(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 417/12

(11) 공개번호 특2003-0007918
(43) 공개일자 2003년01월23일

(21) 출원번호 10-2002-7016721
(22) 출원일자 2002년12월07일
번역문 제출일자 2002년12월07일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2001/02567
(86) 국제출원출원일자 2001년06월08일
(87) 국제공개번호 WO 2001/94344
(87) 국제공개일자 2001년12월13일

(81) 지정국 국내특허 : 그레나다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 콜롬비아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 0014006.1 2000년06월08일 영국(GB)

(71) 출원인 스미스클라인비이참피이엘시이
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980

(72) 발명자 크레이그,앤드류,사이먼
영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀스글락소스미스클라인
호,팀,치엔,팅
영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀스글락소스미스클라인

(74) 대리인 주성민
김영

심사청구 : 없음

# (54) 당뇨병 치료용 티아졸리딘디온 염


## 요약

본 발명은 약제용 신규 화합물인 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물, 이 화합물의 제조 방법, 이 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 의학에서 이 화합물의 용도에 관한 것이다.



## 색인어

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드.


## 명세서

본 발명은 신규 약제, 이 약제의 제조 방법 및 의학에서 이러한 약제의 용도에 관한 것이다.

유럽 특허 출원 공개 번호 제0,306,228호는 혈당강하 활성 및 혈중지질강하 활성을 갖는 것으로 개시된 몇가지 티아졸리딘디온 유도체에 관한 것이다. 유럽 특허 제0,306,228호의 실시예 30의 화합물은 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (하기에서는 "화합물 I" 이라고도 함)이다.

국제 특허 출원 공개 번호 제WO94/05659호는 유럽 특허 제0,306,228호의 화합물의 몇몇 염 (브롬화수소산, 염산 및 황산, 및 유기산, 예를 들어 메탄술폰산, 타르타르산과 같은 미네랄산으로부터 형성된 염, 특히 말레산 염을 포함)을 개시하고 있다.

본 발명에 이르러, 화합물 I은 특히 안정하여 대량 제조 및 취급에 적합한 신규 하이드로브로마이드 염 (하기에서 "하이드로브로마이드" 라고도 함)을 형성하는 것으로 밝혀졌다. 하이드로브로마이드는 높은 융점을 가지고, 특히 우수한 수용해도를 나타내며, 우수한 벌크 유동성을 보유한다. 따라서, 하이드로브로마이드는 대규모 제약 공정, 특히 대규모 분쇄에 있어서 놀라울 정도로 다루기 쉽다.

이러한 신규 제형은 대규모 제조에 특히 적합한, 효율적이고 경제적이며 재현가능한 방법에 의해 제조할 수 있다.

신규 하이드로브로마이드는 또한 유용한 제약 특성을 가지며, 특히 당뇨병, 당뇨병과 관련된 증상 및 그의 여러 합병증의 치료 및(또는) 예방에 유용한 것으로 알려져 있다.

따라서, 본 발명은 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제공한다.

적합하게는, 하이드로브로마이드는 모노하이드로브로마이드이다.

바람직한 한 측면으로, 하이드로브로마이드는 실질적으로 도 1에 따른 적외선 스펙트럼을 제공한다.

바람직한 한 측면으로, 하이드로브로마이드는 실질적으로 도 2에 따른 라만 스펙트럼을 제공한다.

바람직한 한 측면으로, 하이드로브로마이드는 실질적으로 표 1 또는 도 3에 따른 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD)을 제공한다.

바람직한 한 측면으로, 하이드로브로마이드는 실질적으로 도 4에 따른 고상 $^{13}$C NMR 스펙트럼을 제공한다.

또한 하이드로브로마이드는 175 내지 185 ℃, 특히 180 내지 185 ℃, 예를 들어 181 ℃의 융점을 갖는 것이 바람직하다.

또한 하이드로브로마이드는 180 내지 186 ℃, 예를 들어 182.5 ℃의 $T_{개시}$ 를 갖는다.

