



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0156047
(43) 공개일자 2022년11월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 5/02 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 5/025 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7036094
(22) 출원일자(국제) 2021년03월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/022799
(87) 국제공개번호 WO 2021/188700
국제공개일자 2021년09월23일
(30) 우선권주장
62/991,496 2020년03월18일 미국(US)

(71) 출원인
큐펙스 바이오파마 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 6275 낸시 리지 드라이브
(72) 발명자
레디 라자 케이.
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 100 6275 낸시 리지 드라이브
그리피스 데이비드 씨.
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 100 6275 낸시 리지 드라이브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리

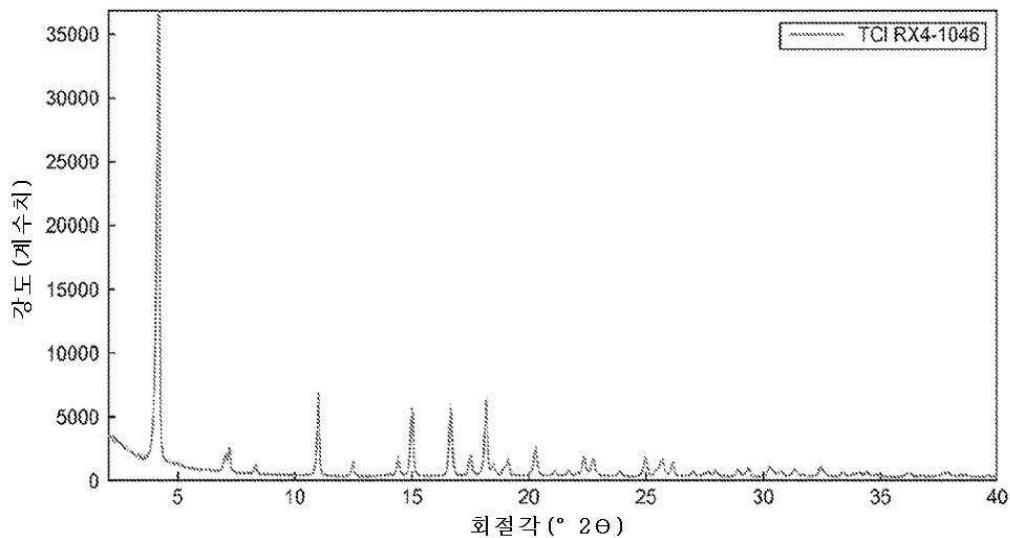
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 보론산 유도체 및 이의 치료적 용도

(57) 요약

본 명세서에는 항균성 화합물, 다형체 형태, 조성물, 약제학적 조성물, 이들의 사용 방법 및 제조 방법이 개시되어 있다. 일부 실시형태는 보론산 유도체, 및 치료제, 예를 들어, β -락타마제 저해제(BLI)로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 개시된 보론산 유도체는 내성 박테리아를 치료하기 위하여 다양한 항생제와 조합하여 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

C07B 2200/05 (2013.01)

(72) 발명자

릭스비 에밀리

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 100

6275 낸시 리지 드라이브

보이어 서지 헨리

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 100

6275 낸시 리지 드라이브

헤커 스콧 제이.

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 100

6275 낸시 리지 드라이브

존스 매튜 조나단

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 100

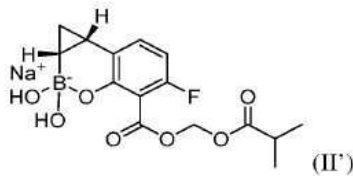
6275 낸시 리지 드라이브

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 II'의 결정질 형태(crystalline form) 또는 이의 용매화물:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 적어도 1개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내되, 상기 특징 피크는 대략 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정질 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 결정질 형태는 적어도 3개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내되, 상기 특징 피크는 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태는 약 141℃에서 흡열(endotherm)을 갖는, 결정질 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 적어도 1개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내되, 상기 특징 피크는 대략 5.1, 7.0, 9.9, 11.0, 11.1, 14.1, 16.4, 17.1, 21.1, 22.3, 22.6, 26.9 및 28.3도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정질 형태.

청구항 6

제6항에 있어서, 상기 결정질 형태는 적어도 3개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내되, 상기 특징 피크는 5.1, 7.0, 9.9, 11.0, 11.1, 14.1, 16.4, 17.1, 21.1, 22.3, 22.6, 26.9 및 28.3도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정질 형태.

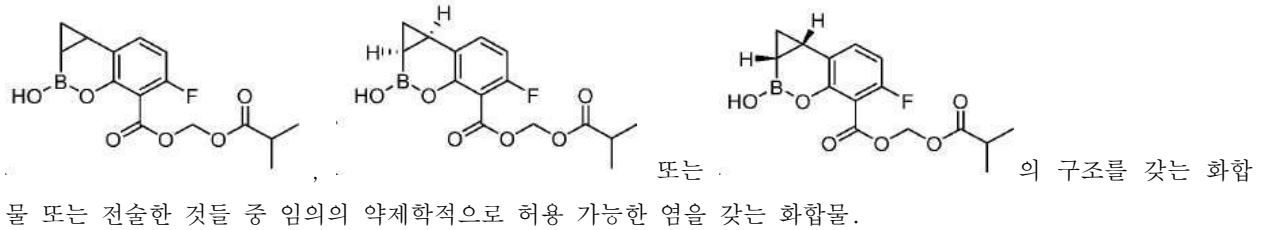
청구항 7

제1항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태는 약 152℃에서 흡열을 갖는, 결정질 형태.

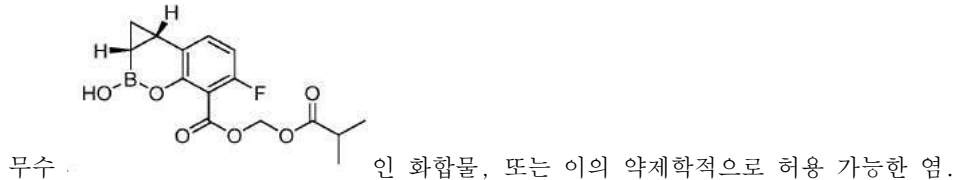
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태는 비용매화되는, 결정질 형태.

청구항 9



청구항 10



청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨염인, 화합물.

청구항 12

치료적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 추가의 의약(medicament)을 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 추가의 의약은 항세균제(antibacterial agent), 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 추가의 의약은 β -락탐 항세균제인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 β -락탐 항세균제는 아목시실린(Amoxicillin), 암피실린(Ampicillin)(피밤피실린(Pivampicillin), 헥타실린(Hetacillin), 바캄피실린(Bacampicillin), 메탐피실린(Metampicillin), 탈람피실린(Talampicillin)), 에피실린(Epicillin), 카메니실린(Carbenicillin)(카린다실린(Carindacillin)), 티카실린(Ticarcillin), 테모실린(Temocillin), 아즐로실린(Azlocillin), 피페라실린(Piperacillin), 메즐로실린(Mezlocillin), 메실리남(Mecillinam)(피브메실리남(Pivmecillinam)), 설베니실린(Sulbenicillin), 벤질페니실린(G), 클로메토실린(Clometocillin), 벤자틴 벤질페니실린, 프로카인 벤질페니실린, 아지도실린(Azidocillin), 페나메실린(Penamecillin), 페녹시메틸페니실린(V), 프로피실린(Propicillin), 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 페네티실린(Pheneticillin), 클록사실린(Cloxacillin)(디클록사실린(Dicloxacillin), 플루클록사실린(Flucloxacillin)), 옥사실린(Oxacillin), 메티실린(Meticillin), 나프실린(Nafcillin), 파로페넴(Faropenem), 토모페넴(Tomopenem), 라주페넴(Razupenem), 세파졸린(Cefazolin), 세파세트릴(Cefacetrile), 세파드록실(Cefadroxil), 세팔렉신(Cefalexin), 세팔로글라이신(Cefaloglycin), 세팔로늄(Cefalonium), 세팔로리딘(Cefaloridine), 세팔로틴(Cefalotin), 세파피린(Cefapirin), 세파트리진(Cefatrizine), 세파제돈(Cefazedone), 세파자플루르(Cefazafur), 세프라딘(Cefradine), 세프록사딘(Cefroxadine), 세프테졸(Ceftezole), 세파클로르(Cefaclor), 세파만돌(Cefamandole), 세프미녹스(Cefminox), 세포니시드(Cefonicid), 세포라나이드(Ceforanide), 세포티암(Cefotiam), 세프프로질(Cefprozil), 세프부페라존(Cefbuperazone), 세푸록심(Cefuroxime), 세푸조남(Cefuzonam), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포테탄(Cefotetan), 세프메타졸(Cefmetazole), 로라카베프(Loracarbef), 세픽심(Cefixime), 세프트리아kson(Ceftriaxone), 세프카펜

(Cefcapene), 세프달록심(Cefdaloxime), 세프디니어(Cefdinir), 세피데리콜(Cefidericol), 세프디토렌(Cefditoren), 세페타메트(Cefetamet), 세프메녹심(Cefmenoxime), 세포디짐(Cefodizime), 세포페라존(Cefoperazone), 세포탁심(Cefotaxime), 세프피미졸(Cefpimizole), 세프피라마이드(Cefpiramide), 세프포독심(Cefpodoxime), 세프포독심 프록세틸(Cefpodoxime proxetil), 세프술로딘(Cefsulodin), 세프테람(Cefteram), 세프티부텐(Ceftibuten), 세프티올렌(Ceftiolene), 세프티죽심(Ceftizoxime), 플로목세프(Flomoxef), 라타목세프(Latamoxef), 세페핌(Cefepime), 세포조프란(Cefozopran), 세프피롬(Cefpirome), 세프퀴놈(Cefquinome), 세프트비프로(Ceftobiprole), 세프타롤린(Ceftaroline), 세프톨로잔(Ceftolozane)(CXA-101), RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, 세프티오푸르(Ceftiofur), 세프퀴놈(Cefquinome), 세포벡신(Cefovecin), RWJ-442831, RWJ-333441 및 RWJ-333442로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 세프타지딴(Ceftazidime), 바이아페넴(Biapenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(meropenem), 텔비페넴(Tebipenem), 텔비페넴 피복실(Tebipenem pivoxil), 아파페넴(Apapenem) 및 파니페넴(Panipenem)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 아즈트레오남(Aztreonam), 티게모남(Aztreonam), BAL30072, SYN 2416 및 카루모남(Carumonam)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제15항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 텔비페넴 피복실인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제15항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 세프티부텐인, 약제학적 조성물.

청구항 21

박테리아 감염을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 대상체에게 추가의 의약을 투여하는 단계를 더 포함하는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 추가의 의약은 항생균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 또는 항알러지제인, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 추가의 의약은 β -락탐 항생균제인, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 아목시실린, 암피실린(피밤피실린, 헥타실린, 바캄피실린, 메탐피실린, 탈람피실린), 에피실린, 카베니실린(카린다실린), 티카실린, 테모실린, 아줄로실린, 피페라실린, 메즐로실린, 메실리남(피브메실리남), 설베니실린, 벤질페니실린(G), 클로메토실린, 벤자틴 벤질페니실린, 프로카인 벤질페니실린, 아지도실린, 페나메실린, 페녹시메틸페니실린(V), 프로피실린, 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 페네티실린, 클록사실린(디클록사실린, 플루클록사실린), 옥사실린, 메티실린, 나프실린, 파로페넴, 토모페넴, 라주페넴, 세파졸린, 세파세트릴, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로글라이신, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴,

세파피린, 세파트리진, 세파제돈, 세파자플루르, 세프라딘, 세프록사딘, 세프테졸, 세파클로르, 세파만돌, 세프미녹스, 세포니시드, 세포라나이드, 세포티암, 세프프로질, 세프부페라존, 세푸록심, 세푸조남, 세폭시틴, 세포테탄, 세프메타졸, 로라카베프, 세픽심, 세프트리악손, 세프카펜, 세프달록심, 세프디니어, 세피데리콜, 세프디토렌, 세페타메트, 세프메녹심, 세포디짐, 세포페라존, 세포탁심, 세프피미졸, 세프피라마이드, 세프포독심, 세프포독심 프로텍실, 세프술로딘, 세프테람, 세프티부텐, 세프티올렌, 세프티죽심, 플로목세프, 라타목세프, 세페핌, 세포조프란, 세프피롬, 세프퀴놈, 세프토비프롤, 세프타롤린, 세프톨로잔(CXA-101), RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, 세프티오푸르, 세프퀴놈, 세포백신, RWJ-442831, RWJ-333441 및 RWJ-333442로 이루어진 군으로부터 선택되는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 세프타지딤, 바이아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 텔비페넴, 텔비페넴 피복실, 아파페넴 및 파니페넴으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 아스트레오남, 티게모남, BAL30072, SYN 2416 및 카루모남으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 텔비페넴 피복실인, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 29

제24항에 있어서, 상기 β -락탐 항생균제는 세프티부텐인, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 32

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감염은 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리게네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 에어로모나스 하이드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우마니, 보데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보데텔라 브론치세프티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스퇴렐라 톨토시다(*Pasteurella multocida*), 파스퇴렐라 헤몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타할리스(*Branhamella catarrhalis*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 킨젤라(*Kingella*), 가드네렐라 바지날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 3452A 호몰로지 그룹(*Bacteroides 3452A homology group*), 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*), 마이코박테륨 투버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테륨 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테륨 인트라셀룰라(*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테륨 레프래(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테륨 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테륨 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 파이오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로박터 패시움(*Enterococcus faecium*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코커스 사프로

피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스태필로코커스 인터메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스태필로코커스 하이쿠스 아종. 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*), 스태필로코커스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 및 스태필로코커스 사카롤리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아를 포함하는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 33

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감염은 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시트로박터 프로인디(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무름(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에어로제네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도투버쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터메디아(*Yersinia intermedia*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 헤몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜라이(*Campylobacter coli*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노시토제네스(*Listeria monocytogenes*), 나이세리아 고노로이애(*Neisseria gonorrhoeae*), 나이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 모락셀라(*Moraxella*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게티이(*Bacteroides eggerthii*) 및 박테로이데스 스플란치니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아를 포함하는, 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 34

화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법으로서,

- (a) 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 상기 용매계는 아이소프로필 아세테이트로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계;
- (b) 상기 결정화 용액을 가열하는 단계;
- (c) 상기 결정화 용액에 헵탄을 첨가하는 단계; 및
- (d) 상기 결정화 용액에 화합물 II'의 결정질 형태 A의 종자 결정을 첨가하는 단계를 포함하는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 결정화 용액은 30 내지 80℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 결정화 용액은 40 내지 70℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 37

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정화 용액은 50℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 38

화합물 II'의 결정질 형태 B를 제조하는 방법으로서,

(a) 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 상기 용매계는 아이소프로필 아세테이트 및 아이소프로판올로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 결정화 용액에 헵탄을 첨가하는 단계; 및

(c) 상기 결정화 용액에 화합물 II'의 결정질 형태 B의 종자 결정을 첨가하는 단계

를 포함하는, 화합물 II'의 결정질 형태 B를 제조하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 용매계는 1:1 (v/v) 비의 아이소프로필 아세테이트 및 아이소프로판올로 이루어진, 화합물 II'의 결정질 형태 B를 제조하는 방법.

