



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0110726
(43) 공개일자 2022년08월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61P 31/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/06 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7012753
(22) 출원일자(국제) 2020년12월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2020/053107
(87) 국제공개번호 WO 2021/111142
국제공개일자 2021년06월10일
(30) 우선권주장
1917867.2 2019년12월06일 영국(GB)

(71) 출원인
폴모사이드 리미티드
영국, 런던 더블유씨2알 1비에이치, 265
스트랜드, 커빙턴 앤드 벌링 엘엘피 내
(72) 발명자
월리스 크리스토퍼 존
영국, 런던 더블유씨2알 1비에이치, 265
스트랜드, 커빙턴 & 벌링 엘엘피, 씨/오 폴모사
이드 리미티드
스틸 제랄드
영국, 러프버러 레스터셔 엘이11 3에이치엔, 13
애슐리 드라이브, 씨/오 파마크리스트 컨설팅 리
미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

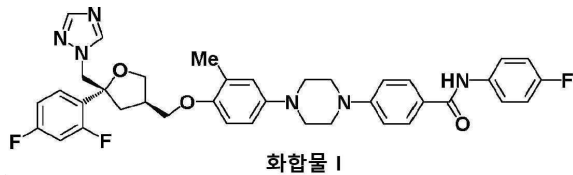
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 트리아졸 항진균 화합물 PC945의 다형체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물의 결정성 다형성 표현 및 관련 측면에 관한 것이다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61P 31/10 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

부타 수잔

영국, 캠브리지 씨비4 0더블유이, 250 캠브리지 사이언스 파크, 씨/오 존슨 마테이 피엘씨

슬레이만 오사마

영국, 캠브리지 씨비4 0더블유이, 250 캠브리지 사이언스 파크, 씨/오 존슨 마테이 피엘씨

노텐 줄리안

영국, 선덜랜드 타인 앤드 위어 에스알5 2티큐, 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트, 유닛즈 97 & 98 실버브라이어, 씨/오 오닉스 사이언티픽 리미티드

미키티옥 존

영국, 선덜랜드 타인 앤드 위어 에스알5 2티큐, 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트, 유닛즈 97 & 98 실버브라이어, 씨/오 오닉스 사이언티픽 리미티드

마샬 제이미

영국, 선덜랜드 타인 앤드 위어 에스알5 2티큐, 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트, 유닛즈 97 & 98 실버브라이어, 씨/오 오닉스 사이언티픽 리미티드

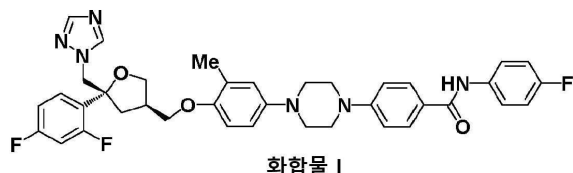
명세서

청구범위

청구항 1

결정성 형태(crystalline form)의 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸))-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈아미드인 화학식 I의 화합물로서, 결정성 형태가 다형성 형태 1인, 화합물:

화학식 I



청구항 2

제1항에 있어서, 결정성 형태가 (± 0.2) 7.0, 7.4, 7.9, 18.2, 19.7, 20.8, 24.7° 2 θ (degrees 2-theta)로부터 선택된 3, 4, 5, 6 또는 7개의 피크(peak)를 함유하는 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 갖는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 형태(형태 1)인 화합물.

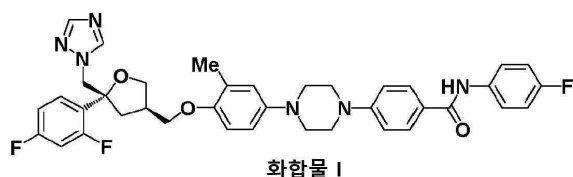
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 결정성 형태가 16.80Å, 23.58Å 및 25.58Å, 및 90°의 α , β 및 γ 각의 단위 셀 치수(unit cell dimension)를 갖는, 화합물.

청구항 5

결정성 형태의 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸))-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈아미드인 화학식 I의 화합물로서, 결정성 형태가 다형성 형태 2인, 화합물:

화학식 I



청구항 6

제5항에 있어서, 결정성 형태가 (± 0.2) 10.8, 17.0, 20.3, 22.7, 23.9 및 24.3° 2 θ 로부터 선택된 3, 4, 5 또는 6개의 피크를 함유하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 형태(형태 2)인 화합물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 결정성 형태가 16.81Å, 5.65Å 및 35.56Å, 및 90°의 α 각,

101.54° 의 β 각 및 90° 의 γ 각의 단위 셀 치수를 갖는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 또는 추가의 활성 성분과 조합하여 약제(pharmaceutical)로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 제1항 내지 제8항의 화합물이 수성 매질 중에 현탁된 미립자 형태(particulate form)인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 수성 매질이 적어도 약 40%의 물, 예를 들어, 적어도 약 60%의 물, 적어도 약 80%의 물, 적어도 약 95%의 물, 적어도 약 99%의 물, 예를 들어, 적어도 약 99%의 물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 매질이 하전된 강직성 조정제(charged tonicity adjusting agent)를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 하전된 긴장 조정제가 염화나트륨인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 매질이 공용매(co-solvent), 예를 들어, 프로필렌 글리콜을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 매질이 계면활성제, 예를 들어, 리포이드(Lipoid) S100을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 또는 추가 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제9항 또는 제17항에 있어서, 제2 또는 추가의 활성 성분이 항진균제(예: 보리코나졸 또는 포사코나졸), 암포테리신 B, 에키노칸딘(예: 카스포푼진(caspofungin)), 및 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-CoA 리덕타제의 억제제(예: 로바스타틴, 프라바스타틴 또는 플루바스타틴)로부터 선택되는, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 19

제9항 또는 제17항에 있어서, 제2 또는 추가의 활성 성분이 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴, 리모시딘, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 물리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 설코나졸, 티오코나졸, 알바코나졸, 에피나코나졸, 에폭시코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 테르코나졸, 아파핀진, 아모롤핀, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀, 아니둘라핀진, 미카핀진, 벤조산, 시클로피록스, 플루시토신(5-플루오로시토신), 그리세오폴빈, 톨나프테이트 및 운데실렌산으로부터 선택되는, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 진균증(mycoses)의 치료에 사용하거나 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 22

진균증 치료용 또는 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 조성물의 용도.

청구항 23

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 조성물의 유효량을 진균증을 갖는 대상체(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 진균증을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 진균증과 관련된 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따르는 용도 또는 방법에 사용하기 위한 화합물로서, 진균증이 아스페르길루스 종(*Aspergillus spp.*)에 의해 유발되는, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 아스페르길루스 종이 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) 또는 아스페르길루스 풀룰란스(*Aspergillus pullulans*), 특히 아스페르길루스 후미카투스인, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 아스페르길루스 종이 아졸 내성 아스페르길루스 푸미가투스인, 화합물.

청구항 28

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 용도 또는 방법에 사용하기 위한 화합물로서, 진균증이 칸디다 종(*Candida spp.*), 예를 들어, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 또는 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*); 리조푸스 종(*Rhizopus spp.*), 예를 들어, 리조푸스 오리자애(*Rhizopus oryzae*); 크립토코커스 종(*Cryptococcus spp.*), 예를 들어, 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*); 채토미움 종(*Chaetomium spp.*), 예를 들어, 채토미움 글로보숨(*Chaetomium globosum*); 페니실륨 종(*Penicillium spp.*), 예를 들어, 페니실륨 크리소게눔(*Penicillium chrysogenum*) 또는 트리초피톤 종(*Trichophyton spp.*), 예를 들어, 트리초피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*)에 의해 유발되는, 화합물.

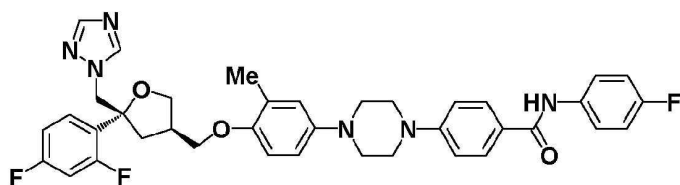
발명의 설명**기술 분야**

본 발명은 진균증(mycoses)의 치료에 유용한 화합물의 결정성 다형성 표현, 및 이의 조성물 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 진균 감염의 발생률은 지난 20년 동안 실질적으로 증가하고 있으며, 침습 형태는 특히 면역손상 또는 면역억제 환자들에서 이환율과 사망률의 주요 원인이 다. 파종성 칸디다증(*Disseminated candidiasis*), 폐 아스페르길루스증(*pulmonary aspergillosis*) 및 신흥 기회주의적 진균(*emerging opportunistic fungi*)은 이러한 심각한 진균증을 생산하는 가장 흔한 제제이다. 그들은 그들이 함께 결합하여 시험관내 또는 생체내 기질에 부착하도록 하는 세포외 매트릭스(ECM)를 생성할 수 있다는 것은 진균의 특별한 특징이다. 이러한 바이오필름은 숙주의 면역계의 적대적인 환경으로부터 그들을 보호하고 항진균제의 활성화에 저항하는 역할을 한다(Kaur and Singh, 2013).
- [0003] 폐 아스페르길루스증은 비침습성 또는 침습성 상태로 분할될 수 있다. 아스페르길루스증(ABPA로서 공지됨; 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증)에 대한 알레르기성 성분을 갖는 증상을 나타내는 환자의 상태를 그렇지 않은 환자나 비교하여 특성화하기 위해 추가의 세분화가 사용된다. 폐 아스페르길루스증을 침전시키는 요인은 고용량의 면역억제제 및 집중 치료실에서의 삽관에 대한 노출과 같은 급성일 수 있다. 대안적으로, 그들은, TB에 의한 것과 같은 이전 감염으로 인해 만성일 수 있다(Denning *et al.*, 2011a). 아스페르길루스에 의한 만성 폐 감염은 환자에게 경구 아졸 약물로 평생 치료를 요구하는 광범위하고 영구적인 폐 손상을 남길 수 있다(Limper *et al.*, 2011).
- [0004] 성장하는 연구 기관은 아스페르길루스 감염이 임상 친식에서 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다(Chishimba *et al.*, 2012; Pasqualotto *et al.*, 2009). 또한, 최근 발표된 연구는 아스페르길루스 감염과 COPD 환자의 불량한 임상 결과와의 상관관계를 보여준다(Bafadhel *et al.*, 2013). 유사하게, 단면 연구는 환자의 객담과 악화된 폐 기능에서 아스페르길루스 종(*Aspergillus spp.*) 및 칸디다 종(*Candida spp.*)의 존재 사이의 연관성을 보여주었다(Chotirmall *et al.*, 2010; Agbetile *et al.*, 2012).
- [0005] 침습성 아스페르길루스증(IA)은 면역손상 환자, 예를 들어, 동종이계 줄기 세포 이식 또는 고형 장기 이식(예: 폐 이식)을 받은 환자들 사이에서 높은 사망률을 초래한다. 면역손상 환자에서 보고된 IA의 첫 번째 사례는 1953년에 발생했다. 이 사건은 치료 섭생으로의 코르티코스테로이드 및 세포독성 화학요법의 도입과 동시에 발생하였다(Rankin, 1953). 침습성 아스페르길루스증은 높은 발병률과 관련된 사망률을 감안할 때 백혈병(leukaemia) 및 기타 혈액학적 악성 종양의 치료에서 주요 관심사이다. 사망률은 일반적으로 50%를 초과하고(Lin *et al.*, 2001), 장기간 비율은 경구 트리아졸 약물의 이용 가능성에도 불구하고 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 수령자에서 90%에 도달할 수 있다(Salmeron *et al.*, 2012). 특히 폐의 고형 장기 이식을 받는 환자에서는 고용량의 스테로이드를 사용하면 환자를 감염에 취약하게 한다(Thompson and Patterson, 2008). 상기 질환은 또한 덜 심하게 면역손상된 환자 집단에서 나타났다. 이들은 근본적인 COPD 또는 간경변증을 앓고 있는 환자들, 고용량 스테로이드를 투여받는 환자, 및 중앙 정맥 카테터를 장착하거나 인공호흡기로 지원되는 개인을 포함한다(Dimopoulos *et al.*, 2012).
- [0006] 기존 항진균제는 주로 경구 또는 전신 투여된다. 이러한 일반적으로 사용되는 전달 경로는 감염 부위에서 달성된 약물 농도가 영향을 받지 않는 장기에 있는 것들보다 낮은 경향이 있기 때문에 폐 기도(lung airway) 감염의 치료에 불충분하다. 이는 특히 보리코나졸로 치료받고 증가된 트랜스아미나제 수준으로 고통받는 환자의 최대 15%의 주요 독성 부위인 간에 대해 특히 그렇다(Levin *et al.*, 2007; Lat and Thompson, 2011). 간의 노출은 또한 간 P450 효소의 억제로 인한 중요한 약물 상호작용을 초래한다(Jeong *et al.*, 2009; Wexler *et al.*, 2004).
- [0007] 게다가, 클리닉과 농업 모두에서 트리아졸의 광범위한 사용은 일부 위치에서 내성 진균증의 성장 및 문제적 출현을 유도했다(Denning *et al.*, 2011b; Bowyer and Denning, 2014).
- [0008] 진균증의 치료에 유용성이 있는 화합물은 W02016/087878 A1(Sunose *et al.*, 2016) 및 W02016/087880 A1(Colley *et al.*, 2016)에 기재되어 있다. 화합물 I은 상기 특허 출원 공보에 개시되어 있고, 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일))메틸)-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈아미드이다:



화합물 I

[0009]

[0010]

화합물 I은 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) 스테롤 14 α -데메틸라제(CYP51A 및 CYP51B)의 강력한 억제제이며, 시험관내 및 생체내에서 강력하고 장시간 작용하는 항진균제로서 특성화되었다(Colley *et al.*, 2017). 또한, 공지된 전신 트리아졸 제제와 조합된 화합물 I에 의한 국소 치료는 시험관내 인간 폐포 이중층 모델 및 호중구 면역손상 마우스의 폐에서 아스페르길루스 푸미가투스에 대한 상승작용적 항진균 효과를 입증하였음이 개시되었다(Colley *et al.*, 2019). 화합물 I은 또한 전세계적으로 수집된 칸디다 오리스(*Candida auris*) 단리물의 포사코나졸, 보리코나졸 및 플루코나졸보다 더 강력한 억제제인 것으로 밝혀졌다(Shivaprakash *et al.*, 2019). 바이오마커의 분석은, 면역손상 마우스에서 화합물 I의 비강내 투여 후에, 반복 투여시 항진균 효과가 축적되었고 지속적이었음을 보여주었다(Kimura *et al.*, 2017).

[0011]

다형성은 화합물의 물리화학적 및 생물약제학적 특성에 대한 영향 때문에 의약품의 개발에서 중요한 고려 사항이다. 이 특성은 소분자와 같은 실체가 상이한 결정성 격자를 채택할 수 있을 때마다 발생한다. 생성되는 고체 상태 패키지의 변동은 저장 안정성, 용해도 프로파일 및 밀도 차이를 유도하여 제형화 및 생성물 제조뿐만 아니라 용해 특성: 생체내 생체 이용률을 결정하는 중요한 요소에 영향을 미친다.

[0012]

진균증의 치료에 사용하기 위한 화합물 I의 다형성 형태를 제공할 필요성이 남아 있다. 특히, 적절한 물리적 및 화학적 안정성 및 폐에 대한 국소 투여와 관련된 다른 약물 관련 특성을 갖는 결정성 형태의 화합물 I을 제공할 요건이 있다. 이들은 적절한 생체 이용률과 허용되는 약동학적 특성 외에도 미세화에 대한 민감성, 쉽게 분산 가능한 수성 현탁액으로서의 제형화를 포함한다.

발명의 내용

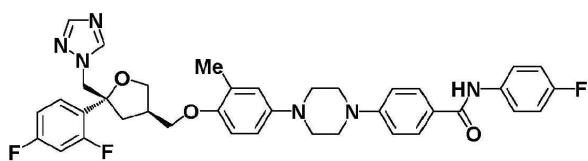
해결하려는 과제

[0013]

본 발명은 결정성 형태의 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸))-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈아미드인 화학식 I의 화합물을 제공하고, 여기서 상기 결정성 형태는 다형성 형태 1이다:

[0014]

[화학식 I]



화합물 I

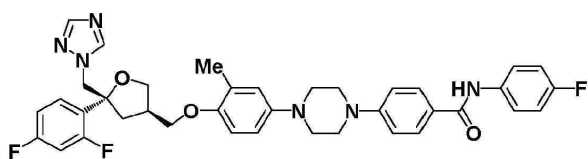
[0015]

[0016]

또한, 본 발명은 결정성 형태의 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸))-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈아미드인 화학식 I의 화합물을 제공하고, 여기서 상기 결정성 형태는 다형성 형태 2이다:

[0017]

화학식 I



화합물 I

[0018]

과제의 해결 수단

[0019] 당업자는 특정 호변이성체가 상기 제시되었지만, 화합물은 다수의 호변이성체 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명은 이러한 모든 호변이성체 형태를 포함한다.

[0020] 화학식 I의 화합물은 본원에서 화합물 I로 지칭된다.

