



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0122031
(43) 공개일자 2013년11월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7028450(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2005년12월02일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2007-7015278
원출원일자(국제) 2005년12월02일
심사청구일자 2010년10월07일
- (85) 번역문제출일자 2013년10월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/043728
- (87) 국제공개번호 WO 2006/060712
국제공개일자 2006년06월08일
- (30) 우선권주장
60/633,132 2004년12월03일 미국(US)

- (71) 출원인
마크 샤프 앤드 둠 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
이스티투토 디 리세르쉐 디 비올로지아 몰레콜라
래 피. 안젤레티 에스.알.엘.
이탈리아 로마 (알엠) 비아 비토르치아노 151 캡
00189
- (72) 발명자
베일크 케빈 엠
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
브뉴 126
모리슨 헨리 지
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
브뉴 126
(뒷면에 계속)

- (74) 대리인
장훈

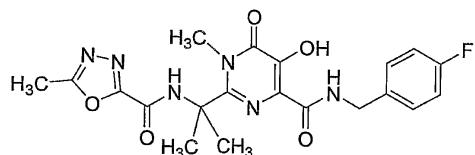
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 HIV 인테그라제 억제제의 칼륨 염

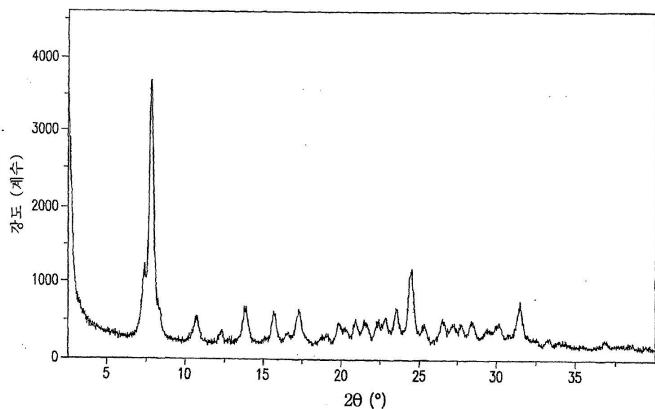
(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물인 화합물 A의 칼륨 염을 기술한다. 화합물 A는 HIV 감염 치료 또는 예방용, AIDS 발병 자연용 및 AIDS 치료 또는 예방용으로 유용한 HIV 인테그라제 억제제이다.

화학식 I



대 표 도



(72) 발명자
존스 필립
이탈리아 아이-00040 포메치아 비아 폰티나 케이엠
30, 600

수마 빈센초
이탈리아 아이-00040 포메치아 비아 폰티나 케이엠
30, 600

특허청구의 범위

청구항 1

7.9, 13.8, 15.7, 24.5 및 31.5°의 2θ 값을 포함하는, 구리 K_{a1} 방사선을 사용하여 수득된 X-선 분말 회절 패

턴을 특징으로 하는, 화학식



의 화합물 A의 수화된 결정성 칼륨 염.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 이하 정의되는 바와 같은 화합물 A인 HIV 인테그라제 억제제의 칼륨 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 당해 염을 함유하는 약제학적 조성물 및 당해 염을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

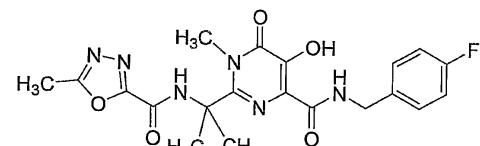
HIV 레트로바이러스는 AIDS에 대한 병원체(病原體)이다. The HIV-1 레트로바이러스는 주로 CD4 수용체(58kDa 막관통 단백질)를 사용하여 바이러스 외피 글리코단백질(gp 120)과 T-림프구 및 CD4(+) T-헬퍼 세포에서 발견된 CD4 분자의 특정 영역 간의 고친화도 상호작용을 통해 세포 속으로 진입한다(참조: Lasky L. A. et al, Cell 1987, 50: 975-985). HIV 감염은 환자에게서 임상적 징후가 없는, 감염 직후의 무증후성 기간을 특징으로 한다. 이어서, 면역계의 점진적 HIV-유도 파괴는 기회 감염 감수성을 증가시키고, 이는 결국 지속성 전신 텁프 절병증, 열 및 체중 감소와 같은 증상을 특징으로 하는 ARC(AIDS 관련 합병증)라 칭명되는 증후군을 유도한 후 본격적인 AIDS 자체로 이어진다.

[0003]

레트로바이러스의 세포로의 진입후, 바이러스성 RNA는 DNA로 전환되고, 이는 이어서, 숙주 세포 DNA로 통합된다. 바이러스성 DNA의 통합은 바이러스 라이프 사이클에서 필수 단계이다. 통합은 32kDa 효소인 인테그라제에 의해 다음 3단계로 매개되는 것으로 간주된다: 바이러스성 DNA 서열을 사용한 안정한 핵단백질 복합체의 어셈블리; 선형 프로바이러스 DNA의 3' 말단으로부터의 2개의 뉴클레오티드의 절단; 및 숙주 표적 위치에서 만들어진 엇갈립 절단물에서 프로바이러스 DNA의 오목한 3'OH 말단의 공유 결합. 당해 공정에서 생성된 갑의 생성을 복구하는 제4 단계는 세포성 효소에 의해 달성될 수 있다.

[0004]

화합물 N-(4-플루오로벤질)-5-하이드록시-1-메틸-2-(1-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)카보닐]아미노}에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로파리미딘-4-카복스아미드(이후 "화합물 A"로서 지칭됨)는 강력한 HIV 인테그라제 억제제이다. 화합물 A의 구조는 다음과 같다:



[0005]

화합물 A는 국제공개공보 제WO 03/035077호에 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

본 발명은 화합물 A의 칼륨 염, 특히 결정성 염에 관한 것이다. 화합물 A의 칼륨 염은 유리 염기에 비해 물에

상당히 더 가용성이고, 하나의 결정 형태(본원에서 형태 1로서 식별됨)는 유리 염기에 비해 동물 모델에서 향상된 약물 역동학을 나타낸다. 추가로, 화합물 A의 결정성 Na 염을 제조하는 시도는 성공하지 못하여 무정형 물질만을 생성했다는 것이 주시된다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 또한 HIV 인테그라제 억제, HIV 감염 치료 또는 예방, AIDS의 치료 및 예방 또는 AIDS 발병을 지연시키기 위한 화합물 A 염의 사용 방법을 포함한다.

[0009] 본 발명의 상기한 양태 및 기타 양태, 국면 및 특징은 하기 설명, 실시예 및 첨부된 청구의 범위에서 추가로 기술되거나, 이들로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 실시예 2에서 제조된 화합물 A의 칼륨 염에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 2는 실시예 2에서 제조된 화합물 A의 칼륨 염에 대한 DSC 곡선을 도시한다.

도 3은 실시예 4에서 제조된 화합물 A의 칼륨 염에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 4는 실시예 4에서 제조된 화합물 A의 칼륨 염에 대한 DSC 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은 화합물 A의 칼륨 염, 당해 염을 함유하는 약제학적 조성물 및 당해 염의 사용 방법을 제공한다. 화합물 A 칼륨 염 및 당해 염을 함유하는 약제학적 조성물은 성인, 소아 또는 유아에게서 HIV 인테그라제 억제용, HIV에 의한 감염 예방용, HIV에 의한 감염 치료용, AIDS 발병 지연용, AIDS 예방용 및 AIDS 치료용으로 유용하다. AIDS의 발병 지연, AIDS 예방, AIDS 치료 또는 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방은 광범위한 HIV 감염 상태, 즉 AIDS 및 증후성 및 무증후성의 ARC, 및 HIV에의 실제적 노출 또는 잠재적 노출을 치료함을 포함하는 것으로 규정되지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 A의 칼륨 염 및 이의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 혈액 수혈, 제액의 교환, 물림, 우발적인 바늘 찔림 또는 수술 중 환자 혈액에의 노출에 의한 HIV에 대한 의심성 과거 노출 후 HIV에 의한 감염을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 염은 또한 "구제" 치료법에 사용될 수 있고, 즉 화합물 A의 칼륨 염은 HIV 감염, AIDS, 또는 바이러스 부하가 통상의 치료법(예: 하나 이상의 공지된 역전사효소 억제제와 함께 공지된 프로테아제 억제제를 사용하는 치료법)을 통해 검출불가능한 수준을 달성한 다음, 공지된 억제제에 대해 내성인 HIV 돌연변이체의 발생으로 인해 반동되는 HIV-양성 환자의 ARC를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0012] 화합물 A는 HIV 인테그라제의 억제제이다. 화합물 A는 스트랜드 전이가 채조합 인테그라제에 의해 촉매되는 인테그라제 억제 경정으로 시험되었고, 강력한 억제제로서 밝혀졌다. 스트랜드 전이 경정은, 예를 들어, 국제공개공보 제WO 02/30930호의 실시예 193에 기재되어 있다. 화합물 A는 또한 문헌(참조: Vacca et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 1994, 91: 4096-4100)에 따라서 수행된 T-림프모양 세포의 급성 HIV 감염을 억제하기 위한 경정에서 활성인 것으로 밝혀졌다.

[0013] 본 발명의 하나의 양태는 화합물 A의 결정성 칼륨 염이다. 본 발명의 또 다른 양태는 화합물 A의 무수 결정성 칼륨 염이다. 본 발명의 또 다른 양태는 화합물 A의 무수 결정성 칼륨 염으로서, 이는 화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염이며, 형태 1 염은 5.9, 20.0 및 20.6°의 2θ 값(즉, 2θ 값에서의 반사)을 포함하는, 구리 K_a 방사선(즉, 방사선 공급원은 Cu K_{a1} 및 K_{a2} 방사선의 조합)을 사용하여 수득된 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 이러한 양태의 한 국면에서, 화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염은 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 및 25.6°의 2θ 값을 포함하는, 구리 K_a 방사선을 사용하여 수득된 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 이러한 양태의 다른 국면에서, 화합물 A의 형태 1 결정성 K 염은 최초 정의된 바와 같거나 전술된 국면에서 정의되는 바와 같고, 추가로 질소하에 밀폐된 컵에서 10°C/분의 가열 속도에서 수득된, 약 279°C의 피크 온도를 갖는 단일 흡열성을 나타내는 시차 주사 열량계 곡선을 특징으로 한다. 본 양태의 다른 국면에서, 형태 1 결정성 K 염은 최초 정의된 바와 같거나 선행 국면 중의 하나에서 정의된 바와 같고, 추가로 일칼륨 염임을 특징으로 한다. 화합물 A의

형태 1 결정성 칼륨 염은 래트 및 개에서 화합물 A 자체에 비해 우수한 경구 생체이용성 및 향상된 약물역동학 (예: 향상된 C_{max} 및 AUC)을 나타낸다.

- [0014] 본 발명의 또 하나의 양태는 수화된 결정성 K 염인 화합물 A의 결정성 칼륨 염이다. 또 하나의 양태에서, 상기 수화된 결정성 칼륨 염은 화합물 A의 형태 2 수화된 결정성 칼륨 염이고, 이때 형태 2 염은 7.9, 13.8 및 24.5 °의 2θ값을 포함하는, 구리 K_a 방사선을 사용하여 수득된 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 이러한 양태의 한 국면에서, 화합물 A의 형태 2 결정성 칼륨 염은 7.9, 13.8, 15.7, 24.5 및 31.5°의 2θ값을 포함하는, 구리 K_a 방사선을 사용하여 수득된 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 이러한 양태의 다른 국면에서, 화합물 A의 형태 2 결정성 K 염은 최초 정의된 바와 같거나 전술된 국면에서 정의되는 바와 같고, 추가로 질소하에 밀폐된 컵에서 10°C/분의 가열 속도에서 수득된, 약 146°C 및 239°C의 피크 온도를 갖는 2개의 광범위한 흡열성 및 피크 온도 약 276°C의 제3의 급격한 흡열성을 나타내는 시차 주사 열량계 곡선을 특징으로 한다.
- [0015] 본 발명은 상기 최초 정의된 바와 같거나, 상기한 양태 또는 국면 중의 어느 하나에 제시된 바와 같은 화합물 A의 칼륨 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0016] 본 발명은 또한 상기 최초 정의된 바와 같거나, 상기한 양태 또는 국면 중의 어느 하나에 제시된 바와 같은 화합물 A의 칼륨 염을 혼합하여 제조된 생성물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0017] 본 발명은 또한 (i) 상기 최초 정의된 바와 같거나, 상기한 양태 또는 국면 중의 어느 하나에 제시된 바와 같은 화합물 A의 칼륨 염, (ii) HIV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-HIV 제제의 약제학적 배합물을 포함하고, 여기서 화합물 A K 염 및 항-HIV 제제는, 당해 배합물이 HIV 인테그라제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방 또는 AIDS 발병의 지연에 효과적이도록 하는 양으로 각각 사용된다. 하나의 양태에서, 약제학적 배합물은 화합물 A의 칼륨 염과 HIV 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제 및 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항바이러스성인 항-HIV 제제를 포함한다.
- [0018] 본 발명의 약제학적 배합물(즉, 다른 항-HIV 제제와 함께 화합물 A의 칼륨 염)은 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있고, 개별적으로 투여될 경우, 활성 화합물은 동시에 또는 상이한 시간에(예: 교대로) 제공될 수 있다. 활성 화합물이 함께 투여될 경우(그 자체로 또는 보다 전형적으로 약제학적 조성물로), 이들은 단일 조성물(예: 임의로 하나 이상의 부형제를 포함하는 화합물의 혼합물)의 일부일 수 있거나, 이들은 함께 또는 별도로 포장될 수 있는 별도의 조성물(예: 각각 활성 화합물 중의 하나 및 임의로 하나 이상의 부형제를 함유하는 캡슐화 조성물)일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 기타 양태는 다음을 포함한다:
- [0020] (a) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량을 HIV 감염 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 HIV 감염 치료 또는 예방 방법.
- [0021] (b) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량을 AIDS 발병 지연을 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 AIDS 발병 지연 방법.
- [0022] (c) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량을 AIDS 감염 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 AIDS 치료 또는 예방 방법.
- [0023] (d) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량을 HIV 인테그라제 억제를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 HIV 인테그라제 억제 방법.
- [0024] (e) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 HIV 감염 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 HIV 감염 치료 또는 예방 방법.
- [0025] (f) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 AIDS 발병 지연을 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 AIDS 발병 지연 방법.
- [0026] (g) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 AIDS 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 AIDS 치료 또는 예방 방법.
- [0027] (h) 화합물 A의 칼륨 염의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 HIV 인테그라

제 억제를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 당해 대상에서의 HIV 인테그라제 억제 방법.

