



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0151258
(43) 공개일자 2024년10월17일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 271/06 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 271/06 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7032835(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년10월10일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2020-7009846
원출원일자(국제) 2018년10월10일
심사청구일자 2021년10월08일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년09월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/057840</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/073399
국제공개일자 2019년04월18일</p> <p>(30) 우선권주장
201741036169 2017년10월11일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인
오리진 온콜로지 리미티드
인도 방갈로르 560 100 호수르 로드 페이스 II 일렉트로닉 시티 케이아이에이디비 인터스트리얼 에이리어 39-40</p> <p>(72) 발명자
사시쿠마 포타열 고빈단 나이크
인도 방갈로르 560100 560100 일렉트로닉 시티 포스트 2 아나스 나가르 페이즈 데칸 팜스 넘버 5
나레마데팔리 시짜라마야 세티 수다르산
인도 방갈로르 560019 케이. 쥐. 나가르 알. 케이. 레이아웃 쉐니마하사마 템플 컴파운드 33/에이</p> <p>(74) 대리인
특허법인아주김장리</p> |
|---|--|

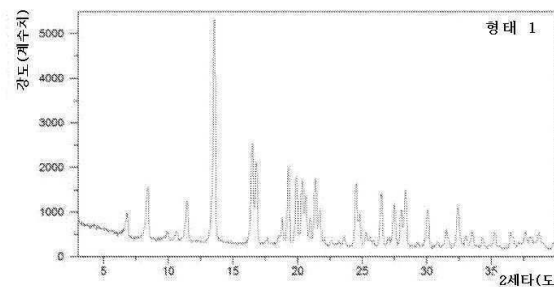
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 3-치환된 1,2,4-옥사다디아졸의 결정질 형태

(57) 요약

본 발명은 3-치환된 1,2,4-옥사다디아졸 화합물의 결정질 형태, 이의 제조 방법, 및 이의 관련된 약제학적 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제학, 수의학 및 농업-관련 용도에 적합한 제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 37/02 (2018.01)

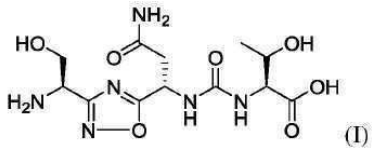
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물(crystalline compound):



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 용매화된, 결정질 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 수화물인, 결정질 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물은 1수화물인, 결정질 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 8.4 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 및 28.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 8.4 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 및 28.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 8.4 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 및 28.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 8.4 ± 0.2 , 11.5 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 28.0 ± 0.2 , 28.4 ± 0.2 , 30.0 ± 0.2 및 32.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 실질적으로 도 1에 나타난 바와 같은 XRD 패턴을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 화합물은 2수화물인, 결정질 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 , 32.2 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 15

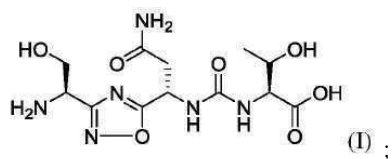
제14항에 있어서, 실질적으로 도 2에 나타난 바와 같은 XRD 패턴을 갖는, 결정질 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 결정질 화합물의 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물을 제조하는 방법으로서:



- 화학식 (I)의 화합물과 용매를 포함하는 혼합물을 제공하는 단계: 및
- 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물로부터 상기 화학식 (I)의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 결정질 화합물은 용매화물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 용매화물은 수화물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 화합물은 1수화물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 화합물은 2수화물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 22

제17항에 있어서, 상기 용매는 아세토나이트릴, 아니솔, 다이클로로메탄, 에탄올, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), n-헵탄, 테트라하이드로퓨란, 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 용매는 아세토나이트릴, 에탄올, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 24

제17항에 있어서, 상기 용매는 물을 포함하는 혼합물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 혼합물은 에탄올, 아이소프로판올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤으로부터 선택된 용매를 더 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 혼합물은 에탄올, 아세토나이트릴, 디에틸 에터, 테트라하이드로퓨란, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 용매를 더 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물과 용매를 포함하는 혼합물이 반응 혼합물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 28

제17항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물은 종자 결정을 더 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 종자 결정은 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량% 및 약 10 중량%로부터 선택된 총 혼합물 중의 중량 퍼센트로 첨가되는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 종자 결정은 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량% 및 약 6 중량%로부터 선택된 총 혼합물 중의 중량 퍼센트로 첨가되는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종자 결정은 are 화학식 (I) 형태 2 종자 결정인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종자 결정은 밀링된 것인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 33

제17항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물은 용액인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 용액은 용매에 용해된 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 미정제 고체 물질을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 용액은 반응 혼합물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 36

제17항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 상기 혼합물은 용액이며, 상기 혼합물로부터 상기 화학식 (I)의 화합물을 결정화시키는 단계는 상기 용액을 과포화시켜 상기 화학식 (I)의 화합물을 용액으로부터 침전시키는 것을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 용액을 과포화시키는 것은 반응매(anti-solvent)를 서서히 첨가하는 것, 용액을 냉각시키는 것, 용액의 부피를 감소시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 용액을 과포화시키는 것은 반응매를 서서히 첨가하는 것을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 용액을 과포화시키는 것은 상기 용액을 주위 온도 이하로 냉각시키는 것을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 40

제17항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 상기 혼합물은 슬러리인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 슬러리는 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 미정제 고체 물질을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 42

제34항, 제36항 내지 제39항 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미정제 고체 물질은 약 70% 내지 약 90%의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 43

제17항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 화합물을 분리시키는 단계를 더 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 결정질 화합물을 분리시키는 단계는 상기 혼합물로부터 결정화된 화합물을 여과하는 것을 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 감압 하에서 상기 결정질 화합물을 건조시키는 단계를 더 포함하는, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 46

제17항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 순도가 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 및 약 99%로부터 선택되는 것인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

청구항 47

제17항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 화합물은 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 결정질 화합물인, 결정질 화합물을 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 10월 11일자로 출원된 인도 가특허 출원 제201741036169호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

배경 기술

[0003] 포유동물의 면역계는 면역 반응 동안 및 후에 다양한 메커니즘을 통해 림프구의 활성화 및 비활성화를 조절한다. 이들 메커니즘 중에, 필요에 따라 그리고 필요 시 면역 반응을 특이적으로 조절하는 메커니즘이 있다.

[0004] 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물은 면역조절제로서 작용한다. 따라서, 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물은 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환, 및 이식 거부 치료에 사용될 수 있다.

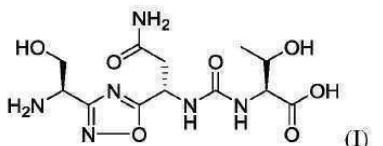
발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물과 연관된 치료상의 이익을 고려하면, 이들 화합물의 개선된 조성물에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물을 제조하고 제형화하는 개선된 방법에 대한 필요성도 존재한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물(crystalline compound)에 관한 것이다:



[0008] 본 발명의 다른 양상은 화학식 (I)의 결정질 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0009] 소정의 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (I)의 결정질 화합물, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 인간 환자에서 사용하기에 적합한 약제학적 제제를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.

발명의 효과

[0010] 본 발명은 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물의 결정질 형태, 이의 제조 방법, 및 이의 관련된 약제학적 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제학, 수의학 및 농업-관련 용도에 적합한 제제에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 화학식 (I) 형태 1의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 2는 실시예 2D 및 실시예 2E로부터의 화학식 (I) 형태 2의 오버레이 XRPD 패턴을 도시한다.

도 3은 형태 1의 열중량 분석 및 시차 주사 열량측정 열분석도를 도시한다.

도 4는 형태 2의 열중량 분석 및 시차 주사 열량측정 열분석도를 도시한다.

도 5는 고체 형태의 형태 2 참조 샘플과 비교한 25°C, 60% 상대 습도(RH)에서; 40°C, 75% RH; 및 7 내지 8일 후

30℃, 56% RH에서의 화학식 (I) 형태 2의 XRPD 패턴의 비교를 도시한다.

도 6은 20℃의 수 중; 30℃의 수 중 화학식 (I) 형태 2; 및 용해도 시험 후 형태 2의 XRPD 패턴의 비교를 도시한다.

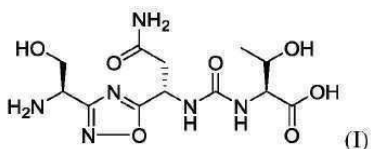
도 7A는 화학식 (I) 형태 2 단결정의 비대칭 단위를 도시한다.

도 7B는 화학식 (I) 형태 2 결정에서 양쪽성 이온을 형성하기 위한 제안된 양성자 이동을 도시한다.

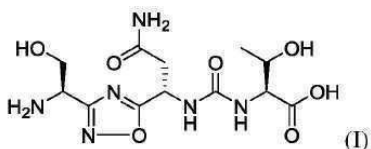
도 8은 비정질 화학식 (I)의 XRPD 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

소정의 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물을 제공한다:



몇몇 실시형태에서, 본 발명은 모든 원자를 나타냄으로써 기재될 수도 있는 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물을 제공한다:



소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 결정질 화합물은 용매화된다. 이러한 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 결정질 화합물은 수화물(예컨대, 1수화물 또는 2수화물)이다. 소정의 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 결정질 화합물은 1수화물이다. 소정의 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 결정질 화합물은 2수화물이다.

본 명세서에 기재된 임의의 결정질 화합물은 본 명세서에 개시된 임의의 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다.

소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하나 초과와 결정질 형태(crystalline form)로 조립될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물은, 이하에 상세히 기재되는 바와 같이, "형태 1", "형태 2" 또는 이들의 혼합물로서 존재한다. 이러한 상이한 형태는 본 명세서에서 "다형체"(polymorph)로 이해된다.

소정의 실시형태에서, 결정질 화합물의 다형체는 분말 X-선 회절(XRD)에 의해 특성 규명된다. θ 는 도 단위로 측정된 회절각을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, XRD에서 사용된 회절계는 회절각 θ 의 2배로서 회절각을 측정한다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 회절 패턴은 각도 2θ 에 대하여 측정된 X-선 강도를 지칭한다.

소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 결정질 화합물은 용매화된다.

몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 결정질 화합물은 물로 용매화되고 수화물이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 1수화물 또는 2수화물이다. 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 1수화물이다. 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 2수화물이다.

소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 8.4 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 및 28.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 추가의 실시형태에서, 결정질 수화물은 8.4 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 및 28.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 더욱 추가의 실시형태에서, 결정질 수화물은 8.4 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 및 28.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 추가의 실시형태에서, 결정질 수화물은 8.4 ± 0.2 , 11.5 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 28.0 ± 0.2 , 28.4 ± 0.2 , 30.0 ± 0.2 및 32.4 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다.

