

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2019-0136055
(43) 공개일자 2019년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 261/04 (2006.01) *A61K 31/42* (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 261/04 (2013.01)
A61K 31/42 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7032461

(22) 출원일자(국제) 2018년04월05일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년11월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/026328

(87) 국제공개번호 WO 2018/187623
국제공개일자 2018년10월11일

(30) 우선권주장
62/482,175 2017년04월05일 미국(US)

(71) 출원인
빅링거 잉겔하임 애니멀 헬스 유에스에이 인코포레이티드
미국 30096 조지아주 델루스 세털라이트 불러바드 3239

(72) 발명자
호르테르 데 프리스 톨로프 요하네스
프랑스 69290 생 제니 레 올리에르 아브뉴 마르셀 메리의 50

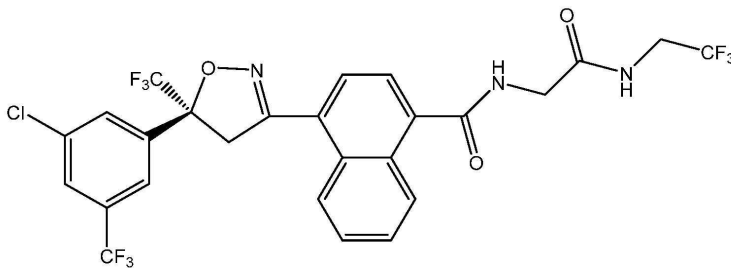
마이용 브뤼노
프랑스 05300 르 포에 슈맹 드 피에르 그로스 9
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태**(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태 및 그 결정질 형태의 제조 방법을 제공한다. 또한, 결정질 형태를 포함하는 조성물 및 동물에서 기생충 감염의 치료 또는 예방을 위한 결정질 형태도 제공한다.



(Ia)

(52) CPC특허분류

A61P 33/10 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

라퐁 실벤

프랑스 04160 샤토-아르누 뒤 데 로마랭 9 리외 디
레 살레뜨

게 드 생 미셸 미리암

프랑스 04310 페이뒤 슈맹 뒤 프라 드 랭뜨라 1

코즐로비치 스테판

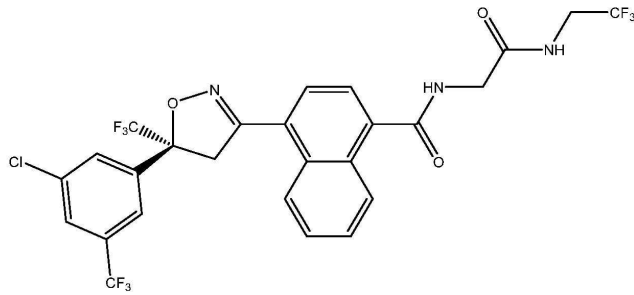
프랑스 04200 시스테롱 뒤 뒤 보스께 22

명세서

청구범위

청구항 1

형태 I 로서 지정된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물로서,



이때, 상기 결정은 Cu-K α 방사선을 사용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이 10.03° , 10.48° , 13.16° , 15.42° , 15.80° , 16.07° , 17.65° , 20.16° , 22.15° , 23.68° , 26.52° , 및 28.13° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3, 4, 5, 6, 7 개 또는 그 이상 개수의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, Cu-K α 방사선을 사용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이 10.03° , 10.48° , 13.16° , 20.16° , 및 22.15° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 도 1 과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 5°C/min 의 가열 속도로 측정된, 약 143°C 에서의 개시 및 약 146°C 의 온도에서의 피크를 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 용해열이 약 61.7 J/g 인 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 도 2 와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 97% 이상의 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 9

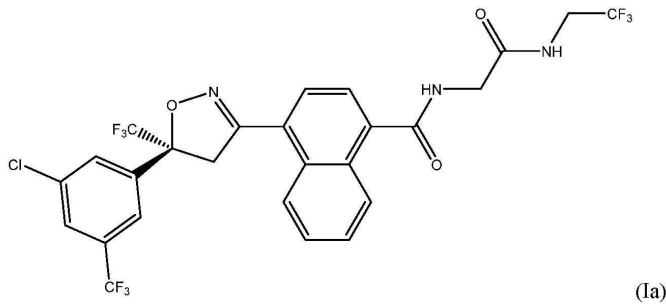
제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 98% 이상의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 순수한 결정 형태인, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 11

형태 II 로서 지정된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물로서,



이때, 상기 결정은 Cu-K α 방사선을 사용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이 5.99° , 12.99° , 15.80° , 18.71° , 19.33° , 20.24° , 21.65° , 22.17° , 26.11° 및 29.00° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3, 4, 5, 6, 7 개 또는 그 이상의 개수의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 결정이 Cu-K α 방사선을 사용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이 5.99° , 12.99° , 15.80° , 22.17° , 26.11° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 도 3 과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 5°C/min 의 가열 속도로 측정된, 약 146°C 에서의 개시 및 약 149°C 의 온도에서의 피크를 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 15

제 11 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 용해열이 약 65.7 J/g 인 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 16

제 11 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 도 4 와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 17

제 11 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합

물.

청구항 18

제 11 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 97% 이상의 정도의 화학적 순도를 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 9 항 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ia) 의 화합물이, 결정질 형태 I 의, 결정질 형태 II 및/또는 화학식 (Ia) 의 화합물의 무정형 형태와의 혼합물인, 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 화합물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 I 및/또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 II, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 I 및/또는 형태 II 및/또는 화학식 (Ia) 의 화합물의 무정형 형태의 혼합물을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량을 기준으로, 90 중량% 이상의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 I, 또는 90 중량% 이상의 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 II 를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 23

하기를 포함하는, 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항 또는 제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물의 제조 방법:

- (a) 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 선형, 분지형 또는 환형 지방족 용매 또는 알코올, 또는 그 혼합물인 용매 중 (S)-아폭솔라너의 톨루엔 용매화물의 혼합물을, 용해가 일어날 때까지 가열하는 것;
- (b) 핵생성을 유도하기 위해 용매 시스템의 온도를 감소시키는 것;
- (c) 핵생성이 개시되는 온도 미만의 온도에서 혼합물을 유지시키는 것; 및
- (d) 이렇게 침전된 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 단리시키는 것.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 알코올이 저급 알킬 알코올인, 제조 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 저급 알킬 알코올이 에탄올인, 제조 방법.

청구항 26

제 23 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 지방족 용매가 선형, 분지형 또는 환형 알칸 용매인, 제조 방법.

청구항 27

제 23 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 에탄올 및 시클로헥산을 포함하는 혼합물인, 제조 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 3:97 내지 약 10:90 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.

청구항 29

제 27 항 또는 제 28 항에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 8:92 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.

청구항 30

제 23 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한 (S)-아폭솔라너 형태 I 로 시딩하는 것을 포함하는, 제조 방법.

청구항 31

제 23 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 가열하는 것이 약 50 내지 약 80°C 로인, 제조 방법.

청구항 32

제 23 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 5°C 의 온도로인, 제조 방법.

청구항 33

제 23 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 따른 제조 방법에 의해 제조된 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태.

청구항 34

유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 I, 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 형태 II, 또는 제 20 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 동물에 투여하는 것을 포함하는 동물에서의 기생충 침입의 치료 또는 예방 방법.

발명의 설명

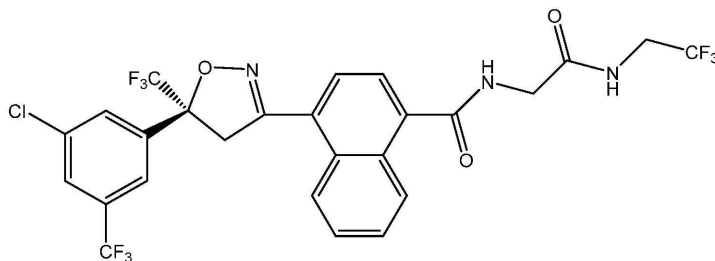
기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017 년 4 월 5 일 출원된 미국 가출원 제 62/482,175 호에 대하여 우선권을 주장하며, 이것은 본원에서 참고로 인용된다.

[0003] **본 발명의 분야**

[0004] 본 발명의 개시는 일반적으로 하기 화학식 (Ia) 의 화합물의 고체 형태에 관한 것이다:



[0005] (Ia)

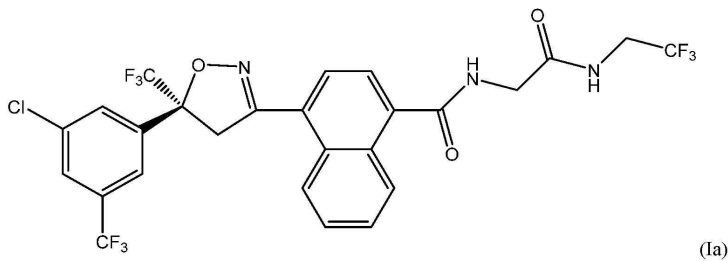
배경 기술

[0006] 다형체 (polymorph) 는 결정 형상, 밀도, 경도, 색, 화학적 안정성, 용융점, 흡습성, 현탁성 및 용해 속도와 같은 물리적 및 화학적 (즉, 물리화학적) 특성, 및 생물학적 이용능과 같은 생물학적 특성이 상이할 수 있다.

화학적 화합물의 고체 상태가 존재할 수 있는 결정 형태 또는 결정 형태들의 물리화학적 특성을 예측하는 것은 여전히 불가능하다.

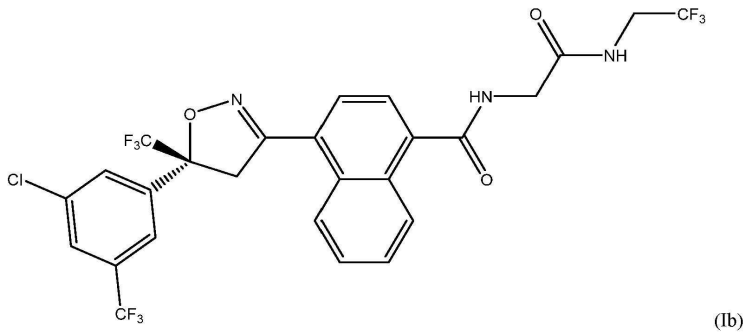
[0007] 또한, 약리학적 활성 화합물의 단일 거울상 이성질체 (enantiomer) 는 개선된 약동학적 및 생물학적 특성으로 인해 지난 수년간 증가된 관심을 충족시켜왔다. 따라서, 아폭솔라너 (afoxolaner) 의 단일 거울상 이성질체의 제조를 위해 대규모로 사용될 수 있는 방법에 대한 요구가 존재한다. 일반적으로, 키랄 분자를 수득하기 위한 비대칭 공정은 그 공정이 분해 방법을 포함하지 않는 한 순수한 단일 거울상 이성질체 형태보다는 거울상 이성질체적으로 풍부한 형태에서 광학 활성 분자를 제공한다. 따라서, 광학 활성 (S)-아폭솔라너의 거울상 이성질체적 순도의 향상을 위해 대규모로 사용될 수 있는 방법이 또한 요구된다.

[0008] 아폭솔라너는 두 가지의 거울상 이성질체 배치 (configuration), 즉 하기 화학식 (Ia) 의 화합물인 (S)-거울상 이성질체:



[0009]

[0010] 및 하기 화학식 (Ib) 의 화합물인 (R)-거울상 이성질체:



[0011]

[0012] 로서 존재할 수 있다.

[0013] 더욱이, 심지어 화합물의 고체 상태가 하나 초과인 결정 형태로 존재할 수 있는지에 대해 예측하는 것조차 가능하지 않다.

[0014] US 2017/0311601 A1 로서 공개된 미국 특허 출원 제 15/480,316 호의 우선권 문서인 US 특허 출원 제 62/319,207 호 (모두 본원에서 참조로서 혼입됨) 에는 화학식 (Ia) 의 화합물 및 이의 제조 방법뿐 아니라 무척추동물 해충 제어제로서의 이 화합물의 유용성이 개시되어 있다. 이 화합물의 새로운 고체 형태가 현재 발견되어졌다.

[0015] 본원에서 참조로서 혼입되어 있는 US 특허 US8410153 에는 동물 내에서 또는 동물 상에서 기생충 감염 또는 침입을 치료 또는 예방하는데 유효한 것으로서 아폭솔라너가 기재되어 있다.

[0016] **참조 인용**

[0017] 임의의 상기 출원, 및 여기에 또는 이들의 보호 동안에 인용된 모든 문헌 ("출원에 인용된 문헌"), 및 상기 출원에 인용된 문헌에 인용된 또는 참조된 모든 문헌, 및 여기에 인용된 또는 참조된 모든 문헌 ("여기에 인용된 문헌"), 및 상기 여기에 인용된 문헌에 인용된 또는 참조된 모든 문헌은, 여기에 또는, 여기에 참고로 인용되는 임의의 문헌에 언급된 임의의 제품에 대한 임의의 제조사의 지침, 설명, 제품 사양 및 제품 시트와 함께, 본원에서 참고로 인용되며, 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 본 출원에서의 임의의 문헌의 인용 및 식별은, 이러한 문헌이 본 발명에 대한 선행 기술로서 이용 가능하다는 것을 인정하는 것은 아니다.