[0028] (i) 항목 (a) 또는 (b) 또는 (c) 또는 (d)에서, 화합물 A의 칼륨 염이 AIDS 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 항-HIV 제제와 함께 투여되고, 화합물 A K 염 및 항-HIV 제제가 각각, 배합물이 당해 방법에서 효과적이도록 하는 양으로 사용되는 방법.

[0029] (j) 항목 (a) 또는 (b) 또는 (c) 또는 (d)에서, 화합물 A의 칼륨 염이 HIV 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제 및 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 항바이러스제와 함께 투여되고, 화합물 A K 염 및 항바이러스제가 각각, 배합물이 당해 방법에서 효과적이도록 하는 양으로 사용되는 방법.

[0030] (k) 항목 (e) 또는 (f) 또는 (g) 또는 (h)에서, 화합물 A K 염을 포함하는 약제학적 조성물이 AIDS 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 항-HIV 제제와 함께 투여되고, 화합물 A K 염 및 항-HIV 제제가 각각, 배합물이 당해 방법에서 효과적이도록 하는 양으로 사용되는 방법.

[0031] (1) 항목 (e) 또는 (f) 또는 (g) 또는 (h)에서, 화합물 A K 염을 포함하는 약제학적 조성물이 HIV 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제 및 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 항바이러스제와 함께 투여되고, 화합물 A K 염 및 항바이러스제가 각각, 배합물이 당해 방법에서 효과적이도록 하는 양으로 사용되는 방법.

[0032] 본 발명의 추가의 양태는, 사용된 화합물 A의 칼륨 염이 상기된 각종 양태 및 국면 중의 하나에 제시된 바와 같은 화합물 A 칼륨 염인, 상기 항목 (a) 내지 (1)에 제시된 방법을 포함한다.

[0033] 본 발명은 또한 (a) HIV 인테그라제 억제, (b) HIV에 의한 감염 치료 또는 예방 또는 (c) AIDS의 치료, 예방 또는 AIDS 발병 저연에 (i) 사용하기 위한, (ii) 이를 위한 약제로서 사용하기 위한, 또는 (iii) 이를 위한 약제를 제조하는데 사용하기 위한 본 발명에 따르는 화합물 A의 칼륨 염을 포함한다. 이러한 용도에서, 본 발명의 화합물 A K 염은 임의로 HIV 항바이러스제, 항감염제 및 면역조절제로부터 선택된 하나 이상의 항-HIV 제제와 함께 사용될 수 있다. 이들 용도의 양태는 사용된 화합물 A의 칼륨 염이 상기 각종 양태 및 국면 중의 하나에 제시된 바와 같은 화합물 A 칼륨 염으로 기술된 바와 같은 용도를 포함한다.

[0034] 화합물 A의 결정성 칼륨 염을 제조하는 방법(또는, 본원에서는 "방법 P1" 또는 "P1 공정"으로서 청명되기도 함)은

[0035] (A1-1) 칼륨 염기 수용액을 화합물 A, 물 및 제1 양의 알콜을 포함하는 혼합물과 혼합하여 화합물 A의 염기성 용액을 수득하고, 임의로 용액을 여과하고; (A1-2) 단계 A1-1에서 형성된 용액을 시딩하고, 시딩된 용액을 제2 양의 알콜로 임의로 희석시키는 단계; 또는

[0036] (B1-1) 화합물 A와, 할로겐화 알칸, 디알킬 에테르, 디알콕시알칸, 사이클릭 에테르 또는 디에테르, 트리알킬아민, 3급 아미드, N-알킬피롤리돈, 디알킬 설포사이드 및 알칸니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제1 양의 유기 용매를 포함하는 혼합물을 시팅하고; (B1-2) 단계 B1-1의 시딩된 혼합물에 칼륨 염기 수용액을 첨가하는 단계; 및

[0037] (C1) 단계 A1-2 또는 단계 B1-2로부터 생성되는 시딩된 용액을 숙성시켜 화합물 A의 결정성 칼륨 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[0038] P1 공정의 모든 단계는 임의적이지만 바람직하게 진탕시키면서(예: 교반) 수행한다.

[0039] 화합물 A는 물 및 알콜(예: 에탄올)에 대해 제한된 용해도를 갖고, 따라서 화합물 A는 알콜-물 혼합물에 완전히 용해시키기가 어려울 수 있다. 따라서, 단계 A1-1에서 사용된 화합물 A-알콜-물 혼합물은 수성 염기 첨가 전에는 통상적으로 슬러리 형태이다. 단계 A1-1 동안, 염기를 슬러리화 화합물 A와 반응시켜 이를 K 염으로 전환시키고, 이는 알콜-물 혼합물에 상대적으로 매우 가용성이고, 이의 결과로서 슬러리는 통상적으로 비교적 투명한 염 용액으로 전환된다. 단계 A1-1에서 임의의 여과 목적은 용액으로부터 임의의 용해되지 않거나 침전된 화합물 A를 제거하고/하거나 시딩 전에 용액을 투명하게 하기 위해서이다.

[0040] 화합물 A는 단계 A1-1에서, 궁극적으로 적어도 일부의 목적하는 결정성 K 염을 형성하는 임의량으로 사용될 수 있다. 그러나, 단계 A1-1에서 수성 염기 첨가의 완료 후 및 시딩 전에 K 염의 매우 과포화된 용액을 수득하여 공정으로부터의 결정성 K 염의 생산량을 최대화할 수 있는 화합물 A의 양을 사용하는 것이 바람직하다.

[0041] 단계 A1-2에서 알콜에 의한 임의의 희석 목적은 K 염의 결정화를 위한 바람직한 조건을 제공하기 위함이고; 즉,

K 염은 물에서보다 알콜에서 덜 가용성이다.

[0042] 단계 A1-1에서 사용되는 알콜은 사용된 조건하에 액체 상태로 존재하고 화학적으로 불활성이며 화합물 A를 용해, 혼탁 및/또는 분산시켜 화합물 A 및 칼륨 염기가 접촉하도록 하고 목적하는 화합물 A의 K 염의 결정화를 허용하는 임의의 알콜일 수 있다. 당해 알콜은 통상적으로, 화합물 A의 K 염의 결정화에 바람직한 조건을 제공할 수 있도록 화합물 A가 화합물 A의 K 염보다 높은 용해도를 갖는 것이다. 단계 A1-1에 사용하기에 적합한 알콜은 알킬 알콜 및 사이클로알킬 알콜, 예를 들어, C₁₋₆ 알킬 알콜 및 C₄₋₆ 사이클로알킬 알콜을 포함한다. 적합한 알콜은, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 사이클로부탄올 및 사이클로펜탄올을 포함한다. 하나의 양태에서, 당해 알콜은 C₁₋₄ 알킬 알콜이다. 또 다른 양태에서, 당해 알콜은 메탄올 또는 에탄올이다. 단계 A1-1에 사용하기에 바람직한 알콜은 에탄올이다.

[0043] 단계 B1-1에 사용되는 유기 용매는 사용된 조건하에 액체 상태로 존재하고 화학적으로 불활성이고 화합물 A를 용해, 혼탁 및/또는 분산시켜 화합물 A 및 칼륨 염기가 접촉하도록 하고 목적하는 화합물 A의 K 염의 결정화를 허용하는 할로겐화 알칸, 디알킬 에테르, 디알콕시알칸, 사이클릭 에테르 또는 디에테르, 트리알킬아민, 3급 아미드, N-알킬파롤리돈, 디알킬설폴사이드 또는 알칸이트릴일 수 있다. 시딩 전의 유기 용매-화합물 A 혼합물의 물리적 상태는 용매의 선택, 화합물 A의 사용량 및 온도와 같은 인자에 따른다. 당해 혼합물은, 예를 들어, 화합물 A가 유기 용매에 완전히 용해된 용액 또는 화합물 A의 일부(소수 내지 다수)가 용해되지 않고 잔류하는 슬러리일 수 있다. 일부 용매(예: DMSO, 아세토니트릴, NMP 및 DMF)는 화합물 A의 농도에 대해서 및 단계 B1-1에 통상적으로 사용되는 조건하에서 화합물 A와의 용액을 형성한다(즉, 화합물 A를 본질적으로 모두 용해시킨다). 단계 B1-1 혼합물 중의 용해되지 않은 화합물 A는 통상적으로 단계 B1-2에서 수성 염기의 첨가 중에 용액으로 되고, 이후 결정화되거나 K 염으로서 용액 중에 잔류한다.

[0044] 단계 B1-1 중의 유기 용매는 또한 통상적으로 화합물 A의 K 염의 결정화를 위한 바람직한 조건을 제공하도록 화합물 A가 화합물 A의 K 염보다 높은 용해도를 갖도록 하는 용매이다.

[0045] 단계 B1-1에 사용하기에 적합한 용매의 대표적인 예로서는 사염화탄소, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 에틸 에테르, MTBE, THF, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 트리에틸아민, 트리-n-프로필아민, 디에틸이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, DMF, DMAC, N-메틸파롤리돈, N-에틸파롤리돈, DMSO, 아세토니트릴 및 프로피오니트릴이 포함된다.

[0046] 공정 P1의 양태는 단계 B1-1에서 사용된 유기 용매가 C₁₋₈ 선형 또는 측쇄 할로겐화 알칸, 각각의 알킬이 독립적으로 C₁₋₄ 알킬인 디알킬 에테르, (동일하거나 상이한) 2개의 -0-C₁₋₄ 알킬 그룹으로 치환된 C₁₋₄ 선형 또는 측쇄 알칸, C₄-C₆ 사이클릭 에테르 또는 디에테르, 트리-(C₁₋₄ 알킬)아민, N,N-디-(C₁₋₄ 알킬)-C₁₋₄ 알킬알미드, N-(C₁₋₄ 알킬)파롤리돈, 디-(C₁₋₄ 알킬)설폴사이드 또는 C₂-C₄ 알칸이트릴인 상기 최초로 제시된 바와 같은 공정이다.

[0047] 또 다른 양태에서, 단계 B1-1에서 사용되는 유기 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, THF, DMF, DMAC, N-메틸파롤리돈 또는 N-에틸파롤리돈이다. 바람직한 양태에서, 용매는 아세토니트릴 또는 NMP이다.

[0048] 단계 A1-1 또는 단계 B1-2에서 사용된 칼륨 염기는 적합하게는 수산화칼륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨 또는 칼륨 알콕사이드를 포함한다. 용어 "칼륨 알콕사이드"는 알킬 알콜의 칼륨 염을 의미한다. 칼륨 알콕사이드는 적합하게는 C₁₋₆ 알킬 알콜의 염(즉, R이 C₁₋₆ 알킬인 KOR)이고, 통상적으로 C₁₋₄ 알킬 알콜의 염이다. 적합한 칼륨 알콕사이드는, 예를 들어, 칼륨 메톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 프로포사이드 및 칼륨 이소프로포사이드를 포함한다. P1 공정의 한 양태는 칼륨 알콕사이드가 단계 A1-1에서 사용될 경우, 알콜이 알콕사이드 염기와 동일한 알킬 그룹을 갖고, 즉 MeOH가 KOEt와 함께 사용되고, EtOH가 KOEt와 함께 사용되고, i-PrOH가 칼륨 이소프로포사이드와 함께 사용되는 등의 최초로 제시된 바와 같거나 선행하는 양태에서 나타낸 바와 같은 공정이다.

[0049] 공정 P1의 또 하나의 양태는 단계 A1-1 또는 단계 B1-2에서 사용된 칼륨 염기가 KOH, KOMe 및 KOEt를 포함하는 최초로 제시된 바와 같거나 선행하는 양태에서 제시된 바와 같은 공정이다. 이러한 양태의 한 국면에서, 칼륨 염기는 KOH이다.

[0050] 칼륨 염기(예: KOH)는 화합물 A에 대하여 목적하는 칼륨 염을 적어도 일부 형성시키는 임의 비율로 사용될 수 있다. 염기는 적합하게는 화합물 A 1당량당 약 0.1 내지 약 3당량의 범위의 양으로 가할 수 있다. 염기는 사용되는 반응 조건하(예: 온도, 진탕 정도 등)에 적어도 다수(즉, 50% 이상)의 화합물 A를 목적하는 염으로 전환하도록 허용하는 비율로 통상적으로 가해진다. 과량의 염기의 사용은 가수분해 생성물의 형성을 유도할 수 있

지만, 등가 이하 양의 염기의 사용은 전환 수준을 과도하게 제한하여 과량의 미반응된 화합물 A를 유도할 수 있다. 따라서, 당해 염기는 통상적으로, 화합물 A 1당량당 약 0.5 내지 약 1.1당량 범위의 양으로 가해지고, 보다 통상적으로 화합물 A 1당량당 약 0.9 내지 약 1.0당량(예를 들어, 약 0.90 내지 약 0.98당량) 범위의 양으로 가해진다.

[0051] 화합물 A K 염의 목적하는 결정성 형태의 결정화를 유도하거나 원조하는 임의량의 시드 결정이 단계 A2 또는 단계 B1-2에 사용될 수 있다. 비교적 매우 소량의 결정은 통상적으로 사용되지 않는데, 이는 이들이 결정화를 유도하거나 원조하는데 최소로 효과적일 수 있기 때문이다. 한편, 매우 다량의 결정은 통상적으로 사용되지 않는 데, 이는 결정화를 수행하는데 필요한 양을 초과하는 물질의 낭비이기 때문이다. 따라서, 시드 결정은 적합하게는 화합물 A의 중량을 기준으로 하여 약 0.2 내지 약 10중량%(예를 들어, 약 0.5 내지 약 10중량%) 범위의 양으로 사용되고(예: 10중량%는 화합물 A 100g 당 시드 10g이 사용됨을 의미한다), 화합물 A의 중량을 기준으로 하여, 약 1 내지 약 5중량% 범위의 양으로 통상적으로 사용된다.