몇몇 실시형태에서, 결정질 수화물은 하기 표 1에 열거된 피크 ± 0.2 로부터 선택된 2θ 값을 갖는다.

표 1

형태 1의 예시적인 피크

위치[$^{\circ}$ 세타]	높이[cts]	FWHM 좌측[$^{\circ}$ 세타]	d-간격[Å]	상대강도[%]
6.818730	477.062400	0.153504	12.96356	9.84
8.429180	1108.154000	0.230256	10.49006	22.83
9.996699	162.963200	0.179088	8.84842	3.36
10.641450	181.680600	0.204672	8.31371	3.75
11.473900	856.673700	0.179088	7.71235	17.68
13.586620	4846.171000	0.179088	6.51746	100.00
16.523190	2235.245000	0.179088	5.36517	46.12
16.841620	1711.580000	0.153504	5.26444	35.32
17.642590	99.168370	0.153504	5.02720	2.05
18.833270	580.986700	0.127920	4.71197	11.99
19.308990	1653.407000	0.179088	4.59694	34.12
19.940700	1511.741000	0.153504	4.45272	31.19
20.379910	1426.443000	0.179088	4.35774	29.43
20.640480	1063.284000	0.127920	4.30331	21.94
20.981490	582.937600	0.153504	4.23413	12.03
21.395090	1507.023000	0.153504	4.15321	31.10
21.751640	776.502400	0.153504	4.08593	16.02
22.616420	99.647250	0.204672	3.93161	2.06
23.625170	188.599900	0.153504	3.76598	3.89
24.523500	1372.566000	0.179088	3.63002	28.32
24.824960	695.664600	0.102336	3.58662	14.35
25.319510	269.242600	0.179088	3.51768	5.56
26.486100	1097.968000	0.204672	3.36533	22.66
27.046260	201.561100	0.179088	3.29689	4.16
27.509350	900.113200	0.204672	3.24243	18.57
28.032180	818.228900	0.153504	3.18313	16.88
28.357680	1216.173000	0.179088	3.14733	25.10
29.284110	65.256650	0.153504	3.04984	1.35
30.078100	824.492300	0.230256	2.97112	17.01
30.808680	118.232400	0.204672	2.90231	2.44
31.530650	388.319600	0.153504	2.83748	8.01
32.440480	869.745500	0.204672	2.75995	17.95
33.044710	264.978200	0.127920	2.71085	5.47
33.486020	328.815100	0.179088	2.67613	6.79
34.329380	233.555300	0.102336	2.61229	4.82
35.275910	345.531500	0.179088	2.54434	7.13
36.461080	277.000200	0.102336	2.46431	5.72
37.629320	368.294900	0.179088	2.39044	7.60
38.089640	238.710400	0.204672	2.36261	4.93
38.729290	317.873000	0.153504	2.32505	6.56

[0023]

[0024]

소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 형태 1로 표기된 실질적으로 도 1에 나타난 바와 같은 XRD 패턴을 갖는다.

[0025]

몇몇 실시형태에서, 결정질 수화물은 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 추가의 실시형태에서, 결정질 수화물은 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 더욱 추가의 실시형태에서, 결정질 수화물은 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 더욱 추가의 실시형태에서, 결정질 수화물은 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 , 32.2 ± 0.2 및 33.7 ± 0.2 의 2θ 값을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 결정질 수화물은 하기 표 2에 열거된 피크 ± 0.2 로부터 선택된 2θ 값을 갖는다.

표 2

형태 2의 예시적인 피크

위치[°2세타]	높이[cts]	FWHM 좌측[°2세타]	d-간격[Å]	상대강도[%]
10.926180	397.133600	0.102336	8.09770	19.80
11.592880	174.246700	0.127920	7.63345	8.69
12.933320	570.548600	0.102336	6.84516	28.45
13.459840	2005.257000	0.102336	6.57856	100.00
15.662360	1080.314000	0.102336	5.65806	53.87
16.071480	201.940400	0.102336	5.51494	10.07
16.951470	1230.626000	0.127920	5.23057	61.37
19.134270	1076.042000	0.127920	4.63852	53.66
19.553070	1440.614000	0.127920	4.54011	71.84
20.306040	1175.604000	0.204672	4.37342	58.63
21.053740	714.116700	0.102336	4.21977	35.61
21.422720	517.599900	0.102336	4.14791	25.81
22.172010	165.219600	0.102336	4.00940	8.24
22.869490	92.001400	0.153504	3.88868	4.59
24.193950	163.135600	0.127920	3.67871	8.14
24.523350	238.576700	0.102336	3.63004	11.90
24.789210	371.732200	0.102336	3.59171	18.54
25.095920	276.245600	0.102336	3.54851	13.78
25.791380	281.323200	0.102336	3.45438	14.03
26.153440	745.307100	0.102336	3.40737	37.17
26.402310	226.278200	0.076752	3.37582	11.28
27.224340	576.143400	0.153504	3.27572	28.73
28.230660	218.307800	0.102336	3.16120	10.89
28.862240	803.457000	0.127920	3.09345	40.07
29.715230	554.454300	0.179088	3.00657	27.65
30.204860	251.635200	0.076752	2.95894	12.55
31.028680	198.270100	0.102336	2.88223	9.89
32.232440	414.918300	0.127920	2.77728	20.69
33.668980	788.804300	0.153504	2.66200	39.34
34.180000	83.372570	0.307008	2.62336	4.16
36.002300	76.087860	0.153504	2.49465	3.79
37.016770	103.663100	0.204672	2.42858	5.17
38.371850	39.207050	0.307008	2.34588	1.96
38.980620	67.341840	0.204672	2.31063	3.36

[0026]

[0027]

소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 형태 2로 표기된 실질적으로 도 2에 나타난 바와 같은 XRD 패턴을 갖는다.

[0028]

소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 1수화물이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 화학식 (I)의 화합물 1개 분자에 대해서 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1 또는 약 1.2개의 분자의 물을 함유한다. 소정의 실시형태에서, 시차 주사 열량측정(DSC)에 의한 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 용융/분해 전에 약 115℃ 내지 약 145℃의 피크 온도를 갖는 1 또는 2개의 오버랩 흡열성을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 용융/분해 전에 약 116℃ 내지 약 140℃로부터 선택된 범위의 피크 온도를 갖는 1 또는 2개의 오버랩 흡열성을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 용융/분해 전에 DSC에 의한 약 120℃ 내지 약 140℃, 약 125℃ 내지 약 135℃ 및 약 126℃ 내지 약 133℃로부터 선택된 범위의 피크 온도를 갖는 1 또는 2개의 오버랩 흡열성을 나타낸다. 형태 1로 표기된 도 3 참조.

[0029]

소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 2수화물이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 화학식 (I)의 화합물 1개 분자에 대해서 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 또는 약 2.2개 분자의 물을 함유한다. 소정의 실시형태에서, 시차 주사 열량측정(DSC)에 의한 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 약 25℃ 내지 약 65℃, 30℃ 내지 약 60℃, 약 40℃ 내지 약 55℃ 및 약 45℃ 내지 약 50℃로부터 선택된 범위의 제1 흡열성의 피크 온도를 갖는 2개의 흡열성; 및 용융/분해 전에 약 60℃ 내지 약 85℃, 약 65℃ 내지 약 80℃, 및 약 70℃ 내지 약 75℃로부터 선택된 범위의 제2 흡열성의 피크 온도를 나타낸다. 형

태 2로 표기된 도 4 참조.

- [0030] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 수화물은 DSC에 의한 약 178℃ 내지 약 190℃, 약 182℃ 내지 약 186℃, 및 약 183℃ 내지 약 185℃로부터 선택된 범위의 개시 온도에 의한 용융/분해를 나타낸다.
- [0031] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 결정질 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제, 캡슐 및 현탁액으로부터 선택된다.
- [0032] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.
- [0033] **정의:**
- [0034] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 이하의 단어 및 어구는, 사용되는 맥락이 달리 나타내는 정도까지를 제외하고, 이하에 기재된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0035] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "수화물"은 화학식 (I)의 화합물과 물을 배합함으로써 형성된 복합체를 지칭한다. 용어는 화학량론적 수화물뿐만 아니라 비-화학량론적 수화물을 포함한다.
- [0036] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물과 용매를 배합함으로써 형성된 복합체를 지칭한다.
- [0037] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료적 유효량"은, 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여된 경우, 치료를 초래하는데 충분한 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 치료 중인 대상체, 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방법 등에 따라 달라질 것이고, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0038] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 순수한"은, 90% 초과로 순수한 결정질 다형체를 지칭하며, 이는 10% 미만의 임의의 또 다른 화합물 또는 결정질 형태의 대안적인 다형체를 함유하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 결정질 다형체는 95% 초과로 순수하거나 또는 98% 초과로 순수하다.
- [0039] 어구 "실질적으로 도면에 나타난 바와 같이"란 도면에 나타난 피크의 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% 또는 적어도 99%를 가진 X-선 분말 회절 패턴을 지칭한다.
- [0040] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 수치 또는 수치 범위를 지칭할 경우의 용어 "약"은 언급된 수치 또는 수치 범위가 실험적 가변성 이내(또는 통계학적 실험 오차 이내)인 개략치인 것을 의미하며, 따라서 수치 또는 수치 범위는 예를 들어 기술된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 변할 수 있다.
- [0041] 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법
- [0042] 소정의 실시형태에서, 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 구조를 갖는 결정질 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:
- [0043] a) 화학식 (I)의 화합물 및 용매를 포함하는 혼합물을 제공하는 단계; 및
- [0044] b) 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물로부터 화학식 (I)의 화합물을 결정화시키는 단계.
- [0045] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 용매를 포함하는 혼합물은 반응 혼합물이다.
- [0046] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물은 용액이다. 소정의 실시형태에서, 용액은 용매에 용해된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 용액은 용매에 용해된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 미정제(crude) 고체 물질을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 용액은 반응 혼합물을 포함한다.
- [0047] 소정의 실시형태에서, 혼합물은 슬러리 또는 현탁액이다. 소정의 실시형태에서, 슬러리 또는 현탁액은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 미정제 고체 물질을 포함한다.
- [0048] 본 명세서에 개시된 용액, 슬러리, 및 현탁액의 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 미정제 고체 물질은 화학식 (I)의 화합물에 대하여 순도가 70% 미만, 순도가 75% 미만, 순도가 80% 미만, 순도가 85% 미만, 또는 순도가 90% 미만이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 미정제 고체 물질은 화학식 (I)의 화합물에 대하여 순도가 90% 미만이다. 소정의 실시형태에서, 미정제 고체 물질은 약 70% 내지 약 90%의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 미정제 고체 물질의 순도는 화학식 (I)의 화합물에

대하여 약 70% 내지 약 90%이다.