발명의 내용

[0018] 본 발명의 개요

[0019] 본 발명은 화학식 (Ia) 의 화합물의 고체 형태에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 형태 I 및 형태 II 로 지정된 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태 (crystalline form) 및 이들 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

[0020] 본 발명은 또한 화학식 (Ia) 의 화합물의 고체 형태를 함유하는 조성물, 및 무척추동물 해충 또는 이것의 환경을 생물학적 유효량의 화학식 (Ia) 의 화합물의 고체 형태 또는 화학식 (Ia) 의 화합물의 고체 형태를 함유하는 조성물로 접촉하는 것을 포함하는 무척추동물 해충의 제어 방법에 관한 것이다.

[0021] 본 발명은 이의 특정 특징에 있어서 첨부된 실시예를 참조하여 고려된 하기의 상세한 설명으로부터 보다 명백해질 것이다. 이하의 설명에서는 항기생충성 응용에 관련되는 본 발명에 의해 제공되는 문제점 및 해결책을 계속 논의할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1 은 2θ 반사 위치에 대해 그래프화된 절대 강도 카운트를 나타내는 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태 I 의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

도 2 는 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태 I 의 시차 주사 열량계 써모그램 (thermogram) 을 나타낸다.

도 3 은 2θ 반사 위치에 대해 그래프화된 절대 강도 카운트를 나타내는 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태 II 의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

도 4 는 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태 II 의 시차 주사 열량계 써모그램을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명의 상세한 설명

[0024] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 대략적으로, 어느 정도, 대충, 어느 썸을 의미한다. 용어 "약" 이 수치 범위와 관련하여 사용되는 경우, 이것은 제시된 수치 값의 상하 경계를 확장시킴으로써 그 범위를 수정한다. 일반적으로, 용어 "약"은 10% 의 변동량으로써, 지시된 값 위와 아래의 수치를 수정하기 위해 사용된다. 따라서, 약 50% 란 45%-55% 의 범위를 의미한다. 양 끝 수에 의해 본원에서 인용된 수치 범위는 그 범위 내에 포함되는 모든 숫자 및 분수를 포함한다 (예, 1 내지 5 에는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.90, 4, 및 5 이 포함됨). 또한, 그의 모든 수 및 분수는 용어 "약" 에 의해 수정되는 것으로 추정되는 것이 이해되어야 한다.

[0025] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "투여하다"는 건전한 수의학적 실무에서 본 발명에 사용된 화합물 또는 조성물을 기생충 침입의 예방 또는 치료에 효과적이기 위한 방식으로 치료될 대상체에 전달하는 임의의 방법을 지칭한다. 예를 들어, 화합물 또는 조성물은 경구, 비경구, 경피 또는 국소 경로를 통해 투여된다. 국소 투여는 특히 피부 용액 (푸어-온 (pour-on) 또는 스폿-온 (spot-on)), 스프레이, 베쓰, 샴푸, 제트, 파우더, 그리스 (grease), 샴푸, 크림 등을 포함한다. 푸어-온 타입 스킨 용액은 동물의 외부에 활성제의 분포 또는 경피 전달을 위해 설계될 수 있다.

[0026] 용어 "무수물 (anhydrate)" 또는 "무수 다형체" 또는 "무수 결정질 형태"는 결정 격자에서 물이 결합되지 않은 결정질 형태를 지칭한다. 그러나, 결정은 결정 격자에서 결합되지 않은 미량의 물 또는 다른 용매를 함유할 수 있다.

[0027] 본원에서 아폭솔라네에 적용되는 바와 같은 용어 "무정형 (amorphous)"은 아폭솔라네 분자가 무질서한 배열로 존재하며, 구별가능한 결정 격자 또는 단위 셀을 형성하지 않는, 고체 상태를 지칭한다. X-선 분말 회절에 적용되는 경우, 무정형 아폭솔라네는 임의의 특징적인 결정질 피크를 생성하지 않는다.

[0028] 용어 "화학적 순도"는 원하는 생성물의 전반적인 수준을 나타낸다. 화합물이 거울상 이성질체 형태로 존재하는 경우, 본원에서 사용되는 바와 같은 "화학적 순도"는 원하는 생성물의 전반적인 수준의 계산에서 거울상 이성질체 형태 모두를 포함할 것이다. 화합물이 용매화물 형태로 존재하는 경우, 본원에서 사용되는 바와 같은 "화학적 순도"는 원하는 생성물의 전반적인 수준의 계산에서 용매화물을 포함할 것이다. 불순물은, 예

를 들어, 불필요한 공정 시약, 공정 중간체, 분해 생성물 또는 산화 생성물의 존재의 형태일 수 있다. 특정한 구현예에서, 화학적 순도는 높으며, 즉, 90% 초과와 화학적 순도이고, 특히 92.5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 초과이고, 100% 를 포함한다. 순도는 HPLC 분석을 포함하는, 다양한 기술로 측정될 수 있다.

- [0029] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "유효량"은 동물을 감염시키는 기생충의 수를 근절 또는 감소시키기에 충분한 양의 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정질 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 활성제의 유효량은 표적 기생충에 대해 70% 이상 효능을 달성한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 결정 형태의 유효량은 표적 해충에 대해 80% 이상, 또는 90% 이상의 효능을 달성한다. 바람직하게, 본 발명의 결정 형태의 유효량은 표적 기생충에 대해 95% 이상, 98% 이상 또는 100% 효능을 달성할 것이다.
- [0030] 용어 "거울상 이상절체" 및 "거울상 이성질체적"은, 이의 거울 상에 대해 중첩될 수 없으며, 따라서 광학적으로 활성인 분자를 지칭하며, 여기에서 거울상 이성질체는 편광면을 한 방향으로 회전시키고, 이의 거울 상 화합물은 편광면을 동일한 정도로 반대 방향으로 회전시킨다.
- [0031] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "거울상 이성질체적 과잉율" 또는 "e.e." 는, 생성물 혼합물에 존재하는 하나의 거울상 이성질체의 양과 다른 거울상 이성질체의 양 사이의 차이를 나타낸다. 하기에 제시되는 각 실시예에서의 거울상 이성질체적 과잉율 값은, 각각의 거울상 이성질체의 상대적인 양의 지표를 제공한다. 상기 값은, 2 개의 거울상 이성질체의 상대적인 백분율 사이의 차이로서 정의된다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 (S)-거울상 이성질체의 백분율이 97.5% 이고, (R)-거울상 이성질체의 백분율이 2.5% 인 경우, (S)-거울상 이성질체에 대한 거울상 이성질체적 과잉율은 95% 이다.
- [0032] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한" 또는 "거울상 이성질체적 순도"는 거울상 이성질체들의 혼합물에서 하나의 거울상 이성질체가 다른 거울상 이성질체보다 얼마나 더 많은지를 측정한 것이다. 예를 들어, 99% (S)-거울상 이성질체 및 1% (R)-거울상 이성질체의 혼합물은 99% 거울상 이성질체적 순도의 (S)-거울상 이성질체를 갖는다. 바람직하게, 95% 이상, 또는 98% 이상의 거울상 이성질체적 순도, 더욱 바람직하게 적어도 약 99% 의 거울상 이성질체적 순도인 것이 거울상 이성질체적으로 순수하다. 또 다른 구현예에서, 약 99.90% 내지 약 100% 거울상 이성질체적 순도인 것이 거울상 이성질체적 순수하다.
- [0033] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "단리된" 은, 본 개시의 아폭솔라너의 고체 상태 형태와 관련해서는, 이것이 형성되어진 용액으로부터 물리적으로 분리된 아폭솔라너의 고체 상태 형태에 해당한다.
- [0034] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매 부피"는 1 kg 의 고체 물질을 용해시키는 공정에서 사용되는 주위 온도에서 리터로 표시되는 용매의 부피를 지칭한다. 예를 들어, 1 kg 의 출발 물질로 시작하는 공정에서 사용된 5 부피의 용매는 5 리터의 용매일 것이다.
- [0035] 본원에서 사용된 바와 같이, "저급 알킬 알코올" 은 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부틸 알코올, sec-부틸 알코올, t-부틸 알코올, 펜탄올, 헥산올, 등과 같이, 하나의 히드록시기를 포함하는 분지형 또는 직쇄형 C₁-C₆ 알킬기를 지칭하고; 바람직한 저급 알킬 알코올에는 에탄올, 프로판올 및 이소프로판올이 포함되고; 가장 바람직하게는 에탄올이다.
- [0036] 본원에서 사용된 바와 같이, "지방족 용매"는 9 개 이하의 탄소 원자를 포함하는 선형, 분지형 또는 환형 지방족 용매를 지칭한다. 지방족 용매에는 알칸, 알켄 또는 알킨 용매가 포함된다. 지방족 용매의 비제한적인 예에는 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등이 포함된다.
- [0037] 용어 "비(非)용매화물 다형체" 또는 "비(非)용매화물 결정질 형태"는 결정 격자에서 용매가 결합되지 않은 결정질 형태, 예를 들어 무수 다형체를 지칭한다. 그러나, 결정은 결정 격자에서 결합되지 않은 미량의 용매를 함유할 수 있다.
- [0038] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "또는" 은 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 포괄적이거나 그리고 배타적이지 않은 것을 지칭한다. 예를 들어, 조건 A 또는 B 는 다음 중 어느 하나에 의해 충족된다: A 는 참 (또는 존재함) 이고 B 는 거짓 (또는 존재하지 않음), A 는 거짓 (또는 존재하지 않음) 이고 B 는 참 (또는 존재함), 및 A 와 B 모두 참 (또는 존재함).
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 기타 액체 또는 고체 비히클, 분산물 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 에멀전화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 원하는 특정 투약 형태에 적합하게 포함할 수 있다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA 1990)] 에는

약학적 조성물을 제형화하는데 사용된 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 공지 기술이 개시되어 있다. 임의의 통상적인 담체 매질이 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 나타내거나 또는 다른 방식으로 약학적 조성물의 임의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 화합물 (Ia) 와 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 그 사용은 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예에는 이에 제한되는 것은 아니나, 하기가 포함되고: 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화 트래거캔스; 맥아 (malt); 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실유; 홍화유, 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리세린, 글리세린 에스테르, 글리콜; 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 아가 (agar); 완충제, 예컨대 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드; 알긴산; 에틸 알코올, 및 포스페이트 버퍼 용액, 및 기타 무독성 적합 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트 및 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제, 이는 제형자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

