



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0104729
(43) 공개일자 2021년08월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/22 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 217/22 (2013.01)
A61K 31/472 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7019115
- (22) 출원일자(국제) 2019년12월16일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년06월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2019/049099
- (87) 국제공개번호 WO 2020/129876
국제공개일자 2020년06월25일
- (30) 우선권주장
JP-P-2018-235213 2018년12월17일 일본(JP)

- (71) 출원인
가부시키가이샤 디. 웨스턴 세라퓨틱스 쟁규쇼
일본 아이치켄 나고야시 나카쿠 니시키 1초메 18
방 11고
- (72) 발명자
히다카 히로요시
일본, 아이치 4600003, 나고야시, 나카쿠,
니시키, 1-18-11, 씨/오 가부시키가이샤 디. 웨스
턴 세라퓨틱스 쟁규쇼
스미 켄고
일본, 아이치 4600003, 나고야시, 나카쿠,
니시키, 1-18-11, 씨/오 가부시키가이샤 디. 웨스
턴 세라퓨틱스 쟁규쇼
이주하라 타카시
일본, 아이치 4600003, 나고야시, 나카쿠,
니시키, 1-18-11, 씨/오 가부시키가이샤 디. 웨스
턴 세라퓨틱스 쟁규쇼
- (74) 대리인
특허법인한얼

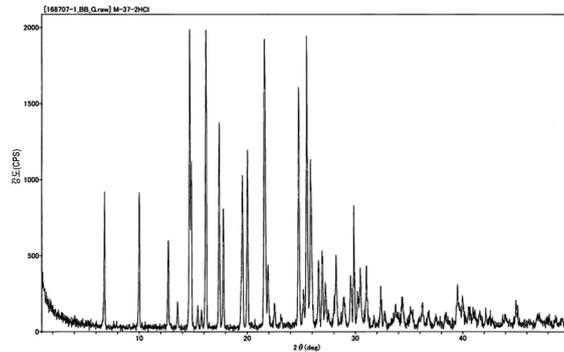
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 이소퀴놀린술폰아미드의 신규한 형태

(57) 요약

본 발명은 의약 원체로서 바람직한 물성을 구비한 N-[(R)-1-{(S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노}프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드의 염의 안정한 결정을 취득하는 것을 목적으로 한다. N-[(R)-1-{(S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노}프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 27/06 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물.

청구항 2

분말 X선 회절 스펙트럼에서, 2θ 가 $6.8\pm 0.1^\circ$, $10.0\pm 0.1^\circ$, $12.7\pm 0.1^\circ$, $14.6\pm 0.1^\circ$, $14.8\pm 0.1^\circ$, $16.2\pm 0.1^\circ$, $17.4\pm 0.1^\circ$, $17.8\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.0\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$, $24.7\pm 0.1^\circ$, $25.5\pm 0.1^\circ$, $25.8\pm 0.1^\circ$, $29.8\pm 0.1^\circ$, $39.5\pm 0.1^\circ$ 및 $44.9\pm 0.1^\circ$ 에 특징적인 피크를 갖는 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.

청구항 3

적외 흡수 스펙트럼에서, 약 703 ± 5 , 1143 ± 5 , 1165 ± 5 , 1174 ± 5 , 1325 ± 5 , 1655 ± 5 , 2558 ± 5 , 2634 ± 5 , 2691 ± 5 , 3122 ± 5 , 3235 ± 5 및 $3396\pm 5\text{cm}^{-1}$ 에 특징적인 피크를 갖는 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.

청구항 4

시차 주사 열량 분석에서 약 $237\pm 5^\circ\text{C}$ 에 흡열 피크를 갖는 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.

청구항 5

칼 피셔법에 의한 수분 함량 측정에서, 0 내지 0.16%의 수분 함량을 나타내는, N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.

청구항 6

N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드에 2당량 이상의 염산을 첨가하고, 만들어진 고체를 에탄올 및 물에 용해하고, 에탄올 이외의 극성 용매로 석출시키는 것을 특징으로 하는 제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정의 제조 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의, 의약 제조를 위한 용도.

발명의 설명

기술 분야

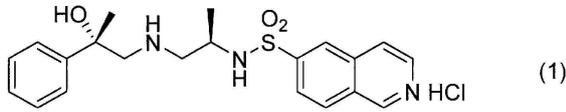
[0001] 본 발명은, 의약으로서 유용한 이소퀴놀린술폰아미드 화합물의 신규한 형태에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 1염산염은, 다음 식 (1)로 표시되는 화합물이며, 특허문헌 1에서 녹내장 치료약, 혈압 강하제로서 유용하다는 것이 개시되어 있다. 종래,

N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드의 염으로서, 화합물 (1), 즉 1염산염만이 알려져 있는 것에 불과하였다.

화학식 1



[0003]

[0004]

화합물 (1)의 고체 분말을 통상의 대기 하에서 일정 시간 공기에 접촉시키면, 서서히 분말 성상을 잃고, 점성이 높은 페이스트상물로 변성한다. 이것은 화합물 (1)이 강한 흡습성을 가지고 있기 때문이다. 이러한 성질은 의약품 제조업자 등에 대하여, 엄청난 부담을 강요할 뿐만 아니라, 보존 중의 품질 관리의 관점에서도 특별히 주의할 필요가 있고, 의약품 원체로서의 취급 용이함을 고려했을 경우, 극복해야 할 과제였다.

[0005]

화합물 (1)은, 소위 이소퀴놀린술폰아미드계 화합물로 분류되지만, 지금까지 동류 약물의 안정한 결정으로서, 1-(5-이소퀴놀린술폰닐)호모피페라진 염산염 1/2 수화물(특허문헌 2), (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 · 2 수화물(특허문헌 3), (S)-(-)-1-(4-플루오로이소퀴놀린-5-일)술폰닐-2-메틸-1,4-호모피페라진 염산염 무수물(특허문헌 4), (S)-1-(4-클로로-5-이소퀴놀린술폰닐)-3-(메틸아미노)피롤리딘 1염산염(특허문헌 5)과 같은 화합물이 알려져 있다. 이러한 실례로부터도 명백한 바와 같이 이소퀴놀린술폰아미드계 화합물의 안정 결정은, 그 1염산염의 무수물 혹은 수화물에서 획득되어 왔지만, 화합물 (1)은 1염산염이지만, 무수물로서도 수화물로서도 목적으로 하는 안정된 결정은 얻어지지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006]

- (특허문헌 0001) 국제 공개 제2012/086727호
- (특허문헌 0002) 일본 특허 제2899953호 공보
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2006/057397호
- (특허문헌 0004) 일본 특허 제5819705호 공보
- (특허문헌 0005) 국제 공개 제2009/004792호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

따라서, 본 발명은 의약품 원체로서 바람직한 물성을 구비한 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드의 염의 안정한 결정을 취득하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008]

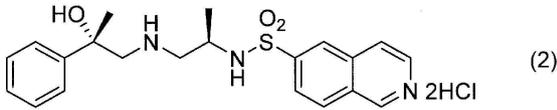
본 발명자들은, N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드의 안정한 염을 얻는 것을 목적으로 예의 검토를 계속했더니, 의외로도 하기 식으로 표시되는 화합물 (2)가 매우 우수한 안정성을 나타내는 것을 발견하였다. 즉 화합물 (2)는 2염산염 무수물이며, 종래의 이소퀴놀린술폰아미드계 화합물과는 다른 염 형태에 의해 안정화한다는 것이 판명되었다. 화합물 (2)는, 화합물 (1)에서 보여진 것과 같은 대기 하에서의 흡습성을 나타내지 않고, 또한 열에 대하여도 안정되었다. 또한 물에 대한 용해성에서도, 화합물 (2)는 화합물 (1)보다도 양호한 경향이였다.

