



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0077010
(43) 공개일자 2008년08월20일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01) C07F 9/09 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7016884

(22) 출원일자 2008년07월11일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년07월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/047571

국제출원일자 2006년12월13일

(87) 국제공개번호 WO 2007/070589

국제공개일자 2007년06월21일

(30) 우선권주장

60/750,247 2005년12월14일 미국(US)

(71) 출원인

브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니

미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드

(72) 발명자

첸, 청-핀 에이치

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스워 스텝 드라이브
1브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

디기우그노, 던

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진의 결정질 형태

(57) 요약

본 발명은 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진의 결정질 형태, 이의 염 및 용매화물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 일반적으로 결정질 형태(들)를 포함하는 약학적 조성물뿐 아니라, HIV 및/또는 AIDS의 치료에서의 결정질 형태(들)의 사용 방법 및 이러한 결정질 형태(들)를 얻는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

가오, 치

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브
1브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

구, 총-후이

미국 02468 매사추세츠주 와반 바리크 로드 217

르봉, 자쿠안 칼라니

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브
1브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

양, 빙-시오우

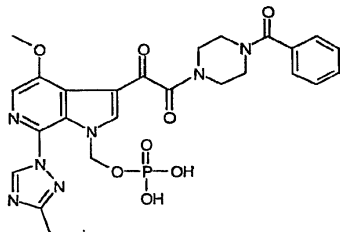
미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브
1브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물의 결정질 형태, 이의 염(들) 또는 용매화물:

<화학식 I>



청구항 2

제1항에 있어서, 형태 01-H2-1을 포함하는 결정질 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 실질적으로 하기에 해당하는 단위 셀 변수를 특징으로 하며, 결정질 형태가 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 존재하는 결정질 형태:

공간군: 단사정계, P2(1)/c

단위 셀 치수: $a=17.2174(18) \text{ \AA}$

$\alpha=90^\circ$

$b=18.1242(19) \text{ \AA}$

$\beta=105.191(4)^\circ$

$c=9.3705(9) \text{ \AA}$

$\gamma=90^\circ$

분자/단위 셀: 4.

청구항 4

제2항에 있어서, 실질적으로 표 2에 제시한 분율 원자 좌표를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 5

제2항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.3 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 11.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 4 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.3 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 11.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.5 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 5 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)를 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 추가의 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 7

제2항에 있어서, 실질적으로 도 1에 도시한 바에 의한 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서의 X선 분말 회절(PXRD)

패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 8

제2항에 있어서, 실질적으로 도 2에 도시한 바에 의한 시차 주사 열량(DSC) 열 분석도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 9

제2항에 있어서, 실질적으로 도 2에 도시한 바에 의한 열 중량 분석(TGA) 다이어그램을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 10

제2항에 있어서, 단일 결정 형태인 것인 결정질 형태.

청구항 11

제1항에 있어서, 형태 02-SA-1을 포함하는 것인 결정질 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 실질적으로 하기에 해당하는 단위 셀 변수를 특징으로 하며, 결정질 형태가 약 163 K 내지 약 183 K의 온도에서 존재하는 것인 결정질 형태:

$$\begin{aligned} \text{셀 치수:} \quad & a=6.4392(12) \text{ \AA} \\ & \alpha=99.082(11)^{\circ} \\ & b=13.349(2) \text{ \AA} \\ & \beta=95.975(12)^{\circ} \\ & c=21.041(4) \text{ \AA} \\ & \gamma=90.207(12)^{\circ} \end{aligned}$$

공간군: 삼사정계, P-1

분자/단위 셀: 2.

청구항 13

제11항에 있어서, 실질적으로 표 4에 제시한 바와 같은 원자 좌표를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 14

제11항에 있어서, 약 163 K 내지 약 183 K의 온도에서 4.3 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 7.4 ± 0.2 , 8.5 ± 0.2 , 10.0 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 4 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 약 163 K 내지 약 183 K의 온도에서 4.3 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 7.4 ± 0.2 , 8.5 ± 0.2 , 10.0 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 5 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 추가의 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 16

제11항에 있어서, 실질적으로 도 4에 도시한 바에 의한 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 X선 분말 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 17

제11항에 있어서, 단일 결정 형태인 것인 결정질 형태.