따라서 바람직한 측면으로, 하이드로브로마이드는

(i) 실질적으로 도 1에 따른 적외선 스펙트럼;

(ii) 실질적으로 도 2에 따른 라만 스펙트럼;

(iii) 실질적으로 표 1 또는 도 3에 따른 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD);

(iv) 실질적으로 도 4에 따른 고상 $^{13}$C NMR 스펙트럼; 및

(v) 175 내지 185 ℃, 특히 180 내지 185 ℃, 예를 들어 181 ℃의 융점

중에서 2가지 이상을 제공하는 것을 특징으로 한다.

본 발명은 순수한 형태로 단리되거나 다른 물질과 혼합된 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 포함한다. 따라서 한 측면으로, 단리된 형태의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물이 제공된다.

다른 측면으로, 순수한 형태의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물이 제공된다.

또 다른 측면으로, 결정 형태의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물이 제공된다.

또한 본 발명은 고상의 제약상 허용되는 형태, 예를 들어 고체 투여 형태, 특히 경구 투여를 위해 개질된 형태의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제공한다.

또한 본 발명은 제약상 허용되는 형태, 특히 벌크 형태 (이러한 형태는 특히 분쇄가능함)의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제공한다.

또한, 본 발명은 제약상 허용되는 형태, 특히 벌크 형태 (이러한 형태는 양호한 유동성, 특히 양호한 벌크 유동성을 가짐)의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제공한다.

적합한 용매화물은 수화물이다.

또한 본 발명은 바람직하게는 적절한 용매중에 분산되거나 용해된 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (화합물 I) 또는 그의 염을 브롬화수소 공급원과 반응시킨 다음, 필요하다면 형성된 하이드로브로마이드의 용매화물을 제조하고, 이 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 회수하는 것을 특징으로 하는, 본 발명의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

적합한 반응 용매는 알칸올, 예를 들어 프로판-2-올, 또는 탄화수소, 예를 들어 톨루엔, 케톤, 예를 들어 아세톤, 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란, 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴, 또는 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 디클로로메탄, 물, 또는 유기산, 예를 들어 아세트산; 또는 이들의 혼합물이다.

브롬화수소 공급원은 브롬화수소 수용액, 예를 들어 48% (w/w) 수용액으로 제공되는 것이 유리하다. 또는, 브롬화수소 공급원은 적절한 용매, 임의로 반응 용매, 예를 들어 프로판-2-올 중 브롬화수소 용액이다. 또한 브롬화수소를 선택된 반응 용매 중 화합물 I의 용액 또는 현탁액에 직접 가할 수 있다.

브롬화수소의 다른 공급원은 브롬화수소산의 염기 염, 예를 들어 브롬화암모늄, 또는 아민, 예를 들어 에틸아민 또는 디에틸아민의 브롬화수소산 염에 의해 제공된다.

반응은 일반적으로 주변 온도 또는 승온, 예를 들어 용매의 환류 온도에서 수행되지만, 요구되는 생성물을 제공하는 임의의 편리한 온도를 이용할 수 있다.

하이드로브로마이드의 용매화물, 예를 들어 수화물은 통상의 방법에 따라 제조한다.

필요한 화합물의 회수는 일반적으로 0 내지 60 ℃, 예를 들어 20 내지 25 ℃, 또는 40 내지 50 ℃의 온도로의 냉각에 의한, 일반적으로 적절한 용매, 유리하게는 반응 용매로부터의 결정화를 포함한다. 예를 들어, 하이드로브로마이드는 알콜, 예를 들어 프로판-2-올, 또는 케톤, 예를 들어 아세톤으로부터 결정화할 수 있다.

바람직한 한 형태로, 회수는 제1 온도, 예를 들어 40 내지 50 ℃로 초기 냉각시킴으로써 결정화를 개시한 다음, 제2 온도, 적합하게는 0 내지 25 ℃로 냉각시켜 결정화를 완료하는 것을 포함한다.

결정화는 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물의 결정을 시딩 (seeding)하여 개시할 수도 있지만, 필수적인 것은 아니다.

용매화물은 적절한 통상의 방법을 이용하여 제조한다.