[0052] 단계 A1-1 및 A1-2 또는 단계 B1-1 및 B1-2는 광범위한 온도 범위에서 수행될 수 있고, 단계 A1-1 또는 단계 B1-2의 온도는 화합물 A가 반응 매질(즉, 상기에 제시된 바와 같은 적합한 유기 용매의 염기 함유한 시딩된 용액 및 물) 중에 가용성이고, 화합물 A의 결정성 염이 매질에 적어도 부분적으로 불용성이도록 하는 온도이다. 각 단계는 적합하게는 약 0 내지 약 60°C 범위의 온도에서 수행되고, 통상적으로는 약 20 내지 약 50°C 범위의 온도에서 수행되고, 보다 더 통상적으로는 약 20 내지 약 30°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 25°C)에서 수행된다.

[0053] 단계 C1에서의 숙성은 화합물 A K 염의 목적하는 결정성 형태의 형성을 유도하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다. 단계 C1은 적합하게는 약 0 내지 약 60°C 범위의 온도에서 수행되고, 통상적으로는 약 0 내지 약 50°C 범위의 온도(예: 약 15 내지 약 50°C)에서 수행되고, 보다 더 통상적으로는 약 0 내지 약 30°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 30°C)에서 수행된다.

[0054] P1 공정의 양태는 상기 최초로 제시된 바와 같거나 선행 양태에서 제시된 바와 같은 공정이고, 여기서 단계 A1-1, A1-2 및 C1 또는 단계 B1-1, B1-2 및 C1은 모두 동일 온도 범위에서 수행된다. 이러한 양태의 국면에서, 각 단계는 약 20 내지 약 30°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 25°C)에서 수행된다.

[0055] P1 공정의 다른 양태는 상기 최초로 제시된 바와 같거나 선행 양태에서 제시된 바와 같은 공정이고, 여기서 단계 A1-1 및 A1-2 또는 단계 B1-1 및 B1-2는 각각 동일 온도 범위에서 수행되지만, 단계 C1은 보다 저온에서 수행된다. 이러한 양태의 국면에서, 단계 A1-1 및 A1-2 또는 단계 B1-1 및 B1-2는 각각 약 20 내지 약 30°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 25°C)에서 수행되고, 단계 C1은 약 0 내지 약 20°C 범위의 온도(예: 약 0 내지 약 10°C)에서 수행된다. 이러한 양태의 다른 국면에서, 단계 A1-1 및 A1-2 또는 단계 B1-1 및 B1-2는 각각 약 20 내지 약 30°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 25°C)에서 수행되고, 단계 C1은 약 0 내지 약 10°C 범위의 온도(예: 약 0 내지 약 5°C)에서 수행된다.

[0056] 숙성 시간은 특히 숙성 온도, 용매의 선택, 염기의 선택, 및 화합물 A, 염기 및 결정 시드의 상대량 및 농도에 따라 광범위하게 가변적일 수 있다. 숙성은 통상적으로 모액으로부터의 K 염의 이론적 수율의 50% 이상(및 바람직하게는 90% 이상)을 수득하기에 충분한 시간 동안 수행된다. 어떤 경우든, 숙성 시간은 통상적으로 약 0.1 내지 약 24시간, 보다 통상적으로 약 0.5 내지 약 12시간이다. 비교적 긴 숙성 시간(예: 약 12시간 이상)은 피하는 것이 통상적으로 바람직한데, 이는 결정성 생성물로 도입되는 불순물 수준이 숙성 시간이 증가함에 따라 증가한다는 것이 관찰되었기 때문이다.

[0057] 단계 A1-1에 사용되는 물 대 알콜의 비율은 광범위로 가변적일 수 있다. 한편, 화합물 A의 칼륨 염은 물에 비교적 상당히 가용성이고, 따라서 사용되는 물의 비율을 제한하여 모액으로부터의 결정화 수율을 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 알콜 대 물의 용적 대 용적 비는 적합하게는 약 80:20 내지 약 20:80의 범위, 통상적으로 약 70:30 내지 약 30:70의 범위, 보다 통상적으로는 약 60:40 내지 약 40:60의 범위(예: 약 55:45 내지 약 45:55)이다.

[0058] 단계 A1-2에서, 시딩된 용액은 추가량의 알콜로 희석시킬 수 있다. 초기에 주시된 바와 같이, 화합물 A K 염은 물에서보다 알콜에서 덜 가용성이고, 따라서 알콜에 의한 희석이 K 염의 결정화에 바람직한 조건을 제공하는 경향이 있다. 희석된 시딩 용액 중의 용매 알콜 대 물의 용적 대 용적 비는 적합하게는 약 60:40 이상일 수 있고, 통상적으로 약 80:20 이상(예: 약 95:5 내지 약 80:20), 보다 더 통상적으로 약 90:10 이상(예: 약 95:5 내지 약 90:10)이다.

- [0059] 유기 용매와 물은 단계 B1-2에서 서로에 대해 화합물 A의 결정성 K 염의 적어도 일부를 형성시키는 임의의 비율로 존재할 수 있다. 상기 주시된 바와 같이, 화합물 A는 화합물 A K 염보다 유기 용매에 대해 높은 용해도를 갖고, 따라서 유기 용매의 비율을 증가시키면 K 염의 결정화를 돋는 경향이 있다. 한편, 화합물 A K 염은 통상적으로 유기 용매에서보다 물에서 더 가용성이고, 따라서, 수성 염기의 첨가를 통해 시스템에 도입되는 물의 양을 제한하여 결정화 중에 모액 중에 잔류하는 염의 양을 최소화하는 것이 바람직하다. 단계 B1-2 용액 중의 유기 용매 대 물의 용적 대 용적 비는 적합하게는 약 70:30 이상일 수 있고, 통상적으로 약 80:20 이상(예: 약 95:5 내지 약 80:20)이고, 보다 더 통상적으로는 약 90:10 이상(예: 약 95:5 내지 약 90:10)이다.
- [0060] P1 공정의 기타 형태는 최초로 제시된 바와 같은 공정 및 선행 형태 중 각각에 제시된 바와 같은 공정을 포함하고, 여기서 각각의 공정은 추가로
- [0061] (D1) 화합물 A의 결정성 K 염을 숙성된 용액으로부터 회수하는 단계를 포함한다. 이러한 형태의 국면에서, 결정성 K 염은 여과하여 결정성 케이크를 수득하고, 단계 A1-1에서 사용된 알콜 또는 단계 B1-1에 사용된 유기 용매와 동일하거나 상이한 다른 유기 용매로 임의로 세척하고 건조시킴으로써 회수한다.
- [0062] P1 공정의 또 다른 형태는
- [0063] (A1-1) KOH 수용액을 화합물 A, 물 및 제1 양의 에탄올을 포함하는 혼합물과 혼합하여 화합물 A의 염기성 용액을 형성하고 임의로 용액을 여과시키는 단계;
- [0064] (A1-2) 단계 A1-1에서 형성된 용액을 시딩시키고, 시딩된 용액을 제2 양의 에탄올로 회석시켜 회석된 시딩 용액을 수득하는 단계; 및
- [0065] (C1) 단계 A1-2의 회석된 시딩 용액을 숙성시켜 화합물 A의 결정성 K 염을 제공하는 단계를 포함하는 공정이다.
- [0066] 선행하는 형태의 국면은 다음 특징 (i) 내지 (viii) 중의 하나 이상을 도입하는, 기술된 공정을 포함한다:
- [0067] (i) 단계 A1-1은 약 20 내지 약 50°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 30°C)에서 수행되고;
- [0068] (ii) 단계 A1-2는 약 20 내지 약 50°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 30°C)에서 수행되고;
- [0069] (iii) 단계 C1은 약 0 내지 약 30°C 범위의 온도(예: 약 0 내지 약 20°C 또는 약 0 내지 약 10°C)에서 수행되고;
- [0070] (iv) 단계 A1-1에서, 염기성 용액은 약 70:30 내지 약 30:70 범위의 에탄올 대 물의 용적 대 용적 비를 갖고;
- [0071] (v) 단계 A1-2에서, 회석된 시딩 용액은 약 80:20 이상의 에탄올 대 물의 용적 대 용적 비를 갖고;
- [0072] (vi) 시드 결정이 화합물 A의 총 중량을 기준으로 하여, 약 0.2 내지 약 5중량% 범위(또는 약 1 내지 약 5중량%)의 양으로 사용되고;
- [0073] (vii) KOH가 화합물 A 1당량당 약 0.9 내지 약 1.1당량 범위(예: 약 0.9 내지 약 0.98당량)의 양으로 사용되고;
- [0074] (viii) 당해 공정이 화합물 A의 결정성 K 염을(예를 들어, 결정성 K 염을 여과하여 숙성된 용액으로부터 분리시켜 결정성 케이크를 수득하고, 임의로 케이크를 제3 양의 에탄올로 세척하고 건조시킴으로써) 회수하는 단계 D1을 추가로 포함한다.
- [0075] P1 공정의 또 하나의 형태는
- [0076] (B1-1) 화합물 A 및 아세토니트릴을 포함하는 용액을 시딩하는 단계;
- [0077] (B1-2) KOH 수용액을 단계 B1-1에서 형성된 시딩 용액에 가하는 단계; 및
- [0078] (C1) 단계 B1-2의 용액을 숙성시켜 화합물 A의 결정성 K 염을 제공하는 단계를 포함하는 공정이다.
- [0079] 선행하는 형태의 국면은 다음 특징 (i) 내지 (vii) 중의 하나 이상을 도입하는, 기술된 공정을 포함한다:
- [0080] (i) 단계 B1-1은 약 20 내지 약 50°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 30°C)에서 수행되고;
- [0081] (ii) 단계 B1-2는 약 20 내지 약 50°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 30°C)에서 수행되고;
- [0082] (iii) 단계 C1은 약 20 내지 약 50°C 범위의 온도(예: 약 20 내지 약 30°C)에서 수행되고;
- [0083] (iv) 단계 B1-2에서 수득된 시딩 용액은 약 90:10 이상의 아세토니트릴 대 물의 용적 대 용적 비를 갖고;

- [0084] (v) 시드 결정이 화합물 A의 총 중량을 기준으로 하여, 약 0.2 내지 약 5중량% 범위(또는 약 1 내지 약 5중량%)의 양으로 사용되고;
- [0085] (vi) KOH가 화합물 A 1당량당 약 0.9 내지 약 1.1당량 범위(예: 약 0.9 내지 약 0.98당량)의 양으로 사용되고;
- [0086] (vii) 당해 공정이 화합물 A의 결정성 K 염을 (예를 들어, 결정성 K 염을 여과하여 숙성된 용액으로부터 분리시켜 결정성 케이크를 수득하고, 케이크를 아세토니트릴로 세척하고 건조시킴으로써) 회수하는 단계 D1을 추가로 포함한다.
- [0087] P1 공정의 추가의 양태는 최초로 제시된 바와 같은 공정 및 선행 양태 각각에 제시된 바와 같은 공정을 포함하고, 여기서 당해 공정에 사용된 결정 시드는 화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염을 포함하고, 당해 공정으로부터 생성되는 결정성 염은 화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염을 포함한다.
- [0088] 공정 P1에서 상기 제시된 바와 같은 시딩 단계는 결정성 화합물 A K 염이 시딩 없이 수득될 수 있다는 관점에서 임의적이다. 그러나, 시딩은 일반적으로 결정화를 유도하거나 원조하는 수단 및 특별히 특정의 결정성 형태(예: 형태 1)를 제조하기 위한 수단으로써 바람직하다.
- [0089] 상기 주시된 바와 같이, 본 발명은 HIV 인테그라제 억제, HIV 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방 또는 AIDS 발병의 지연을 필요로 하는 대상에게 이러한 억제, 치료, 예방 또는 지연에 유효한 양의 화합물 A의 칼륨 염(단독으로 또는 약제학적 조성물의 활성 성분으로서)을 투여함을 포함한다. 본 발명은 또한 항-HIV 제제와 함께 화합물 A의 칼륨 염의 사용도 포함한다.
- [0090] 본 발명의 화합물 A K 염과 관련하여 용어 "투여" 및 이의 변형태(예: 화합물을 "투여하는")는 억제, 치료 또는 예방이 필요한 개체에 당해 염을 제공함을 의미한다. 화합물 A의 칼륨 염이 하나 이상의 기타 활성제(예: HIV 감염 또는 AIDS 치료 또는 예방용으로 유용한 항바이러스제)와 함께 제공될 경우, "투여" 및 이의 변형태는 각각 화합물 또는 프로드럭 및 기타 제제를 동시에(개별적으로 또는 함께) 또는 상이한 시간으로 제공함을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0091] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "조성물"은 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 특정 성분을 합함으로써 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0092] "약제학적으로 허용되는"이란 약제학적 조성물의 성분이 서로 상용성이어야 하고 이의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0093] 본원에서 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0094] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물 또는 사람에게서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 유효량은 치료될 질환 또는 병태의 증후를 경감시키는 "치료학적 유효량"일 수 있다. 유효량은 또한 예방될 질환 또는 병태의 증후를 예방시키는 "예방학적 유효량"일 수 있다. 당해 용어는 또한 본원에서 HIV 인테그라제를 억제하여 추구되는 반응을 유도하기에 충분한 활성 화합물의 양(즉, "억제 유효량")을 포함한다. 본 발명에서, 활성 성분(즉, 화합물 A)은 칼륨 염으로서 투여되고, 활성 성분의 양과 관련하여 화합물 A의 유리 페놀 형태이다.
- [0095] 용어 "항-HIV 제제"는 다음 용도 중의 하나 이상에 효과적인 제제를 의미한다: HIV 복제 또는 감염에 필요한 인테그라제 또는 기타 효소 억제, HIV 감염의 예방, HIV 감염의 치료, AIDS 발병 지연, AIDS 예방 또는 AIDS 치료. 적합한 항-HIV 제제는 HIV/AIDS 항바이러스제, 항감염제 및 면역조절제를 포함한다. 적합한 항-HIV 제제는 이하 표 1에 제시된 것들을 포함한다.