청구항 40

화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법으로서,

(a) 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 상기 용매계는 헥산류(hexanes) 및 에틸 아세테이트로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 결정화 용액을 가열하는 단계;

(c) 상기 결정화 용액을 초기에 냉각시키는 단계;

(d) 상기 결정화 용액을 교반하는 단계;

(e) 상기 결정화 용액을 실온까지 더 냉각시키는 단계; 및

(f) 결정화 혼합물을 실온에서 정치시키는 단계

를 포함하는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 결정화 용액은 30 내지 80℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 결정화 용액은 50 내지 70℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정화 용액은 65℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정화 용액은 초기에 30 내지 50℃의 온도까지 냉각되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 결정화 용액은 초기에 50℃의 온도까지 냉각되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (d)에서의 상기 결정화 용액은 12 내지 36시간 동안 교반되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 단계 (d)에서의 상기 결정화 용액은 24시간 동안 교반되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (f)의 상기 결정화 용액은 72시간 동안 실온에서 정치되는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 49

화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법으로서,

- (a) 화합물 II'을 아이소프로판올에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계;
- (b) 상기 결정화 용액을 가열하는 단계; 및
- (c) 상기 결정화 용액을 실온까지 냉각시키는 단계

를 포함하는, 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 50

화합물 II'을 제조하는 방법으로서,

화합물 I 또는 이의 염, 할로메틸 아이소부티레이트 및 염기를 극성 유기 용매에서 배합하여 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및

상기 반응 혼합물을 약 50℃ 내지 약 80℃의 온도까지 0.5 내지 24시간의 기간 동안 가열하는 단계

를 포함하는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 요오드 공급원을 더 포함하는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 요오드 공급원은 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 또는 요오드화세슘인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염기는 NaH_2PO_4 인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 54

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염기는 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 55

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I에 대한 염기의 몰비는 약 0.5 내지 약 2.0인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 화합물 I에 대한 염기의 몰비는 1.0인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 화합물 I에 대한 염기의 몰비는 1.5인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 58

제50항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용매는 아크릴로나이트릴인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 아크릴로나이트릴은 무수인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 60

제50항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 할로메틸 아이소부티레이트는 클로로메틸 아이소부티레이트인, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 61

제50항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 약 50℃ 내지 약 80℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 60℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 70℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 80℃의 온도까지 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 65

제50항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 약 0.5시간 내지 약 24시간의 기간 동안 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 약 4시간 내지 약 18시간의 기간 동안 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 6시간 동안 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 8시간 동안 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 가열되는, 화합물 II'을 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 연방 지원 연구개발에 관한 진술

[0002] 본 발명은 미국 보건복지부 계약 번호 HHS0100201600026C 하의 미국 정부 지원에 의해 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에서 소정의 권리를 갖는다.

[0003] 분야

[0004] 본 출원은 화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 출원은 보론산 항균성 화합물, 조성물, 이들의 제법 및 치료제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 항생제는 지난 반세기 동안 감염성 질환의 치료에서 효과적인 틀이었다. 항생제 요법의 개발에서부터 1980년대 말까지, 개발도상국에서 박테리아 감염에 비해 거의 완전한 통제가 있었다. 그러나, 항생제 용법의 압력에 반응하여, 다중 내성 기전이 광범위하게 되어 있고, 항박테리아 요법의 임상적 이용을 위협하고 있다. 항생제 내성 균주의 증가는 주된 병원 및 케어 센터에서 특히 공통적이었다. 내성 균주의 증가의 결과는 더 높은 이환율 및 치사율, 더 긴 환자 입원 및 치료 비용의 증가를 포함한다.

[0006] 각종 박테리아는 각종 β-락탐 항생제의 효능에 대항하는 β-락탐 불활성화 효소, 즉, β-락타마제를 발달시켜 왔다. β-락타마제는 그의 아미노산 서열에 기초하여 4개의 부류, 즉, A, B, C 및 D 앰블러 부류(Ambler classes)로 그룹화될 수 있다. A, C 및 D 부류의 효소는 활성-부위 세린 β-락타마제를 포함하고, 덜 빈번하게 조우하게 되는 B 부류의 효소는 Zn²⁺-의존적이다. 이들 효소는 β-락탐 항생제의 화학적 열화를 촉매하여 이들을 비활성화시킨다. 몇몇 β-락타마제는 각종 박테리아 균주와 종 간에 그리고 그 내로 전이될 수 있다. 박테리아 내성의 신속한 확산 및 다중-내성 균주의 발달은 이용 가능한 β-락탐 치료 옵션을 심하게 제한한다.

[0007] D 부류의 β-락타마제-발현 박테리아 균주, 예컨대, 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*)의 증가는 최근 생겨난 다제내성 위협으로 되어 왔다. 아시네토박터 바우마니 균주는 A, C 및 D 부류의 β-락타마제를 발현한다. D 부류의 β-락타마제, 예컨대, OXA 계열은 카바페넴 유형의 β-락탐 항생제, 예컨대, 이미페넴(imipenem), 머크의 Primaxin®의 활성 카바페넴(carbapenem) 성분을 파괴시키는데 있어서 특히 효과적이다(Montefour, K.; *et al.* Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. *et al.* Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. *et al.*, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). 이것은 박테리아 감염을 치료하고 예방하는 그 범주에서 약물의 효과적인 이용에 압력을 가하는 위협을 부여해왔다. 실제로 다수의 범주화된 세린-기반 β-락타마제는 1970년대의 10개 미만에서 300개를 넘는 변이체로 폭발적으로 증가하였다. 이들 쟁점은 5 "세대"의 세팔로스포린의 발달을 조성하였다. 임상 실시에서 초기 방출될 경우, 광범위 세팔로스포린은 널리 퍼져 있는 A 부류의 β-락타마제인, TEM-1 및 SHV-1에 의한 가수분해에 저항한다. 그러나, TEM-1 및 SHV-1에서의 단일 아미노산 치환의 발달에 의해 내성 균주의 발달은 광범위 β-락타마제(extended-spectrum β-lactamase: ESBL) 표현형의 출현을 초래하였다.

[0008] 이미페넴, 바이아페넴(biapenem), 도리페넴(doripenem), 메로페넴(meropenem) 및 에르타페넴(ertapenem)뿐만 아니라 기타 β-락탐 항생제를 포함하는 항균제의 카바페넴 부류를 가수분해시키는 새로운 β-락타마제가 최근 개발되었다. 이들 카바페넴마제는 A, B 및 D 분자 부류에 속한다. 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)에서 대개 KPC-유형의 A 부류의 카바페넴마제는 이제는 또한 다른 엔테로박테리아세에(*Enterobacteriaceae*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 아시네토박터 바우마니에서 보고되었다. KPC 카바페넴마제는 먼저 노스 캐롤라이나주에서 1996년에 기재되었지만, 그 이후로 미국에서 광범위하게 전파되었다. 이것은 뉴욕시 지역에서 특히 문제였으며, 여기서 주된 병원 내 확산 및 환자 이환율의 수개의 보고서가 보고되었다. 이들 효소는 또한 프랑스, 그리스, 스웨덴, 영국에서 최근 보고되었고, 독일에서의 발생이 최근 보고되었다. 카바페넴을 이용한 내성 균주의 치료는 불량한 성과와 연관될 수 있다.

[0009] 아연-의존적 B 부류 메탈로-β-락타마제는 VIM, IMP 및 NDM 유형에 의해 주로 표현된다. IMP 및 VIM-생산 클레브시엘라 뉴모니아는 각각 1990년대에 일본에서 최초로, 그리고 2001년에서 남유럽에서 관찰되었다. IMP-양성 균주는 여전히 일본에서 빈번하게 남아 있고, 또한 중국 및 호주에서 병원내 발생을 일으켜 왔다. 그러나, 나머지 국가에서 IMP-생산 엔테로박테리아세에의 보급은 다소 제한된 것으로 보인다. VIM-생산 엔테로박테리아는 지중해 국가들에서 빈번하게 단리될 수 있고, 그리스에서의 급속한 확산에 이르고 있다. VIM-생산 균주의 단리는

북유럽 및 미국에서 여전히 낮게 남아 있다. 아주 대조적으로, NDM-생산 클레브시엘라 뉴모니아 단리물의 특징은 그들의 진원지인 인도 아대륙에서부터 서유럽, 북유럽, 호주 및 극동 지역으로 급속히 확산되어 왔다. 게다가, NDM 유전자는 클레브시엘라 뉴모니아 이외의 각종 종들로 신속하게 확산되어 왔다.

[0010] 플라스미드-발현된 D 부류 카바페네마제는 OXA-48 유형에 속한다. OXA-48 생산 클레브시엘라 뉴모니아는 최초로 2001년에 터키에서 검출되었다. 중동 및 북아프리카는 여전히 감염의 주된 중심지이다. 그러나, 인디아, 세네갈 및 아르헨티나에서 OXA-48-유형 생산 유기체의 최근의 단리는 전세계적인 확산 가능성을 시사하고 있다. 클레브시엘라 뉴모니아 이외의 박테리아에서의 OXA-48의 단리는 OXA-48의 확산 잠재성을 분명히 보여준다.

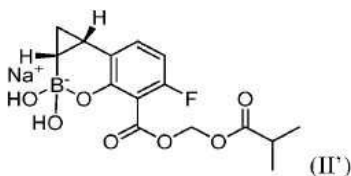
[0011] 이들 카바페네마제 중 어느 하나를 생산하는 균주를 카바페넴으로 처리하는 것은 불량한 성과와 연관될 수 있다.

[0012] 카바페넴에 대한 β -락타마제 매개 내성의 다른 기전은 베타-락타마제의 과다 생산과 조합된 투과성 또는 유출 기전의 조합을 포함한다. 일례는 ampC 베타-락타마제의 과다 생산에 조합되는 포린의 소실이 슈도모나스 아에루기노사에서의 이미페넴에 대한 내성을 초래한다는 점이다. ampC β -락타마제의 과다생산과 조합된 유출 펌프 과발현은 또한 메로페넴 등과 같은 카바페넴에 대한 내성을 초래할 수 있다.

[0013] β -락타마제 매개 내성에 비추어, 새로운 β -락타마제 저해제(BLI)가 필요로 된다.

발명의 내용

[0014] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 하기 화합물 II'의 결정질 형태(crystalline form) 또는 이의 용매화물이 제공된다:



[0015] 일부 실시형태에서, 결정질 형태는 적어도 3개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있되, 상기 특징 피크는 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 적어도 3개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있되, 상기 특징 피크는 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

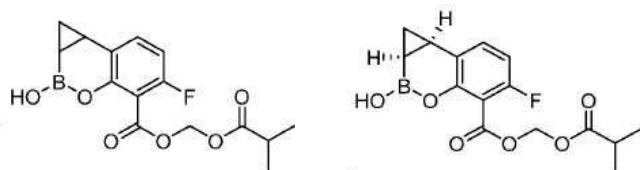
[0016] 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 약 141°C에서 흡열(endotherm)을 가질 수 있다.

[0017] 일부 실시형태에서, 결정질 형태는 적어도 3개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있되, 상기 특징 피크는 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 적어도 3개의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있되, 상기 특징 피크는 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

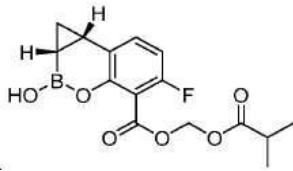
[0018] 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 약 141°C에서 흡열을 가질 수 있다.

[0019] 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 약 152°C에서 흡열을 가질 수 있다.

[0020] 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 비용매화될 수 있다.



[0021] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 , 또는



의 구조를 갖는 화합물 또는 전술한 것들 중 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨염이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 추가의 의약(medicament)을 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가의 의약은 항세균제(antibacterial agent), 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 및 항알리지제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 β -락탐 항세균제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, β -락탐 항세균제는 아목시실린(Amoxicillin), 암피실린(Ampicillin)(피밤피실린(Pivampicillin), 헥타실린(Hetacillin), 바캄피실린(Bacampicillin), 메탐피실린(Metampicillin), 탈람피실린(Talampicillin)), 에피실린(Epicillin), 카베니실린(Carbenicillin)(카린다실린(Carindacillin)), 티카실린(Ticarcillin), 테모실린(Temocillin), 아즐로실린(Azlocillin), 피페라실린(Piperacillin), 메즐로실린(Mezlocillin), 메실리남(Mecillinam)(피브메실리남(Pivmecillinam)), 설베니실린(Sulbenicillin), 벤질페니실린(G), 클로메토실린(Clometocillin), 벤자틴 벤질페니실린, 프로카인 벤질페니실린, 아지도실린(Azidocillin), 페나메실린(Penamecillin), 페녹시메틸페니실린(V), 프로피실린(Propicillin), 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 페네티실린(Pheneticillin), 클록사실린(Cloxacillin)(디클록사실린(Dicloxacillin), 플루클록사실린(Flucloxacillin)), 옥사실린(Oxacillin), 메티실린(Meticillin), 나프실린(Nafcillin), 파로페넴(Faropenem), 토모페넴(Tomopenem), 라주페넴(Razupenem), 세파졸린(Cefazolin), 세파세트릴(Cefacetrile), 세파드록실(Cefadroxil), 세팔렉신(Cefalexin), 세팔로글라이신(Cefaloglycin), 세팔로늄(Cefalonium), 세팔로리딘(Cefaloridine), 세팔로틴(Cefalotin), 세파피린(Cefapirin), 세파트리진(Cefatrizine), 세파제돈(Cefazedone), 세파자플루르(Cefazafleur), 세프라딘(Cefradine), 세프록사딘(Cefroxadine), 세프테졸(Ceftazole), 세파클로르(Cefaclor), 세파만돌(Cefamandole), 세프미녹스(Cefminox), 세포니시드(Cefonicid), 세포라나이드(Ceforanide), 세포티암(Cefotiam), 세프프로질(Cefprozil), 세프부페라존(Cefbuperazone), 세푸록심(Cefuroxime), 세푸조남(Cefuzonam), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포테탄(Cefotetan), 세프메타졸(Cefmetazole), 로라카베프(Loracarbef), 세픽심(Cefixime), 세프트리악손(Ceftriaxone), 세프카펜(Cefcapene), 세프달록심(Cefdaloxime), 세프디니어(Cefdinir), 세피데리콜(Cefidericol), 세프디토렌(Cefditoren), 세페타메트(Cefetamet), 세프메녹심(Cefmenoxime), 세포디짐(Cefodizime), 세포페라존(Cefoperazone), 세포탁심(Cefotaxime), 세프피미졸(Cefpimizole), 세프피라미드(Cefpiramide), 세프포독심(Cefpodoxime), 세프포독심 프록세틸(Cefpodoxime proxetil), 세프술로딘(Cefsulodin), 세프테람(Cefteram), 세프티부텐(Ceftibuten), 세프티올렌(Ceftiolene), 세프티족심(Ceftizoxime), 플로목세프(Flomoxef), 라타목세프(Latamoxef), 세페핌(Cefepime), 세포조프란(Cefozopran), 세프피롬(Cefpirome), 세프퀴놈(Cefquinome), 세프트로비프로(Ceftobiprole), 세프타롤린(Ceftaroline), 세프톨로잔(Ceftolozane)(CXA-101), RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, 세프티오푸르(Ceftiofur), 세프퀴놈(Cefquinome), 세포벡신(Cefovecin), RWJ-442831, RWJ-333441 및 RWJ-333442로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, β -락탐 항세균제는 세프타지딤(Ceftazidime), 바이아페넴(biapenem), 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 텔비페넴(Tebipenem), 텔비페넴 피복실(Tebipenem pivoxil), 아파페넴(Apopenem) 및 파니페넴(Panipenem)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, β -락탐 항세균제는 아스트레오남(Aztreonam), 티게모남(Aztreonam), BAL30072, SYN 2416 및 카루모남(Carumonam)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0024] 또한 본 명세서에서는, 본 명세서에 기재된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 추가의 의약을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가의 의약은 항세균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제, 또는 항알리지제일 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가의 의약은 β -락탐 항세균제이다. 일부 실시형태에서, β -락탐 항세균제는 아목시실린, 암피실린(피밤피실린, 헥타실린, 바캄피실린, 메탐피실린, 탈람피실린), 에피실린, 카베니실린(카린다실린), 티카실린, 테모실린, 아즐로실린, 피페라실린, 메즐로실린, 메실리남(피브메실리남), 설베니실린, 벤질페니실린(G), 클로메토실린, 벤자틴 벤질페니실린, 프로카인 벤질페니실린, 아지도실린, 페나메실린, 페녹시메틸페니실린(V), 프로피실린, 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 페네티실린, 클록사실린(디클록사실린, 플루클록사실린), 옥사실린, 메티실린, 나프실린, 파로페넴, 토모페넴, 라주페넴, 세파졸린, 세파세트릴, 세파드록

실, 세팔렉신, 세팔로글라이신, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴, 세파피린, 세파트리진, 세파제돈, 세파자플루르, 세프라딘, 세프록사딘, 세프테졸, 세파클로르, 세파만돌, 세프미녹스, 세포니시드, 세포라나이드, 세포티암, 세프프로질, 세프부페라존, 세푸록심, 세푸조남, 세폭시틴, 세포테탄, 세프메타졸, 로라카베프, 세픽심, 세프트리악손, 세프카펜, 세프달록심, 세프디니어, 세피데리콜, 세프디토렌, 세페타메트, 세프메녹심, 세포디짐, 세포페라존, 세포탁심, 세프피미줄, 세프피라마이드, 세프포독심, 세프포독심 프록세틸, 세프술로딘, 세프테람, 세프티부텐, 세프티올렌, 세프티죽심, 플로록세프, 라타목세프, 세페핌, 세포조프란, 세프피롬, 세프퀴눔, 세프토비프롤, 세프타롤린, 세프톨로잔(CXA-101), RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, 세프티오프르, 세프퀴눔, 세포백신, RWJ-442831, RWJ-333441 및 RWJ-333442로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, β -락탐 항생균제는세프타지딤, 바이아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 텔비페넴, 텔비페넴 피복실, 아파페넴 및 파니페넴으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, β -락탐 항생균제는 아스트레오남, 티게모남, BAL30072, SYN 2416 및 카루모남으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0025] 일부 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구체적인 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

[0026] 일부 실시형태에서, 감염은 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리케네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 에어로모나스 하이드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우마니, 보데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보데텔라 브론치셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스퇴렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 파스퇴렐라 헤몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타할리스(*Branhamella catarrhalis*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 킨젤라(*Kingella*), 가드네렐라 바지날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 3452A 호몰로지 그룹(*Bacteroides 3452A* homology group), 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*), 마이코박테륨 투버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테륨 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테륨 인트라셀룰라(*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테륨 레프래(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테륨 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테륨 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 파이오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로박터 패시움(*Enterococcus faecium*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스타필로코커스 인터메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스타필로코커스 하이쿠스 아종. 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*), 스타필로코커스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스타필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 및 스타필로코커스 사카롤리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아를 포함한다. 다른 실시형태에서, 감염은 슈도모나스 아에루기노사, 슈도모나스 플루오레스센스(*Pseudomonas fluorescens*), 스테노트로포모나스 말토틸리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시트로박터 프로인디(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무룸(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에어로제네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아, 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도투버쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터메디아(*Yersinia intermedia*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 헤몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜라이(*Campylobacter coli*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스

(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노시토크네스(*Listeria monocytogenes*), 나이세리아 고노로이애(*Neisseria gonorrhoeae*), 나이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 모락셀라(*Moraxella*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게티이(*Bacteroides eggerthii*) 및 박테로이데스 스플란치니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아를 포함한다.

