



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월22일
(11) 등록번호 10-0908796
(24) 등록일자 2009년07월15일

(51) Int. Cl.
C07D 277/40 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7006428
(22) 출원일자 2002년10월29일
심사청구일자 2007년10월25일
(85) 번역문제출일자 2004년04월29일
(65) 공개번호 10-2005-0040837
(43) 공개일자 2005년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2002/011217
(87) 국제공개번호 WO 2003/037881
국제공개일자 2003년05월08일
(30) 우선권주장
JP-P-2001-00332914 2001년10월30일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
EP1028111 A
JP1999255649 A
JP2000212168 A
EP0466952 A

(73) 특허권자
아스텔라스세이야쿠 가부시카가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고
(72) 발명자
가와조에소이치로
일본이바라키켄다카하기시아카하마160-2
사카모토겐이치로
일본이바라키켄다카하기시아카하마160-2
(뒀면에 계속)
(74) 대리인
이병호, 장훈

전체 청구항 수 : 총 8 항

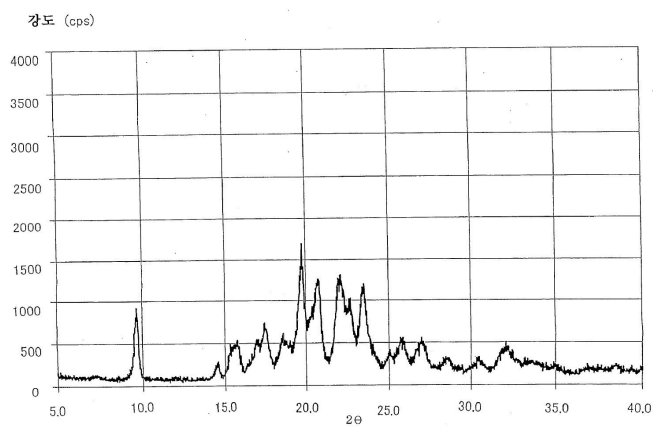
심사관 : 성선영

(54) 아세트산아닐리드 유도체의 α 형 또는 β 형 결정

(57) 요약

본 발명은, 당뇨병 치료제의 제조원료로서 유용한 신규 결정을 제공한다. 또한, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α 형 결정 및 β 형 결정에 관한 것이다. 당해 α 형 결정은 흡습성을 나타내지 않고, 의약품으로서 사용할 수 있는 안정성을 가지며, 공업생산에 있어서의 대량 합성에 유용하다. β 형 결정도 비교적 흡습성을 나타내지 않으며, α 형 결정의 제조중간체로서도 유용하다.

대표도



(72) 발명자

아와무라유지

일본이바라키켄쓰쿠바시미유키가오카21

마루야마다쓰야

일본이바라키켄쓰쿠바시미유키가오카21

스즈키다카유키

일본이바라키켄쓰쿠바시미유키가오카21

온다겐이치

일본이바라키켄쓰쿠바시미유키가오카21

다카스도시유키

일본이바라키켄쓰쿠바시미유키가오카21

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

DSC 분석시 142 내지 146℃에서 열흡수 피크를 갖는, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정.

청구항 3

분말 X선 회절시 $2\theta(^{\circ})$ 에 대해 5.32, 8.08, 15.28, 17.88, 19.04, 20.20, 23.16 및 24.34 부근에서 주 피크를 갖는, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정.

청구항 4

DSC 분석시 142 내지 146℃에서 열흡수 피크를 갖고, 분말 X선 회절시 $2\theta(^{\circ})$ 에 대해 5.32, 8.08, 15.28, 17.88, 19.04, 20.20, 23.16 및 24.34 부근에서 주 피크를 갖는, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정.

청구항 5

삭제

청구항 6

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따르는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정과 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 당뇨병 치료제.

청구항 7

삭제

청구항 8

DSC 분석시 90 내지 110℃ 및 142 내지 146℃에서 열흡수 피크를 갖는, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정.

청구항 9

분말 X선 회절시 $2\theta(^{\circ})$ 에 대해 9.68, 19.76, 20.72, 22.10 및 23.52 부근에서 주 피크를 갖는, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정.

청구항 10

DSC 분석시 90 내지 110℃ 및 142 내지 146℃에서 열흡수 피크를 갖고, 분말 X선 회절시 $2\theta(^{\circ})$ 에 대해 9.68, 19.76, 20.72, 22.10 및 23.52 부근에서 주 피크를 갖는, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정.

청구항 11

삭제

청구항 12

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따르는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아

미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정과 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 당뇨병 치료제.

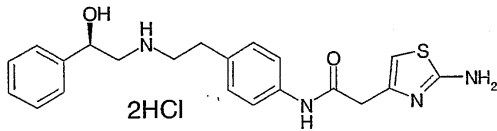
명세서

기술분야

<1> 본 발명은, 당뇨병 치료제로서 유용한 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정 또는 β형 결정 및 이들을 함유하는 의약, 특히 당뇨병 치료제에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 발명자들은, 하기 화학 구조식으로 나타내어지는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 2염산염이, 인슐린 분비 촉진작용과 인슐린 감수성 증강작용을 함께 갖고, 또한 선택적 β₃ 수용체 자극작용에 기초하는 항비만작용 및 항고지혈증작용을 가지며, 당뇨병의 치료에 유용한 화합물인 것을 보고하고 있다(국제 공개공보 제WO 99/20607호: 실시예 41).



<3> 그러나, 당해 2염산염에는 강한 흡습성이 있어 불안정하기 때문에, 의약품으로서 사용하기에는 아직도 문제가 있었다.

<4> 삭제

<5> 의약품은, 습도, 온도, 빛 등에 장기간 안정적인 점 외에도, 제제화 공정에서의 안정성도 요구된다. 의약품이 강한 흡습성을 가지면 물리화학적 성질이 변화하거나, 로트(lot)에 따라 수분량이 상이하다는 것과 같은 문제가 생기기 때문에, 항상 건조실에 보존하거나, 건조공정을 마련해야 할 필요가 있어 공업적으로 사용하기에 바람직하지 못하다.

발명의 상세한 설명

<6> 이러한 기술 수준하에서, 본 발명자들은 국제 공개공보 제WO99/20607호의 실시예 41에 기재되어 있는 상기 화합물에 관하여 예의 검토하여, 신규한 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정(이하, 단순히 「α형 결정」이라고 한다) 및 β형 결정(이하, 단순히 「β형 결정」이라고 한다)을 밝혀냈다. 이들 2종의 신규 결정은 모두 유리체이고, 분말 X선 회절 스펙트럼 및 DSC 분석에 의해 특징화된다. 먼저 수득된 2염산염 결정은 상대습도 80% 이상에서 급격히 흡습성이 상승하고, 상대습도 90%에서 약 14%의 수분을 유지하고 강한 흡습성이 있으며 불안정한 결정이었다.