화합물 I은 공지된 방법, 예를 들어 유럽 특허 제0,306,228호 및 WO94/05659에 개시된 방법에 따라 제조된다. 유럽 특허 제0,306,228호 및 WO94/05659의 개시는 본원에 참고로 포함된다.

본원에 사용된 용어 " $T_{개시}$ " 는 일반적으로 시차주사열량측정으로 결정되며, 예를 들어 문헌 (" Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications" , Ford and Timmins, 1989; " The temperature corresponding to the intersection of the pre-transition baseline with the extrapolated leading edge of the transition" ) 에 나타낸 바와 같은, 당업계에서 일반적으로 인식되는 의미를 갖는다.

어떤 화합물에 대하여 본원에서 사용되는 경우, " 양호한 유동성" 이란 적합하게는 이 화합물이 1.5 이하, 특히 1.25 이하의 하우스너 (Hausner) 비율을 갖는 것을 특징으로 한다.

" 하우스너 비율" 은 당업계에서 허용되는 용어이다.

본원에 사용된 '당뇨병과 관련된 증상의 예방'이라는 용어는 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 과인슐린혈증 및 임신중 당뇨병과 같은 증상의 치료를 포함한다.

당뇨병은 바람직하게는 타입 II 당뇨병을 의미한다.

당뇨병과 관련된 증상은 혈중칼슘과다증, 인슐린 내성 및 비만을 포함한다. 당뇨병과 관련된 추가의 증상은 고혈압, 심혈관계 질환, 특히 아테롬성경화증, 여러 섭생 질환, 특히 식욕 저하와 관련된 증상, 예를 들어 신경성 식욕결여증 (anorexia nervosa), 및 과다 섭취와 관련된 질환, 예를 들어 비만 및 식욕 이상 항진증 (anorexia bulimia)으로 고통받는 대상에서 식욕 및 음식물 섭취의 조절을 포함한다. 당뇨병과 관련된 추가의 증상은 다낭성 난소 증후군 및 스테로이드 유도성 인슐린 내성을 포함한다.

본원에 포함된 당뇨병과 관련된 증상의 합병증은 신장병, 특히 당뇨병성 신장병, 사구체신염, 사구체 경화증, 신증 증후군, 고혈압성 신경화증 및 말기 신장 질환을 비롯하여 타입 II 당뇨병의 발병과 관련된 신장병을 포함한다.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 유용한 치료 특성을 가지며, 따라서 본 발명은 활성 치료 물질로 유용한 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제공한다.

보다 구체적으로, 본 발명은 당뇨병, 당뇨병과 관련된 증상 및 그의 여러 합병증의 치료 및(또는) 예방에 유용한 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제공한다.

하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물은 그 자체로 투여되거나, 바람직하게는 또한 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물로 투여될 수 있다. 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 제제화하는 적합한 방법은 일반적으로 상기 언급된 문헌에서 화합물 I에 대하여 개시된 바와 같다.

따라서, 본 발명은 또한 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물, 및 그의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물은 일반적으로 단일 투여 형태로 투여된다.

활성 화합물은 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 경구 또는 비경구 경로로 투여된다. 이러한 사용의 경우, 화합물은 일반적으로 제약 담체, 희석제 및(또는) 부형제와 혼합된 제약 조성물 형태로 이용될 것이지만, 조성물의 정확한 형태는 본래 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

조성물은 혼합물로 제조되며, 적합하게는 경구, 비경구 또는 국소 투여용으로 개질되는데, 그러한 경우 정제, 캡슐제, 액상 경구 제제, 분말제, 과립제, 로젠지, 향정, 재용해가능한 분말제, 주사용 및 주입용 액제 또는 현탁액제, 좌제 및 경피 장치 형태일 수 있다. 경구로 투여가능한 조성물, 특히 성형 경구 조성물은 이들이 일반적인 용도에 보다 유리하기 때문에 바람직하다.