[0021] 실시예에 기재된 바와 같이, 결정성 다형성 형태 1 및 결정성 다형성 형태 2는 뚜렷하게 상이한 결정 구조를 갖는다. 특히, 본 발명의 다형성 형태 1 및 2는 그들이 치료제로서 사용하기에 특히 적합하도록 하는 하기 특징 및 특성을 갖는다. 다형체는 높은 용점을 나타내고[약 202℃(형태 1) 및 약 183℃(형태 2)]; 물리적으로 견고하며(XRPD, TGA 및 DSC 분석에 의해 결정됨); 우수한 화학적 안정성을 갖고(¹H NMR 분광법 및 HPLC 분석에 의해 결정됨); 호흡 가능한 입자 크기로 쉽게 미세화되고; 흡입에 의해 수성 현탁액으로서 투여되는 경우, 생체 이용 가능하다. 따라서, 형태 1 다형체 및 형태 2 다형체는 본원에 기재된 바와 같은 다양한 치료적 적용에 유용할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0022]
- 도 1: 다형성 형태 1의 대표적인 샘플의 고해상도 XRPD 패턴.
 - 도 2: 다형성 형태 2의 대표적인 샘플의 고해상도 XRPD 패턴.
 - 도 3: 다형성 형태 1 및 2의 고해상도 XRPD 패턴의 수직 정렬.
 - 도 4: 다형성 형태 1 및 2의 고해상도 XRPD 패턴의 오버레이
 - 도 5: 다형성 형태 1의 계산된 XRPD 패턴.
 - 도 6: 다형성 형태 2의 계산된 XRPD 패턴.
 - 도 7: 형태 1, 2 및 3의 대표적인 샘플의 XRPD 패턴과 비교된 형태 3의 종래 기술 분야 샘플의 XRPD 패턴.
 - 도 8: 미정제 유입 재료(다형성 형태 3)의 열 분석(DSC 및 TGA).
 - 도 9: 수성 아세톤(5% H₂O)으로부터 수득된 다형성 형태 1의 DSC 추적.
 - 도 10: 미세화 후 수성 아세톤(5% H₂O)으로부터 수득된 다형성 형태 1의 XRPD 패턴.
 - 도 11: THF/TBME로부터 수득된 다형성 형태 2의 XRPD 추적.
 - 도 12: THF/TBME로부터 수득된 다형성 형태 2의 DSC 추적.
 - 도 13: 미세화 후 THF/TBME로부터 수득된 다형성 형태 2의 고해상도 XRPD 패턴.
 - 도 14: a-축을 따라 본 다형성 형태 1의 결정 구조
 - 도 15: b-축을 따라 본 다형성 형태 2의 결정 구조
 - 도 16: 다형성 형태 1의 고속 스캐닝 DSC 추적(40℃/분).
 - 도 17: 다형성 형태 2의 고속 스캐닝 DSC 추적(40℃/분).
 - 도 18: MIBK로부터 수득된 다형성 형태 2의 열 분석(DSC 및 TGA).
 - 도 19: 2.2mg/kg의 공칭 투여량에서 수컷 래트(rat)에게 다형성 형태 1의 흡입 투여 후 평균 혈장 약물 농도.
 - 도 20: 2.2mg/kg의 공칭 투여량 수준에서 수컷 래트에게 다형성 형태 2의 흡입 투여 후 평균 혈장 약물 농도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] X선 분말 회절(XRPD) 패턴은 회절 빔 강도 대 회절각 2θ의 플롯(plot)으로 구성된다. X선 분말 회절 패턴의 2θ 피크 위치는 결정성 상(phase)의 단위 셀(unit cell)과 직접 관련되어 각 다형성 형태에 고유한 패턴을 초래한다. 결과적으로, XRPD 패턴은 각 다형체에 대해 특징적이며, 하나의 다형체를 다른 다형체와 구별하는 데 사용될 수 있다. X선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 바와 같이 제조된 다형성 형태 1 및 2의 샘플로부터 직접 수득되었다(도 1 및 2). 두 패턴의 시각적 비교(도 3 및 4)로부터, 화합물 I의 형태 1 및 2가 2개의 뚜렷한 결정성 상태를 나타내는 것은 명확하게 자명하다.

[0024] 2 θ 에서의 반사는 2개(또는 그 이상)의 회절 패턴을 비교할 때 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 이내에서 반사가 관찰되지 않는 한 고유한 것으로 간주된다(따라서 결정 형태의 특징이다). 다형성 형태 1 및 2는 다수의 고유한 반사를 나타낸다(표 1).

[0025] [표 1]

다형성 형태 1 및 2의 고유한 XRPD 반사.

2 θ 에서 반사	
형태 1	형태 2
7.0	10.8
7.4	17.0
7.9	20.3
18.2	22.7
19.7	23.9
20.8	24.3
24.7	

[0026]

[0027] 싱크로트론 광원 X선 결정학을 사용하여 다형성 형태 1 및 2의 구조의 설명은 다형성 형태 1 및 2의 XRPD 패턴이 단일 결정 데이터 세트로부터 수득된 실험적 회절 값으로부터 계산될 수 있도록 한다. 두 다형체에 대해 실험 데이터(도 1 및 2)와 계산된 패턴(도 5 및 6) 사이에서 매우 밀접한 상관관계가 관찰된다.

[0028] 따라서, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 다형성 형태 1의 화합물 I의 결정성 형태가 제공된다.

[0029] 적합하게는, 다형성 형태 1의 화합물 I의 결정성 형태가 제공되며, 여기서 상기 결정성 형태는 (± 0.2) 7.0, 7.4, 7.9, 18.2, 19.7, 20.8 및 24.7° 2- θ 로부터 선택된 3, 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 함유하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0030] 다형성 형태 1의 추가 XRPD 패턴 피크는 표 3에 제시된다. 따라서, 적합하게는 다형성 형태 1의 화합물 I의 결정성 형태가 제공되며, 여기서 상기 결정성 형태는 하기 7개의 피크: (± 0.2) 7.0, 7.4, 7.9, 18.2, 19.7, 20.8 및 24.7° 2- θ , 및 (± 0.2) 10.2, 16.7, 17.9, 23.3 및 24.2° 2- θ 로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 피크를 함유하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0031] 적합하게는, 다형성 형태 1의 화합물 I의 결정성 형태가 제공되며, 여기서 상기 결정성 형태는 16.80Å, 23.58Å 및 25.58Å, 및 90°의 α , β 및 γ 각의 단위 셀 치수를 갖는다.

[0032] 따라서, 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 다형성 형태 2의 화합물 I의 결정성 형태가 제공된다.

[0033] 다형성 형태 2의 화합물 I의 결정성 형태도 또한 제공되며, 여기서 상기 결정성 형태는 (± 0.2) 10.8, 17.0, 20.3, 22.7, 23.9 및 24.3° 2- θ 로부터 선택된 3, 4, 5, 또는 6개의 피크를 함유하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0034] 다형성 형태 2의 추가 XRPD 패턴 피크는 표 3에 제시된다. 따라서, 적합하게는 다형성 형태 2의 화합물 I의 결정성 형태가 제공되며, 여기서 상기 결정성 형태는 하기 6개의 피크: (± 0.2) 10.8, 17.0, 20.3, 22.7, 23.9 및 24.3° 2- θ , 및 (± 0.2) 16.6, 19.5, 20.3, 22.0, 26.6 및 26.9° 2- θ 로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 피크를 함유하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0035] 적합하게는, 다형성 형태 2의 화합물 I의 결정성 형태가 제공되며, 여기서 상기 결정성 형태는 16.81Å, 5.65Å 및 35.56Å, 및 90°의 α 각, 101.54°의 β 각, 및 90°의 γ 각의 단위 셀 치수를 갖는다.

[0036] 형태 3(종래 기술) 다형체

- [0037] 화합물 I은 특허 출원 공보 W02016/087878 A1 및 W02016/08780 A1의 종래 기술에서 개시되어 있다. 이러한 적용에서, 본원에 개시된 바와 같이 제조된 화합물 I은 (a) 피리딘 중의 화합물 I을 포함하는 반응 혼합물에 물을 첨가하여 미정제(crude) 고체 화합물 I을 수득하고, 이어서 DCM 중의 0 내지 3% MeOH로 용출시키는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하고; (b) DMF 중의 화합물 I을 포함하는 냉각된 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 반응 혼합물을 추가로 냉각시키고 여과 수집하여 고체 화합물 I을 수득한 다음, 필터 케이크(filter cake)를 물에서 슬러리화하고, 고체를 여과 수집하거나; 또는 (c) DMSO 중의 화합물 I을 포함하는 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 이어서 EtOAc에 의한 화합물 I의 추출, 진공하에 휘발성 물질의 증발, 및 DCM 중의 0 내지 2% MeOH로 용출시키는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제 및 DCM 중 0 내지 50% EtOAc로 용출시키는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 재정제를 포함하는 방법 중 하나에 의해 단리되었다.
- [0038] 본 개시내용의 목적을 위해, 본원에 기재된 합성 경로로부터 유래된, 이전에 개시된 바와 같은 화합물 I은 본원에서 형태 3으로 지칭되는 화합물 I의 불량한 결정성 표현이다. 이러한 경로의 통상적 특징은 다형성 형태 3이 혼화성 유기 용매(예: DMF 또는 DMSO) 중의 화합물 I의 용액에 물을 첨가하거나, 또는 크로마토그래피에 의한 정제 후 용매 혼합물의 증발에 의해 화합물 I의 신속한 생산으로부터 발생한다는 것이다. 하기에 개시된 바와 같이, 물은 이러한 경우 거의 무정형 상태로 신속한 증착을 유도하는 화합물 I의 강력한 항용매이다. 동일한 원리가 크로마토그래피로부터 반환된 샘플에 적용되며, 이에 의해 화합물 I을 함유하는 용출액의 급속한 증발이 형태 1 및 형태 2와 같은 보다 정돈된 결정성 형태보다 다형성 형태 3을 생성한다.
- [0039] 이론에 의해 제한되지 않고, 실험 데이터는 휘발성 용매(예: DCM) 중의 용액의 급속한 증발에 의한 화합물 I의 침전이 무질서한 고체 상태로 이어진다는 것을 교시한다. 동일한 것은, 예를 들어, 혼화성 유기 용매 중의 화합물 I의 용액을 물로 급냉시킴으로써, 항용매 첨가에 의한 화합물 I의(거의 순간적인) 침전에 적용된다. 이전에 개시된 이들 방법 모두는 화학식 I의 화합물이 본원에 개시된 다형성 형태 1 및 2에 의해 예시되는 보다 열역학적으로 안정하고 고도로 정돈된 결정성 상태를 달성하기에 충분한 시간을 허용하지 않는다.
- [0040] 형태 3의 대표적인 샘플은 다음 절차에 따라 제조되었다. 피리딘(30mL) 중의 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸))-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)벤조산(2.50g, 4.24mmol), EDCI(1.63g, 8.48mmol) 및 DMAP(0.03g, 0.21mmol)의 현탁액에 4-플루오로아닐린(0.41mL, 4.32mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시키고, 물(60mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물(3 x 10mL) 및 디에틸 에테르(2 x 15mL)로 세척하여 황갈색 분말을 수득했다. 이렇게 수득된 미정제된 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 40g, DCM 중 0 내지 3% MeOH, 구배 용출)로 정제하였다. 생성된 황색 고체(2.37g)를 DMSO(6.50mL)에 현탁시키고, 용해가 완료될 때까지 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 용액을 RT로 냉각시키고, 교반된 용액에 물(20mL)을 첨가하여 백색 고체의 침전을 초래하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물(3 x 10mL) 및 디에틸 에테르(3 x 5mL)로 세척한 후, 50℃에서 3일 동안 진공하에 건조하여 화합물 I을 회백색 고체로서 수득하였다(2.25g, 77%).
- [0041] 도 7은 본 연구에서 사용된 배치(batch)의 전형적인 형태 3의 샘플("형태 3" 참조)과 비교되고 형태 1 및 형태 2의 다형체로부터 수득된 XRPD 패턴에 대해 비교된, 상기한 바와 같이 제조된 다형성 형태 3으로서 화합물 I("종래 기술 샘플")의 XRPD 패턴을 도시한다. 형태 3 재료의 XRPD 추적은 불량한 결정성임을 나타내고, 결과적으로 쉽게 개발할 수 있는 실체인 것으로 간주되지 않았다. 그 결과, 이 다형성형태에 대해 비교 가능한 생체 이용률 데이터는 수득되지 않았다(실시에 참조).
- [0042] **다형성 형태 1 및 형태 2의 특성**
- [0043] **다양한 온도에서 다형성 형태 1 및 2의 열역학적 안정성**
- [0044] 본원에서 형태 1 및 형태 2로 지칭되는 결정성 상태는 호변성 다형성 쌍을 구성하는 것으로 결정되었다. 이 특성은 상대적 열역학적 안정성의 온도 의존성으로 인해 발생하고, 이에 의해 다형체 중 하나가 특징적인(경험적으로 결정된) 온도까지 재료의 가장 열역학적으로 안정한 표현이고, 그 이상에서는 안정성의 순서가 역전된다. 본 예에서, 동일한 양의 2개의 다형체를 포함하는 현탁액은 6개의 상이한 용매 중 하나에서 50℃, 70℃ 및 135℃에서 성숙되었다(표 6). 50℃ 및 70℃ 모두에서 수행된 모든 실험에서, 1:1 혼합물은 형태 2 다형체만을 함유하는 현탁액으로 전환되었다. 대조적으로, 135℃의 온도에서 유지된 모든 혼합물은 형태 1로 변환되었다. 이러한 데이터는 형태 1과 2 사이의 열역학적 관계가 호변성이고 안정성이 역전되는 온도(호변성 전이점)는 70 내지 135℃의 온도 범위 내에 있다는 가정을 지지한다.

- [0045] 호변성 전이점 이하의 온도에서, 상이한 조절 환경으로부터 생성된 형태 1 또는 형태 2의 소인을 교차-시딩 실험을 사용하여 조사하였다(본원에서 **표 8 내지 13** 참조). **표 8**에 기재된 단일 유기 용매 시스템에서, 등량의 형태 1 및 형태 2를 포함하는 혼합물을 뒤집어서 고유하게 형태 2 다형체를 포함하는 현탁액을 제공하였다. 예외는 다형성 혼합물을 유지한 5% 물로 도핑된(doped) IPA의 이원성 혼합물이었다. (**표 8**, 항목 10-12). 이 결과는 두 가지 다른 방식으로 발생하는 것으로 해석할 수 있다. 첫 번째는 수성 IPA에서 어느 하나의 형태의 화합물 I의 용해도가 너무 낮아서 다형성 상호변환이 일어날 수 없고, 따라서 운동 요인이 결과를 결정한다고 결론내는 것이다. 두 번째 가정은 물의 존재가 실험의 온도 범위에서 준안정성 다형체로 남아 있다는 사실에도 불구하고 형태 1에 유리하게 다형성 혼합물에 영향을 미친다는 것이다.
- [0046] 이 가설은 일련의 슬러리화 및 교차 시딩 실험(**표 9 내지 13**)에서 조사되었으며, 그 동안 낮은 수준의 물의 존재가 형태 1 다형체의 우세를 지지하는 공용매로서 작용하는 것으로 결정되었다. 이 특징은 형태 2 다형체가 아세톤 및 물 단독 및 이들의 혼합물(**표 9**); THF 및 수성 THF(**표 10**); 디옥산/물 혼합물(**표 11**) 및 증가하는 비율의 물을 함유하는 MEK(**표 12**)에서 슬러리화되었을 때 관찰되었다.
- [0047] 이러한 용매에 첨가된 물의 존재가 다형성 전이를 유도하는 것임이 데이터로부터 자명했다. 그러나, 낮은 수준을 제외하고, 물은 또한 강력한 항용매이기도 하며, 두 다형체의 용해도를 현저하게 감소시킨다. 이 용해도 프로파일의 결과는 물 단독 또는 물이 풍부한 용매 혼합물에서 형태 2에서 형태 1로의 전환 과정이 발생하지 않거나 한계 용해도에 의해 억제된다는 것이다(**표 11, 항목 3, 6, 및 8**).
- [0048] 다형성 상호변환은 온도에 따른 전환율의 의존성으로부터 예상되는 바와 같이, 가열시 더 쉽게 일어나는 것으로 관찰되었으며(**표 9, 10 및 12**)(아레니우스 방정식(Arrhenius equation)에 따라), 아마도 현탁된 고체의 용해도 증가에 의해 증가되었다. 냉각된 MEK 또는 THF에서 평형화되었을 때 다형체의 운명은 시스템 내 물의 존재 또는 부재에 의존할 뿐만 아니라 그들의 초기 다형성 조성에 의해 영향을 받는 것으로 밝혀졌다(**표 13**). 2개의 다형체의 혼합물은 예상된 바와 같이 공칭 건조 매질에서 형태 2의 현탁액으로 전환되었지만, 단일 다형체는 변경되지 않았다. 대조적으로, 물의 존재는 다시 형태 1 상태를 지지하고, 개시 혼합물(시드로서 작용)에서 이 다형체의 초기 존재가 상호변환을 촉진하였다는 추가 증거가 있었다.
- [0049] 본원에 개시된 슬러리화 및 교차-시딩 실험으로부터의 데이터는 용매 시스템에 노출시 다형성 형태 1 및 2의 보급이 유기 용매의 선택, 이의 수분 함량, 슬러리 온도, 접촉 시간 및 순도(즉, 다형성 조성)에 의해 영향을 받는다는 것을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 본원에 기재된 연구는 목적하는 바와 같이 형태 1 또는 2의 물리적 완전성을 생성하고 유지하도록 조작할 수 있는 이러한 파라미터에 대한 이해를 제공한다. 또한, 수성 유기 매질에서는 형태 1의 결정성 상태가 바람직하지만, 물이 주성분인 것들은 본질적으로 다형성 상호변환에 대해 불활성인 것으로 결정되었다.
- [0050] 이러한 시스템의 거동과 그것이 제공하는 교시는 화합물 I을 환자에게 전달할 수 있는 적절한 제형을 설계하는데 중요하다.
- [0051] 형태 1 및 2 다형체는 쉽게 미세화될 수 있다. 이는 호흡기(예: 폐)에 전달하기 위한 제형에 사용하기에 적합하다는 것을 의미한다.
- [0052] 본원에 기재된 연구는 놀랍게도, 형태 2 다형체는, 특히, 이 형태가 주위 온도에서 이러한 환경에서 준안정성이 다는 증거에도 불구하고, 수성 현탁액으로서의 제형에 적합한 화합물 I의 결정성 표현임을 나타낸다. 본원에 개시된 연구로부터 수득된 데이터는 높은 비율의 물을 포함하는 매질에서 물에 대한 화합물 I의 매우 낮은 용해도가 다형성 완전성의 손실에 대한 효과적인 운동 장벽을 제공한다는 것을 나타낸다. 화합물 I의 물리화학적 특성(고분자량 및 친유성)은 두 가지 주요 결정성 형태가 이러한 조건하에서 쉽게 상호변환되지 않고, 결과적으로 그들의 초기 다형성 조성을 유지한다는 것을 보장한다. 본원의 다른 곳에서 입증된 바와 같이, 형태 2 다형체는 예기치 않게 그리고 유리하게 수성 현탁액으로서 제형화되고 흡입에 의해 투여되는 경우 형태 1의 다형체보다 유리한 생체 이용률을 나타낸다. 따라서, 형태 2 다형체는 분무된 수성 현탁액에서 흡입 치료제로서 사용하기 위한 화합물 I의 유리한 제시이다.
- [0053] 흡입에 의해 투여되는 경우, 형태 1의 낮은 전신 생체 이용률과 함께 다형성 안정성의 특성은 아래에서 논의되는 이 다형체의 대체 징후 및 제시를 선호한다.
- [0054] **일반적인 합성 방법**
- [0055] **용매화물**