<7> 이에 대하여 본 발명의 「α형 결정」은, 상대습도 5% 내지 95%의 전체 범위에 있어서, 수분 유지량은 0.2% 이하이고 흡습성을 나타내지 않는 안정형 결정이고, 의약품으로서 사용하기에 적합하다. 또한, 「β형 결정」은 상대습도 약 20%부터 중량의 증가가 확인되고, 약 3%의 수분을 유지하며 약한 흡습성을 갖지만, 준안정형 결정이고 의약품으로서 사용할 수 있다. 또한 「β형 결정」은 「α형 결정」의 제조중간체로서 유용하다.

<8> α형 결정 및 β형 결정은 각각 하기의 분말 X선 회절 스펙트럼의 결정 격자 간격 [2θ(°)] 및 DSC 분석의 열 흡수 피크에 의해 특징지어진다. 또한, 분말 X선 회절은 데이터의 성질상, 결정의 동일성 인정에 있어서는 결정 격자 간격이나 전체적인 패턴이 중요하고, 상대강도는 결정 성장의 방향, 입자의 크기, 측정조건에 따라 다소는 변할 수 있기 때문에 엄밀히 해석되어서는 안된다.

표 1

<9> α형 결정

결정 격자 간격	상대강도	결정 격자 간격	상대강도
5.32	강함	19.04	약간 강함
8.08	강함	20.20	약간 강함
15.28	약간 강함	23.16	약간 강함
17.88	약간 강함	24.34	약간 강함

표 2

<10> β형 결정

결정 격자 간격	상대강도	결정 격자 간격	상대강도
9.68	중간 정도	22.10	중간 정도
19.76	약간 강함	23.52	중간 정도
20.72	중간 정도		

<11> 또한, DSC 분석에서, α형 결정은 142 내지 146℃에, β형 결정은 90 내지 110℃ 및 142 내지 146℃에 각각 열 흡수 피크를 갖는다.

<12> 분말 X선 회절의 측정에는, MAC Science MXP18TAHF22를 사용하여, 관구: Cu, 관전류: 40mA, 관전압: 40kV, 샘플링 폭: 0.020°, 주사속도: 3° /min, 파장: 1.54056Å, 측정 회절각 범위 (2θ): 5 내지 40° 의 조건으로 측정한다.

<13> 열분석(DSC 및 TGA)은 각각 다음 조건으로 측정한다.

<14> DSC: 퍼킨-엘머 피리스(Perkin-Elmer Pyris) 1, 25℃ 내지 250℃(10℃/min), N₂(20ml/min), 알루미늄제 샘플 팬. TGA: 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) TGA7, 25℃ 내지 250℃(10℃/min), N₂(20ml/min), 백금제 샘플 팬.

<15> 핵자기공명 스펙트럼(NMR)은, 제올(JEOL) JNM-LA400 및 제올 JNM-A500을 사용하여 측정하며, 내부표준으로서 테트라메틸실란(TMS)을 사용한다.

<16> 질량분석 스펙트럼은 제올 DX-300 및 제올 LX-2000을 사용하여 측정한다.

<17> 또한, 본 발명은 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정 또는 β형 결정을 함유하는 의약, 특히 항비만작용 및 항고지혈증작용을 함께 갖는 당뇨병 치료제에 관한 것이다.

<18> 본 발명의 결정을 의약품의 제조원료로 하는 의약품 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제 등에 의한 경구투여, 또는 흡입제 등에 의한 비경구투여 중의 어느 형태이더라도 양호하다. 경구투여를 위한 고체 조성물로서는 정제, 산제, 과립제 등이 사용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 하나 또는 그 이상의 활성물질이, 하나 이상의 불활성 부형제, 예를 들면, 유당, 만니톨, 포도당, 하이드록시프로필셀룰로스, 미결정 셀룰로스, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 메타규산알루미늄마그네슘 등과 혼합된다. 조성물은, 통상적인 방법에 따라서, 불활성 첨가제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 등의 윤활제나 카복시메틸 전분 나트륨 등의 붕해제, 용해보조제를 함유할 수 있다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 당의 또는 위용성 또는 장용성 코팅제로 피복할 수 있다. 투여량은 증상, 투여대상의 연령, 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라서 적절하게 결정되지만, 통상적으로 경구투여의 경우 성인 1일당 0.01mg/kg 내지 100mg/kg 정도이며, 이것을 1회에, 또는 2 내지 4회로 나누어 투여한다.

<19> 제조법

<20> α형 결정은, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정에, 재결정 용매(에탄올 수용액 37% 내지 50%)를 가하여, 약 70 내지 80℃로 가열 용해시킨 후, 약 1

시간 동안에 10℃ 정도로 서서히 냉각함으로써 수득할 수 있다. 공업 생산에 있어서 대규모의 제조시에 결정화하기 쉽지만, α형 결정을 씨덩함으로써 우선적으로 결정화할 수 있다.

<21> β형 결정은, (R)-2-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염, 2-아미노티아졸-4-일아세트산, 진한 염산 및 물의 혼합액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드-염산염을 실온에서 가하여, 그 산성 용액을 중화하여 β형 결정의 습윤 케이크를 수득할 수 있다(습윤 케이크란 결정이 용매에서 습윤화되어 있는 상태를 나타낸다).

<22> 또한, 본 β형 결정에 재결정 용매(에탄올 수용액 37% 내지 50%)를 가하여, 약 70 내지 80℃로 가열 용해시킨 후, 외부 온도를 20℃로 설정하고, 급격히 냉각시켜 β형 결정을 수득할 수 있다. 또한, β형 결정을 씨덩함으로써 우선적으로 결정화할 수 있다.