- [0040] 용어 "다형체"는 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물이 결정화될 수 있는 (용매화된 또는 비용매화된 형태의) 상이한 결정 구조를 지칭한다.
- [0041] 용어 "라세미" 또는 "라세미체 (racemate)" 및 다른 유사 용어는 일반적으로 (S)-아폭솔라너 및 (R)-아폭솔라너의 등몰 비율을 지칭한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "시드 (seed)" 는, 결정질 아폭솔라너 (예, 다형체 형태 I) 의 하나 이상의 결정을 설명하기 위한 명사로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정질 (S)-아폭솔라너 다형체 형태 I 를 생성하는 것이 바람직한 경우, 결정화 공정을 증강시키기 위해서 사용되는 시드 결정은 (S)-아폭솔라너 다형체 형태 I 의 결정일 수 있다. 용어 "시드" 또는 "시딩" 은 또한 아폭솔라너의 상기 하나 이상의 결정 (예, 다형체 형태 I) 을 환경 (예를 들어, 비제한적으로, 용액, 혼합물, 현탁액 또는 분산액을 포함) 에 도입함으로써, 아폭솔라너의 동일 결정 (예, 다형체 형태 I) 의 형성을 보다 많이 초래하는 작용을 설명하기 위한 동사로서 사용될 수 있다.
- [0043] 용어 "용매화물", "용매화물 다형체" 또는 "용매화물 결정질 형태" 는 결정 격자에서 결합된 용매화물을 갖는 결정질 형태를 지칭한다.
- [0044] 달리 명시되지 않는 한, "실질적으로 순수한 결정 형태"라는 문구는 X-선 분말 회절 및/또는 고체 상태 적외선 흡수와 같은 전형적인 분석 방법으로 검출될 수 있는 양으로 다른 결정 형태가 없는 또는 무정형 형태의, 즉 10% 미만의 다른 결정 형태를 포함하는 물질로서 이해되어야 한다. 바람직하게는, 5% 미만, 더욱 바람직하게 2% 미만, 및 보다 더욱 바람직하게 1% 미만의 임의의 다른 결정 형태 또는 무정형 형태의 화합물이 존재한다.
- [0045] 그래프에 제시된 회절도, 스펙트럼 또는 데이터와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "실질적으로 유사한" 이란, 그 그래프에 제시된 대상 회절도, 스펙트럼 또는 데이터가 당업자에게 공지된 실험의 허용가능한 경계 내에서 변할 수 있는 그래프에 제시된 모든 회절도, 스펙트럼 또는 데이터를 포함하는 것을 의미한다. 이러한 실험 경계는 그래프에 제시된 대상 회절도, 스펙트럼 또는 데이터의 유형에 따라 달라질 수 있지만, 그럼에도 불구하고 당업자에게 공지될 것이다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료하는" 또는 "치료하다" 또는 "치료" 는 기생충 박멸 또는 치료 중인 동물에 만연하는 기생충의 수를 감소시키기 위해 기생충이 침입된 동물에 본 발명의 화합물 또는 조성물의 적용 또는 투여를 의도한 것이다. 본 발명의 조성물이 이러한 기생충 침입을 예방하는데 사용될 수 있다는 점이 주목된다.
- [0047] 본 발명의 개시에서 및 특히 청구범위 또는 단락에서, "포함하다 (comprise)", "포함되는", "포함하는" 등과 같은 용어는 미국 특허법에 언급된 의미를 가질 수 있고; 예를 들어, 이것들은 "포괄하다", "포괄되는", "포괄하는" 등을 의미할 수 있고; "본질적으로 이루어진", 및 "본질적으로 이루어지다" 와 같은 용어는 미국특허법에 언급되어 있는 그의 의미를 갖고, 예를 들어 이들은 명시적으로 언급되지 않은 요소를 허용하나, 종래 기술에서 발견되거나 본 발명의 기본 또는 신규 특징에 영향을 미치는 요소는 배제한다는 점이 추가로 주목된다.
- [0048] 본원에서 기술된 바와 같이, 화학식 (Ia) 의 화합물은 용매화물 형태를 포함해 하나 이상의 다형체로서 존재할 수 있는 결정질 형태일 수 있다. 일반적으로, 다형체 (대안적으로는 당업계에 다형체 형태, 다형체적 형태

또는 결정 형태로서 공지됨) 는 이들의 X-선 분말 회절 패턴, 분광, 물리화학적 및 약동학적 특성뿐 아니라 이들의 열역학적 안정성에 따라 상이하다. 또한, 다형체는 다형체에 대해 공지된 바와 같은 결정 형상, 화학적 안정성, 용해 속도 및 생체이용률과 같은 상이한 물리적 특성을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 다형체는 특정 투여 형태, 예컨대 현탁액, 연고, 정제 또는 캡슐에서의 용도, 또는 바람직한 약동학적 특성을 가진 약물 형태의 제조에서의 용도를 비제한적으로 포함해 주어진 적용에 가장 적합한 형태를 나타낼 수 있다.

[0049] (S)-아폭술라너의 고체 상태 형태의 의도된 용도에 따라, 프로세싱 고려사항은 특정 고체 상태 형태 또는 이러한 고체 상태 형태의 특정 조합의 선택을 선호할 수 있다. 조성물에서 형태 I 또는 형태 II 대신에 용매화된 결정질 형태를 사용하면, 그렇지 않다면 용매화된 결정질 형태의 탈용매화에 의해 진행될 수 있는 공정에 있어서 프로세싱 단계, 즉 탈용매화가 제거된다. 그러나, 제약 또는 수의학적 분야에서, 특정 용매는 독성 문제로 인해 임계값 레벨을 넘게는 허용되지 않으며, 인간 또는 동물에 투여되는 제품에 사용되기 위해서는 제거되어야만 한다. 그러므로, 특정 용매화물의 사용은 이들 분야에서 가능하지 않다. 더욱이, 용매가 결정 격자의 일부인 화합물의 결정질 형태로부터 용매를 제거하는 것은 어렵다. 화합물의 비(非)용매화된 결정질 고체 형태가 생성될 수 있는 경우, 탈용매화 단계는 제거될 수 있어, 화합물의 제조 공정이 개선된다. 예를 들어, 형태 I 또는 형태 II 가, 중간 용매화된 결정질 형태의 중개 (intervening) 제조 및 탈용매화 없이, 적절한 용매로부터 직접 결정화된다면, 상당한 비용 절감 및 더욱 효율적인 공정이 달성된다. 예를 들어, E. Shefter 및 T. Higuchi 의 중요한 제약의 몇몇 결정질 용매화 및 비용매화된 형태의 상대적 용해 속도를 측정할 것을 참고한다 (J. Pharm. Sci., 52 (8), (1963), 781-91). 하기에 나타난 화학식 (Ia) 의 화합물의 경우, 톨루엔 등과 같은 방향족 용매를 포함하는 통상의 공정 용매로부터 화합물을 결정화하는 것은 그 화합물의 단리를 용매화물로서 도모하며, 화학식 (Ia) 의 화합물의 비용매화된 형태의 단리는 매우 어렵다는 점이 발견되었다. 그러나, 용매화물은 용매의 수준을 현저히 감소시키지 않으면서 제약 또는 수의학적 적용에 직접 사용될 수 없으며, 이는 상업적으로 실현가능하지 않았다. 따라서, 화학식 (Ia) 의 화합물의 비용매화된 형태 I 및 형태 II 의 발견은, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하는데 효과적인 구충성 조성물의 개발에 있어서 유의미한 개선을 나타낸다.

[0050] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 수화물을 포함하는 용매화물은 당업자에게 이해되는 다양한 조건에 따라 그들의 성분의 정확한 몰비에서 약간의 가변성을 갖는다. 예를 들어, 용매화물 내의 성분의 몰 비는 용매화물 성분의 일반적인 상대적인 양에 관한 정보를 당업자에게 제공하고, 많은 경우 몰 비는 명시된 범위로부터 약 ± 20% 변할 수 있다. 예를 들어, 1:1 의 몰비는 1:0.8 뿐 아니라 1:1.2 비 및 그 사이의 개별적인 비들 모두를 포함하는 것으로 이해된다.

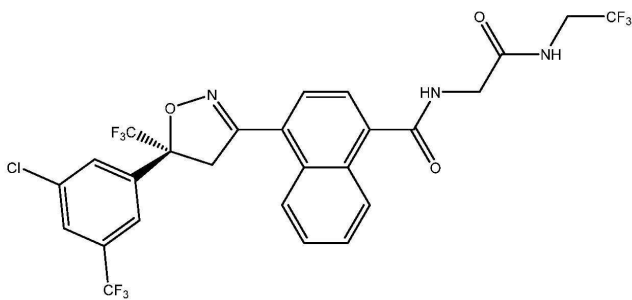
[0051] 본 발명은 실시예 3 에 기술된 X-선 분말 회절 (XRPD) 및/또는 시차 주사 열량계 (DSC) 를 특징으로 하는, 결합된 유기 용매가 실질적으로 없고, 결합된 물이 없는 결정질 (S)-아폭술라너 형태 I 를 제공한다.

[0052] 본 발명은 또한 실시예 3 에 기술된 X-선 분말 회절 (XRPD) 및/또는 시차 주사 열량계 (DSC) 를 특징으로 하는, 결합된 유기 용매가 실질적으로 없고, 결합된 물이 없는 결정질 (S)-아폭술라너 형태 II 를 제공한다.

[0053] 추가로, 본 발명은 지방족 용매 및 공용매를 포함하는 용매 혼합물로부터 화합물을 결정화하는 것을 포함하는, (S)-아폭술라너 형태 I 및/또는 (S)-아폭술라너 형태 II, 또는 그 혼합물의 제조 방법을 제공한다.

[0054] 본 발명의 개요에서 기술한 바와 같은 본 발명의 구현예에는 이하에 기술된 것들이 포함된다.

[0055] 구현예 (1): 형태 I 로서 지정된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물로서:



[0056] 이때, 상기 결정은 Cu-K α 방사선을 사용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이, 10.03° , 10.48° , 13.16° , 15.42° , 15.80° , 16.07° , 17.65° , 20.16° , 22.15° , 23.68° , 26.52° , 및 28.13° 2 θ ±0.2 로 이루어진

군으로부터 선택된 3, 4, 5, 6, 7 개 또는 그 이상 개수의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

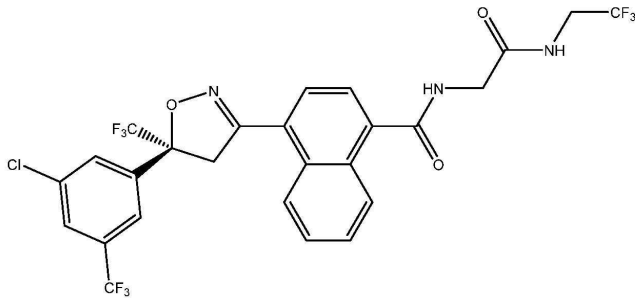
- [0058] 구현예 (2): 구현예 (1) 에 있어서, Cu-K α 방사선을 이용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이 10.03° , 10.48° , 13.16° , 20.16° , 및 22.15° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0059] 구현예 (3): 구현예 (1) 에 있어서, 도 1 과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0060] 구현예 (4): 구현예 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 5°C/min 의 가열 속도로 측정된, 약 143°C 에서의 개시 및 약 146°C 의 온도에서의 피크를 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0061] 구현예 (5): 구현예 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 있어서, 약 61.7 J/g 의 용해열을 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0062] 구현예 (6): 구현예 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 도 2 와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0063] 구현예 (7): 구현예 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태가 단리된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0064] 구현예 (8): 구현예 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태가 비용매화된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0065] 구현예 (9): 구현예 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0066] 구현예 (10): 구현예 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 95% 의 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0067] 구현예 (11): 구현예 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 98% 의 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0068] 구현예 (12): 구현예 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 99% 의 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0069] 구현예 (13): 구현예 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, 약 98.00% 내지 약 99.00% 의 범위 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0070] 구현예 (14): 구현예 (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.00% 내지 약 99.95% 의 범위 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0071] 구현예 (15): 구현예 (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.00% 내지 약 100% 의 범위 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0072] 구현예 (16): 구현예 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.90% 의 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0073] 구현예 (17): 구현예 (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 있어서, 약 98.0 내지 약 99.0% 범위의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0074] 구현예 (18): 구현예 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.0 내지 약 100% 의 범위의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0075] 구현예 (19): 구현예 (1) 내지 (18) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.00% 내지 약 99.95% 범위의 정도의 화학적 순도 및 약 99.0 내지 약 100% 범위의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0076] 구현예 (20): 구현예 (1) 내지 (19) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.90% 의 정도의 화학적 순도 및 약 99.90% 의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

- [0077] 구현예 (21): 구현예 (1) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 순수한 결정 형태인, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0078] 구현예 (22): 구현예 (1) 내지 (21) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물과 생물학적으로 등가인 (S)-아폭솔라너의 결정 형태.
- [0079] 구현예 (23): 구현예 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0080] 구현예 (24): 구현예 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는 조성물로서, 이때 상기 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물은, 화학식 (Ia) 의 하나 이상의 별개의 다형체 형태 또는 화학식 (Ia) 의 무정형 화합물과 혼합되어 있는, 약학적 조성물.
- [0081] 구현예 (25): 구현예 (24) 에 있어서, 상기 별개의 다형체 형태가 형태 II 인, 약학적 조성물.
- [0082] 구현예 (26): 구현예 (24) 에 있어서, 상기 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물이 화학식 (Ia) 의 무정형 화합물과 혼합되어 있는, 약학적 조성물.
- [0083] 구현예 (27): 구현예 (23) 내지 (26) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 50.0 중량% 이상의 구현예 1 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0084] 구현예 (28): 구현예 (23) 내지 (27) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 70 중량% 이상의 구현예 1 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0085] 구현예 (29): 구현예 (23) 내지 (28) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 80 중량% 이상의 구현예 1 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0086] 구현예 (30): 구현예 (23) 내지 (29) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 90 중량% 이상의 구현예 1 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0087] 구현예 (31): 구현예 (23) 내지 (28) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 95 중량% 이상의 구현예 1 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0088] 구현예 (32): 구현예 (23) 내지 (31) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 99.0 중량% 이상의 구현예 1 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0089] 구현예 (33): 하기를 포함하는, 구현예 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물의 제조 방법:
- [0090] (a) 용매 중 (S)-아폭솔라너의 톨루엔 용매화물의 혼합물을 용해가 일어날 때까지 가열하는 것; 이때 상기 용매는 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 설텐, 분지형 또는 환형 지방족 용매 (예, 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등), 또는 알코올, 또는 그의 조합임;
- [0091] (b) 임의로는, 공용매를 첨가하는 것;
- [0092] (c) 용매 시스템의 온도를 감소시켜 핵생성 (nucleation) 을 유도시키는 것;
- [0093] (d) 혼합물을 핵생성이 시작되는 온도 아래의 온도에서 유지시키는 것; 및
- [0094] (e) 그렇게 침전된 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 단리시키는 것.
- [0095] 구현예 (34): 구현예(33) 에 있어서, 공용매가 이소부틸 케톤 또는 아세톤인, 제조 방법.
- [0096] 구현예 (35): 구현예 (33) 에 있어서, 지방족 용매가 C₁-C₈ 선형, 분지형 또는 환형 알칸 용매인, 제조 방법.
- [0097] 구현예 36: 구현예 (33) 내지 (35) 중 어느 하나에 있어서, 알코올이 저급 알킬 알코올인, 제조 방법.
- [0098] 구현예 (37): 구현예 (33) 내지 (36) 중 어느 하나에 있어서, 알코올이 에탄올인, 제조 방법.
- [0099] 구현예 (38): 구현예 (33) 내지 (37) 중 어느 하나에 있어서, 용매가 에탄올 및 시클로헥산을 포함하는 혼합물인, 제조 방법.
- [0100] 구현예 (39): 구현예 (38) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 10:90 내지 약 99: 1 (v/v) 에탄올

대 시클로헥산인, 제조 방법.