[0009]

또한, 일반적으로 의약품 원체는 결정체인 것이 바람직하지만, 화합물 (1) 및 (2)의 결정성에 대해서 분말 X선 회절에 의해 검토했더니, 화합물 (1)은 비정질성인 것이 판명되었지만, 화합물 (2)는 결정성을 나타냈다.

[0010] 이상으로부터, 화합물 (2)는 화합물 (1)과 비교하여, 명백하게 의약 원체로서 적합한 물리화학적 성질을 가지고 있다는 것이 판명되었다.

화학식 2



- [0011]
- [0012] 즉, 본 발명은, 이하의 [1] 내지 [8]을 제공하는 것이다.
- [0013] [1] N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물.
- [0014] [2] 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 2θ 가 $6.8\pm 0.1^\circ$, $10.0\pm 0.1^\circ$, $12.7\pm 0.1^\circ$, $14.6\pm 0.1^\circ$, $14.8\pm 0.1^\circ$, $16.2\pm 0.1^\circ$, $17.4\pm 0.1^\circ$, $17.8\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.0\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$, $24.7\pm 0.1^\circ$, $25.5\pm 0.1^\circ$, $25.8\pm 0.1^\circ$, $29.8\pm 0.1^\circ$, $39.5\pm 0.1^\circ$ 및 $44.9\pm 0.1^\circ$ 에 특징적인 피크를 갖는 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.
- [0015] [3] 적외 흡수 스펙트럼에 있어서, 약 703 ± 5 , 1143 ± 5 , 1165 ± 5 , 1174 ± 5 , 1325 ± 5 , 1655 ± 5 , 2558 ± 5 , 2634 ± 5 , 2691 ± 5 , 3122 ± 5 , 3235 ± 5 및 $3396\pm 5\text{cm}^{-1}$ 에 특징적인 피크를 갖는 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.
- [0016] [4] 시차 주사 열량 분석에 있어서 약 $237\pm 5^\circ\text{C}$ 에 흡열 피크를 갖는 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.
- [0017] [5] 칼 피셔법에 의한 수분 함량 측정에 있어서, 0 내지 0.16%의 수분 함량을 나타내는, N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정.
- [0018] [6] N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드에 2당량 이상의 염산을 첨가하고, 만들어진 고체를 에탄올 및 물에 용해하고, 에탄올 이외의 극성 용매로 석출시키는 것을 특징으로 하는 [2] 내지 [5] 중 어느 한 항에 기재된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정의 제조 방법.
- [0019] [7] [1] 내지 [5] 중 어느 한 항에 기재된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물.
- [0020] [8] [1] 내지 [5] 중 어느 한 항에 기재된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의, 의약 제조를 위한 용도.

발명의 효과

[0021] 본 발명의 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정은, 화합물 (1)과 비교하여 흡습성이 낮고, 열에 대하여도 높은 안정성을 가지고 있으며, 또한 물에 대한 용해성도 양호하다. 따라서 본 발명의 2염산염 무수물 (2)는, 의약 원체로서 바람직한 성질을 구비한 유용한 염 형태이다. 즉, N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드의 염을 의약 원체로서 제조 또는 사용하는 경우에 있어서, 안정한 2염산염 무수물인 화합물 (2)를 사용함으로써 작업면 뿐만 아니라 품질 관리 면에서도 취급이 용이해진다. 또한 화합물 (2)를 용액 제제로서 사용하는 경우에 있어서도, 물에 대한 양호한 용해성을 가지고 있기 때문에, 제제화 공정에서 특별한 조작이나 용해성을 향상시키기 위한 첨가물 등을 필요로 하지 않으며, 냉장 보존 하에서의 석출 등의 우려도 적다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 화합물 (2)의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 2는 화합물 (1)의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타낸다.