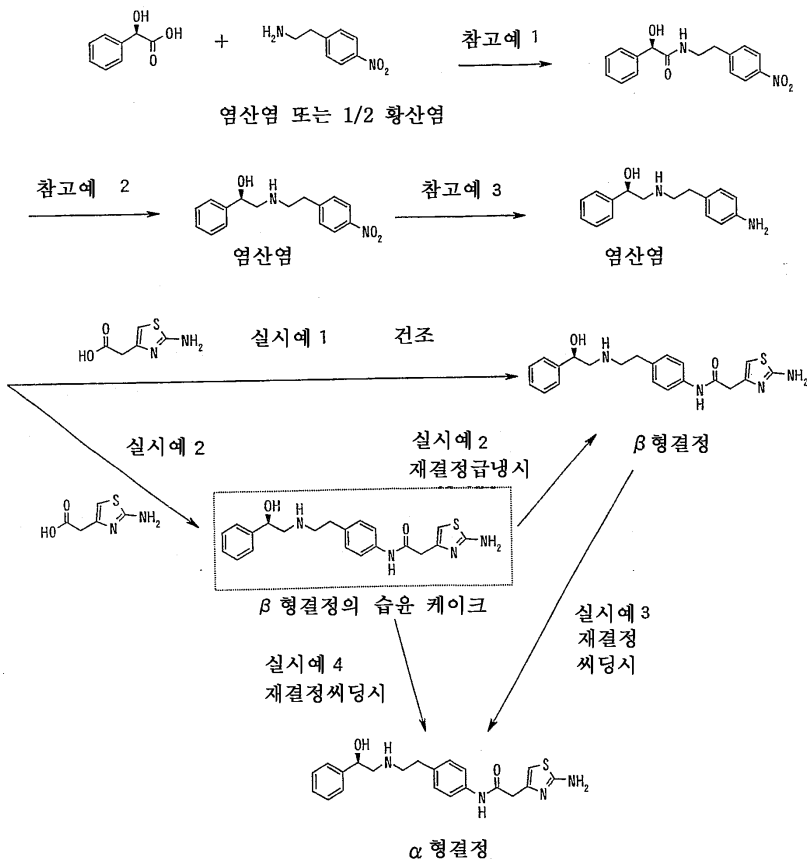
<23> 상기한 바와 같이, 단리된 β형 결정은 가열 용해후 다시 α형 결정으로 변환할 수 있는 점에서, β형 결정은 α형 결정의 제조중간체로서도 유용하다.

실시예

<24> 이하, 실시예 1 내지 4에 의해서 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 이들은 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 원료 화합물은, 국제 공개공보 제WO 99/20607호에 기재된 방법과는 다른 방법에 의해 제조한 것도 있으므로 참고예 1 내지 3으로서 나타낸다. 하기에 참고예 1 내지 3 및 실시예 1 내지 4의 합성 경로를 도시한다. 또한 비교 참고예로서, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 2염산염 결정의 제조방법을 나타낸다.

<25> 합성 경로

반응식 1



<26>

<27> 참고예 1

- <28> 4-니트로페닐에틸아민-염산염 5.90kg, (R)-만델산 4.43kg, 트리에틸아민 2.94kg 및 N,N-디메틸포름아미드 22 l의 혼합물에 대하여, 하이드록시벤조트리아졸 3.93kg 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드-염산염(EDC) 5.58kg을 가하여, 실온 부근에서 2시간 동안 교반한다. EDC 0.28kg를 추가로 가하여, 실온부근에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 110 l의 물로 희석하여 에틸 아세테이트(60 l, 30 l)로 추출한다. 유기층을 1M 염산수 60 l, 20% 탄산칼륨 수용액 60 l 및 물(60 l, 60 l)로 차례로 세정하여, 10 내지 19℃에서 감압 농축한다. 잔사를 톨루엔 35 l로 가열 용해(87℃)한 후 냉각하여, 20℃에서 하룻밤 교반한다. 발생한 결정을 여과에 의해 수집하여 톨루엔 10 l로 세정한다. 진공 건조시켜 (R)-2-하이드록시-N-[2-(4-니트로페닐)에틸]-2-페닐아세트아미드 7.66kg를 담황색 결정으로서 수득하였다.
- <29> ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm)=2.87(2H, t, J=7.2Hz), 3.30-3.46(2H, m), 4.85(1H, d, J=4.8Hz), 6.12(1H, d, J=4.8Hz), 7.20-7.33(5H, m), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 8.04-8.12(3H, m). FAB-MS m/z: 301(M+H)⁺.
- <30> (별법) 4-니트로페닐에틸아민 1/2 황산염을 사용하는 제조방법
- <31> 4-니트로페닐에틸아민 1/2 황산염 9.77g, (R)-만델산 6.00g, 탄산칼륨 4.70g 및 N,N-디메틸포름아미드 60ml의 혼합물에 대하여, 하이드록시벤조트리아졸 6.14g 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드-염산염(EDC) 8.70g을 가하여, 실온 부근에서 2시간 동안 교반한다. EDC 0.87g을 추가로 가하여, 실온 부근에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물로 희석하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 1M 염산수, 20% 탄산칼륨 수용액 및 물로 차례로 세정하여 감압 농축한다. 잔사를 톨루엔으로 재결정하고, (R)-2-하이드록시-N-[2-(4-니트로페닐)에틸]-2-페닐아세트아미드 10.4g를 담황색 결정으로서 수득하였다.
- <32> 참고예 2
- <33> (R)-2-하이드록시-N-[2-(4-니트로페닐)에틸]-2-페닐아세트아미드 7.51kg, 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘 23 l 및 테트라하이드로푸란 23 l의 혼합물을 -18℃로 냉각하고, 1M 보란-테트라하이드로푸란 용액 49.4kg을 -7℃ 이하에서 적가한다. 그 후, 70℃로 승온하여 5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 -12℃로 냉각하고, 메탄올 2.9kg 및 진한 염산 5.9kg을 5℃ 이하에서 가한다. 68℃에서 1시간 동안 교반한 후, 내용량이 50 l이 되도록 감압 농축한다. 30% K₂CO₃ 수용액 60kg 및 물 6 l을 가하여 에틸 아세테이트 75 l로 추출한다. 유기층을 75 l로 세정하여 감압 농축한다. 잔사에 이소프로판올 75 l을 가하여 40℃로 용해시키고, 진한 염산 2.46kg를 가하여 결정화하고, 23℃에서 하룻밤 교반한다. 결정을 여과에 의해 수집하여, 이소프로판올 38 l로 세정한다. 진공 건조시켜 (R)-2-[[2-(4-니트로페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 7.29kg을 수득하였다.
- <34> ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm)=3.00-3.08(1H, m), 3.15-3.30(5H, m), 5.00-5.05(1H, m), 6.23(1H, d, J=4.0Hz), 7.29-7.35(1H, m), 7.36-7.43(4H, m), 7.57(2H, d, J=8.4Hz), 8.21(2H, d, J=8.4Hz), 9.12(2H, br). FAB-MS m/z: 287(M+H)⁺.
- <35> 참고예 3
- <36> (R)-2-[[2-(4-니트로페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 11.0kg, 메탄올 110 l 및 습윤 10% 팔라듐-탄소(습윤율 54.2%) 1.20kg의 혼합물을 수소 분위기하에서 수소의 흡입이 정지될 때까지 교반한다. 반응액을 여과하여 여과액을 감압 농축한다. 잔사에 메탄올 40 l을 가하여 40℃에서 용해시키고, 디이소프로필에테르 220 l를 가하여 결정화하고, 20℃에서 하룻밤 교반한다. 결정을 여과에 의해 수집하여, 디이소프로필에테르 30 l에서 세정한다. 진공 건조시켜 (R)-2-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 9.43kg을 수득하였다.
- <37> (별법) 결정화 용매로서 에틸 아세테이트를 사용하는 방법
- <38> (R)-2-[[2-(4-니트로페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 15.0g, 메탄올 90ml 및 습윤 10% 팔라듐-탄소(습윤율 54.2%) 655mg의 혼합물을 수소 분위기하에서 수소의 흡입이 정지될 때까지 교반하고, 반응액을 여과한다. 여과액을 가열하여 메탄올 용액을 농축하면서, 단속적으로 에틸 아세테이트를 가하여 슬러리화한다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하여 에틸 아세테이트로 세정한다. 진공 건조시켜

(R)-2-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 12.9g을 수득하였다.