- [0056] 한 측면에서, 용매화된 형태의 화합물 I이 제공된다. 화합물 I이 다수의 방향족 용매, 예를 들어, 아니솔, 아세토페논, 벤질 알코올, 클로로벤젠 및 쿠멘에서 성숙되는 경우 적절한 용매화물이 수득된다. 대안적으로, 화합물 I이 THF에서 성숙되는 경우, 적절한 용매화물이 수득된다. 적합하게는, 이렇게 수득된 화합물 I의 용매화물은 TGA에 의해 분석될 때 약 13 내지 14중량%의 용매를 함유한다. 적합하게는, 화합물 I 대 용매의 비는 거의 화학량론적이다(1:1).
- [0057] 동정된 화합물 I의 용매화물은 열적으로 탈용매화되어 형태 1의 결정성 다형체를 생성하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 아니솔 용매화물은 DSC 분석하에 두 개의 급격한 흡열을 나타냈다. 112 내지 114℃에서 발생하는 첫 번째는 TGA 프로파일로부터 결정된 13.4%의 중량 감소와 일치하였고, 이것은 1당량의 용매 바로 아래에 상응하며 ^1H NMR 데이터와 일치한다. 202℃에서 피크에 도달한 제2 흡열은 형태 1의 용점에 상응했다.
- [0058] 따라서, 하나의 측면에서, 용매화 형태, 예를 들어, 아니솔, 아세토페논, 벤질 알코올, 클로로벤젠 또는 쿠멘으로 형성된 용매화물 형태의 화합물 I을 가열하여 용매를 제거하고, 이에 의해 화합물 I을 결정성 다형성 형태 1로서 생성하는 단계를 포함하는, 결정성 다형성 형태 1로서의 화합물 I의 제조 방법이 제공된다. 적합하게는, 용매화 형태의 화합물 I은 다형성 형태 1의 합성에서 중간체이다.
- [0059] **형태 1 다형체**
- [0060] 하나의 구현예에서, 용매 중의 화합물 I의 용액으로부터 화합물 I을 다형성 형태 1로서 결정화하는 단계를 포함하는, 다형성 형태 1로서의 화합물 I의 제조 방법이 제공되며, 여기서 용매는 톨루엔, 2-메톡시에탄올, 수성 IPA(예: 3 내지 6% H_2O v/v, 예를 들어, 5% H_2O v/v 함유) 및 수성 아세톤(예: 5 내지 10% H_2O v/v 함유)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0061] 적합하게는, 용매는 수성 아세톤(5% H_2O v/v 함유)이다.
- [0062] **형태 2 다형체**
- [0063] 하나의 구현예에서, 공칭 무수 유기 용매 중의 화합물 I의 용액으로부터 화합물 I을 다형성 형태 2로서 결정화하는 단계를 포함하는, 다형성 형태 2로서의 화합물 I의 제조 방법이 제공되고, 여기서 용매는 MIBK, THF, PrOAc, EtOH, DME, MeOH, MeCN, MeNO_2 , n-헵탄, Et_2O , IPA, MEK, 아세톤, TBME, i-BuOH, 또는 THF와 TBME의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 적합하게는, 상기 방법은 공칭 무수 유기 용매 혼합물 중의 화합물 I의 용액으로부터 화합물 I을 다형성 형태 2로서 결정화하는 단계를 포함하고, 여기서 용매 혼합물은 MIBK, THF, PrOAc, EtOH, DME, MeOH, MeCN, MeNO_2 , n-헵탄, Et_2O , IPA, MEK, 아세톤, TBME 및 i-BuOH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 둘 이상의 용매를 포함한다.
- [0064] 본 발명의 목적을 위하여, "공칭 무수"는 용매에 물이 첨가되지 않았음을 의미한다. 선택된 용매의 친수성에 따라, 실험 조건이 그것을 제외하도록 설계되어 있지만 미량의 물이 존재할 수 있다.
- [0065] 적합하게는, 용매는 MIBK이다. 대안적으로, 용매 시스템은 THF와 톨루엔의 혼합물이고, 여기서 적합하게는, 상기 혼합물은 2:1 내지 1:2 사이의 THF:톨루엔(예: 10:5 v/v; 9:5 v/v; 8:4 v/v; 8:16 v/v THF:톨루엔, 각각)을 포함한다. 대안적으로, 용매 시스템은 THF와 TBME의 혼합물이고, 여기서 적합하게는, 상기 혼합물은 4:1 내지 1:2 사이의 THF:TBME(예: 8:2 v/v; 8:2.5 v/v; 8:4 v/v; 8:6 v/v; 8:8 v/v; 8:10 v/v 또는 8:12 v/v THF:TBME, 각각)를 포함한다.
- [0066] **약제학적 제형**
- [0067] 하나의 구현예에서, 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 조합하여, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0068] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 폐 또는 코에 국소적으로, 특히 폐에 국소적으로 투여된다. 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 임의로 하나 이상의 국소적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 적합하게는, 본 발명의 화합물은 흡입에 의해 투여된다.
- [0069] 적합하게는, 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체는 물이다.
- [0070] 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 투여될 수 있고, 예를 들어, 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)]에 기재된 바와 같이, 제약 분야에 익히

공지된 임의의 방법 에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 또한 복수의 단위 투여 형태로 편리하게 투여될 수 있다.

- [0071] 폐 또는 비강내 투여에 적합한 조성물은 분말, 액체 용액, 액체 현탁액, 수성 현탁액, 용액 또는 현탁액을 포함하는 점비액, 또는 가압 또는 비가압 에어로졸을 포함한다.
- [0072] 비강 또는 폐에 대한 국소 투여는 비가압 제형, 예를 들어, 수성 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이러한 제형은 분무화, 즉 분무기, 예를 들어, 소형 및 휴대용 또는 비휴대용일 수 있고 가정용 또는 병원용으로 의도된 것에 의해 투여될 수 있다. 이러한 장치의 예는 RESPIMAT 흡입기이다.
- [0073] 액체 현탁액 및 에어로졸 제형(가압되든 비가압되든)은 전형적으로 본 발명의 화합물을, 예를 들어, 0.5 내지 10 μ m, 적합하게는 약 1 내지 5 μ m, 예를 들어, 1 내지 2 μ m의 D₅₀을 갖는 미립자 형태로 함유할 것이다. 적합하게는, 미립자 형태의 본 발명의 화합물은 0.2 내지 1 μ m, 예를 들어, 0.2 내지 0.5 μ m의 D₁₀을 갖는다. 적합하게는, 미립자 형태의 본 발명의 화합물은 2 내지 6 μ m, 예를 들어, 3 내지 4 μ m의 D₉₀을 갖는다. 화합물의 미립자 형태는, 예를 들어, 미세화 형태일 수 있다. 미세화는 호소카와 알파인(Hosokawa Alpine)에 의해 제조된 것들과 같은 제트 밀을 사용하여 수행될 수 있다. 생성된 입자 크기 분포는 레이저 회절을 사용하여 측정될 수 있다(예: Malvern Mastersizer 2000S 기기 사용). 입자 크기 분포는 D₁₀, D₅₀ 및 D₉₀ 값을 사용하여 나타낼 수 있다. 입자 크기 분포의 D₅₀ 중앙값은 분포를 반으로 나누는 마이크론 단위의 입자 크기로 정의된다. 레이저 회절로부터 유래된 측정값은 보다 정확하게 용적 분포로 기재되고, 결과적으로 이 절차를 사용하여 수득된 D₅₀ 값은 보다 의미 있게 Dv₅₀ 값(용적 분포의 중앙값)으로 지칭된다. 본원에서 사용되는 Dv 값은 레이저 회절을 사용하여 측정된 입자 크기 분포를 지칭한다. 유사하게, 레이저 회절의 맥락에서 사용된 D₁₀ 및 D₉₀ 값은 Dv₁₀ 및 Dv₉₀ 값을 의미하고, 각각 분포의 10%가 D₁₀ 값 이하에 있고 분포의 90%가 D₉₀ 값 이하에 있는 입자 크기를 지칭하는 것으로 간주된다.
- [0074] 본 발명의 한 특정 측면에 따르면, 본 발명의 화합물을 수성 현탁액으로서, 즉 수성 매질 중에 현탁된 미립자 형태로 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0075] 수성 매질은 전형적으로 완충액, 강직성(tonicity) 조절제(예: 염화나트륨), pH 조절제, 점도 변형제, 공용매(예: 프로필렌 글리콜) 및 계면활성제(예: 리포이드 S100)로부터 선택된 하나 이상의 부형제와 물을 포함한다.
- [0076] 적합하게는, 수성 매질은 적어도 약 40%의 물, 예를 들어, 적어도 약 60%의 물, 적어도 약 80%의 물, 적어도 약 95%의 물, 또는 적어도 약 99%의 물, 예를 들어, 적어도 약 99%의 물을 포함한다.
- [0077] 적합하게는, 화합물 I이 수성 현탁액으로서 투여되는 경우, 화합물 I은 결정성 다형성 형태 2로서 사용된다. 적합하게는, 수성 현탁액 제형 중의 화합물 I의 농도는 1 내지 10mg/mL, 예를 들어, 4 내지 6mg/mL이다.
- [0078] 따라서, 하나의 구현예에 따르면, 수성 매질에 현탁된 미립자 형태로 결정성 다형성 형태 2로서 사용되는 화합물 I을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0079] 코 또는 폐에 대한 국소 투여는 또한 가압 에어로졸 제형의 사용에 의해 달성될 수 있다. 에어로졸 제형은 전형적으로 적합한 에어로졸 추진제, 예를 들어, 클로로플루오로카본(CFC) 또는 하이드로플루오로카본(HFC)에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함한다. 적합한 CFC 추진제는 트리클로로모노플루오로메탄(추진제 11), 디클로로테트라플루오로메탄(추진제 114), 및 디클로로디플루오로메탄(추진제 12)을 포함한다. 적합한 HFC 추진제는 테트라플루오로에탄(HFC-134a) 및 헵타플루오로프로판(HFC-227)을 포함한다. 추진제는 전형적으로 총 흡입 조성물의 40중량% 내지 99.5중량%, 예를 들어, 40중량% 내지 90중량%를 포함한다. 제형은 공용매(예: 에탄올) 및 계면활성제(예: 레시틴, 소르비탄 트리올레이트 등)를 포함하는 부형제를 포함할 수 있다. 다른 가능한 부형제는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 글리세린 등을 포함한다. 에어로졸 제형은 캐니스터에 패키징되며, 적절한 투여량은 계량 밸브에 의해 전달된다(예를 들어, Bepak, Valois 또는 3M 또는 대안적으로 Aptar, Coster 또는 Vari에 의해 공급됨).
- [0080] 폐에 대한 국소 투여는 또한 건조 분말 제형의 사용에 의해 달성될 수 있다. 건조 분말 제형은 전형적으로 1 내지 10 μ m의 MMAD 또는 0.5 내지 10 μ m, 예를 들어, 약 1 내지 5 μ m의 D₅₀을 갖는 미립자 형태로 본 개시내용의 화합물을 함유할 것이다. 미립자 형태의 본 발명의 화합물의 분말은 미세화 공정 또는 유사한 크기 감소 공정에 의해 제조될 수 있다. 미세화는 상기 기재된 바와 같이 수행되고 측정될 수 있다. 제형은 전형적으로 일반

적으로 비교적 큰 입자 크기, 예를 들어, 50 μ m 이상, 예를 들어, 100 μ m 이상의 MMAD 또는 40 내지 150 μ m의 D₅₀의 국소적으로 허용되는 희석제, 예를 들어, 락토스, 글루코스 또는 만니톨(바람직하게는 락토스)을 함유할 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "락토스"는 α -락토스 일수화물, β -락토스 일수화물, α -락토스 무수, β -락토스 무수 및 무정형 락토스를 포함하는 락토스 함유 성분을 지칭한다. 락토스 성분은 미세화, 체질, 분쇄, 압축, 응집 또는 분무 건조에 의해 처리될 수 있다. 다양한 형태의 시판되는 형태의 락토스, 예를 들어, Lactohale®(흡입 등급 락토스; DFE Pharma), InhaLac®70(건조 분말 흡입기용 체질된 락토스; Meggle), Pharmatose®(DFE Pharma) 및 Respitose®(체질된 흡입 등급 락토스; DFE 파마) 생성물도 또한 포함된다. 하나의 구현예에서, 락토스 성분은 α -락토스 일수화물, α -락토스 무수 및 무정형 락토스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 락토스는 α -락토스 일수화물이다.

[0081] 건조 분말 제형은 다른 부형제, 예를 들어, 나트륨 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 마그네슘 스테아레이트를 또한 함유할 수 있다.

[0082] 건조 분말 제형은 전형적으로 건조 분말 흡입기(DPI) 장치를 사용하여 전달된다. 건조 분말 전달 시스템의 예는 SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS, SKYHALER, ACCUHALER 및 CLICKHALER를 포함한다. 건조 분말 전달 시스템의 또 다른 예는 ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPHENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, ORIEL 건조 분말 흡입기, MICRODOSE, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR 및 PROHALER을 포함한다.

[0083] 크림 및 페서리와 같은 수성 현탁액 이외의 제형에서, 적합하게는 화합물 I은 결정성 다형성 형태 1로서 사용된다.

[0084] 의료 용도

[0085] 화합물 I은 진균증의 치료 및 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0086] 본 발명의 한 측면에서, 진균증의 치료 및 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서 화합물 I의 용도가 제공된다.

[0087] 본 발명의 다른 측면에서, 유효량의 화합물 I을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 진균증을 갖는 대상체의 치료 방법이 제공된다.

[0088] 본 발명의 다른 측면에서, 유효량의 화합물 I을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0089] 본 발명의 다른 측면에서, 유효량의 화합물 I을 흡입에 의해 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐 또는 코(특히 폐)의 진균증을 갖는 대상체의 치료 방법이 제공된다.

[0090] 본 발명의 다른 측면에서, 유효량의 화합물 I을 흡입에 의해 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 폐 또는 코(특히 폐)의 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0091] 진균증은 특히 아스페르길루스 종(*Aspergillus spp.*), 예를 들어, 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) 또는 아스페르길루스 풀룰란스(*Aspergillus pullulans*), 특히 아스페르길루스 푸미가투스에 의해 유발될 수 있다. 진균증은 또한 칸디다 종(*Candida spp.*), 예를 들어, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 또는 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*); 리조푸스 종(*Rhizopus spp.*), 예를 들어, 리조푸스 오리자애(*Rhizopus oryzae*); 크립토크커스 종(*Cryptococcus spp.*), 예를 들어, 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*); 채토미움 종(*Chaetomium spp.*), 예를 들어, 채토미움 글로보숨(*Chaetomium globosum*); 페니실륨 종(*Penicillium spp.*), 예를 들어, 페니실륨 크리스소게눔(*Penicillium chrysogenum*) 및 트리초피톤 종(*Trichophyton spp.*), 예를 들어, 트리초피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*)에 의해 유발될 수 있다.

[0092] 진균증과 관련된 질환은, 예를 들어, 폐 아스페르길루스증이다.

[0093] 적합하게는, 진균증 및 진균증과 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한 형태 2 다형체 형태의 화합물 I이 제공된다.

[0094] 대안적으로, 진균증 및 진균증과 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한 형태 1 다형체 형태의 화합물 I이 제공된다.

- [0095] 화합물 I은 진균증의 발병 전에 화합물 I을 투여함으로써 예방적 설정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I은 진균증이 발병할 위험이 있는 대상체, 예를 들어, 미숙아, 선천적 폐 또는 심장 결함을 갖는 아이들, 면역 손상 대상체(예: HIV 감염으로 고통받는 대상체), 천식 환자, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)을 갖는 대상체, 노인 대상체 및 심장 또는 폐에 영향을 미치는 만성 건강 상태(예: 울혈성 심부전(congestive heart failure) 또는 만성 폐색성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease))를 앓고 있는 대상체에게 예방적으로 투여될 수 있다.
- [0096] 적합하게는, 진균증 및 진균증과 관련된 질환의 예방에 사용하기 위한 형태 1 다형체 형태의 화합물 I이 제공된다.
- [0097] 대안적으로, 진균증 및 진균증과 관련된 질환의 예방에 사용하기 위한 형태 2 다형체 형태의 화합물 I이 제공된다.
- [0098] 대상체는 인간 및 동물 대상체, 특히 인간 대상체를 포함한다.
- [0099] 본 발명의 화합물은 아스페르길루스 푸미가투스 감염과 같은 진균증의 치료, 및 위험에 처한 대상체에서 아스페르길루스 푸미가투스 감염과 같은 진균증과 관련된 질환의 예방 또는 치료에 특히 유용하다. 위험에 처한 대상체는 상기 정의되었다.
- [0100] 본 발명의 화합물은 또한 특히 포사코나졸과 조합하여 아졸 내성 아스페르길루스 푸미가투스 감염과 같은 아졸 내성 진균증의 치료에 유용하다.
- [0101] 본 발명의 화합물은 제2 또는 추가의 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다. 제2 또는 추가의 활성 성분은, 예를 들어, 다른 항진균제(예: 보리코나졸 또는 포사코나졸), 암포테리신 B, 에키노칸딘(예: 카스포푼진(caspofungin) 및 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-CoA 리덕타제의 억제제(예: 로바스타틴, 프라바스타틴 또는 플루바스타틴)로부터 선택될 수 있다.
- [0102] 제2 또는 추가의 활성 성분은 진균증, 예를 들어, 아스페르길루스 푸미가투스 감염, 또는 진균증과 관련된 질환, 예를 들어, 아스페르길루스 푸미가투스 감염, 또는 아스페르길루스 푸미가투스 감염과 같은 진균증과 함께 존재하는 상태의 치료 또는 예방에 적합한 활성 성분을 포함한다.
- [0103] 본 발명의 화합물은 제2 또는 추가의 활성 성분과 함께 공제형화될 수 있거나, 제2 또는 추가의 활성 성분은 동일하거나 상이한 경로에 의해 개별적으로 투여되도록 제형화될 수 있다.
- [0104] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 보리코나졸 또는 포사코나졸과 같은 항진균제로 이미 전신적으로 치료된 환자에게 투여될 수 있다.
- [0105] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 암포테리신 B, 에키노칸딘, 예를 들어, 카스포푼진, 및 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-CoA 리덕타제의 억제제, 예를 들어, 로바스타틴, 프라바스타틴 또는 플루바스타틴으로부터 선택된 하나 이상의 제제와 동시 투여, 예를 들어, 공제형화될 수 있다.
- [0106] 본 발명의 화합물은 대안적으로 (또는 추가로) 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴, 리모시딘, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 롤리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 설코나졸, 티오코나졸, 알바코나졸, 에피코나졸, 에폭시코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 테르코나졸, 아바편진, 아모롤핀, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀, 아니둘라편진, 미카편진, 벤조산, 시클로피록스, 플루시토신(5-플루오로시토신), 그리세오폴빈, 톨나프테이트 및 운데실렌산으로부터 선택된 하나 이상의 제제와 동시 투여, 예를 들어, 공제형화될 수 있다.
- [0107] 바람직한 조합 파트너는 인트라코나졸, 보리코나졸, 카스포푼진, 및 포사코나졸을 포함한다.
- [0108] 본 발명의 한 측면에 따르면, (a) 본 발명의 화합물을 임의로 하나 이상의 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물; (b) 제2 활성 성분을 임의로 하나 이상의 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물; (c) 임의로 각각 제3 또는 추가의 활성 성분을 임의로 하나 이상의 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 하나 이상의 추가의 약제학적 조성물, 및 (d) 이를 필요로 하는 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 포함하는 부품의 키트가 제공된다. 이를 필요로 하는 대상체는 진균증, 예를 들어, 아스페르길루스 푸미가투스 감염을 앓을 수 있거나 이에 취약할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 화합물은 적절한 간격으로, 예를 들어, 매주 1회, 격일로 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일

4회 투여될 수 있다.