- [0049] 소정의 실시형태에서, 결정화 후, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 순수하다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태는 순도가 90% 초과이다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 순도는 90% 초과, 91% 초과, 92% 초과, 93% 초과, 94% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 순도는 95% 초과이다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 순도는 98% 초과이다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 순도는 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 및 약 99%로부터 선택된다.
- [0050] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정질 화합물은 용매화물, 예컨대, 수화물이다.
- [0051] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정질 화합물은 1수화물이다.
- [0052] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정질 화합물은 2수화물이다.
- [0053] 몇몇 실시형태에서, 용매 증기는 고체 샘플로 서서히 확산된다. 몇몇 실시형태에서, 용매 증기는 수증기이다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들어, 형태 2를 얻기 위하여, 고체 샘플은 형태 1이다, 용매는 물이다.
- [0054] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 1에는, 화학식 (I)의 화합물의 다른 결정질 형태가 실질적으로 없을 수 있다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 1에는, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 2가 실질적으로 없을 수 있다.
- [0055] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 2에는, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 결정질 형태가 실질적으로 없을 수 있다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 2에는, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 1이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0056] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물은 용액이며, 혼합물로부터 화합물을 결정화시키는 단계는 용액을 과포화시켜 화학식 (I)의 화합물을 용액으로부터 침전시키는 것을 포함한다.
- [0057] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물을 과포화시키는 것은 반응매(anti-solvent), 예컨대, 헵탄, 헥산, 에탄올, 또는 수용액과 혼화성인 또 다른 극성 또는 비극성 액체를 서서히 첨가하는 것, 용액을 냉각시키는 것(용액의 파종 유무에 관계없이), 용액의 부피를 감소시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 반응매는 에탄올, 아이소프로판올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴, 메틸 tert-부틸 에터, 아이소프로필 아세테이트 및 아세톤이다. 소정의 실시형태에서, 반응매는 에탄올, 아이소프로판올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤이다. 소정의 실시형태에서, 반응매는 에탄올이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 혼합물을 과포화시키는 것은 반응매를 첨가하는 것, 용액을 주위 온도 이하로 냉각시키는 것, 및 예컨대, 용액으로부터 용매를 증발시킴으로써 용액의 부피를 감소시키는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 용액을 냉각시키는 것은 수동적(예컨대, 용액을 주위 온도에 방치시킴)이거나 능동적(예컨대, 용액을 얼음조 또는 냉동고에서 냉각시킴)일 수 있다.
- [0058] 소정의 실시형태에서, 제조 방법은, 예를 들어, 결정을 여과함으로써, 결정으로부터 유체를 경사분리시킴으로써, 또는 임의의 다른 적합한 분리 기법에 의해 결정을 분리시키는 단계를 더 포함한다. 추가의 실시형태에서, 제조 방법은 결정을 세척하는 단계를 더 포함한다.
- [0059] 소정의 실시형태에서, 제조 방법은 결정화를 유도하는 단계를 더 포함한다. 방법은 또한, 예를 들어 감압 하에, 결정을 건조시키는 단계를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 침전 또는 결정화를 유도하는 것은 2차 핵형성을 포함하며, 여기서 핵형성은 종자 결정(seed crystal)의 존재 또는 환경(결정기 벽, 교반 임펠러, 초음파처리 등)과의 상호작용에서 발생한다.
- [0060] 다른 실시형태에서, 용매는 아세토나이트릴, 다이에틸 에터, N,N-다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄, 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 아이소프로필 아세테이트, 메탄올, 메틸에틸 케톤, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 2-프로판올(아이소프로판올), 1-부탄올, 물, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 몇몇 실시형태에서, 용매는 다이클로로메탄이다. 몇몇 바람직한 실시형태에서, 예를 들어 형태 1을 얻기 위하여, 용매는 테트라하이드로퓨란이다.
- [0061] 몇몇 실시형태에서, 반응매는 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 아이소프로판올, 다이에틸 에터, 에탄올, 1,4-다이

옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 수용액에 반응매를 서서히 첨가한다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 예를 들어 형태 2를 얻기 위하여, 형태 1을 포함하는 수용액은 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 아이소프로판올, 다이에틸 에터, 에탄올, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤으로부터 선택되는 반응매와 배합된다.

[0062] 몇몇 실시형태에서, 반응매는 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 아이소프로판올, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 반응매는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 수용액으로 서서히 확산된다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 예를 들어 형태 2를 얻기 위하여, 형태 1을 포함하는 수용액은 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 아이소프로판올, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤으로부터 선택된 반응매로 확산된다.

[0063] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물과 용매를 포함하는 슬러리는 고체를 단리시키기 전에 혼합되었다. 몇몇 실시형태에서, 고체의 단리는 여과 또는 원심분리에 의한다. 몇몇 실시형태에서, 형태 2를 얻기 위하여, 형태 1을 포함하는 슬러리는 아세토나이트릴, 아니솔, 다이클로로메탄, 에탄올, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), n-헵탄, 테트라하이드로퓨란, 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 용매와 혼합되었다.

[0064] 몇몇 실시형태에서, 형태 2를 얻기 위하여, 형태 1을 포함하는 슬러리는 아세토나이트릴, 에탄올, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 용매와 혼합되었다.

[0065] 몇몇 실시형태에서, 형태 2를 얻기 위하여, 화합물을 포함하는 슬러리는 아세토나이트릴, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 용매와 혼합되었다.

[0066] 소정의 실시형태에서, 용매는 물을 포함하는 혼합물이다. 몇몇 바람직한 실시형태에서, 용매는 물과 에탄올, 아이소프로판올, 메탄올, 또는 테트라하이드로퓨란을 포함하는 혼합물이다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 예를 들어 형태 2를 얻기 위하여, 용매는 물과 테트라하이드로퓨란을 포함하는 혼합물이다. 다른 실시형태에서 용매는 물과, 에탄올, 아이소프로판올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴 및 아세톤으로부터 선택된 다른 용매를 포함하는 혼합물이다.

[0067] 소정의 바람직한 실시형태에서, 용매 혼합물은 물/테트라하이드로퓨란(H_2O/THF), 물/메탄올($H_2O/MeOH$), 물/아이소프로판올(H_2O/IPA), 물/에탄올($H_2O/EtOH$), 물/1,4-다이옥산($H_2O/1,4\text{-다이옥산}$), 물/아세토나이트릴(H_2O/ACN), 또는 물/아세톤($H_2O/아세톤$)으로부터 선택된다.

[0068] 몇몇 실시형태에서, 용매는 19:2, 5:1, 2:1, 1:1 및 1:9로부터 선택된 부피-대-부피 비로 $EtOH:H_2O$ 를 포함하는 혼합물이다. 몇몇 실시형태에서, 용매는 추가의 에탄올 또는 에탄올과 물의 혼합물이 첨가되는 에탄올과 물을 포함하는 혼합물이다. 몇몇 실시형태에서, 혼합물은 화학식 (I)의 화합물과 2:1 $EtOH:H_2O(v/v)$ 의 용매를 포함하고, 이어서 결정화를 위하여 19:2 $EtOH:H_2O$ 의 혼합물이 첨가된다.

[0069] 몇몇 실시형태에서, 결정화는 파종 또는 종자 로딩, 즉, 혼합물에 종자 결정을 첨가하는 것에 의해 도움을 받는다. 몇몇 실시형태에서, 종자 결정은 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량% 및 약 10 중량%로부터 선택되는 총 혼합물 중의 중량 %로 첨가된다. 몇몇 실시형태에서, 종자 결정은 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량% 및 약 6 중량%로부터 선택되는 총 혼합물 중의 중량%로 첨가된다. 몇몇 실시형태에서, 종자 결정은 3 중량%, 4 중량%, 및 5 중량%로부터 선택되는 총 혼합물 중의 중량%로 첨가된다.

[0070] 몇몇 실시형태에서, 종자 결정은 화학식 (I) 형태 2 종자 결정이다. 소정의 실시형태에서, 종자 결정은 밀링된다(milled).

[0071] 소정의 실시형태에서, 결정을 세척하는 것은 반응매, 아세토나이트릴, 에탄올, 헵탄, 헥산, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 물, 또는 이들의 조합물로부터 선택된 액체로 세척하는 것을 포함한다.

[0072] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "반응매"는 화합물 결정이 불용성, 최소 가용성, 또는 부분 가용성인 용매를 의미한다. 실제로, 염 결정이 용해된 용액에 반응매를 첨가하면 용액 중 염 결정의 용해도가 감소하여, 이에 의해 염의 침전을 촉진시키게 된다. 소정의 실시형태에서, 결정은 반응매 및 유기 용매의 조합으로 세척된다. 소정의 실시형태에서, 반응매는 물인 반면, 다른 실시형태에서 반응매는 알칸 용매, 에컨대, 헥산 또는 헵탄, 또는 방향족 탄화수소 용매, 에컨대, 벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌이다. 소정의 실시형태에서, 반응매는 메탄올이

다.

[0073] 소정의 실시형태에서, 결정질 화학식 (I)의 결정질 화합물을 상기 기재한 용매 또는 1종 이상의 용매의 혼합물로 세척하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 용매 또는 용매의 혼합물은 세척 전에 냉각된다.

[0074] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법은 화학식 (I)의 화합물의 샘플로부터 1종 이상의 불순물을 제거하는 데 사용된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 결정화 방법은, 예를 들어 화합물의 제조에서 최종 정제 단계로서 화학식 (I)의 화합물을 정제하는 데 사용된다.

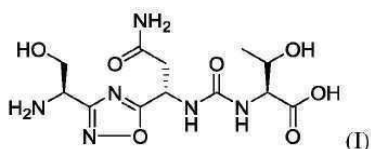
[0075] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 결정화에 의해 정제된다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 정제는 분취 HPLC를 포함한, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 결정화에 의한 화학식 (I)의 화합물의 정제는 확장 가능하다. 결정화에 의한 정제의 이점은 가용성 불순물의 제거, 정제 공정의 용이성, 대규모 합성에 대한 적용가능성, 허용 가능한 수율, 및 높은 생성물 순도를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0076] 몇몇 실시형태에서, 결정질 화학식 (I) 형태 2는 더 큰 안정성을 가진 형태였다. 몇몇 실시형태에서, 결정질 화학식 (I) 형태 2는 수중에서 결정질 화학식 (I) 형태 1보다 더 안정적이다. 몇몇 실시형태에서, 온도는 약 20℃ 미만, 약 15℃ 미만, 약 10℃ 미만, 약 5℃ 미만, 또는 약 0℃ 미만이었다. 몇몇 실시형태에서, 온도는 약 20℃, 약 15℃, 약 10℃, 약 5℃, 또는 약 0℃였다. 몇몇 실시형태에서, 온도는 약 10℃, 약 9℃, 약 8℃, 약 7℃, 약 6℃, 약 5℃, 약 4℃, 약 3℃, 약 2℃, 약 1℃, 약 0℃, 약 -1℃, 또는 약 -2℃였다. 몇몇 실시형태에서, 온도는 약 10℃였다.