[0027] 또한 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 용매계는 아이소프로필 아세테이트로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계; 결정화 용액을 약 50℃까지 가열하는 단계; 결정화 용액에 헵탄을 첨가하는 단계; 및 결정화 용액에 화합물 II'의 결정질 형태 A의 종자 결정을 첨가하는 단계를 포함한다.

[0028] 또한 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 용매계는 아이소프로필 아세테이트 및 아이소프로판올로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계; 결정화 용액에 헵탄을 첨가하는 단계; 및 결정화 용액에 화합물 II'의 결정질 형태 B의 종자 결정을 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매계는 1:1 (v/v) 비의 아이소프로필 아세테이트 및 아이소프로판올로 이루어진다.

[0029] 또한 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 용매계는 아이소프로필 아세테이트로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계; 결정화 용액을 가열하는 단계; 결정화 용액에 헵탄을 첨가하는 단계; 및 결정화 용액에 화합물 II'의 결정질 형태 A의 종자 결정을 첨가하는 단계를 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 30 내지 80℃의 온도까지 가열될 수 있다. 다른 실시형태에서, 결정화 용액은 40 내지 70℃의 온도까지 가열될 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 50℃의 온도까지 가열될 수 있다.

[0031] 또한 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 용매계는 아이소프로필 아세테이트 및 아이소프로판올로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계; 결정화 용액에 헵탄을 첨가하는 단계; 및 결정화 용액에 화합물 II'의 결정질 형태 B의 종자 결정을 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매계는 1:1 (v/v) 비의 아이소프로필 아세테이트 및 아이소프로판올로 이루어질 수 있다.

[0032] 또한 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 II'을 용매계에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계로서, 용매계는 헥산류(hexanes) 및 에틸 아세테이트로 이루어진, 상기 결정화 용액을 형성하는 단계; 결정화 용액을 가열하는 단계; 결정화 용액을 초기에 냉각시키는 단계; 결정화 용액을 교반하는 단계; 결정화 용액을 실온까지 더 냉각시키는 단계; 및 결정화 혼합물을 실온에서 정치시키는 단계를 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 30 내지 80℃의 온도까지 가열될 수 있다. 다른 실시형태에서, 결정화 용액은 50 내지 70℃의 온도까지 가열될 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 65℃의 온도까지 가열될 수 있다.

[0034] 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 초기에 30 내지 50℃의 온도까지 냉각될 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 초기에 50℃의 온도까지 냉각될 수 있다.

[0035] 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 추가로 12 내지 36시간 동안 교반될 수 있다. 일부 구체적인 실시형태에서, 결정화 용액은 추가로 24시간 동안 교반될 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 추가로 72시간 동안 실온에서 정치될 수 있다.

[0036] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 II'을 아이소프로판올에 용해시켜 결정화 용액을 형성하는 단계; 결정화 용액을 가열하는 단계; 및 결정화 용액을 실온까지 냉각시키는 단계를 포함한다.

[0037] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에서는 화합물 II'을 제조하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화합물 I, 또는 이의 염, 할로메틸 아이소부티레이트, 및 염기를 극성 유기 용매에서 배합하여 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및

반응 혼합물을 가열하는 단계를 포함한다.

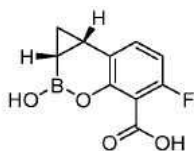
- [0038] 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 요오드 공급원을 더 포함할 수 있다. 일부 구체적인 실시형태에서, 요오드 공급원은 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 또는 요오드화세슘일 수 있다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 염기는 NaH_2PO_4 일 수 있다. 다른 실시형태에서, 염기는 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 일 수 있다.
- [0040] 일부 실시형태에서, 화합물 I에 대한 염기의 몰비는 약 0.5 내지 약 2.0일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I에 대한 염기의 몰비는 1.0일 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I에 대한 염기의 몰비는 1.5일 수 있다.
- [0041] 일부 실시형태에서, 용매는 아크릴로나이트릴일 수 있다. 일부 구체적인 실시형태에서, 아크릴로나이트릴은 무수일 수 있다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 할로메틸 아이소부티레이트는 클로로메틸 아이소부티레이트일 수 있다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 약 50℃ 내지 약 80℃의 온도까지 가열될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 60℃의 온도까지 가열될 수 있다. 다른 실시형태에서, 반응 혼합물은 70℃의 온도까지 가열될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 반응 혼합물은 80℃의 온도까지 가열될 수 있다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 약 0.5시간 내지 약 24시간의 기간 동안 가열될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 약 4시간 내지 약 18시간의 기간 동안 가열될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 6시간 동안 가열될 수 있다. 다른 실시형태에서, 반응 혼합물은 8시간 동안 가열될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 16시간 동안 가열될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0045] 도 1은 화합물 II'의 결정질 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 2는 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 시차 주사 열량 분석을 나타낸다.
- 도 3은 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 4는 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 동적 증기 수착 결과를 나타낸다.
- 도 5는 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 FTIR 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다.
- 도 6은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 FT 라만 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다.
- 도 7은 화합물 II'의 결정질 형태 B의 결정의 광학 현미경 이미지를 나타낸다.
- 도 8은 i화합물 II'의 결정질 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 9는 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 시차 주사 열량 분석을 나타낸다.
- 도 10은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 11은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 동적 증기 수착 결과를 나타낸다.
- 도 12는 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 FTIR 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다.
- 도 13은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 FT 라만 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다.
- 도 14는 화합물 II'의 결정질 형태 B의 결정의 광학 현미경 이미지를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 화합물 I 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되는 국제 출원 PCT/US2017/039787에 기재되어 있다. 화합물 I은 β -락탐 항생제와 조합하여 사용될 경우 박테리아 감염을 치료 하는데 효과적인 β -락타마제 저해제이다.

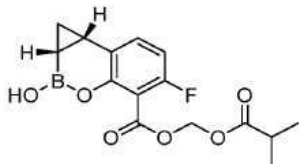


화합물 I

[0047]

[0048]

본 명세서에서는 화합물 I의 전구약물인 화합물 II가 개시되어 있다. 화합물 II는 β -락탐 항생제와 조합하여 사용된 경우 박테리아 감염을 치료함에 있어서 유효한 β -락타마제 저해제이다.



화합물 II

[0049]

[0050]

본 명세서에 개시된 화합물들이 적어도 하나의 카이랄 중심을 가질 경우, 이들은, 개별적인 거울상이성질체 및 부분입체이성질체로서 또는 라세미체를 비롯한 이러한 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 개별적인 이성질체의 분리 또는 개별적인 이성질체의 선택적 합성은 당업계에서의 전문가에게 잘 알려진 각종 방법의 적용에 의해 달성된다. 달리 나타내지 않는 한, 이러한 모든 이성질체 및 그의 혼합물은, 본 명세서에 개시된 화합물들의 범위 내에 포함된다. 또한, 본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 임의의 다형체 형태를 비롯하여 이러한 모든 형태가 본 명세서에 개시된 화합물들의 범위 내에 포함된다. 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물의 몇몇은 물과의 용매화물(즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 이러한 용매화물은 본 명세서에 개시된 화합물들의 범위 내에 포함된다.

[0051]

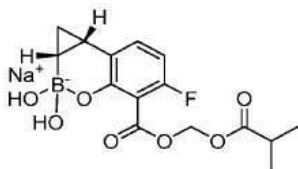
당업자라면, 본 명세서에 기재된 몇몇 구조가, 동적일 경우에도, 기타 화학적 구조로 명확하게 표현될 수 있는 화합물의 공명 형태 또는 호변이성질체일 수 있음을 인식할 것이고; 당업자라면 이러한 구조가 단지 이러한 화합물(들)의 샘플의 매우 작은 부분을 나타낼 수 있음을 알고 있을 것이다. 이러한 화합물은, 묘사된 구조의 범위 내인 것으로 간주되지만, 이러한 공명 형태 또는 호변이성질체는 본 명세서에 나타내지 않는다.

[0052]

화합물 II의 합성

[0053]

화합물 II 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 화합물 I, 또는 이의 염으로부터 염기성 조건하에서 클로로 메틸 아이소부티레이트에 의한 처리에 의해 제조될 수 있다. (아이소부티릴옥시)메틸 에스터를 제조하기 위한 일반적인 방법은 국제 특허 공개 번호 WO 2018/005662(전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용됨)에 기재되어 있다. 화합물 II의 합성은 이하의 실시예에 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II의 나트륨염(화합물 II')이 형성될 수 있다.

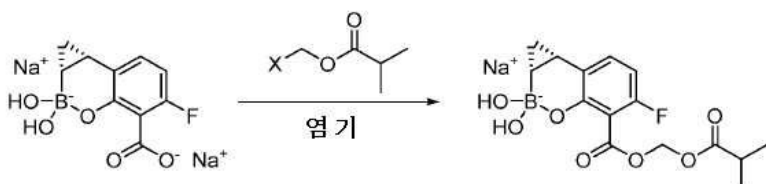


화합물 II'

[0054]

[0055]

일부 실시형태에서, 화합물 II'은, 하기 반응식에 따라서, 화합물 I, 또는 이의 염으로부터 제조될 수 있다. 화합물 I, 또는 이의 염은 화합물 II'을 형성하기 위하여 염기 및 선택적 요오드 공급원의 존재하에 할로메틸 아이소부티레이트로 처리될 수 있다.



[0056]

- [0057] 일부 실시형태에서, 과잉의 할로메틸 아이소부티레이트가 이 반응에 사용된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 화합물 I에 대한 할로메틸 아이소부티레이트의 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 이상의 몰당량이 이 반응에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 할로메틸 아이소부티레이트는 클로로메틸 아이소부티레이트일 수 있다. 다른 실시형태에서, 할로메틸 아이소부티레이트는 브로모메틸 아이소부티레이트일 수 있다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 요오드 공급원은 알칼리 금속 요오드화물일 수 있다. 예를 들어, 요오드 공급원은 요오드화 나트륨, 요오드화 칼륨 또는 요오드화 세슘일 수 있다.
- [0059] 반응에 사용된 염기의 선택은 최종 생성물의 전체 수율 및 순도에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시형태에서, 염기는 중탄산나트륨일 수 있다. 다른 실시형태에서, 염기는 NaH_2PO_4 일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 염기는 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 일 수 있다. 일부 구체적인 실시형태에서, 염기는 무수 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I에 대한 염기의 0.1 내지 10 몰당량이 이 반응에 사용될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I에 대한 염기의 몰당량의 수는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 또는 10.0, 또는 앞에서 언급된 값들에 의해 정의된 범위 내일 수 있다. 일부 구체적인 실시형태에서, 화합물 I에 대한 염기의 0.5 내지 2.0 몰당량이 반응에 사용될 수 있다.
- [0060] 화합물 I' 또는 이의 염을 화합물 II'으로 전환시키기 위한 반응은 다양한 용매에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 극성 비양성자성 용매일 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아크릴로나이트릴, 다이메틸폼아마이드, 염화메틸렌, 클로로폼, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, 메틸 tert-부틸 에터, N-메틸피롤리디논, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 또는 앞에서 언급된 용매의 임의의 조합물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 무수일 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아크릴로나이트릴일 수 있다.
- [0061] 화합물 I' 또는 이의 염을 화합물 II'으로 전환시키기 위한 반응은 다양한 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 100℃, 약 30℃ 내지 약 90℃, 약 40℃ 내지 약 80℃, 약 50℃ 내지 약 80℃, 약 55℃ 내지 약 80℃, 약 60℃ 내지 약 80℃, 약 65℃ 내지 약 80℃, 또는 약 70℃ 내지 약 80℃이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 화합물 I' 또는 이의 염을 화합물 II'으로 전환시키기 위한 반응은 25℃, 30℃, 35℃, 40℃, 45℃, 50℃, 55℃, 60℃, 65℃, 70℃, 75℃, 80℃, 85℃, 90℃, 95℃, 100℃, 또는 그 초과에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 위에서 언급된 온도 중 어느 하나에서 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간 이상 동안 가열될 수 있다.
- [0062] 화합물 II'의 결정질 형태
- [0063] 본 명세서에서는 화합물 II'의 결정질 형태가 개시되어 있다. 형태 A와 형태 B의 두 형태가 식별되었다(위에서 기재되었다).
- [0064] 화합물 II'의 결정질 형태 A
- [0065] 일부 실시형태는 결정질 형태 A라고 본 명세서에서 지칭되는 화합물 II'의 결정질 형태를 포함한다. 화합물 I I'의 결정질 형태 A를 형성하기 위한 정확한 조건은 실험적으로 결정될 수 있고, 실시예에 적합한 것으로 발견된 많은 방법을 제공하는 것만이 가능하다.
- [0066] 화합물 II'의 결정질 형태 A는 실험 방법 부문에 더욱 상세히 기재된 다양한 기술을 사용하여 특성규명되었다. 도 1은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 바 화합물 II'의 형태 A의 결정질 구조를 나타낸다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻어질 수 있는 화합물 II'의 결정질 형태 B는, 대략 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 에서 현저한 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로부터 선택된 적어도 1개의 특징 피크(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 특징 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 4.3, 7.0, 7.2, 8.3, 11.0, 12.5, 15.0, 16.7, 17.5, 18.2, 19.1, 20.3, 22.3, 22.7 및 25.6도 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 특징 피크를 갖는다.
- [0067] 도 2는 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 시차 주사 열량측정법(DSC)에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. DSC 결과는 약 141℃의 온도에서 피크를 나타내며, 이는 결정을 위한 융점을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태 B는 약 138℃ 내지 약 144℃, 약 139℃ 내지 약 143℃, 또는 약 141℃의 융점을 나타낸다.