항바이러스제

| <u>약물 명칭</u> | <u>제조업자</u> (상표명 및/또는 소재지) | <u>정후(활성)</u> |
|-----------------------------|----------------------------------|--|
| 아바카비르 GW 1592 1592U89 | Glaxo Welcome (ZIAGEN®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘 | GlaxoSmithKline (TRIZIVIR®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |

[0096]

| | | |
|---|--|--|
| 아세만난 | Carrington Labs (Irving, TX) | ARC |
| ACH 126443 | Achillion Pharm. | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 어사이클로비르 | Burroughs Wellcome | HIV 감염, AIDS, ARC (AZT 와 함께) |
| AD-439 | Tanox Biosystems | HIV 감염, AIDS, ARC |
| AD-519 | Tanox Biosystems | HIV 감염, AIDS, ARC |
| 아데포비르 디피복실 GS 840 | Gilead | HIV 감염, AIDS, ARC (역전사효소 억제제) |
| AL-721 | Ethigen (Los Angeles, CA) | ARC, PGL, HIV 양성, AIDS |
| 알파 인터페론 | GlaxoSmithKline | HIV 카포시 육종 (레이트로비르와 함께) |
| AMD3100 | AnorMed | HIV 감염, AIDS, ARC (CXCR4 길항제) |
| 암프레나비르 141 W94 GW 141 VX478 (Vertex) | GlaxoSmithKline (AGENERASE®) | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 안사마이신 LM 427 | Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT) | ARC |
| pH 불안정 알파 변종 인터페론을 증화시키는 형태 | Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD) | AIDS, ARC |
| AR177 | Aronex Pharm | HIV 감염, AIDS, ARC |
| 베타 플루오로-ddA | Nat'l Cancer Institute | AIDS-관련 질환 |
| BMS-232623 (CGP-73547) | Bristol-Myers Squibb/ Novartis | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| BMS-234475 (CGP-61755) | Bristol-Myers Squibb/ Novartis | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |

[0097]

| | | |
|-----------------------------------|--|--|
| 카프라비린 (AG-1549, S-1153) | Pfizer | HIV 감염, AIDS, ARC(비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| CI-1012 시도포비르 | Warner-Lambert Gilead Science | HIV-1 감염 CMV 양막염, 포진, 유두종바이러스 |
| 쿠르들란 살페이트 사이토메갈로바이러스 면역 글로빈 | AJI Pharma USA MedImmune | HIV 감염 CMV 양막염 |
| 사이토벤 간시클로비르 | Syntex | 시각 위협성 CMV 말초 CMV 양막염 |
| 텔라비르딘 | Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®) | HIV 감염, AIDS, ARC(비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 렉스트란 살페이트 | Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan) | AIDS, ARC, HIV 양성 무증후성 |
| ddC (찰시티빈, 디테옥시시티딘) | Hoffman-La Roche (HVID®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| ddI (디다노신 디테옥시이노신) | Bristol-Myers Squibb (VIDEX®) | HIV 감염, AIDS, ARC ; (AZT/d4T 와 함께) (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| DPC 681 & DPC 684 | DuPont | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| DPC 961 & DPC 083 | Bristol-Myers Squibb (DuPont Pharma) | HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| EL10 | Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) | HIV 감염 |
| 에파비렌츠 (DMP 266) | Bristol-Myers Squibb (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®) | HIV 감염, AIDS, ARC(비-뉴클레오시드 RT 억제제) |
| 팜시클로비르 | Novartis (FAMVIR®) | 대상 포진, 단순 포진 |

[0098]

| | | |
|------------------------------|---|--|
| 엠트리시타빈 FTC | Gilead (EMTRIVA®) Emory University | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 에미비린 | Gilead (from Triangle Pharmaceuticals) (COACTINON®) | HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 엔푸비르티드 T-20 | Trimeris & Roche (FUZEON®) | HIV 감염, AIDS, ARC (융합 억제제) |
| HYB097 | Hoechst Marion Roussel | HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 포삼프레나비르 | Glaxo Smith Kline | HIV 감염, AIDS, ARC (암프레나비르의 프로드릭) |
| 하이페리신 | VIMRx Pharm. | HIV 감염, AIDS, ARC |
| 제조합 사람 인터페론 베타 | Triton Biosciences (Almeda, CA) | AIDS, 카포사육종, ARC |
| 인터페론 알파-n3 | Interferon Sciences | ARC, AIDS |
| 인디나비르(설파이트 염) | Merck (CRIXIVAN®) | HIV 감염, AIDS, ARC 무증후성 HIV 양성, (프로테아제 억제제) |
| ISIS 2922 | ISIS Pharmaceuticals | CMV 망막염 |
| JE2147/AG1776 | Agouron | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| KNI-272 | Nat'l Cancer Institute | HIV- 관련 질환 |
| 라미부딘 3TC | GlaxoSmithKline (EPIVIR®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 라미부딘 + 지도부딘 | GlaxoSmithKline (COMBIVIR®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 로부카비르 | Bristol-Myers Squibb | CMV 감염 |
| 로피나비르(ABT-378) | Abbott | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 로피나비르 + 리토나비르 (ABT-378/r) | Abbott (KALETRA®) | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 도제나비르 (DMP-450) | AVID (Camden, NJ) | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |

[0099]

| | | |
|--------------------------------|--|---|
| 넬피나비르 | Agouron (VIRACEPT®) | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 네비라핀 | Boehringer Ingleheim (VIRAMUNE®) | HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| 노바프렌 | Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) | HIV 억제제 |
| 펩타이드 T 우타펩타이드 | Peninsula Labs (Belmont, CA) | AIDS |
| 서열 | | |
| PRO 140 | Progenics | HIV 감염, AIDS, ARC (CCR5 조-수용체 억제제) |
| PRO 542 | Progenics | HIV 감염, AIDS, ARC (부착 억제제) |
| 삼나트륨 포스포노포르메이트 | Astra Pharm. Products, Inc | CMV방막염, HIV 감염, 기타 CMV 감염 |
| PNU-140690 | Pharmacia Upjohn | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 프로부콜 | Vyrex | HIV 감염, AIDS, |
| RBC-CD4 | Sheffield Med. Tech (Houston TX) | HIV 감염, AIDS, ARC |
| 리토나비르 (ABT-538) | Abbott (NORVIR®) | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 사퀴나비르 | Hoffmann-LaRoche (FORTOVASE®) | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 스타부딘 ; d4T 디데하이드로데옥시 티미딘 | Bristol-Myers Squibb (ZERIT®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| T-1249 | Trimeris | HIV 감염, AIDS, ARC (용합 억제제) |
| TAK-779 | Takeda | HIV 감염, AIDS, ARC (주입가능한 CCR5 수용체 길항제) |
| 테노포비르 | Gilead (VIREAD®) | HIV 감염, AIDS, ARC (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |

[0100]

| | | |
|--------------------|---------------------------------|--|
| 티프라나비르(PNU-140690) | Boehringer Ingelheim | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| TMC-120 & TMC-125 | Tibotec | HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |
| TMC-126 | Tibotec | HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제) |
| 발라시클로비르 | GlaxoSmithKline | 생식 HSV & CMV 감염 |
| 비라졸 리바미린 | Viratek/ICN (Costa Mesa, CA) | 무증후성 HIV 양성, LAS, ARC |
| 지도부딘 ; AZT | GlaxoSmithKline (RETROVIR®) | HIV 감염, AIDS, ARC 기타 치료법과 함께 카포시 육종 (뉴클레오시드 역전사효소 억제제) |

면역 조절제

| 약물 명칭 | 제조업자 | 정후 |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| AS-101 | Wyeth-Ayerst | AIDS |
| 브로피리민 | Pharmacia Upjohn | 진행 AIDS |
| 아세만난 | Carrington Labs, Inc. (Irving, TX) | AIDS, ARC |
| CL246,738 | American Cyanamid Lederle Labs | AIDS, 카포시 육종 |
| EL10 | Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) | HIV 감염 |
| FP-21399 | Fuki ImmunoPharm | CD4+세포로 HIV 융합 블록킹 |
| 감마 인터페론 | Genentech | ARC, TNF 와 함께 (종양 피사 인자) |
| 파립구 대식세포 콜로니 자극 인자 | Genetics Institute Sandoz | AIDS |
| 파립구 대식세포 콜로니 자극 인자 | Hoeschst-Roussel Immunex | AIDS |

[0101]

| | | |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 파립구 대식세포 콜로니 자극 인자 | Schering-Plough | AIDS, AZT 와 함께 |
| HIV 코어 임자 면역자극제 | Rorer | 혈청 반응 양성 HIV |
| IL-2 인터류킨 -2 | Cetus | AIDS, AZT 와 함께 |
| IL-2 인터류킨 -2 | Hoffman-La Roche Immunex | AIDS, ARC, HIV, AZT 와 함께 |
| IL-2 인터류킨 -2 (알데슬루킨) | Chiron | AIDS, CD4 세포 계수 증가 |
| 면역 글루불린 에트라베누스(사람) | Cutter Biological (Berkeley, CA) | 소아과 AIDS, AZT 와 함께 |
| IMREG-1 | Imreg (New Orleans, LA) | AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL |
| IMREG-2 | Imreg (New Orleans, LA) | AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL |
| 이뮤티올 디에틸 디티오 카바메이트 | Merieux Institute | AIDS, ARC |
| 알파-2-인터페론 | Schering Plough | 카포시 육종 AZT, AIDS |
| 메티오닌 엔케팔린 | TNI Pharmaceutical (Chicago, IL) | AIDS, ARC |
| MTP-PE | Ciba-Geigy Corp. | 카포시 육종 |
| 무라밀-트리펩타이드 | Amgen | AIDS, AZT 와 함께 |
| 파립구 콜로니 자극 인자 리문 | Immune Response Corp. | 면역치료제 |
| rCD4 재조합 가용성 사람 CD4 | Genentech | AIDS, ARC |
| rCD4-IgG 하이브리드 | | AIDS, ARC |
| 재조합 가용성 사람 CD4 | Biogen | AIDS, ARC |
| 인터페론 알파 2a | Hoffman-La Roche | 카포시 육종, AIDS, ARC, AZT 와 함께 |
| SK&F106528 가용성 T4 | Smith Kline | HIV 감염 |

[0102]

| | | |
|------------------|----------------------------------|---------------------|
| 티모펜틴 | Immunobiology Research Institute | HIV 감염 |
| 종양 폐사 인자; TNF | Genentech | ARC, 감마 인터페론과 함께 |
| 에타네르셉트 | Immunex Corp (ENBREL®) | 류마티스 관절염 |
| 인플릭시마브 | Centocor (REMICADE®) | 류마티스 관절염 및 크론병 |

항-감염제

| 약물 명칭 | 제조업자 | 정후 |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 프리마퀸을 포함하는 클린다마이신 | Pharmacia Upjohn | PCP |
| 플루코나졸 | Pfizer | 크립토코커스성 수막염, 칸디다증 |
| 향정 니스타틴 향정 | Squibb Corp. | 경구 칸디다증의 예방 |
| 오르니딜 엘플로니딘 | Merrell Dow | PCP |
| 펜타미딘 이세티오네이트 (IM & IV) | Lyphomed (Rosemont, IL) | PCP 치료 |
| 트리메토프림 | | 항균성 |
| 트리메토프림/설파 | | 항균성 |
| 페리트렉심 | Burroughs Wellcome | PCP 치료 |
| 홀일용 펜타미딘 이세티오네이트 | Fisons Corporation | PCP 예방 |
| 스페라마이신 | Rhone-Poulenc | 크립토스포리디아 설사 |
| 인트라코나졸-R51211 | Janssen Pharm. | 히스토플라스마증; 크립토코커스성 수막염 |
| 트리메트렉세이트 | Warner-Lambert | PCP |

기타

| 약물 명칭 | 제조업자 | 정후 |
|--------|-----------------|--------|
| 다우노루비신 | NeXstar, Sequus | 카포시 육종 |

[0103]

| | | |
|----------------------|----------------------------------|------------------------|
| 제조합 사람 에리트로포이에틴 | Ortho Pharm. Corp. | AZT 치료법과 관련된 심한 빈혈증 |
| 제조합 사람 성장 호르몬 | Serono | AIDS- 관련 소모증 악액질 |
| 류코트리엔 B4 수용체 길항제 | - | HIV 감염 |
| 메게스트롤 아세테이트 | Bristol-Myers Squibb | AIDS 관련된 식욕부진의 치료 |
| 가용성 CD4 단백질 및 유도체 | - | HIV 감염 |
| 테스토스테론 | Alza, Smith Kline | AIDS-관련 소모증 |
| 총 장 영약물 | Norwich Eaton Pharmaceuticals | AIDS에 관련된 설사 및 흡수불량 |

[0104]

[0105]

HIV 인테그라제 억제, HIV 감염의 치료 또는 예방, AIDS의 치료, 예방 또는 AIDS 발명의 지연을 위해, 본 발명의 화합물 A의 칼륨 염은 활성체를 제제의 작용 부위와 접촉시키는 수단에 의해 투여될 수 있다. 칼륨 염은 약제와 함께 개별적 치료제로서 또는 배합 치료제로서 사용하는데 이용할 수 있는 통상의 수단에 의해 투여될 수 있다. 단독으로 투여될 수 있지만, 통상적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 관행을 기초로 선택된 약제학적 담체와 함께 투여된다. 본 발명의 화합물 A K 염은, 예를 들어, 경구, 비경구(피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함), 흡입 분무 또는 직장내로 유효량의 K 염 및 통상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 약제학적 조성물의 단위 용량 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여용으로 적합한 액체 제제(예: 혼탁액, 시럽, 엘릭시르제 등)는 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라서 제조될 수 있고, 통상의 매질, 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알콜 등을 사용할 수 있다. 경구 투여용으로 적합

한 고체 제제(예: 산제, 환제, 캡슐제 및 정제)는 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라서 제조될 수 있고, 상기한 고체 부형제를 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 봉해제 등으로서 사용할 수 있다. 비경구 조성물은 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라서 제조될 수 있고, 통상적으로 담체로서 멸균수 및 임의로 기타 성분, 예를 들어, 용해도 보조제로서 사용한다. 담체가 염수 용액, 글루코스 용액 또는 염수 및 글루코스의 혼합물을 함유하는 용액을 포함하는 주사 용액은 당해 기술 분야에 공지된 방법에 따라서 제조될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하는데 사용하기에 적합한 방법 및 당해 조성물에 사용하기에 적합한 성분에 대한 추가 설명은 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990]에 제공되어 있다.

[0106] 바람직한 양태에서, 화합물 A의 칼륨 염은 화합물 A K 염 및 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(예: HPMC 2910)를 포함하고 정제로 압착된 약제학적 조성물로 경구 투여된다. 또 다른 바람직한 양태에서, 화합물 A의 칼륨 염은 화합물 A K 염, 폴록사머(예: 폴록사머 407), 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(예: HPMC K4M) 및 락토즈(예: 수화분무 건조된 락토즈)를 포함하고 정제로 압착된 조성물로 경구 투여된다.