경구 투여용 정제 및 캡슐제는 일반적으로 단위 투여량으로 제공되며, 통상의 부형제, 예를 들어 결합제, 충전제, 희석제, 타정제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 향미제 및 습윤제를 포함한다. 정제는 당업계에 잘 알려진 방법에 따라 코딩할 수 있다.

사용에 적합한 충전제는 셀룰로스, 만니톨, 락토스 및 다른 유사한 물질을 포함한다. 적합한 붕해제는 전분, 폴리비닐피롤리돈 및 전분 유도체, 예를 들어 소듐 스타치 글리콜레이트를 포함한다. 적합한 윤활제는 예를 들어 스테아르산 마그네슘을 포함한다. 제약상 허용되는 적합한 습윤제는 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

고상 경구 조성물은 블렌딩, 충전 또는 타정 등의 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 블렌딩 조작을 반복하여 다량의 충전제를 사용한 상기 조성물의 전체에 걸쳐 활성제를 분포시킬 수 있다. 이러한 조작은 물론 당업계에서 통상적인 것이다.

경구 액상 제제는 예를 들어 수성 또는 오일 현탁액제, 용액제, 에멀젼제, 시럽제 또는 엘릭서 형태이거나 또는 사용에 앞서 물 또는 다른 적합한 비히클로 용해시키는 건조 생성물로 제공될 수 있다. 이러한 액상 제제는 통상의 첨가제, 예를 들어 현탁제, 예를 들어 소르비톨, 시럽, 메틸 셀룰로스, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화 식용 지방, 유화제, 예를 들어 레시친, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아; 비-수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있음), 예를 들어 아몬드 오일, 분류 코코넛 오일, 오일 에스테르, 예를 들어 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜의 에스테르; 보존제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산, 및 원한다면 통상의 향미제 또는 착색제를 포함할 수 있다.

비경구 투여의 경우, 유체 단위 투여 형태는 본 발명의 화합물 및 무균 비히클을 포함하도록 제조된다. 화합물은 비히클 및 농도에 따라 현탁시키거나 용해시킬 수 있다. 비경구 용액제는 통상적으로 활성 화합물을 비히클중에 용해시키고, 여과 멸균한 다음, 적합한 바이알 또는 앰플에 충전시키고 밀봉하여 제조한다. 보조제, 예를 들어 국소 마취제, 보존제 및 완충제를 또한 비히클중에 용해시키는 것이 유리하다. 안정성을 증대시키기 위해, 조성물을 바이알에 충전시키고 물을 진공 제거한 다음에 동결시킬 수 있다.

비경구 현탁액제는 활성 화합물을, 에틸렌 옥사이드에 노출시켜 용해시키고 멸균시킨 다음 무균 비히클중에 현탁시키기는 대신, 비히클중에 현탁시킨다는 점을 제외하고는 실질적으로 동일한 방식으로 제조한다. 계면활성제 또는 습윤제를 조성물중에 포함시켜 활성 화합물의 균일한 분포를 촉진시키는 것이 유리하다.

통상의 수행에서와 같이, 조성물에는 관련된 의학 치료에 사용되는 수기 또는 인쇄된 지침이 일반적으로 수반된다.

본원에 사용된 바와 같이, '제약상 허용되는'이라는 용어는 인간 및 동물 둘 다에 사용되는 화합물, 조성물 및 성분을 포함하고, 예를 들어 '제약상 허용되는 염'이라는 용어는 수의학상 허용되는 염을 포함한다.

본 발명은 당뇨병, 당뇨병과 관련된 증상 및 그의 여러 합병증의 치료 및(또는) 예방을 필요로 하는 인간 또는 비인간 포유동물에게 무독성 유효량의 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 및(또는) 예방 방법을 추가로 제공한다.

유리하게는, 활성 성분은 상기 정의된 제약 조성물로 투여될 수 있으며, 이는 본 발명의 특정 측면을 형성한다.

추가의 측면으로, 본 발명은 당뇨병, 당뇨병과 관련된 증상 및 그의 여러 합병증의 치료 및(또는) 예방용 약물의 제조에 있어서 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물의 용도를 제공한다.