<39> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm)=2.76-2.90(2H, m), 2.95-3.16(4H, m), 4.95-5.11(3H, m), 6.20(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.53(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28-7.43(5H, m), 8.97(1H, br), 9.29(1H, br).
FAB-MS m/z : 257(M+H) $^+$.

<40> 실시예 1 (β 형 결정의 제조)

<41> (R)-2-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 8.00g, 2-아미노티아졸-4-일아세트산 4.32g, 진한 염산 2.64g 및 물 120ml의 혼합액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드-염산염(EDC) 5.76g을 실온에서 가하여 1시간 동안 교반한다. 수산화나트륨 2.40g 및 물 40ml의 혼합액을 반응액에 적가하여 결정화한다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하여 물로 세정한 후, 진공 건조시켜 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드 9.93g의 β 형 결정을 수득하였다.

<42> 실시예 2 (β 형 결정의 습윤 케이크를 경유한 β 형 결정의 제조)

<43> (R)-2-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 13.50kg, 2-아미노티아졸-4-일아세트산 7.29kg, 진한 염산 4.46kg 및 물 270 l의 혼합액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드-염산염(EDC) 9.73kg을 15 $^{\circ}\text{C}$ 로 가하여, 1시간 동안 교반한다. 수산화나트륨 4.10kg 및 물 110 l의 혼합액을 반응액에 적가하여 결정화하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집한다. 물로 세정하고, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드 26.2kg의 β 형 결정의 습윤 케이크를 수득하였다. 이 결정은 습윤 상태로 재결정화에 사용한다.

<44> β 형 결정의 습윤 케이크 26.2kg에 물 180 l 및 에탄올 140 l를 가하고, 약 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열 용해시킨 후, 외부 온도를 20 $^{\circ}\text{C}$ 로 설정하고, 급격히 냉각시킨다. 생성된 결정을 여과한 후, 건조시켜 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드 15.40kg의 β 형 결정을 수득하였다.

<45> β 형 결정의 분말 X선 회절도 및 열분석도를 도 1 및 도 2에 도시한다.

<46> (별법)(β 형 결정의 씨딩에 의한 재결정)

<47> β 형 결정 7.54g, 에탄올 60ml, 물 90ml의 혼합물을 가열 용해시킨 후, 냉각하여 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 β 형 결정 380mg을 가한다. 그 후, 빙냉하에서 15분 동안 교반한다. 결정을 여과후 건조시키고, β 형 결정 6.93g을 수득하였다.

<48> 실시예 3 (β 형 결정으로부터 α 형 결정의 제조)

<49> (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β 형 결정 15.30kg, 물 180 l 및 에탄올 120 l의 혼합물을 약 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열 용해시킨 후, 냉각하여 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 α 형 결정 15.0g을 가한다. 그 후, 20 $^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각시킨다. 결정을 여과한 후, 건조시켜 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α 형 결정 14.24kg을 수득하였다.

<50> α 형 결정의 분말 X선 회절도를 도 3에 도시한다.

<51> 실시예 4 (β 형 결정의 습윤 케이크로부터 α 형 결정의 제조)

<52> 실시예 2와 동일하게, (R)-2-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-1-페닐에탄올-염산염 6.66kg으로부터 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드 23.42kg의 β 형 결정의 습윤 케이크를 수득하였다. 당해 케이크에 물 92 l 및 에탄올 76 l을 가하여, 약 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열 용해시킨 후, 약 1시간 동안에 10 $^{\circ}\text{C}$ 의 비율로 냉각하여 55 $^{\circ}\text{C}$ 에서 α 형 결정 8.4g을 가한다. 그 후, 20 $^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각시킨다. 결정

을 여과한 후, 건조시켜 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정 6.56kg을 수득하였다.

<53> α형 결정의 분말 X선 회절도 및 열분석도를 도 4 및 도 5에 도시한다.

<54> ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ(ppm)=1.60(1H, s), 2.59-2.66(4H, m), 2.68-2.80(2H, m), 3.45(2H, s), 4.59(1H, br), 5.21(1H, br), 6.30(1H, s), 6.89(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.19-7.23(1H, m), 7.27-7.33(4H, m), 7.49(2H, d, J=8.5Hz), 9.99(1H, s). FAB-MS m/z: 397(M+H)⁺.

<55> 비교 참고예 (2염산염의 제조)

<56> (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드 20.0g을 1,4-디옥산에 용해시키고, 진한 염산 8.41ml를 가한다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드 2염산염 25.0g을 수득하였다.

<57> 2염산염 결정의 분말 X선 회절도를 도 6에 도시한다.

<58> ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ(ppm)=2.90-3.08(3H, m), 3.10-3.21(3H, m), 3.75(2H, s), 4.99-5.03(1H, m), 6.69(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.43(5H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 8.94(1H, brs), 9.17(2H, br), 9.40(1H, brs). FAB-MS m/z: 397(M+H)⁺.

산업상 이용 가능성

<59> 본 발명의 α형 결정은 흡습성을 나타내지 않고 안정하기 때문에 의약품으로서 사용할 수 있으며, 의약품으로서 유용하다. 본 발명의 β형 결정은 약한 흡습성을 나타내지만 안정하고, α형 결정의 제조중간체로서 유용하다. 또한, 이러한 결정은 인슐린 분비촉진작용과 인슐린 감수성증강작용을 함께 갖고 있으며, 당뇨병의 치료에 유용하다. 이러한 결정의 의약품으로서의 유용성은 이하의 흡습성 시험 및 혈당저하 시험에 의해 확인한다.

<60> 1. 흡습성 시험

<61> 흡습성의 측정에는, VTI SGA-100을 사용하여, 온도: 25℃, 측정범위: 상대습도 5 내지 95%, 측정간격: 상대습도 5%의 조건으로 측정한다.