[0107] 화합물 A의 칼륨 염은 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 1일당 포유동물(예: 사람) 체중 1kg당 0.001 내지 1000mg의 투여 범위(본원에 기술된 모든 투여량은 활성 성분을 기준으로 한다)로 경구 투여될 수 있다. 바람직한 투여 범위는 경구로 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 1일당 체중 1kg당 0.01 내지 500mg이다. 또 다른 바람직한 투여량 범위는 경구로 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 1일당 체중 1kg당 0.1 내지 100mg이다. 경구 투여용 조성물은 활성 성분 1.0 내지 1000mg, 특히 치료될 환자에 대한 투여량의 증후성 조정을 위한 활성 성분 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 및 1000mg을 함유하는 정제 또는 캡슐제 형태로 제공될 수 있다. 성인 사람을 위한 화합물 A의 칼륨 염(예: 형태 1)의 바람직한 투여는 1일 2회 100 내지 600mg의 양으로 캡슐 또는 정제 형태로의 경구 투여이다. 특정 환자에 대한 특정 투여 수준 및 투여 빈도는 가변적일 수 있고 환자 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별 및 식이를 포함하는 각종 인자; 투여 방식 및 시간; 배출률; 약물 배합물; 및 특정 병태의 종종도에 따른다.

[0108] 본원에 사용되는 약어는 다음과 같다: AIDS= 후천성 면역 결핍 증후군; ARC= AIDS 관련 합병증; AUC= 혈장 농도 대 최종 샘플링 시간(예: 24시간)의 플롯에 대한 곡선 아래의 면적; Bz= 벤조일; C_{max}= 최대 혈장 농도; DIEA= 디이소프로필에틸아민; DMAC= N,N-디메틸아세트아미드; DMADC= 디메틸아세틸렌 디카복실레이트; DME= 1,2-디메톡시에탄; DMF= N,N-디메틸포름아미드; DMSO= 디메틸설폐사이드; DSC= 시차 주사 열량법; Eq.= 당량(들); EtOAc= 에틸 아세테이트; EtOH= 에탄올; HIV= 사람 면역결핍 바이러스; HPLC= 고성능 액체 크로마토그래피; i-Pr= 이소프로필; IPA= 이소프로필 알콜; KF = 물에 대한 칼 피셔 적정; KOEt= 칼륨 에톡사이드; LC= 액체 크로마토그래피; LCAP= LC 면적%; LCWP= LC 중량%; Me= 메틸; MeCN= 아세토니트릴; MeOH= 메탄올; MSA= 메탄설휘산; MTBE= 메틸 3급 부틸 에테르; MW= 분자량; NMM= N-메틸모르폴린; NMP= N-메틸피롤리돈; NMR= 핵 자기 공명; t-Bu= 3급 부틸; TG= 열중량; THF= 테트라하이드로푸란; XRPD= x-선 분말 회절.

[0109] 특별히 다르게 기술되지 않는 한, 본원에 인용된 모든 범위는 포함적이다. 예를 들어, 약 15 내지 약 80°C의 온도 범위는 온도가 약 15°C 또는 약 80°C 또는 그 사이의 임의 값일 수 있음을 의미한다.

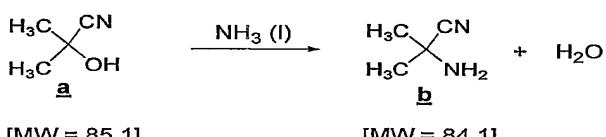
[0110] 다음 실시예는 단지 본 발명 및 이의 실행을 예시하는 것이다. 당해 실시예들은 본 발명의 범위 또는 취지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0111] 본원에서 참조된 "당량" 또는 "당량들"은 몰 당량(들)을 의미한다.

[0112] 실시예 1

[0113] 화합물 A 및 이의 형태 1 결정성 칼륨 염의 제조

[0114] 단계 1: 스트레커 아민 형성



[0115]

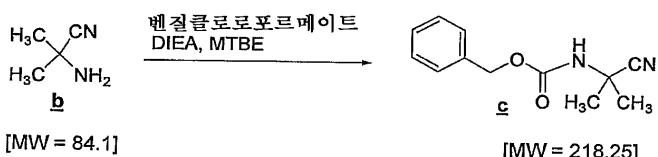
| 물질 | MW | Eq. | Mol | 질량 | 용적 | 밀도 (g/mL) |
|----------------|-------|-----|-------|---------|--------|--------------|
| 아세톤 시아노하이드린(a) | 85.1 | 1.0 | 129.3 | 11.0 kg | 11.8 L | 0.932 |
| MTBE | | 4.0 | | | 44 L | |
| 암모니아(g) | 17.03 | 1.5 | 193.9 | 3.30 kg | 4.9 L | 0.674 |

[0116]

아세톤 시아노하이드린(11.5kg, 12.3L)을 5-캘론 오토클레이브에 충전시키고, 용기를 5psi 질소 압력하에 둔다. 오토클레이브를 10°C로 냉각시키고, 30psi로 가압된 암모니아 기체(약 3.44kg)를, 반응이 GC 검정으로 측정시 완전한 변환에 달할 때까지 공급한다(0.5% 미만 a). 생성되는 혼탁액을 폴리저그(polyjug)에 옮기고, 오토클레이브를 MTBE(약 17L)로 세정한다. 이어서, 반응 혼합물을 100L 추출기에 충전시킨 다음, MTBE(15L)를 충전시키고, 혼합물을 진탕시키고, 충을 조심스럽게 분리시킨다. 수성 충을 MTBE(5L)로 역추출하고 충을 조심스럽게 분리한다. 유기 충을 합하고 배치 농축기가 장착된 100L 플라스크에 인-라인 필터를 통해 충전시키고, 배치를 약 20L로 농축시켜(15 내지 20°C, 저진공) 임의의 과량의 암모니아를 제거한다. 아미노니트릴이 MTBE 중의 용액으로서 NMR에 의한 97% 검정 수율(11.1kg)로 수득되었다.

[0118]

단계 2: 벤질옥시카보닐(CBz) 보호 그룹의 첨가



[0119]

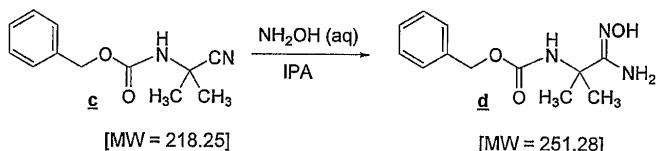
| 물질 | MW | Eq. | Mol | 질량 | 용적 |
|------------|--------|-----|-------|------------|--------|
| 아미노니트릴 (b) | 84.1 | | 52.85 | 4.44 검정 kg | |
| 벤질클로로포르메이트 | 170.6 | 1.2 | 63.4 | 10.8 kg | |
| DIEA | 129.25 | 1.3 | 68.7 | 8.88 | |
| MTBE | | | | | 62.5 L |

[0120]

5L 첨가 펀넬, 열전쌍 및 질소 유입구를 포함하는 외관이 깨끗한 100L 플라스크에 MTBE 중의 시아노아민(b)의 59중량% 용액(4.44 검정kg)을 충전시킨다. 당해 용액을 추가로 MTBE(62.5L)로 희석시켜 농도를 약 15mL/g으로 한다. 이어서, 벤질클로로포르메이트(1.20당량, 10.42kg, 61.10mol)를 첨가 펀넬을 통해 배치 온도를 35°C 이하로 유지시키는 속도에서 15분 동안 충전시킨다. 이어서, DIEA(1.3당량, 8.88kg, 68.70mol)를 배치 온도를 35°C 이하로 유지시키면서 1.5시간 동안 황색 슬러리에 가한다. 슬러리는 DIEA가 가해질때 약간 더 가용성이 되지만, 교반이 중단될 경우 두 상이 관찰된다. 반응 혼합물을 20 내지 25°C에서 16시간 동안 숙성시킨 후, DI 물(20L, 4.5mL/g)을 배치에 충전시킨다. 이어서, 배치를 100L 추출기로 옮기고, 상을 분리시킨다. 이어서, 유기 충을 3 x 10L의 물에 이어, 15L의 염수로 세척시킨다. 유기 충을 10μm 인라인 필터를 경유하여 100L 환저 플라스크로 옮기고, 후속적으로 용매를 90:10 헵탄:MTBE로 변경한다. 용매 변경 동안 결정화가 발생되고, 생성되는 백색 결정성 생성물을 여과하고 3 x 5L의 90:10 헵탄:MTBE로 세척시킨다. 총 10.1kg의 생성물(88% 수율)이 99 HPLC A%보다 크게 수득되었다. 총 26.7kg의 생성물이 평균 분리 수율 86%의 3개의 배치로 수득되었다.

[0122]

단계 3: 아미독심 형성



[0123]

| 물질 | MW | Eq. | 질량 | 용적 |
|----------------------------------|--------|-----|------|---------------|
| 보호된 아미노니트릴(c) | 218.25 | 1 | 15 g | |
| NH ₂ OH (수 중 50% 중량%) | | 1.2 | | 5.05 mL |
| IPA | | | | 40 mL + 10 mL |
| n-헵탄 | | | | 40 mL + 50 mL |

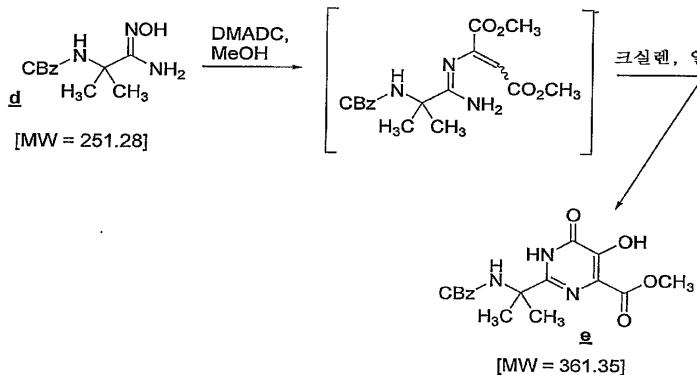
[0124]

[0125]

IPA(40mL) 중의 아미노니트릴(15g)의 용액을 교반하면서 60°C로 가온시키고, 물 중의 NH₂OH(5.05mL)를 이 온도에서 20분 동안 가한다. 이어서, 투명한 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 숙성시키고, 여기서 생성물은 이 온도에서 2시간 후에 다시 결정화된다. 이어서, 슬러리를 0 내지 5°C로 냉각시키고, n-헵탄(40mL)을 20분 동안 적가한다. 0 내지 5°C에서 2시간 동안 교반한 후에, 슬러리를 여과시키고 케이크를 헵탄 용액(60mL) 중의 20% IPA로 세척한 다음 진공하에 실온에서 질소 스트립으로 건조시켜 순수한 아미드 옥심을 88% 수율로 수득한다.

[0126]

단계 4: 하이드록시파리미디논의 형성



[0127]

| 물질 | MW | Eq. | 질량 | 용적 | 밀도 (g/mL) |
|---------|--------|------|--------|------------|-----------|
| 아미독심(d) | 251.28 | 1 | 2.9 kg | | |
| DMADC | 142.11 | 1.08 | 1.77 | | 1.16 |
| MeOH | | | | 12 L + 6 L | |
| 크실렌 | | | | 15 L | |
| MTBE | | | | 9 L | |

[0128]

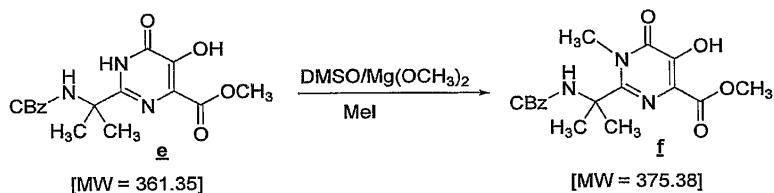
[0129]

메탄올(12L) 중의 아미독심(2.90kg) 슬러리에 20분 동안 디메틸 아세틸렌디카복실레이트(1.77kg)를 가한다. 느린 발열이 계속되어 슬러리의 온도가 15 내지 20분 동안 20°C에서 30°C로 증가한다. 1.5시간 후에, HPLC는 중간체 시스/트랜스 부가물로의 95% 초과의 전환율을 나타낸다. 이어서, 용매를 감압하(최대 온도= 50°C)에 크실렌으로 변경하고, 이때 2배 용적[2 x 7.5L]을 가하고, 7.5L의 최종 용적으로 감소시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 90°C로 가열하고, 이 온도를 2시간 동안 유지시키면서 잔류하는 MeOH를 질소 스윕으로 플러싱한다. 이어서,

온도를 3.5시간 동안 10°C 씩 125°C로 증가시키고, 이 온도에서 2시간 동안 유지시킨다. 이어서, 온도를 최종적으로 5시간 동안 135°C로 증가시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 60°C로 냉각시키고, MeOH(2.5L)를 가한다. 30분 후에, MTBE(9L)를 서서히 가하여 시드 상을 형성한다. 이어서, 배치를 14시간 동안 0°C로 냉각시킨 후, -5°C로 추가로 냉각시키고, 여과 전에 1시간 숙성시킨다. 고체를 10% MeOH/MTBE(6L에 이어, 4L; 0°C로 예비 냉각됨)로 치환 세척하고, 질소 스윕하에 필터 포트 상에서 건조시켜 2.17kg(51.7% 교정 수율; 99.5% 중량%)을 수득한다.

[0130] HPLC 방법: 컬럼: Zorbax C-8 4.6mm x 250mm; 12분 동안 40% ACN/60% 0.1% H_3PO_4 내지 90% ACN/10% 0.1% H_3PO_4 , 3분 유지, 이어서 1분 동안 다시 40% ACN으로 변환. 체류 시간: 아미독심(d) - 2.4분, DMAD- 6.7분, 중간체 부가물- 8.4분 및 8.6분 (8.4분 피크가 더 빨리 폐활된다), 생성물(e)- 5.26분, 크실렌- 10.4 내지 10.7분 주위에 수개의 피크.