당뇨병, 당뇨병과 관련된 증상 및 그의 여러 합병증의 치료 및(또는) 예방에서, 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물은 유럽 특허 제0,306,228호, WO94/05659 및 WO98/55122에 개시된 것과 같은 적합한 투여량으로 화합물 I을 제공하는 양으로 투여될 수 있다.

상기 언급된 치료에서 본 발명의 화합물의 대하여 독성학상 어떠한 역효과도 나타나지 않았다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 어떠한 식으로든 본 발명을 한정하지 않는다.

## 실시예

실시예 1:

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (1.0 g) 및 프로판-2-올 (50 ml)의 혼합물을 교반하고, 10분 동안 가열 환류하였으며, 이 시점에서 투명한 용액이 관찰되었다. 이어서 브롬화수소산 (물 중 48% (w/w) 용액, 0.31 ml)을 적가하고, 반응 혼합물을 환류하에 10분 동안 교반한 다음, 21 ℃로 냉각하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 프로판-2-올 (10 ml)로 세척하여 백색 결정질 고체로서 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 (0.41 g)을 얻었다.

실시예 2:

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (3.0 g) 및 아세톤 (100 ml)의 혼합물을 교반하고, 15분 동안 가열 환류하였으며, 이 시점에서 투명한 용액이 관찰되었다. 브롬화수소산 (물 중 48% (w/w) 용액, 0.95 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 환류하에 15분 동안 교반한 다음, 21 ℃로 냉각하였다. 120시간 동안 정치한 다음, 모액을 따라내고, 결정질 생성물을 아세톤 (10 ml)으로 세척하고 3시간 동안 진공 건조시켜 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 (3.7 g)을 얻었다.

1H-NMR (d6-DMSO): 아세톤 (0.5% (wt/wt))을 포함하는 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드와 일치함.

실시예 3:

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (15.0 g) 및 아세톤 (230 ml)의 혼합물을 교반하고, 15분 동안 가열 환류하였으며, 이 시점에서 투명한 용액이 관찰되었다. 이어서 브롬화수소산 (48% (w/w) 수용액, 4.75 ml)을 가하고, 혼합물을 45 ℃로 냉각시키고, 1시간 동안 교반한 다음, 21 ℃로 냉각하였다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세톤 (100 ml)으로 세척하여 백색 결정질 고체인 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 (17.7 g)을 얻었다.

하이드로브로마이드에 대한 특징적인 데이타

(1) 실시예 3의 생성물에 대한 기록

하이드로브로마이드의 용해도

분말이 용해될 때가지 물을 1 내지 1,000 ml의 분획으로 약물 물질 약 100 mg에 가하여 물질의 용해도를 측정하였다. 포화 용액의 HPLC 분석에 의해 가시적 용해도를 확인하였다. 용해도: 6 mg/ml

하이드로브로마이드의 고상 안정성

약물 물질 약 1.0 g을 유리병내에서 a) 40 ℃ / 상대습도 (RH) 75%, 개방 노출, 1개월, 및 b) 50 ℃, 밀폐, 1개월의 조건하에 보관하여 약물 물질의 고상 안정성을 결정하였다. 두 경우에서 HPLC에 의해 최종 함량 및 분해 생성물에 대하여 물질을 분석하였다.

a) 40 ℃/75% RH: 상당한 분해는 관찰되지 않음 (HPLC 분석 98% 초기)

b) 50 ℃: 상당한 분해는 관찰되지 않음 (HPLC 분석 98% 초기)

하이드로브로마이드의 유동성

표준 방법 (" Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design" , editor M. Aulton, 1988, published by Churchill Livingstone)을 이용하여 하이드로브로마이드의 벌크 밀도와 태핑된 (tapped) 벌크 밀도 사이의 비율 (하우스너 비율)을 결정하였다. 하우스너 비율: 1.3

하이드로브로마이드의 $T_{개시}$

퍼킨 엘머 (Perkin-Elmer) DSC7 장치를 사용하는 시차주사열량측정에 의해 약물 물질의 $T_{개시}$ 를 결정하였다. $T_{개시}$ : 182.5 ℃