- [0068] 도 3은 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 열중량 분석(TGA)에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. TGA 결과는 화합물 II'의 결정질 형태 A가 25℃ 내지 125℃에서 수행될 경우 약 1% 중량 손실을 표시한 것을 나타낸다. 한편, 도 4는 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 동적 증기 수축(DVS) 결과를 나타내고, 약간의 물 흡수를 나타내고, 화합물 II'의 결정질 형태 A가 약간 흡습성인 것을 나타낸다. 칼 피셔 분석은, 화합물 II'의 결정질 형태 A가 평균 0.12% 물을 함유하는 것을 나타내는데, 이는 화합물 II'의 결정질 형태 A가 비용매화물이다. 화합물 II'의 결정질 형태 A의 원수 분석은 무수 물질과 일치한다.
- [0069] 도 5는 화합물 II'의 결정질 형태 A에 대한 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. 화합물 II'의 결정질 형태 A는 대략 1758, 1706, 1600, 1584, 1469, 1426, 1389, 1366 및 1322 cm^{-1} 에서 현저한 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 1758, 1706, 1600, 1584, 1469, 1426, 1389, 1366 및 1322 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 1개의 특징적인 FTIR 피크(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 특징 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 1758, 1706, 1600, 1584, 1469, 1426, 1389, 1366 및 1322 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 3개의 특징 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 언급된 피크 위치는 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 이내에 가변성을 포함한다.
- [0070] 도 6은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 푸리에 변환 라만 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. 화합물 II'의 결정질 형태 A는 대략 1754, 1709, 1600, 1584, 1465, 1428, 1366 및 1340 cm^{-1} 에서 현저한 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 1754, 1709, 1600, 1584, 1465, 1428, 1366 및 1340 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 1개의 특징적인 FT 라만 피크(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 특징 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 1754, 1709, 1600, 1584, 1465, 1428, 1366 및 1340 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 3개의 특징 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 언급된 피크 위치는 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 이내에 가변성을 포함한다.
- [0071] 따라서, 화합물 II'의 결정질 형태 A는 비용매화된 약간 흡수성 고체를 특징으로 할 수 있다. 화합물 II'의 결정 형태 A는 또한 다양한 크기(도 7) 및 비교적 높은 용점(대략 141℃)의 바늘 형상 결정으로 양호한 결정도를 나타낸다.
- [0072] 화합물 II'의 결정질 형태 B
- [0073] 일부 실시형태는, 본 명세서에서 결정질 형태 B라 지칭되는 화합물 II'의 결정질 형태를 포함한다. 화합물 II'의 결정질 형태 B를 형성하기 위한 정확한 조건은 실험적으로 결정될 수 있고, 실시예에 적합한 것으로 발견된 많은 방법을 제공하는 것만이 가능하다.
- [0074] 화합물 II'의 결정질 형태 B는 실험 방법 부문에 더욱 상세히 기재된 다양한 기술을 사용하여 특성규명되었다. 도 8은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 바 화합물 II'의 형태 B의 결정질 구조를 나타낸다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻어질 수 있는 화합물 II'의 결정질 형태 B는, 대략 5.1, 7.0, 9.9, 11.0, 11.1, 14.1, 16.4, 17.1, 21.1, 22.3, 22.6, 26.9 및 28.3도 2 θ 에서 현저한 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 5.1, 7.0, 9.9, 11.0, 11.1, 14.1, 16.4, 17.1, 21.1, 22.3, 22.6, 26.9 및 28.3도 2 θ 로부터 선택된 적어도 1개의 특징 피크(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 특징 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 5.1, 7.0, 9.9, 11.0, 11.1, 14.1, 16.4, 17.1, 21.1, 22.3, 22.6, 26.9 및 28.3도 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 특징 피크를 갖는다.
- [0075] 도 9는 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 시차 주사 열량측정법(DSC)에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. DSC 결과는 약 152℃의 온도에서 피크를 나타내는데, 이는 결정에 대한 용점을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태 B는 약 149℃ 내지 약 155℃, 약 150℃ 내지 약 154℃, 또는 약 152℃의 용점을 나타낸다.
- [0076] 도 10은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 열중량 분석(TGA)에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. TGA 결과는 화합물 II'의 결정질 형태 B가 25℃에서부터 125℃까지 수행될 경우 0.18% 중량 손실을 표시한 것을 나타낸다. 한편, 도 11은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 동적 증기 수축(DVS) 결과를 나타내고, 적당한(moderate) 물 흡수를 나타내며, 화합물 II'의 결정질 형태 B가 적절하게 흡수성인 것을 나타낸다. 칼 피셔 분석은 화합물 II'의 결정질 형태 B가 평균 7.29% 물을 함유하는 것을 나타낸다. 그러나, 물은 샘플을 가열하는 것으로부터 생

성물을 분해시키는 것으로 여겨진다. 원소 분석은 화합물 II'의 결정질 형태 B가 비용매화된 물질임을 나타낸다.

[0077] 도 12는 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. 화합물 II'의 결정질 형태 B는 대략 1608, 1592, 1553, 1473, 1416, 1364, 1334 및 1277 cm^{-1} 에서 현저한 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 1608, 1592, 1553, 1473, 1416, 1364, 1334 및 1277 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 1개의 특징적인 FTIR 피크(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 특징 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 1608, 1592, 1553, 1473, 1416, 1364, 1334 및 1277 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 3개의 특징 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 언급된 피크 위치는 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 이내에 가변성을 포함한다.

[0078] 도 13은 화합물 II'의 결정질 형태 B에 대한 푸리에 변환 라만 분광법에 의해 얻어진 결과를 나타낸다. 화합물 II'의 결정질 형태 B는 대략 1611, 1591, 1574, 1472, 1426 및 1366 cm^{-1} 에서 현저한 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 대략 1611, 1591, 1574, 1472, 1426 및 1366 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 1개의 특징적인 FT 라만 피크(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 특징 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 1611, 1591, 1574, 1472, 1426 및 1366 cm^{-1} 로부터 선택된 적어도 3개의 특징 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 언급된 피크 위치는 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 이내에 가변성을 포함한다.

[0079] 따라서, 화합물 II'의 결정질 형태 B는 비용매화된 적당한 흡습성 고체를 특징으로 할 수 있다. 화합물 II'의 결정 형태 B는 또한 다양한 크기(도 14) 및 비교적 높은 용점(대략 152°C)의 블레이드 형상 결정으로 양호한 결정도를 나타낸다.

[0080] 화합물 II'을 결정화하는 방법

[0081] 화합물 II'을 결정화하는 방법이 개시된다. 화합물 II'의 결정질 형태는 일반적으로 제어된 조건하에서 화합물 II'의 화합물을 결정화함으로써 얻어질 수 있거나 생성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 비용매화된 결정질 형태를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 화합물 II'의 결정질 형태 A를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 화합물 II'의 결정질 형태 B를 생성할 수 있다.

[0082] 일부 실시형태에서, 화합물 II'의 결정질 형태는 화합물 II'을 용매에 장입하여 결정화 용액을 형성하고, 선택적으로 제1 용액을 가열하고, 선택적으로 결정화 용액에 제2 용매를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 아이소프로필 아세테이트일 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 용매는 아이소프로필 알코올일 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 용매는 헥산류일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제1 용매는 헵탄일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 에틸 아세테이트일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 아이소프로필 아세테이트, 아이소프로필 알코올, 헥산류, 헵탄 및/또는 에틸 아세테이트 중 임의의 것의 조합일 수 있다. 일부 구체적인 실시형태에서, 제1 용매는 아이소프로필 아세테이트와 아이소프로필 알코올의 조합일 수 있다. 다른 구체적인 실시형태에서, 제1 용매는 헥산류와 에틸 아세테이트의 조합일 수 있다.

[0083] 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 선택적으로 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 또는 90°C까지, 또는 앞서 언급된 온도 중 임의의 것에 의해 정의된 범위 내로 가열될 수 있다.

[0084] 일부 실시형태에서, 제2 용매는 헵탄일 수 있다. 다른 실시형태에서, 제2 용매는 헥산류일 수 있다.

[0085] 일부 실시형태에서, 목적하는 화합물 II'의 결정질 형태의 종자는 선택적으로 결정화를 용이하게 하기 위하여 결정화 용액에 첨가될 수 있다.

[0086] 일부 실시형태에서, 결정화 용액은 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 0 -5 또는 -10°C까지, 또는 앞서 언급된 온도 중 임의의 것에 의해 정의된 범위 내로 냉각될 수 있다. 결정화 용액은 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 또는 72시간의 기간 동안, 또는 위에서 언급된 시간 중 임의의 것에 의해 정의된 범위 내로 냉각될 수 있다. 냉각은 교반 또는 휘저음과 함께 또는 이것 없이 달성될 수 있다.

[0087] 정의

[0088] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자가 통상적으로 이해하는

것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물은 그들의 전문이 참조에 의해 인용된다. 본 명세서에서 용어에 대한 정의가 복수개인 경우, 달리 기술되지 않는 한, 이 부문에서의 것이 우선한다.

[0089] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 약제학에서 이용하기에 바람직하지 않거나 생물학적으로 좋지 않은, 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 유지하는 염을 지칭한다. 많은 경우에, 본 명세서에 개시된 화합물은 아미노 및/또는 카복실기 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성 가능하다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산과 함께 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 무기 염기 및 유기 염기를 사용해서 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 함유하는 염기를 포함하고; 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 특히 바람직하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물을 무기 염기로 처리하면, 이 화합물로부터 불안정한 수소의 손실을 초래하여 Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 및 Ca^{2+} 등과 같은 무기 양이온을 포함하는 염 형태를 부여한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 유래 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환식 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 특별히 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 이러한 많은 염은, WO 87/05297호(Johnston 등, 공개일: 1987년 9월 11일)(이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)에 기재된 바와 같이, 당업계에 공지되어 있다.

[0090] 투여 및 약제학적 조성물

[0091] 본 명세서에 개시된 화합물은 치료적 유효 투여량으로 투여된다. 인간 투여량 수준이 본 명세서에 기재된 화합물에 대해서 아직 최적화되어 있지 않지만, 일반적으로, 1일 용량은 약 0.25 mg/kg 내지 약 120 mg/kg 체중 이상, 약 0.5 mg/kg 이하 내지 약 70 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 체중, 또는 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중일 수 있다. 따라서, 70kg인 사람에게 투여하기 위하여, 투여량 범위는 약 17 mg/일 내지 약 8000 mg/일, 약 35 mg/일 이하 내지 약 7000 mg/일 이상, 약 70 mg/일 내지 약 6000 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 5000 mg/일, 또는 약 200 mg/일 내지 약 3000 mg/일일 것이다. 물론, 활성 화합물의 투여량은 대상체 및 치료 중인 질환 상태, 통증의 중증도, 투여 방법과 스케줄, 그리고 처방하는 의사의 판단에 의존하게 될 것이다.

[0092] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여는, 경구, 피하, 정맥내, 비강내, 국소적, 경피, 복강내, 근육내, 폐내, 질내, 직장 또는 안구내를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌, 유사한 이용성을 제공하는 제제에 대한 허용된 투여 방식들 중 임의의 것을 통해서 행해질 수 있다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 실시형태의 대상이 되는 적응증을 치료함에 있어서 관련적이다.

[0093] 위에서 기재된 바와 같은 유용한 화합물은 이들 조건의 치료에 사용하기 위하여 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예컨대, 문헌[Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)](이의 전문이 참조에 의해 인용됨)에 기재된 것들과 같은 표준 약제학적 제형 수법이 이용된다. 따라서, 일부 실시형태는 (a) 안전하고도 치료적으로 유효한 양의 본 명세서에 기재된 화합물(이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체 및 용매화물을 포함함), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 (b) 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0094] 위에서 기재된 바와 같은 유용한 선택된 화합물에 부가해서, 일부 실시형태는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 조성물을 포함한다. "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"란 용어는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항세균제 및 항진균제, 등장성제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 이용은 당업계에 충분히 공지되어 있다. 임의의 통상의 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립 가능하지 않은 경우를 제외하고, 치료적 조성물에서의 그의 사용이 상정된다. 또한, 당업계에서 통상적으로 이용되는 바와 같은 각종 보조제가 포함될 수 있다. 약제학적 조성물 내의 각종 성분의 내포에 대한 고려 사항은, 예컨대, 문헌[Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press](이것은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)에 기술되어 있다.

[0095] 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 그의 성분으로서 역할할 수 있는 물질의 몇몇 예는 락토스, 글루코스 및

수크로스 등과 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분 등과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스 등과 같은 셀룰로스 및 그의 유도체; 분말화된 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탭크; 스테아르산 및 스테아르산마그네슘 등과 같은 고체 윤활제; 황산칼슘; 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마의 오일 등과 같은 식물성 오일; 프로필렌 글라이콜, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글라이콜 등과 같은 폴리올; 알긴산; 트윈(TWEEN) 등과 같은 유화제; 라우릴황산 나트륨 등과 같은 습윤제; 착색제; 방향제; 정제; 안정화제; 향산화제; 보존제; 발열원-무함유 수; 등장성 염수; 및 인산염 완충 용액이다.

[0096] 본 발명의 화합물과 함께 이용될 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 화합물이 투여되는 방식에 의해 기본적으로 결정된다.

[0097] 본 명세서에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 투약 형태로 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "단위 투약 형태"는 양호한 의학적 관행에 따라서 단일 용량으로 동물, 바람직하게는 포유류 대상체에게 투여하기에 적절한 화합물의 양을 함유하는 조성물이다. 그러나, 단일 또는 다회 투약 형태의 제제는, 그 투약 형태가 1일 1회 또는 치료 과정당 1회로 투여되는 것을 의미하는 것은 아니다. 이러한 투약 형태는 1일당 1회, 2회, 3회 또는 그 초과로 투여되도록 상정되고, 그리고 소정 시간 기간(예컨대, 30분 내지 약 2 내지 6시간)에 걸쳐서 주입물로서 투여될 수 있거나 혹은 연속 주입물로서 투여될 수 있고, 그리고 단일 투여가 구체적으로 배제되지 않지만, 치료 과정 동안 1회 이상 부여될 수도 있다. 당업자라면 제형이 치료 과정을 구체적으로 상정하지 않고 그러한 판단은 제형보다 오히려 치료의 당업자의 재량이라는 것을 인지할 것이다.

[0098] 위에서 기재된 바와 같은 유용한 조성물은 각종 투여 경로, 예를 들어, 경구, 비강, 직장, 국소(경피를 포함함), 안구, 뇌내, 두개 내, 척추강 내, 동맥 내, 정맥 내, 근육 내 또는 기타 비경구 투여 경로를 위하여 각종 적절한 형태들 중 어느 하나일 수 있다. 당업자라면 경구 및 비강 조성물이 흡입에 의해 투여되고 입수 가능한 방법을 이용해서 제조된 조성물을 포함하는 것을 이해할 것이다. 바람직한 특정 투여 경로에 따라서, 당업계에 충분히 공지된 각종 약제학적으로 허용 가능한 담체가 이용될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 고체 혹은 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피제(hydrotropy), 표면활성제 및 캡슐화 물질을 포함한다. 화합물의 저해 활성을 실질적으로 간섭하지 않는 선택적인 약제학적으로 활성인 물질이 포함될 수도 있다. 이 화합물과 함께 이용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 실제량의 재료를 제공하기에 충분하다. 본 명세서에 기재된 방법에서 유용한 투약 형태를 제조하기 위한 수법 및 조성물은 이하의 문헌들[Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)]에 기재되어 있으며, 이들은 모두 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0099] 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 파우더와 같은 그러한 고체 형태를 포함하는 다양한 경구 투약 형태가 사용될 수 있다. 적합한 바인더, 윤활제, 희석액, 붕해제, 착색제, 착향료, 흐름 유도제 및 용해제를 함유하는 정제는, 압착되거나, 정제 분쇄, 장용 코팅, 당-코팅, 필름-코팅, 또는 다중-압착될 수 있다. 액체 경구 투약 형태는, 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미료, 용해제, 착색제 및 착향료를 함유하는, 비발포성 과립으로부터 재구성된 수용액, 에멀션, 현탁액, 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다.

[0100] 경구 투여를 위한 단위 투약 형태의 제조에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에서 널리 알려져 있다. 정제는 전형적으로 통상의 약제학적으로 적합한 비활성 희석제로서의 보조제, 예컨대, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토스, 셀룰로스; 전분, 젤라틴 및 수크로스와 같은 바인더; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로스와 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 및 탭크와 같은 윤활제를 포함한다. 이산화규소와 같은 활택제는 분말 혼합물의 유동 특성을 향상시키는 데 사용될 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘솔, 페퍼민트 및 과일향과 같은 감미료 및 착향료는 저작성 정제용의 유용한 보조제이다. 캡슐은 전형적으로 1종 이상의 상기 개시된 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 가격 및 저장 안정성과 같은 부차적인 고려 사항에 의존하지만, 이는 중요한 것은 아니고 당업자에 의해 용이하게 행해질 수 있다.