청구항 18

제1항에 있어서, 형태 03-E.5-1을 포함하는 것인 결정질 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 실질적으로 하기에 해당하는 단위 셀 변수를 특징으로 하며, 결정질 형태는 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 존재하는 것인 결정질 형태:

셀 치수: $a=35.594(2) \text{ \AA}$
 $\alpha=90^\circ$
 $b=6.2790(4) \text{ \AA}$
 $\beta=97.080(3)^\circ$
 $c=30.6961(19) \text{ \AA}$
 $\gamma=90^\circ$

공간군: 단사정계, C2/c

분자/단위 셀: 8.

청구항 20

제18항에 있어서, 실질적으로 표 6에 제시한 바와 같은 원자 좌표를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 21

제18항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.0 ± 0.2 , 5.8 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 10.0 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 4 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 22

제21항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.0 ± 0.2 , 5.8 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 10.0 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 5 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 추가의 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 23

제18항에 있어서, 실질적으로 도 6에 도시한 바에 의한 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 X선 분말 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 24

제18항에 있어서, 실질적으로 도 7에 도시한 바에 의한 시차 주사 열량(DSC) 열 분석도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 25

제18항에 있어서, 실질적으로 도 7에 도시한 바에 의한 열 중량 분석(TGA) 다이아그램을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 26

제18항에 있어서, 단일 결정 형태인 것인 결정질 형태.

청구항 27

제1항에 있어서, 형태 03-SA-2를 포함하는 것인 결정질 형태.

청구항 28

제27항에 있어서, 실질적으로 하기에 해당하는 단위 셀 변수를 특징으로 하며, 결정질 형태가 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에 존재하는 것인 결정질 형태:

셀 치수: $a=43.985(2) \text{ \AA}$
 $\alpha=90^\circ$
 $b=6.3142(3) \text{ \AA}$
 $\beta=125.742(4)^\circ$
 $c=30.2438(17) \text{ \AA}$
 $\gamma=90^\circ$

공간군: 단사정계, C2/c

분자/단위 셀: 8.

청구항 29

제27항에 있어서, 실질적으로 표 8에 제시한 바와 같은 원자 좌표를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 30

제27항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.0 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 8.2 ± 0.2 , 9.9 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 20.1 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 4 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 31

제30항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.0 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 8.2 ± 0.2 , 9.9 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 20.1 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 5 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 추가의 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 32

제27항에 있어서, 실질적으로 도 9에 도시한 바에 의한 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 X선 분말 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 33

제27항에 있어서, 실질적으로 도 10에 도시한 바에 의한 시차 주사 열량(DSC) 열 분석도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 34

제27항에 있어서, 실질적으로 도 10에 도시한 바에 의한 열 중량 분석(TGA) 다이아그램을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 35

제27항에 있어서, 단일 결정 형태인 것인 결정질 형태.

청구항 36

제1항에 있어서, 형태 03-DSA-2를 포함하는 것인 결정질 형태.

청구항 37

제36항에 있어서, 실질적으로 도 12에 도시한 바에 의한 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 X선 분말 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 38

제36항에 있어서, 실질적으로 도 13에 도시한 바에 의한 시차 주사 열량(DSC) 열 분석도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 39

제36항에 있어서, 실질적으로 도 13에 도시한 바에 의한 열 중량 분석(TGA) 다이어그램을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 40

제36항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.0 ± 0.2 , 7.3 ± 0.2 , 8.3 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 4 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 41

제40항에 있어서, 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 5.0 ± 0.2 , 7.3 ± 0.2 , 8.3 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 로 구성된 군으로부터 선택된 5 이상의 2θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 추가의 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 42

포유동물에게 치료적 유효량의 제1항에 의한 결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서의 AIDS 또는 HIV의 치료 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 포유동물이 사람인 방법.

청구항 44

조성물의 중량을 기준으로 하여 5 중량% 이상의 제1항에 의한 결정질 형태를 포함하는 조성물.

청구항 45

제1항에 있어서, 상기 화합물(I), 이의 염(들) 또는 용매화물(들)은 실질적으로 순수한 것인 결정질 형태.

청구항 46

제45항에 있어서, 실질적으로 순수한 것은 화합물(I), 이의 염(들) 또는 용매화물(들)의 중량이 총 중량의 90% 이상인 것인 결정질 형태.

