수 형태 또는 적절한 약제학적 조성물인 화학식 (I) 결정질 염의 투여는 유사한 용도의 제공에 허용된 투여 또는 제제 양식 중 어느 것을 통하여 수행될 수 있다. 따라서, 투여는 예를 들면 고체, 반-고체, 동결건조 분말, 또는 액체 투약 형태, 예컨대 정제, 좌약, 환약, 연질 탄성 및 경

질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 에어로졸, 패치 등 형태의, 바람직하게는 정밀한 투약량의 단순 투여에 적합한 단위 투약 형태의 경구적, 비내, 비경구적, 폐내, 국소적, 경피적 또는 직장내의 것일 수 있다. 조성물은 활성 제제로서의 본 발명 칼륨염 및 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제를 포함하게 되며, 더하여, 업계에 일반적으로 알려져 있는 바와 같은 기타 약용 제제, 약제학적 제제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.

[0154] 이와 같은 투약 형태의 실제 제조 방법에 대해서는 당 업계 숙련자에게 알려져 있거나, 또는 명백할 것인 바; 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)]을 참조하라. 어떠한 경우에도, 투여될 조성물은 본 발명의 교시에 따라 염증을 특징으로 하는 질병-상태의 치료를 위한 치료적 유효량의 화학식 (I) 결정질 칼륨염을 포함할 것이다.

[0155] 일반적으로, 원하는 투여 양식에 따라, 약제학적으로 허용가능한 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 99.9 중량%의 화학식 (I) 결정질 칼륨염, 및 약 99.9 중량% 내지 약 0.1 중량%의 적합한 약제학적 부형제를 포함할 것이다.

[0156] 일 구현예에서, 투여 경로는 치료될 질병-상태의 중증도 정도에 따라 조정될 수 있는 통상적인 하루 투여량 처방계획을 사용한 경구적인 것이다. 이와 같은 경구 투여를 위하여, 1종 이상의 보통 사용되는 약제학적으로 허용가능한 부형제(들)의 혼입에 의해 화학식 (I)의 결정질 칼륨염을 함유하는 약제학적으로 허용가능한 조성물이 형성된다. 이와 같은 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제제 등의 형태를 취한다.

[0157] 바람직하게는, 이와 같은 조성물은 캡슐, 캐플릿 또는 정제의 형태를 취할 것이며, 그에 따라 또한 일반적으로 희석제, 분해제, 윤활제, 및 바인더를 함유할 것이다.

[0158] 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 당 분야에서 보통 사용되는 것들과 같이, 신체 내에서 천천히 용해되는 담체 중에 배치된 활성 성분을 포함하는 좌약으로 제제화될 수도 있다.

[0159] 약제학적으로 허용가능한 액체 조성물은 예를 들면 본 발명의 칼륨염 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 보조제를 예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 담체에 용해 또는 분산시킴으로써 용액 또는 현탁액 등을 형성시키는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0160] 원한다면, 본 발명의 약제학적 조성물은 침윤제 또는 에멀션화제, pH 버퍼링제, 항산화제 등과 같은 소량의 보조 물질을 함유할 수도 있다.

[0161] 화학식 (I)의 결정질 칼륨염은 치료적 유효량으로 투여되는데, 이것은 사용되는 구체적 화합물의 활성; 화학식 (I) 결정질 칼륨염의 대사 안정성 및 작용 기간; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성, 및 규정식; 투여의 양식 및 시간; 배설률; 약물 조합; 치료될 구체적인 질병-상태(들)의 중증도; 및 치료를 받는 주체를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0162] [실시예]

[0163] 하기의 실시예로써 화학식 (Ia) 결정질 칼륨염의 제조에 대해 추가 기술한다. 화학식 (I)의 다른 리폭신 A₄ 유사체의 결정질 칼륨염 역시 유사하게 제조될 수 있다.

[0164] 실시예 1: 1수화물의 안정성 영역과 상관되는 조건하에서의 결정화 및 건조에 의한 결정질 칼륨염 (Ia) 1수화물 형태의 제조

[0165] 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세트산 (화합물 (IIa)) (964 g)을 건조 에탄올 (3.850 L)과 물 (0.580 L)의 혼합물에 용해시켰다. 제2의 플라스크에서, 수산화 칼륨 펠렛 (172.2 g)을 물 (0.580 L)과 건조 에탄올 (3.850 L)의 혼합물에 용해시켰다. 20 °C에서 습식 pH 페이퍼를 사용하여 8.5의 pH가 측정될 때까지 수산화 칼륨 용액을 개시 산 (IIa) 용액에 천천히 첨가하였다. 시드(seed) 결정 (2.5 g)을 용액에 첨가하였다. 22 °C에서 90분 후, 형성된 시드 상 및 현탁액을 45분 이내에 -10 °C로 냉각하고, 이 온도에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 다음에, 저온 현탁액을 필터 페이퍼가 구비된 흡입 필터를 사용하여 여과하였다. 1.6 L의 냉각된 에탄올/물 혼합물 (-10 °C; 6.0 wt%의 물)을 사용하여 수집된 결정을 3회 세척한 다음, 스윙 기체로서 공기 (상대 습도 ~30 %)를 사용하는 진공-건조 캐비닛에서 200 mbar/30 °C로 일정 질량까지 건조하였다. 건조 공정 동안 채취한 수개 샘플의 물 함량을 측정 (칼 피셔(Karl Fischer) 적정을 통한)함으로써, 건조 공정을 조절하였다. 화학식 (Ia) 칼륨염의 결정질 1수화물 형태 (901 g)를 수득하였다.