- [0110] 투여되는 정확한 투여량은 당업자에 의해 결정될 수 있지만, 평균 체중(50 내지 70kg)의 인간에 적합한 투여량은 약 50 μ g 내지 10mg/일, 예를 들어, 500 μ g 내지 5mg/일로 예상된다.
- [0111] 다형성 형태 1의 결정성 형태의 화합물 I은 하기 바람직한 속성 중 하나 이상을 가질 것으로 예상된다:
- [0112] · 높은 융점(> 200℃)에 의해 입증되는 바와 같이, 광범위한 열 안정성을 나타내고;
- [0113] · 다형성 완전성을 유지하면서 미세화에 민감해지고;
- [0114] · 수성 현탁액 이외의 제형에서와 같이 투여용으로 의도된 제형에서 형태 2로의 전환에 저항한다.
- [0115] 다형성 형태 2의 결정성 형태의 화합물 I은 하기 바람직한 속성 중 하나 이상을 가질 것으로 예상된다:
- [0116] · 높은 융점(> 180℃)에 의해 입증되는 바와 같이, 광범위한 열 안정성을 나타내고;
- [0117] · 국소 약물, 특히 폐 질환 치료용으로 의도된 약물에 대해 유효한 생체 이용률을 가지며, 수성 현탁액으로서 흡입에 의해 투여되는 경우 형태 1보다 더 높은 생체 이용률을 나타내고;
- [0118] · 다형성 완전성을 유지하면서 미세화에 민감해지고;
- [0119] · 환자에게 투여하는 데 사용하도록 의도된 수성 현탁액에서 형태 1로의 전환에 저항한다.

[0120] 실험적

[0121] 약어

[0122] 정의되지 않은 임의의 약어는 일반적으로 허용된 의미를 전달하기 위한 것이다.

- [0123] aq 수성
- [0124] AUC 곡선하 면적
- [0125] BW 그룹 평균 체중
- [0126] conc. 농도
- [0127] ϵ -헥산 사이클로헥산
- [0128] D노출 기간
- [0129] DME 1,2-디메톡시에탄
- [0130] DMSO 디메틸 설펍사이드
- [0131] DSC 시차 주사 열량측정법
- [0132] Et₂O 디에틸 에테르
- [0133] EtOH 에탄올
- [0134] Exp 실험
- [0135] Evap 증발
- [0136] ¹H-NMR 양성자 핵 자기 공명(분광법)
- [0137] HPLC 고압 액체 크로마토그래피
- [0138] *i*-BuOH *iso*-부탄올(2-메틸-1-프로판올)
- [0139] IPA *iso*-프로필 알콜(2-프로판올)
- [0140] K₂EDTA 이칼륨 에틸렌디아민테트라아세트산
- [0141] KF 칼 피셔 (적정)
- [0142] LC-MS/MS 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법

[0143]	LGC 액체-기체 크로마토그래피
[0144]	2-ME 2-메톡시에탄올
[0145]	MeCN 아세토니트릴
[0146]	MEK 메틸 에틸 케톤
[0147]	MeNO ₂ 니트로메탄
[0148]	MIBK 메틸 이소부틸 케톤
[0149]	min 분(들)
[0150]	MMAD 질량 중앙값 공기역학적 직경
[0151]	MTBE 메틸 3급-부틸 에테르
[0152]	N/A 적용 가능하지 않음
[0153]	NMP <i>N</i> -메틸피롤리돈
[0154]	No 번호
[0155]	PLM 편광된 광학 현미경법
[0156]	PrOAc 프로필 아세테이트
[0157]	RH 상대 습도
[0158]	RSD 상대 표준 편차
[0159]	RT 실온
[0160]	RV 역상
[0161]	TBME 3급 부틸 메틸 에테르
[0162]	temp 온도
[0163]	TGA 열 중량 분석
[0164]	THF 테트라하이드로푸란
[0165]	vol 용적(들)
[0166]	SC 단일 결정
[0167]	TBME 3급-부틸 메틸 에테르
[0168]	sec 초(들)
[0169]	UPLC 초고성능 액체 크로마토그래피
[0170]	VT 가변 온도
[0171]	XRPD X선 분말 회절 (결정학)
[0172]	기기 및 방법론
[0173]	기기, 방법론 및 절차에 대한 하기 설명은 다수의 상이한 실험실 및 장소에서 수행된 실험과 관련이 있으며, 이 에 의해 그들의 효과가 동등한 다양한 동일한 것의 사용을 필요로 한다. 당업자는 목적하는 결과를 방해하지 않고 많은 이러한 파라미터가 변경될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 하기에 기재된 이러한 기기, 방 법론 및 공정은 일부 상황에서 사용되어 왔지만, 그들은 또한 본 발명을 실시하기 위해 사용될 수 있는 예시적 인 실험 조건을 구성한다. 따라서, 이하의 기기, 방법론 및 공정은 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
[0174]	X선 분말 회절

- [0175] X선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(45kV, 40mA), Θ - Θ 각도계, 초점 거울, 분산 슬릿(1/2"), 입사 및 발산 빔(4mm) 모두에서 슬라 슬릿 및 PIXcel 검출기 를 사용하여 PANalytical 회절계에서 수집되었다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 X'Pert Data Collector, 버전 2.2f였고, 데이터는 X'Pert Data Viewer 버전 1.2d를 사용하여 제시되었다. XRPD 패턴은 PANalytical X'Pert PRO를 사용하여 주의 조건하에서 전층 호일 샘플 단계(폴리이미드-캡톤, 12.7 μ m 두께 필름)를 통해 주위 조건하에서 획득되었다. 데이터 수집 범위는 0.202s⁻¹의 연속 스캔 속도와 함께 2.994-35° 2 Θ 였다.
- [0176] 대안적으로, X선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(40kV, 40mA)을 사용하고, 자동화 XYZ 단계, 자동 샘플 위치결정을 위한 레이저 비디오 현미경 및 HiStar 2차원 영역 검출기를 사용하여 Bruker AXS C2 GADDS 회절계에서 수집하였다. X선 광학계는 0.3mm 핀홀 콜리메이터와 결합된 단일 Gobel 다층 거울로 구성되었다. 매주 성능 검사는 인증된 표준 NIST 1976 코런덤(평판)을 사용하여 수행되었다. 빔 분산은 약 4mm였다. Θ - Θ 연속 스캔 모드는 20cm의 검출기 거리까지 샘플과 함께 사용되어 3.2° 내지 29.7° 의 유효한 2 Θ 범위를 제공하였다. 전형적으로 샘플을 X선 빔에 120초 동안 노출시켰다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 XP/2000 4.1.43에 대한 GADDS이며, 데이터는 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 사용하여 분석 및 제시되었다.
- [0177] 주위 조건하에서 실행된 샘플은 분쇄하지 않고 받은 채로 분말을 사용하여 평판 시험편으로서 제조하였다. 약 1 내지 2mg의 샘플을 유리 슬라이드에 가볍게 눌러 평평한 표면을 수득했다. 비주위 조건하에서 실행된 샘플을 열 전도성 화합물을 포함하는 규소 웨이퍼에 장착시켰다. 이어서, 샘플을 20℃/분으로 적절한 온도로 가열한 후, 데이터 수집을 시작하기 전에 1분 동안 등온으로 유지하였다.
- [0178] X선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(40kV, 40mA), Θ -2 Θ 각도계, V4 분산 및 수신 슬릿, Ge 단색화 장치 및 Lynxeye 검출기를 사용하여 Bruker D8 회절계에서 수집하였다. 기기는 인증된 코런덤 표준(NIST 1976)을 사용하여 성능을 확인했다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1이었고, 데이터는 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 사용하여 분석 및 제시되었다.
- [0179] 샘플은 수신된 바와 같이 분말을 사용하여 평판 시험편으로서 주위 조건하에서 실행하였다. 샘플을 연마된 제로-배경(510) 규소 웨이퍼로 절단된 공동에 부드럽게 포장되었다. 분석 동안, 샘플은 그 자체의 평면에서 회전시켰다. 데이터는 다음과 같이 수집되었다:
- [0180] 각도 범위: 2° 내지 42° 2 Θ
- [0181] 단계 크기: 0.05° 2 Θ
- [0182] 수집 시간: 0.5초/단계
- [0183] **다이아몬드 광원 X선 결정학**
- [0184] 데이터는 Dectris Pilatus 2M 검출기를 사용하여 유체 필름 장치 3-원 회절계에서 수집되었다. 결정은 퍼플루오로폴리에테르 오일을 사용하여 MiTeGen 루프에 장착되었다. 사용된 파장은 0.6889Å이었다. 모든 데이터는 295K에서 수집되었다. 구조는 일상적인 자동 직접 방법에 의해 분해되었고, 모든 고유 측정 F² 값에 대한 최소 제곱 정제에 의해 정제되었다.
- [0185] **¹H NMR 분광법**
- [0186] NMR 스펙트럼은 오토-샘플러가 장착되고 DRX400 콘솔로 제어되는 Bruker 400MHz 기기에서 수집되었다. 자동화된 실험은 표준 Bruker 로딩 실험을 사용하여 Topspin v1.3으로 실행되는 ICON-NMR v4.0.7을 사용하여 획득하였다. 비일상적 분광법의 경우, 데이터는 Topspin만을 사용하여 획득되었다. 달리 명시되지 않는 한, 샘플은 DMSO-d₆에서 제조되었다. 오프라인 분석은 ACD Spectrus Processor 2012를 사용하여 수행되었다.
- [0187] **시차 주사 열량 측정법**
- [0188] DSC 데이터는 50 위치 오토-샘플러가 장착된 TA Instrument Q2000에서 수집되었다. 열 용량 교정은 사파이어를 사용하여 수행되었고, 에너지 및 온도의 교정은 인증된 인듐을 사용하여 수행되었다. 전형적으로 핀홀 알루미늄 팬에 함유된 0.5 내지 3mg의 샘플을 25℃에서 300℃까지 10℃/분(스캔 속도가 느린 경우) 또는 25℃에서 300℃까지 40℃/분(고속 스캔 속도의 경우)으로 가열했다. 50mL/분의 무수 질소 퍼지를 샘플에 대해 유지시켰다. 기기 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series v2.8.0.394 및 Thermal Advantage v5.5.3이었고, 데이터는 Universal Analysis v4.5A를 사용하여 분석되었다.

[0189] 열중량 분석

[0190] TGA 데이터는 16 위치 오토-샘플러가 장착된 TA Instrument Q500 TGA에서 수집하였다. 기기는 인증된 알루미늄 및 니켈을 사용하여 온도 교정되었다. 전형적으로 5 내지 10mg의 샘플을 미리 무게를 잰 알루미늄 DSC 팬에 로딩하고 주위 온도에서 350℃까지 10℃/분으로 가열하였다. 60mL/분의 질소 퍼지를 샘플 전체에 대해 유지시켰다. 기기 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series v2.5.0.256 및 Thermal Advantage v5.5.3이었으며, 데이터는 Universal Analysis v4.5A를 사용하여 분석되었다.

[0191] HPLC에 의한 화학적 순도 결정

[0192] 순도 분석은 ChemStation 소프트웨어 vB.04.03을 사용하여 다이오드 어레이 검출기가 장착된 Agilent HP1100 시리즈 시스템에서 수행되었다. 샘플은 0.5mg/mL 용액을 제공하기 위해 50℃로 가열함으로써 수성 MeCN(1:1 혼합물)에 용해시켜 제조하였다. 샘플은 아래에 제공된 파라미터를 사용하여 실행되었다(표 2).

[0193] [표 2]

화학적 순도 결정을 위한 HPLC 파라미터/방법.

컬럼	Supelco Ascentis Express C18	
컬럼 치수	100 x 4.6 mm x 2.7μm	
컬럼 온도	25°C	
주사 용적	5 μL	
검출 파장	255 nm	
유속	2 mL/분	
상 A	물 중 0.1% TFA	
상 B	MeCN 중 0.085% TFA	
구배 용출 시간표		
시간 (분)	% 상 A	% 상 B
0	95	5
6	5	95
6.2	95	5
8	95	5

[0194]

[0195] 형태 1 및 형태 2 다형체의 제조

[0196] 본원에서 "미정제 유입 재료"에 대한 언급은 상기 논의된 방법 중 어느 하나에 따라 합성되고 단리된 형태 3을 의미하는 것으로 간주된다. 이 재료의 대표적인 참조 XRPD 추적은 도 7에 제시되어 있고, 결정화도가 낮은 재료와 일치한다.

[0197] 수성 아세톤(5% H₂O v/v)으로부터의 재결정화를 통한 미세화 형태 1의 제조

[0198] 미정제 유입 재료의 샘플(100g, 형태 3)을 아세톤(1.00L) 중 5% 물의 혼합물에 현탁시키고, 형태 1의 시드(100mg)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 아세톤 중 5% 물의 혼합물(20mL)로 세척하고, 고체를 40℃에서 건조시켜 DSC 추적으로부터 결정된 바와 같이(도 9) 백색 분말로서 다형성 형태 1을 제공하였다(85.5g, 85.5% 회수율, HPLC에 의한 순도 98.7%). 이렇게 수득된 생성물의 미세화에 의해, D 값으로 표현된 입자 크기 분포가 이하와 같은 분말을 제공했다: D₁₀ = 0.75 μm; D₅₀ = 1.59 μm 및 D₉₀ = 3.23 μm. 미세화된 고체의 XRPD 추적(도 10)은 이 공정 동안 다형성 완전성이 유지되었음을 확인하였다.

[0199] MIBK에서의 성숙에 의한 형태 2 다형체의 제조

[0200] 미정제 유입 재료(10g)를 RT에서 MIBK(30vol, 300mL)에 현탁시켰다. 현탁액을 25℃ 내지 50℃에서 24시간 동안

성숙시켰다(가열-냉각 사이클, 사이클당 8시간). 50℃에서 3시간 후에 분취액을 수집하고, 여과하고, 공기 건조시키고, XRPD로 분석하였다. 24시간 후, 나머지 고체를 RT에서 여과하고, 2시간 동안 공기 건조시켰다. 수득된 고체를 형태 2 다형체로 지정하였다. 대표적인 샘플의 XRPD 패턴은 도 2에 제시된다.

[0201] THF/TBME로부터의 재결정화를 통한 미세화 형태 2의 제조

[0202] 미정제 유입 재료(476.4g)를 질소하에 45 내지 55℃에서 THF(3.82 L)에 용해시켰다. 따뜻한 용액은 45 내지 55℃의 내부 온도를 유지하면서 인라인 필터를 통해 투명하게 하였다. TBME(0.72L)를 45 내지 55℃의 내부 온도를 유지하면서 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 형태 2 다형체의 시드(500mg)를 첨가한 후, 45 내지 55℃에서 10.5시간에 걸쳐 투명화된 TBME(5.01L)를 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 3.5시간에 걸쳐 0℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 추가 7.5시간 동안 교반을 계속하고, 생성된 현탁액을 진공에서 여과하고, 고체를 투명화된 THF(380mL) 및 TBME(570mL)의 혼합물로 세척하였다. 필터 케이크를 흡인 건조시키고, 단리된 고체를 질소하에 45℃에서 21시간 동안 진공하에 건조시켜 XRPD 및 DSC 분석에 의해 형태 2 다형체인 것으로 확인된 회백색 고체(401.4g, 84.2%)를 수득했다(각각 도 11 및 12).

[0203] 이렇게 수득된 생성물의 미세화에 의해, D 값으로 표현된 입자 크기 분포가 다음과 같은 분말을 제공했다: $D_{10} = 0.42 \mu\text{M}$; $D_{50} = 1.24 \mu\text{M}$ 및 $D_{90} = 3.57 \mu\text{M}$. 당업자라면 이들 특성이 흡입에 의한 투여용으로 의도된 생성물에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 미세화 동안 다형성 완전성의 유지는 분쇄 후 수득된 XRPD 추적(도 13)으로부터 확인되었고, 이는 입자 크기 감소가 수행되기 전에 수득된 것(도 11)과 비교하여 유의한 변화를 나타내지 않는다. 따라서, 형태 2 다형체는 의도된 목적에 필요한 특성을 갖는 재료를 도출하는 데 필요한 미세화 공정의 영향을 받기 쉽고 안정적이다.

[0204] 형태 1 및 형태 2 다형체의 특성화

[0205] X선 분말 결정학

[0206] 본원에 개시된 방법에 의해 제조된 다형성 형태 1(도 1) 및 형태 2(도 2)의 고해상도 XRPD 추적은 2개의 대안적인 고체 상태의 특징인 뚜렷하게 상이한 패턴을 나타낸다. 실험적으로 결정된 패턴은 결정 구조가 유도된 싱크로트론 공급원에서 수집된 데이터로부터 계산된 패턴(각각 도 5 및 6)과 일치하는 것으로 밝혀졌다. 두 패턴(도 3 및 4)의 비교는 소정의 샘플의 다형성 특성을 결정하기 위한 XRPD 분석의 신뢰성을 입증한다. 형태 1 및 2 다형체를 특성화하는, 각각의 XRPD 추적으로부터 수득된, 2θ 값($^{\circ}$), d-간격 및 피크의 상대 강도를 아래에 표로 나타낸다(표 3).

[0207]

[표 3]

화합물 1의 다형성 형태 1 및 2의 분말 X-선 회절 피크.