- 도 3은 화합물 (2)의 적외선 흡수 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 4는 화합물 (1)의 적외선 흡수 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 5는 화합물 (2)의 시차 주사 열량 분석 결과를 나타낸다.
- 도 6은 화합물 (1)의 시차 주사 열량 분석 결과를 나타낸다.
- 도 7은 화합물 (2) 및 화합물 (1)의 흡습에 대한 안정성을 나타낸다.
- 도 8은 화합물 (2), 화합물 (3) 및 (4)의 흡습에 대한 안정성을 나타낸다.
- 도 9는 화합물 (2) 및 화합물 (1)의 열에 대한 안정성을 나타낸다.
- 도 10은 화합물 (2) 및 화합물 (1)의 물에 대한 용해성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명의 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물은, 이하의 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0024] 먼저, 프리체인 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드는 특허문헌 1에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 이와 같이 하여 얻어진 프리체의 유기 용매 용액에 2당량 이상의 염산을 첨가하면, 2염산염 무수물의 결정이 얻어진다. 얻어진 결정을 에탄올 및 물에 용해하고, 아세트니트릴, 1,4-디옥산, 아세톤, 이소프로필알코올 등의 에탄올 이외의 극성 용매로 석출시킴으로써, 고순도의 결정을 제조할 수 있다.
- [0025] 보다 상세하게는, 상기 프리체는, 디클로로메탄 1,4-디옥산, 에탄올과 같은 유기 용매 중에 용해한 후에, 2당량 이상의 염산을 첨가함으로써 2염산염 무수물의 결정이 된다. 여기에서 사용하는 유기 용매의 양은, 상기 프리체가 용해되는 양이면 된다. 첨가하는 염산의 양은 2당량 이상이면 되고, 대과잉으로 첨가할 필요는 없다.
- [0026] 얻어진 2염산염의 결정을 30 내지 80℃의 에탄올에 용해하고, 동일한 온도에서 물을 첨가하고, 교반하여 완전히 용해시킨다. 여기서, 사용되는 에탄올의 양은, 2염산염의 결정 1g에 대하여 6 내지 30mL가 바람직하다. 또한 사용되는 물의 양은, 2염산염의 결정 1g에 대하여 1 내지 3mL가 바람직하다.
- [0027] 계속해서 아세트니트릴, 1,4-디옥산, 아세톤, 이소프로필알코올 등의 에탄올 이외의 극성 용매를 첨가하고, 0 내지 30℃로 냉각함으로써, 본 발명의 화합물 (2)의 고순도의 결정을 얻을 수 있다. 여기에서 사용되는 에탄올 이외의 극성 용매의 양은, 2염산염의 결정 1g에 대하여 18 내지 90mL가 바람직하다. 여기서, 고순도의 결정은, HPLC 순도로 99% 이상의 것을 말한다.
- [0028] 얻어진 화합물 (2)는, 결정이며, 분말 X선 회절 스펙트럼에서, 2θ가 6.8±0.1° , 10.0±0.1° , 12.7±0.1° , 14.6±0.1° , 14.8±0.1° , 16.2±0.1° , 17.4±0.1° , 17.8±0.1° , 19.5±0.1° , 20.0±0.1° , 21.6±0.1° , 24.7±0.1° , 25.5±0.1° , 25.8±0.1° , 29.8±0.1° , 39.5±0.1° 및 44.9±0.1° 에 특징적인 피크를 갖는다. 여기서 분말 X선 회절은, 구리 Kα 선의 조사로 측정할 수 있다.
- [0029] 또한, 화합물 (2)는, 적외 흡수 스펙트럼에 있어서, 약 703±5, 1143±5, 1165±5, 1174±5, 1325±5, 1655±5, 2558±5, 2634±5, 2691±5, 3122±5, 3235±5 및 3396±5cm⁻¹에 특징적인 피크를 갖는다.
- [0030] 화합물 (2)는, 시차 주사 열량 분석에서 약 237±5℃에 흡열 피크를 갖는다. 또한, 화합물 (2)는, 칼 피셔법에 의한 수분 함량 측정에서, 0 내지 0.16%의 수분 함량을 나타낸다.
- [0031] 도 7 또는 도 8에 도시한 바와 같이 본 발명의 화합물 (2)는, 대기 개방 상태 또는 50℃/70%RH 하의 보존에서도, 수분 흡수에 의한 중량 변화가 전혀 보이지 않았다. 한편 특허문헌 1에 기재된 화합물 (1) 또는 화합물 (3) 및 (4)는, 각각의 조건 하에서, 수분 흡수에 의한 중량 증가와 현저한 성상의 변화가 확인되었다. 또한 도 9에 도시한 바와 같이 본 발명의 화합물 (2)는, 70℃ 하에서도 안정되었지만, 화합물 (1)은, 명확한 외관의 변화가 보여 불안정하였다. 이상의 결과로부터, 본 발명의 화합물 (2)는, 화합물 (1)과 비교하여 낮은 흡습성과 높은 열 안정성을 가지고 있다는 것이 판명되었다. 또한 화합물 (1) 및 본 발명의 화합물 (2)의 5% 농도의 수용액을 각각 조제하여, 투명도를 비교했더니, 화합물 (2)의 수용액은 무색 투명하였지만, 화합물 (1)의 수용액은 반투명하고, 완전히 녹지 않았다. 즉 본 발명의 화합물 (2)가, 높은 수용성을 가지고 있다는 것이 시사되

었다(도 10).

- [0032] 본 발명의 화합물 (2)는, 녹내장 치료약, 혈압 강하제의 유효 성분으로서 유용하다.
- [0033] 본 발명의 화합물 (2)는 경구로도, 비경구로도 투여할 수 있다. 투여 제형으로서 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 주사제, 점안제 등을 들 수 있고, 그것들은 범용되는 기술을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0034] 예를 들어, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등의 경구제는, 유당, 만니톨, 전분, 결정 셀룰로오스, 경질 무수 규산, 탄산 칼슘, 인산 수소 칼슘 등의 부형제, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 탈크 등의 활택제, 전분, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제, 카르복시메틸셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 시트르산 칼슘 등의 붕괴제, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 마크로골, 실리콘 수지 등의 코팅제, 파라옥시벤조산 에틸, 벤질알코올 등의 안정화제, 감미료, 산미료, 향료 등의 교미 교취제 등을 필요에 따라 본 발명의 화합물에 조합하여 조제할 수 있다.
- [0035] 또한, 주사제, 점안제 등의 비경구제는, 예를 들어 글리세린, 프로필렌글리콜, 염화 나트륨, 염화 칼륨, 소르비톨, 만니톨 등의 등장화제, 인산, 인산염, 시트르산, 빙초산, ϵ -아미노카프로산, 트로메타몰 등의 완충제, 염산, 시트르산, 인산, 빙초산, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 수소 나트륨 등의 pH 조절제, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 마크로골 4000, 정제 대두 레시틴, 폴리옥시에틸렌(160)폴리옥시프로필렌(30)글리콜 등의 가용화 또는 분산제, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 증점제, 에데트산, 에데트산 나트륨 등의 안정화제, 범용의 소르브산, 소르브산 칼륨, 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 파라옥시벤조산 메틸, 파라옥시벤조산 프로필, 클로로 부탄올 등의 보존 또는 방부제, 클로로부탄올, 벤질알코올, 리도카인 등의 무통화제를 필요에 따라서 본 발명의 화합물 (2)에 조합하여 조제할 수 있다.
- [0036] 또한, 주사제 또는 점안제의 경우, pH는 4.0 내지 8.0로 설정하는 것이 바람직하고, 또한, 침투압비는 1.0 부근으로 설정하는 것이 바람직하다.
- [0037] 본 발명의 화합물 (2)의 투여량은, 증상, 연령, 제형 등에 따라 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 경구제라면 통상 1일당 0.01 내지 1000mg, 바람직하게는 1 내지 100mg를 1회 또는 수회로 나누어서 투여할 수 있다.
- [0038] 또한, 점안제라면 통상 0.0001% 내지 10% (w/v), 바람직하게는 0.01% 내지 5% (w/v)의 농도의 것을 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 정맥 내 투여의 경우, 1일당, 0.1 내지 100mg/인간의 범위, 바람직하게는 1 내지 30mg/인간의 범위이다. 경구 투여의 경우, 1일당, 1 내지 1,000mg/인간의 범위, 바람직하게는 10 내지 30mg/인간의 범위이다. 경우에 따라서는, 이것 이하여도 충분하고, 또한 반대로 그 이상의 용량을 필요로 하기도 한다. 또한, 1일 2 내지 3회로 분할하여 투여할 수도 있다.
- [0039] **실시예**
- [0040] 다음에 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 전혀 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0041] N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물 결정의 합성
- [0042] <실시예 1>
- [0043] 특허문헌 1에 기재된 방법에 따라서 제조된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드(0.374g)을 에탄올(10mL)에 용해하고, 실온 하에서, 2M 염산 디에틸에테르 용액(2mL)을 첨가하여 2시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과하고, 감압 건조하여 결정을 얻었다 (0.378g).
- [0044] 상기와 같이 하여 얻어진 결정(33.4g)에 에탄올(200mL)을 첨가하고, 80°C에서 교반하면서, 물(40mL)을 첨가하여 결정을 완전히 용해하였다. 아세트니트릴(600mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 석출한 고체를 여과하고, 감압 건조하여 고순도의 백색 결정을 얻었다 (25.0g, HPLC 순도 199.7%), ¹HNMR(D₂O, δ ppm):0.83(3H, d), 1.73(3H, s), 2.98(1H, dd), 3.19(1H, dd), 3.44(1H, d), 3.64(1H, d), 3.79-3.80(1H, m), 7.45(1H, dd), 7.53(2H, dd), 7.59(2H, dd), 8.25(1H, dd), 8.51(1H, d), 8.62(1H, d), 8.69(1H, d), 8.73(1H, s), 9.74(1H, s).MS m/z400[M+H]⁺.