[0166] 실시예 2: 극초단파 건조기를 통한 건조에 의한 결정질 칼륨염 (Ia) 1수화물 형태의 제조

[0167] 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아

세트산 (화합물 (IIa)) (50.05 g)을 건조 에탄올 (158.11 g)과 물 (30.07 g)의 혼합물에 용해시켰다. 제2의 플라스크에서, 수산화 칼륨 펠렛 (12.24 g)을 물 (41.22 g)과 건조 에탄올 (216.15 g)의 혼합물에 용해시켰다. 20 °C에서 습식 pH 페이퍼를 사용하여 8.5의 pH가 측정될 때까지 수산화 칼륨 용액 (180.21 g)을 개시 산 (IIa) 용액에 천천히 첨가하였다. 용액을 0 °C로 냉각하였다. 시드 결정을 에탄올에 현탁시키고, 생성된 현탁액 (0.3 g)을 용액에 첨가하였다. 30분 후, 형성된 시드 상 및 현탁액을 30분 이내에 -12 °C로 냉각하고, 이 온도에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 저온 현탁액을 필터 페이퍼가 구비된 흡입 필터를 사용하여 여과하였다. 0.1 L의 냉각된 에탄올/물 혼합물 (-12 °C; 4.0 wt%의 물)을 사용하여 수집된 결정을 세척하였다. 습식 필터패드의 샘플은 XRPD 분석의 사용을 통하여 2수화물을 나타내었다. 다음에, 극초단파 건조기에서 건조 공정을 개시하였다. 건조 조건: 전력 = 80 W, 건조기 내부 압력 < 150 mbar. 3.7시간의 건조 시간 후, 결정의 질량이 일정하였으며, 화학식 (Ia) 칼륨염의 결정질 1수화물 형태 (XRPD-분석, 열중량 분석) (38.97 g)를 수득하였다.

[0168] 실시예 3: 2수화물의 안정성 영역과 상관되는 조건하에서의 결정화 및 건조에 의한 결정질 칼륨염 (Ia) 2수화물 형태의 제조

[0169] 2-((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-플루오로페녹시)-2,3,12-트리히드록시트리데카-4,6,10-트리엔-8-이닐옥시)아세트산 (화합물 (IIa)) (500 mg)을 에탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 물 (0.75 mL)을 용액에 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 교반하였다. 수산화 칼륨 펠렛 (85.3 mg)을 에탄올 (2.84 mL)에 용해시켰다. 생성 용액은 투명하였으며, 고체 상이 없었다. 등몰량의 투명 수산화 칼륨 용액을 개시 산 (IIa) 용액에 첨가하였다. 첨가된 수산화 칼륨 용액의 투여는 pH 점검 (습식 pH-지시약 스트립)에 의해 수행되었다. 용액이 8.5의 pH에 도달하였을 때 수산화 칼륨 용액의 첨가를 중지하였다. 교반 용액을 -10 °C로 냉각하였다. 2시간 후, 현탁액이 검출가능하였다. 현탁액을 1시간 더 교반하였다. 현탁액을 사전냉각된 원심분리기에서 원심분리하고, 모액을 가만히 따라내었다. 고체 상을 순환 공기 건조기에서 30 °C로 건조하였다. 순환 공기 건조기의 대기는 스윙 기체 가습에 의해 70 % 상대 습도로 컨디셔닝하였다. 스윙 기체 흐름 (N₂)은 연속적으로 건조기에 도입하였다. 스윙 기체 흐름은 교호로 건조되거나 또는 물로 가습되었다. 가습 대 건조 N₂ 흐름의 시간 기간은 건조기 내부의 상대 습도를 고려하는 자동 조절 기술을 통하여 조절하였다. 이와 같은 기술을 사용함으로써, 저장 기간 동안 건조기 내부의 70 %의 상대 습도를 보장하는 것이 가능하였다. 습식 필터패드는 물론 8시간 및 32시간의 건조 시간 후 건조기 고체 샘플 (= 건조 생성물)의 XRPD 분석은 칼륨염 (Ia)의 결정질 2수화물 형태를 나타내었다.