명세서

<1> 관련 출처의 참조

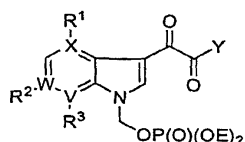
<2> 본 출원은 2005년 12월 14일자로 출원된 미국 가출원 제60/750,247호를 우선권주장으로 한다.

기술분야

- <3> 본 발명은 일반적으로 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진의 결정질 형태에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물, HIV 및/또는 AIDS의 치료에서의 결정질 형태의 사용 방법 및 상기 결정질 형태를 얻는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <4> HIV-1(사람 면역결핍 바이러스-1) 감염은 2002년말 전세계적으로 4천 2백만명으로 추정되는 사람들이 감염되어 중요한 의학적 문제로 남아 있다. HIV 및 AIDS(후천성 면역결핍 증후군)의 발생수는 급속하게 증가하고 있다. 2002년, 약 5백만명의 새로운 감염이 보고되었으며, 그중 3백 10만명이 AIDS로 사망하였다. HIV의 치료를 위한 시판중인 약물은 9 개의 뉴클레오시드 역전사효소(RT) 억제제를 포함하거나, 또는 승인된 단일 환제 복합제(지도부딘 또는 AZT(또는 Retrovir[®]), 디다노신(또는 Videx[®]), 스타부딘(또는 Zerit[®]), 라미부딘(또는 3TC 또는 Epivir[®]), 잘시타빈(또는 DDC 또는 Hivid[®]), 아바카비르 숙시네이트(또는 Ziagen[®]), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 염(또는 Viread[®]), Combivir[®](-3TC 플러스 AZT 포함), Trizivir[®](아바카비르, 라미부딘 및 지도부딘 포함); 3 종의 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 네비라핀(또는 Viramune[®]), 델라비르딘(또는 Rescriptor[®]) 및 에파비렌즈(또는 Sustiva[®]) 및 8 종의 펩티도미메틱 프로테아제 억제제 또는 승인된 배합제: 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, Kaletra[®](로피나비르 및 리토나비르) 및 아타자나비르(Reyataz[®]) 등이 있다. 이들 약물 각각은 단독으로 사용하였을 경우 바이러스 복제를 일시적으로만 억제할 수 있다. 그러나, 병행하여 사용할 경우, 이들 약물은 바이러스혈증 및 질환 진행에 대한 심오한 영향을 미친다. 사실상, 광범위한 병행 요법의 적용으로 인하여 AIDS 환자에서의 사망율은 크게 감소한 것으로 최근 보고되었다. 그러나, 이와 같은 고무적인 결과에도 불구하고, 환자의 30 내지 50%는 병행 약물 요법을 실패하게 된다. 특정의 세포 유형에서의 불충분한 약물 효능, 비-순응도, 제한된 조직 투과 및 약물 특이성 제약(예, 대부분의 뉴클레오시드 유사체는 휴지기 세포에서 인산화될 수 없음)은 민감한 바이러스의 불완전한 억제를 설명할 수 있다. 또한, 빈번한 돌연변이의 혼입과 함께 HIV-1의 높은 복제율 및 신속한 교체율로 인해 최적 이하의 약물 농도로 존재할 경우 약물 내성의 변이 및 치료 실패가 나타날 수 있다(Larder and Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca and Condra; Flexner; Berkhout and Ren et al.(Ref. 6-14)). 그러므로, 더 많은 치료 기회를 제공하기 위하여 뚜렷한 내성 패턴 및 이로인한 약동학을 나타내는 신규한 항-HIV 제제뿐 아니라, 안전성 프로파일을 필요로 한다.
- <5> 2005년 2월 25일자로 출원된 미국 특허 출원 제11/066,745호(본 명세서에서 참고로 인용하는 2004년 12월 10일자로 출원된 미국 가출원 제60/635,231호 및 2004년 3월 15일자로 출원된 제60/553,320호를 우선권주장으로 함)에는 하기 화학식의 화합물 유형(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)이 개시되어 있다:



- <6>
- <7> 상기 화학식에서, X는 C 또는 N이고, 단 X가 N인 경우, R¹은 존재하지 않으며;
- <8> W는 C 또는 N이고, 단 W가 N인 경우, R²은 존재하지 않으며;
- <9> V는 C이고;
- <10> R¹은 수소, 메톡시 또는 할로젠이며;
- <11> R²은 수소이고;
- <12> R³은 메톡시 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 독립적으로 G로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환될 수