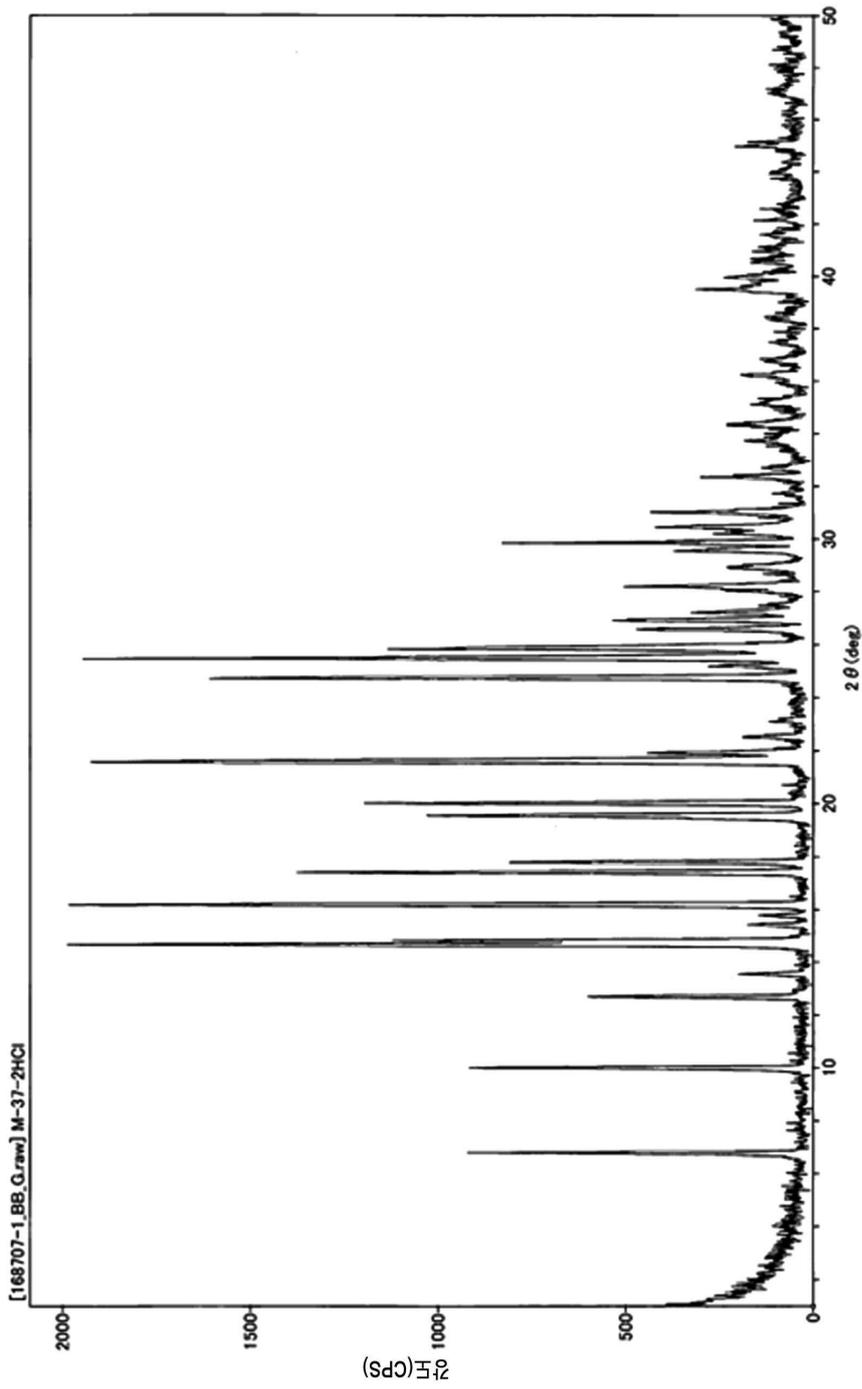
- [0045] <실시예 2>
- [0046] 실시예 1에서 얻은 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정(250mg)을 사용하고, 실시예 1과 동일한 조작으로, 아세토니트릴 대신에 1,4-디옥산을 사용함으로써 고순도의 결정을 백색 결정으로서 얻었다(216mg), ¹HNMR 데이터는, 실시예 1에서 얻은 결정에서의 그것과 동일하였다.
- [0047] <실시예 3>
- [0048] 실시예 1에서 얻은 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정(250mg)을 사용하고, 실시예 1과 동일한 조작으로, 아세토니트릴 대신에 아세톤을 사용함으로써 고순도의 결정을 백색 결정으로서 얻었다(200mg), ¹HNMR은, 실시예 1에서 얻은 결정에서의 그것과 동일하였다.
- [0049] <실시예 4>
- [0050] 실시예 1에서 얻은 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물의 결정(250mg)을 사용하고, 실시예 1과 동일한 조작으로, 아세토니트릴 대신에 이소프로필알코올을 사용함으로써 고순도의 결정을 백색 결정으로서 얻었다(120mg), ¹HNMR은, 실시예 1에서 얻은 결정에서의 그것과 동일하였다.
- [0051] 이하에 참고 화합물의 합성을 나타낸다. 특허문헌 1에는 1염산염체와 2염산염체의 상세한 조제 방법에 대해서는 설명되어 있지 않지만, 프리체 화합물에 대하여 1당량의 염산 또는 2당량 이상의 염산을 첨가함으로써 부가하는 염산 분자의 수를 제어할 수 있다.
- [0052] <참고예 1>
- [0053] N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 염산염 (1)의 합성
- [0054] 특허문헌 1에 기재된 방법에 따라서 제조된 N-[(R)-1-((S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드(1.95g)을 디클로로메탄(5mL) 및 디에틸에테르(20mL)에 용해하고, 실온 하에서, 1M 염산 디에틸에테르 용액(4.7mL)을 첨가하고, 2 시간 교반하였다. 그 후, 석출된 고체를 여과하고, 감압 건조하여 목적물을 백색 고체로서 얻었다(1.85g, HPLC 순도 98.4%), ¹HNMR 데이터는, 특허문헌 1에 기재된 데이터와 일치하였다.
- [0055] <참고예 2>
- [0056] (R)-N-{(1-(페네틸아미노)프로판-2-일)이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 (3)의 합성
- [0057] 특허문헌 1에 기재된 방법에 따라, 표제의 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ¹HNMR 데이터는, 특허문헌 1에 기재된 데이터와 일치하였다.
- [0058] <참고예 3>
- [0059] N-[(R)-1-((R)-2-페닐프로필아미노)프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 (4)의 합성
- [0060] 특허문헌 1에 기재된 방법에 따라, 표제의 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ¹HNMR 데이터는, 특허문헌 1에 기재된 데이터와 일치하였다.
- [0061] 이와 같이 하여 얻어진 본 발명의 화합물 (2)의 고순도의 결정에 대하여, 원소 분석, 분말 X선 회절, 적외 흡수 스펙트럼 측정, 시차 주사 열량 분석, 수분량 측정을 행하였다. 이하, 결과를 나타낸다.
- [0062] (1) 원소 분석
- [0063] 화합물 (2)의 원소 분석(J·사이언스·라보제 마이크로 코더 JM10형)에 의한 결과를 이하에 나타냈다. 또한, ()안의 수치는, 본 발명의 화합물 (2)의 분자식을 C₂₁H₂₇Cl₂N₃O₃S로 했을 경우의 이론값을 나타낸다.
- [0064] C:53.30%(53.39%), H:5.78%(5.76%), N:8.91%(8.89%)