<62> 그 결과, (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 2염산염 결정은, 상대습도 약 80%부터 급격한 증량의 증가를 나타냈고, 상대습도 90%에서는 약 14%의 수분을 유지하며, 강한 흡습성을 나타냈다(도 7 참조). 한편, 본 발명의 α형 결정은, 상대습도 5% 내지 95%의 전체 범위에서, 수분 유지량은 0.2% 이하이고 흡습성을 나타내지 않았다(도 9 참조). 또한, β형 결정은 상대습도 약 20%부터 증량의 증가가 확인되고, 약 3%의 수분을 유지하며 약한 흡습성을 나타냈다(도 8 참조).

<63> 상기의 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 2염산염 결정은 강한 흡습성을 나타내며, 결정의 물리화학적 성질이나 물성이 변화하여 불안정하다. 이에 대하여 본 발명의 α형 결정은 흡습성을 나타내지 않고 안정성이 우수하며, 의약품의 제조원료로서 적합하다. 「β형 결정」은 약한 흡습성을 갖지만, 준안정형 결정이고 의약품으로서 사용할 수 있다.

<64> 2. kk 마우스(인슐린 저항성 모델: 비만, 고혈당)에 있어서의 혈당저하 시험

<65> 수컷 kk 마우스(혈당치 200mg/dl 이상)를 사용하여, 섭식하에서 혈당치를 측정된 후, 무작위로 그룹을 분류한다. 피험약물은 1일 1회, 7일간 강제 경구투여하며, 최종 투여후 15 내지 18시간 후의 혈당치를 투여전의 값과 비교한다(n= 6). 혈당치는 마우스의 꼬리정맥으로부터 유리모세관(헤파린 처리 완료)을 사용하여 채혈하며, 단백질을 제거 처리후, 상청액 중의 글루코스량(mg/dl)을 글루코스옥시다제법에 의해 비색 정량한다.

또한, 혈당치를 피험약물 투여전 값보다 30% 감소시키는 용량을 ED₃₀ 값으로서 표시한다.

<66> 그 결과 α형 결정은 경구투여의 ED₃₀ 값이 3.5mg/kg/day 이하로서 강한 활성을 나타냈다.

<67> 3. β형 결정의 제조중간체로서의 유용성

<68> β형 결정은 α형 결정의 제조중간체로서도 유용하다. β형 결정은 공업 생산에 있어서, 급냉시킴으로써 확실 하면서 간편하게 수득된다. α형 결정과 비교하여, 재결정 용매(에탄올 수용액 37 내지 50%)에 용해성이 높은 점에서, β형 결정을 재결정화시켜 α형 결정을 용이하게 수득할 수 있다.

<69> 도면의 간단한 설명

<70> 도 1은 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정의 분말 X선 회절도(본 발명의 결정)이다.

<71> 도 2는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정의 열분석도(본 발명의 결정)이다.

<72> 도 3은 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정의 분말 X선 회절도(본 발명의 결정)이다.

<73> 도 4는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정의 분말 X선 회절도(본 발명의 결정)이다.

<74> 도 5는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정의 열분석도(본 발명의 결정)이다.

<75> 도 6은 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 2염산염 결정의 분말 X선 회절도이다.

<76> 도 7은 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 2염산염 결정의 흡습성 곡선도이다.

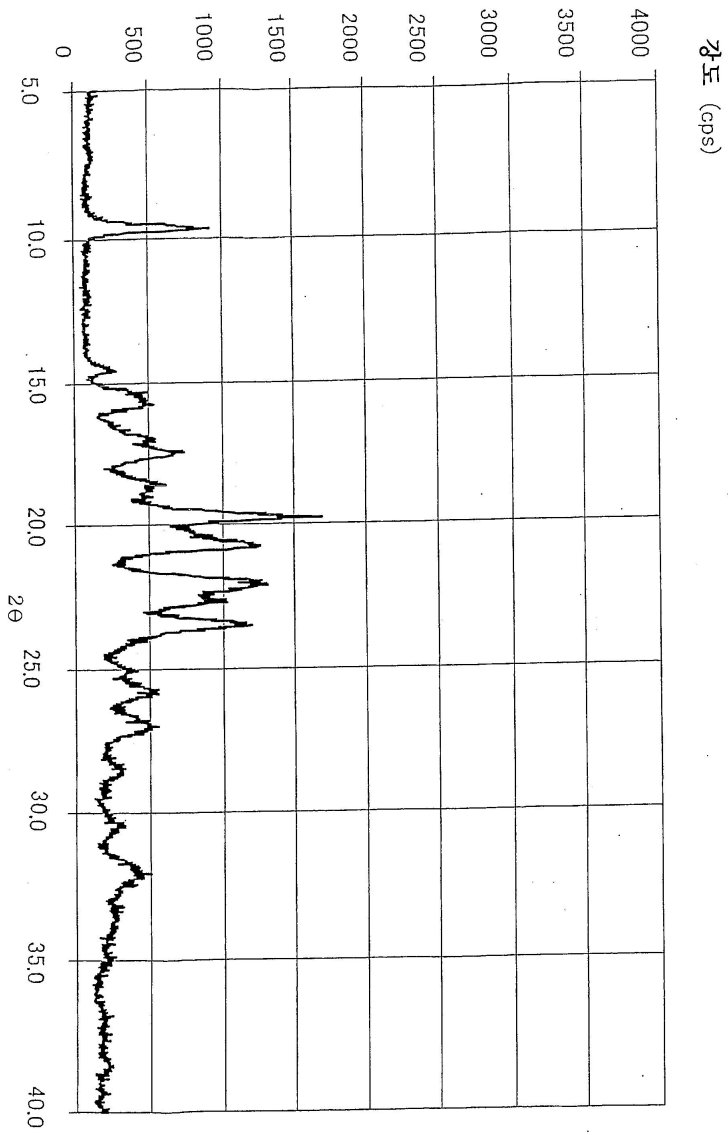
<77> 도 8은 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 β형 결정의 흡습성 곡선도(본 발명의 결정)이다.

<78> 도 9는 (R)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-[2-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]에틸]아세트산아닐리드의 α형 결정의 흡습성 곡선도(본 발명의 결정)이다.