있으며; 여기서 헥테로아릴은 트리아졸릴, 피라졸릴 또는 옥사디아졸릴이며;

<13> E는 수소 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 모노 또는 비스 염이며;



<14> Y는 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 로 구성된 군으로부터 선택되며; 여기서 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며, 단, R^{10} - R^{17} 중 2 개 이하가 메틸이어야 하며;

<15> R¹⁸은 C(O)-페닐, C(O)-피리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프탈라지닐, 아자벤조푸릴 및 아자인돌릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 독립적으로 메틸, -아미노, -NHMe, -NMe₂, 메톡시, 히드록시메틸 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2 개의 것으로 임의로 치환될 수 있으며;

<16> D는 시아노, $\text{S(O)}_2\text{R}^{24}$, 할로젠, $\text{C(O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, 페닐 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 독립적으로 1 내지 3 개의 동일하거나 또는 상이한 할로젠 또는, G로부터 선택된 1 내지 3 개의 동일하거나 또는 상이한 치환체로 치환되며; 여기서 헤테로아릴은 피리디닐 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

<17> A는 페닐, 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴 및 옥사졸릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 페닐, 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴 및 옥사졸릴은 독립적으로 1 내지 3 개의 동일하거나 또는 상이한 할로젠 또는 G로부터 선택된 1 내지 3 개의 동일하거나 또는 상이한 치환체로 임의로 치환되며;

<18> G는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알케닐, 페닐, 히드록시, 메톡시, 할로젠, -NR²³C(O)-(C₁-C₆)알킬, -NR^{24, 25}, -S(O)₂NR^{24, 25}, COOR²⁶ 및 -CONR^{24, 25}로 구성된 군으로부터 선택되며; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 히드록시, 디메틸아미노 또는 1 내지 3 개의 동일하거나 또는 상이한 할로젠으로 임의로 치환되며;

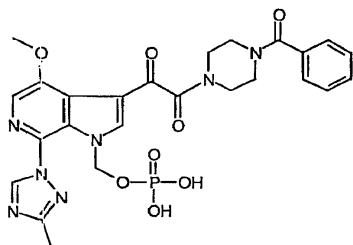
<19> R²⁶은 수소 및 (C₁-C₆)알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

<20> R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 및 -(CH₂)_nNR²⁷R²⁸로 구성된 군으로부터 선택되며;

<21> n은 0 내지 6이고;

<22> R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다.

<23> 또한, 미국 특허 출원 제11/066,745호에는 구체적으로 하기 화학식의 화합물이 개시되어 있다.



<24>

<25> 각종 형태의 화합물 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진(IUPAC 명칭: (3-((4-벤조일피페라진-1-일)(옥소)아세틸)-4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)메틸 2수소 포스페이트), 이의 염 및 용매화물에 대한 수요가 존재하는데, 이는 각종의 형태가 상이한 물리적 및/또는 화학적 성질을 지닐 수 있기 때문이다. 또한, 장시간의 저장 등을 위한 안정한 형태의 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진, 이의 염 및 용매화물을 생성하는 것에 대한 수요가 존재한다. 또한, 이의 실현 가능한 상업화가 가능하도록 하는 제조, 정제

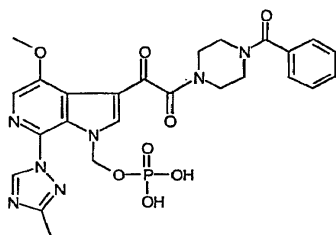
및 배합을 위한 신뢰성이 있으며 재현 가능한 방법에 대한 수요가 존재한다.

<26> 발명의 개요

<27> 본 발명은 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진, 이의 염 및 용매화물의 결정질 형태를 제공한다. 이러한 결정질 형태의 실시태양은 본 명세서에서 형태-01-H2-1, -02-SA-1, -03-E.5-1, -03-SA-2 및 -03-DSA-2 등의 특징을 갖는 것을 포함한다. 특정의 형태, 예를 들면 "-01-H2-1" 등을 특성화하기 위하여 본 명세서에서 사용한 명칭은 유사하거나 또는 동일한 물리적 및 화학적 특성을 갖는 임의의 기타의 물질에 관하여 제한하는 것으로 간주하여서는 아니되나, 그 대신 이러한 표시는 단지 본 명세서에 제시된 특성화 정보에 의하여 해석되어야만 하는 식별인자인 것으로 이해하여야 한다.