[0077] 몇몇 실시형태에서, 결정질 화학식 (I) 형태 2로의 전환은 약 4시간 내에, 약 8시간 내에, 약 12시간 내에, 약 16시간 내에, 약 20시간 내에, 약 1일 내에, 약 2일 내에, 약 3일 내에, 약 4일 내에, 약 5일 내에, 약 6일 내에, 약 7일 내에 완료되었다. 몇몇 실시형태에서, 결정질 화학식 (I) 형태 2로의 전환은 약 2시간 내에, 약 3시간 내에, 약 4시간 내에, 약 5시간 내에, 약 6시간 내에, 약 7시간 내에, 약 8시간 내에, 약 9시간 내에, 약 10시간 내에, 약 11시간 내에, 약 12시간 내에, 약 13시간 내에, 약 14시간 내에, 약 15시간 내에, 약 16시간 내에, 약 17시간 내에, 약 18시간 내에, 약 19시간 내에, 약 20시간 내에, 약 21시간 내에, 약 22시간 내에, 약 23시간 내에, 약 24시간 내에, 약 25시간 내에, 또는 약 26시간 내에 완료되었다.

[0078] 화학식 (I)의 화합물의 결정 형태의 용도

[0079] 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물이다:



[0080] (I)

[0081] T 및 B 세포 하위세트 중에서 기능적 "탈진"(면역 기능장애)은 만성 바이러스 감염, 예컨대, B형 간염과 C형 간염 및 HIV 바이러스의 잘 설명된 특징이다. T 세포 탈진은 처음에 림프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13으로 만성적으로 감염된 마우스에서 CD8 T 세포에 대하여 설명되었다. 림프구성 맥락수막염 바이러스 마우스 모델에서, T 세포 항원 수용체를 통한 반복된 항원 자극은, 바이러스-특이적 CD8 T 세포 상에서, 예정 세포사-1(PD-1) 및 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3)을 포함한, T 세포 억제 수용체의 지속적인 발현을 유도한다(J. Illingworth et al., J. Immunol. 2013, 190(3): 1038-1047).

[0082] 따라서, 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환, 및 이식 거부를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는 면역 반응에 의해 조절되는 질환은 면역조절제, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 및 본 명세서에 개시된 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다. 3-치환된 1,2,4-옥사다리아졸 화합물은 면역조절제로서 작용한다.

[0083] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 세포에서 면역 반응을 조절한다.

[0084] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은, 상기 임의의 실시형태에 따라, 세포를 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 임의의 실시형태에 따라, 세포를 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다.

- [0085] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은, 예를 들어 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환, 및 이식 거부 치료의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 용도를 제공한다.
- [0086] 상기 임의의 실시형태에 따라서, 소정의 실시형태에서, 세포를 접촉하는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 일어나서, 이에 의해 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환, 및 이식 거부로부터 선택되는 질환 또는 장애를 치료한다.
- [0087] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0088] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 종양 세포의 성장 및/또는 전이를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0089] 대표적인 종양 세포는 암, 예컨대, 아세포종(예를 들어, 교모세포종), 유방암(예를 들어, 유방 암종, 일차 유관 암, 삼중 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성(ER+), 프로게스테론 수용체 양성(PR+), 및/또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+)), 상피암(예를 들어, 암종), 결장암, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 폐선암, 및 폐 편평세포 암종), 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 안구 흑색종, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 및 림프절-연관 흑색종), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암), 신장암(예를 들어, 신장 세포 암(RCC) 및 콩팥암), 골암(예를 들어, 골육종), 췌장암(예를 들어, 췌장 선암), 피부암, 두경부암(예를 들어, 머리 및 목 편평세포 암종), 자궁암, 난소암(예를 들어, 난소 암종), 결장직장암(예를 들어, 현미부수체 불안정성 결장직장 암 및 결장직장 선암), 직장암, 항문부 암, 복막 암, 위암(예를 들어, 위 암종 및 위장관 암), 고환암, 나팔관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 암종), 질암(예를 들어, 질 암종), 외음부암(예를 들어, 외음부 암종), 식도 암, 소장 암, 내분비계 암, 갑상선암(예를 들어, 갑상선 암), 부갑상선 암, 부신 암, 육종(예를 들어, 연조직 육종 및 카포시 육종), 요도 암, 음경 암, 만성 또는 급성 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 및 만성 골수모구성 백혈병), 소아 고형 종양, 호지킨 림프종(HL)(예를 들어, 림프구 풍부형(LRCHL), 결절성 경화형(NSHL), 혼합 세포형(MCHL) 및 림프구 결핍형(LDHL)), B-세포 림프종(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)), 비-호지킨 림프종(NHL)(예를 들어, 저등급/여포성 비-호지킨 림프종, 소형 림프구성(SL) NHL, 중등급/여포성 NHL, 중등급 미만성 NHL, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 림프아구성 NHL, 고등급 소형 미분화 세포 NHL, 병소 크기가 큰(bulky disease) NHL, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종), AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종(예를 들어, 균상식육종 및 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 이식후 림프세포증식 장애(PTLD), 림프구성 림프종, 원발성 CNS 림프종, 및 T-세포 림프종), 중피종, 흉선 암종, 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 방광 암(예를 들어, 방광 암종), 요관 암, 신우 암종, 간암(예를 들어, 간세포암(hepatocellular cancer), 간 암종, 간종양(hepatoma)), 췌장암, 이식후 림프세포증식 장애(PTLD), 중추신경계(CNS) 신 생물, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 유포피암, 침샘 암종, 편평세포 암, 모반증 연관 비정상 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌 종양과 연관된 것), 메이그스 증후군(Meigs' syndrome), 머켈 세포 암종, 환경에 의해 유발된 암(석면에 의해 유발된 암을 포함함), 및 상기 암의 조합(이에 제한되지는 않음)의 세포를 포함한다.
- [0090] 다른 실시형태에서, 예를 들어, 종양 세포는 전립선암, 흑색종, 유방암, 결장암, 전립선암, 폐암, 신장암, 췌장 암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 갑상선암, 흉선 암종, 육종, 교모세포종, 만성 또는 급성 백혈병, 림프 종, 골수종, 머켈 세포 암종, 상피암, 결장직장암, 질암, 자궁경부암, 난소암, 및 두경부암으로부터 선택되는 암의 세포를 포함할 수 있다.
- [0091] 다른 실시형태에서, 예를 들어, 종양 세포는 흑색종, 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 신장 세포 암종, 췌장 암, 위 암종, 방광암, 중피종, 호지킨 림프종, 자궁경부암, 난소암, 및 두경부 편평세포 암종으로부터 선택되는 암의 세포를 포함할 수 있다.
- [0092] 몇몇 실시형태에서, 종양 세포는 소세포 폐암, 다발성 골수종, 방광 암종, 일차 유관 암종, 난소 암종, 호지킨 림프종, 위 암종, 급성 골수성 백혈병, 및 췌장암으로부터 선택되는 암의 세포이다.
- [0093] 다른 실시형태에서, 종양 세포는 자궁내막 암종, 난소암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 및 만성 및 급성 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 림프구성 림프종, 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 암의 세포이다.
- [0094] 몇몇 실시형태에서, 종양 세포는 전립선 선암, 폐 선암, 폐 편평세포 암종, 췌장 선암, 유방암 및 결장직장 선 암으로부터 선택되는 암의 세포이다. 소정의 실시형태에서, 종양 세포는 유방암으로부터 유래된다. 몇몇 실시형

태에서, 종양 세포는 삼중 음성 유방암, 에스트로젠 수용체 양성(ER+), 프로게스테론 수용체 양성(PR+), 및/또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2+)로부터 선택되는 유방암으로부터 유래된다. 다른 실시형태에서, 종양 세포는 PAM50+ 유방암 분석 패널(Parker, J.S., et al., *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(8): 1160-1167), 루미날(luminal) A, 루미날 B, HER2-강화, 기저양 및 정상-유사로부터 선택되는 유방암으로부터 유래된다.

[0095] 몇몇 실시형태에서, 종양 세포는 삼중 음성 유방암, 현미부수체 불안정성 결장직장암, 위 암종, 중피종, 췌장암, 및 자궁경부암으로부터 선택되는 암의 세포이다.

[0096] 몇몇 실시형태에서, 종양 세포 및/또는 대상체는 면역항암제 요법을 겪지 않은 것이다. 면역항암제는 대상체의 면역계를 사용하여 암을 퇴치하는 데 도움을 준다. 예를 들어, 면역항암제 요법은 아테졸리주맵(PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 아벨루맵(PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 브렌톡시맵 베도틴(CD30을 표적화하는 항체-약물 컨jug레이트), 더발라맵(PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 이필리무맵(CTLA-4를 표적화하는 인간 단클론성 항체), 니볼루맵(PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 캄브롤리주맵(또한 램브롤리주맵으로도 지칭됨, PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 트레멜리주맵(CTLA-4를 표적화하는 인간 단클론성 항체), CT-011(PD-1을 표적화하는 항체), MDX-1106(PD-1을 표적화하는 항체), MK-3475(PD-1을 표적화하는 항체), YW243.55.S70(PD-L1을 표적화하는 항체), MPDL3280A(PD-L1을 표적화하는 항체), MDX-1105(PD-L1을 표적화하는 항체) 및 MEDI4736(PD-L1을 표적화하는 항체)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 면역항암제 요법은 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-TIGIT 항체(예를 들어, WO 2015/009856에 개시된 항체)로부터 선택된다.

[0097] 다른 실시형태에서, 종양 세포 및/또는 대상체는 면역 체크포인트 요법에 반응성이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 항-PD1 요법에 대하여 반응을 나타냈다. 예를 들어, 암은 비소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 신장 세포 암(RCC), 방광 암, 호지킨 림프종, 및 두경부 편평세포 암종을 포함할 수 있다.

[0098] 본 개시내용의 다른 실시형태는 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0099] 본 개시내용의 또 다른 실시형태는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0100] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태의 용도뿐만 아니라, 감염성 질환의 치료를 위하여 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공한다.