[0101] 경구용 조성물은 또한 액체 용액, 에멀션, 현탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 널리 알려져 있다. 시럽, 엘릭시르제, 에멀션 및 현탁액을 위한 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 액체 수크로스, 솔비톨 및 물을 포함한다. 현탁액을 위하여, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스나트륨, 아비셀(AVICEL) RC-591, 트래거캔스 및 알긴산 나트륨을 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴과 폴리솔베이트 80을 포함하며; 전형

적인 보존제는 메틸 파라벤과 벤조산 나트륨을 포함한다. 또한 경구 액체 조성물은 위에서 개시된 감미료, 착향료 및 착색제 등과 같은 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[0102] 이러한 조성물은 또한, 본 발명의 화합물이 바람직한 작용을 확산시키도록 다양한 시간에 또는 바람직한 국소 적용 부근의 위장관에서 방출되도록 통상의 방법, 전형적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅에 의해 코팅될 수 있다. 상기 투약 형태는 전형적으로 1종 이상의 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드라지트(Eudragit) 코팅, 왁스 및 셀락을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0103] 본 명세서에 기재된 조성물은 선택적으로 기타 약물 활성제를 포함할 수 있다.

[0104] 본 화합물의 전신 전달을 달성하기 위하여 유용한 기타 조성물은 설하, 구강내 및 비강 투약 형태를 포함한다. 이러한 조성물은 전형적으로 1종 이상의 가용성 충전제 물질, 예컨대, 수크로스, 솔비톨 및 만니톨; 및 아카시아, 미정질 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 같은 바인더를 포함한다. 또한 상기 개시된 활택제, 윤활제, 감미료, 착색제, 향산화제 및 착향료도 포함될 수 있다.

[0105] 국소 안과 용도를 위하여 조제된 액체 조성물은, 국소적으로 눈에 투여될 수 있도록 조제된다. 때때로 제형 고려사항(예컨대, 약물 안정성)이 최적의 편안함만큼 필요하지 않을 지도 모르지만, 편안함은 가능한 한 최대화되어야 한다. 편안함이 최대화될 수 없는 경우에, 액체는 환자에게 국소 안과용으로 허용 가능하도록 제형화되어야 한다. 부가적으로, 안과적으로 허용 가능한 액체는 1회용으로 포장되거나 다회용에 대한 오염을 방지하기 위하여 보존제를 함유해야 한다.

[0106] 안과용 용도를 위하여, 용액 또는 약제는 흔히 주된 비히클로서 생리적 식염 용액을 이용해서 제조된다. 안과용 용액은 바람직하게는 적당한 완충제로 안정적인 pH에서 유지되어야 한다. 제형은 또한 통상의 약제학적으로 허용 가능한 보존제, 안정제 및 계면 활성제를 포함할 수 있다.

[0107] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 보존제는, 염화벤잘코늄, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐머큐릭, 아세테이트 및 페닐머큐릭 나이트레이트를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 유용한 계면활성제는, 예를 들어, 트윈(Tween) 80이다. 마찬가지로, 각종 유용한 비히클은 본 명세서에 개시된 안과용 제제에서 이용될 수 있다. 이들 비히클은 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 정제수를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0108] 긴장성 조정제는 편의적으로 혹은 필요에 따라서 첨가될 수도 있다. 이들은 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는, 기타 임의의 적합한 안구용으로 허용 가능한 긴장성 조정제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0109] 얻어지는 제제가 안구용으로 허용 가능한 한 다양한 완충제와 pH를 조절하는 수단이 사용될 수 있다. 많은 조성물을 위하여, pH는 4 내지 9일 것이다. 따라서, 완충제는 아세트산염 완충제, 시트르산염 완충제, 인산염 완충제 및 붕산염 완충제를 포함한다. 산 또는 염기는 필요하다면 이들 제제의 pH 조절에 사용할 수 있다.

[0110] 유사한 맥락에서, 안구용으로 허용 가능한 향산화제는 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸화 하이드록시아니솔 및 부틸화 하이드록시톨루엔을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0111] 안구 제제에 포함될 수 있는 기타 부형제 성분은 킬레이트제이다. 유용한 킬레이트제는 에데트산 이나트륨이지만, 기타 킬레이트제도 이것 대신에 또는 이와 함께 이용될 수 있다.

[0112] 국소 용도를 위하여, 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는, 크림, 연고, 겔, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. 국소 제형은 일반적으로 약제학적 담체, 공용매, 유화제, 침투 증강제, 보존제 및 피부연화제로 구성될 수 있다.

[0113] 정맥내 투여를 위하여, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은, 식염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용 가능한 희석제에 용해되거나 분산되어 있을 수 있다. 원하는 pH를 달성하기 위하여 NaOH, 탄산나트륨, 아세트산나트륨, HCl, 시트르산을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 적절한 부형제를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 최종 조성물의 pH 범위는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7이다. 향산화제 부형제는 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 폼알데하이드 나트륨, 설폭실레이트, 티오우레아 및 EDTA를 포함할 수 있다. 최종 정맥 내 조성물에서 확인되는 적합한 부형제의 다른 비제한적인 예는 인산 나트륨 또는 인산 칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 텍스트란과 같은 탄수화물을 포

함할 수 있다. 또한 허용 가능한 부형제는, 문헌들[Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 및 Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332](이들 둘 다는 그들의 전문이 참고로 본 명세서에 편입됨)에 기재되어 있다. 항균제는 또한 페닐머큐릭 나이트레이트, 티머로살, 염화벤제토늄, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔 및 클로로부탄올을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 정균 또는 정진균 용액을 만들기 위해 포함될 수 있다.

[0114] 정맥내 투여용의 조성물은 투여 직전에 케어기버(caregiver)에 멸균수, 식염수 또는 수중 텍스트로스 등과 같은 적절한 희석제로 재구성되는 하나 이상의 고체 형태로 제공될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 비경구적으로 투여될 준비가 된 용액으로 제공된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 투여 직전에 더욱 희석되는 용액으로 제공된다. 본 명세서에 기재된 화합물과 다른 제제의 조합물을 투여하는 것을 포함하는 실시형태에 있어서, 이 조합물은 혼합물로서 케어기버에 제공되거나, 또는 케어기버는 투여 전에 두 제제를 혼합할 수 있거나 또는 두 제제를 개별적으로 투여할 수 있다.

[0115] 본 명세서에 기재된 활성 화합물의 실제 용량은 특정 화합물 및 치료될 병태에 따라 좌우되며; 적절한 용량의 선택은 충분히 당업자의 지식 범위 내이다.

[0116] 치료 방법

[0117] 본 발명의 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 화합물 및 조성물로 박테리아 감염을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 방법은 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물, 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 대상체는, 동물, 예컨대, 포유동물(인간을 포함함)일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 박테리아 감염은 본 명세서에 기재된 박테리아를 포함한다. 이상의 내용으로부터 이해되는 바와 같이, 박테리아 감염을 치료하는 방법은 그러한 위험이 있는 대상체에서 박테리아 감염을 예방하는 방법을 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이다.

[0119] 추가의 실시형태는 화합물들의 조합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 조합물은 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물과 추가적인 약물을 포함할 수 있다.

[0120] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물을 추가적인 약물과 함께 공동 투여하는 것을 포함한다. "공동-투여"란, 둘 이상의 제제가 이들이 실제로 언제 혹은 어떻게 투여되는지와 무관하게 동일한 시간에 환자의 혈류에서 발견될 수 있는 것을 의미한다. 일 실시형태에 있어서, 제제들은 동시에 투여된다. 이러한 일 실시형태에 있어서, 조합(혹은 병용) 투여는 단일 용량 형태로 제제들을 조합함으로써 달성된다. 다른 실시형태에 있어서, 제제들은 순차로 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 제제들은 동일한 경로, 예컨대, 경구를 통해서, 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 제제들은 상이한 경로를 통해서 투여되며, 즉, 하나는 경구로 투여되고 다른 하나는 정맥 내로(i.v.) 투여된다.

[0121] 추가의 약물의 예는 항세균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 및 항알러지제를 포함한다.

[0122] 바람직한 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물과 항세균제, 예컨대, β -락탐과의 조합물을 포함한다. 이러한 β -락탐의 예는 아목시실린, 암피실린(예컨대, 피밤피실린, 헥타실린, 바캄피실린, 메탐피실린, 탈람피실린), 에피실린, 카베니실린(카린다실린), 티카실린, 데모실린, 아즐로실린, 피페라실린, 메즐로실린, 메실리남(피브메실리남), 설베니실린, 벤질페니실린(G), 클로메토실린, 벤자틴 벤질페니실린, 프로카인 벤질페니실린, 아지도실린, 페나메실린, 페녹시메틸페니실린(V), 프로피실린, 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 페네티실린, 클록사실린(예컨대, 디클록사실린, 플루클록사실린), 옥사실린, 메티실린, 나프실린, 파로페넴, 바이아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴, 세파졸린, 세파세트릴, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로글라이신, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴, 세파피린, 세파트리진, 세파제돈, 세파자플루르, 세프라딘, 세프록사딘, 세프테졸, 세파클로르, 세파만돌, 세프미녹스, 세포니시드, 세포라나이드, 세포티암, 세프프로질, 세프부페라존, 세푸록심, 세푸조남, 세폭시틴, 세포테탄, 세프메타졸, 로라카베프, 세픽심, 세프타지딤, 세프트리악손, 세프카펜, 세프달록심, 세프디니어, 세피데리콜, 세프디토렌, 세페타메트, 세프메녹심, 세포디짐, 세포페라존, 세포탁심, 세프피미줄, 세프피라마이드, 세프포독심, 세프포독심 프록세틸, 세프술로딘, 세프테람, 세프티부텐, 세프티올렌, 세프티족심, 플로목세프, 라타목세프, 세페핌, 세포조프란, 세프피롬, 세프퀴눔, 세프트비프롤, 세프타롤린, 세프티오프르, 세프퀴눔, 세포백신, 아스트레오남, 티게모남 및 카루모남을 포함한다.

- [0123] 바람직한 실시형태는 β -락탐, 예컨대, 세프트지덤, 바이아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 텔비페넴, 텔비페넴 피복실, 아파페넴 및 파니페넴을 포함한다.
- [0124] 추가의 바람직한 실시형태는 β -락탐, 예컨대, 아스트레오남, 티게모남 및 카루모남을 포함한다.
- [0125] 더욱 바람직한 실시형태는 β -락탐 항세균제, 예컨대, 텔비페넴 피복실을 포함한다.
- [0126] 더욱 추가의 바람직한 실시형태는 β -락탐 항세균제, 예컨대, 세프티부텐을 포함한다.
- [0127] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물과 추가적인 제제와의 조합을 포함하되, 여기서 추가적인 제제는 모노박탐(monobactam)을 포함한다. 모노박탐의 예는 아스트레오남, 티게모남, 노카디신 A, 카루모남, 및 탭톡신을 포함한다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물은 A, C 또는 D 부류의 베타-락타마제 저해제를 포함한다. 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물과 하나 이상의 추가적인 제제와의 공동 투여를 포함한다.
- [0128] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물과 추가적인 제제와의 조합을 포함하되, 여기서 추가적인 제제는 B 부류의 베타 락타마제 저해제를 포함한다. B 부류의 베타 락타마제 저해제의 예는 ME1071을 포함한다(Yoshikazu Ishii *et al*, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates." Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (July 2010)). 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물과 하나 이상의 추가적인 제제와의 공동 투여를 포함한다.
- [0129] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물과 추가적인 제제와의 조합을 포함하되, 여기서 추가적인 제제는 A, B, C, 또는 D 부류의 베타 락타마제 저해제를 포함하는 1종 이상의 제제를 포함한다. 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물과 하나 이상의 추가적인 제제와의 공동 투여를 포함한다.
- [0130] 적응증
- [0131] 상기 화합물 및 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 조성물은 박테리아 감염을 치료하는데 이용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 수 있는 박테리아 감염은 광범위 박테리아를 포함할 수 있다. 유기체의 예는 그람 양성 박테리아, 그람 음성 박테리아, 호기성 및 혐기성 박테리아, 예컨대, 스태필로코커스(*Staphylococcus*), 락토바실러스(*Lactobacillus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 사르시나(*Sarcina*), 에세리키아(*Escherichia*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 클레브시엘라(*Klebsiella*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 마이코박테륨(*Mycobacterium*), 프로테우스(*Proteus*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 시트로박터(*Citrobacter*), 니세리아(*Nisseria*), 바실러스(*Bacillus*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 펩토코커스(*Peptococcus*), 클로스트리듐(*Clostridium*), 살모넬라(*Salmonella*), 시겔라(*Shigella*), 세라티아(*Serratia*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 브루셀라(*Brucella*) 및 기타 유기체를 포함한다.
- [0132] 박테리아 감염의 추가의 예는 슈도모나스 아에루기노사, 슈도모나스 플루오레센스, 슈도모나스 아시도보란스, 슈도모나스 알칼리게네스, 슈도모나스 푸티다, 스테노트로포모나스 말토필리아, 부르크홀데리아 세파시아, 에어로모나스 하이드로필리아, 에세리키아 콜라이, 시트로박터 프로인디, 살모넬라 티피무름, 살모넬라 티피, 살모넬라 파라티피, 살모넬라 엔테리티디스, 시겔라 디센테리애, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 손나이, 엔테로박터 클로아케, 엔테로박터 에어로제네스, 클레브시엘라 뉴모니아, 클레브시엘라 옥시토카, 세라티아 마르세센스, 프란시셀라 툴라렌시스, 모르가넬라 모르가니이, 프로테우스 미라빌리스, 프로테우스 불가리스, 프로비덴시아 알칼리파시엔스, 프로비덴시아 레트게리, 프로비덴시아 스투아티이, 아시네토박터 바우마니, 아시네토박터 칼코아세티쿠스, 아시네토박터 해몰리티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도투버쿨로시스, 예르시니아 인터메디아, 보데텔라 페르투스시, 보데텔라 파라페르투스시, 보데텔라 브론치셉티카, 헤모필루스 인플루엔자, 헤모필루스 파라인플루엔자, 헤모필루스 헤몰리티쿠스, 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스, 헤모필루스 두크레이, 파스퇴렐라 물토시다, 파스퇴렐라 헤몰리티카, 브란하멜라 카타할리스, 헬리코박터 파일로리, 캄필로박터 페투스, 캄필로박터 제주니, 캄필로박터 콜라이, 보렐리아 부르그도르페리, 비브리오 콜레라, 비브리오 파라헤몰리티쿠스, 레지오넬라 뉴모필라, 리스테리아 모노시토제네스, 나이세리아 고노로이애, 나이세리아 메닝기티디스, 킨젤라, 모락셀라, 가드넬라 바지날리스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 디스타소니스, 박테로이데스 3452A 호몰로지 그룹, 박테로이데스 불가투스, 박테로이데스 오발루스, 박테로이데스 테타이오타오미크론, 박테로이데스 유니포미스, 박테로이데스 에게티이, 박테로이데스 스플란치니쿠스, 클로스트리듐

디피실, 마이코박테륨 투버쿨로시스, 마이코박테륨 아비움, 마이코박테륨 인트라셀룰라, 마이코박테륨 레프레, 코리네박테륨 디프테리아, 코리네박테륨 울세란스, 스트렙토코커스 뉴모니에, 스트렙토코커스 아갈락티에, 스트렙토코커스 파이오게네스, 엔테로코커스 패칼리스, 엔테로박터 패시움, 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피더미디스, 스태필로코커스 사프로피티쿠스, 스태필로코커스 인터메디우스, 스태필로코커스 하이쿠스 아종. 하이쿠스, 스태필로코커스 헤몰리티쿠스, 스태필로코커스 호미니스 또는 스태필로코커스 사카롤리티쿠스를 포함한다.

[0133] 본 발명을 더욱 설명하기 위해, 다음의 실시예가 포함된다. 실시예는 물론 본 발명을 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 청구범위의 범주 내의 이들 실시예의 변형은 당업자의 범위 내이며, 본 명세서에서 설명되고 청구된 바와 같이 본 발명의 범위 내인 것으로 간주된다. 본 개시내용으로 무장한 당해 기술 분야의 숙련자 및 당업자라면 철저한 예없이도 본 발명을 제조하고 사용할 수 있음을 인식할 것이다. 이하의 실시예들은 본 발명을 더욱 기술할 것이지만, 단지 예시의 목적을 위하여 이용될 뿐, 제한으로 간주해서는 안 된다.