[0131] 단계 5: N-메틸화



[0132]

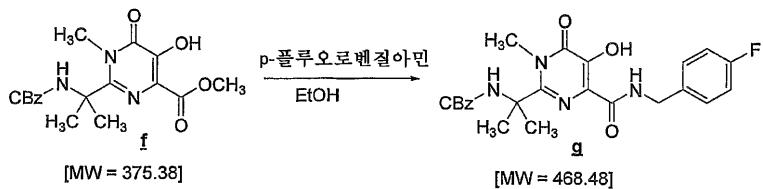
| 물질 | MW | Eq. | 질량 | 용적 |
|--------------------------------------|--------|-----|----------|--------|
| 페리미딘 디올(€) | 361.35 | 1 | 2 kg | |
| MeOH 중 Mg(OMe) ₂ , 8 wt.% | | 2 | 11.95 kg | 13.4 L |
| MeI | | 4 | 3.14 kg | 1.38 L |
| DMSO | | | | 16 L |
| 2M HCl | | | | 20 L |
| MeOH | | | | 14 L |
| 물 중 중탄산나트륨 5중량% | | | | 2 L |
| 물 | | | | 60 L |

[0133]

[0134] DMSO(16L) 중의 피리미딘 디올(e)(2kg)의 용액에 MeOH(11.95kg) 중의 Mg(OMe)₂ 용액을 가하고, 이후 과량의 MeOH를 40℃에서 30분 동안 진공하(30mmHg)에 증발시킨다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 이후 MeI(1.38L)를 가하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반시킨 다음 60℃에서 밀폐된 플라스크 중에서 가압하에 5시간 동안 교반시킨다. HPLC는 반응이 완료되었음을 보여준다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시킨 후, MeOH(14L)를 가하고, 2M HCl(20L)[발열성]을 60분 동안 서서히 첨가한다. 이어서, 중아황산나트륨(5중량%, 2L)을 가하여 과량의 I₂를 퀸칭시키고, 이때 용액은 백색으로 변한다. 이어서, 물(40L)을 40분 동안 가하고, 슬러리를 빙욕에서 40분 동안 교반시킨 다음, 여과시킨다. 필터 케이크를 먼저 물(20L)로 세척하고, 이어서 MTBE:MeOH 9/1(30L)로 세척하여 O-메틸화 부산물을 제거한다. HPLC는 세척 후 0.5 A% 미만의 O-메틸화 생성물을 나타낸다. 고체를 진공하에 실온에서 N₂ 스트림으로 밤새 건조시켜 1.49kg의 N-메틸 피리미돈(70% 수율, 출발 물질 및 생성물의 순도를 보정함)을 수득한다.

[0135]

단계 6: 아민 커플링



[0136]

| 물질 | MW | Eq. | 질량 | 용적 |
|---------------|--------|-----|---------|----|
| N-메틸파리미디논 (f) | 375.38 | 1 | 1.4 kg | |
| 4-플루오로벤질아민 | 125.15 | 2.2 | 1.05 kg | |
| EtOH | | | 14 L | |
| 물 | | | 14 L | |
| 아세트산 | | | 0.55 L | |

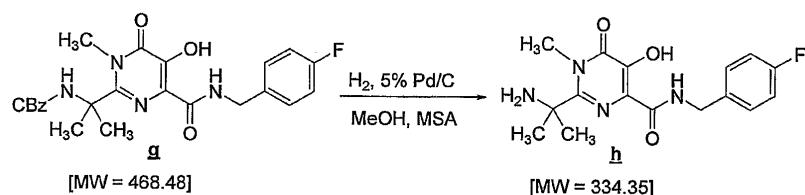
[0137]

[0138]

4°C에서 EtOH(14L) 중의 N-메틸화 파리미디논(f)(1.4kg)의 슬러리에 15분 동안 4-플루오로벤질아민(1.05kg)을 서서히 가하고, 여기서, 아민의 처음 1mol당량의 첨가 동안 9°C로의 발열 반응이 관찰된다. 슬러리는 매우 농축해져서 격렬한 교반을 필요로 한다. 반응물을 2시간 동안 72°C로 가온시키고 이 온도에서 1시간 45분 동안 유지시킨다. 당해 용액은 45°C에서 극도로 점성이 되고, 여기서 50°C로의 약간의 발열이 관찰된 후 슬러리가 서서히 제거되어 72°C에서 1시간 후에 균질해진다. 반응 말기에 HPLC 샘플 검정(HPLC 방법은 상기 단계 4에서 사용된 바와 유사하다)은 0.5 A% 미만의 N-메틸화 파리미디논을 나타낸다. 이어서, 반응물을 60°C로 냉각시키고, 아세트산(0.55L)을 30분 동안 가한 후, 물(6.7L)을 30분 동안 가한 다음, 시드(3.0g)를 가하여 결정화를 개시한다. 60°C에서 30분 후, 추가의 물(7.3L)을 30분 동안 가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉새 냉각시킨다. 13시간 후, 온도는 20°C이고, 이 시점에서 반응 혼합물을 여과시키고, 슬러리를 50% 물/EtOH(2 x 4L)로 세척시킨다. 당해 고체를 진공/N₂ 유동하에 필터 포트 상에서 건조시켜 백색 고체 생성물(1.59kg; 90% 교정 수율; 상기 단계 4에서 사용된 방법과 유사한 HPLC 방법에 의해 측정된 99% LCWP 및 99.7% LCAP)을 수득한다.

[0139]

단계 7: Cbz-아미드의 수소화



[0140]

| 물질 | MW | mmol | 질량 | 용적 |
|-------------------------------------|--------|-------|--------|---------|
| CBz 아미드(g) | 468.48 | 21.33 | 10 g | |
| MeOH | | | | 80 mL |
| 5% Pd/C (50% 습윤) | | | 0.15 g | |
| MSA | 96.1 | 22.4 | | 1.45 mL |
| 물 | | | | 8 mL |
| 케이크 세척 액(4:1 MeOH:H ₂ O) | | | | 20 mL |
| 1 N NaOH | | 22.4 | | 22.4 mL |
| 최종 케이크 세척 액(물) | | | | 30 mL |

[0141]

[0142]

스테인레스 강 수소화 용기를 이하 기술되는 반응 조건하에 MeOH, Pd/C 촉매 및 MSA로 예비컨디셔닝시킨다. 이어서, Cbz-아미드(g)(10g)를 예비컨디셔닝 용기 중의 MeOH(80mL) 중에 슬러리화시킨다. MSA(1.45mL)를 실온에서 슬러리에 한번에 가한다. 5% Pd/C(0.15g, 50% 습윤)를 또한 수소화 용기에 가한다. 수소를 3회 연속 진공/수소 퍼지 사이클로 용기에 충전시킨 후, 혼합물을 40psig에서 3 내지 4시간 동안 50°C에서 수소화시킨다. 수소화후, 물(8mL)을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 교반시키고, 촉매를 여과하고 4:1 MeOH:물(20mL)로 세척시킨다. 합한 여액의 pH를 1N NaOH(22.4mL)를 서서히 첨가하여 pH 7 내지 8.0으로 조정하고, 이는 고체를 침전시킨다. 슬러리를 0 내지 5°C에서 4시간 동안 교반시키고, 고체를 여과시키고, 물(30mL)로 세척하고, 수집하고 50°C에서 진공하에 건조시킨다. 생성물 아민(수화물로서)을 백색 결정성 고체(7.7g)로서 96% 수율(KF에 대해 교정됨), 89% LCWP, 99.8% LCAP, KF= 11중량%로 수득하였다.

[0143]

HPLC 방법 A(생성물 검정): 컬럼: 25cm x 4.6mm Zorbax RX-C8; 이동상: A = 0.1% H₃PO₄, B = CH₃CN, 0분(80% A/ 20% B), 20분(20% A/ 80% B), 25분(20% A/ 80% B); 유량: 1.0mL/분; 파장: 210nm; 컬럼 온도: 40°C; 채류 시간: 데스-플루오로아민 부산물- 5.5분, 아민 생성물- 5.85분, 툴루엔- 16.5분, Cbz-아미드- 16.82분.

[0144]

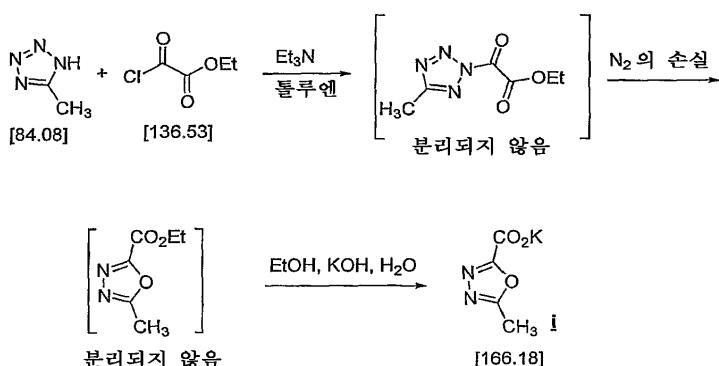
HPLC 방법 B(생성물 순도): 컬럼: 25cm x 4.6mm YMC-염기성; 이동상: A= pH 6.1로 조정된 25mmol KH₂PO₄, B = CH₃CN, 0분(90% A/10% B), 30분(30% A/70% B), 35분(30% A/ 70% B); 유량: 1mL/분; 파장: 210nm; 컬럼 온도: 30°C; 채류 시간: 데스-플루오로아민- 9.1분, 아민- 10.1분, 툴루엔- 24.2분, Cbz 아미드 25.7분.

[0145]

단계 8: 옥사디아졸 커플링

[0146]

파트 A: 옥사디아졸 K 염의 제조



[0147]

| 물질 | Eq. | Mol | 질량 | 용적 | 밀도 |
|-----------------------|------|-------|--------------------|--------|------|
| 5-메틸 테트라졸 (96 중량%) | 1.0 | 28.54 | 2.5 kg (2.4 kg) | | |
| 에틸옥살릴 클로라이드 | 1.03 | 29.4 | 4.014 kg | 3.29 L | 1.22 |
| 트리에틸아민 | 1.05 | 29.97 | 3.033 kg | 4.21 L | 0.72 |
| 톨루엔 | | | | 74 L | |
| EtOH(경질) | | | | 61 L | |
| MTBE | | | | 15 L | |
| 수성 KOH(20 중량%) | | | | 8 L | |
| 10% 염수 | | | | 5 L | |

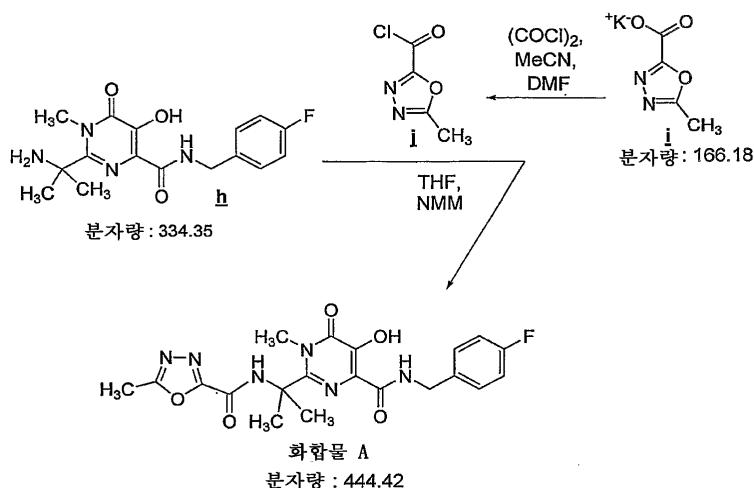
[0148]

[0149]

에틸 옥살릴클로라이드(4.01kg)를 온도가 5°C 이하로 유지되는 속도로 0°C에서 툴루엔(32L) 중의 5-메틸테트라졸(2.50kg) 및 트리에틸아민(3.03kg)의 혼합물에 서서히 가한다. 생성되는 슬러리를 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 트리에틸아민/HCl 염을 여과 제거시킨다. 고체를 차거운 툴루엔(5°C) 27L로 세척시킨다. 합한 여액을 0°C에서 유지시키고, 40 내지 50분 동안(N_2 기체 방출) 뜨거운 툴루엔 용액(50°C, 15L)에 서서히 가한 다음, 용액을 60 내지 65°C에서 1시간 동안 숙성시킨다. 20°C에서 냉각시킨 후, 툴루엔 용액을 10% 염수 5L로 세척시킨 다음, 용매를 에탄올로 변경한다(8L로 감소시킴, 이어서, 17L의 EtOH를 가한 다음, 8L로 농축시킨 후, 33L의 EtOH를 가하여 최종 용적 41L로 조정한다). 에탄올 용액을 10°C로 냉각시키고, 수성 KOH(8.0L)를 30분 동안 가한 다음, 생성되는 농축 슬러리를 실온에서 40분 동안 교반시키고, 이 때 옥사디아졸 K 염이 결정화된다. 고체를 여과 제거하고, 11L의 EtOH로 세척하고 최종적으로 15L의 MTBE로 세척한다. 당해 고체를 20°C에서 진공하에 질소 스트림으로 밤새 건조시켜 K-염(i)을 4.48kg(90.8%) 수득한다.

[0150]

파트 B: 옥사디아졸 커플링



[0151]

| 시약 | 질량 | mL | Mol | Eq. |
|---|-------------------|---------|-------|-----|
| 옥사디아졸 K 염 i | 33.8 g (96.1 중량%) | | 0.20 | 2.2 |
| MeCN | | 280 mL | | |
| DMF | 0.33 | | | |
| 옥살릴 클로라이드 | 23.7 g | 16.3 mL | 0.19 | 2.1 |
| 유리 아민 h | 30 g (99 중량%) | | 0.089 | 1 |
| THF | | 821 mL | | |
| NMM | 21.56 g | 23.4 mL | 0.21 | 2.4 |
| NH ₄ OH (H ₂ O 중 30%) | 62.3 g | 69 mL | 0.53 | 6 |
| HCl (2N) | | 500 mL | | |
| IPA | | 920 mL | | |
| 물 | | 400 mL | | |
| MeOH | | 300 mL | | |

[0152]

[0153]

500mL들이 환저 플라스크를 강력하게 교반하면서 옥사디아졸 K 염(i)(33.8g)에 이어 MeCN(280mL) 및 DMF(0.33mL)로 충전시킨다. 이어서, 생성되는 슬러리를 0 내지 5°C로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드(23.7g)를 20분 동안 가하여 내부 온도를 5°C 미만으로 유지시킨다. 이어서, 생성되는 아실 클로라이드 함유 슬러리를 1시간 동안 숙성시킨다.