<28> 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진은 본 명세서에서 화합물(I)로 표시하며, 하기의 화학식 I로 나타낸다:

<29> 화학식 I



<30>

<31> 제1의 실시태양에서, 본 발명은 화합물(I)의 형태 01-H2-1을 포함하는 화학식 I의 결정질 형태에 관한 것이다.

<32> 제2의 실시태양에서, 본 발명은 화합물(I)의 형태 02-SA-1을 포함하는 화학식 I의 결정질 형태에 관한 것이다.

<33> 제3의 실시태양에서, 본 발명은 화합물(I)의 형태 03-E.5-1을 포함하는 화학식 I의 결정질 형태에 관한 것이다.

<34> 제4의 실시태양에서, 본 발명은 화합물(I)의 형태 03-SA-2를 포함하는 화학식 I의 결정질 형태에 관한 것이다.

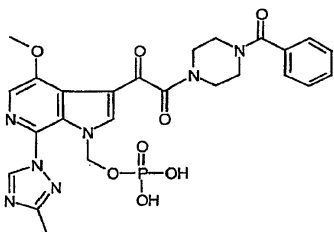
<35> 제5의 실시태양에서, 본 발명은 화합물(I)의 형태 03-DSA-2를 포함하는 화학식 I의 결정질 형태에 관한 것이다.

<36> 본 발명의 상기 구체에 및 기타의 구체에는 하기의 상세한 설명으로부터 보다 명백할 것이다.

발명의 상세한 설명

<51> 본 발명은 적어도 부분적으로 화학식 I의 결정질 형태, 이의 염 및 용매화물을 제공한다. 또한, 본 발명은 일반적으로 결정질 형태(들)를 포함하는 약학적 조성물뿐 아니라, HIV 및/또는 AIDS의 치료에서의 결정질 형태(들)의 사용 방법 및 상기 결정질 형태(들)를 얻는 방법에 관한 것이다. 화합물(I)은 1-벤조일-4-[2-[4-메톡시-7-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[(포스포노옥시)메틸]-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]-1,2-디옥소에틸]-피페라진이다. 본 명세서에서 화합물(I)은 하기 화학식 I로 나타낸다:

<52> 화학식 I



<53>

<54> 정의

<55> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "다형체"라는 것은, 화학적 조성은 동일하지만, 결정을 형성하는 분자, 원자 및/또는 이온의 공간 배치가 상이한 결정질 형태를 지칭한다.

<56> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "용매화물"이라는 것은 결정질 격자 구조에 혼입된 용매 또는 용매들의 분자

를 더 포함하는 분자, 원자 및/또는 이온의 결정질 형태를 지칭한다. 용매화물중의 용매 분자는 규칙 배열 및/또는 비-규칙 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. 예를 들면, 비화학량론적 양의 용매 분자와의 용매화물은 용매화물로부터 용매의 부분 손실을 초래할 수 있다. 용매화물은 결정질 격자 구조내에서 1 초과와 분자 또는 화합물(I)을 포함하는 이량체 또는 올리고머로서 존재할 수 있다.