[0134] **실시예**

[0135] X-선 분말 회절(XRPD)

[0136] Rigaku Smart-Lab X-선 회절 시스템은 라인 소스 X-선빔을 사용하여 반사 Bragg-Brentano 기하학(Bragg-Brentano geometry)을 위하여 구성되었다. X-선 소스는 40 kV 및 44 mA에서 작동하는 Cu Long Fine Focus 튜브였다. 이 소스는 높은 각도에서의 좁은 선에서부터 낮은 각도에서의 넓은 직사각형으로 변화되는 샘플에서 입사 빔 프로파일을 제공한다. 최대 빔 크기가 라인을 따라 그리고 라인에 수직으로 둘 다 10mm 미만이 되는 것을 보증하도록 라인 X선 소스에 빔 컨디셔닝 슬릿을 사용하였다. Bragg-Brentano 기하학은 광학용 포커싱 구성 요소로 작동하는 샘플 자체를 이용하는 수동 발산 및 수신용 슬릿에 의해 제어되는 파라-포커싱 기하학이다. Bragg-Brentano 기하학의 고유한 분해능은 부분적으로는 회절계 반경과 사용된 수신용 슬릿의 폭에 의해 결정된다. 전형적으로, Rigaku Smart-Lab은 0.1° 2θ 이하의 피크폭을 제공하도록 작동된다. X선 빔의 축 발산은 입사 및 회절 빔 경로 둘 다에서 5.0도 Soller 슬릿에 의해 제어되었다. 분석 당일에 ASTM 실리콘 표준품을 사용하여 기기에 자격을 부여하였다.

[0137] 분말 샘플은 샘플 표면을 샘플 홀더의 기준 표면과 평탄하고 그 수준을 유지하도록 가벼운 수동 압력을 사용하여 낮은 배경 Si 홀더에 준비하였다. 각 샘플은 0.02° 2θ 의 효과적인 단계 크기로 분당 6° 2θ 의 연속 스캔을 사용하여 2에서 40° 2θ 까지 분석되었다.

[0138] 시차 주사 열량측정(DSC)

[0139] DSC 분석은 TA 기기인 Q2500 Discovery Series 기기를 사용하여 수행하였다. 기기 온도 교정은 인듐을 사용하여 수행하였다. DSC 셀은 각 분석 동안 분당 대략 50mL의 질소 퍼지 하에 유지시켰다. 샘플을 크립핑된 표준 알루미늄 팬에 넣고, 분당 10°C 의 속도로 약 25°C 에서부터 350°C 까지 가열하였다.

[0140] 융점(MP) 분석

[0141] 융점 분석은 Stuart SMP3 융점 장치를 사용하여 수행하였다. 샘플은 유리 모세관에 넣고 분당 10°C 로 가열하였다.

[0142] 열중량(TG) 분석

[0143] TG 분석은 TA 기기인 Q5500 Discovery Series 기기를 사용하여 수행하였다. 기기 저울은 클래스 M 분동을 사용하여 교정되었고, 온도 교정은 알루미늄(alumel)을 사용하여 수행하였다. 질소 퍼지는 저울에서 분당 대략 40mL, 노(furnace)에서 분당 대략 60mL였다. 각 샘플을 미리 무게를 잰 백금 팬에 넣고 분당 10°C 의 속도로 약 25°C 에서부터 350°C 로 가열하였다.

[0144] 동적 중기 수축(DVS) 분석

[0145] DVS 분석은 TA 기기인 Q5000 동적 중기 수축 분석기를 사용하여 수행하였다. 기기는 습도에 대한 표준 중량 및 브로민화나트륨 표준품으로 교정하였다. 약 20mg의 샘플을 분석을 위해 금속 코팅된 석영 팬에 넣었다. 샘플은 5 내지 95% RH(수축 주기) 및 95 내지 5% RH(탈착 주기)의 10% 상대 습도(RH) 단계에서 1시간의 최대 평형 시간으로 25°C 에서 분석하였다. 한 단계에서 다음 단계로의 이동은 0.01% 중량 변화의 평형 기준을 충족시킨 후 또는 평형 기준이 충족되지 않은 경우 1시간 후에 발생하였다. 중량 퍼센트 변화값은 Microsoft Excel®을 사용하여 계산하였다. DVS 분석을 위한 온도는 결과의 성과에 영향을 미칠 수 있다.

[0146] 칼 피셔(Karl Fischer: KF) 분석

[0147] 칼 피셔 분석은 175℃에서 가열된 오븐이 부착된 Mettler-Toledo C20 Coulometric KF 적정기를 사용하여 수행하였다. 이 기기는 1% 물을 함유하는 Hydranal 물 표준품을 사용하여 교정하였다. 적정제는 Hydranal 메탄올 용액이었다. 샘플은 세 번로 분석하였다.

[0148] 광학 현미경

[0149] 광학 현미경 실험은 10X 배율 집안 렌즈 및 10X 배율 대물렌즈를 구비한 Leica DM 2500 P 컴파운드 현미경 상에서 총 배율 100X에 대해서 수행하였다. 이미지는 QImaging MicroPublisher 3.3 RTV 카메라를 사용하여 수행하였다.

[0150] 적외선(IR) 분광

[0151] IR 스펙트럼은 변성된 트라이글라이신 설페이트(DTGS) 검출기, 브로민화칼륨(KBr) 빔스플리터, 및 전자 온도 제어(ETC) Ever-Glo[®] IR 소스가 장착된 Thermo Nicolet 모델 6700 푸리에-변환(FT) IR 분광 광도계를 사용하여 얻었다. 기기는 SMART iTR 다이아몬드 감쇠 전반사(ATR) 샘플링 액세스리로 구성되었다. 배경(공기) 및 샘플의 단일 빔 스캔은 스펙트럼 범위 4000 내지 400 cm^{-1} 에 걸쳐서 2 cm^{-1} 의 분해능에서 128회의 신호-평균 스캔으로 수집하였다. 최종 샘플 스펙트럼은 자동으로 계산되어, Log 1/R 단위로 표시되었다. 파장 교정은 인증된 폴리스타이렌 표준품을 사용하여 검증하였다. 데이터 수집 및 처리는 Omnic 9.7.46 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0152] 라만 분광법

[0153] 푸리에 변환(FT) 라만 스펙트럼은 Nexus 라만 보조 모듈에 접속된 Nicolet 모델 6700 분광계 상에서 획득하였다. 이 기기는 1024nm에서 작동하는 Nd:YAG 레이저, CaF_2 빔스플리터 및 인듐 갈륨 비소 검출기 루 구성된다. OMNIC 8.1 소프트웨어는 데이터 획득의 제어 및 스펙트럼의 처리를 위하여 사용되었다. 샘플은 분석용의 3-인치 유리 NMR 튜브에 채워넣었다.

[0154] 저-주파수 라만 분광법

[0155] 라만 분광법은 적외선(IR) 분광법에 대한 보완적 기술이며 두 기술은 모두 연구 대상체의 전체 진동 분석을 제공한다. 상업용 라만 기기는 전형적으로 레일리 산란을 차단하고 대략 100 cm^{-1} 까지 얻어질 양질의 라만 스펙트럼만 허용하는 노치 필터를 사용한다. 필터 유형에 따라서 대략 500 내지 50 cm^{-1} 이하의 스펙트럼 영역은 저주파 라만 스펙트럼 영역이라 지칭된다. 이 영역에서, 진동 모드는 유기 화합물의 결정 격자로부터 또는 유기금속 또는 무기 분자에 통합된 것과 같은 무거운 원자로부터 유래된다. 결정 격자의 고유 진동수는 포논 모드라 칭한다. 포논 모드는 기본 구조, 즉, 연구 중인 특정 화합물에 대한 특정 결정 격자에서 발생한다. 다른 결정 형태는 전형적으로 고유한 결정 격자를 표시하므로 각각의 특유한 결정질 형태에 대해 고유한 포논 모드가 표시된다.

[0156] 저주파수(LF) 라만 스펙트럼은 새로운 필터 설계로 인해 사용 가능하게 되었으며, 이 영역이 다른 결정 형태의 식별/분할을 허용한다는 것이 입증되었다(문헌[Roy, S., Chamberlin, B., and Matzger, A.J., "Polymorph Discrimination Using Low Wavenumber Raman Spectroscopy," Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 976-980] 참조). LF 라만 분광법은 2200 cm^{-1} 내지 0 cm^{-1} 의 스토크스 영역(Stokes region)과 0 cm^{-1} 내지 -900 cm^{-1} 의 안티-스토크스 영역(Anti-Stokes region)을 포함하는 라만 스펙트럼 영역의 스펙트럼 획득을 허용한다. LF 라만 분광법은 결정질 형태를 구별하는 데 사용될 수 있는 포논 모드(결정 격자의 고유 진동 주파수)의 관찰을 허용한다. 포논 모드에 대응하는 동일한 "거울 이미지" 신호는 스토크스 영역과 안티-스토크스 영역 둘 다에서 볼 수 있지만, 스토크스 신호는 통상적으로 안티-스토크스 신호보다 강한 강도로 인해 결정질 형태를 구별하는 데 사용된다.

[0157] LF 라만 스펙트럼은 ONDAX THz 라만 시스템(여기 레이저 853nm, 노치 필터)이 장착된 레니쇼 라만(Renishaw Raman)을 사용하여 얻었다. 고체 샘플은 10초의 노출 시간과 32회 누적으로 분석되었다. 고체 샘플을 금 슬라이드 상에 펼쳐서 고체 샘플과 접촉하는 ONDAX TR-프로브(Marqme TriX)를 사용하여 분석하였다. LF-라만은 샘플 분석 전에 황 참조 표준품을 사용하여 교정하였다.

[0158] ^{13}C 핵 자기 공명(NMR) 분광

[0159] 고체-상태 ^{13}C 교차 편광 매직 앵글 스피닝(cross polarization magic angle spinning: CPMAS) 실험은 Bruker Avance II 400 분광계 상에서 수행하였다. 각각의 샘플(대략 200mg)을 후속의 데이터 획득을 위하여 Kel-F 엔드 캡으로 닫힌 4-mm 지르코니아 회전자에 채워넣었다. 29.5ppm으로 설정된 Adamantane은 외부 표준품으로서 사용되었다. 사용된 획득 및 처리 파라미터는 아래 표에 나타낸다.

핵	^{13}C
온도 (K)	297
관찰 주파수 (MHz)	100.64
스윙프 폭 (Hz)	29762
체류 시간 (μsec)	16.8
획득 시간 (msec)	275
리사이클 지연 (sec)	20
회전 속도 (kHz)	7.0
스캔 횟수	10240
처리 파라미터	
참조	외부
선폭 증대 (Hz)	10

[0160]

[0161] 실시예 1

[0162] (아이소부티릴옥시)메틸 (1aR,7bS)-5-플루오로-2-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로벤조[e]사이클로프로파[c][1,2]옥사보리닌-4-카복실레이트(II')의 합성

[0163] 클로로메틸 아이소부티레이트(8.9mL, 70.4 mmol)를 아크릴로나이트릴(ACN)(25mL) 중 화합물 (I)(5.0g, 17.6 mmol), 중탄산나트륨(5.92g, 70.4 mmol) 및 요오드화나트륨(1.62g, 8.8 mmol)의 불균질한 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 불균질한 혼합물을 55°C까지 가열하였다. 55°C에서 16시간 동안 교반 후, HPLC는 93.6% 전환을 나타낸다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 빙수(50mL)를 첨가하고, 0°C에서 1분 동안 교반 후, MTBE(50mL)를 첨가하였다. 층들을 분액시켰다. 유기층을 20mM NaHCO_3 (3×50mL)로 여러 번 세척하고, 0.7 μm GMF 시린지 필터를 통해 여과시켰다. 여과액을 수 mL까지 농축시켰다. ACN(25mL)을 첨가하고, 이 용액을 25°C에서 거의 건조 상태로 농축시켰다. 잔류 오일을 ACN(25mL)에 장입하고 -5°C까지 냉각시켰다. 물(25mL)을 첨가하고, 얻어진 혼탁한 용액을 -6°C까지 냉각시켰다. 2N NaOH(7.1mL)를 온도 < -5°C를 유지하면서 pH 9까지 서서히 첨가하여, 이상성(biphasic) 혼합물을 얻었다. 층들을 분액시켰다(수성층을 유지시켰다). 수성층을 헵탄으로 추출하였다(25mL, 수성층을 유지시켰다). 무색 수성층을 실온에서 고체 NaCl로 포화시켜, 이상성 혼합물을 얻었다. 층들을 분액시켰다. 수성층을 ACN(25mL)으로 도로 추출하였다. 합한 유기층을 수 mL로 농축시켰다. ACN(25mL)을 첨가하고, 얻어진 불균질한 혼합물을 수 mL로 농축시켰다. 아이소프로필 아세테이트(25mL)를 첨가하고, 이 불균질한 용액을 0.45 μm PTFE 시린지 필터를 통해서 여과시켜 잔류 염을 제공하였다. 투명한 여과액을 건조 상태로 농축시켜 무색 유성 겔을 얻었으며, 이것을 본 명세서에 기재된 바와 같이 결정화시켜, 화합물(II)의 나트륨염(즉, 화합물(II'))을 제공하였다.

[0164] 실시예 2

[0165] (아이소부티릴옥시)메틸 (1aR,7bS)-5-플루오로-2-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로벤조[e]사이클로프로파[c][1,2]옥사보리닌-4-카복실레이트(II')의 대안적인 합성

[0166] 클로로메틸 아이소부티레이트(5.6mL, 44 mmol, 2.5 eq)를 무수 아크릴로나이트릴(25mL) 중 화합물 (I)(5g, 17.6 mmol), NaI(1.32g, 8.8 mol, 0.5 eq) 및 분쇄된 무수 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (5.31g, 26.4 mmol, 1.5 eq)의 불균질한 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 가열하였다. 60°C에서 16시간 동안 그리고 실온에서 2일 동안 교반 후, 전환은 HPLC에 의해 97.5%였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 메틸 tert-부틸 에터

(MTBE)(25ml)로 희석시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 빙수(25ml)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 5분 교반 후, 이 상성 불균질한 혼합물을 셀라이트 위에서 여과시키고, 염과 패드를 MTBE로 행구었다. 투명한 이상성 여과액을 분배하고, 유기층을 20% 염수를 함유하는 물(2×25ml), 이어서 염수(25ml)로 세척하였다. 유기층을 건조 상태로 농축시켰다. 잔류 오일을 ACN(25ml)에 장입하고, 0℃까지 냉각시켰다. 냉수(15ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 2M Na₂CO₃를 온도 <5℃를 유지하면서 첨가하였다(pH = 7.6). 이어서, 2N NaOH를 pH 10.5(7.6 ml)가 될 때까지 첨가하였다. 약간 불균질한 혼합물을 헵탄(2×25ml)으로 추출하였다. 수성층을 고체 NaCl로 포화시키고, 층들을 분액시켰다. 수성층을 ACN(25ml)으로 도로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 상태로 농축시켰다. 잔류 오일을 ACN(25ml)에 장입하고, 거의 건조 상태로 농축시켰다. 잔류 오일을 아이소프로필 아세테이트(iPac)(25ml)에 장입하고, 0.45 μm 시린지 필터를 통해서 마모 여과시켰다. 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 잔류 오일을 iPac(3ml), IPA(1ml) 및 헵탄(25ml)에 장입하여 맑은 용액을 얻었다. 종자에 이어서 더 많은 헵탄(25ml)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 백색 슬러리를 얻었다. 실온에서 하룻밤 교반 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 17/3 헵탄/IPAc(20ml)로 행구고, 공기 건조시킨 다음 고진공하에 건조시켜, 화합물 (II')을 백색 분말(4.601g, 72.2% 수율, 99.67% 순도, mp = 145.4℃, 형태 B)로서 제공하였다.