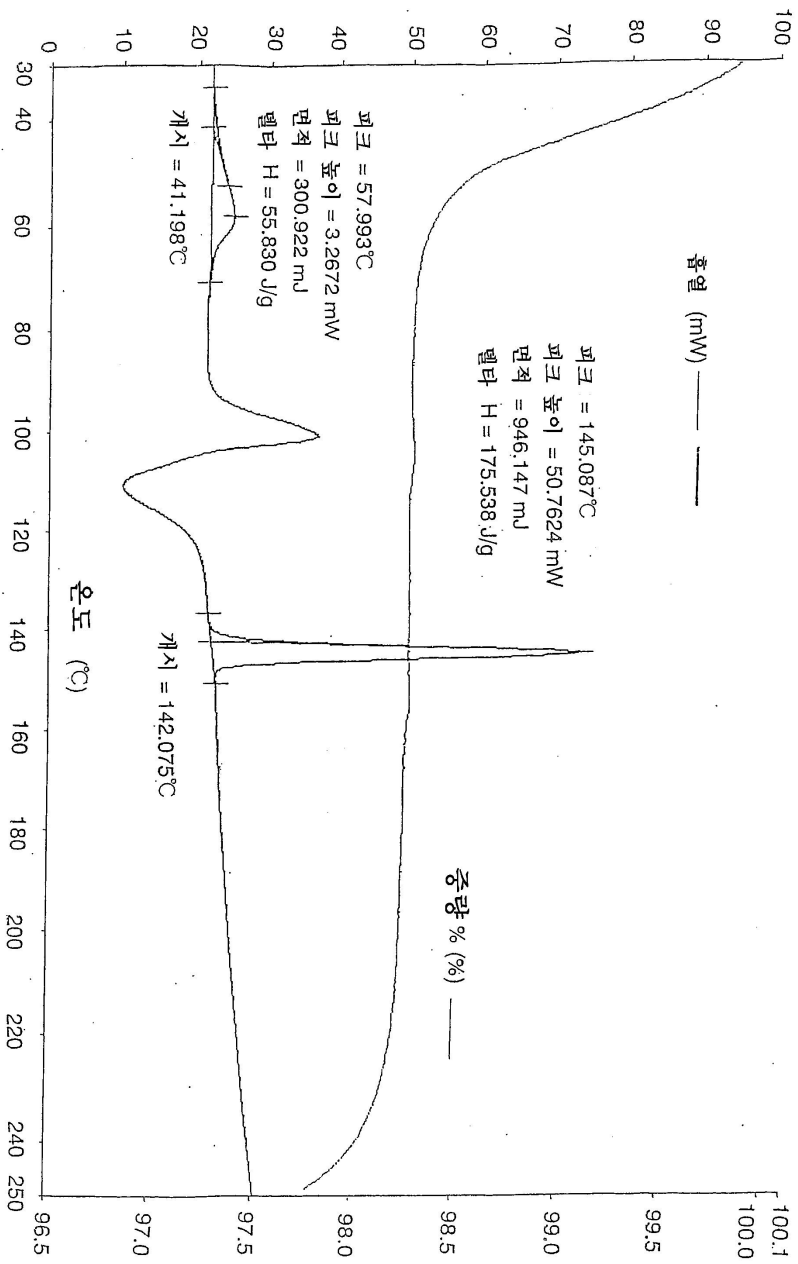
<79> 도면 중에서, Intensity는 강도, Temperature는 온도, Heat Flow Endo Up은 흡열, Weight는 중량, Adsorption은 흡착, Desorption은 탈착, Isotherm은 곡선, RH는 상대습도를 나타낸다.