- [0101] 구현예 40: 구현예 (38) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 1:99 내지 약 25: 75 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0102] 구현예 41: 구현예 (38) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 3:97 내지 약 10: 90 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0103] 구현예 (42): 구현예 (38) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 5:95 내지 약 10:90 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0104] 구현예 (43): 구현예 (38) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 8:92 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0105] 구현예 (44): 구현예 (33) 내지 (43) 중 어느 하나에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한 (S)-아폭솔라너 형태 I 로의 시딩을 포함하는, 제조 방법.
- [0106] 구현예 (45): 구현예 (33) 내지 (43) 중 어느 하나에 있어서, 가열이 약 50 내지 약 80℃ 로인, 제조 방법.
- [0107] 구현예 (46): 구현예 (33) 내지 (45) 중 어느 하나에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 10℃ 이하의 온도로인, 제조 방법.
- [0108] 구현예 (47): 구현예 (33) 내지 (46) 중 어느 하나에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 5℃ 이하의 온도로인, 제조 방법.
- [0109] 구현예 (48): 구현예 (33) 내지 (47) 중 어느 하나에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 3℃/h 의 속도로인, 제조 방법.
- [0110] 구현예 (49): 하기를 포함하는, 구현예 1 의 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 의 제조 방법:
- [0111] (a) 용해가 일어날 때까지 용매 중 거울상 이성질체적 순도 $\geq 97\%$ 를 갖는 (S)-아폭솔라너의 톨루엔 용매화물의 혼합물을 가열하는 것으로서, 이때 용매는 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 선행, 분지형 또는 환형 알칸 용매, 또는 알코올, 또는 그 조합임;
- [0112] (b) 임의로는, 공용매를 첨가하는 것;
- [0113] (c) 용매 시스템의 온도를 감소시켜 핵생성을 유도하는 것;
- [0114] (d) 핵생성이 시작되는 온도 아래의 온도에서 혼합물을 유지시키는 것; 및
- [0115] (e) 이렇게 침전된 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 를 단리시키는 것.
- [0116] 구현예 (50): 구현예 (33) 내지 (49) 중 어느 하나에 있어서, 단리된 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물이 (S)-아폭솔라너가 거울상 이성질체적으로 풍부한, 제조 방법.
- [0117] 구현예 (51): 구현예 (33) 내지 (50) 중 어느 하나에 따른 제조 방법에 의해 제조된 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태.
- [0118] 구현예 (52): 실시예 중 임의의 것에서 개시된 바와 같은 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태.
- [0119] 구현예 (53): 동물에 유효량의 구현예 (1) 내지 (22) 또는 구현예 (52) 중 어느 하나의 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 또는 구현예 23-32 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 동물에서 기생충 감염 또는 침입의 치료 또는 예방 방법.

[0120] 구현예 (54): 형태 II 로서 지정된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물로서:



- [0121] 이때, 상기 결정은 Cu-K α 방사선을 사용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이, 5.99° , 12.99° , 15.80° , 18.71° , 19.33° , 20.24° , 21.65° , 22.17° , 26.11° 및 29.00° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3, 4, 5, 6, 7 개 또는 그 이상 개수의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0122] 구현예 (55): 구현예 (54) 에 있어서, 상기 결정이 Cu-K α 방사선을 이용한 회절계 상에서 결정되는 바와 같이 5.99° , 12.99° , 15.80° , 22.17° , 26.11° 2 θ \pm 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0123] 구현예 (56): 구현예 (54) 또는 (55) 중 어느 하나에 있어서, 도 3 과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0124] 구현예 (57): 구현예 (54) 내지 (56) 중 어느 하나에 있어서, 5°C/min 의 가열 속도로 측정된, 약 146°C 에서의 개시 및 약 149°C 의 온도에서의 피크를 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0125] 구현예 (58): 구현예 (54) 내지 (57) 중 어느 하나에 있어서, 약 65.7 J/g 의 용해열을 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0126] 구현예 (59): 구현예 (54) 내지 (58) 중 어느 하나에 있어서, 도 4 와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 써모그램을 갖는 것을 특징으로 하는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0127] 구현예 (60): 구현예 (54) 내지 (59) 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태가 단리된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0128] 구현예 (61): 구현예 (54) 내지 (60) 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태가 비용매화된, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0129] 구현예 (62): 구현예 (54) 내지 (61) 중 어느 하나에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0130] 구현예 (63): 구현예 (54) 내지 (62) 중 어느 하나에 있어서, 약 95% 이상 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0131] 구현예 (64): 구현예 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 있어서, 약 98% 이상 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0132] 구현예 (65): 구현예 (54) 내지 (64) 중 어느 하나에 있어서, 약 99% 이상 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0133] 구현예 (66): 구현예 (54) 내지 (65) 중 어느 하나에 있어서, 약 98.00% 내지 약 99.00% 의 범위 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0134] 구현예 (67): 구현예 (54) 내지 (66) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.00% 내지 약 99.95% 의 범위 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0135] 구현예 (68): 구현예 (54) 내지 (67) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.00% 내지 약 100% 의 범위 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.

- [0137] 구현예 (69): 구현예 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.90% 의 정도의 화학적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0138] 구현예 (70): 구현예 (54) 내지 (69) 중 어느 하나에 있어서, 약 98.0 내지 약 99.0% 범위의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0139] 구현예 (71): 구현예 (54) 내지 (70) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.0 내지 약 100% 의 범위의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0140] 구현예 (72): 구현예 (54) 내지 (70) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.00% 내지 약 99.95% 범위의 정도의 화학적 순도 및 약 99.0 내지 약 100% 범위의 거울상 이성질체적 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0141] 구현예 (73): 구현예 (54) 내지 (72) 중 어느 하나에 있어서, 약 99.90% 의 정도의 화학적 순도 및 약 99.90% 의 광학 순도를 갖는, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0142] 구현예 (74): 구현예 (54) 내지 (73) 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 순수한 결정 형태인, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물.
- [0143] 구현예 (75): 구현예 (54) 내지 (74) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물과 생물학적으로 등가인 (S)-아폭솔라니의 결정 형태.
- [0144] 구현예 (76): 구현예 (54) 내지 (75) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0145] 구현예 (77): 구현예 (76) 에 있어서, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는 약학적 조성물로서, 이때 상기 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물이 화학식 (Ia) 의 하나 이상이 별개의 다형체 형태, 또는 화학식 (Ia) 의 무정형 화합물과 혼합되어 있는, 약학적 조성물.
- [0146] 구현예 (78): 구현예 (77) 에 있어서, 상기 별개의 다형체 형태가 형태 I 인, 약학적 조성물.
- [0147] 구현예 (79): 구현예 (77) 에 있어서, 상기 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물이 화학식 (Ia) 의 무정형 화합물과 혼합되어 있는, 약학적 조성물.
- [0148] 구현예 (80): 구현예 (76) 내지 (79) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 50.0 중량% 이상의 구현예 53 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0149] 구현예 (81): 구현예 (76) 내지 (80) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 70 중량% 이상의 구현예 53 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0150] 구현예 (82): 구현예 (76) 내지 (81) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 80 중량% 이상의 구현예 53 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0151] 구현예 (83): 구현예 (76) 내지 (80) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 90 중량% 이상의 구현예 53 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0152] 구현예 (84): 구현예 (76) 내지 (83) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 약 95 중량% 이상의 구현예 53 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0153] 구현예 (85): 구현예 (76) 내지 (84) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물 중 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량에 대해 99.0 중량% 이상의 구현예 53 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0154] 구현예 (86): 하기를 포함하는, 구현예 (54) 에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물의 제조 방법:
- [0155] (a) 용매 중 (S)-아폭솔라니의 톨루엔 용매화물의 혼합물을 용해가 일어날 때까지 가열하는 것으로서, 이때 용매는 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 선행, 분지형 또는 환형 지방족 용매 (예, 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등), 또는 알코올, 또는 그의 혼합물임;
- [0156] (b) 임의로는, 공용매를 첨가하는 것;
- [0157] (c) 용매 시스템의 온도를 감소시켜 핵생성을 유도시키는 것;
- [0158] (d) 혼합물을 핵생성이 시작되는 온도 아래의 온도에서 유지시키는 것; 및

- [0159] (e) 그렇게 침전된 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물을 단리시키는 것.
- [0160] 구현예 (87): 구현예 (86) 에 있어서, 공용매가 이소부틸 케톤 또는 아세톤인, 제조 방법.
- [0161] 구현예 (88): 구현예 (86) 내지 (87) 중 어느 하나에 있어서, 알코올이 에탄올인, 제조 방법.
- [0162] 구현예 (89): 구현예 (86) 내지 (88) 중 어느 하나에 있어서, 용매가 에탄올 및 시클로헥산을 포함하는 혼합물인, 제조 방법.
- [0163] 구현예 (90): 구현예 89 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 15:85 내지 약 99: 1 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0164] 구현예 91: 구현예 (89) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 1:99 내지 약 25: 75 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0165] 구현예 92: 구현예 (89) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 3:97 내지 약 10: 90 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0166] 구현예 (93): 구현예 (89) 에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 5:95 내지 약 10:90 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0167] 구현예 (94): 구현예 (89) 내지 (91) 중 어느 하나에 있어서, 에탄올 및 시클로헥산의 혼합물이 약 15:85 (v/v) 에탄올 대 시클로헥산인, 제조 방법.
- [0168] 구현예 (95): 구현예 (86) 내지 (94) 중 어느 하나에 있어서, 이성질체적으로 순수한 (S)-아폭솔라너 형태 II 로의 시당을 포함하는, 제조 방법.
- [0169] 구현예 (96): 구현예 (86) 내지 (95) 중 어느 하나에 있어서, 가열이 약 50 내지 약 80°C 로인, 제조 방법.
- [0170] 구현예 (97): 구현예 (86) 내지 (96) 중 어느 하나에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 10°C 이하의 온도로인, 제조 방법.
- [0171] 구현예 (98): 구현예 (86) 내지 (97) 중 어느 하나에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 5°C 이하의 온도로인, 제조 방법.
- [0172] 구현예 (99): 구현예 (86) 내지 (98) 중 어느 하나에 있어서, 온도를 감소시키는 것이 약 3°C/h 의 속도로인, 제조 방법.
- [0173] 구현예 (100): 하기를 포함하는, 구현예 (54) 에 따른 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 II 의 제조 방법:
- [0174] (a) 용해가 일어날 때까지 용매 중 거울상 이성질체적 순도 약 97% 내지 약 100% 를 갖는 (S)-아폭솔라너의 톨루엔 용매화물의 혼합물을 가열하는 것으로서, 이때 용매는 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 선행, 분지형 또는 환형 알칸, 또는 알코올, 또는 그의 혼합물임;
- [0175] (b) 임의로는, 공용매를 첨가하는 것;
- [0176] (c) 용매 시스템의 온도를 감소시켜 핵생성을 유도하는 것;
- [0177] (d) 핵생성이 시작되는 온도 아래의 온도에서 혼합물을 유지시키는 것; 및
- [0178] (e) 이렇게 침전된 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 II 를 단리시키는 것.
- [0179] 구현예 (101): 구현예 (86) 내지 (100) 중 어느 하나에 따른 제조 방법에 의해 제조된 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태.
- [0180] 구현예 (102): 동물에 유효량의 구현예 (54) 내지 (75) 중 어느 하나에 따른 화학식 (Ia) 의 결정질 형태 또는 구현예 76 내지 85 에 따른 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 동물에서 기생충 감염 또는 침입의 치료 또는 예방 방법.
- [0181] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 표 1 에 나타낸 2-세타 (2θ) \pm 0.2 (도) 로 표시된 특징적인 피크 중 하나 이상을 나타내는 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 를 제공한다.
- [0182] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 표 1 에 나타낸 위치 중 하나 이상에서 2-세타 (2θ) \pm 0.2 (도) 로 표시된 특징적인 피크 중 적어도 7 개를 나타내는 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 를 제공한다.