하이드로브로마이드의 융점

핫 스테이지 (hot stage) 현미경으로 약물 물질의 융점을 시각적으로 결정하였다. Mpt: 181 ℃

(2) 실시예 2의 생성물에 대한 기록

2 $cm^{-1}$ 해상도로 니콜렛 (Nicolet) 710 FT-IR 분광계를 사용하여 생성물의 미네랄 오일 분산액의 적외선 흡수 스펙트럼을 얻었다 (도 1). 데이타는 1 $cm^{-1}$ 간격으로 수치화하였다. 밴드는 2923, 2854, 2749, 1745, 1698, 1643, 1610, 1544, 1515, 1459, 1419, 1378, 1327, 1313, 1287, 1256, 1240, 1228, 1203, 1185, 1151, 1071, 1054, 1032, 1014, 985, 906, 803, 771, 738, 712 및 524 $cm^{-1}$ 에서 관찰되었다.

통상의 ATR 액세서리를 사용하여 고상 생성물의 IR 스펙트럼을 기록하였다. 밴드는 2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710 및 657 $cm^{-1}$ 에서 관찰되었다. 출력 400 mW의 Nd:V04 레이저 (1064 nm)로 여기시키면서 4 $cm^{-1}$ 의 해상도로 니콜렛 (Nicolet) 960 E.S.P. FT-라만 분광계를 사용하여 NMR 튜브중의 샘플로 생성물의 라만 스펙트럼 (도 2)을 기록하였다. 밴드는 3067, 2997, 2926, 2884, 2860, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240, 1213, 1185, 1070, 1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134 및 99 $cm^{-1}$ 에서 관찰되었다.

다음과 같은 획득 조건을 이용하여 생성물의 XRPD 패턴 (도 3)을 기록하였다: 튜브 양극: Cu, 제네레이터 전압: 40 kV, 제네레이터 전류: 40 mA, 시작 각: 2.0 ° 2θ, 끝 각: 35.0 ° 2θ, 스텝 사이즈: 0.02 ° 2θ, 스텝 당 시간: 2.5 초. 특징적인 XRPD 각 및 상대 강도는 하기 표 1에 나타내었다.

| 각 | 강도 |
|---|---|
| 2-θ° | % |
| 10.0 | 2.9 |
| 11.7 | 2.7 |
| 12.4 | 0.8 |
| 13.2 | 8.9 |
| 13.4 | 9.6 |
| 13.8 | 1.1 |
| 14.4 | 1.8 |
| 14.8 | 5.6 |
| 15.9 | 7.4 |
| 16.3 | 23.5 |
| 17.1 | 17.2 |
| 17.6 | 15.5 |
| 18.1 | 21.1 |
| 19.4 | 15.1 |
| 20.3 | 6.8 |
| 20.7 | 2.4 |
| 21.3 | 7.3 |
| 22.1 | 36.3 |
| 22.5 | 20.8 |
| 22.8 | 3 |
| 23.4 | 100 |
| 23.7 | 18 |
| 24.0 | 19.7 |
| 24.5 | 18.1 |
| 24.9 | 25.2 |
| 25.7 | 10.6 |
| 26.3 | 12 |
| 26.8 | 11.8 |
| 27.0 | 15.8 |
| 27.3 | 6.6 |
| 27.8 | 15.4 |
| 28.2 | 5 |
| 29.2 | 12.4 |
| 29.4 | 6.8 |
| 29.9 | 5.9 |
| 30.4 | 11.5 |
| 30.7 | 21.9 |
| 31.1 | 2.9 |
| 31.8 | 7.2 |
| 32.2 | 8.3 |
| 32.3 | 8.8 |
| 32.5 | 11.9 |
| 33.0 | 7.3 |
| 33.9 | 7 |
| 34.3 | 9 |
| 34.7 | 5.5 |

## (57) 청구의 범위

청구항 1.

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 화합물 또는 그의 용매화물.

청구항 2.