형태 1			형태 2		
2θ 값	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ 값	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.06	17.46	12.95	5.37	16.44	4.84
5.65	15.65	6.09	10.75	8.23	16.17
6.99	12.64	12.06	11.54	7.67	8.23
7.35	12.02	5.80	11.85	7.47	3.04
7.91	11.18	6.55	12.77	6.93	3.63
8.15	10.85	3.43	14.41	6.15	2.05
10.17	8.70	21.46	15.88	5.58	8.28
11.13	7.95	2.80	16.19	5.48	3.95
11.60	7.63	7.57	16.61	5.33	94.97
12.84	6.89	2.75	17.02	5.21	22.15
13.11	6.75	3.15	17.45	5.08	10.17
14.51	6.10	3.51	17.91	4.95	3.92
15.28	5.80	2.80	18.72	4.74	22.45
15.88	5.58	2.71	19.08	4.65	31.18
16.28	5.45	10.51	19.52	4.55	24.12
16.66	5.32	25.57	20.05	4.43	7.78
17.49	5.07	13.92	20.29	4.38	13.83
17.85	4.97	37.53	21.28	4.18	82.09
18.17	4.88	14.59	21.66	4.10	73.31
18.82	4.71	10.26	22.00	4.04	21.08
19.38	4.58	13.53	22.38	3.97	38.28
19.70	4.51	100.00	22.65	3.93	100.00
20.43	4.35	8.01	23.16	3.84	7.67
20.83	4.26	8.72	23.43	3.80	9.21
21.26	4.18	6.69	23.89	3.73	8.79
21.53	4.13	6.81	24.43	3.64	11.18
21.00	4.04	13.99	24.94	3.57	12.45

[0208]

22.52	3.95	14.36	25.20	3.53	8.40
22.87	3.89	5.00	25.89	3.44	8.37
23.32	3.81	21.62	26.56	3.36	36.79
24.20	3.68	15.27	26.88	3.32	25.43
24.67	3.61	12.85	27.35	3.26	7.51
25.00	3.56	2.49	27.83	3.21	6.36
25.46	3.50	1.14	28.23	3.16	3.86
25.90	3.44	1.80	30.37	2.94	1.53
26.26	3.39	2.58	31.04	2.88	1.93
26.69	3.34	12.65	31.78	2.82	2.51
27.44	3.25	8.81	32.92	2.72	3.62
28.10	3.18	4.18	33.30	2.69	3.08
28.37	3.15	3.22	34.23	2.62	1.65
29.50	3.03	1.69			
30.52	2.93	0.62			
31.07	2.88	0.51			
31.70	2.82	0.80			
32.77	2.73	0.29			
33.10	2.71	0.32			
33.83	2.65	0.95			
34.15	2.63	1.52			

[0209]

[0210]

[0211]

싱크로트론 광원 X선 결정학에 의한 형태 1 및 2의 구조 결정

다형성 형태 1 및 2의 구조 결정은 영국 옥스퍼드셔의 다이아몬드 광원에서 수행되었다. 형태 1의 데이터는 빔 라인 I19의 7 x 12 x 140 μm 단일 결정으로부터 수집되었다. 형태 1 결정성 다형체에 대한 결정 데이터 및 구조 정제 파라미터는 아래에 제공되고(표 4), 이의 a-축에 따라 본 분해된 구조의 이미지가 본 원에 포함된다(도 14).

[0212] [표 4]

다형성 형태 1의 결정 데이터 및 구조 정제 파라미터.

실험식	$C_{38}H_{37}F_3N_6O_3$	
화학식량	682.73	
온도	295(2) K	
파장	0.6889 Å	
결정계	사방정계	
스페이스 그룹	P 21 21 21	
단위 셀 치수	$a = 16.7962(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 23.5841(6)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 25.5756(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
용적	10131.1(4) Å ³	
Z	12	
밀도(계산됨)	1.343 mg/m ³	
흡수 계수	0.059 mm ⁻¹	
F(000)	4296	
결정 크기	7 x 12 x 140 µm	
결정 수집을 위한 세타 범위	1.406 내지 24.226°	

[0213]

[0214] 형태 2의 데이터는 빔라인 I19의 5 x 5 x 50 µm 단일 결정으로부터 수집되었다. 형태 2 결정성 다형체의 결정 데이터 및 구조 정제 파라미터가 이하 제시되고(표 5), b-축을 따라 본 분해된 구조의 이미지가 본원에 포함한다(도 15).

[0215] [표 5]

다형성 형태 2의 결정 데이터 및 구조 정제 파라미터.

실험식	$C_{38}H_{37}F_3N_6O_3$	
화학식량	682.73	
온도	295(2) K	
파장	0.6889 Å	
결정계	단사정계	
스페이스 그룹	P 21	
단위 셀 치수	$a = 16.8148(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.6467(2)$ Å	$\beta = 101.540(3)^\circ$
	$c = 35.5556(11)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
용적	3307.7(2) Å ³	
Z	4	
밀도(계산됨)	1.371 mg/m ³	
흡수 계수	0.060 mm ⁻¹	
F(000)	1432	
결정 크기	5 x 5 x 50 µm	
결정 수집을 위한 세타 범위	1.133 내지 24.246°	

[0216]

[0217] 열역학적 안정성 관계

다양한 온도에서 다형성 형태 1 및 2의 열역학적 안정성

등량의 형태 1 및 2의 혼합물(100mg)을 결정화 튜브에 충전시킨 후, 선택된 용매를 충전시켰다. 현탁액을 표시된 온도(표 6)로 72시간 동안 가열하고, 그 시간 동안 샘플을 24시간 간격으로 채취하였다. 고체를 여과에 의해 성숙 온도에서 분리시킨 후, 45℃에서 20시간 동안 진공하에 건조시켰다. 두 경우(표 6, 항목 1 및 2)에, 24시간의 시점부터 실험 종료까지 형태 1을 구성하는 현탁액은 135℃에서 유지되었다. 나머지 경우(표 6, 항목 4 내지 6)에, 용액은 72시간에 형성되었고, 고체는 약간의 냉각에 의해 회수되었고, 이들 모두 형태 1로 결정되었다. 저온에서 성숙된 것들은 모두 24시간 이내에 형태 2를 제공했다.

[표 6]

다양한 온도에서 성숙된 형태 1 및 2의 현탁액의 XRPD 분석.

항목	용매	지시된 온도에서 수득된 다형체 ^a (°C)		
		50	70	135
1	크실렌	2	2	1
2	메시틸렌	2	2	1
3	디페닐 에테르	2	2	1 ^b
4	데칼린	2	2	1 ^b
5	헵탄올	2	2	1 ^b
6	p-시멘	2	2	1 ^b

각주: a. 72 시간 후 XRPD 분석에 의해 결정됨; b. 이 온도에서 발생한 용해; 약간의 냉각시 수득된 고체.

시차 주사 열량 측정법에 의한 프로파일링

DSC 조사는 상기 기재된 방법에 따라 수행되었다.

순도 98.4%의 미정제 유입 재료의 샘플을 시차 주사 열량 측정법에 적용하였고, 이는 샘플 가열시 많은 열 이벤트를 나타냈다. 166℃에서의 작은 흡열이 180℃에서의 두번째 큰 흡열에 선행되었고, 거의 직후에 약 183℃에서의 발열 및 약 201℃에서의 최종 흡열이 이어졌다(도 8 참조). 이러한 분석은 초기 불량한 결정성 재료(형태 3)가 다형성 형태 2(융점: 180 내지 185℃)로 전환된 다음 용융하여 형태 1(융점: 201 내지 202℃)로 변환되는 동안 발생하는 일련의 열-유도 변환을 나타낸다.

다형성 형태 1 및 다형성 형태 2의 융합열(ΔH_f)의 정확한 값을 수득하기 위해, 고속 스캐닝 DSC(40℃/분의 가열 속도 사용)를 사용하여 더 느린 스캔 속도(10 C/분)에서 발생하는 형태 2의 용융물로부터 형태 1의 재결정화 이벤트를 제거했다. 다형체의 동일한 샘플의 복제 분석(n=10)은 형태 1 및 2가 각각 72.28J/g 및 77.15J/g의 평균 융합열을 가졌음을 나타냈다(표 7).

[표 7]

형태 1 및 2에 대한 고속 스캐닝 DSC 추적의 융합 데이터.

다형체	개시 온도 °C (% RSD)	피크 온도 °C (% RSD)	선형 엔탈피 J/g (% RSD)
형태 1	202.6 (0.08)	203.5 (0.10)	72.28 (0.89)
형태 2	182.6 (0.05)	183.7 (0.12)	77.15 (0.61)

도 16은 다형성 형태 1의 이 샘플의 고속 스캐닝 DSC 추적을 포함하며 융점이 202.6℃임을 나타낸다. 유사하게, 도 17은 다형성 형태 2의 이 샘플의 고속 스캐닝 DSC 추적을 나타내며, 이 형태의 융점이 182.6℃임

을 보여준다.

[0229] 버거(Burger) 및 램버거(Ramburger)의 규칙(1979)은 "높은 용융 형태가 더 낮은 융합열을 갖는 경우, 두 가지 형태는 일반적으로 호변성이고, 그렇지 않으면 단일친화성이다"라고 말한다. 다중 배치의 DSC 분석은 다형성 형태 1 및 2가 호변성적으로 관련이 있다고 결론지을 수 있음으로부터 형태 1의 융합열이 일관되게 형태 2의 융합열 미만이었음을 확인하였다. 형태 2는 절대 영도(absolute zero)로부터 형태 1 및 형태 2가 동일한 열역학적 안정성을 갖는 온도인 전이점까지 보다 열역학적으로 안정한 상태(가장 낮은 깃스 자유 에너지를 가짐)이다. 이 전이 온도 이상에서, 형태 1 다형체가 그의 융점에 도달될 때까지 더 열역학적으로 바람직하다.

[0230] 열중량 분석(TGA)

[0231] TGA 프로파일링은 상기 기재된 방법에 따라 수행되었고, 화합물 I의 다형체와 관련된 잔류 용매의 양을 결정하는 데 사용되었다. 또한, 화합물 I의 용매화된 형태로부터 가열시 방출된 용매의 양을 측정하는 데 사용되었다. 화합물 I의 다형체의 샘플에서 발견되는 전형적인 잔류 용매 수준은 다음과 같다.

[0232] 톨루엔으로부터 제조된 형태 1 다형체는 0.1mol의 물의 손실(loss)과 일치하는, 25 내지 120℃에서 가열시 0.3% w/w의 중량 감소(weight reduction)를 나타내었다. 분해는 320℃에서 분명했다(데이터는 제시되지 않음).

[0233] EtOH로부터 유래된 형태 2의 샘플은 0.03mol의 EtOH 손실에 기인하는, 25 내지 150℃에서 0.2% w/w의 중량 감소를 나타내었고, 화합물 I의 분해는 320℃에서 시작되었다. MIBK로부터 단리된 형태 2의 다형성 재료는 샘플이 320℃에서 분해되기 시작할 때까지 중량 손실을 나타내지 않았다(도 18). 아니솔 용매화물은 샘플이 25 내지 160℃에서 가열될 때 13.4% w/w의 손실을 경험하였다(데이터는 제시되지 않음).

[0234] 슬러리화 및 교차-시딩 실험

[0235] 형태 1 및 2의 혼합물(50% w/w)을 제조한 다음, 혼합물의 샘플(20mg)을 용매 시스템(50vol, 1.0mL)에 현탁시키고, 상이한 온도에서 96시간 동안 진탕시켰다. 고체를 여과하고, 공기 건조시키고 XRPD로 분석하였다. 수득된 결과(표 8)는 조사된 시스템 중 하나를 제외한 모두(항목 10-12)에서 RT와 50℃ 모두에서 유지될 때 다형성 형태의 혼합물이 유형 2로 변경되었음을 나타낸다. 프로필 아세테이트에서의 변환은 형태 2도 또한 5℃로 유지된 현탁액으로부터 단리되었기 때문에 특히 용이한 것으로 밝혀졌다(항목 1). 특히, 전환은 이 용매 및 TBME(항목 4-6)에서 뿐만 아니라 이전에 미정제 유입 재료(형태 3)로부터 형태 1이 전달된 방향족 용매 톨루엔(항목 7-9)에서도 발생하는 것으로 나타났다. 수성 이소프로필 알코올로부터 회수된 재료는 두 형태의 혼합물인 것으로 밝혀졌다(항목 10-12).

[0236] [표 8]

5°C, 25°C 및 50°C 에서 형태 1 및 2 의 교차-시딩 실험.

항목	용매 시스템	온도 °C	XRPD 에 의한 다형성 형태
1	PrOAc	5	2
2		25	
3		50	
4	TBME	5	1 및 2
5		25	2
6		50	
7	톨루엔	5	1 및 2
8		25	2
9		50	
10	IPA: 물 (5%)	5	1 및 2
11		25	
12		50	

[0237] 각주: 모든 샘플은 성숙 동안 현탁액으로 잔류했다

[0238] 이 관찰은 화합물 I의 용해도가 이 용매 시스템에서 너무 낮아 완전한 변환이 일어날 수 없거나 이러한 조건이 형태 I에서 형태 2로의 변환에 본질적으로 덜 바람직하다는 것을 시사한다. 이러한 조절 실험으로부터의 출력을 결정하는 데 물의 영향을 결정하기 위해, 형태 2 다형체의 거동은 공칭 무수 유기 매질 및 수산화성 용매와의 단상 수성 혼합물에서 조사하였다.

[0239] 형태 2의 고체가 유일한 용매로서 헵탄, TBME, 톨루엔 또는 사이클로헥산에 25 또는 50°C 둘 다에서 24시간 동안 현탁되었을 때, 결정 구조의 인식 가능한 변화는 일어나지 않았다. 조절 매질이 순수한 아세톤(표 9, 항목 1 및 6) 또는 물 단독(표 9, 항목 5 및 10)인 경우에 동일한 결과가 또한 획득되었다. 그러나, 50°C에서 24시간에 걸쳐 아세톤-물의 혼합물에서, 두 가지 예에서 형태 2가 형태 1로 변환되었다는 명확한 증거가 있었다(표 9, 항목 7 및 9). 이 결과는 화합물 I의 이 다형체가 형태 2와 비교하여 이 온도 범위에서 준안정성을 고려할 때, 예상치 못하였다.

[0240] [표 9]

아세톤, 물 및 아세톤/물 혼합물에서 슬러리화된 형태 2의 운명.

항목	수분 함량 (vol%)	온도 (°C)	XRPD에 의한 다형성 형태	
			1 및 4 hr	24 hr
1	0	25	2	2
2	10		2	2
3	20		2	2
4	40		2	2
5	100		2	2
6	0	50	2	2
7	10		2	1
8	20		2	2
9	40		2	1
10	100		2	2

[0241]

[0242]

이 예기치 않은 변환의 일반성을 조사하기 위해, THF 및 THF/물 혼합물에서 유사한 실험이 수행되었다. 상기 개시된 데이터와 일치하여, THF 단독에서 25°C 및 50°C 모두에서 적어도 4시간 동안 다형성 형태 2로서 화합물 I의 배양이 혼합물의 다형성 조성에 영향을 미치지 않았음이 발견되었다. 그러나, 물의 첨가는 형태 2 다형체의 저온 및 고온 모두에서 발생하는 것으로 관찰된 형태 1로의 전환에 대한 현저한 효과를 나타내었다(표 10). 25°C에서, 10% 및 20%의 물을 포함하는 혼합물은 각각 4시간 및 24시간 후에 형태 1로 반환되었다(표 10, 항목 2 및 3). 놀랍게도, 50°C에서 모든 수성 THF 혼합물은 형태 1의 결정성 상태의 생성을 초래하였다(표 10, 항목 6-8).

[0243]

[표 10]

THF 및 THF/물 혼합물에서 슬러리화된 형태 2의 운명.

항목	수분 함량 (vol%)	온도 (°C)	XRPD에 의한 다형성 형태		
			1 hr	4 hr	24 hr
1	0	25	2	2	nd
2	10		2	1	1
3	20		2	2	1
4	40		2	2	2
5	0	50	2	2	nd
6	10		1	1	1
7	20		1	1	1
8	40		1	1	1

[0244]

각주: nd는 결정되지 않음을 나타낸다(데이터는 수집되지 않음)

[0245]

물의 존재가 상기 보고된 다형성 전이를 유도한다는 것이 분명하다. 그러나, 낮은 수준 이외에, 물은 이들 시스템에서 강력한 항용매이고, 그 비율이 상승함에 따라, 수성 용매 혼합물에 대한 약물 물질의 용해도를 현저하게 감소시킨다. 이러한 용해도 프로파일의 결과는 물 단독 또는 물이 풍부한 용매 혼합물에서 형태 2에서 형태 1로의 전환 과정이 전혀 발생하지 않거나, 특히 주위 온도에서 한계 용해도에 의해 억제된다는 것이다. 아세톤

의 경우, 특히 THF의 경우, 온도를 높이면 형태 2 유입물의 용해도가 증가하고 형태 1 상태로의 변환을 가속화한다.

[0246] 상호변환의 유사한 공개 패턴은 형태 2가 주위 온도 및 상승된 온도에서 디옥산과 물의 다양한 혼합물에서 슬러리화된 실험으로부터 유래되었다(표 11). 10% 물의 존재하에서, 25℃에서 1시간 이내에, 슬러리 혼합물에서 형태 1의 다형체가 분명하다. 그러나, 수분 함량이 40%로 상승하면, 전이는 24시간에 채취한 샘플만이 형태 1로서 존재하는 것으로 밝혀진 정도로 지연된다. 이 삼원 시스템은 50℃에서 유사하게 작동했다. 그러나, 65℃의 더 높은 온도에서, 전환 속도가 증가하여 3시간 후에 형태 1이 생성되었다. 상기 기재된 실험으로부터 수득된 데이터와 일치하여, 이 시스템에서 물의 비율을 80%로 증가시키면 25℃, 50℃ 및 심지어 65℃에서 다형성 상호변환을 중단하기에 충분했다.

[0247] [표 11]

1,4-디옥산/물 혼합물에서 슬러리화된 형태 2의 운명.

항목	1,4 디옥산 % 물	온도 °C	XRPD에 의한 다형성 형태			
			1 hr	3 hr	6 hr	24 hr
1	10	25	1†	1†	1†	1†
2	40		2	2	2	1
3	80		2	2	2	2
4	10	50	-	-	-	1
5	40		2	2	2	1
6	80		2	2	2	2
7	40	65	2	1	1	1
8	80		2	2	2	2

† 잔류하는 형태 2의 흔적

[0248]

[0249] 유기 용매의 성질, 부정수(adventitious water)의 존재, 및 슬러리 온도의 상호작용(및 추정 접촉 시간에 의한)은 수분 함량이 25℃ 및 50℃ 모두에서 1 내지 8용적%로 점진적으로 증가된 MEK에서 형태 2 고체의 성숙에 의해 분명해졌다(표 12). 화합물 I의 용해도가 19에서 30mg/ml로 증가했음에도 불구하고, 수분 함량이 6%를 초과할 때까지 형태 2의 완전성이 저온에서 적어도 24시간 동안 유지되었다는 것이 관찰되었다(데이터는 제시되지 않음). 물의 비율이 8%에 도달하면, 약물의 용해도가 23mg/mL로 감소되었음에도 불구하고, 슬러리 혼합물은 형태 1 다형체로 반환되었다.

[0250] 온도가 50℃로 상승하면 변환 과정이 촉진되어 수분 함량이 2%를 초과하는 혼합물의 경우 24시간 시점에서 다형성 상호변환이 관찰되었다. 이들 데이터로부터, 화합물 I이 노출되는 환경 조건에 의해 2개의 다형체 1 또는 2 중 어느 것이 생성되는지뿐만 아니라 상호 변환이 발생하는 속도도 결정된다는 것이 분명하다.