- [0183] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 도 2 에 나타나고 실시예에서 기술된 바와 같이 흡열을 나타내는 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 를 제공한다.
- [0184] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 및/또는 무정형 (S)-아폭솔라너와 조합된 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 를 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 활성제와 함께, 및 농업적으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, (S)-아폭솔라너의 고체 형태의 80% 이상이 결정질 형태 I 인 살충성 또는 구충성 조성물을 제공한다.
- [0185] 한 구현예에서, 본 발명은 하기 표 1 에 나타낸 2-세타 (2θ) \pm 0.2 (도) 로 표시된 특징적인 피크 중 하나 이상을 나타내는 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 를 제공한다.
- [0186] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 표 1 에 나타낸 위치 중 하나 이상에서 2-세타 (2θ) \pm 0.2 (도) 로 표시된 특징적인 피크 중 적어도 7 개를 나타내는 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 를 제공한다.
- [0187] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 도 4 에 나타나고 실시예에서 기술된 바와 같이 흡열을 나타내는 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 를 제공한다.
- [0188] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 및/또는 무정형 (S)-아폭솔라너와 조합된 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 를 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 활성제와 함께, 및 농업적으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, (S)-아폭솔라너의 고체 형태의 80% 이상이 결정질 형태 II 인 살충성 또는 구충성 조성물을 제공한다.
- [0189] 기타 구현예에서, 다형체는 불순물을 함유할 수 있다. 불순물의 비제한적인 예는 잔류 유기 및 무기 분자, 예컨대 용매, 물 또는 염이다. 한 구현예에서, 다형체는 10 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다.
- [0190] 또 다른 구현예에서, 다형체는 5 중량% 미만, 4 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 다형체는 1 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또한 또 다른 구현예에서, 다형체는 실질적으로 불순물이 없다.
- [0191] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 고체 형태의 90% 이상이 결정질 형태 I 형태인 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 를 제공한다.
- [0192] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 고체 형태의 80% 이상이 결정질 톨루엔 용매화물 형태인 결정질 (S)-아폭솔라너를 제공한다.
- [0193] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 고체 형태의 90% 이상이 결정질 형태 II 형태인 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 II 를 제공한다.
- [0194] 특정 구현예에서, 다형체 형태 I 은 실질적으로 순수한 결정 형태이다. 또 다른 구현예에서, 다형체 형태 I 는 10% 미만의 다른 결정 형태를 갖는다. 바람직하게, 5% 미만, 더욱 바람직하게는 2% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 1% 미만의 본 화합물의 임의의 다른 결정 형태 또는 무정형 형태가 존재한다.
- [0195] 마찬가지로, 특정 구현예에서, 다형체 형태 II 는 실질적으로 순수한 결정 형태이다. 또 다른 구현예에서, 다형체 형태 II 는 10% 미만의 다른 결정 형태를 갖는다. 바람직하게, 5% 미만, 더욱 바람직하게는 2% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 1% 미만의 본 화합물의 임의의 다른 결정 형태 또는 무정형 형태가 존재한다.
- [0196] 한 구현예에서, (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 및/또는 형태 II 는 당업계에 공지된 방법에 따라 저급 알코올 용매 및 지방족 용매의 조합으로부터 (S)-아폭솔라너를 결정화함으로써 제조될 수 있다. 또 다른 구현예에서, (S)-아폭솔라너의 형태 I 및/또는 형태 II 는 알킬 에스테르 용매 또는 알킬 에스테르 용매를 함유하는 용매 혼합물로부터 화합물을 결정화함으로써 제조될 수 있다. 알킬 에스테르 용매에는 이에 제한되는 것은 아니나 알킬 아세테이트 용매, 예컨대 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 등이 포함된다. 또한 또 다른 구현예에서, (S)-아폭솔라너의 형태 I 및/또는 형태 II 는 니트릴 용매 또는 니트릴 용매를 함유하는 용매 혼합물로부터 화합물을 결정화함으로써 제조될 수 있다. 니트릴 용매에는 이에 제한되는 것은 아니나, 아세토니트릴이 포함된다. 또 다른 구현예에서, (S)-아폭솔라너의 형태 I 및/또는 형태 II 는 지방족 용매 및 알킬에스테르 용매의 조합으로부터 화합물을 결정화함으로써 제조될 수 있다. 또한 또 다른 구현예에서, (S)-아폭솔라너의 형태 I 및/또는 형태 II 는 아세토니트릴을 포함하는 니트릴 용매로

부터 화합물을 결정화함으로써 제조될 수 있다.

- [0197] 또 다른 구현예에서, 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 및/또는 (S)-아폭솔라너 형태 II 는 물, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 톨루엔, 디클로로메탄, 헥산, 시클로헥산, 디이소프로필에테르 또는 클로로부탄, 또는 그 혼합물로부터 결정화될 수 있다.
- [0198] 지방족 용매는 직쇄, 분지형, 환형, 1차, 2차 또는 3차 탄화수소이며, 이에 제한되는 것은 아니나, 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 및/또는 형태 II 는 저급 알코올 용매 및 시클로알킬 용매의 용매 조합으로부터 (S)-아폭솔라너를 결정화함으로써 제조될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 및/또는 형태 II 는 알킬에스테르 용매 및 지방족 용매의 용매 조합으로부터 (S)-아폭솔라너를 결정화함으로써 제조될 수 있다. 또한 또 다른 구현예에서, 결정질 (S)-아폭솔라너 형태 I 및/또는 형태 II 는 니트릴 용매 및 지방족 용매의 용매 조합으로부터 (S)-아폭솔라너를 결정화함으로써 제조될 수 있다.
- [0199] 방법의 한 구현예에서, 저급 알코올 용매 대 지방족 용매의 비는 약 1:99 (v/v) 내지 약 25:75 (v/v) 저급 알코올 대 지방족 용매이다. 또 다른 구현예에서, 저급 알코올 용매 용매 대 지방족 용매의 비는 약 2:98 (v/v) 내지 약 20:80 (v/v) 이다. 또한 또 다른 구현예에서, 저급 알코올 용매 대 지방족 용매의 비는 약 4:96 내지 약 15:85 이다. 또 다른 구현예에서, 저급 알코올 용매 대 지방족 용매의 비는 약 5:95 내지 약 10:90 이다. 한 구현예에서, 저급 알코올 용매 대 지방족 용매의 비는 약 6:94 (v/v) 이다. 또 다른 구현예에서, 저급 알코올 용매 대 지방족 용매의 비는 약 7:93 (v/v) 이다. 또 다른 구현예에서, 저급 알코올 용매 대 지방족 용매의 비는 약 8:92 (v/v) 이다.
- [0200] 용매의 총 부피는 공정에서 가변적일 수 있다. 그러나, 너무 많은 용매를 사용하면 공정 수율에 영향을 미칠 수 있다. 반대로, 너무 적은 용매를 사용하면 대체 고체 형태 또는 불순물의 공결정화할 공산이 보다 있기 때문에 품질이 더 낮은 생성물이 야기될 수 있다. 한 구현예에서, 약 7 부피 내지 약 30 부피의 총 용매 또는 용매 혼합물이 이용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 약 10 부피 내지 약 25 부피의 총 용매 또는 용매 혼합물이 결정화에 이용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 약 12 부피 내지 약 20 부피의 용매 또는 용매 혼합물이 이용될 수 있다. 기타 구현예에서, 약 12 부피 내지 18 부피, 약 13 부피 내지 약 17 부피 또는 약 14 부피 내지 약 16 부피가 이용될 수 있다. 한 구현예에서, 약 15 부피의 총 용매 또는 용매 혼합물이 형태 I 또는 형태 II (S)-아폭솔라너를 결정화하는데 이용될 수 있다.
- [0201] (S)-아폭솔라너의 공급원은 무정형 (S)-아폭솔라너 또는 이 화합물의 다른 고체 형태일 수 있다. 대안적으로, 또 다른 용매 중 (S)-아폭솔라너의 용액이 이용될 수 있다. 한 구현예에서, 공정에서 이용된 (S)-아폭솔라너의 거울상 이성질체적 순도는 약 90% (예, 90:10, (S)-거울상 이성질체 대 (R)-거울상 이성질체의 비) 이상이다. 또 다른 구현예에서, (S)-아폭솔라너의 거울상 이성질체적 순도는 약 95% 이상이다. 바람직하게, 본 방법에서 이용된 (S)-아폭솔라너의 거울상 이성질체적 순도는 약 98% 이상이다. 한 구현예에서, (S)-아폭솔라너는 적합한 용매 중에서 혼합물이 주위 온도에서 또는 그 이하에서 현탁액이고 승온에서는 용액인 농도에서 용해되고, 그 다음 서서히 냉각되어 용매로부터 결정화가 유도된다. 또 다른 구현예에서, (S)-아폭솔라너를 이것이 합리적으로 용해가능한 용매에서 용해시킨 다음, 이 화합물이 그다지 가용성이지 않은 제 2 용매를 서서히 첨가하여 결정화를 유도한다.
- [0202] 임의로는, 시드가 결정화를 보조하기 위해 첨가될 수 있다. 시드는 그 거울상 이성질체로 결정화하도록 원하는 거울상 이성질체에서 풍부해야만 한다. 시드의 거울상 이성질체적 과잉율은 이것이 첨가된 아폭솔라너 용액의 것과 동일 또는 상이할 수 있으나, 바람직하게는 높은 거울상 이성질체적 과잉율, 예를 들어 적어도 90% ee, 또는 그 이상이다. 마찬가지로, 시드는 해당 라세미 화합물로 결정화를 이끌기 위해 원하는 라세미 화합물일 수 있다.
- [0203] 본 발명의 구현예에서, 시드 결정은 첨가되어 (S)-아폭솔라너의 결정화를 유도할 수 있다. 첨가된 (S)-아폭솔라너의 시드 결정의 양은, 용해되지 않은 시드 결정이 용액 중에 존재하도록, 사용될 용매 중에서 포화량을 초과할 정도의 양이다. 당업자는 시딩 온도가 사용된 용매에 좌우될 것이고, 용매 혼합물이 이용되는 경우에는 용매들의 비에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 한 구현예에서, 지방족 용매 및 저급 알코올 용매를 포함하는 용매 혼합물이 이용되는 경우, 시딩은 약 50°C 내지 약 60°C 의 온도 범위에서 행해질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 시딩은 약 52°C 내지 약 58°C 의 온도에서 수행될 수 있다. 또한 또 다른 구현예에서, 시딩은 약 53°C 내지 57°C 의 온도에서 행해질 수 있다. 또한 또 다른 구현예에서, 시딩은 55°C 에서 행해질 수 있다.