- <57> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "무정형"이라는 것은 결정질이 아닌 분자, 원자 및/또는 이온의 고체 형태를 지칭한다. 무정형 고체는 한정적인 X선 회절 패턴을 나타내지는 않는다.
- <58> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 결정질 형태와 관련하여 "실질적으로 순수한"을 사용할 경우, 화합물의 중량을 기준으로 하여 화합물(I)의 순도가 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 및 99 중량% 보다 높은 것을 비롯한 90 중량% 초과 그리고, 약 100 중량%에 해당하는 화합물을 의미한다. 나머지 물질은 화합물 및/또는 반응 불순물의 기타의 형태(들) 및/또는 이의 제조로부터 발생하는 공정 불순물을 포함한다. 예를 들면, 화학식 I의 결정질 형태는 현재 공지되고 그리고 일반적으로 당업계에서 용인되는 방법에 의하여 측정시 순도가 90 중량% 초과이며, 나머지 10 중량% 미만의 물질은 화합물(I)의 기타 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 공정 불순물을 포함하는 것을 실질적으로 순수한 것으로 간주할 수 있다.
- <59> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위내에서 지나친 독성, 자극, 알러지 반응 또는, 타당한 유익/유해 비율에 해당하는 기타의 문제의 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉에 적절한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 제형을 지칭한다. 특정의 바람직한 실시태양에서, 화합물(I) 또는 이의 염 또는 용매화물 각각은 실질적으로 순수한 형태로 존재한다.
- <60> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "실질적으로 ~에 의하여"라는 것은 계측 한계 및 계측 변이 등과 같은 변수를 고려할 때 당업자가 동일한 것으로 간주하는 것을 의미한다.
- <61> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "실질적으로 순수한 결정"은 대부분의 양의 단일 다형체 및 임의로 소량의 1 이상의 기타의 다형체의 존재를 나타내는 실질적으로 순수한 상 균일성을 제공하는 결정질 형태의 샘플을 지칭한다. 샘플중의 1 초과와 다형체의 존재는 분말 X선 회절(PXRD) 또는 고체 상 핵자기 공명 분광학과 같은 기법에 의하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 실험으로 측정된 PXRD 패턴과 모의실험에 의한 PXRD 패턴의 비교에서의 가외의 피이크의 존재는 샘플중의 1 초과와 다형체를 나타낼 수 있다. 모의실험 PXRD/PXRD는 단일 결정 X선 데이터로부터 계산될 수 있다. 문헌[Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, Calif., UCRL-7196 (April 1963)].
- <62> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "슬러리"라는 것은 소정의 온도에서 화합물 및 용매의 불균질 혼합물을 제공하기 위하여 추가량의 화합물을 포함할 수 있는 화합물의 포화 용액을 의미한다.
- <63> "치료적 유효량"은 HIV 및 AIDS를 치료하기 위하여 단독으로 또는 병행하여 투여하는 경우 효과적인 화학식 I의 결정질 형태의 양을 나타내고자 한다. 화학식 I의 결정질 형태 및 이의 약학적 조성물은 HIV 또는 AIDS를 치료하는데 유용할 수 있다. 화합물(I)을 기타의 약제와 병행하여 사용할 경우, 본 명세서에 기재된 화합물의 병행에 의하여 상승적 병행을 초래할 수 있다. 예를 들면 문헌[Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55]에 기재된 바와 같은 상승작용은 병행하여 투여할 경우의 화합물의 효능이 단일 제제로서 단독으로 투여한 경우의 화합물의 상가적 효과보다 더 큰 경우에 발생한다.
- <64> 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 사람에서의 질병 상태의 치료를 포함하며, (a) 특히 포유동물이 질환 상태가 되기 쉽지만, 아직 그러한 질환 상태를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우, 포유동물에서 질환 상태가 발생하는 것을 예방하며; (b) 질환 상태를 억제, 즉 이의 발생을 정지시키며; 및/또는 (c) 질환 상태를 완화시키고, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.
- <65> 화합물(I)의 합성:
- <66> 화합물(I)은 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 바와 같은 방법뿐 아니라, 본 명세서에서 참고로 인용하는 공동으로 소유된 미국 정규 출원 제11/066,745호(2005년 2월 25일자로 출원됨)에 교시된 방법을 사용하여 생성할 수 있다.
- <67> 결정질 물질의 일반적인 제조:
- <68> 결정질 형태의 제조에 대한 절차는 당업계에 공지되어 있다. 결정질 형태는 예를 들면 적절한 용매로부터의 결정화 또는 재결정화, 승화, 용융물로부터의 성장, 또다른 상으로부터의 고체 상태 변환, 초임계 유체로부터의

결정화 및 제트 분무를 비롯한 각종 방법에 의하여 생성될 수 있다. 용매 혼합물로부터 결정질 형태의 결정화 또는 재결정화를 위한 기법은 예를 들면 용매의 증발, 용매 혼합물의 온도의 감소, 분자 및/또는 염의 과포화 용매 혼합물의 결정 씨딩(seeding), 용매 혼합물의 동결 건조 및, 역용매(반대용매)의 용매 혼합물로 첨가 등이 있다. 고 처리량의 결정화 기법은 다형체를 비롯한 결정질 형태를 생성하는데 사용될 수 있다.

<69> 다형체를 비롯한 약물의 결정, 약물 결정의 제조 및 특성화 방법은 문헌[*Solid-State Chemistry of Drugs*, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer and J. G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana. (1999)]에 논의되어 있다.