[0251] [표 12]

MEK/물 혼합물에서 슬러리화된 형태 2의 운명.

수분 함량 (%vol)	온도 °C	XRPD에 의한 다형성 형태
1	25	2
2		2
4		2
6		2
8		1
1	50	2
2		2
4		1
6		1
8		1

[0252]

[0253] 샘플의 운명에 대한 초기 다형성 조성의 영향은 무수 MEK 및 THF에서 뿐만 아니라 5% 물로 도핑된 동일한 용매에서 단일 다형체 또는 둘 다의 동일한 혼합물의 평형에 의해 조사되었다.

[0254] [표 13]

MEK 및 THF 단독, 및 물의 존재하에 단일 및 혼합물로서 형태 1 및 2의 평형.

항목	용매	XRPD에 의한 형태	
		유입	평형 후 ^a
1	MEK	1	1
2		2	2
3		1 + 2	2
4	THF	1	1 ^b
5		2	2
6		1 + 2	2
7	MEK/ 5% 물	1	1
8		2	2
9		1 + 2	1
10	THF/ 5% 물	1	1
11		2	1
12		1 + 2	1

a. 달리 표시되지 않는 한 동일한 두 평형 온도에서 결과. b. 10°C에서 제시된 형태 2의 일부 증거.

[0255]

- [0256] 수득된 결과(표 13)는 무수 매질에서 두 개의 다형체가 단독으로 존재하는 경우 구조적 완전성을 유지한다는 것을 나타낸다(표 13, 항목 1, 2, 4 및 5). 전환의 몇 가지 사소한 증거가 10℃의 THF에서 발견되었고(표 13, 항목 4), 이는 흡습성이 높은 용매에 미량의 수분이 존재하기 때문일 수 있다. 그러나, 두 다형체의 혼합물은 두 온도에서 MEK 또는 THF에서 형태 2로 변환되어(표 13, 항목 3 및 6), 이 형태가 무수 또는 거의 무수 조건하에서 바람직함을 나타낸다.
- [0257] 2개의 용매에 5%의 물이 혼합될 때 관찰된 결과는 두 형태의 우세함이 온도 인자를 고려하여 이러한 조건하에 역전되었음을 나타낸다. 수성 MEK(5% 물)에서 실험 기간 동안 단일 다형체가 다시 변하지 않았다(표 13, 항목 7 및 8). 대조적으로, 이원성 다형성 혼합물은 이 매질에서 형태 1로 전환되었다(표 13, 항목 9). 수성 THF(5% 물)에서, 가장 바람직한 다형체로서 형태 1의 이점이 특히 분명했다. 이 환경에서 형태 1의 현탁액은 동일한 조건하에서 수성 MEK에 대해 관찰된 결과와 일치하여 변경되지 않고 유지되었다(표 13, 항목 10).
- [0258] 그러나, 5%의 물로 도핑된 THF에서, 이원성 혼합물을 포함하는 현탁액과 형태 2의 다형체만으로 구성된 현탁액은 모두 형태 1만을 함유하는 현탁액으로 변환되었다(표 13, 항목 11 및 12). 이러한 데이터는, 이러한 혼합물의 미량 성분으로서 물의 존재가 존재하지 않는 경우에 형태 2를 지지하는 것으로 보이는 안정성 계층을 무효화하기 때문에, 특히 놀랍다. 형태 2 다형체가 본 실험의 온도 범위(5 내지 10℃) 및 적어도 70℃의 온도 이하에서 화합물 I의 보다 열역학적으로 안정한 에난티오트로프라는 증거를 본 발명자들이 본원의 다른 곳에서 개시한다는 것을 감안할 때, 이러한 결과는 예기치 않은 것이다.
- [0259] **래트에 흡입 투여에 의한 형태 1 및 2의 비교 가능한 약동학적 프로파일링.**
- [0260] 연구는 래트에서 형태 1 또는 형태 2의 단일 흡입 투여 후 혈장 중의 변하지 않은 약물 농도의 시간 경과를 비교하기 위해 착수되었다.
- [0261] 수컷 RccHanTM:WIST 래트는 규제 당국에 의한 그의 허용 때문에 적절한 종과 계통으로 간주되었다. 흡입 투여 경로는 임상 투여 조건을 시뮬레이션하기 위해 선택되었다. 약물 치료 개시시 체중 306 내지 341g의 10 내지 12주령의 총 14마리의 동물(2마리의 예비 동물을 포함한 그룹당 6마리의 동물)이 연구에 사용되었다. 치료는 그룹 1의 동물에 대한 미세화된 형태 1(순도 98.94%) 또는 그룹 2 동물에 대한 미세화된 형태 2(순도 98.10%)의 분무 제형에 의한 단일 2시간 흡입 노출로 구성되었다. 두 다형성 형태의 약동학적 파라미터는 동물에서의 약리학 및 독물학 연구와 인간의 임상 연구를 지원하기 위해 결정되었다.
- [0262] 현탁액은 먼저 계면활성제의 농축 용액(습윤 용액) 및 식염수 용액을 제조함으로써 제조되었다. 그런 다음, 이들은 비히클(vehicle)을 제조하는 데 사용되었다. 식염수 용액은 다음과 같이 제조되었다. 염화나트륨(50g)을 5000mL 부피 측정 플라스크에 칭량하고, 물로 용적을 구성하고, 자기 교반기로 10분 동안 교반한 후, 0.22 μm 멤브레인 필터를 통과시켰다. 습윤 용액은 다음과 같이 제조되었다. 리포이드 S100(10g)을 2000mL 듀란(Duran) 병에 칭량하고 1000g의 프로필렌 글리콜을 첨가하고 혼합물을 1" 고전단 스크린이 장착된 실버슨(Silverson) 믹서로 8000rpm에서 1 분 동안 교반한 다음, 0.22μm 멤브레인 필터를 통해 통과시켰다. 비히클은 다음과 같이 제조되었다. 습윤 용액(500mL)을 5000mL 부피 측정 플라스크로 옮기고, 식염수 용액으로 용적을 구성하고, 자기 교반기로 10분 동안 교반한 후, 0.22μm 멤브레인 필터를 통해 통과시켰다.
- [0263] 화합물 I의 4mg/mL 현탁액의 1000mL 배치는 다음과 같이 제조되었다. 화합물 I(4.00g)을 작은 비이커로 칭량하고, 100mL의 습윤 용액을 첨가하고, 혼합물을 1" 고전단 스크린이 장착된 실버슨 믹서로 8000rpm에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 식염수 용액을 사용하여 5000mL 듀란 병으로 옮기고, 1" 고전단 스크린이 장착된 실버슨 믹서를 사용하여 8000rpm에서 5분 동안 교반한 후, 2 내지 8℃에서 저장했다. 고농도 또는 저농도 현탁액(범위 0.2 내지 20mg/mL)은 더 높은 mg/mL 현탁액에 적합한 API의 유입 중량을 조정하거나, 더 낮은 mg/mL 현탁액을 위한 비히클로 추가로 희석하여 제조되었다. 모든 제형을 적어도 30분 동안 자기적으로 교반하고, 투여 전에 시각적으로 평가하였다.
- [0264] 래트는 투약 전에 3일 동안 연속적으로 흡입 투약 절차에 적응시켰다. 동물은 25.2 μg/L의 표적 에어로졸 농도에서 주동이만 노출을 통해 120분 동안 에어로졸 흡입 투여에 의해 시험 물질로 처리되었다. 2시간의 노출 기간과 300g의 가해진 체중으로부터의 흡입 선량의 추정치는 다음 식을 사용하여 계산되었다:

$$\text{투여량(mg/kg/일)} = \frac{C \times \text{RMV} \times D}{\text{BW} \times 10}$$

[0265]

[0266] 여기서, C는 에어로졸 농도(μg/L)이고; RMV는 호흡 분 용적(L/분)이고; D는 노출 기간(120분)이고, BW는 그룹

평균 체중(kg)이다. 평균 달성 에어로졸 농도, 추정된 흡입 용량 및 입자 크기 분포(PSD)의 요약 데이터는 아래에 제시된다.(표 14).

[표 14]

에어로졸 흡입 투여 동안 달성된 화합물 I의 챔버 에어로졸 농도 및 추정된 흡입 용량.

그룹 번호	평균 에어로졸 농도($\mu\text{g/L}$)	추정된 흡입 투여량(mg/kg)	MMAD (μm)	σg
1	28.8	2.48	2.3	1.60
2	32.6	2.82	2.2	1.70

각주: MMAD, 질량 중앙값 공기역학적 직경; σg , 기하학적 표준 편차

표 14에 나타난 바와 같이, 2.2mg/kg의 공칭 투여량을 전달하기 위해 25.2 $\mu\text{g/L}$ 의 표적 에어로졸 농도가 선택되었다. 형태 1의 28.8 $\mu\text{g/L}$ 의 실제 에어로졸 농도가 달성되어 그룹 1 동물에게 약 2.48mg/kg의 추정된 흡입 용량을 제공했다. 형태 2에 대해 달성된 에어로졸 농도는 32.6 $\mu\text{g/L}$ 이었고, 이에 의해 그룹 2의 동물에 대해 약 2.82mg/kg의 추정된 흡입 용량을 전달하였다.

달성된 에어로졸 농도는 표적 값에 근접하였고, 추정된 흡입 투여량은 각각 그룹 1 및 2에 대한 표적의 113% 및 128%였다. 입자 크기 분포는 생성된 에어로졸이 래트에게 호흡가능하였음을 확인하였다.

동물의 꼬리 정맥으로부터 정맥혈 샘플(0.3mL)을 채취하고, 투여 후(투여량 투여 개시로부터 2시간) 및 그 후 치료 후 3, 4, 6, 8, 12, 24, 28, 32, 36 및 48시간 후 샘플을 수집하였다. 샘플을 K₂EDTA 항응고제로 처리하고, 2000g에서 4℃에서 10분 동안 회전시킨 후, 분석을 기다리는 동안 냉동 저장했다(-20℃ \pm 10). 이어서, 혈장 샘플을 검증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 LGC에 의해 화합물 I에 대해 분석하였다.

추출 및 분석 절차

래트 혈장 샘플을 와동 혼합하고, 25 μL 의 분취액을 제거하고, 12.5 μL 의 내부 표준 작업 용액(20ng/mL의 화합물 2를 포함함) 및 25 μL 의 10mM 암모늄 포르메이트 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 1400rpm에서 5분 동안 와동시킨 후, 300 μL 의 MTBE를 첨가한 후, 샘플을 10분 동안 텀블 혼합하였다. 3500g에서 5분 동안 원심분리 후, 150 μL 의 유기층의 분취액을 제거하고, 질소하에 50℃에서 약 15분 동안 증발 건조시켰다. 잔류물을 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴과 물(50:50)의 혼합물 100 μL 로 재구성하고, 1400rpm에서 5분 동안 와동 혼합하였다. 이어서, 이 방식으로 제조된 샘플을 검증된 LC-MS/MS를 사용하여 분석하여 화합물 I의 원래 혈장 농도를 결정하였다.

LC 시스템은 Acquity UPLC C8(50 x 2.1mm) 분석 컬럼이 장착된 Acquity Binary Solvent Manager로 구성되었으며, 후자는 공칭 온도 40℃로 유지되었다. 샘플은 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(이동상 A)과 물 중의 0.1% 포름산(이동상 B)을 0.8mL/분의 유속으로 사용하는 구매 용출(표 15)에 의해 2.3분의 실행 시간에 걸쳐 분석되었다.

[0275] [표 15]

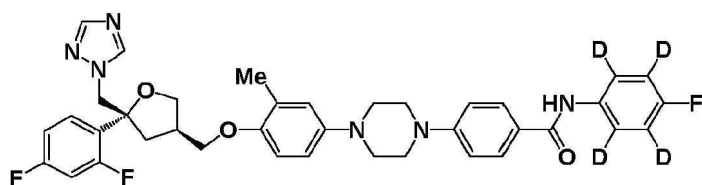
HPLC 용출 구배 프로파일.

시간 (분)	%A	%B
0	30	70
0.2	30	70
1.4	95	5
1.9	95	5
2.0	30	70
2.3	30	70

[0276]

[0277]

화합물 1은 참조 표준으로 사용되었고, 테트라 중수소 유도체 화합물 2는 내부 표준으로 사용되었다. 화합물 2는 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸))-5-(2,4-디플루오로페닐)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)-3-메틸페닐)피페라진-1-일)-N-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d₄)벤즈아미드이다.



화합물 2

[0278]

[0279]

모든 기기 제어, 데이터 수집, 피크 면적 통합 및 저장은 MassLynx(버전 4.1)를 사용하여 수행되었다. 각 교정 표준의 질량 분광계 반응(분석물 대 내부 표준의 피크 면적 비율)은 Watson LIMS(버전 7.2)에 의해 계산되고, 공칭(제조됨) 농도에 대해 플롯팅되었다. 칭량된($1/x^2$) 최소 제곱 선형 회귀 분석을 사용하여 교정 곡선 방정식을 계산했다. 샘플 중의 화합물 1의 농도는 교정 곡선으로부터 3개의 유효 숫자까지 역 계산되었다. 추가 계산을 위해 Microsoft Excel 2010을 사용했다. 모든 백분율은 소수점 이하 한 자리까지 표시된다.

[0280]

약동학적 분석은 Phoenix WinNonlin에서 수행되었다. 최대 평균 혈장 농도(C_{max})와 그들의 발생 시간(T_{max})이 결정되었다. 마지막 정량화 가능한 샘플 (AUC_t)의 시간까지의 평균 혈장 농도-시간 곡선하 면적은 선형 사다리꼴 공식에 의해 추정되었다. 투여 후 약물 물질의 부작용은 없었고, 흡입 노출 개시로부터 48시간 후까지 일련의 혈액 샘플을 채취하였다.

[0281]

래트에게 흡입 투여 후 2개의 다형체의 평균 약동학적 파라미터가 표 16에 요약되고, 하기에 보다 상세히 기재된다.

[0282] [표 16]

랫트에 흡입 투여 후 화합물 I의 형태 1 및 2의 평균 약동학적 파라미터.

약동학적 파라미터	평균	
	형태 1	형태 2
공칭 투여량 (mg/kg)	2.2	2.2
추정된 흡입 투여량 (mg/kg)	2.48	2.82
C _{max} (ng/mL)	4.95	8.59
T _{max} (hr)	6	6
AUC _t (ng.h/mL) ^a	122	230
정규화된 AUC _t 투여량(ng.h/mL) ^b	122	202
상대적 생체 이용률	참조 (100%)	166%

각주: a. 두 AUC_t 값은 0 내지 48 시간이고; b. 형태 2의 AUC_t는 형태 1(2.48 mg/kg)에 대해 달성된 투여량으로 정규화된다

[0283]

[0284] 혈장 농도

[0285] 형태 1 및 2의 흡입 투여 후 약물의 혈장 농도는 두 그룹의 노출 개시 후 48시간까지 정량화 가능하게 유지되었으며, 하기에 제시된다(각각 표 17 및 18). 이로부터 유도된 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 그래프로 나타낸다(형태 1 및 2에 대해 각각 도 19 및 20).

[0286] [표 17]

공칭 투여량 수준 2.2 mg/kg에서 수컷 랫트에게 형태 1의 흡입 투여 후 약물의 혈장 농도.

시간 hr ^a	다음 동물 번호의 약물 농도(ng/mL)						평균	sd
	1	2	3	4	5	6		
IAD	1.16	0.826	1.35	-	-	-	1.11	0.27
3	-	-	-	5.31	4.35	2.41	4.02	1.48
4	4.73	6.32	3.78	-	-	-	4.94	1.28
6	-	-	-	5.38	3.97	5.49	4.95	0.85
8	3.28	NS	2.88	-	-	-	3.08	-
12	-	-	-	4.05	NS	3.64	3.85	-
24	2.47	3.00	3.85	2.75	2.02	3.03	2.85	0.62
28	1.85	2.22	3.92	1.87	NS	2.04	2.38	0.87
32	1.36	1.85	2.79	1.66	2.20	1.32	1.86	0.56
36	1.21	1.36	1.74	1.70	1.01	1.80	1.47	0.32
48	1.10	1.45	1.28	1.26	NS	1.19	1.26	0.13

[0287] 각주: a. 흡입 노출 개시로부터; IAD: 투여 직후; NS: 샘플 없음.

[0288] [표 18]

공칭 투여량 수준 2.2 mg/kg 에서 수컷 래트에게 형태 2 의 흡입 투여 후 약물의 혈장 농도.

시간 hr ^a	다음 동물 번호의 약물 농도(ng/mL)						평균	sd
	1	2	3	4	5	6		
IAD	2.24	2.59	3.15	-	-	-	2.66	0.46
3	-	-	-	8.95	5.40	6.01	6.79	1.90
4	7.53	9.31	8.88	-	-	-	8.57	0.93
6	-	-	-	11.8	5.38	NS	8.59	-
8	6.85	5.90	6.79	-	-	-	6.51	0.53
12	-	-	-	10.7	4.57	5.84	7.04	3.24
24	11.5	3.24	4.22	5.26	3.58	3.24	5.17	3.19
28	8.15	3.17	3.32	4.15	2.94	2.93	4.11	2.03
32	7.72	3.50	3.33	4.05	2.75	2.51	3.98	1.91
36	6.28	2.43	2.54	3.59	2.49	2.43	3.29	1.53
48	3.78	1.79	1.89	2.52	1.83	1.91	2.29	0.78

[0289] 각주: a. 흡입 노출 개시로부터; IAD: 투여 직후; NS: 샘플 없음.

[0290] 형태 1(그룹 1)의 평균 혈장 농도는 노출 개시 후 6시간에 최대로 증가되고, 그 후 노출 개시 후 48시간의 마지막 샘플링 시간까지 꾸준히 감소되었다. 형태 1의 평균 C_{max}는 4.95ng/mL였고, 평균 AUC_t 값은 122ng.h/mL였다. 형태 2의 평균 혈장 농도는 노출 개시 후 6시간에 최대로 증가되고, 그 후 노출 개시 후 48시간까지 꾸준히 감소되었다. 형태 2의 평균 C_{max}는 8.59ng/mL였고, 평균 AUC_t 값은 230ng.h/mL였다. 두 다형체는 유사한 T_{max} 값을 가졌지만, 개별 평균 혈장 농도는 형태 1의 데이터와 비교하여 형태 2가 투여된 래트의 그룹에서 모두 11회 샘플링 시간에 더 큰 규모였다. 결과적으로, 투여량 정규화된 C_{max} 및 AUC_t 값은 형태 2에 대해 각각 1.5배 및 1.7배 더 높았다.