- [0065] (2) 분말 X선 회절
- [0066] 분말 X선 회절(리가쿠제 RINT-TTRIII형 광각 X선 회절 장치)에 있어서, 본 발명의 2염산염 무수물 (2)의 결정은, 도 1과 같은 패턴을 나타내고, 회절각(2θ) 6.80° , 10.0° , 12.7° , 14.6° , 14.8° , 16.2° , 17.4° , 17.8° , 19.5° , 20.0° , 21.6° , 24.7° , 25.5° , 25.8° , 29.8° , 39.5° , 44.9° 에 특징적인 피크를 나타냈다. 또한 참고로 도 2에 화합물 (1)의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타냈다. 도 2로부터 명백한 바와 같이 화합물 (1)은, 본 발명의 화합물 (2)와는 달리 비정질성이었다.
- [0067] (3) 적외 흡수 스펙트럼
- [0068] 적외 분광 광도계(Agilent사제 FTS7000e)에 있어서, 본 발명의 화합물 (2)의 결정의 적외 흡수 스펙트럼은, 도 3과 같은 패턴을 나타내고, 약 703, 1143, 1165, 1174, 1325, 1655, 2558, 2634, 2691, 3122, 3235 및 3396cm^{-1} 에 특징적인 피크를 나타냈다. 또한 참고로 도 4에 화합물 (1)의 적외 흡수 스펙트럼을 나타냈다. 도 4로부터 명백한 바와 같이 화합물 (1)은, 본 발명의 화합물 (2)와는 다른 흡수 피크였다.
- [0069] (4) 시차 주사 열량 분석
- [0070] 시차 주사 열량 분석(시마즈 세이사쿠쇼제 시차 주사 열량계 DSC-50)에 있어서, 본 발명의 화합물 (2)의 결정의 흡열 피크는, 도 5에 도시하는 바와 같이 237°C 였다. 또한 참고로 화합물 (1)의 시차 주사 열량 분석의 결과로 도 6에 나타냈다. 도 6로부터 명백한 바와 같이 화합물 (1)은, 본 발명의 화합물 (2)와는 다른 흡열 피크였다.
- [0071] (2) 수분 함량
- [0072] 칼 피셔법(교토 덴시 고교제 칼 피셔 수분계 MKC-610)에 의한 본 발명의 화합물 (2)의 결정의 수분 함량은, 0.16%였다.
- [0073] <시험예 1> 대기 개방 하에서의 흡습에 대한 안정성 비교 시험
- [0074] 참고예 1에서 얻어진 화합물 (1), 실시예에서 얻어진 본 발명의 화합물 (2)를 각각 약 100mg씩 플라스틱 용기에 측량하고, 대기 개방 하(25 내지 28°C /67 내지 83%RH)에서, 상방 및 사방에서의 풍압 및 이물 혼입 등의 영향을 가능한 한 받지 않는 상태에서 7일간 정치하였다. 0 일째와 7일째에 시료의 중량 측정 및 외관의 관찰을 행하였다.
- [0075] 결과를 도 7에 나타낸다. 화합물 (1)은, 7일째의 시점에서 11%의 중량 증가율을 나타냈다. 또한 외관상에서도 명확한 흡습 현상이 보였으므로, 수분 흡수에 의한 중량 증가라는 것이 강하게 시사되었다. 한편 본 발명의 화합물 (2)는, 7일 후에도 중량 증가 및 외관상의 변화가 전혀 보이지 않았다.
- [0076] 이상의 결과로부터, 본 발명의 화합물 (2)는, 화합물 (1)과 비교하여 낮은 흡습성을 가지고 있다는 것이 나타났
- [0077] <시험예 2> $50^\circ\text{C}/70\% \text{RH}$ 하에서의 흡습에 대한 안정성 비교 시험
- [0078] 참고예 2 및 3에 의해 얻어진 화합물 (3) 및 (4), 실시예에서 얻어진 본 발명의 화합물 (2)의 결정을 각각 100mg씩 플라스틱 용기에 측량하고, $50^\circ\text{C}/70\% \text{RH}$ 조건 하, 향온향습기(야마토 가가쿠가부시키가이샤제 IH400) 내에 정치하였다.
- [0079] 결과를 도 8에 나타낸다. 화합물 (3) 및 (4)에서는, 정치 1시간 후에 있어서, 흡습에 의한 현저한 외관의 변화가 보이고, 중량도 각각 15%, 17%의 증가율을 나타냈다. 따라서, 이후의 시험을 중지하였다. 한편 본 발명의 화합물 (2)의 결정은, 외관상의 변화도 중량 증가도 전혀 보이지 않았다. 또한 정치 3일 후에서도 마찬가지로 전혀 변화는 보이지 않고, 분말 X선 회절의 피크 패턴에도 변화는 보이지 않았다.
- [0080] 이상의 결과로부터, 화합물 (3) 및 (4)은, 본 발명의 화합물 (2)의 구조 유사체의 2염산염이지만, 명백하게 화합물 (2)보다도 높은 흡습성을 나타냈다.
- [0081] <시험예 3> 열 안정성 비교 시험
- [0082] 참고예 1의 화합물 (1), 실시예에서 얻어진 본 발명의 화합물 (2)의 결정을 유리 바이얼병에 약 20mg씩 측량하고, 밀폐한 상태에서 70°C 로 유지한 향온기(NISSIN제 인큐베이터 NA-100N) 중에서 14일간 보존하였다. 0일째, 7일째, 14일째에 있어서의 화합물 (1) 및 본 발명의 화합물 (2)의 외관 관찰 및 순도 측정(HPLC)을 행하였다.