[0101] 몇몇 실시형태에서, 예를 들어, 박테리아 감염은 탄저병(anthrax), 바실러스(*Bacilli*), 보르데텔라(*Bordetella*), 보렐리아(*Borrelia*), 보툴리누스균(botulism), 브루셀라(*Brucella*), 부르크홀데리아(*Burkholderia*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 클라미디아(*Chlamydia*), 콜레라(cholera), 클로스트리듐(*Clostridium*), 코노코커스(*Conococcus*), 코리네박테리움(*Corynebacterium*), 디프테리아(diphtheria), 엔테로박터(*Enterobacter*), 엔테로코커스(*Enterococcus*), 에르위니아(*Erwinia*), 에세리키아(*Escherichia*), 프란시엘라(*Francisella*), 헤모필러스(*Haemophilus*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 레지오넬라(*Legionella*), 랩토스피라(*Leptospira*), 랩토스피라(leptospirosis)균, 리스테리아(*Listeria*), 라임병(Lyme's disease), 수막염균(*meningococcus*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 마이코플라스마(*Mycoplasma*), 나이세리아(*Neisseria*), 파스퇴렐라(*Pasteurella*), 펠로박터(*Pelobacter*), 페스트(plague), 뉴모노코커스(*Pneumococcus*), 프로테우스(*Proteus*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 리케치아(*Rickettsia*), 살모넬라(*Salmonella*), 셀라티아(*Serratia*), 시겔라(*Shigella*), 스타필로코커스(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 파상풍(tetanus), 트레포네마(*Treponema*), 비브리오(*Vibrio*), 예르시니아(*Yersinia*) 및 크산토모나스(*Xanthomonas*)로부터 선택되는 적어도 하나의 박테리아에 의해 유발될 수 있다.

[0102] 다른 실시형태에서, 예를 들어 바이러스 감염은 아데노바이러스과(*Adenoviridae*), 파필로마바이러스과(*Papillomaviridae*), 폴리오마바이러스과(*Polyomaviridae*), 헤르페스바이러스과(*Herpesviridae*), 포크바이러스과(*Poxviridae*), 헤파드나바이러스과(*Hepadnaviridae*), 파르보바이러스과(*Parvoviridae*), 아스트로바이러스과(*Astroviridae*), 칼리시바이러스과(*Caliciviridae*), 피코나바이러스과(*Picornaviridae*), 코로노바이러스과(*Coronaviridae*), 플라비바이러스과(*Flaviviridae*), 레트로바이러스과(*Retroviridae*), 토가바이러스과(*Togaviridae*), 아레나바이러스과(*Arenaviridae*), 부니아바이러스과(*Bunyaviridae*), 필로바이러스과(*Filoviridae*), 오르토믹소바이러스과(*Orthomyxoviridae*), 파라믹소바이러스과(*Paramyxoviridae*), 람도바이러스과(*Rhabdoviridae*), 및 레오바이러스과(*Reoviridae*)로부터 선택되는 적어도 하나의 바이러스에 의해 야기될

수 있다. 소정의 실시형태에서, 바이러스는 아르보바이러스성 뇌염 바이러스, 아데노바이러스, 단순포진 I형, 단순포진 2형, 수두 대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스 8형, 파필로마바이러스, BK 바이러스, 코로나바이러스, 에코바이러스, JC 바이러스, 천연두, B형 간염, 보카바이러스, 파르보바이러스 B19, 아스트로바이러스, 노르워크 바이러스, 콕사키바이러스, A형 간염, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 중증 급성 호흡기 증후군 바이러스, C형 간염, 황열, 탕그 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 풍진, E형 간염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-세포 림프영양성 바이러스(HTLV), 인플루엔자, 구아나리토 바이러스, 주닌 바이러스, 라사 바이러스, 마추포 바이러스, 사비아 바이러스, 크림-콩고 출혈열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마버그 바이러스, 홍역 바이러스, 연속종 바이러스, 뎀프스 바이러스, 파라인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스, 니파 바이러스, 광견병, D형 간염, 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜타바이러스, 백시니아 바이러스, 및 반나 바이러스일 수 있다.

[0103] 다른 실시형태에서, 예를 들어, 진균 감염은 아구창, 아스페르길루스(*Aspergillus*(푸미가투스(*fumigatus*), 니게르(*niger*) 등), 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 칸디다(*Candida*(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 크립토코커스(*Cryptococcus*(네오포르만스(*neoformans*) 등), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 뮤코랄레스(*Mucorales*(뮤코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조퍼스(*rhizopus*)), 파라콕시디오이데스 브라질리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 스포로트리코시스(*sporotrichosis*), 스포로트릭스 쉐키(*Sporothrix schenckii*), 접합진균증(*zygomycosis*), 클로모블라스트진균증(*chromoblastomycosis*), 로보썬진균증(*lobomycosis*), 진균종(*mycetoma*), 손발톱진균증(*onychomycosis*), 사모증(*pie*), 어루러기(*pityriasis versicolor*), 백선성모창(*tinea barbae*), 두부백선(*tinea capitis*), 체부백선(*tinea corporis*), 완선(*tinea cruris*), 황선(*tinea favosa*), 흑색백선증(*tinea nigra*), 무좀(*tinea pedis*), 외이도 진균증(*otomycosis*), 페오하이포마이코시스(*phaeohyphomycosis*), 및 리노스포리둠증(*rhinosporidiosis*)으로부터 선택될 수 있다.

[0104] 몇몇 실시형태에서, 예를 들어, 기생충 감염은 아칸트아메바(*Acanthamoeba*), 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*), 발란티둠 콜라이(*Balantidium coli*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 지아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리둠 뮌리스(*Cryptosporidium muris*), 트리파노소마티다 감비엔스(*Trypanosomatida gambiense*), 트리파노소마티다 로데시엔스(*Trypanosomatida rhodesiense*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 멕시카나(*Leishmania mexicana*), 리슈마니아 브라질리엔시스(*Leishmania braziliensis*), 리슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*), 플라스모듐 오발레(*Plasmodium ovale*), 플라스모듐 말라리아(*Plasmodium malariae*), 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*), 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*), 히스토모나스 멜레아그리디스(*Histomonas meleagridis*), 세세멘테아(*Secementea*), 트리쿠리스 트리키우라(*Trichuris trichiura*), 아스카리스 룬브리코이데스(*Ascaris lumbricoides*), 엔테로비우스 베르미쿨라리스(*Enterobius vermicularis*), 안실로스토마 듀오테날레(*Ancylostoma duodenale*), 네글레리아 파울러리(*Naegleria fowleri*), 네카토르 아메리카누스(*Necator americanus*), 니포스트론질러스 브라질리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*), 스트론질로이데스 스테르코칼리스(*Strongyloides stercoralis*), 부케레리아 반크롭티(*Wuchereria bancrofti*), 드라쿤쿨러스 메디넨시스(*Dracunculus medinensis*), 주혈흡충, 간흡충, 장흡충, 폐흡충, 시스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*), 시스토소마 헤마토비움(*Schistosoma haematobium*), 시스토소마 자포니쿰(*Schistosoma japonicum*), 파시올라 헤파티카(*Fasciola hepatica*), 파시올라 기간티카(*Fasciola gigantica*), 헤테로파이에스 헤테로파이에스(*Heterophyes heterophyes*), 및 파라고니무스 웨스터마니(*Paragonimus westermani*)로부터 선택되는 적어도 하나의 기생충에 의해 야기될 수 있다.

[0105] 용어 "대상체"는 포유동물(특히, 인간) 및 다른 동물, 예컨대, 가축(예를 들어, 고양이 및 개를 포함한 애완동물) 및 가축이 아닌 동물(예컨대, 야생동물)을 포함한다.

[0106] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 장애 또는 병태를 "예방"하는 치료제는 통계적 샘플에서, 비치료 대조군 샘플에 비하여 치료 샘플에서 장애 또는 병태의 발생 또는 빈도를 감소시키거나, 비치료 대조군 샘플에 비하여 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 상기 증상의 중증도를 감소시키는 화합물을 말한다. 따라서, 암의 예방은, 예를 들어 통계적으로 그리고/또는 임상적으로 유의한 양만큼, 예를 들어 비치료 대조군 집단에 비하여 예방적 치료를 받은 환자의 집단에서 검출 가능한 암종 성장(*cancerous growth*)의 수를 감소시키고/

시키거나 비치료 대조군 집단에 비해 치료 집단에서 검출 가능한 암종 성장의 출현을 지연시키는 것을 포함한다. 감염의 예방은, 예를 들어 비치료 대조군 집단에 비해 치료 집단에서 감염의 진단 횟수를 감소시키고/시키거나, 비치료 대조군 집단에 비해 치료 집단에서 감염의 증상의 개시를 지연시키는 것을 포함한다. 통증의 예방은, 예를 들어 비치료 대조군 집단에 비해 치료 집단에서의 대상체가 경험하는 통증 감각의 크기를 감소시키거나, 대안적으로 상기 통증 감각을 지연시키는 것을 포함한다.

[0107] 용어 "치료하는"은 예방 및/또는 치료적 처치를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 처치는 당업계에 인식되어 있으며, 숙주에 1종 이상의 대상 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 조성물이 원치않는 병태(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여된다면, 치료는 예방적인 반면(즉, 치료는 원치않는 병태가 진행되는 것으로부터 숙주를 보호함), 상기 조성물이 원치않는 병태의 징후 이후에 투여된다면, 치료는 치료적이다(즉, 치료는 기존의 원치않는 병태 또는 이의 부작용을 감소, 개선 또는 안정화시키기 위한 것임).

[0108] 약제학적 조성물

[0109] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 혼합된, 본 명세서에 개시된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0110] 본 개시내용은 또한 약제학적 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물의 개시된 결정질 형태를 제형화하는 방법을 제공한다.

[0111] 본 개시내용의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 이용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 개체는 포유동물, 예컨대, 인간, 또는 비인간 포유동물이다. 동물, 예컨대, 인간에게 투여될 때, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는, 예를 들어 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 수용액, 예컨대, 물 또는 생리학적 완충 식염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대, 올리브유, 또는 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 이와 같은 약제학적 조성물이 인간 투여, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는 경로, 예컨대, 주사 또는 이식)를 위한 것인 경우, 수용액에는 발열성 물질이 없거나 실질적으로 발열성 물질이 없다. 부형제는, 예를 들어 작용제의 방출을 지연시키거나 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은 투약 단위 형태, 예컨대, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 과립, 제구성용 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌제, 주사제 등일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국부 투여에 적합한 용액, 예컨대, 점안액으로 존재할 수 있다.

[0112] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어 화합물, 예컨대, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 안정화, 상기 화합물의 용해도를 증가 또는 상기 화합물의 흡수를 증가시키는 작용을 하는 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 함유할 수 있다. 이와 같은 생리학적으로 허용 가능한 작용제는, 예를 들어 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 산화방지제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 포함한 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어 조성물의 투여 경로에 따라 다르다. 약제학적 조성물의 제조는 자가-유화 약물 전달 시스템 또는 자가-미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있으며, 이는 그 안에, 예를 들어 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태가 혼입될 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은, 비교적 제조 및 투여가 간단한 무독성의 생리적으로 허용 가능하고 대사 가능한 담체이다.