[0291] 상대적 생체 이용률

[0292] 흡입 투여 후 2개의 다형체의 상대적 생체 이용률(RF)은 다음 식을 사용하여 계산하였다:

[0293]
$$RF = AUC_t(\text{형태 2})/AUC_t(\text{형태 1}) \times \text{달성된 투여량}(\text{형태 1})/\text{달성된 투여량}(\text{형태 2})$$

[0294] 형태 2 다형체에 대한 투여량 정규화된 AUC_t 값(표 16)은 래트에게 흡입 투여 후 형태 1에 비해 166%의 상대적 생체 이용률을 나타낸다.

[0295] 이 연구는 두 결정성 형태가 모두 흡입 경로를 통해 전신적으로 이용 가능하였고, 노출이 투여 시작 후 48시간 까지 지속되었음을 나타낸다. 그러나, 형태 2(도 20)는 형태 1(도 19)보다 48시간 PK 프로파일에 걸쳐 일관되게 더 높은 전신 농도의 약물을 제공했다는 것은 주목할 만하다. 형태 2 다형체의 투여량 정규화된 C_{max} 및 AUC_t 값은 형태 1의 경우보다 각각 약 1.5배 및 1.7배 더 높다.

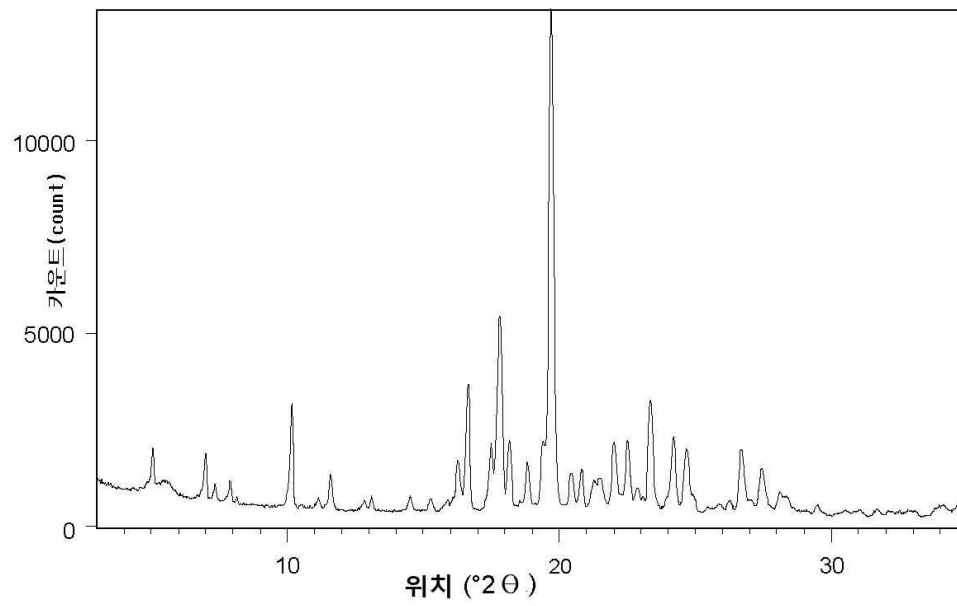
[0296] 탁월한 생체 이용률을 고려하여, 형태 2 다형체는 치료 작용 부위에서 약물 농도의 신속한 용해 및 증폭이 필요한 진균증의 치료에 유용성을 가질 것으로 기대될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 형태 2는 이 환경에서 준 안정적인 것으로 여겨지지만, 수성 현탁액에서는 형태 2가 형태 1로 이동하는 것을 방해하는 것으로 보인다. 따라서, 형태 2의 다형체는 수성 현탁액으로서 흡입에 의한 투여에 특히 적합하다.

[0297] 형태 1은 또한 이 다형성 형태의 전신 생체 이용률에 의해 예시된 바와 같이 진균증의 치료에 유용성을 가질 것으로 기대될 수 있다. 또한, 형태 1의 다형체는 크림 및 페서리와 같은 수성 현탁액 이외의 제형에서 유용성을 가질 것으로 기대될 수 있다. 이러한 투여는 국소적으로 투여될 수 있는 피부 및 다른 부위에 영향을 미치는 것과 같은 진균증으로 감염될 위험이 있는 개인의 진균증의 예방에서 유용성을 가질 수 있다.

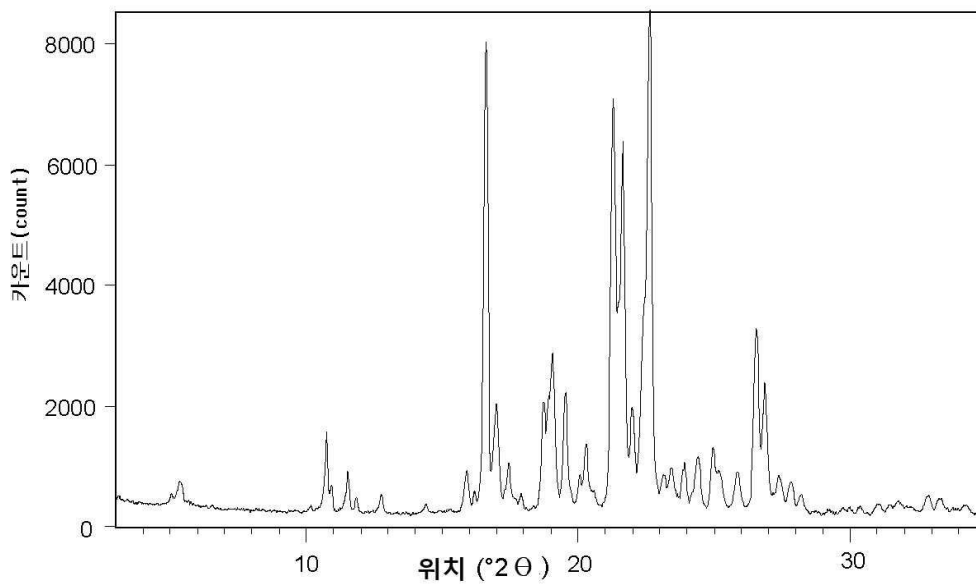
- [0298] *데이터의 요약*
- [0299] 본 출원은 화합물 1의 2개의 새로운 다형성 형태: 형태 1 및 형태 2를 개시한다. 두 형태 모두 높은 융점에 의해 입증되는 바와 같이 우수한 열 안정성을 갖는다(표 7 참조). 추가로, 두 다형체는 흡입에 의해 수성 현탁액으로 투여될 때 허용되는 생체 이용률을 갖지만, 형태 2의 생체 이용률은 형태 1의 생체 이용률보다 현저히 높다(상기 제시된 상대적 생체 이용률 데이터 참조). 두 결정성 형태 모두 미세화하여 흡입 투여에 적합한 입자 크기 분포를 제공한다(도 10 및 13 참조). 형태 1 다형체는 수성 현탁액 이외의 제형에서의 사용에 특히 적합할 것으로 예상된다. 형태 2 다형체는 흡입에 의한 투여용으로 의도된 것과 같은 수성 현탁액 제형에 사용하기에 특히 적합하다.
- [0300] 명세서 및 이하의 청구범위 전반에 걸쳐, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 '포함하다', 및 변형, 예를 들어, '포함한다' 및 '포함하는'은 임의의 다른 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹은 제외되지 않고 지정된 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.
- [0301] 본 발명의 명세서 전반에 걸쳐 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 참고 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0302] 본 발명은 바람직하고 더 바람직한 그룹, 및 적합하고 더 적합한 그룹 및 상기 인용된 그룹의 구현예의 모든 조합을 포함한다.
- [0303] **참고 문헌**
- [0304] Burger A. and Ramburger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I Theory of Thermodynamic Rules. *Mikrochim. Acta*, 1979, **72**, 259-271.
- [0305] Sunose M., Colley T.C., Ito K., Rapeport G. and Strong P. WO 2016/087878, 9 Jun 2016; PCT/GB2015/053731 A1, 4 Dec 2015.
- [0306] Colley T.C., Ito K., Rapeport G., Strong P., Murray P.J., Onions S.T. and Sunose M., WO 2016/087880 A1, 9 Jun 2016; PCT/GB2015/053733, 4 Dec 2015.
- [0307] Colley T., Sehra G., Daly L., Kimura G., Nakaoki T., Nishimoto Y., Kizawa Y., Strong P., Rapeport G. and Ito K. Antifungal synergy of a topical triazole, PC945, with a systemic triazole against respiratory *Aspergillus fumigatus* infection. *Nature Scientific Reports*, 2019, **9**:9482.
- [0308] Colley T., Alanio A., Kelly, S.L., Sehra G., Kizawa Y., Warrilow A.G.S., Parker J.E., Kelly D.E., Kimura G., Anderson-Dring L., Nakaoki T., Sunose M., Onions S., Crepin D., Lagasse F., Critall M., Shannon J., Cooke M., Bretagne S., King-Underwood J., Murray J., Ito K., Strong P., Rapeport G. *In Vitro* and *In Vivo* Antifungal Profile of a Novel and Long-Acting Inhaled Azole on *Aspergillus fumigatus* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, **61**:e02280-16.
- [0309] Shivaprakash M., Rudramurthy S.M., Colley T., Abdolrasouli A., Ashman J., Dhaliwal M., Kaur H., Armstrong-James D., Strong P., Rapeport G., Schelenz S., Ito K. and Chakrabarti A. *In vitro* antifungal activity of a novel topical triazole PC945 against emerging yeast *Candida auris*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2019, **74**(10); 2943-2949.
- [0310] Kimura G., Nakaoki T., Colley T., Rapeport G., Strong P., Ito K., Kizawa Y. *In vivo* Biomarker Analysis of the Effects of Intranasally Dosed PC945, a Novel Antifungal Triazole, on *Aspergillus fumigatus* Infection in immunocompromised mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, **61**:e00124-17.