<70> 용매를 사용하는 결정화 기법의 경우, 용매 또는 용매들의 선택은 통상적으로 1 이상의 요인, 예컨대 화합물의 용해도, 결정화 기법 및 용매의 증기압에 따라 결정된다. 용매의 조합을 사용할 수 있으며, 예를 들면 화합물을 제1의 용매로 가용화시켜 용액을 생성한 후, 역용매를 첨가하여 용액중의 화합물의 용해도를 감소시킬 수 있으며, 그리하여 결정을 형성하게 된다. 역용매는 화합물의 용해도가 낮은 용매이다.

<71> 결정을 생성하기에 적절한 용매의 예로는 극성 및 비극성 용매 등이 있다. 결정화를 위한 용매의 예로는 톨루엔, n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄, n-데칸, n-도데칸, 디에틸 에테르, 메틸 t-부틸 에테르, 트리에틸아민, 디이소프로필 에테르, 디부틸에테르, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 1,1-디클로로에탄, 에틸 아세테이트, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디브로모에탄, 디클로로메탄, 부틸 에타노에이트, 1-부탄올, 2-메틸-2-프로판올, 1-프로판올, 1-옥탄올, 에탄올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 시클로헥사논, 2-헥사논, 시클로펜타논, 2-헵타논, 4-메틸-2-펜타논, 아세토니트릴, 부탄니트릴, 에틸렌 글리콜, 메탄올, 디에틸아민, 글리세롤, 물, 메틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, t-부틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 2-부탄올, t-부틸 알콜, 디에틸렌 글리콜, 1-, 2-, 또는 3-펜타놀, 2-메틸-1-프로판올 및 2-부탄올 등이 있다.

<72> 결정을 생성하는 한 방법으로는, 화합물을 적절한 용매에 현탁 및/또는 교반시켜 슬러리를 생성하며, 이를 가열하여 용해를 촉진시킬 수 있다.

<73> 씨드 결정은 결정화를 촉진하기 위하여 임의의 결정화 혼합물에 첨가할 수 있다. 씨딩은 특정의 다형체의 성장을 조절하기 위하여 또는, 결정질 생성물의 입자 크기 분포를 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 필요한 씨드의 양의 계산은 입수 가능한 씨드의 크기 및, 예를 들면 문헌["Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J. W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377]에 기재된 바와 같은 평균 생성물 입자의 소정의 크기에 따라 결정된다. 일반적으로, 작은 크기의 씨드는 회분식으로 결정의 성장을 효과적으로 조절하는데 필요하다. 작은 크기의 씨드는 커다란 결정의 체질, 제분 또는 미분화에 의하여 또는, 용액의 미세결정화에 의하여 생성될 수 있다. 결정을 제분 또는 미분화하는 것은 소정의 결정 형태를 형성하는 결정화도에서의 임의의 변화(즉, 무정형으로 또는 또다른 다형체로의 변화)를 초래하지 않도록 주의할 기울여야만 한다.

<74> 냉각된 결정화 혼합물은 진공하에서 여과할 수 있으며, 분리된 고체는 적절한 용매, 예컨대 저온의 재결정화 용매를 사용하여 세정하고, 질소 세정하에 건조시켜 소정의 결정질 형태를 생성할 수 있다. 분리된 고체는 적절한 분광학적 또는 분석 기법, 예컨대 고체 상 핵 자기 공명, 시차 주사 열량, X선 분말 회절 등에 의하여 분석하여 생성물의 바람직한 결정질 형태의 형성을 확인할 수 있다. 생성된 결정질 형태는 통상적으로 초기에 결정화 절차에 사용되는 화합물의 중량을 기준으로 하여 약 70 중량% 초과와 분리된 수율, 바람직하게는 90 중량% 초과와 분리된 수율의 양으로 생성된다. 생성물은 필요할 경우, 생성물의 덩어리를 제거하기 위하여 메쉬 스크린을 통하여 통과 또는 동시제분될 수 있다.

<75> 결정질 형태는 화합물(I)을 생성하기 위한 최종 공정의 반응 매체로부터 직접 생성될 수 있다. 이는 예를 들면 화합물(I)이 결정화될 수 있는 용매 또는 용매들의 혼합물을 최종 공정 단계에 사용하여 달성될 수 있다. 또는, 결정질 형태는 증류 또는 용매 첨가 기법에 의하여 얻을 수 있다. 이러한 목적에 적절한 용매의 예로는 양성자성 극성 용매, 예를 들면 알콜 및 비양성자성 극성 용매, 예컨대 케톤을 비롯한 전술한 비극성 용매 및 극성 용매 등이 있다.