[0113] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 이용된다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"하여야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 나

트롬 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글라이콜, 예컨대, 프로필렌 글라이콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글라이콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에서 이용되는 다른 비독성의 상용성 물질.

[0115] 약제학적 조성물(제제)은, 예를 들어 경구(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액으로서의 드렌치(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막(예를 들어, 설하)을 통한 흡수; 향문, 직장 또는 질(예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼으로서); 비경구(예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내, 정맥내, 피하 또는 척수내를 포함함); 비강; 복강내; 피하; 경피(예를 들어, 피부에 적용되는 패치로서); 및 국부(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안액으로서)를 포함하는 다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물의 상세 내용은, 예를 들어 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호, 및 이에 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0116] 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주, 구체적인 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 초래하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이러한 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0117] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 담체, 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 개시내용의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0118] 경구 투여에 적합한 본 개시내용의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 카세제(cachet), 환제, 정제, 로젠지(향미 기제, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용함), 동결건조물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 파스티유(불활성 기제, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함) 및/또는 구강세정액 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 개시내용의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0119] 경구 투여를 위한 고체 투약 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제, 환제, 드라제, 분말, 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 제2인산칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대, 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글라이콜, 라우릴황산나트륨, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형 및 비변형 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 충전제로서 이용될 수 있다.

[0120] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 회석제, 보존제, 붕해제(예를 들어,

나트륨 전분 글라이콜레이트 또는 가교 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 습제 정제(molded tablet)는 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

- [0121] 정제, 및 약제학적 조성물의 다른 고체 투약 형태, 예컨대, 드라제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅제 및 셀, 예컨대, 장용 코팅제 및 제약 제형화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅제로 스킴어링되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한 원하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포좀 및/또는 미소구체를 제공하기 위하여 다양한 비율로 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 사용하여 내부 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수, 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우 1종 이상의 상기 기재된 부형제와 함께, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0122] 경구 투여에 유용한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 제구성용 동결건조물, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분은 추가적으로, 액체 투약 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 오일(구체적으로, 면화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글라이콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0123] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.
- [0124] 현탁액은, 활성 화합물에 추가적으로, 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0125] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 좌제로서 제공될 수 있으며, 상기 좌제는 1종 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체(예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글라이콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함함)와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 상기 좌제는 실온에서는 고체이지만, 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.
- [0126] 구강 투여용 약제학적 조성물의 제형은 구강세정액, 구강 스프레이, 구강 연고로서 제공될 수 있다.
- [0127] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관내(intraluminal) 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이와 같은 장치를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장으로의 전달에 유용할 수 있다.
- [0128] 질 투여에 적합한 제형은 또한 적절한 것으로 당업계에 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0129] 국부 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 함께 혼합될 수 있다.
- [0130] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 화합물에 추가적으로 부형제, 예컨대, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글라이콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0131] 분말 및 스프레이는 활성 화합물에 추가적으로 부형제, 예컨대, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아마이드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 통상적인 추진제, 예컨대, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0132] 경피 패치는 본 개시내용의 화합물의 제어된 전달을 신체에 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이와 같은 투약 형태는 적절한 매질에 활성 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가

시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 이와 같은 흐름 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

- [0133] 안과용 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 특허 공개 제2005/0080056호, 제2005/0059744호, 제2005/0031697호 및 제2005/004074호 및 미국 특허 제6,583,124호에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된다. 원하는 경우, 액체 안과용 제형은 눈물, 안방수 또는 유리액과 유사한 특성을 갖거나 이와 같은 유체와 상용성이다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들어, 점안액과 같은 국부 투여, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.
- [0134] 좌제는 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0135] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은, 보통 주사에 의한 경장 및 국부 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0136] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 포함하며, 이는 산화방지제, 완충제, 정균제, 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.
- [0137] 본 개시내용의 약제학적 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0138] 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 추가적으로, 주사 가능한 약제학적 형태의 흡수 지연은 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 야기될 수 있다.
- [0139] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수용해도가 나쁜 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그러면 약물의 흡수 속도는 상기 물질의 용해 속도에 따라 달라져서, 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0140] 주사 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드에 대상 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비, 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀션에 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0141] 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99.5%(보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0142] 도입 방법은 또한 충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 바이오의약품을 포함한, 약물의 제어된 전달을 위해 최근 몇 년 동안 다양한 서방형 중합체 장치가 개발 및 시험되었다. 생분해성 및 비분해성 중합체를 둘 다 포함한, 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔을 포함함)가 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하는 데 사용될 수 있다.
- [0143] 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위하여 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투약량 수준은 변할 수 있다.
- [0144] 선택된 투약량 수준은 이용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성,

투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자를 포함한, 다양한 인자에 따라 다를 것이다.

[0145] 당업계에서 일반적인 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 필요한 것보다 더 낮은 수준으로 약제학적 조성물 또는 화합물의 투약을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 투약량을 증가시킬 수 있다. "치료적 유효량"이란, 원하는 치료 효과를 도출하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령, 및 병력에 따라 다를 것임이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는 환자 상태의 중증도, 치료될 장애, 화합물의 안정성, 필요하다면 본 개시내용의 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여될 치료제의 다른 형태를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 작용제의 다중 투여에 의해 더 많은 총 용량이 전달될 수 있다. 효능 및 투약량을 결정하는 방법은 당업자에게 알려져 있다(문헌[Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882], 이는 본 명세서에 참조에 의해 포함됨).

[0146] 일반적으로, 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 나타내기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이와 같은 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다.

[0147] 원하는 경우, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 1일에 걸쳐 적절한 간격으로, 선택적으로 단위 투약 형태로, 개별적으로 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 하위 용량(sub-dose)으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 소정의 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0148] 이 치료를 받는 환자는 일반적으로 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유동물, 예컨대, 말, 소, 돼지 및 양; 및 가금류 및 애완동물을 포함하여, 치료를 필요로 하는 임의의 동물이다.

[0149] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0150] 약제학적으로 허용 가능한 산화방지제의 예는, (1) 수용성 산화방지제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 산화방지제, 예컨대, 아스코빌 팔미테이트, 뷰틸화 하이드록시아니솔(BHA), 뷰틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0151] 이제 본 발명은 일반적으로 설명되었으며, 하기 실시예를 참고하여 보다 용이하게 이해될 것이지만, 하기 실시예는 단지 본 발명의 특정 양태 및 실시형태를 설명하기 위한 목적으로 포함된 것이며, 본 발명을 제한하고자 함이 아니다.

[0152] **실시예**

[0153] 분석 방법

[0154] X-선 분말 회절

[0155] Cu K α 방사선(45kV, 40mA)을 사용하는 엠피리언(Empyrean) 회절계 또는 엑스퍼트3(X'Pert3) 회절계 상에서 X-선 분말 회절 패턴을 수집하였다.

[0156] 데이터 수집에 대한 상세 내용은 표 3에 요약되어 있다:

표 3

X-선 분말 회절 파라미터

기기	패널리티컬		
모델	엠펙리언 (반사 모드)	엑스퍼트3 (반사 모드)	엠펙리언 (전송 모드)
X-선 파장	Cu, $k\alpha$, K α 1(Å): 1.540598, K α 2(Å): 1.544426 K α 2/K α 1 강도 비: 0.50		
X-선 튜브 설정	45kV, 40mA		
발산 슬릿	자동	고정 1/8°	고정 1/2°
스캔 모드	연속		
스캔 범위(°2 θ)	3°내지 40°		
스캔 단계 시간[초]	17.8	46.7	33.02
스텝 크기(°2 θ)	0.0167	0.0263	0.0167
시험 시간(초)	5분 30초	5분 04초	10분 11초

[0157]

[0158]

HPLC

[0159]

하기 표 4에 상세히 기재된 방법을 사용하여 다이오드 어레이 검출기가 장착되어 있고, 켐스테이션 (ChemStation) 소프트웨어 vB.04.03을 사용하는 애질런트(Agilent) HP1100 시리즈 시스템 상에서 순도 분석을 수행하였다.

표 4

HPLC 파라미터

파라미터	값	
방법 유형	경사 용리법을 이용한 역상	
샘플 준비	희석, 아세트나이트릴/H ₂ O =1:1	
칼럼	ZIC-HILIC, 250×4.6mm, 5 μ m	
칼럼 온도	30°C	
주입 부피	10 μ l	
검출기 파장, 대역폭	210nm에서 UV	
유속	1.0 ml/분	
이동상 A	H ₂ O 중 10 mM KH ₂ PO ₄	
이동상 B	아세트나이트릴	
구배 시간표	시간(분)	이동상 A%
	0.0	80
	2.0	80
	20.0	60
	20.1	80
	30.0	80

[0160]

[0161]

열중량 분석 및 시차 주사 열량측정

[0162]

TA 인스트루먼트(TA Instruments)의 TA Q500/Q5000 TGA를 사용하여 열중량 분석(TGA) 데이터를 수집하였다. TA 인스트루먼트의 TA Q200/Q2000 DSC를 사용하여 시차 주사 열량측정(DSC)을 수행하였다. 방법 파라미터는 하기 표 5에 제공되어 있다.

표 5

TGA 및 DSC 파라미터

파라미터	TGA	DSC
방법	경사	경사
팬	백금, 개방	알루미늄 플레이트, 구부림(crimped)
온도	RT 내지 목표 온도	25°C 내지 목표 온도
경사 속도	10°C/분	10°C/분
퍼지 기체	N ₂	N ₂

[0163]

[0164] WO 2015/033299에 보고된 바와 같은 화학식 (I)의 PXRD 결정

[0165] 화학식 (I)의 화합물의 PXRD 결정은 WO 2015/033299의 실시예 4에 기재된 절차를 이용해서 얻었으며, 이것은 화합물이 비정질인 것으로 묘사하고 있다. PXRD는 도 8에 도시되어 있다. WO 2015/033299의 내용은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

[0166] 실시예 1: 형태 1의 합성

[0167] A. 테트라하이드로퓨란으로부터의 결정화

[0168] 화학식 (I) 형태 1은 단기 저장(즉, 8일 미만) 시에 주위 조건에서 존재한다. 화학식 (I) 형태 1 및 2의 혼합물(16mg)을 유리 바이알에 칭량하고, 테트라하이드로퓨란(THF, 0.5mL)을 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 실온에서 약 4일 동안 교반하였다. 습윤 고체는 투과 모드에서 XRPD에 의해 분석하고, XRPD 분석에 의해 나타난 바와 같이 결정질 화학식 (I) 형태 1인 것으로 확인되었다(도 1).