제1항에 있어서,

(i) 실질적으로 도 1에 따른 적외선 스펙트럼;

(ii) 실질적으로 도 2에 따른 라만 스펙트럼;

(iii)실질적으로 표 1 또는 도 3에 따른 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD);

(iv) 실질적으로 도 4에 따른 고상 $^{13}$C NMR 스펙트럼; 및

(v) 175 내지 185 ℃, 특히 180 내지 185 ℃, 예를 들어 181 ℃의 융점

중에서 2가지 이상을 제공하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 정제된 형태인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 투여 형태인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 분쇄가능한 제약상 허용되는 형태인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 양호한 유동성을 갖는 제약상 허용되는 형태인 화합물.

청구항 7.

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 또는 그의 염을 브롬화수소 공급원과 반응시킨 다음, 필요하다면 형성된 하이드로브로마이드의 용매화물을 제조하고, 이 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물을 회수하는 것을 특징으로 하는, 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물의 제조 방법.

청구항 8.

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물, 및 그의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 9.

치료 활성 물질로 사용되는 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 화합물 또는 그의 용매화물.

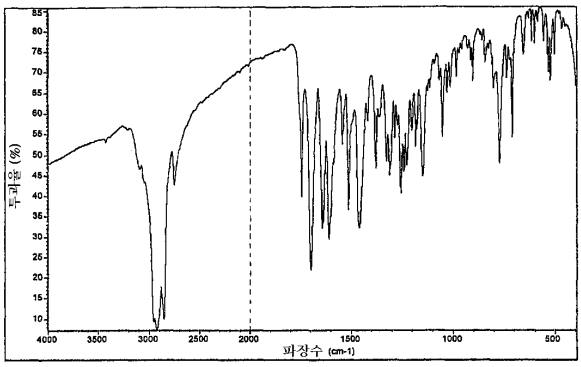
청구항 10.

5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로브로마이드 또는 그의 용매화물의, 당뇨병, 당뇨병과 관련된 증상 및 그의 여러 합병증의 치료 및(또는) 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

## 도면

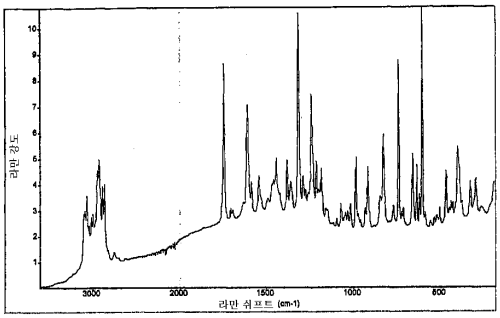
### 도면 1

하이드로브로마이드의 적외선 스펙트럼



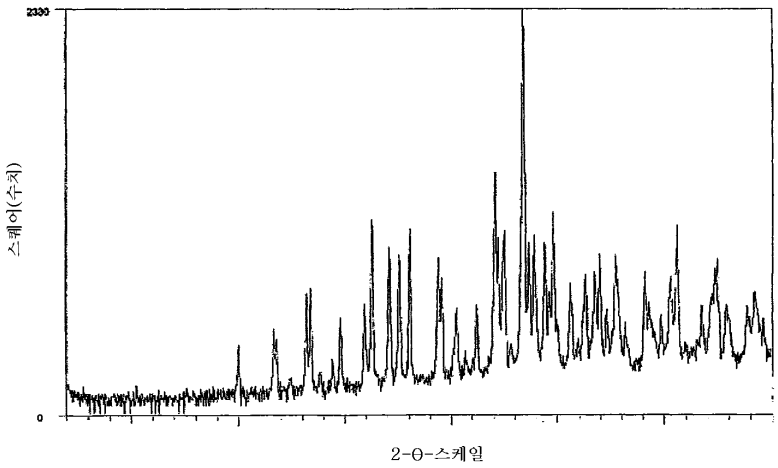

### 도면 2

하이드로브로마이드의 라만 스펙트럼



## 도면 3

하이드로브로마이드의 X-선 분말 회절




## 도면 4

하이드로브로마이드의 고상 NMR 스펙트럼