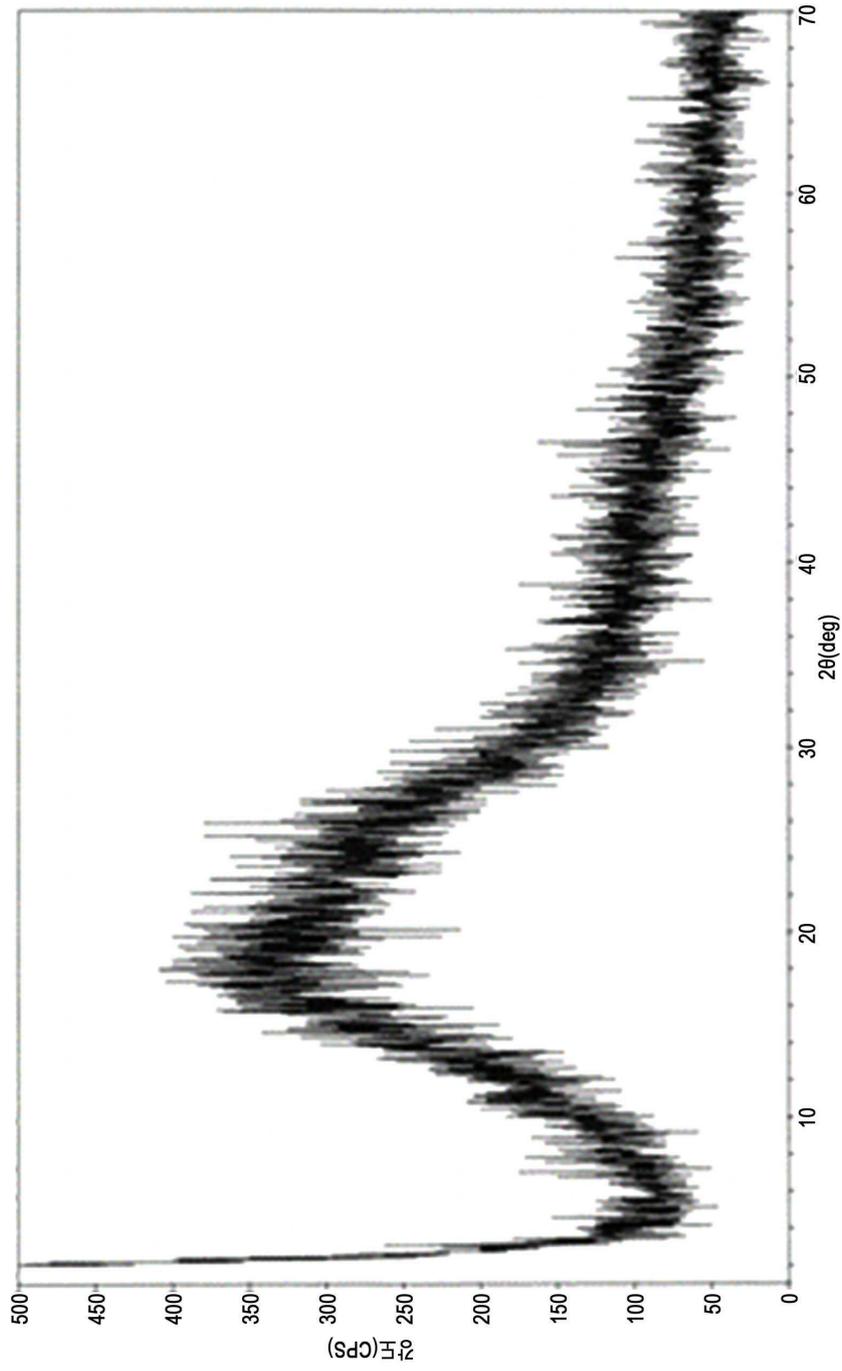
- [0083] 결과를 도 9에 나타낸다. 화합물 (1)의 고체는, 7일째 시점으로 유리 바이얼병의 바닥에 강하게 부착되고, 외관이 체적 팽창을 수반하는 기포상물로 변화하여 현저한 성상의 변성이 인정되었다. 따라서, 이후의 시험을 중지하였다. 한편 본 발명의 화합물 (2)의 결정은, 14일째에서도 외관의 변화나 분해 등은 인정되지 않고 안정되었다. 또한 분말 X선 회절의 피크 패턴에도 변화는 보이지 않았다.
- [0084] <시험예 4> 물에 대한 용해성 비교 시험
- [0085] 참고예 1의 화합물 (1), 본 발명의 화합물 (2)의 결정을 유리 바이얼병에 약 100mg씩 측량하고, 정제수 2mL을 첨가하여 밀폐된 상태에서 격렬하게 진탕하였다. 액면의 흔들림이 수렴될 때까지 정치한 후, 실온 하에서, 수용액의 투명도를 눈으로 보아서 관찰하였다.
- [0086] 결과를 도 10에 도시한다. 화합물 (1)의 수용액은 반투명 상태였다. 한편, 본 발명의 화합물 (2)의 결정의 수용액은 매우 맑아서 완전히 녹아 있었다. 다시 1일후, 화합물 (1)의 수용액의 바이얼병 바닥에는 침전물이 확인되었지만, 본 발명의 화합물 (2)에는 전혀 침전물은 보이지 않았다.
- [0087] <산업상 이용가능성>
- [0088] 본 발명에 의한 N-[(R)-1-[(S)-2-히드록시-2-페닐프로필아미노]프로판-2-일]이소퀴놀린-6-술폰아미드 2염산염 무수물 (2)는, 낮은 흡습성을 가질 뿐만 아니라, 열에 대하여도 높은 안정성을 갖는 신규한 결정이며, 또한 양호한 수용성을 가지고 있으며, 의약 원체로서의 사용에 매우 바람직한 성질을 구비하고 있다.