[0154]

2L 들이 환저 플라스크에 유리 아민(**h**)(30g)을 가한 후에 THF(821mL)를 가한다. 생성되는 슬러리를 0 내지 5°C로 냉각시킨 후, NMM(21.56g)을 가하고, 이렇게 수득된 슬러리를 10분 동안 차거운 온도에서 교반시킨다. 사전에 제조된 아실 클로라이드 함유 슬러리를 20분 동안 유리 아민 슬러리에 서서히 가하여 온도가 5°C를 초과하지

않도록 한다. 이어서, 슬러리를 0 내지 5°C에서 1.5시간 동안 숙성시킨다. 이 시간에 HPLC는 더이상의 아민(h)를 나타내지 않는다(<0.5% LCAP, 100% 전환). 이어서, 반응 혼합물을 NH₄OH(물 중의 30%)(69mL)로 퀸칭시키고, 이를 3분 동안 가한다. 이어서, 생성되는 황색 슬러리를 10°C 미만의 온도에서 추가로 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 황색 슬러리를 HC1(2N)(500mL)을 사용하여 pH 2 내지 3으로 산성화시킨다. 생성되는 붉은 와인색 용액에 IPA(920mL)를 가한다. 이어서, 저비점 유기 용매를 감압하(40torr)에 실온에서 최종 용액 용적 1100mL로 증발시키고, 이때 용적 결정성 화합물 A가 침전되기 시작한다. 이어서, 물(400mL)을 이러한 새로운 슬러리에 10분 동안 가하고, 슬러리를 실온에서 밤새 숙성시킨다. 숙성된 슬러리를 여과시키고, 수득된 고체를 물(170mL)에 이어서 차거운 MeOH(300mL, 냉욕에서 사전에 냉각됨)에 의한 스위시 세척에 이어, 최종적으로 물(700mL)에 의한 스위시 세척으로 세척시킨다. 이렇게 수득된 고체를 진공 및 질소 스트림하에서 밤새 건조시켜 화합물 A를 35.5g(91% 수율) 수득한다.

[0155] 단계 9: 화합물 A의 결정성 칼륨 염의 형성

[0156] 아세토니트릴(50mL) 및 무수 화합물 A(5.8g, 97.4중량%)를 실온에서 기계적 교반기 및 질소 유입구(즉, 결정화가 질소하에 수행된다)가 장착된 쟈켓팅된 125ml 들이 환저 플라스크에 충전시킨다. 생성되는 슬러리를 고체가 완전히 용액으로 될 때까지 45°C에서 진탕시킨다. 이어서, 형태 1 결정성 화합물 A K 염을 시드(0.184g, 이론적 K 염에 대하여 3중량%)로서 용액에 충전시킨다. 이어서, 수성 KOH 30% w/v 용액(0.98당량, 2.33mL, 0.0125mol)을 45°C에서 배치를 유지시키면서 다음 충전 프로파일로 가한다:

[0157] 5시간 동안 0.466mL, 0.0932mL/hr(20mol%)

[0158] 7시간 동안 1.864mL, 0.2663mL/hr(80mol%).

[0159] 생성되는 슬러리를 20°C로 냉각시키고 모액 중의 화합물 A의 농도가 4g/L 미만으로 측정될 때까지 20°C에서 숙성시킨다. 배치를 여과시키고, 케이크를 MeCN(3 x 12mL)으로 세척한 다음, 45°C에서 진공하에 소량의 질소 스윕(sweep)으로 열중량 분석에 의해 측정된 MeCN 및 물의 존재량이 1중량% 미만일 때까지 건조시킨다. 화합물 A의 K 염은 HPLC 분석에 의해 >99 A%로 수득되었다.

[0160] 실시예 2

[0161] 화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염

[0162] 파트 A: 제조

[0163] 에탄올(147mL), 물(147mL) 및 화합물 A(97.9g, HPLC에 의해 검정)를 기계적 교반기, 첨가 펀넬, 질소 유입구(즉, 질소하에 작업 수행됨) 및 열전쌍이 장착된 1L들이 환저 플라스크에 충전시킨다. 수성 KOH(45%w/w, 0.98당량, 18.5mL, 216mmol)를 21°C에서 10분 동안 혼탁액에 가한다. 생성되는 혼탁액을 0.5시간 동안 진탕시켜 대부분의 고체를 용해시키고, 이후 배치를 기계적 교반기, 첨가 펀넬, 질소 유입구 및 열전쌍이 장착된 5L 들이 환저 플라스크에서 직접 1μm 필터를 통해 여과시킨다. 1L 들이 플라스크를 1:1(v/v) 물/EtOH(48mL)로 세정하고, 세정액을 5L 결정화 용기 속에서 여과시킨다. 여과된 용액을 실온에서 결정성 형태 1 화합물 A K 염(200mg)으로 시딩시킨 다음 1시간 동안 숙성시켜 우수한 시드 상을 생성시킨 후, 혼탁액을 20°C에서 1.5시간 동안 EtOH(1.57L)로 회석시킨다. 이어서, 배치를 약 4°C로 냉각시키고, 모액 중의 화합물 A의 농도가 4.7g/L로 측정될 때까지 숙성시킨다. 배치를 여과하고, 결정화 용기를 필터 속에서 50mL EtOH로 세정한 다음, 케이크를 EtOH(4 x 100mL)로 세척한 다음, 진공하 및 질소 텐트하에 NMR에 의해 존재하는 EtOH의 양이 칼륨 염에 비해 약 0.4mol%일 때까지 건조시킨다. 화합물 A의 칼륨 염이 88% 수율(HPLC에 의해 91.5g 검정, HPLC 분석에 의해 99 면적%)로 수득되었다.

[0164] 파트 B: 특성화

[0165] 파트 A에 기재된 방식으로 제조된 K 염의 XRPD 패턴은 약 12분 동안 2.5 내지 40° 2θ의 연속 스캔(즉, 40초/단계를 갖는 0.02° 단계 크기), 2RPS 단계 회전 및 고니오(gonio) 스캔 축을 사용하는 Philips Analytical X'Pert Pro X-선 분말 회절계 상에서 생성되었다. 구리 K-알파 1(K_{α1}) 및 K-알파 2(K_{α2}) 방사선이 공급원으로

서 사용되었다. 실험은 주위 조건하에서 수행되었다. XRPD 패턴은 도 1에 도시되었다. 2θ 값 및 상응하는 d-스페이싱은 다음을 포함한다:

| 피크 번호 | d-스페이싱(Å) | 2θ |
|-------|-----------|-----------|
| 1 | 14.9 | 5.9 |
| 2 | 7.1 | 12.5 |
| 3 | 4.4 | 20.0 |
| 4 | 4.3 | 20.6 |
| 5 | 3.5 | 25.6 |

[0166]

[0167] 파트 A에서 기재된 방식으로 제조된 K 염을 또한 질소 대기하에 크림핑 핀홀 알루미늄 팬 중에서 실온에서 350 °C로 10°C/분의 가열 속도에서 TA Instruments DSC 2910 시차 주사 열량계로 분석하였다. 도 2에 도시된 DSC 곡선은 피크 온도 약 279°C를 갖는 단일의 급격한 흡열반응 및 약 230.0J/gm의 관련 용합열을 나타내었다. 흡열 반응은 용융에 기인하는 것으로 간주된다.

[0168]

[0168] 열중량 분석은 실온으로부터 약 350°C로 10°C/분의 가열 속도에서 질소하에 Perkin-Elmer Model TGA 7을 사용하여 수행하였다. TG 곡선은 250°C로의 가열 동안 0.3% 중량 손실을 나타낸다.

[0169]

[0169] 흡습성 데이터는 VTI Symmetrical Vapor Sorption Analyzer Model SGA-1 상에서 수득되었다. 데이터는 5 내지 95% 상대습도 및 역으로 단계당 5% 상대 습도 변화량으로 실온에서 수집했다. 평형 상태는 최대 평형화 시간 180분으로 5분 동안 0.01중량% 변화였다. 데이터는 25°C에서 95% RH에서 평형화되면 물질이 1.8% 중량 증가됨을 나타낸다. 역으로 5% RH로 평형화될 경우, 물질은 이의 대략적인 건식 중량으로 복귀된다. 흡습성 실험 후에 물질의 XRPD 분석은 물질이 변화된 상을 갖지 않음을 보여준다.

[0170]

[0170] 파트 A에서 기술된 바와 같이 제조된 K 염도 또한 Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrino를 사용하여 HCl 적정으로 검정하였다. 당해 검정 결과는 염이 일칼륨 염임을 나타낸다.

[0171]

실시예 3

[0172]

화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염

[0173]

[0173] 화합물 A(45g)를 35°C에서 50:50v/v EtOH:MeCN(434mL)에 용해시켜 96g/L 농도의 용액을 수득한다. EtOH 중의 KOEt 용액(38g, 24중량% KOEt)을 EtOH(342g)와 혼합하여 에탄올 중의 2.4중량% 에톡사이드 용액을 수득한다. 시드 상(화합물 A의 형태 1 결정성 K 염)을 K 염(9.1g)을 70:30 에탄올:아세토니트릴(177mL)에 첨가하여 제조한 후, 시드를 IKA Model T50 습식 밀을 사용하여 30분 동안 습식 분쇄하여 약 48,600 입자 계수(즉, 입자 크기 범위: 1 내지 500 μ m) 및 평균 입자 크기 10.4 μ m의 시드 상을 제조한다.

[0174]

[0174] 시드 슬러리(186mL)를 결정화기에 충전시키고, 화합물 A의 EtOH:MeCN 용액 모두를 샤크팅된 시린지 펌프에 충전시킨다. 시린지 펌프 샤크트를 45°C에서 유지시키고, 결정화기 샤크트를 37°C에서 유지시켜 35°C 배치(batch) 온도를 제공한다. 이어서, 화합물 A 용액 및 KOEt 용액을 동시에 결정화기에 가하면서 배치 온도를 35°C로 유지시킨다. 초기 5시간 첨가 동안, 화합물 A 용액을 0.29mL/분의 속도로 가하고, KOEt 용액을 0.23mL/분의 속도로 가한 후, 다음 7시간 동안 충전 속도를 화합물 A 용액의 경우 0.83mL/분으로, KOEt 용액의 경우 0.66mL/분으로 변화시켰다. 7시간 말기(총 12시간 첨가)에, 화합물 A 용액을 모두 충전시켰고, KOEt 첨가는 모든 용액이 충전될 때까지 0.66mL/분으로 계속하였다. 첨가에 이어, 배치를 3시간 동안 35°C에서 20°C로 냉각시킨 다음, 20°C에서 2.5시간 동안 숙성시키고 여과시킨다. 여과 후, 생성되는 케이크를 치환/슬러리/치환 세척 순서로 EtOH(3 x 45mL)로 세척한 다음 질소로 1시간 동안 취입시킨 후, 진공 오븐에서 45°C에서 밤새 건조시켜 94%의 분리된 수율의 결정성 화합물 A K 염을 수득한다.

[0175]

실시예 4

[0176]

화합물 A의 형태 2 결정성 칼륨 염

[0177] 고체 KOH(47.9mg) 및 화합물 A(402.4mg)를 아세톤(8mL)에 가하고, 생성되는 용액을 40kHz에서 침전물이 형성될 때까지 수분 동안 Fisher Scientific Ultrasonic Model FS30H를 사용하여 초음파처리한다. 이어서, 샘플을 흡인 여과하여 건조시켰다.

[0178] 바로 직전에 기술된 방식으로 제조된 분리된 결정성 칼륨 염의 XRPD 패턴은 실시예 2에 사용된 바와 동일한 기기 및 설정을 사용하여 수득하였다. XRPD 패턴은 도 3에 도시되었다. 2θ 값 및 상응하는 d-스페이싱은 다음을 포함한다:

| 피크 번호 | d-스페이싱(Å) | 2θ |
|-------|-----------|-----------|
| 1 | 11.2 | 7.9 |
| 2 | 6.4 | 13.8 |
| 3 | 5.7 | 15.7 |
| 4 | 3.6 | 24.5 |
| 5 | 2.8 | 31.5 |

[0179]

[0180] 바로 직전에 기재된 방식으로 제조된 K 염을 질소 대기하에 크립핑 펀홀 알루미늄 팬 중에서 실온으로부터 350 °C로 10°C/분의 가열 속도에서 TA Instruments DSC 2920 시차 주사 열량계로 분석하였다. 도 4에 도시된 DSC 곡선은 탈용매화에 기인되는 것으로 간주되는 약 146°C에서의 광범위한 흡열반응(관련 융합열= 9.66J/gm), 형태 1로의 상 변화에 기인하는 것으로 간주되는 약 238°C에서의 광범위한 흡열반응(융합열= 21.16J/gm)에 이어, 형태 1의 용융에 기인하는 것으로 간주되는 약 276°C에서의 급격한 흡열반응(융합열= 124.6J/gm)을 나타낸다. 실시예 2의 형태 1에 대해 수득된 상응하는 값에 비해 여기의 피크 온도 및 융합열의 차이는 특히 결정성 샘플의 차(예: 불순물 수준 또는 결정 불완전성의 차이) 및/또는 당해 DSC 스캔 중에서 형태 1로의 불완전한 전환 및 형태 1의 용융 동안 일부 후속적인 분해에 기인할 수 있다.

[0181] 실시예 2에 기술된 방식으로 수행된 열중량 분석을 당해 실시예에 기술된 방식으로 제조된 결정성 K 염 샘플 수개에 대해 수행했다. 결과는 물질(결정성 형태 2)이 200°C 이하로 가열되는 동안 약 1.6 내지 약 3.5% 휘발물이 손실되는 가변성 용매화물임을 나타낸다. 당해 샘플에 대해 수행된 TG-질량 분광학 및 KF 적정은 형태 2가물을 함유함을 나타낸다. 형태 2에서 발견된 물의 공급원은 결정화 과정에서 사용된 아세톤 및/또는 고체 KOH 중에 불순물로서 존재하는 물일 수 있다. 형태 2를 탈용매화 온도 이상으로 가열하여 숙성시킬 경우, 이는 쉽게 재수화된다. XRPD 연구는, 형태 2가 탈용매화 온도 이상, 형태 1로의 전환시키기 위한 전이 온도 이하로 가열할 경우, 상이 변화되지 않고, 형태 2가 등정형일 수 있음을 보여주었다. 240°C 이상으로 가열된 다음 XRPD에 의해 분석된 형태 2의 샘플은 부분적으로 형태 1로 전환된 것으로 밝혀졌다.