[0169] B. 에탄올/물 혼합물로부터의 결정화

[0170] 약 68.0g의 비정질 화학식 (I)의 화합물을 최소량의 물에 용해시키고, 이 용액에 에탄올을 첨가하여 백색 침전물을 얻었다. 고체를 여과에 의해 단리시켰다. 고체를 에탄올로 세척하고 나서 다이에틸 에터로 세척하였다. 고체를 고진공하에 건조시키고, XRPD 분석에 의해 화학식 (I) 형태 1인 것으로 확인되었다.

[0171] 실시예 2: 형태 2의 합성

[0172] A. 고체 증기 확산

[0173] 화학식 (I) 형태 1(대략 15.3mg)을 3-mL 바이알에서 칭량하고, 이어서 4.0mL의 물을 가진 20-mL 바이알에 배치하였다. 20-mL 바이알을 뚜껑으로 밀봉하고, 1주일 동안 RT에서 유지시켜, 용매 증기가 샘플과 상호작용하게 하였다. 얻어진 고체는 XRPD 분석에 의해 결정질 화학식 (I) 형태 2인 것으로 나타났다.

[0174] B. 반응매 첨가

[0175] 약 15.0mg의 화학식 (I) 형태 1 샘플을 20-mL 유리 바이알에서 0.3mL의 H₂O에 용해시키고, RT에서 교반하였다. 침전물이 나타나거나 또는 총 부피가 15.0mL에 도달할 때까지 상기 수용액에 대응하는 반응매(예컨대, THF, MeOH, IPA, EtOH, 1,4-다이옥산, ACN 또는 아세톤)를 첨가하였다. 고체를 원심분리에 의해 단리시키고 XRPD 분석에 의해 화학식 (I) 형태 2인 것으로 확인되었다.

표 6

반응매 첨가에 의해 화학식 (I)을 합성하기 위한 예시적인 용매계

번호	방법	용매계
1	반응매 첨가	H ₂ O/THF
2		H ₂ O/MeOH
3		H ₂ O/IPA
4		H ₂ O/EtOH
5		H ₂ O/1,4-다이옥산
6		H ₂ O/ACN
7		H ₂ O/아세톤

[0176]

[0177]

C. 용액 증기 확산

[0178]

약 15.0mg의 화학식 (I) 형태 1을 RT에서 3-ml 유리 바이알 내에서 0.3ml의 H₂O에 용해시켰다. 이어서, 뚜껑을 연 개방된 바이알 내 맑은 용액을 4.0ml의 반응매(예컨대, THF, MeOH, IPA, EtOH, 1,4-다이옥산, ACN 또는 아세톤)를 가진 20-ml 바이알에 배치하였다. 20-ml 바이알을 뚜껑으로 밀봉하고 RT에서 유지시켜 증기와 용액 간의 상호작용을 허용하였다. 고체는 XRPD 분석에 의해 화학식 (I) 형태 2인 것으로 확인되었다.

표 7

증기 확산에 의해 화학식 (I) 형태 2를 합성하는 예시적인 용매계

번호	방법	용매계
1	용액 증기 확산	H ₂ O/THF
2		H ₂ O/MeOH
3		H ₂ O/IPA
4		H ₂ O/ACN
5		H ₂ O/1,4-다이옥산
6		H ₂ O/아세톤

[0179]

[0180]

D. 슬러리

[0181]

약 20.0mg의 화학식 (I) 형태 1을 유리 바이알 내에서 칭량하고, 0.5ml의 대응하는 용매(표 8에 나타낸 바와 같음)를 첨가하였다. 3일 동안 배정된 온도(이하의 표 6에 언급)에서 슬러리 후에, 고체를 원심분리에 의해 분리시키고 XRPD 분석에 의해 화학식 (I) 형태 2인 것으로 확인되었다(도 2).

표 8

슬러리에 의해 화학식 (I) 형태 2를 합성하는 예시적인 용매계

번호	방법	용매계, v:v
1	RT에서의 슬러리	EtOH
2		아니솔
3		MTBE
4		n-헵탄
5		DCM
6		EtOH/H ₂ O, 97:3, $a_w=0.2$
7		EtOH/H ₂ O, 92.7:7.3, $a_w=0.4$
8		EtOH/H ₂ O, 86:14, $a_w=0.6$
9		EtOH/H ₂ O, 71:29, $a_w=0.8$
10		ACN/MTBE, 1:1
11	50°C에서의 슬러리	EtOH
12		IPAc
13		THF/IPAc, 1:1

v:v = vol./vol; a_w = 25°C에서의 물 활성도

[0182]

[0183]

E. 물/아세트나이트릴 혼합물을 이용한 반응매 첨가

[0184]

이 화합물을 1 부피의 물에 용해시키고 이것에 10 vol.의 아세트나이트릴을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 백색 고체가 침전되었다. 침전물을 여과시키고 아세트나이트릴 중 1% H₂O(2 vol)로 세척하고 아세트나이트릴(2 vol)로 세척하였다. 침전물을 최종적으로 MTBE(10 vol)로 세척하고 고진공하에 10 내지 15시간 동안 건조시켰다. 고체는 XRPD 분석에 의해 화학식 (I) 형태 2인 것으로 확인되었다(도 2).

[0185]

F. 액체 증기 확산

[0186]

약 15.0mg의 화학식 (I) 형태 1은 0.3ml의 H₂O(용매)의 첨가와 함께 3ml 유리 바이알에서 칭량하였다. 와류 후에, 현탁액을 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 여과막에 의해 여과하고, 용액을 새로운 3ml 유리 바이알에 옮겼다. 이어서, 뚜껑을 연 개방된 바이알을 4ml의 1,4-다이옥산(반용매)를 가진 20ml 유리 바이알 내에 배치하고, 이 시스템을 액체 증기 확산을 위하여 실온에서 유지시켰다. 실온에서 70일 후에, 단결정 X-선 회절에 적합한 봉형상 결정을 얻었다.

[0187]

실시예 3: 화학식 (I)의 열중량 분석 및 시차 주사 열량측정

[0188]

화학식 (I) 형태 1의 열중량 분석(TGA)은 최대 80°C까지 5.2%의 중량 감소를 나타내었으며, 이것은 1수화물 형태와 일치한다. 시차 주사 열량측정(DSC)은 184.1°C에서 개시되고 용융/분해 전에 125.6°C 및 133.1°C(피크 온도)에서 2개의 오버랩된 흡열성을 나타내었다(도 3).

[0189]

화학식 (I) 형태 2의 TGA는 최대 80°C까지 9.6%의 2단계 중량 감소를 나타내었으며, 이것은 2수화물 형태와 일치한다. DSC는 184.3°C에서 개시되고 용융/분해 전에 47.2°C 및 72.9°C(피크 온도)에서 2개의 흡열성을 나타내었다(도 4).

[0190]

실시예 4: 결정질 화학식 (I)에 대한 안정성 및 강제 분해 연구

[0191]

고체 안정성

[0192]

화학식 (I) 결정질 형태 2의 샘플을 7 내지 8일 동안 25°C/60% 상대 습도(RH), 30°C/대략 56% 및 40°C/75% RH에서 고체로서 저장하였다. 샘플은 2주의 오프셋으로 두 별로 제조하였다. 각 복제물은 상이한 용기에 저장하였다.

[0193]

화학식 (I) 결정질 형태 2는 25°C/60% RH, 30°C/대략 56% RH 및 40°C/75% RH에서 7 내지 8일 동안 저장 후에 고체 형태 및 입자 형태 측면에서 변하지 않은 채로 유지되었다. 도 5 참조.

[0194] 실시예 5: 결정질 화학식 (I)에 대한 용해도 측정

[0195] 화학식 (I) 형태 2의 평형 용해도를 20℃ 및 30℃의 수중에서 측정하였다. 온도에서 6시간 동안 모든 샘플을 평형화시키고, 상청액의 용해도를 HPLC로 측정하는 한편, 고체는 XRPD로 확인하였다(표 9 참조).

표 9

화학식 (I)의 결정 형태 2의 평형 용해도

시작 형태	용매	온도(℃)	최종 형태	용해도(mg/ml)
형태 2	물	20	형태 2	147.7
형태 2		30	형태 2	165.5

[0196]

[0197] 형태 2에 대한 용해도 시험 동안 어떠한 형태 변화도 관찰되지 않았다(도 6).

[0198] 실시예 6: 단결정 구조 결정

[0199] X-선 회절에 대한 단결정은 실시예 2F에 기재된 바와 같이 H₂O/1,4-다이옥산으로부터 액체 증기 확산법을 통해서 얻었다. X-선 회절 데이터는 패널리티컬 기기(PANalytical instrument)를 이용해서 수집하였다. 구조 정보 및 정제 파라미터는 표 10에 부여된다.

표 10

화학식 (I)의 결정 형태 2에 대한 구조 정보 및 정제 파라미터

실험식	C ₁₂ H ₂₄ N ₆ O ₉
온도	396.37 K
파장	Cu/Kα(λ=1.54178 Å)
결정계, 공간군	사방정계, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
단위 격자 크기	a = 4.8968(2) Å α = 90° b = 15.8532(8) Å β = 90° c = 22.3708(11) Å γ = 90°
부피	1736.64(14) Å ³
Z, 계산된 밀도	4, 1.516 g/cm ³
데이터 수집을 위한 2 세타 범위	6.834 내지 136.702°
수집된 반사/독립 반사	20428/3176 [R(int) = 0.1237]
완전성	99.97%
데이터/제한/파라미터	3176/0/321
F ² 에 대한 적합도	1.034
최종 R 지수 [I>2시그마(I)]	R ₁ = 0.0429, wR ₂ = 0.1052
최대 회절 피크 및 홀	0.29/-0.33 e.Å ⁻³
플랙 파라미터	0.10(17)

[0200]

[0201] 단결정 구조 분석은 결정질 화학식 (I) 형태 2가 1개의 화학식 (I) 분자와 2개의 물 분자로 구성된 비대칭 단위를 갖는 2수화물인 것을 확인하였다(도 7A). 1개의 물 분자는 1개의 화학식 (I) 분자 상에 2개의 산소 원자(O5 및 O7)와 분자내 2개의 수소 결합을 형성하고 2개의 상이한 화학식 (I) 분자 상에 각각의 N1 원자와 2개의 수소 결합을 분자간 형성한다. 이 물 분자는 양쪽성 이온의 음하전된 기 및 양하전된 기와 가교된다. 2개의 추가의 물 분자는 2개의 N2 원자와 분자간 가교를 형성한다. 카복실기로부터의 C-O/C=O의 결합 길이는 유사하였다. N1 원자 주위에 수소 원자로서 배정된 3개의 잔류 전자 밀도 피크가 있었다. 따라서, 화학식 (I) 분자가 형태 2 결정 내에 양쪽성 이온인 것을 시사한다(도 7B).