도면

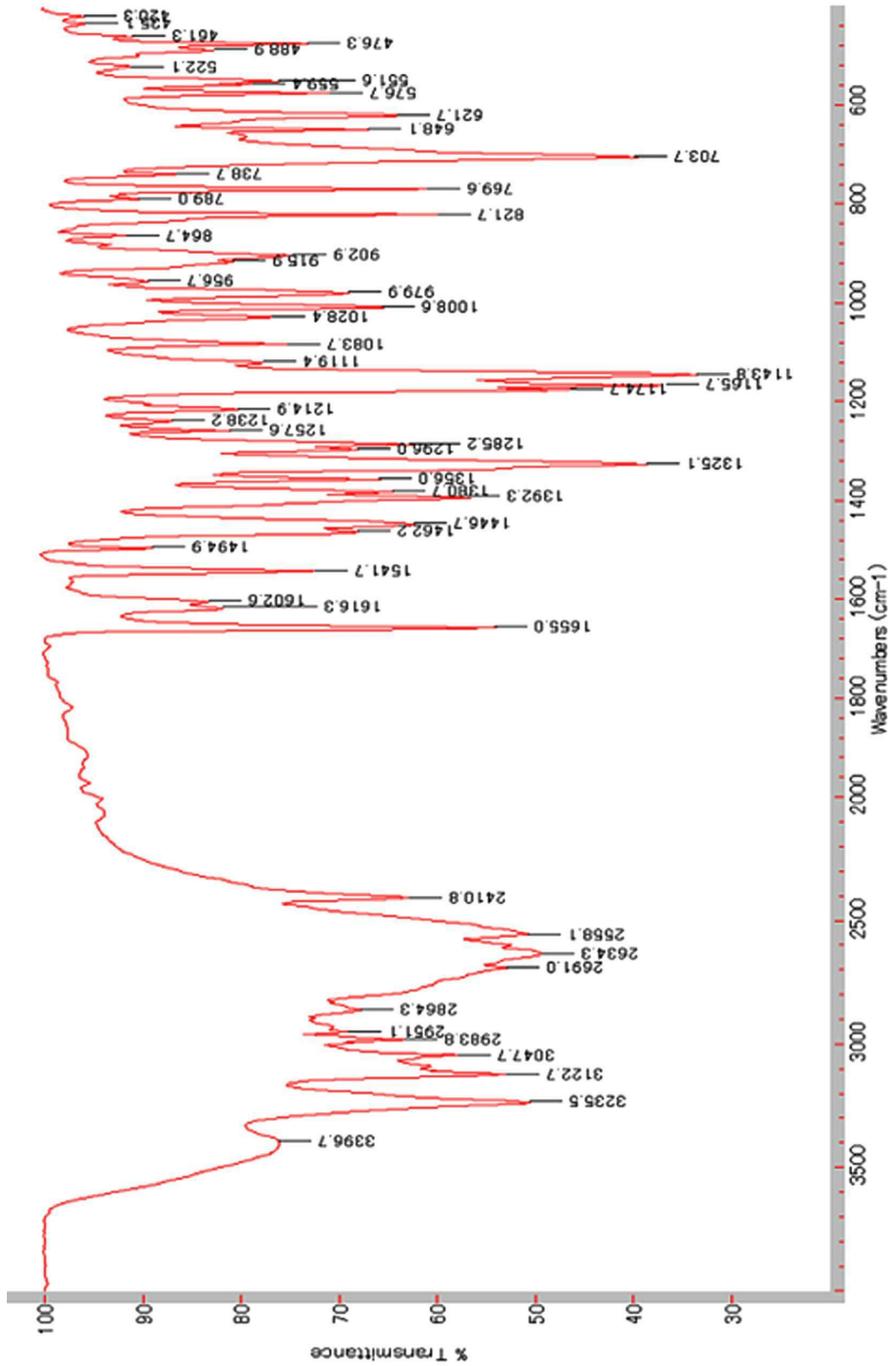
도면1



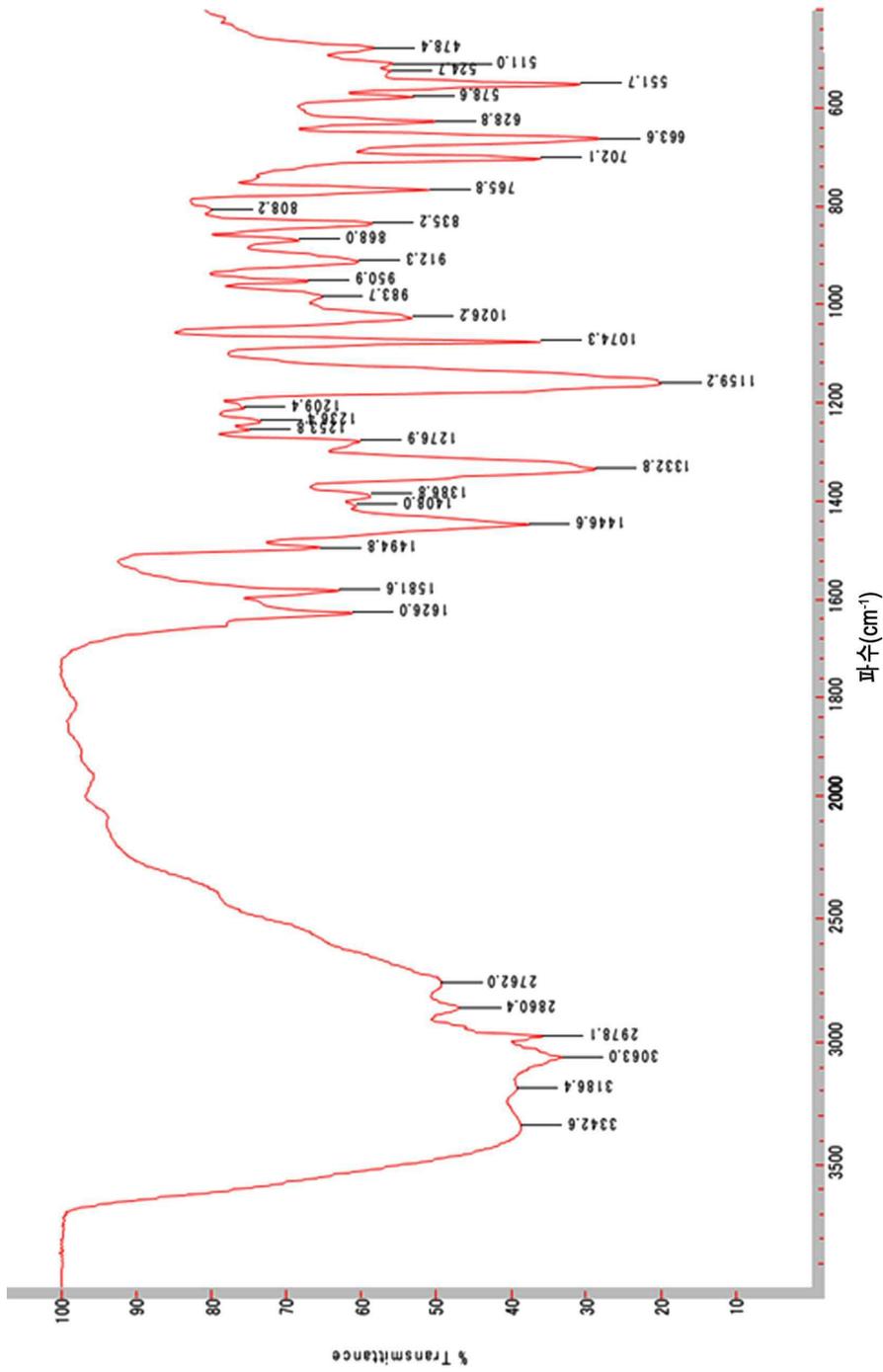
도면2



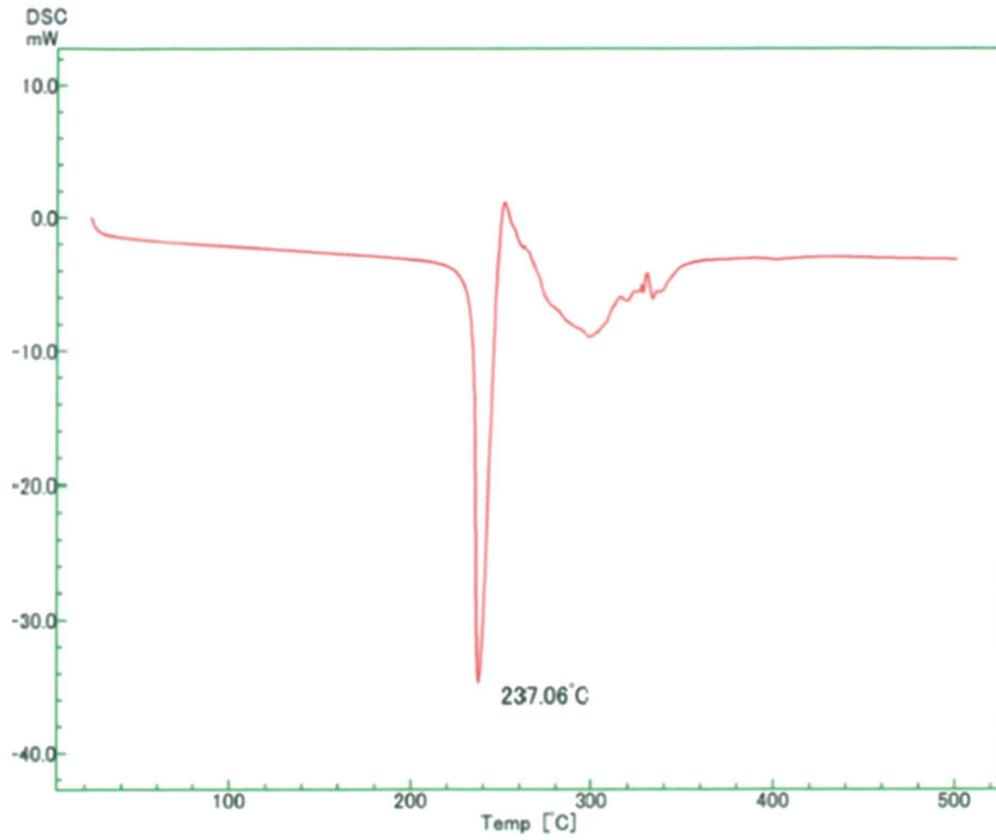
도면3



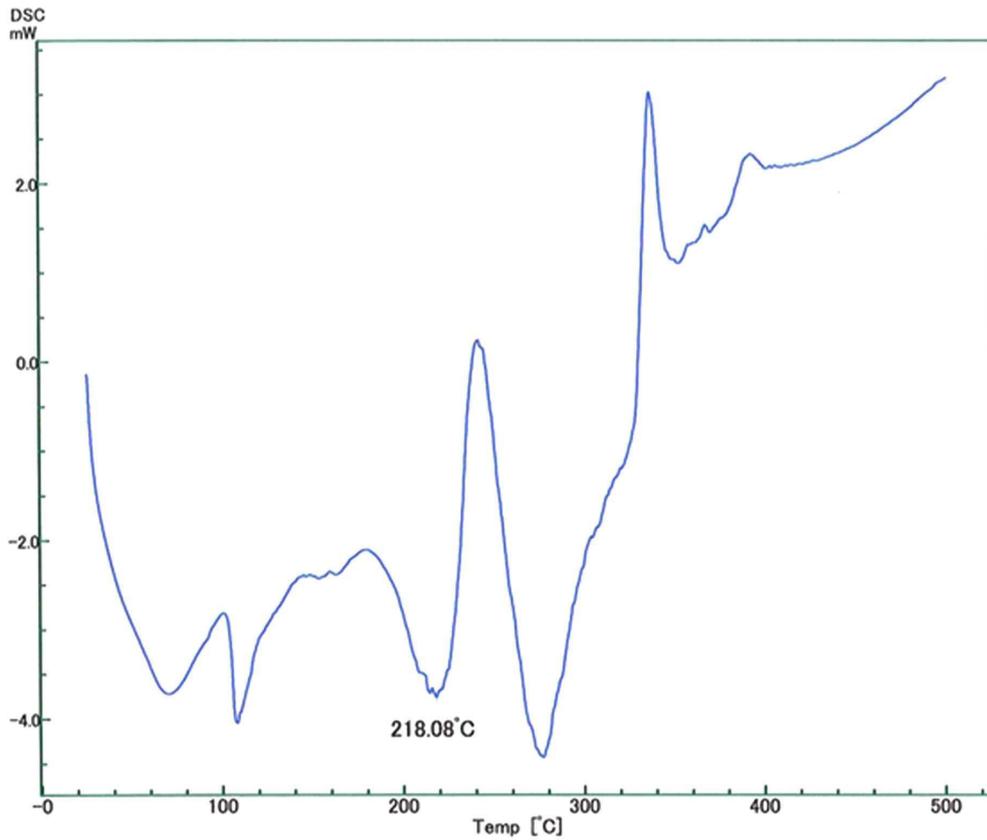
도면4



도면5



도면6



도면7

화합물	항목	정치 기간		증가율	7 일째의 외관 사진
		0 일째	7 일째		
1 염산염(1)	중량	100mg	111mg	11%	
	외관	백색 고체	담황색 페이스트		
2 염산염(2)	중량	102mg	102mg	0%	
	외관	백색 결정	백색 결정		

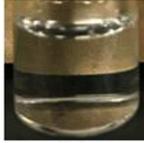
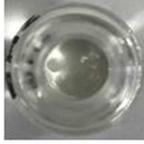
도면8

화합물	항목	정치 기간			증가율	정치 후의 외관 사진
		0 일째		3 일째		
		0 시간 후	1 시간 후			
화합물 (3)	중량	100mg	115mg	-	15%	
	외관	백색 고체	담황색 페이스트	-		
화합물 (4)	중량	100mg	117mg	-	17%	
	외관	백색 고체	담황색 페이스트	-		
2 염산염(2)	중량	100mg	100mg	100mg	0%	
	외관	백색 결정	백색 결정	백색 결정		

도면9

화합물	항목	보존 기간		
		1 일째	7 일째	14 일째
1 염산염(1)	외관	백색 고체 	백색 포상물 	-
	순도(%)	98.4	98.5	
2 염산염(2)	외관	백색 결정 	백색 결정 	백색 결정 
	순도(%)	99.7	99.7	99.7

도면10

항목	수용액 중의 화합물	
	1 염산염(1)	2 염산염(2)
외관		
	반투명	무색 투명
침전물		
	유	무