[0182] 실시예 5

[0183] 화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염을 함유하는 정제 제형

파트A -

| 성분 | 정제당 양 (mg) | 배치당 양 (증량%) |
|----------------------------|---------------|----------------|
| 화합물 A K 염 ¹ | 111.2 | 27.8 |
| (유리 폐늘 기준) | (100) | (25.0) |
| 미세결정성 셀룰로스 (AVICEL PH-102) | 189.6 | 47.4 |
| 락토스 일수화물 | 63.2 | 15.8 |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 12.0 | 3.0 |
| HPMC 2910 (6 센티포이즈) | 20.0 | 5.0 |
| 마그네슘 스테아레이트 (과립내) | 2.0 | 0.5 |
| 마그네슘 스테아레이트 (과립외) | 2.0 | 0.5 |

¹ 화합물 A의 형태 1 결정성 일칼륨 염; 전환율 (순도 포함) = 1.112.

[0184]

[0185] 유리 폐늘 기준으로 화합물 A 100mg을 함유하는 압착 정제를, 과립외 마그네슘 스테아레이트를 제외하고는 상기

나열된 성분 모두를 블렌더(Turbula® Type T2F shaker-mixter, Basel, Switzerland)에서 10분 동안 블렌딩함으로써 제조했다. 약 1g으로 청량된 블렌딩된 물질 일부를 벤치탑 프레스(Auto Carver Model Auto "C", Catalog No. 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana)에서 1 x 0.5in 직사각형 압형을 사용하여 12MPa(4KN)로 콤팩트(또는 슬러그)로 압착시켰다. 이어서, 당해 슬러그를 개구부가 1mm인 체를 통해 통과시킴으로써 과립으로 치수화한다. 당해 과립을 과립외 마그네슘 스테아레이트와 Turbula 배합기에서 5분 동안 배합하고, 윤활된 과립을 13/32-in 표준 오목한 등근 압형을 갖는 Auto Carver press를 사용하여 정제로 압착시킨다.

파트B -

| 성분 | 정제당 양 (mg) | 배치당 양 (증량%) |
|----------------------------|---------------|----------------|
| 화합물 A K 염 ¹ | 110 | 27.5 |
| (유리 폐놀 기준) | (100) | (25.0) |
| 미세결정성 셀룰로스 (AVICEL PH-102) | 175.2 | 43.8 |
| 미세결정성 셀룰로스 (AVICEL PH-105) | 9.2 | 2.3 |
| 락토스 일수화물 | 61.6 | 15.4 |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 12.0 | 3.0 |
| HPMC 2910 (6 센티포이즈) | 20.0 | 5.0 |
| 마그네슘 스테아레이트 (과립내) | 4.0 | 1.0 |
| 마그네슘 스테아레이트 (과립외) | 8.0 | 2.0 |

¹ 화합물 A의 형태 1 결정성 일칼륨 염; 전환율 (순도 포함) = 1.112.

[0186]

[0187] 상기 표에 제시된 조성을 갖는 압착 정제를 파트 A에서 제시된 바와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[0188]

실시예 6

[0189]

화합물 A의 형태 1 결정성 칼륨 염을 함유하는 정제 제형

| 성분 | 정제당 양 (mg) | 배치당 양 (증량%) |
|-------------------------------|---------------|----------------|
| 화합물 A K 염 ¹ | 434.4 | 50.0 |
| (유리 폐놀 기준) | (400) | (46.0) |
| 미세결정성 셀룰로스(Avicel PH102) | 112.9 | 13.0 |
| 수성 분무건조된 락토스 | 26.06 | 3.0 |
| 무수 이염기성 인산칼슘 | 73.85 | 8.50 |
| HPMC K4M | 26.06 | 3.0 |
| 폴록사며 407 (미분 등급) ² | 173.8 | 20.0 |
| 나트륨 스테아릴 푸마레이트 | 8.69 | 1.0 |
| 마그네슘 스테아레이트 | 13.03 | 1.50 |

¹ 화합물 A의 형태 1 결정성 일칼륨 염; 전환율 (순도 포함) = 1.086

² BASF로부터 수득됨. 중간 입자 크기 = 50 μm.

[0190]

[0191] 유리 폐놀 기준으로 화합물 A 400mg 함유하는 압착 정제를 롤러 압착 및 정제 압착 공정 트레인에 의해 제조했다. 폴록사며 407, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 제30호 및 제60호 메시 크기 스크린을 통해 연속적으로 예비스크리닝 한 후, 과립외 마그네슘 스테아레이트를 제외하고 기타 성분 모두를 5분 동안 Patterson-Kelly(PK) V-블렌더에서 배합하였다. 이어서, 배합된 물질을 제35호 스크린 메시를 통해 체질하여 응집물을 파쇄시킨 다음, 체질된 물질을 추가로 동일한 PK 블렌더에서 약 15 내지 20분 동안 블렌딩시켰다. 이어서, 배합물을 롤러 압력 40kgf/cm², 롤러 속도 3rpm 및 스크류 속도 10rpm에서 Freund Type TF mini roller

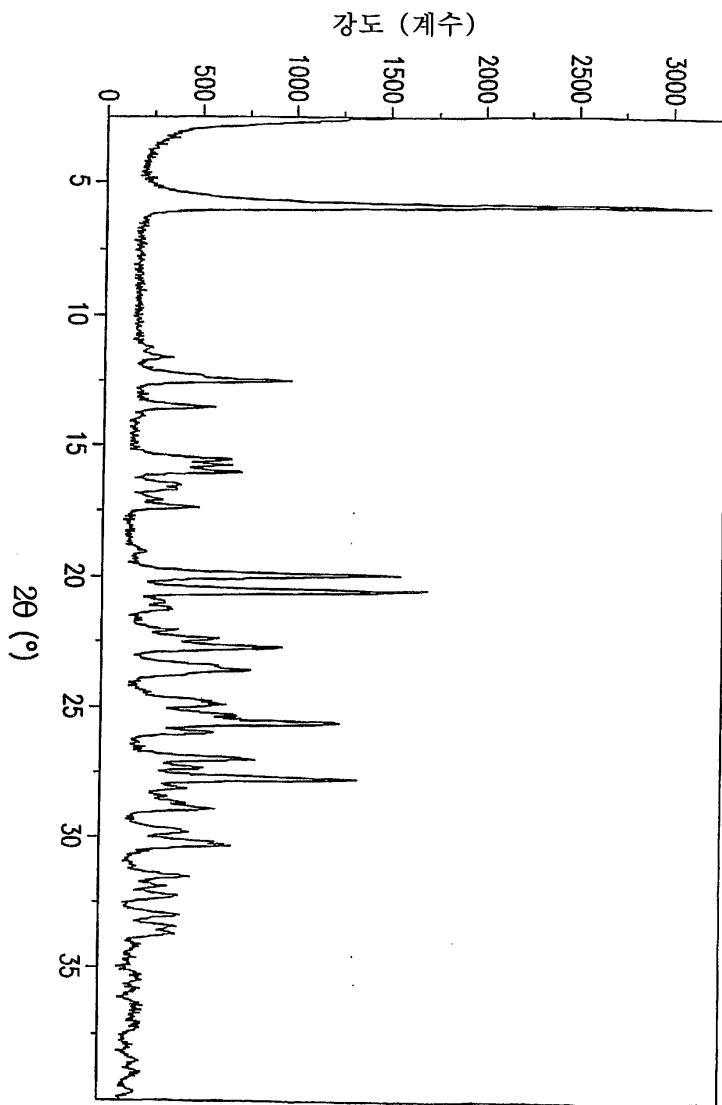
compactor를 사용하여 롤러 압착시켰다. 생성되는 리본을 스크린 크기 39R(즉, 등근 홀 크기 0.039in, 대략 메시 크기 제20호)의 등근 임펠러가 장착되고 1700rpm에서 작동하는 소형 Quadro Comil에서 분쇄했다. 이어서, 생성된 과립을 PK 블렌더에서 5분 동안 0.5% 과립의 마그네슘 스테아레이트와 배합하여 최종 블렌드를 생성했다. 이어서, 윤활된 과립을, Key model HT-300 경도 시험기를 사용함으로써 측정된 정제 경도 16 내지 20 kilopond(즉, 156.9 내지 196.1N)를 달성하는 데 필요한 압착력에서 단순한 타원형 압형을 갖는 회전 정제 프레스를 사용하여 정제로 압착시켰다.

[0192]

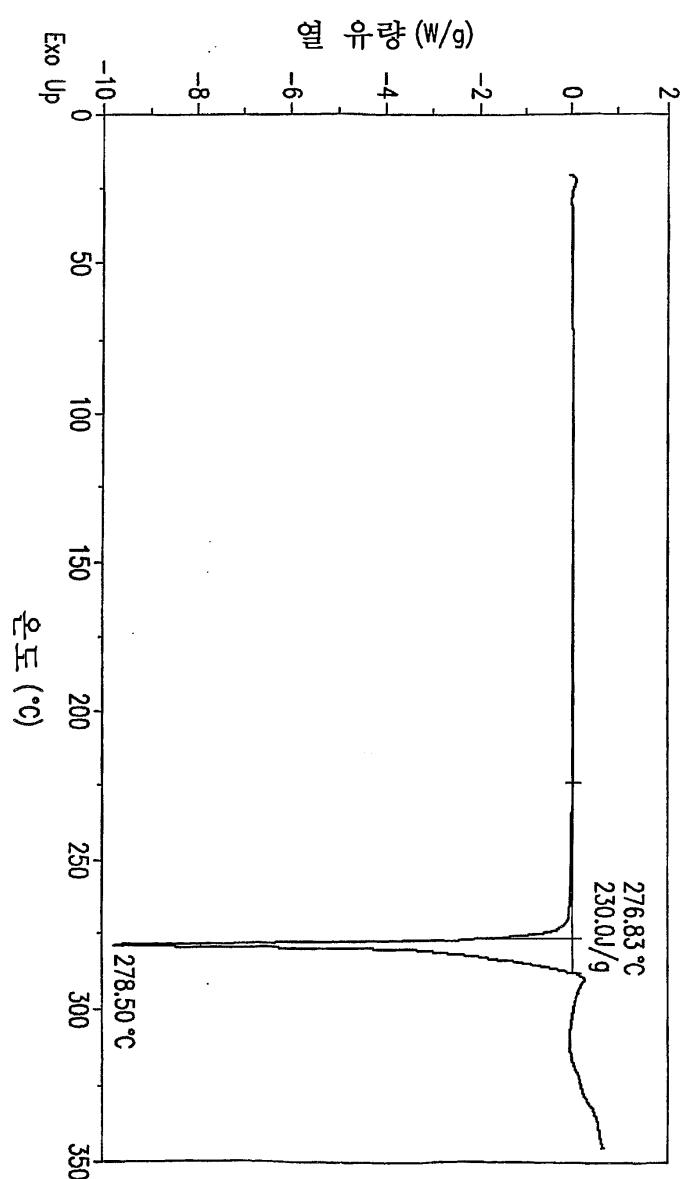
상기한 명세서는 예시 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명의 원리를 교시하고, 본 발명의 실행은 하기 청구의 범위의 범위내에 속하는 일반적인 변화, 개조 및/또는 변경 모두를 포함한다.

도면

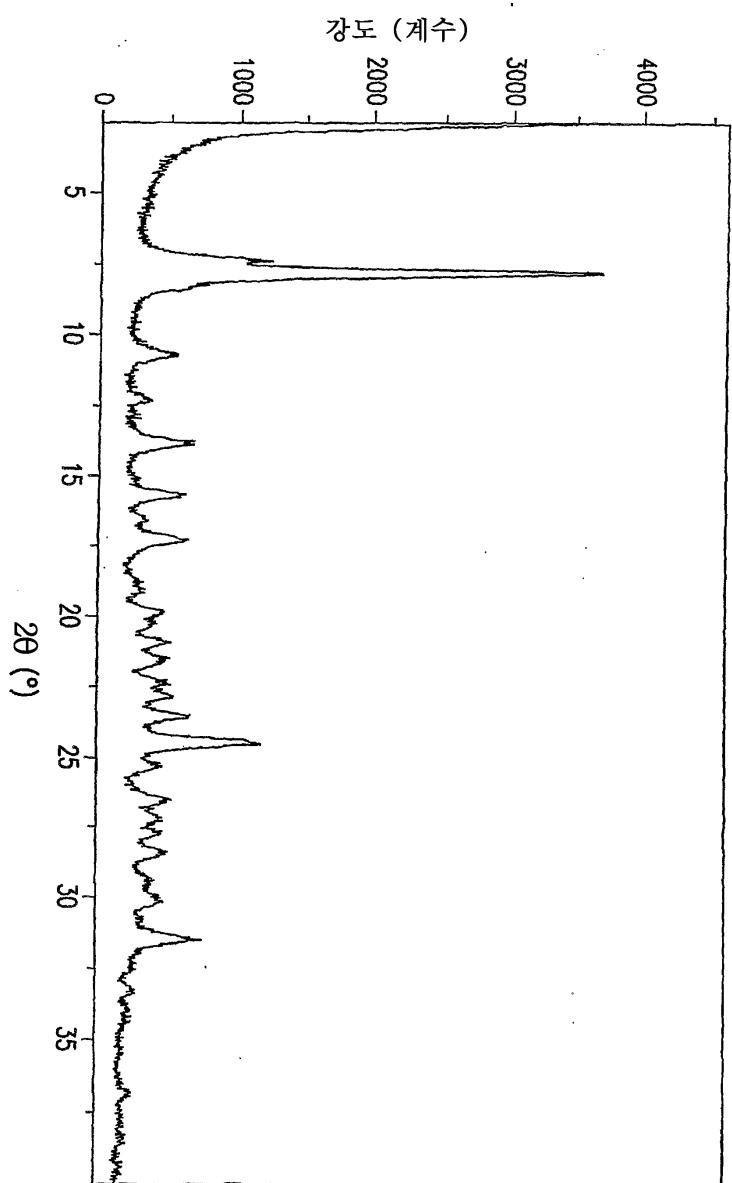
도면1



도면2



도면3



도면4