[0202] 참조에 의한 편입

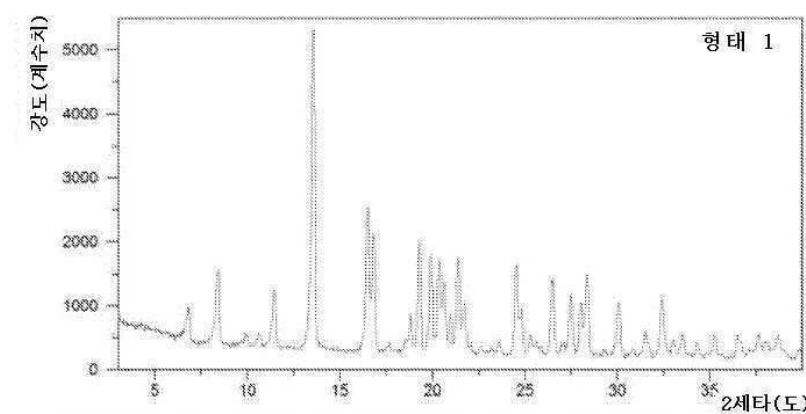
[0203] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 참조에 의해 포함되어 있는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 표시되어 있는 것처럼 본 명세서에 전문이 참조에 의해 편입된다. 상충되는 경우, 본 명세서의 임의의 정의를 포함하여 본 출원이 우선할 것이다.

[0204] 균등물

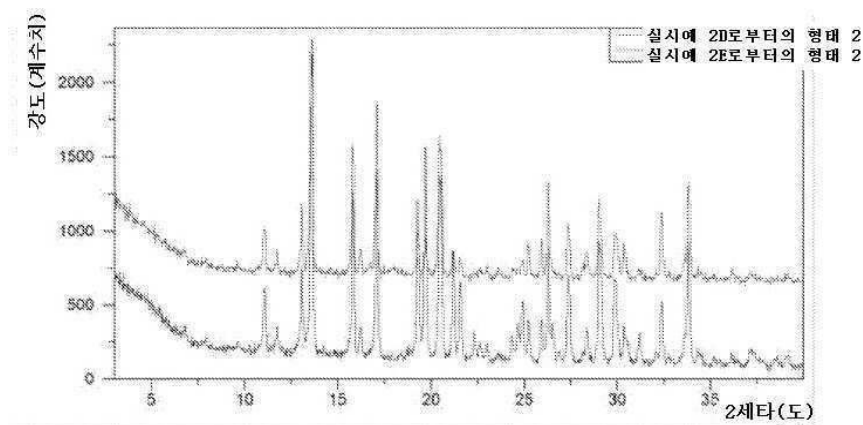
[0205] 주제 발명의 구체적인 실시형태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이고 제한적인 것이 아니다. 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하면 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는, 청구항 및 이의 균등물의 전체 범주, 및 명세서 및 이와 같은 변형을 참조하여 결정되어야 한다.

도면

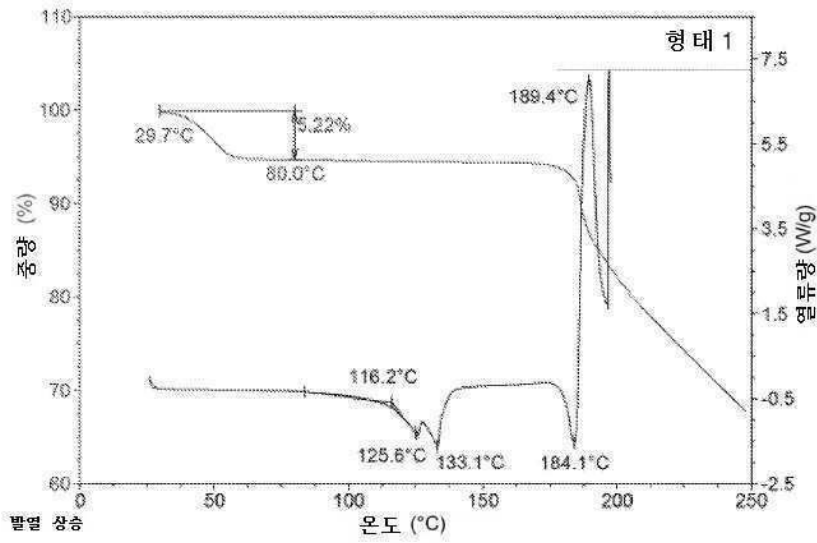
도면1



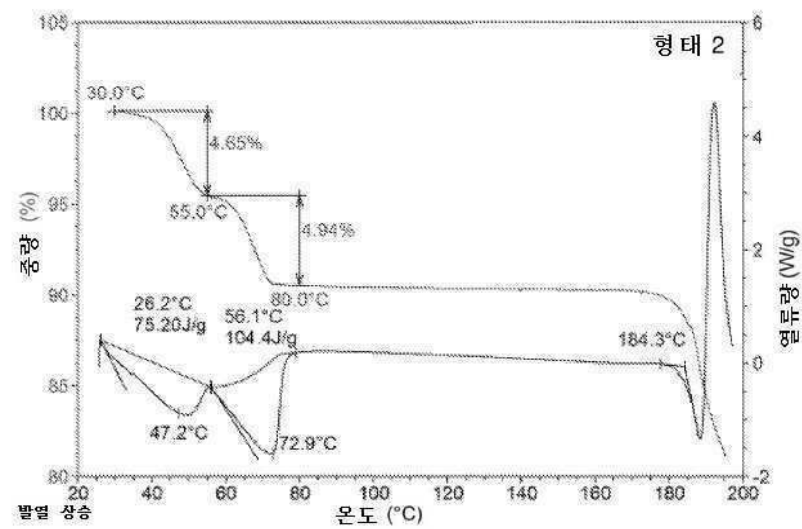
도면2



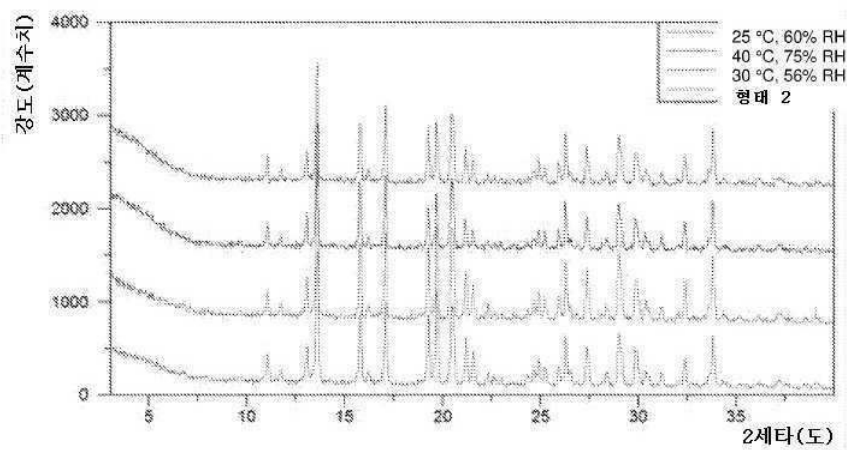
도면3



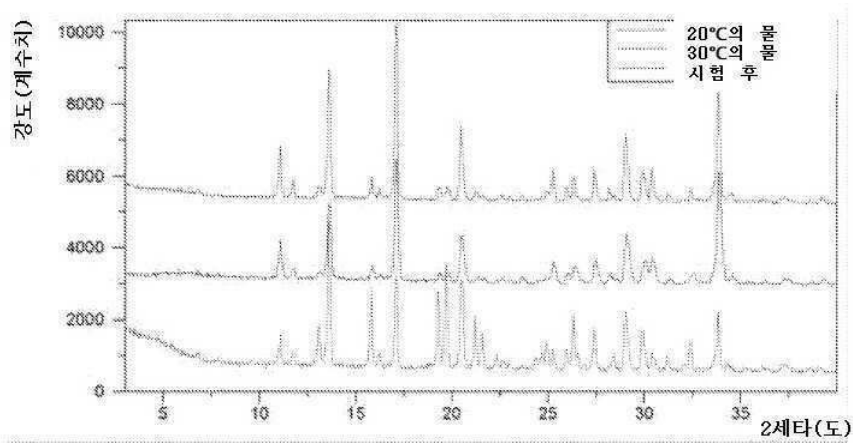
도면4



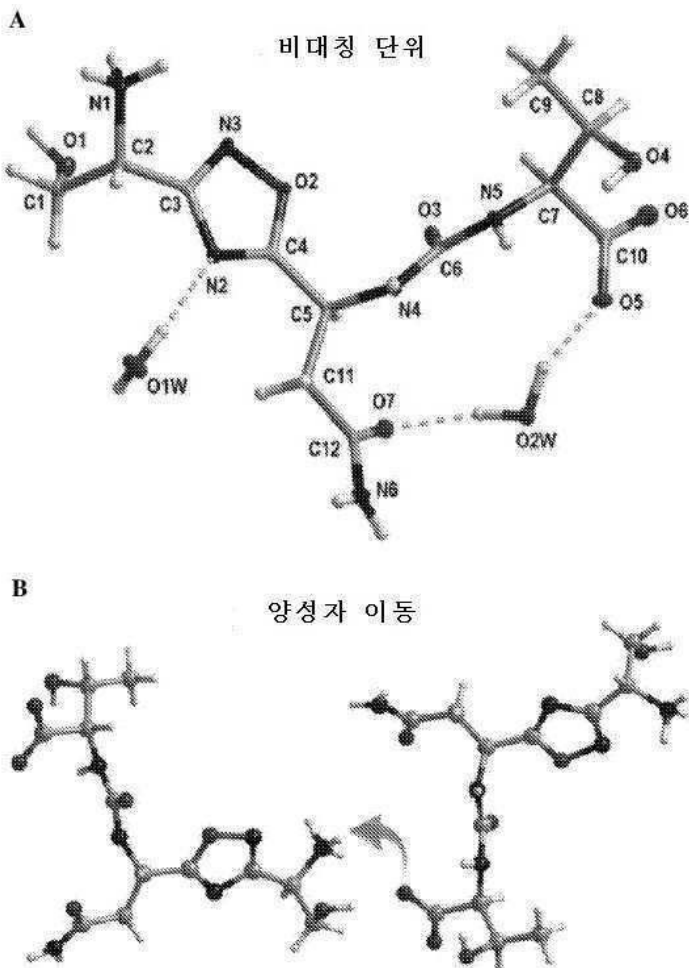
도면5



도면6



도면7



도면8