도면

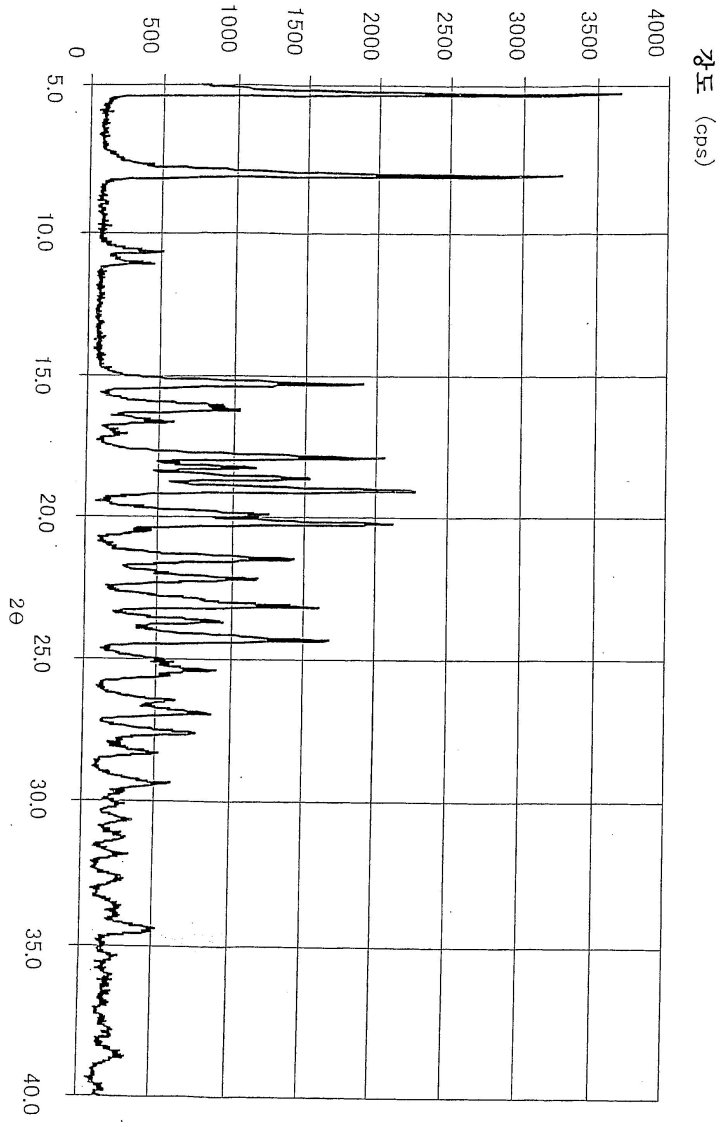
도면1



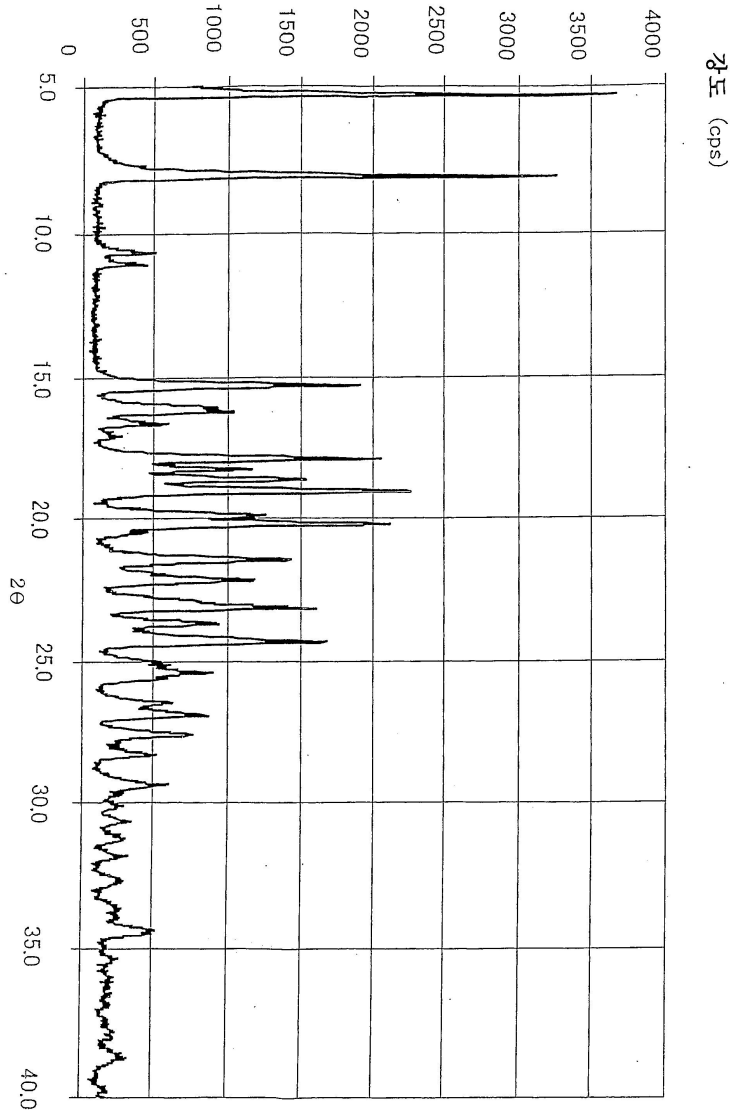
도면2



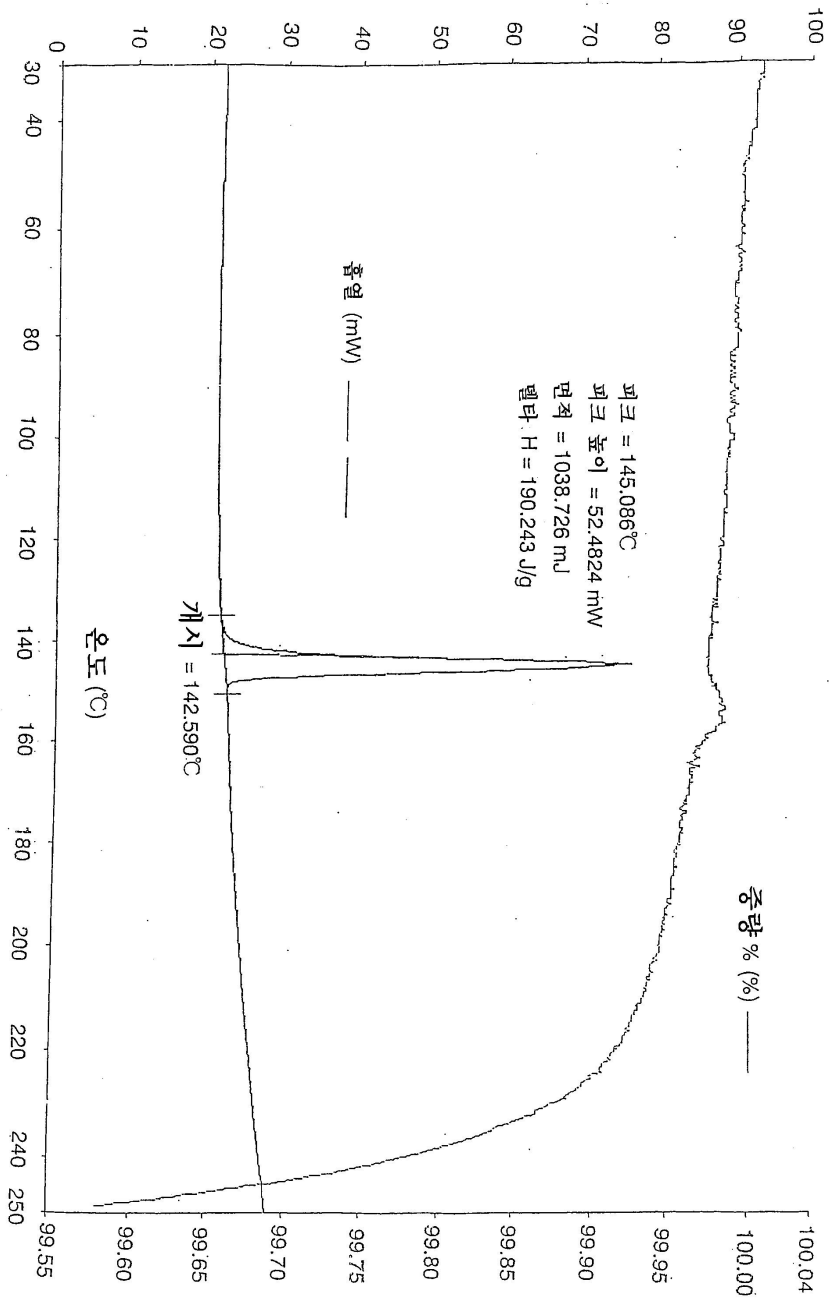
도면3