- [0204] 혼합물은 약 10℃ 내지 약 65℃, 바람직하게 약 10℃ 내지 약 60℃ 또는 약 10℃ 내지 약 30℃ 의 온도에서 정지 (stand) 되어진다. 한 구현예에서, 시딩 후 혼합물은 약 25℃ 내지 약 45℃ 의 온도에서 숙성 (age) 되고, 이후 약 50℃ 내지 약 60℃ 의 온도로 가열되고 추가로 냉각되기 전에 다시 숙성되어 결정화된 생성물을 단리시킨다. 상기 이러한 사이클은 반복될 수 있다. 가열/냉각 사이클이 형성된 결정의 크기를 증가시키는데 사용될 수 있다; 그러나, 이러한 방법은 절대적으로 필수적인 것은 아니다. 한 구현예에서, 혼합물은 원하는 온도에서 적어도 약 15 분 동안 숙성되게 한다. 기타 구현예에서, 혼합물은 적어도 약 30 분 또는 적어도 약 1 시간 숙성되게 한다. 기타 구현예에서, 혼합물은 원하는 온도에서 적어도 약 2 시간, 적어도 약 3 시간, 또는 그 이상 숙성되게 한다. 숙성 시간이 숙성 온도에서 평형 용해도를 달성하기에 충분하지 않은 경우 숙성 시간의 길이는 공정의 수율에 영향을 미칠 수 있다; 그러나, 혼합물이 안정적인 한, 숙성 단계의 길이는 중요하지 않고, 혼합물은 숙성 온도에서 더 긴 기간의 시간 동안 유지될 수 있다. 한 구현예에서, 혼합물은 약 2 시간 내지 약 27 시간 원하는 온도에서 숙성된다. 이어서 결정화된 혼합물은 약 20℃ 미만의 온도로 추가 냉각되고 여과 또는 원심분리에 의해 결정을 단리하기 전 숙성된다. 한 구현예에서, 혼합물은 약 0℃ 내지 약 20℃ 의 온도로 냉각된다. 또 다른 구현예에서, 혼합물은 약 0℃ 내지 약 15℃ 또는 약 5℃ 내지 약 20℃ 의 온도로 냉각된다. 또한 또 다른 구현예에서, 혼합물은 약 5℃ 내지 약 15℃ 또는 약 5℃ 내지 약 10℃ 의 온도로 냉각되고 결정 단리 전 충분한 양의 시간 동안 숙성된다.
- [0205] 냉각된 혼합물은 단리 전 충분한 양의 시간 동안 숙성된다. 단리 전 숙성 길이는 수율에 유의미한 영향 없이 달리할 수 있다. 한 구현예에서, 혼합물은 적어도 약 15 분 냉각된다. 또 다른 구현예에서, 혼합물은 단리 전 약 30 분 이상, 또는 약 1 시간 이상 숙성된다. 또 다른 구현예에서, 혼합물은 적어도 약 2 시간, 적어도 약 3 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 5 시간 또는 그 이상 동안 숙성된다. 기타 구현예에서, 혼합물은 적어도 약 10 시간, 적어도 약 15 시간, 적어도 약 20 시간 또는 적어도 약 24 시간 또는 그 이상 숙성될 수 있다.
- [0206] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 결정은 여과 또는 원심분리에 의해 수집될 수 있고, 임의로는 세정되어 잔류 에탄올을 제거할 수 있다. 원한다면 건조가 또한 수행될 수 있다. 적절한 건조 상태가 화학식 (Ia) 의 화합물의 용용을 피하기 위해 선택되어야 한다. 예를 들어, 건조 상태 동안 극단적인 열은 피해야 한다.
- [0207] 본 발명은 나아가 결정질 형태인 거울상 이성질체적으로 순수한 (S)-아폭솔라네에 대한 것이다. 결정질 형태는 보다 안정적이고, 취급 및 저장에 보다 용이하며, 정제가 보다 용이하고 재생산 가능한 방식으로의 합성이 보다 용이하다.
- [0208] 한 측면에서, 화학식 (Ia) 의 화합물, 예를 들어 다형체 형태 I 또는 다형체 형태 II, 또는 그 혼합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 예를 들어, 한 구현예에서, 다형체 형태 I, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 다형체 형태 II 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또한 또 다른 구현예에서, 본 발명은 다형체 형태 I 와 다형체 형태 II 의 혼합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0209] 본 발명의 화합물이 약제로서 동물에, 예를 들어 포유동물에 투여되는 경우, 이것들은 그 자체로, 또는 예를 들어 0.1% 내지 99.9% (w/w) (더욱 바람직하게, 0.5 내지 90%) 의 활성 성분을 약학적으로 허용하는 담체와 조합하여 함유하는 약학적 조성물로서 제공될 수 있다. 기타 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5% 내지 약 50% (w/w), 약 0.5% 내지 약 25% (w/w) 의 형태 I, 형태 II 또는 그 혼합물로서의 화학식 (Ia) 의 화합물을 포함한다. 기타 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5% 내지 약 15% (w/w) 또는 약 0.5% 내지 약 10% (w/w) 의 형태 I, 형태 II 또는 그 혼합물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 5% (w/w) 또는 약 0.1% 내지 약 2.5% (w/w) 의 화학식 (Ia) 의 화합물을 형태 I, 형태 II 또는 그 혼합물로서 포함한다.
- [0210] 본 발명의 또 다른 측면에서, 확장된 서방형 제형물에서 특별한 이점을 보유할 수 있는 화학식 (Ia) 의 비결정질 화합물 및 결정질 화합물 (예, 형태 I 및 형태 II) 의 혼합물, 또는 2 개 이상의 형태의 혼합물을 포함하는 조성물이 존재한다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 (Ia) 생성물의 이러한 결정질 화합물의 혼합물에 관한 것이다.
- [0211] 본 발명의 또 다른 측면에서, 화학식 (Ia) 의 결정질 화합물은 결정질 (예, 형태 I 및 형태 II) 및 비결정질 형태의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정화도는 화학식 (Ia) 의 총 화합물의 약 10% 이상, 바람직하게 약 20% (중량 기준) 이상, 바람직하게는 화학식 (Ia) 의 총 화합물의 약 30% 이상, 약

40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상 (중량 기준) 의 양일 수 있다.

- [0212] 한 구현예에서, 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정화도% 는 화학식 (Ia) 의 총 화합물의, 약 10% 내지 70%, 바람직하게 약 30% 내지 50% (중량 기준) 의 양으로 조성물 중에 존재한다.
- [0213] 본원에서 기술된 결정 형태는 통상의 약학 배합 (compounding) 기술에 따라 약학적으로 허용가능한 담체와 조합될 수 있다. 게다가, 담체는 예를 들어 경구 (예, 정제, 캡슐 또는 소프트 츄 (chew)) 또는 비경구 (정맥 주사 또는 주입 포함) 과 같이 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투약 형태를 위한 조성물을 제조하는데 있어서, 통상적인 제약 매질 중 임의의 것이 이용될 수 있다. 통상의 약학적 매질에는 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제, 계면활성제, 용매, 결합제, 보습제 등이 경구 액체 제제 (예, 예를 들어, 현탁액, 용액, 에멀전 및 엘릭시르) 의 경우 때에 포함되고; 에어로졸; 또는 담체, 예컨대 진분 (예, 옥수수 진분), 당, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 운할제, 결합제 (예, 포비돈, 고체 폴리에틸렌 글리콜 등), 붕해제, 등이 경구 고체 제제 (예, 예를 들어 분말, 캡슐, 정제 및 소프트 츄) 의 경우 때에 포함된다.
- [0214] 습윤제, 에멀전화제, 계면활성제 및 운할제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 및 마그네슘 스테아레이트뿐 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제도 또한 조성물에 존재할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산화방지제의 예에는 하기가 포함된다: 수가용성 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 나트륨 바이술페이트, 나트륨 메타바이술페이트, 나트륨 술페이트 등; 오일-가용성 산화방지제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸레이트 히드록시아니솔 (BHA), 부틸레이트 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 토크페롤, 등; 및 금속 킬레이팅제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.
- [0215] 약학적 조성물을 위한 적합한 계면활성제의 예에는 하기가 포함된다: 글리세릴 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 모노올레이트 (Span[®] 20) 을 포함하는 소르비탄 에스테르, 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80 을 포함하는 폴리소르베이트, *t*- α -토크페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS), 나트륨 라우릴 술페이트, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 공중합체 (예, 폴록사머, 예컨대 LUTROL[®] F87 등), 폴리에틸렌 글리콜 캐스터 오일 유도체, 예컨대 폴리옥실 35 캐스터 오일 (Cremophor[®] EL), 폴리옥실 40 히드로젠화 캐스터 오일 (Cremophor[®] RH 40), 폴리옥실 60 히드로젠화 캐스터 오일 (Cremophor[®] RH60); 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (LAUROGLYCOL[®]); 글리세리드 에스테르, 예컨대 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 (CAPMUL[®] MCM), 폴리글리콜화 글리세리드 (GELUCIRE[®]), PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세리드 (Softigen[®] 767), PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세리드 (Labrasol[®]), PEG 300 올레익 글리세리드 (Labrafil[®] M-1944CS), PEG 300 리놀레익 글리세리드 (Labrafil[®] M-2125CS); 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트, 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트 (PEG 400 모노스테아레이트), 폴리옥실 40 스테아레이트 (PEG 1750 모노스테아레이트), 등. 계면활성제는 약 0.1% 내지 약 10% (w/w), 약 1% 내지 약 10% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 조성물에 존재할 수 있다. 더욱 전형적으로, 계면활성제는 약 0.1% 내지 약 5% (w/w) 또는 약 1 내지 약 5% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다.
- [0216] 경구 제형물에 사용될 수 있는 충전제에는 이에 제한되는 것은 아니나 하기가 포함된다: 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분, 대두 단백질 분말, 옥수수대, 및 옥수수 글루텐 박, 등 또는 이의 조합. 충전제는 전형적으로 조성물에 약 5% 내지 약 80% (w/w), 약 10% 내지 약 70% (w/w), 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50% (w/w), 또는 약 10% 내지 약 40% (w/w) 의 농도로 존재한다. 보다 전형적으로, 충전제는 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50% 또는 약 35% 내지 약 55% 의 농도로 존재할 수 있다.
- [0217] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 결합제는 비제한적으로, 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어 포비돈), 가교 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 및 PEG 20,000 등; 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체 (예를 들어 코포비돈) 예컨대 BASF 에 의해 상품명 Kollidon[®] VA 64 로 시판되는 제품 등; 진분 예컨대 감자 진분, 타피오카 진분 또는 옥수수 전분; 당 밀, 옥수수 시럽, 꿀, 단풍 시럽 및 각종 유형의 당; 또는 둘 이상의 결합제의 조합을 포함한다. 한 구현예에서, 조성물은 결합제 포비돈 K30 LP 및 PEG 3350 또는 PEG 4000, 또는 이의 조합을 포함한다. 결합제는 통상 조성물 중에 약 1% 내지 약 30% (w/w) 의 농도로 존재한다. 보다 통상적으로, 조성물은 약 1% 내지 약

20% (w/w), 약 1% 내지 약 15% (w/w), 약 1% 내지 약 10% (w/w), 약 5% 내지 약 15% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 결합제를 포함할 것이다.

[0218] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 용매는 비제한적으로 다양한 등급의 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예컨대 PEG 200, PEG 300, PEG 400 및 PEG 540; 프로필렌 카르보네이트; 프로필렌 글리콜; 트리글리세리드, 예컨대 비제한적으로 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드, 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세리드 (예, MIGLYOL[®] 810 및 812, 카프릴릭/카프릭/숙신 트리글리세리드, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 등; 물, 소르비톨 용액, 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 및 폴리글리콜화 글리세리드 (GELUCIRE[®]), 2-피롤리돈, N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸아세트아미드, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0219] 용매는 조성물에 약 1 내지 약 50% (w/w) 의 농도로 포함될 수 있다. 기타 구현예에서, 용매의 농도는 약 1 내지 약 40% (w/w), 약 1 내지 약 30% (w/w) 또는 약 1 내지 약 20% (w/w) 일 것이다. 더욱 전형적으로, 용매는 조성물에 약 5% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다.

[0220] 조성물에 이용될 수 있는 보습제는 비제한적으로 글리세롤 (또한 본원에서 글리세린으로 지칭), 프로필렌 글리콜, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트 등을 포함한다. 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜이 또한 보습제로서 이용될 수도 있다. 보습제는 전형적으로 조성물에 약 1% 내지 약 25% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 조성물에서 보습제의 농도는 1% 내지 약 20% (w/w), 약 1% 내지 약 15% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w) 일 것이다. 더욱 전형적으로, 본 발명의 조성물은 약 1% 내지 약 10% (w/w) 보습제를 함유할 것이다.

[0221] 화학식 (Ia)의 화합물의 결정 형태 (예, 형태 I 및/또는 형태 II) 를 포함하는 약학적 조성물은 원하는 임의의 농도, 바람직하게는 치료학적으로 유효하고 하나 이상의 원하지 않는 부작용을 유발하지 않을 양을 갖도록 제형화될 수 있다.

[0222] 이것들의 투여 용이성으로 인해, 정제, 소프트 츠 투약 형태 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투약 단위 형태를 나타낼 수 있으며, 이 경우 고체 약학적 담체가 이용될 수 있다. 바람직한 경우, 정제 및 소프트 츠 투약 형태는 당업자에게 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0223] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 그 조성물 내 화학식 (Ia) 의 화합물의 총 중량을 기준으로 다양한 양의 화학식 (Ia) 의 화합물의 결정 형태를 포함한다. 한 구현예에서, 약학적 조성물은 1 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 I 의 결정 형태를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 1 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 I 의 결정 형태를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 10 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 I 의 결정 형태를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 25 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 I 를 포함한다.

[0224] 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 50 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 I 를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 99 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 I 를 포함한다.

[0225] 기타 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 30% (w/w) 이상, 약 50% (w/w) 이상 또는 약 70% (w/w) 이상의 다형체 형태 I 로서의 화학식 (Ia) 의 화합물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 80% (w/w) 이상, 약 90% (w/w) 이상 또는 약 95% (w/w) 이상의 화학식 (Ia) 의 화합물을 다형체 형태 I 로서 포함한다. 또한 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 99% (w/w) 이상의 화학식 (Ia) 의 화합물을 형태 I 로서 포함한다.

[0226] 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 1 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 II 의 결정 형태를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 1 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 II 의 결정 형태를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 10 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 II 의 결정 형태를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 25 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 II 를 포함한다.

[0227] 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 50 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 II 를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 99 중량% 미만의 화학식 (Ia) 의 화합물의 다형체 형태 II 를 포함한다.