[0170] 실시예 4: 2수화물 조건하에서의 저장에 의한 1수화물 형태로부터의 결정질 칼륨염 (Ia) 2수화물 형태의 제조

[0171] 칼륨염 (Ia)의 1수화물 형태 (1.697 g)를 접시로 이동시켰다. XRPD-분석 및 열중량 분석에 의해 과정 개시시의 물질의 1수화물 형태를 확인하였다. 채취한 샘플의 질량은 127 mg이었다. 접시를 순환 공기 건조기로 이동시켰다. 저장 조건은 대기압 및 25 °C이었다. 실시예 2와 유사한 가습 스윙 기체 흐름 (N₂)을 연속적으로 건조기에 도입하였다. 이와 같은 기술을 사용함으로써, 저장 기간 동안 건조기 내부의 70 %의 상대 습도를 보장하는 것이 가능하였다. 약 48시간 후에 제1 샘플 (질량 = 239 mg)을 채취하였는데, 칼륨염 (Ia)의 2수화물 형태를 나타내었다 (XRPD 분석, 열중량 분석). 다시 24시간 후에 제2 샘플 (질량 = 220 mg)을 채취하였다. 이 저장된 물질의 샘플 역시 2수화물 형태를 나타내었다 (XRPD-분석, 열중량 분석). 접시 내 나머지 질량 = 1.168 g의 칼륨염 (Ia) 결정질 2수화물 형태였다.

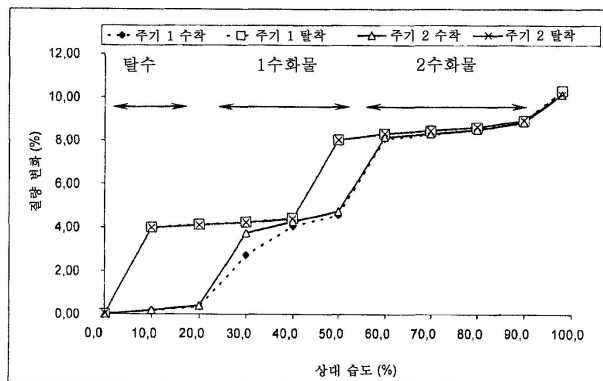
[0172] 실시예 5: 적합한 용매에 현탁시키는 것에 의한 1수화물 형태로부터의 결정질 칼륨염 (Ia) 무수물 형태의 제조

[0173] 칼륨염 (Ia)의 1수화물 형태 (12.42 g)를 플라스크로 이동시켰다. XRPD-분석 및 열중량 분석에 의해 물질의 1수화물 형태를 확인하였다. 1,4-디옥산 용매 (125 mL)를 플라스크에 첨가한 다음, 연질의 막으로 그것을 폐쇄하였다. 자석 교반기를 통하여 현탁액을 휘젓고, 95 °C 이하로 6시간 동안 가열한 후, 현탁액을 대략 실온으로 냉각하고, 흡입 필터를 사용하여 용액으로부터 결정을 단리하였다. 50 mL 용매 (1,4-디옥산, 실온)를 사용하여 습윤 필터케이크를 세척한 다음, 진공-건조 캐비닛에서 100 mbar 및 40 °C로 건조하였다. 44시간의 건조 시간 후, 10.851 g의 칼륨염 (Ia) 결정질 무수물 형태 (XRPD-분석, 열중량 분석, 잔류 용매)를 산출하였다.

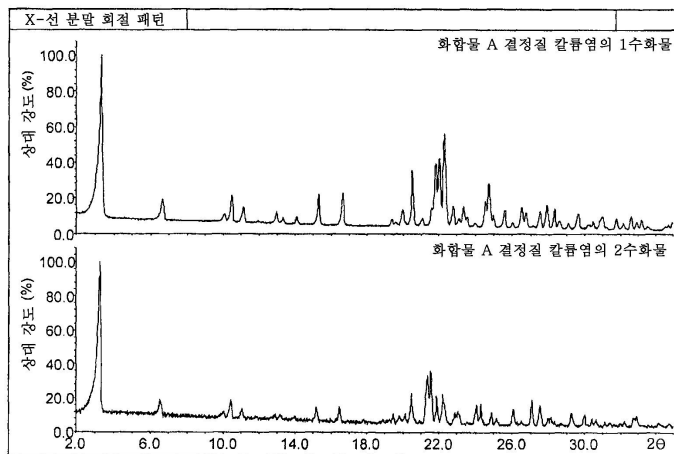
[0174] 본 발명이 그의 구체적인 구현예를 참조하여 기술되었다 할지라도, 업계 숙련자라면 본 발명의 진정한 기술사상 및 영역으로부터 벗어나지 않고도 다양한 변화들이 만들어질 수 있으며, 등가물들이 대체될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 대상, 기술사상 및 영역에 대하여, 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들에 맞게 개조된 많은 변형들이 만들어질 수 있다. 그러한 모든 변형들은 본원에 첨부된 청구항의 영역에 속하는 것으로 간주된다.

도면

도면1



도면2



도면3