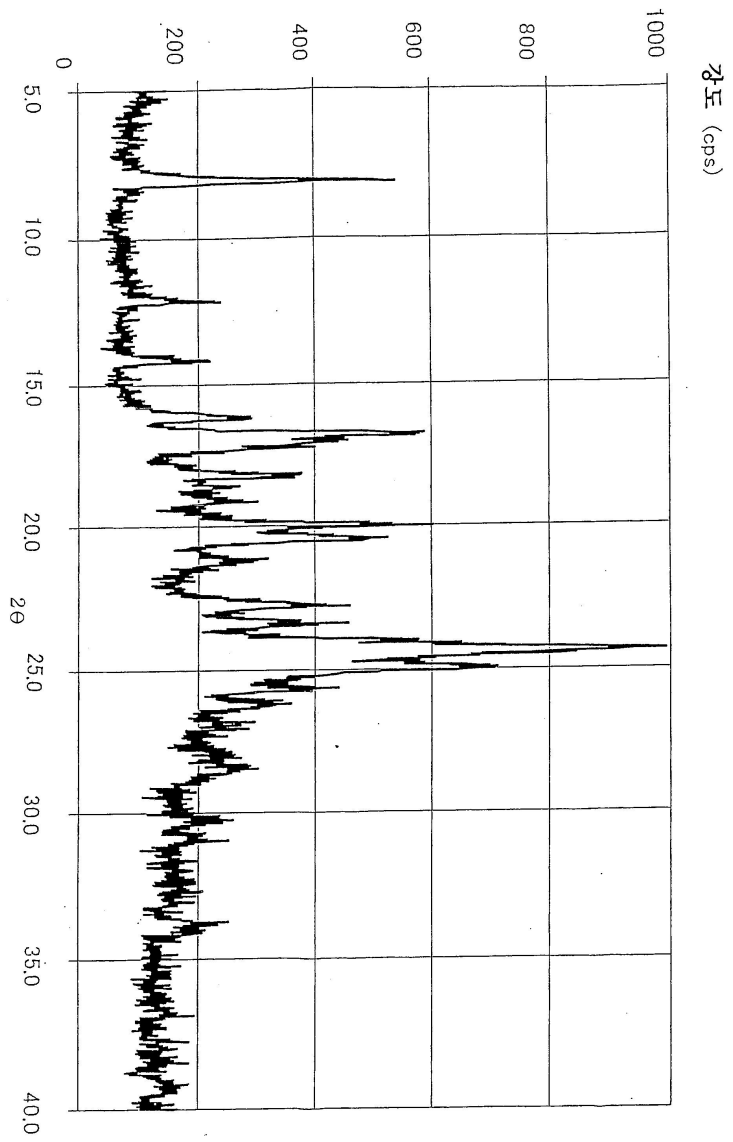
도면4



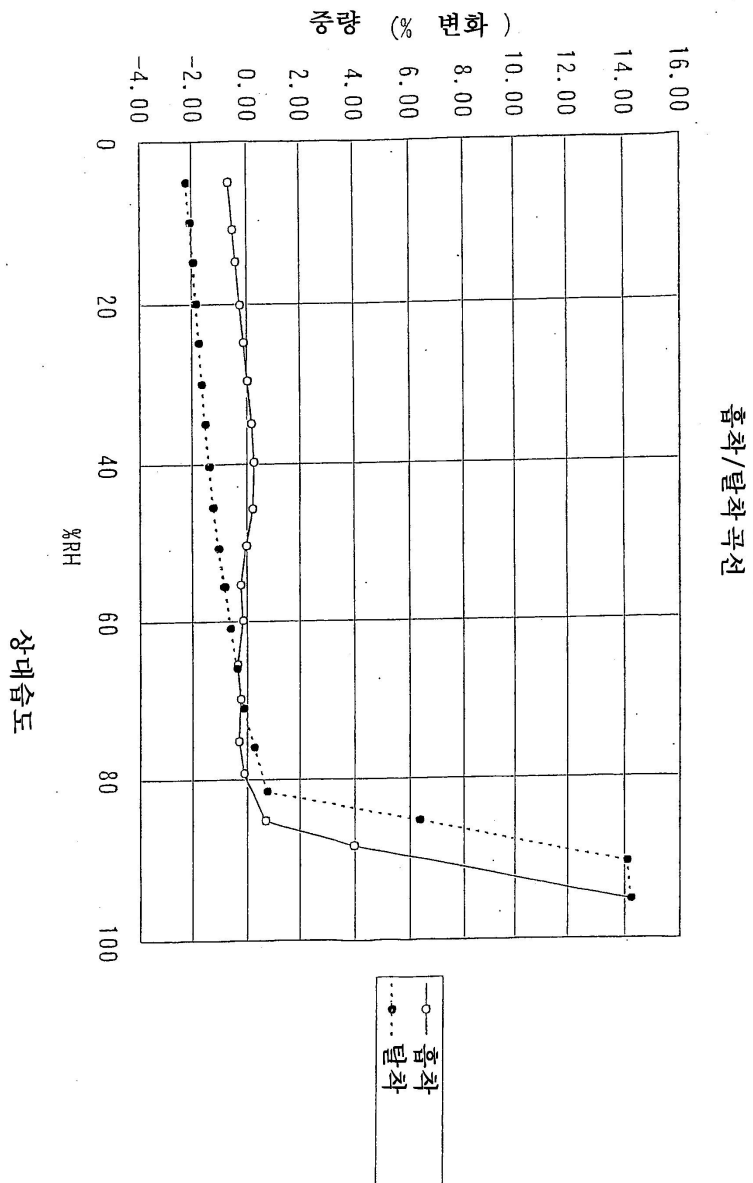
도면5



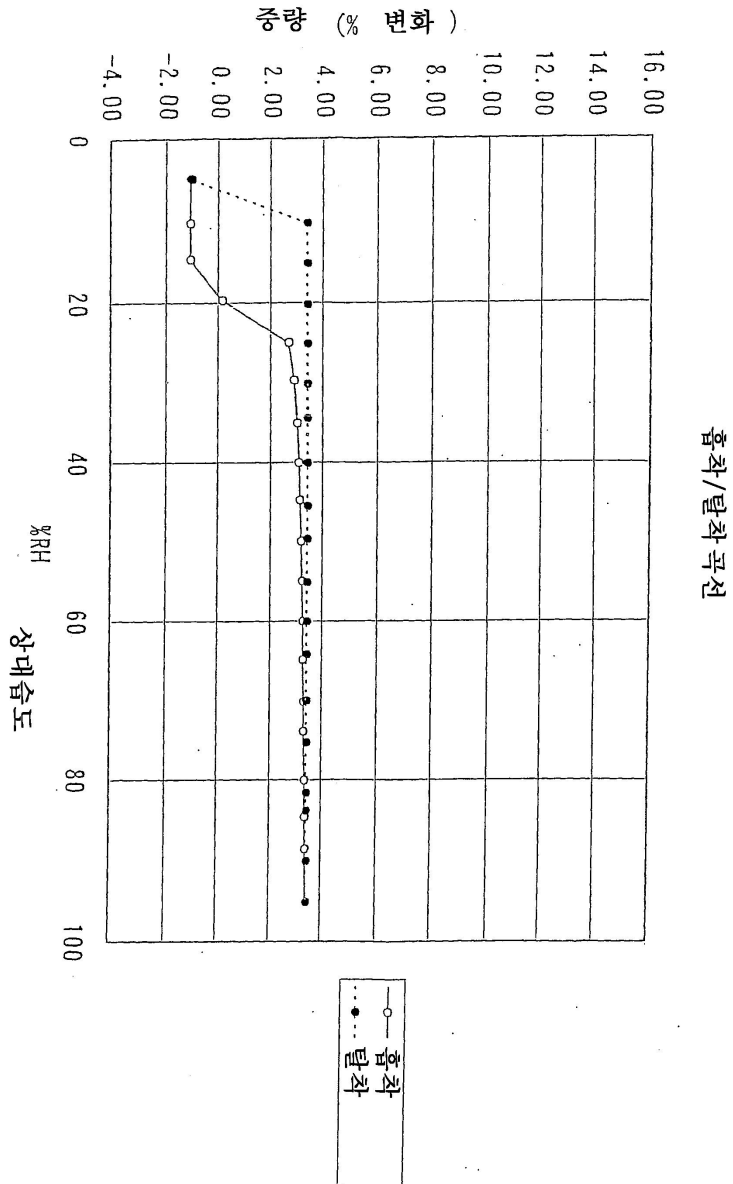
도면6



도면7



도면8



도면9