[0167] 실시예 3

[0168] 화합물 (II')의 형성에 대한 염기의 효과

[0169] 염기를 NaHCO₃로부터 NaH₂PO₄로 변화시켜서 실시예 1 및 2의 방법에 따라서 화합물 (II')을 제조한 경우 염기의 효과를 연구하여, 화합물 (I)의 개선된 전환이 얻어졌다. 부가적으로, Na₂B₄O₇의 사용은 단지 0.5 당량의 염기에 의해서도 96% 전환이 얻어졌다. 염기를 NaH₂PO₄ 또는 Na₂B₄O₇로 변화시킨 바, 불순한 아이소부티릴옥시메틸 아이소부티레이트(IBOIB)의 상당히 더 낮은 형성으로 초래하였다. 데이터는 이하의 표에 제공된다.

염기 (몰당량)	온도(℃)	클로로메틸 아이소부티레이트 당량	시간(h)	전환	IBOIB mol%
NaHCO ₃ (4)	55	4	15	90-95%	80-100
NaH ₂ PO ₄ (1.5)	65	3	16	97.3%	15
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	60	2.5	16	97-98%	3-6
Na ₂ B ₄ O ₇ (1)	60	2.5	16	97%	10
Na ₂ B ₄ O ₇ (0.5)	60	2.5	16	96%	14
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	70	2.5	8	98%	4.7
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	80	2.5	6	98.5%	13

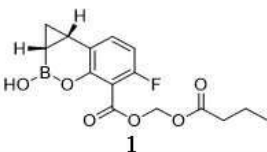
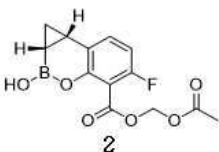
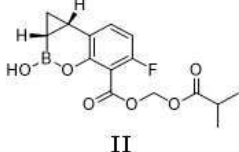
[0170]

[0171] 실시예 4

[0172] 혈청 활성화: 화합물 1, 2 또는 II를 물에 가용화시키고, 래트, 개, 원숭이 및 인간 혈청에 50 μg/ml의 농도로 첨가하였다. 샘플을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시킨 다음에, LC/MS/MS 검정을 사용하여 "활성" 약물 함량에 대해서 검정하였다. 마이크로솜 활성화: 화합물 1, 2, 또는 II를 물에 가용화시키고, 래트, 개, 원숭이 및 인간 간 마이크로솜에 1 μM의 농도로 첨가하였다. 샘플을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고 나서 LC/MS/MS 검정을 사용하여 "활성" 약물 내용물에 대해서 검정하였다.

표 1

전구약물 활성화 데이터

	 1	 2	 II
반감기 인간 혈청	>> 1시간	>> 1시간	>> 1시간
반감기 랫 혈청	>> 1시간	>> 1시간	>> 1시간
반감기 개 혈청	>> 1시간	>> 1시간	>> 1시간
반감기 원숭이 혈청	>> 1시간	>> 1시간	>> 1시간
반감기 인간 마이크로솜	28 ± 2분	8 ± 1분	9 ± 5분
반감기 랫 마이크로솜	3 ± 1분	3 ± 2분	5 ± 3분
반감기 개 마이크로솜	11 ± 1분	15 ± 1분	23 ± 2분
반감기 원숭이 마이크로솜	2 ± 1분	3 ± 2분	2 ± 1분

[0173]

[0174]

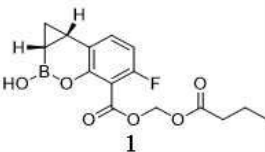
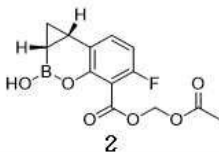
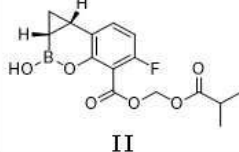
실시에 5

[0175]

동물(랫, 개 또는 원숭이)에게 경구 위관 영양법에 의해 수중에 제형화된 화합물s 1, 2 또는 II을 투여하였다. 혈액 샘플을 EDTA 함유 튜브에서 다양한 시점에서 수집하였다. 원심분리 후, 혈장 샘플을 화합물 1, 2 또는 II에 대해서뿐만 아니라 "활성" 약물 함량에 대해서 LC/MS/MS에 의해 분석하였다. 생체이용률은, "활성" 약물의 정맥내 투여 후의 청소율과 화합물 1, 2 또는 II의 경구 투여 후의 "활성" 약물의 청소율을 비교함으로써 결정하였다.

표 2

약동학 데이터

			
경구적 생체이용률, 래트(30 mg/kg)	100%	100%	100%
경구적 생체이용률, 래트(100 mg/kg)	100%	46%	100%
경구적 생체이용률, 개 (10 mg/kg)	54%	49%	64%
경구적 생체이용률, 원숭이 (20 mg/kg)	100%	100%	100%
인간 마이크로솜 활성화 t _{1/2}	28 ± 2 분	8 ± 1 분	9 ± 5 분
결정도	있음	없음	있음
투과성/수송	높음	높음	높음

[0176]

[0177]

100 mg/kg에서의 화합물 2의 경구적 생체이용률은 46%였던 반면에, 화합물 1 및 화합물 II의 경구적 생체이용률은 둘 다 100%였다. 또한 화합물 2는 결정질이 아니므로, 이의 안정성에 영향을 미칠 수도 있다. 화합물 1은 화합물 2 또는 화합물 II보다 유의하게 느린 인간 마이크로솜 활성화를 갖는다. 화합물 II는 마이크로솜 활성화된 전구약물의 최상의 전체적인 프로파일을 갖는다.

[0178]

실시예 6

[0179]

화합물 (II')의 결정 형태 A의 제조

[0180]

실온에서 화합물 (II')을 아이소프로필 아세테이트와 아이소프로판올의 혼합물(부피비 1:0.2, 또는 화합물(II') 그램당 2ml의 아이소프로필 아세테이트 및 화합물 (II') g당 0.4ml의 아이소프로판올)에 용해시킨다. 완전한 용해 후, n-헥탄(화합물 (II') g당 10ml)을 1시간 이내의 기간에 걸쳐서 신속하게 첨가한다. n-헥탄의 첨가가 완료된 후, 얻어진 슬러리를 추가로 8 내지 12시간 동안 교반한다. 이 슬러리를 여과시키고, 여과 케이크를 n-헥탄과 아이소프로필 아세테이트의 혼합물(부피비 9:1, 화합물 (II') g당 2ml)로 세척하고 건조시킨다.

[0181]

실시예 7

[0182]

화합물 (II')의 결정 형태 A의 대안적인 제조

[0183]

화합물 II'을 아이소프로필 아세테이트(5ml)에 장입하고, 이 용액을 50℃에서 가열하였다. 헥탄(10ml)을 첨가하고 나서 종자(약 10mg)를 첨가하고, 이 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 30분에 걸쳐서 이 혼합물은 투명한 용액에서부터 종자를 교반하면서 걸죽한 슬러리로 약간 불균일하게 혼탁화되었다. 더 양호한 교반을 위하여 헥탄(10ml)을 첨가하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반 후, 더 양호한 교반을 위하여 헥탄(10ml)을 첨가하고, 슬러리를 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 더 양호한 교반을 위하여 헥탄(10ml)을 첨가하였다. 실온에서 주말에 걸쳐서 교반 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 6/1 헥탄/아이소프로필 아세테이트(2×10ml)로 헹구고, 공기 건조시킨 다음 고진공 하에 건조시켜 백색 분말 4.24g(66.6% 수율)을 제공하였다.

[0184]

실시예 8

[0185]

화합물 (II')의 결정 형태 A의 대안적인 제조

[0186]

화합물 II'을 헥산류에 장입하고 60 내지 65℃까지 가열하였다. 헥산류:에틸 아세테이트의 비가 85/15 (v/v)가

되도록 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃까지 냉각시키고, 50℃에서 1일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 서서히 냉각시키고, 실온에서 3일 동안 정지시켜 화합물 II'의 결정질 형태 A를 제공하였다.

[0187] 실시예 9

[0188] 화합물 (II')의 결정 형태 B의 제조

[0189] 실온에서, 화합물 (II')을 아이소프로필 아세테이트와 아이소프로판올의 혼합물(부피비 1:0.2, 또는 화합물 (II') 그램당 2ml의 아이소프로필 아세테이트 및 화합물 (II') g당 0.4ml의 아이소프로판올)에 용해시킨다. 완전한 용해 후, n-헵탄(화합물 (II') g당 10ml)을 적어도 8시간 내지 최대 12시간의 기간에 걸쳐서 서서히 첨가한다. n-헵탄의 첨가가 완료된 후, 얻어진 슬러리를 추가로 8 내지 12시간 동안 교반한다. 슬러리를 여과시키고, 여과 케이크를 n-헵탄과 아이소프로필 아세테이트의 혼합물(부피비 9:1, 화합물 (II') g당 2ml)로 세척하고, 건조시킨다.

[0190] 실시예 10

[0191] 화합물 (II')의 결정 형태 B의 대안적인 제조

[0192] 실온에서 화합물 (II')을 아이소프로필 아세테이트와 아이소프로판올의 혼합물(부피비 1:0.2, 또는 화합물(II') 그램당 2ml의 아이소프로필 아세테이트 및 화합물 (II') g당 0.4ml의 아이소프로판올)에 용해시킨다. 완전한 용해 후, n-헵탄(화합물 (II') g당 4ml)을 첨가한다. 이 용액은 여전히 투명한 체이다. 화합물 (II') 형태 B의 종자 결정(화합물 (II') g당 10mg)을 첨가한다. 그 후 n-헵탄(화합물 (II') g당 5ml)을 적어도 7시간의 기간에 걸쳐서 서서히 첨가한다. n-헵탄의 첨가가 완료된 후, 얻어진 슬러리를 추가로 8 내지 12시간 동안 교반한다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 n-헵탄과 아이소프로필 아세테이트의 혼합물(부피비 9:1, 화합물 (II') g당 2ml)로 세척하고 건조시킨다.

[0193] 실시예 11

[0194] 화합물 (II')의 결정 형태 B의 대안적인 제조

[0195] 화합물 II' (5g 규모)을 아이소프로필 아세테이트(2.5ml) 및 아이소프로판올(2.5ml)에 장입하였다. 헵탄(15ml)을 첨가하고 나서 종자(약 10mg)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30분에 걸쳐서, 이 혼합물은 투명한 용액에서부터 종자를 교반하면서 걸죽한 슬러리로 약간 불균일하게 혼탁화되었다. 더 양호한 교반을 위하여 헵탄(3×5ml)을 1시간에 걸쳐서 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 10/1/1 헵탄/아이소프로필 아세테이트/아이소프로판올(2×10ml)로 행구고, 공기 건조시킨 다음 고진공 하에 건조시켜 백색 분말 4.24g을(56.6% 수율)을 제공하였다.

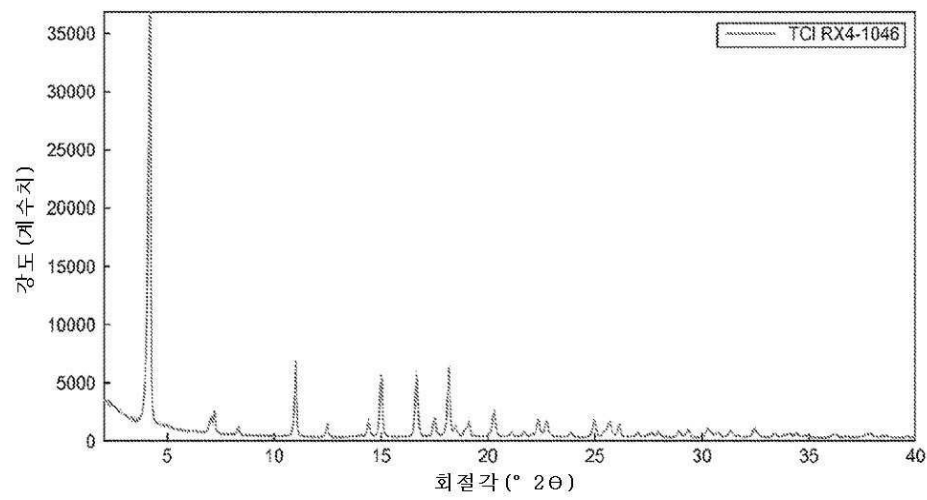
[0196] 실시예 12

[0197] 화합물 (II')의 결정 형태 B의 대안적인 제조

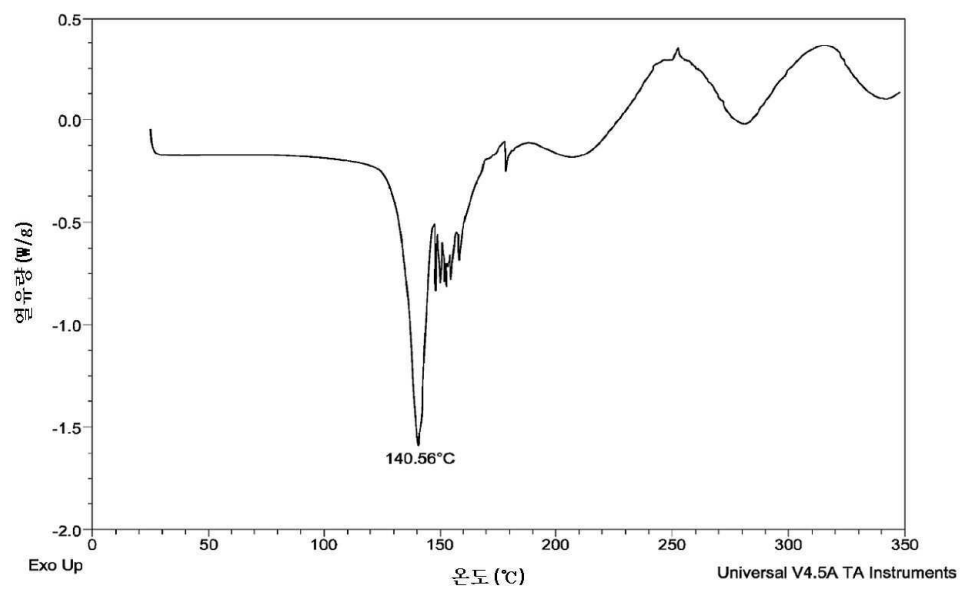
[0198] 화합물 II' (200mg 규모)를 아이소프로판올(0.3ml)에 장입하고, 50℃까지 가열하여 거의 투명한 용액을 형성하였다. 50℃에서 추가로 5 내지 10분 가열한 후, 고체가 석출되기 시작했다. 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시키고, 슬러리를 실온에서 하루 동안 정지시켰다. 고체를 수집하여 헥산류에 현탁시키고, 진공 여과를 통해 단리시켜 화합물 II'의 결정형 B를 제공하였다.