- [0228] 기타 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 30% (w/w) 이상, 약 50% (w/w) 이상 또는 약 70% (w/w) 이상의 화학식 (Ia) 의 화합물을 다형체 형태 II 로서 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 80% (w/w) 이상, 약 90% (w/w) 이상 또는 약 95% (w/w) 이상의 화학식 (Ia) 의 화합물을 다형체 형태 II 로서 포함한다. 또한 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 99% (w/w) 이상의 화학식 (Ia) 의 화합물을 형태 II 로서 포함한다.
- [0229] 약학적 조성물은 경구, 설하, 비강, 직장, 질, 국소 (예, 스팟-온 또는 푸어-온), 볼쪽 (buccal) 및 비경구 (피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것을 포함하나, 가장 적합한 루트는 치료되는 상태의 본질 및 중증도에 좌우될 것이다. 조성물은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에서 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 알약, 캡슐, 소프트 츠어블 투약 형태, 로젠지 또는 정제의 형태로 경구 투여용으로 제형화된다. 기타 구현예에서, 약학적 조성물은 현탁액 형태이다.
- [0230] 특정 결정 형태를 포함하는 약학적 조성물은 조성물의 X-선 분말 회절 패턴을 순수한 특정 결정 형태의 X-선 분말 회절 패턴과 비교함으로써 동정될 수 있다. 특정 결정 형태를 포함하는 약학적 조성물이 순수한 특정 다형체 결정 형태의 X-선 분말 회절 패턴과 비교할 때 동일하지 않은 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있다는 점이 이해될 것이다.
- [0231] 본원에 기술된 (S)-아폭술라너의 다형체 형태 I 및 II 중 임의의 하나 이상과 생물학적 등가인 결정 형태가 또한 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 2 개의 결정 형태 사이의 생물학적 등가성은 실질적으로 유사한 생체이용률, 실질적으로 유사한 효능, 실질적으로 유사한 안전 프로파일, 또는 그 조합을 갖는 결정 형태를 지칭한다.
- [0232] 또 다른 구현예에서, 생물학적 등가성은 실질적으로 유사한 약동학적 프로파일 또는 치료학적 효과를 나타내는 결정 형태를 지칭한다. 생물학적 등가성은 여러 생체 내 및 시험관 내 방법을 통해 입증될 수 있다. 이들 방법은 예를 들어 약동학적, 약역학적, 임상 및 시험관 내 연구를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 생물학적 등가성은 로딩 용량, 정상-상태 용량, 약물의 초기 또는 정상-상태 농도, 생물학적 반감기, 제거율, 곡선 하 면적 (AUC), 청소율 (clearance), 피크 혈액 또는 혈장 농도 (C), 시간 대 피크 농도 (T), 생체이용률 및 효험을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 적합한 약동학적 측정 또는 약동학적 측정들의 조합을 이용하여 입증될 수 있다. 일부 구현예에서, 생물학적 등가성은 유사한 투약 양으로 달성된다. 대안적인 구현예에서, 생물학적 등가성은 상이한 투약 양으로 달성된다.
- [0233] 결정질 (S)-아폭술라너의 약학적 가치 측면에서, 쉽게 크기조정 가능하고 양호한 수율 및 우수한 거울상 이성질체적 순도 및 화학적 순도를 갖는 결정질 (S)-아폭술라너를 도모하는 효과적인 합성 공정에 의해 이것을 수득할 수 있는 것이 중요하다.
- [0234] 출원인은 이제 재현가능한 방식으로 그리고 힘든 정제를 필요로 하지 않으면서, 약학적 활성 성분으로서의 이의 사용에 적합한 순도의 결정질 (S)-아폭술라너를 도모하는 새로운 합성 공정을 개발했다.
- [0235] 실시예는 본 발명을 추가로 실증하고 설명하기 위해 제시되며, 이는 어떠한 관점에서든 제한적으로 간주되어서는 안된다. 명세서 및 청구범위에서 실시예 및 다른 곳에서 달리 지시되지 않는 한, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이다. 온도는 섭씨 온도이다.
- [0236] 명확성을 위해, 별도의 구현예의 문맥에서 기술된 본 발명의 특정 특징들은 또한 단일 구현예에서 조합되어 제공될 수 있다는 점이 이해된다. 반대로, 간결성을 위해 단일 구현예의 문맥에서 기술된 본 발명의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로, 또는 본 발명의 임의의 기타 기술된 구현예에서 적합한 것으로서 제공될 수 있다. 각종 구현예들의 문맥에서 기술된 특정 특징들은 그 구현예가 이들 요소들 없이 실시 불가능한 것이 아니라면, 이들 구현예의 본질적인 특징으로 간주되어지지 않는다.
- [0237] 특정 구현예와 관련하여, 이점, 기타 장점, 및 문제 해결책이 상기에서 기술되어 있다. 그러나, 이점, 장점, 문제 해결책, 및 임의의 이점, 장점 또는 해결책을 발생시키거나 또는 더 두드러지게 할 수 있는 임의의 특징(들)이, 임의 또는 모든 청구범위의 중요한, 요구되는 또는 필수적인 특징으로서 해석되어서는 안된다.
- [0238] 출원인(들)이 권리를 보유하고 그에 따라 임의의 이미 기재된 생성물, 생성물 제조 방법 또는 생성물 사용 방법의 권리포기를 개시하도록, 본 발명이 USPTO (35 U.S.C. 112, 제 1 단락) 또는 EPO (EPC 제 83 조) 의 명시적 기재 및 실시 가능 요건을 충족시키는, 임의의 이미 개시된 조성물, 생성물, 생성물 제조 방법 또는 생성물 사

용 방법을 본 발명의 범주 내에 포함시키는 것으로 의도되지 않는다는 것이 주목된다.

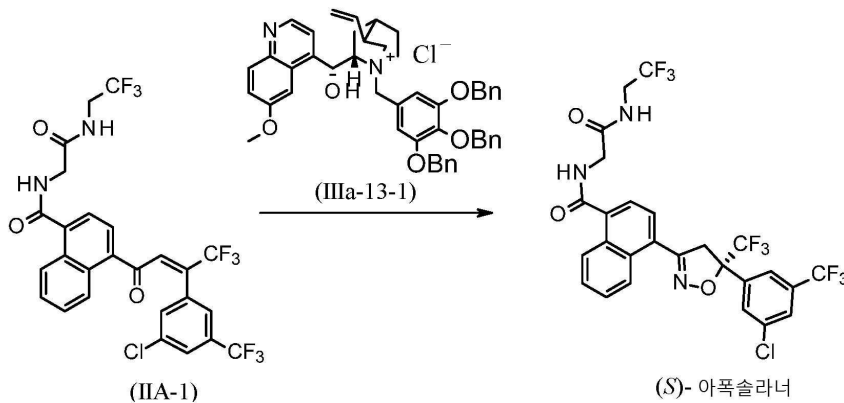
[0239] 실시예

[0240] 실시예 1: 라세미 아폭솔라너 및 (S)-아폭솔라너의 합성

[0241] 라세미 아폭솔라너를, 본원에서 그 전체 내용이 참조로서 포함되어 있는 미국 특허 제 US8410153 호에 의해 개시된 것과 같은 방법에 의해 획득할 수 있다. (S)-거울상 이성질체가 풍부한 거울상 이성질체가 풍부한 아폭솔라너는 그 전체 내용이 참조로서 본원에서 전부 포함되어 있는 US 2017/0311601 A1 로서 공개된 US 15/480,316 의 우선권 문서인 미국 출원 제 62/319,207 호에 의해 개시된 바와 같은 방법에 의해 획득할 수 있다.

[0242] 실시예 2 - (S)-아폭솔라너의 결정질 톨루엔 용매화물의 합성

[0243] (a) (S)-아폭솔라너의 합성:



[0244]

[0245] 1. 1 kg 의 화합물 (IIA-1) (1 eq.) 및 9 부피의 디클로로메탄 (DCM) 을 반응기에 충전시키고, 교반하여, 이 혼합물을 용해시킨다.

[0246] 2. 혼합물을 약 0°C 로 냉각시키고, 50 g (화합물 (IIA-1) 의 5 중량%) 의 키랄 상 전이 촉매 (IIIa-13-1) 및 1 리터의 DCM 을 충전하고, 생성된 혼합물을 약 -13°C 로 냉각시킨다.

[0247] 3. 19% (w/w) 히드록실아민 술페이트 (294 g, 1.1 eq.) 의 용액 (1112 mL 의 물 중 294 g 의 (NH₂OH)H₂SO₄ 및 141 g 의 NaCl 로 제조) 및 4.4 eq. 의 NaOH 을 17.6% (w/w) 용액 (1180 mL 중 286 g NaOH 및 158 g 의 NaCl) 으로서 반응 혼합물에 동시에 충전한다.

[0248] 4. 생성된 반응 혼합물을 약 20 시간 동안 약 -13°C 에서 격렬하게 혼합한 다음 HPLC (목표 ≤ 0.5 면적%) 으로서 반응 전환에 대해 체크한다;

[0249] 5. 반응 완료 후, 물 (3 vol.) 을 약 0°C 에서 첨가한다. 이어서, 4.2 리터의 물 중 709 g 의 KH₂PO₄ 의 용액을 혼합물에 첨가해 pH (목표 7-8) 를 조정하고 생성된 혼합물을 약 20°C 에서 30 분간 교반한다.

[0250] 6. 층들이 침강되게 하고, 수성 층은 제거하고 유기층은 3 리터의 물로 2 회 세정하여 유기층 중 (S)-아폭솔라너를 획득한다.

[0251] b) 톨루엔 용매화물의 결정화

[0252] 1. 상기 실시예 2(a)(6)에서 추출/세정 단계 후, 디클로로메탄을 진공 하 증류에 의해 약 1-2 부피까지 제거하고 톨루엔 (약 5-10 부피) 을 첨가한다.

[0253] 2. 진공 하에서 추가의 증류 및/또는 약 5-6 부피까지의 톨루엔의 추가의 첨가에 의해 부피를 조정한다. 부피를 유지하면서 혼합물을 추가로 증류시켜 디클로로메탄 반응 용매를 대체로 제거한다.

[0254] 3. 이어서 혼합물을 약 10°C 로 냉각시키고, 아폭솔라너 (라세미 화합물) 로 시딩하고, 동일한 온도에서 2 시간 이상 동안 교반한다;

[0255] 4. 혼합물을 약 55-65°C 로 가열하고, 숙성 (한 구현예에서는 17 시간 이상 동안) 시킨 다음, 고체 라세미체를

여과해 낸다. 여과된 고체는 톨루엔으로 세정한다;

- [0256] 5. 조합된 여과액 및 세정액을 진공 하에서 증류 및/또는 톨루엔 첨가로써 약 5-6 부피의 부피로 조정한다;
- [0257] 6. 생성된 혼합물을 약 10°C 로 냉각시키고, 5 시간 이상 동안 숙성시킨 다음 여과시킨다. 케이크를 톨루엔으로 세정한다.
- [0258] 7. 케이크를 진공 하 50°C 에서 건조시켜, 막대형 (rod like) 결정으로서 (S)-아폭솔라너의 결정질 톨루엔 용매 화물을 수득한다.
- [0259] 실시예 3: 에탄올/시클로헥산으로부터 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 의 형성
- [0260] 25 L 재킷형 용기 (jacketed vessel) 에서 20°C 에서 하기의 재료를 첨가한다:
- [0261] (S)-아폭솔라너 톨루엔 용매화물 (e.e. 96%) 591g
- [0262] EtOH (에탄올) 709ml
- [0263] 시클로헥산 1773ml
- [0264] 재료 첨가 후, 반응 혼합물을 약 60°C 로 20°C/h 의 속도로 가열하고 교반하였다. 가열 속도는 필수는 아니며, 사용된 장비에 따라 다르다. 약 1 시간 후, 추가 6.4L 의 시클로헥산을 첨가하고, 교반 속도를 100 rpm (0.04 W.L-1) 으로 조정하고, 55°C 로 냉각시켰다. 혼합물을 이 단계에서 시딩하여 결정 형성을 보조할 수 있다. 이어서, 혼합물은 하기의 일련의 단계를 2 회 거쳤다:
- [0265] 30°C 로의 냉각 (-10°C/h)
- [0266] 30°C 에서 30 min 간의 교반
- [0267] 교반 파워를 0.13W.L-1 으로 증가시킴.
- [0268] 60°C 로의 가열 (15°C/h)
- [0269] 60°C 에서 1 h 동안의 교반
- [0270] 두 번째 순서가 완료된 후, 혼합물을 -5°C/h 의 속도로 10°C 로 냉각시키고 최소 5h 동안 10°C 에서 교반하였다. 이어서, 현탁액을 10°C 에서 여과하고, 10°C 에서 시클로헥산으로 2 회 (즉, 2 x 1.2L) 세정하였다. 이어서, 여과된 결정을 진공 하 (50 mbar) 50°C 에서 20h 동안 건조시켜, 94% 초과 화학적 순도 (e.e. ≥96%) 를 갖는 453.7g 의 비용매화된 결정질 (S)-아폭솔라너를 수득하였다. 써모그래픽 분석 (TGA) 은 용매화물 결정질 형태의 존재를 지지하는 중량 손실이 없음을 나타내었다. 비용매화된 결정질 (S)-아폭솔라너는 XRPD 에 의해 형태 I 인 것으로 결정되었다.
- [0271] 실시예 4: 에탄올/시클로헥산으로부터 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 II 의 형성
- [0272] 실시예 3 과 유사한 방법을 이용하나, 100% 광학적으로 순수한 (S)-아폭솔라너 톨루엔 용매화물 및 15/85% v/v 의 에탄올 대 시클로헥산을 결정화 용매로서 이용하여, (S)-아폭솔라너의 형태 II 를 수득하였다. 써모그래픽 분석 (TGA) 은 용매화물 결정질 형태의 존재를 지지하는 중량 손실이 없음을 나타내었다. 비용매화된 결정질 (S)-아폭솔라너는 XRPD 에 의해 형태 II 인 것으로 결정되었다.
- [0273] (S)-아폭솔라너 형태 I 및 II 의 X-선 분말 회절 (XRPD) 분석
- [0274] 표 1 은 하기의 장치 및 파라미터를 사용하여 측정된 (S)-아폭솔라너 형태 I 및 II 의 X-선 회절 패턴에서의 피크를 요약한다:
- [0275] 장치: Bruker D8 Advance 회절계
- [0276] 공급원 CuKα1 λ = 1.5406Å; CuKα2 λ = 1.54436Å
- [0277] 발전기: 40kV- 30mA
- [0278] 탐지기: lynx Eye.
- [0279] PMMA 샘플 홀더
- [0280] Phi 스피너:

- [0281] 회전 속도: 30 rpm
- [0282] 각 범위: 2° 내지 40° (췌타-췌타)
- [0283] 가변적 발산 슬릿 : 12 mm (V12)
- [0284] 단계 크기 : 0.02°
- [0285] 단계 시간 10.6 s
- [0286] 형태 I 는 $2\theta = 10.03^\circ, 10.48^\circ, 13.16^\circ, 15.42^\circ, 15.80^\circ, 16.07^\circ, 17.65^\circ, 20.16^\circ, 22.15^\circ, 23.68^\circ, 26.52^\circ$, 및 28.13° 에서 가장 두드러진 피크를 보인다. 반대로, 형태 II 는 $2\theta = 5.99^\circ, 12.99^\circ, 15.80^\circ, 18.71^\circ, 19.33^\circ, 20.24^\circ, 21.65^\circ, 22.17^\circ, 26.11^\circ, 29^\circ$ 에서 가장 두드러진 피크를 보인다.
- [0287] 표 1:

형태 I XRPD 피크 리스트					형태 II XRPD 피크 리스트				
피크 N°	각 (2θ)	D 값 (Å)	강도 (I)	I/Imax (%)	피크 N°	각 (2θ)	D 값 (Å)	강도 (I)	I/Imax (%)

[0288]

형태 I XRPD 피크 리스트					형태 II XRPD 피크 리스트				
피크 N°	각 (2θ)	D 값 (Å)	강도 (I)	I/Imax (%)	피크 N°	각 (2θ)	D 값 (Å)	강도 (I)	I/Imax (%)
1	5.02	17.576	187	2.9	1	5.99	14.7493	3182	43.7
2	5.87	15.045	513	8.0	2	10.08	8.7712	995	13.7
3	6.07	14.560	656	10.3	3	10.51	8.4084	1717	23.6
4	10.03	8.810	1725	27.0	4	11.97	7.3855	1513	20.8
5	10.48	8.437	1776	27.8	5	12.99	6.8089	4067	55.8
6	11.74	7.532	348	5.4	6	13.51	6.5508	506	6.9
7	12.16	7.273	790	12.4	7	15.80	5.6046	7286	100
8	13.16	6.723	1635	25.6	8	16.29	5.4384	693	9.5
9	13.57	6.520	363	5.7	9	17.63	5.0263	1338	18.4
10	15.42	5.742	1003	15.7	10	18.00	4.9236	1260	17.3
11	15.80	5.604	3492	54.6	11	18.44	4.8071	884	12.1
12	16.07	5.511	2125	33.2	12	18.71	4.7400	1618	22.2
13	17.65	5.021	3249	50.8	13	19.33	4.5872	2761	37.9
14	18.29	4.847	643	10.1	14	20.24	4.3843	4113	56.5
15	19.00	4.668	1558	24.4	15	20.67	4.2943	2805	38.5
16	19.44	4.563	1635	25.6	16	21.09	4.2099	1317	18.1
17	20.16	4.400	6394	100	17	21.65	4.1013	5788	79.4
18	20.90	4.246	1830	28.6	18	22.17	4.0068	6022	82.7
19	21.50	4.129	1010	15.8	19	23.11	3.8462	1007	13.8
20	22.15	4.010	4327	67.7	20	23.58	3.7702	2753	37.8
21	23.04	3.857	991	15.5	21	24.07	3.6944	1037	14.2
22	23.68	3.754	2089	32.7	22	24.62	3.6137	2338	32.1
23	24.66	3.608	1298	20.3	23	25.19	3.5321	1035	14.2
24	25.04	3.553	2004	31.3	24	25.60	3.4766	857	11.8
25	25.34	3.511	1379	21.6	25	26.11	3.4098	5723	78.5
26	26.09	3.412	1195	18.7	26	26.93	3.3080	915	12.6
27	26.33	3.382	1489	23.3	27	27.19	3.2776	1137	15.6
28	26.52	3.358	1774	27.7	28	27.67	3.2218	734	10.1
29	26.92	3.309	1162	18.2	29	28.12	3.1705	1466	20.1
30	27.38	3.254	732	11.4	30	29.00	3.0761	3663	50.3
31	28.13	3.169	1596	25.0	31	29.57	3.0187	1271	17.4
32	28.88	3.089	781	12.2	32	30.22	2.9555	2397	32.9

[0289]

형태 I XRPD 피크 리스트					형태 II XRPD 피크 리스트				
피크 N°	각 (2θ)	D 값 (Å)	강도 (I)	I/Imax (%)	피크 N°	각 (2θ)	D 값 (Å)	강도 (I)	I/Imax (%)
33	29.55	3.020	1305	20.4	33	30.67	2.9130	872	12
34	30.77	2.904	1210	18.9	34	31.24	2.8611	790	10.8

[0290]

[0291] (S)-아폭솔라너 형태 I 및 II 의 시차 주사 열량계 써모그램 분석

[0292] 형태 I 및 형태 II 를 하기의 장치 및 파라미터를 이용하여 측정했다:

[0293] 장치: PerkinElmer Diamond DSC

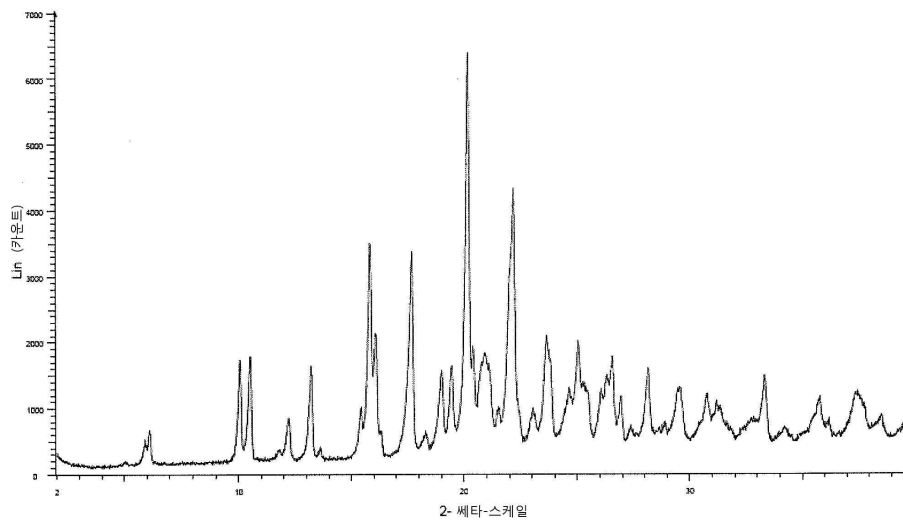
[0294] 분위기: 질소 20ml/min

[0295] 팬: 50 μl 알루미늄 팬

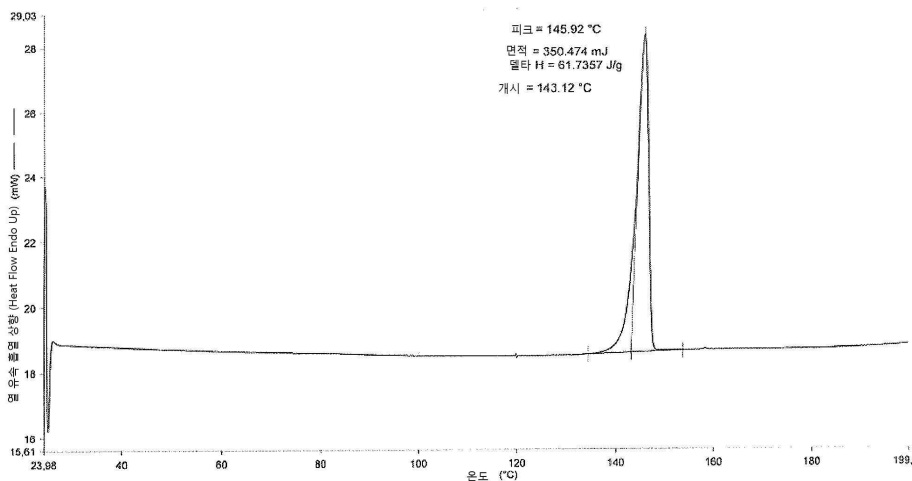
- [0296] 덮개 (lid) : 100 μm 홀이 있는 천공된 알루미늄 덮개
- [0297] 속도: 5°C/min
- [0298] 형태 I: 약 143°C 에서의 개시 및 약 146°C 의 온도에서 피크를 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램.
- [0299] 형태 II: 약 146°C 에서의 개시 및 약 149°C 의 온도에서 피크를 갖는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램.
- [0300] 실시예 5: 에틸 아세테이트로부터 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 의 형성
- [0301] 실시예 3 의 절차에 따르면, EtOH/시클로헥산 혼합물 대신 에틸 아세테이트를 이용하고 두번째 순서가 완료된 후, 혼합물을 4°C 로 -5°C/h 의 속도로 냉각시키고 72 h 동안 4°C 에서 교반해, (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 를 단리하였다.
- [0302] 실시예 6: 아세토니트릴로부터 (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 의 형성
- [0303] 실시예 3 의 절차에 따르면, EtOH/시클로헥산 혼합물 대신 아세토니트릴을 이용하고, 두번째 순서가 완료된 후, 혼합물을 4°C 로 -5°C/h 의 속도로 냉각시키고 72 h 동안 4°C 에서 교반해, (S)-아폭솔라너의 결정질 형태 I 를 단리하였다.

도면

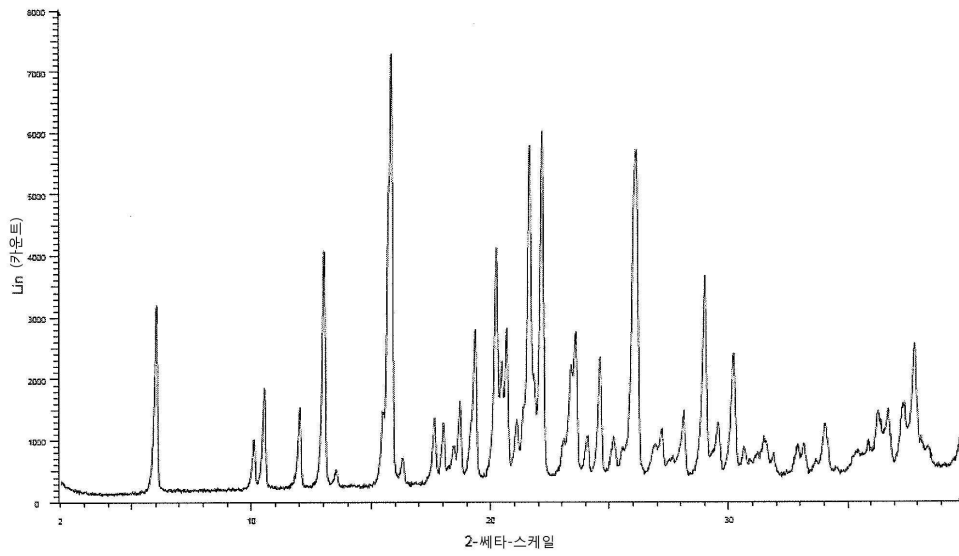
도면1



도면2



도면3



도면4