도면

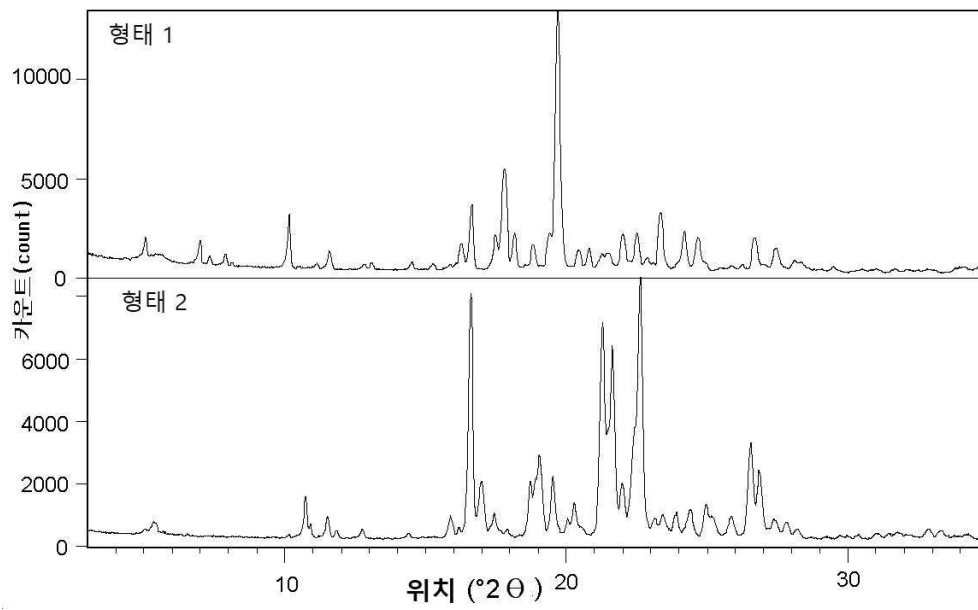
도면1



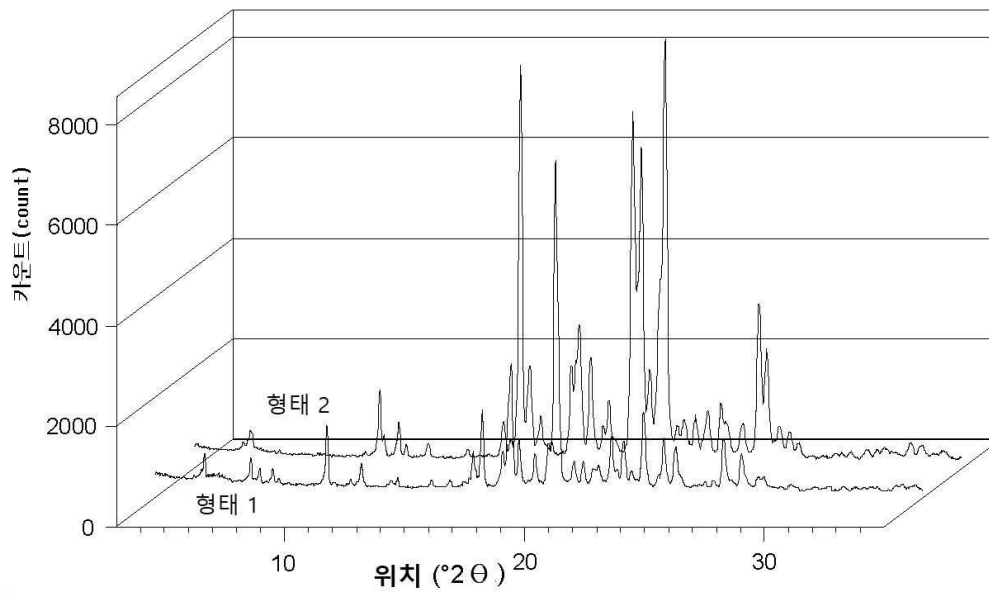
도면2



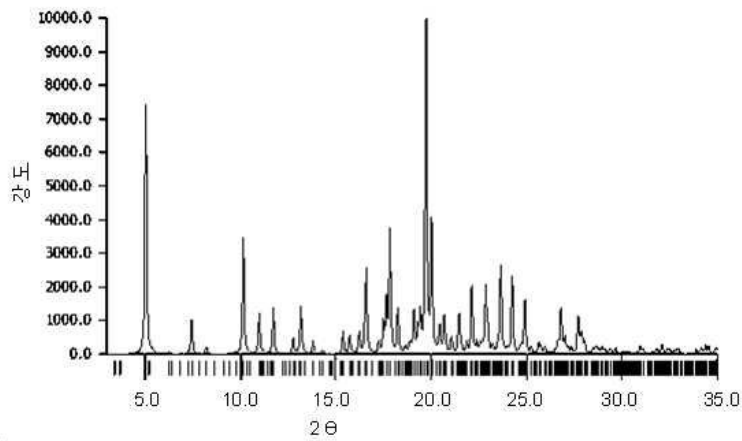
도면3



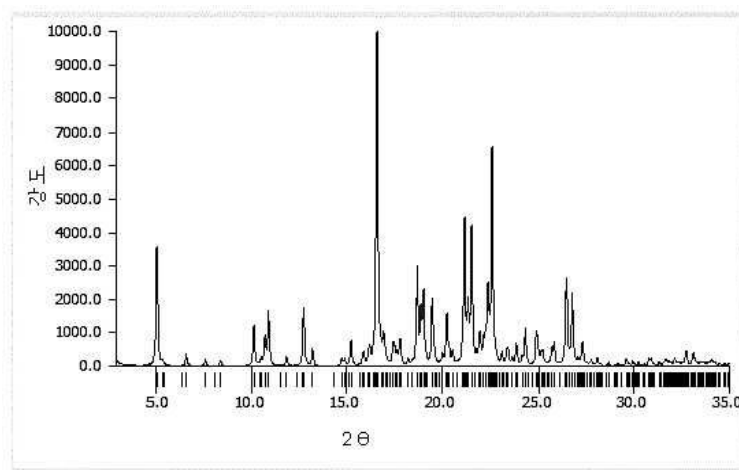
도면4



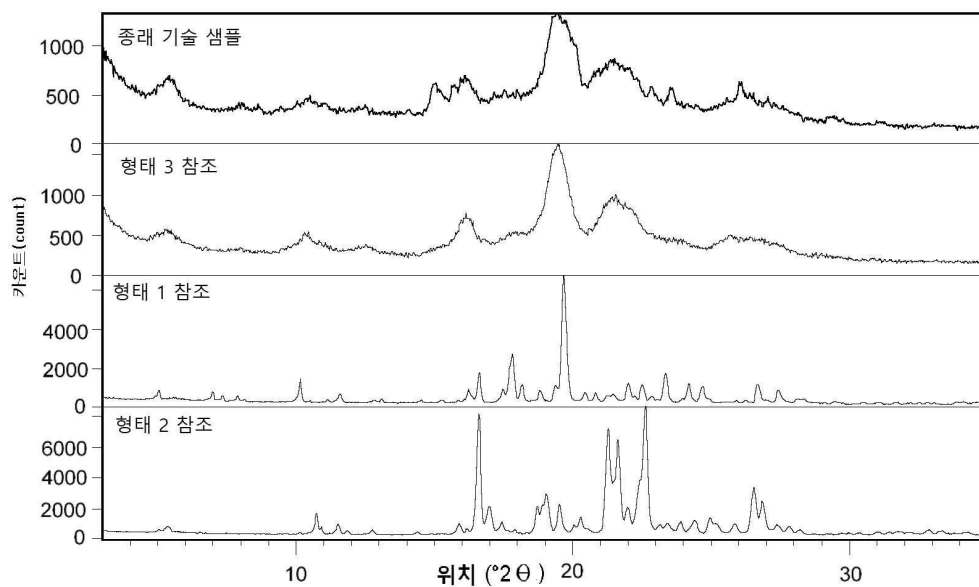
도면5



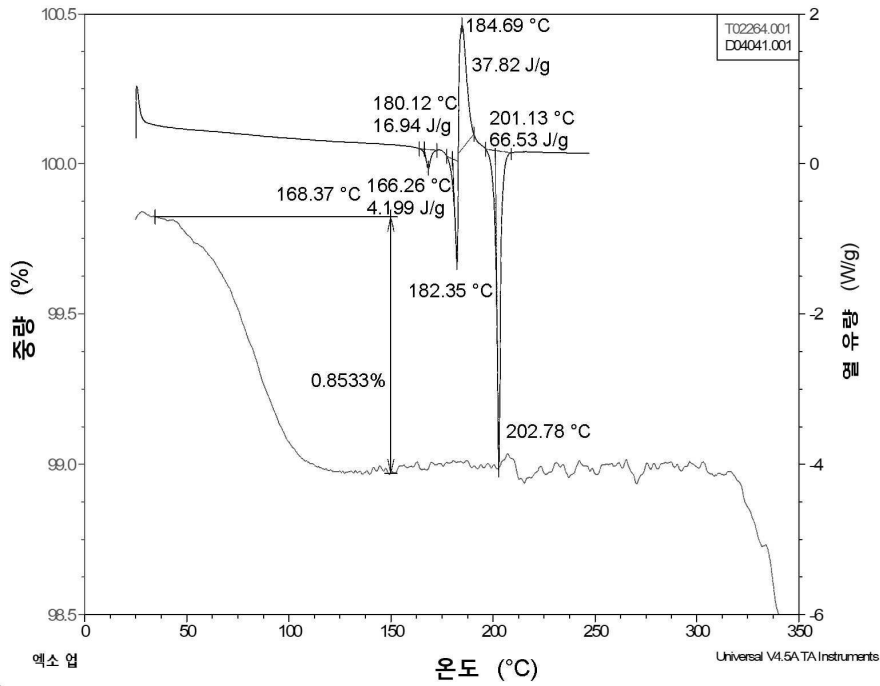
도면6



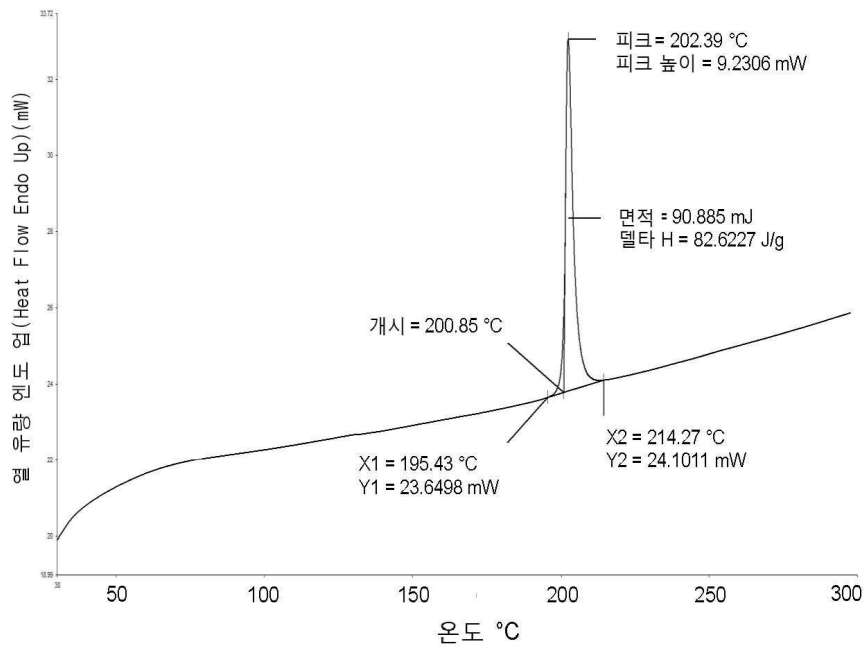
도면7



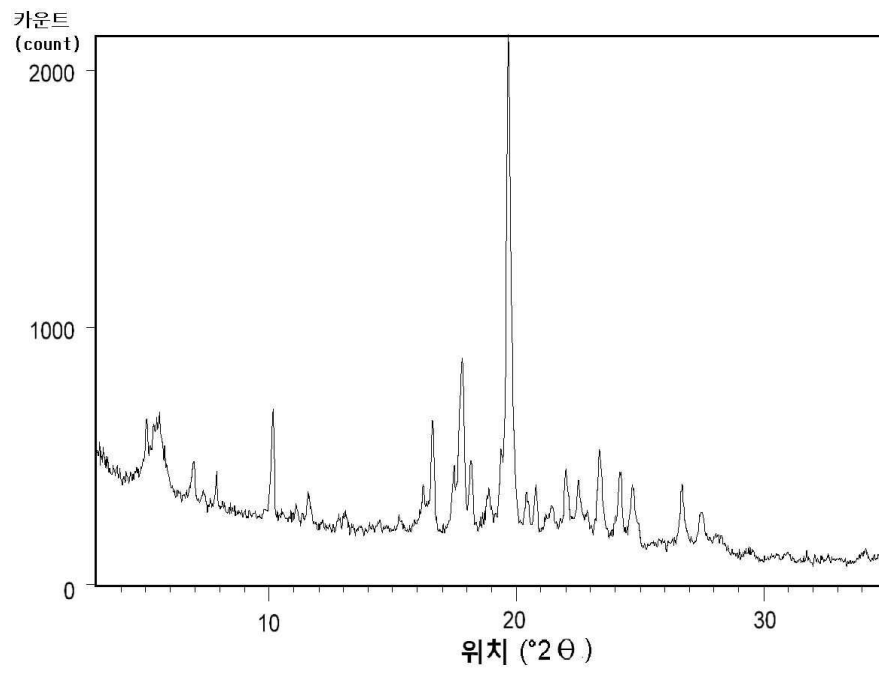
도면8



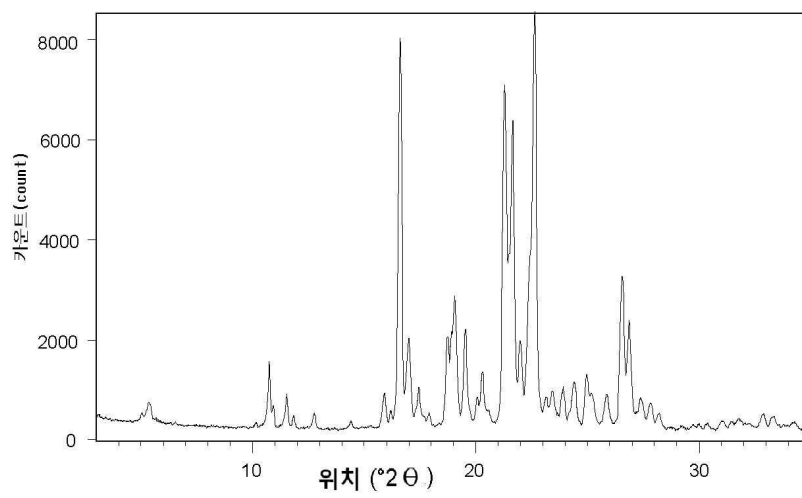
도면9



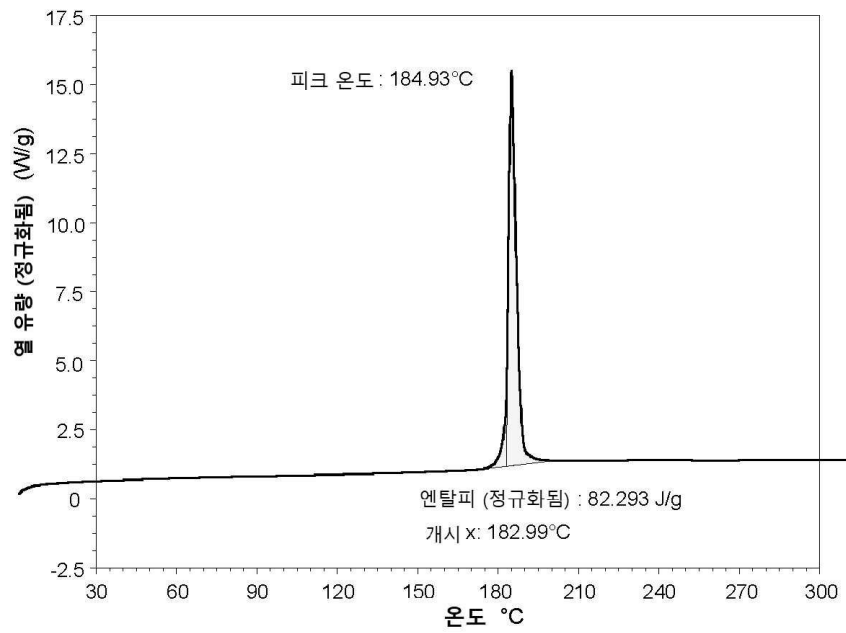
도면10



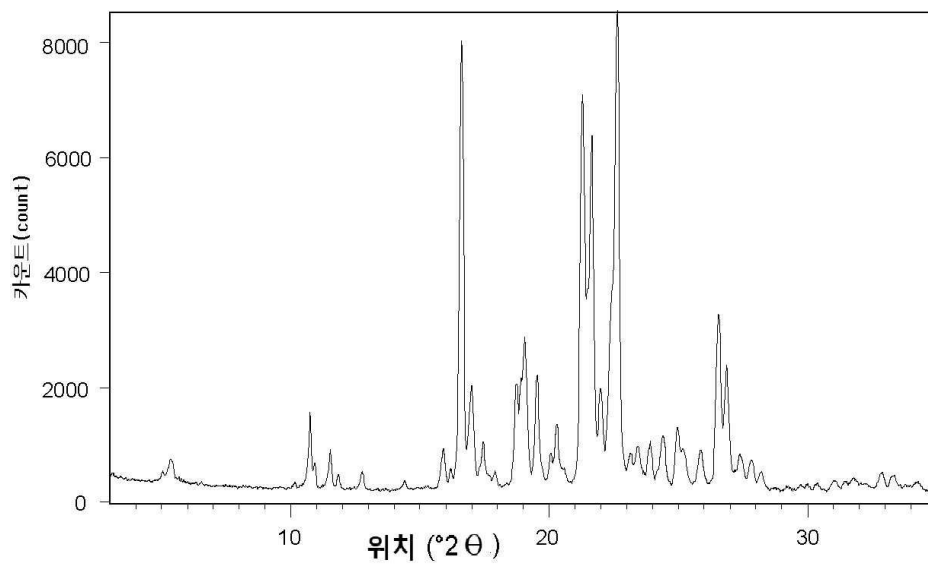
도면11



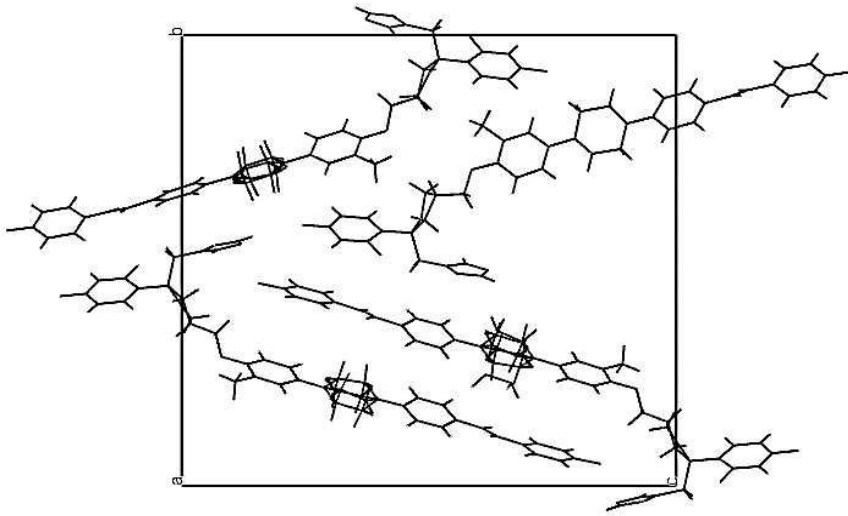
도면12



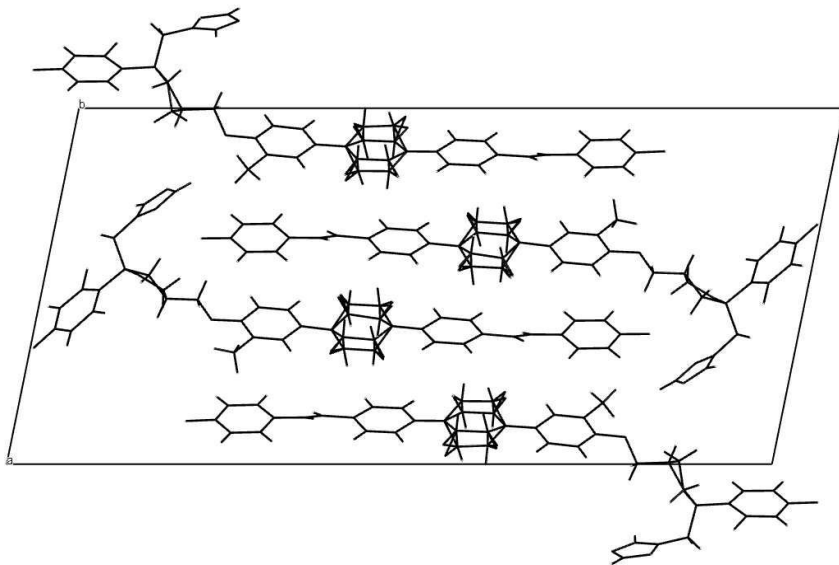
도면13



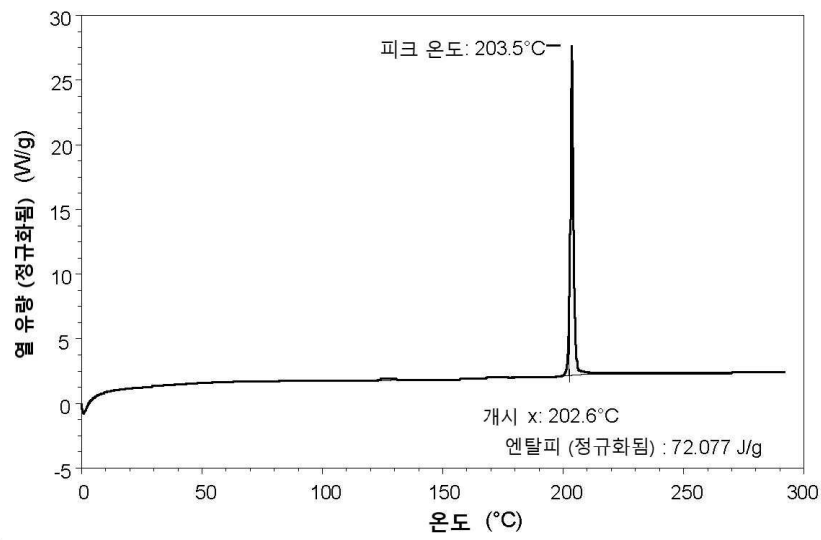
도면14



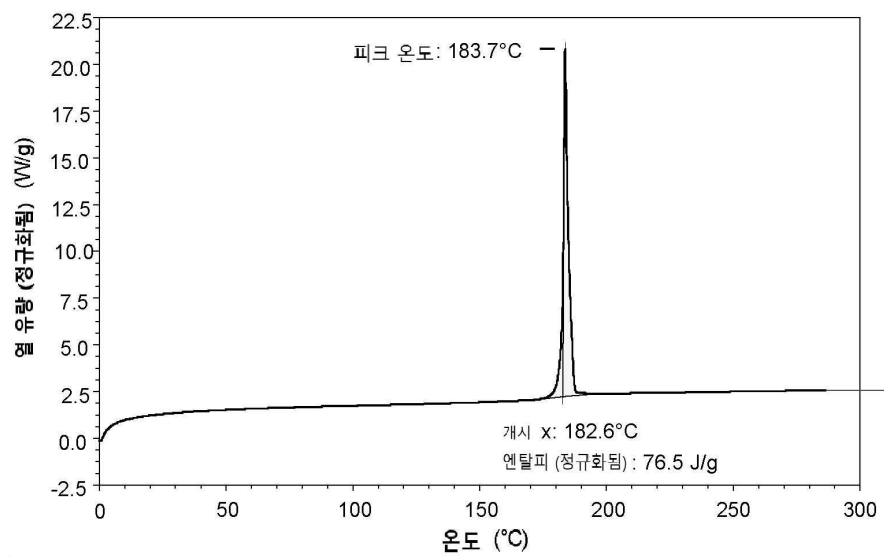
도면15



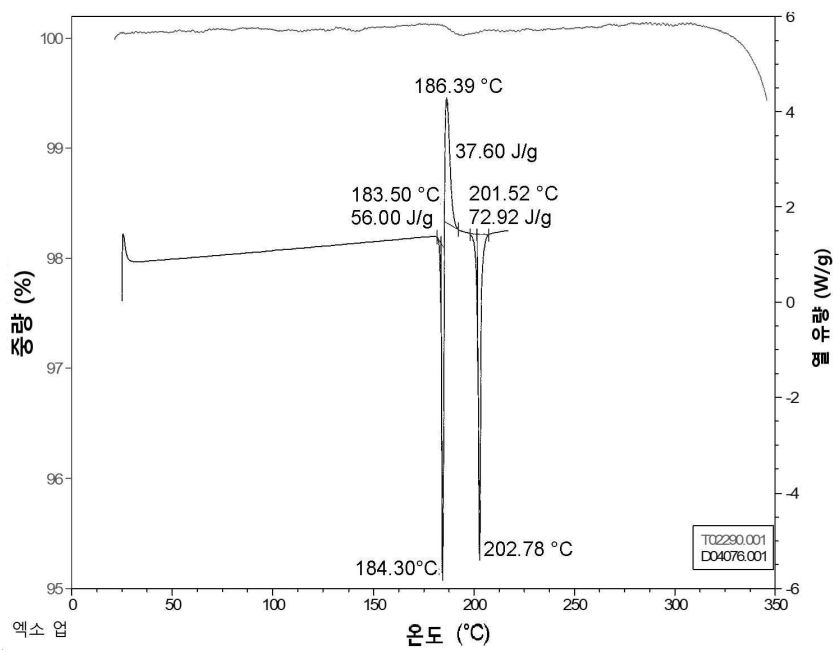
도면16



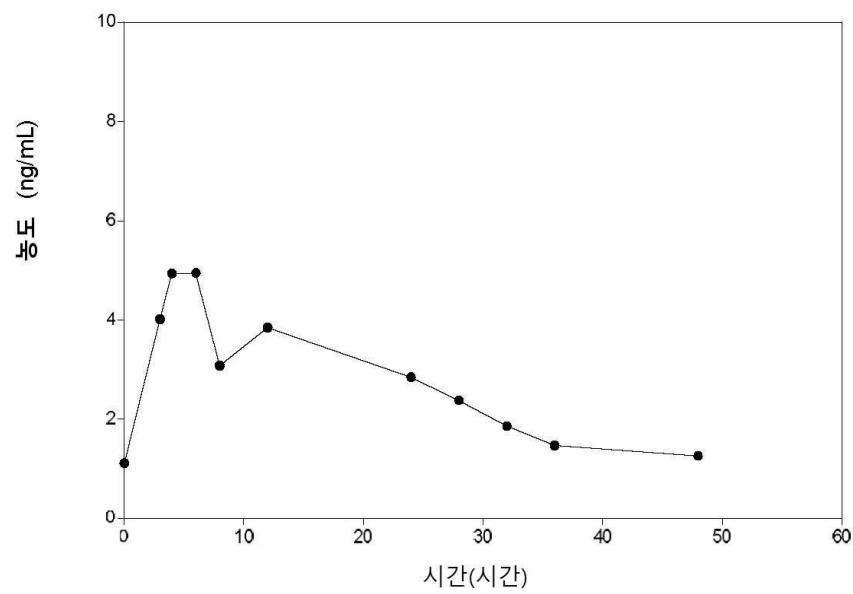
도면17



도면18



도면19



도면20