도면

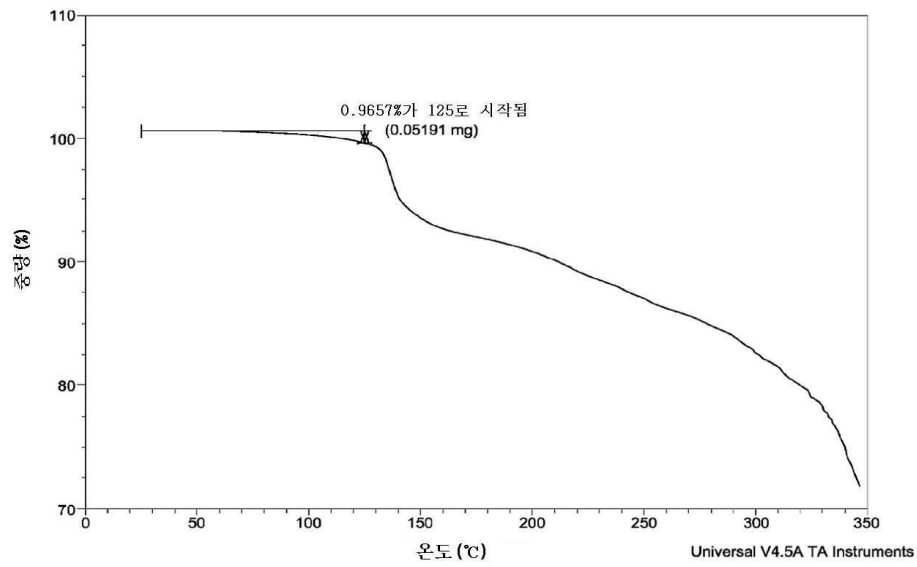
도면1



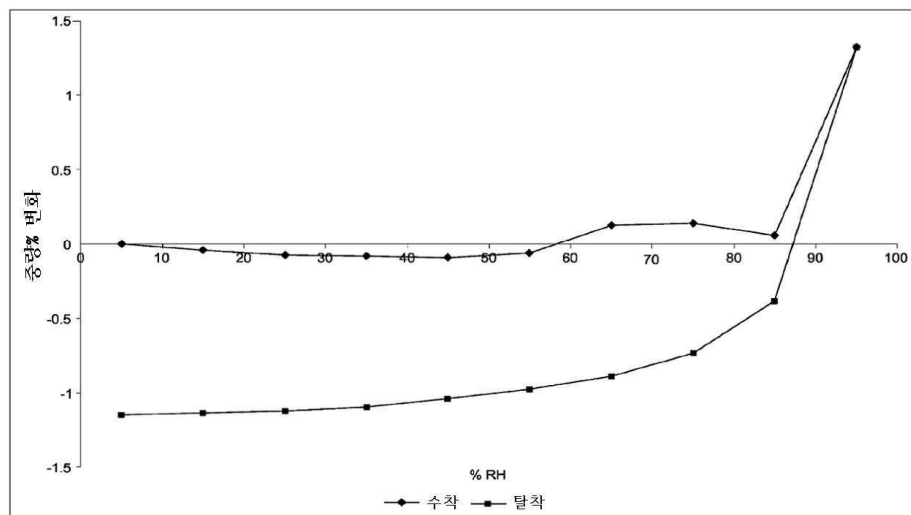
도면2



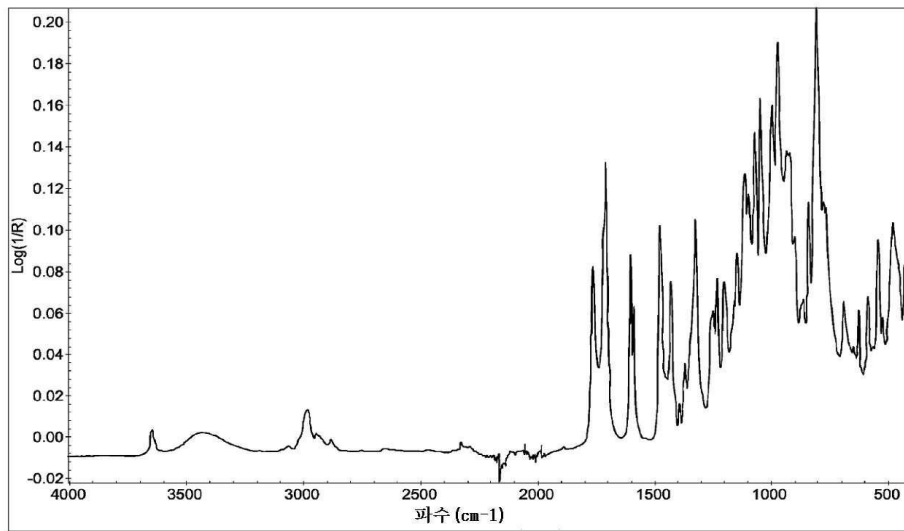
도면3



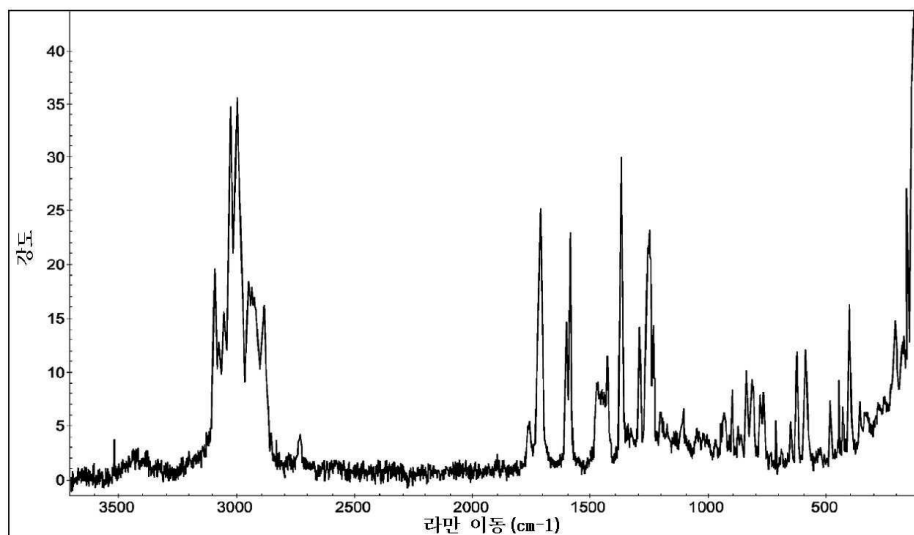
도면4



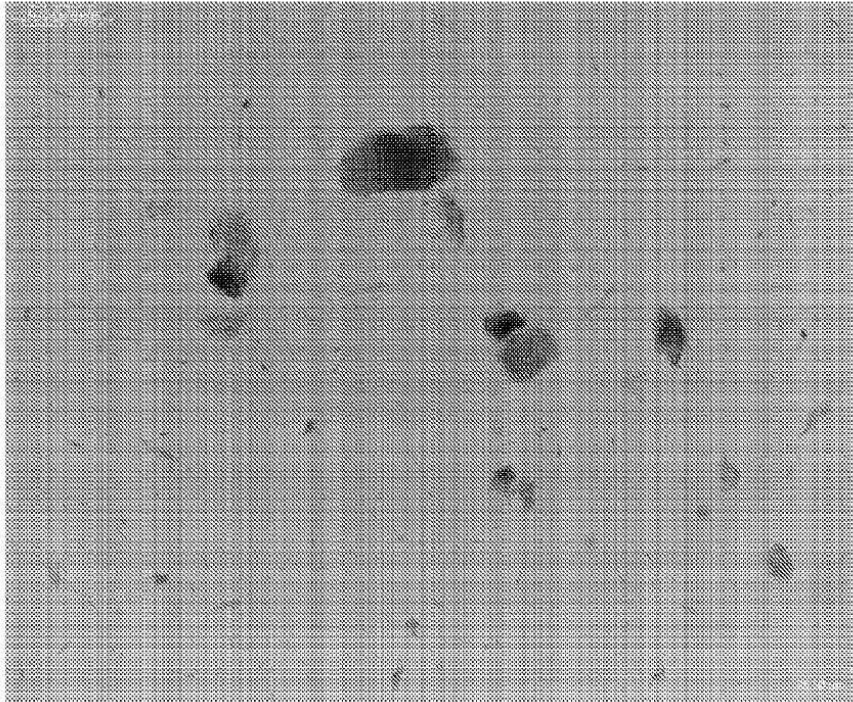
도면5



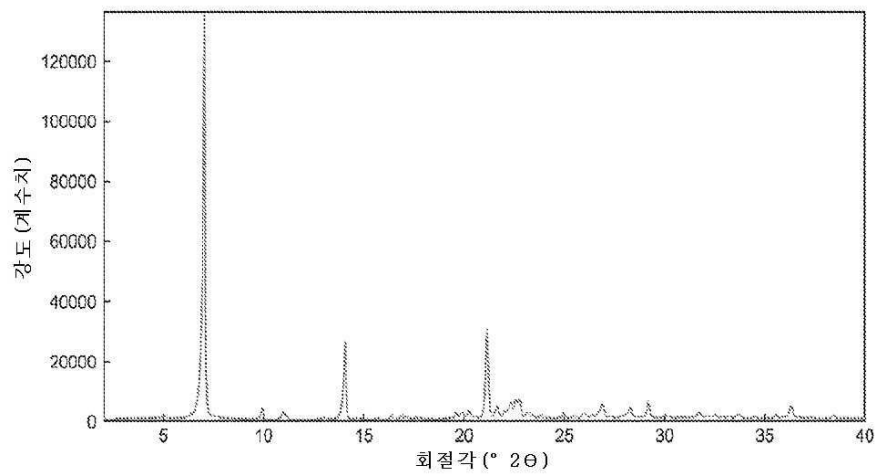
도면6



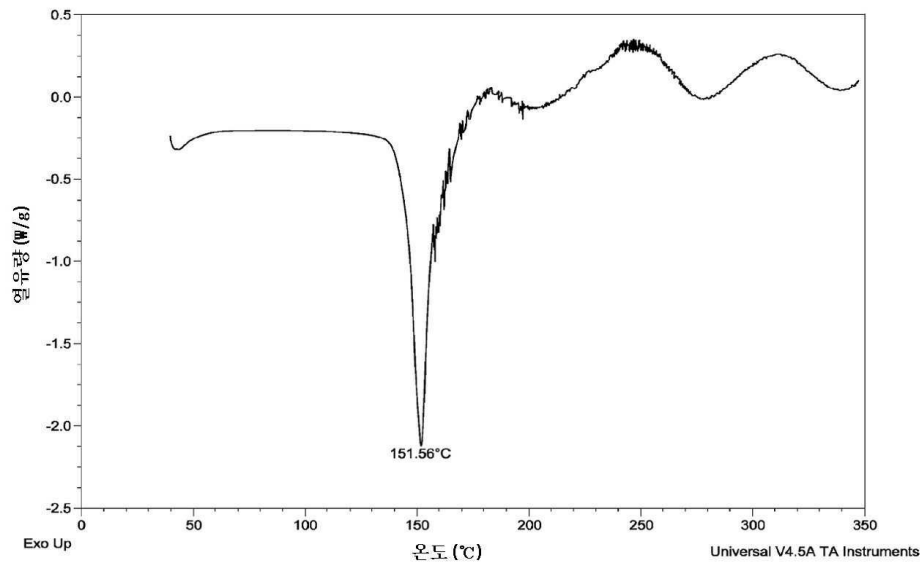
도면7



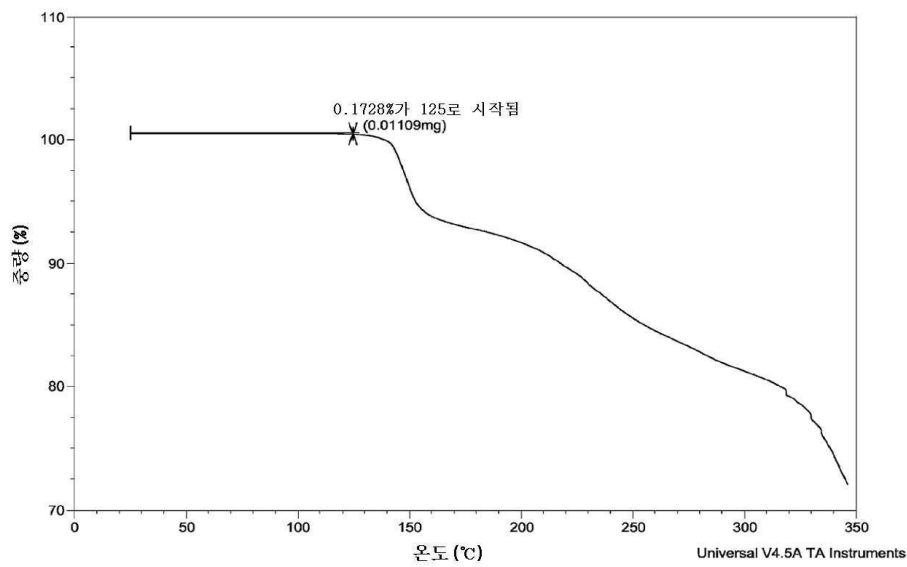
도면8



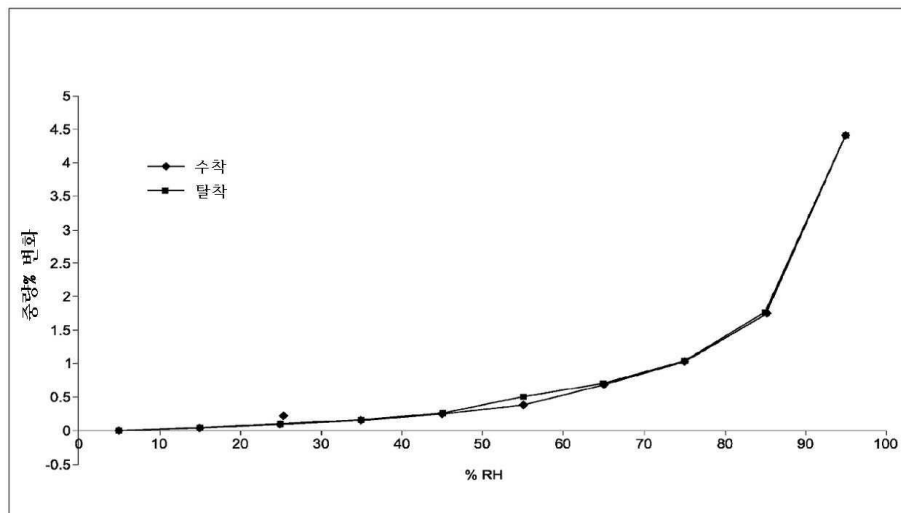
도면9



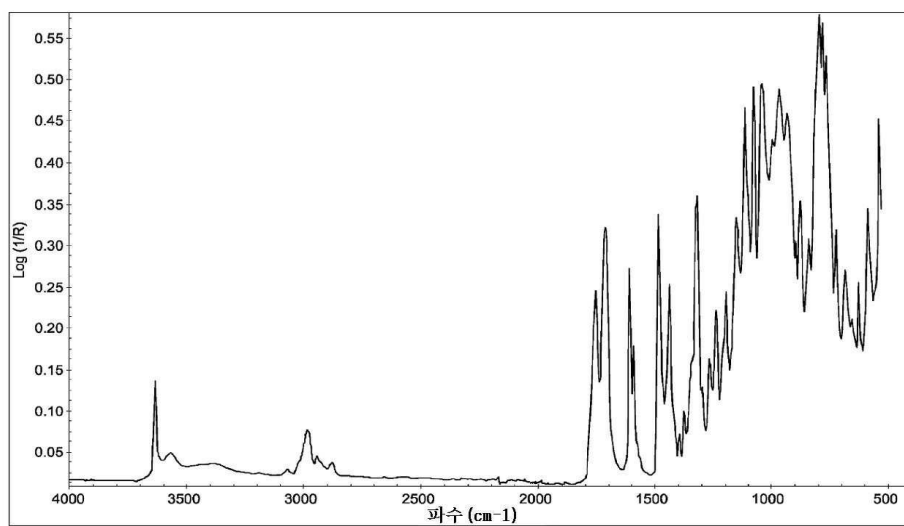
도면10



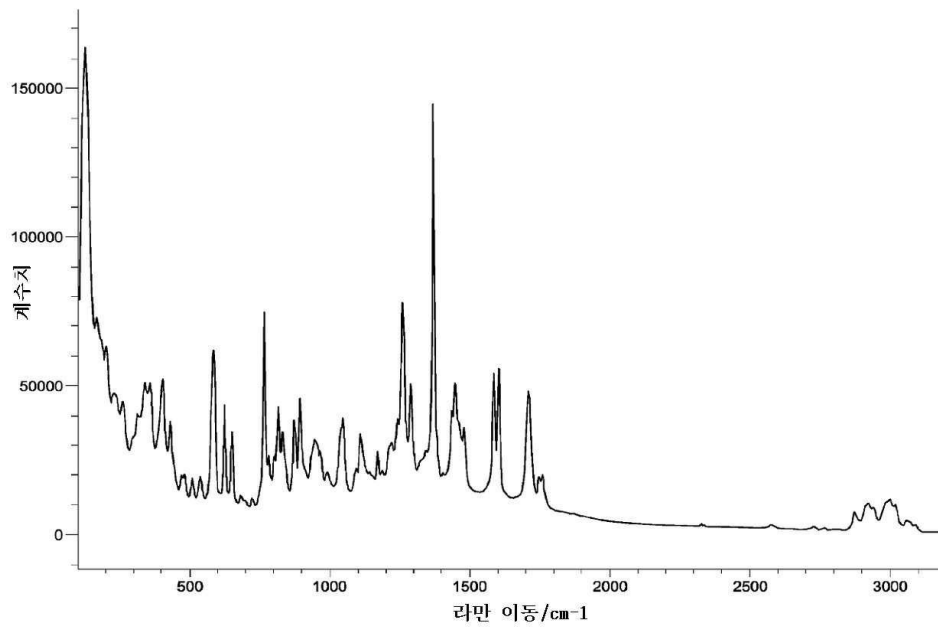
도면11



도면12



도면13



도면14