<76> 특성화:

<77> 화학식 I의 결정질 형태, 이의 염 및 용매화물은 분말 X선 회절(PXRD), 모의실험 분말 X선 패턴(Yin. S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J. Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6,2, 80), 시차 주사 열량(DSC) 실험, 고체-상태 C-13 NMR 측정(W. L. Earl and D. L. VanderHart, *J. Magn.*

Reson., 1982, 48, 35-54), 라만 분광학, 적외선 분광학, 등은 흡습 곡선(VTI-가변 온도 등온선) 및 고온 단계 기법을 비롯한 다수의 방법에 의하여 특성화될 수 있다.

<78> 형태는 고정된 분석 온도에서 특정의 형태의 단일 결정의 단위 셀 측정에 기초하여 단일 결정 X선 회절을 사용하여 특성화 및 확인할 수 있다. 단위 셀의 상세한 설명은 본 명세서에서 참고로 인용하는 문헌[Stout & Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3]에서 제공된다. 대안으로, 결정질 격자내에서의 공간 관계로 원자의 유일한 정렬은 관찰된 분율 원자 좌표(fractional atom coordinate)에 의하여 특성화될 수 있다. 또다른 결정질 구조의 특성화 방법은 회절 프로파일, 동일한 분석 온도에서 실시되는 순수한 분말 물질을 나타내는 모의실험 프로파일과 비교하는 분말 X선 회절 분석 및, 일련의 2θ 값으로서 특성화되는 해당 형태에 대한 측정에 의한 것이 있다.

<79> 당업자는 X선 회절 패턴이 사용한 측정 조건에 따라 측정 오차와 함께 얻어질 수 있다는 것을 숙지할 것이다. 특히, 일반적으로 X선 회절 패턴에서의 강도는 사용한 측정 조건에 따라 변동될 수 있는 것으로 공지되어 있다. 또한 상대적 강도는 실험 조건에 따라 변경될 수 있으며, 이에 따라 강도의 정확한 정도는 고려하지 않아도 되는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 통상의 X선 회절 패턴에 대한 회절각의 측정 오차는 통상적으로 약 5% 이하이거나 또는, 이와 같은 측정 오차의 정도는 전술한 회절각에 관하여 참조하여야만 한다. 따라서, 본 발명의 결정 형태는 본 명세서에 개시된 도면에 도시된 X선 회절 패턴과 완전 동일한 X선 회절 패턴을 제공하는 결정 형태에 한정되지 않는 것으로 이해하여야 한다. 첨부한 도면에 개시된 것과 실질적으로 동일한 X선 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정 형태는 본 발명의 범위에 포함된다. X선 회절 패턴의 실질적인 동일성을 확인하는 능력은 당업자의 권한에 포함된다.

<80> 마찬가지로, 첨부한 도면에 개시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량(DSC), 열 중량 분석(TGA) 및/또는 등은 흡습 곡선 패턴을 제공하는 임의의 결정 형태는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 이해하여야 한다. 이러한 패턴의 실질적인 동일성을 확인하는 능력은 당업자의 권한에 포함된다.

<81> 용도:

<82> 화학식 I의 결정질 형태, 이의 염 및 용매화물 단독으로 또는 기타의 화합물과의 병행을 사용하여 AIDS 및/또는 HIV 감염을 치료할 수 있다.

<83> 본 발명의 결정질 형태는 1 이상의 부형제 또는 기타의 물질과 배합하여 상기에 명시한 징후의 치료에 적절한 배합물을 제공할 수 있다.

<84> 본 발명의 결정질 형태는 각종 경로에 의하여 투여될 수 있으며, 투여전 각종 용매중에 용해될 수 있다.

<85> 본 발명에 의하면, 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염 및 AIDS의 치료 방법 및, 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염 및 AIDS를 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다. 치료는 치료를 필요로 하는 환자에게 약학적 담체 및 치료적 유효량의 본 발명의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

<86> 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 현탁액 또는 정제; 비강 분무, 무균 주사용 제제의 형태로, 예를 들면, 무균 주사용 수성 또는 유지성 현탁액 또는 좌제가 될 수 있다.

<87> 현탁액으로서 경구 투여할 경우, 이들 조성물은 약학적 배합물의 분야에서 공지된 기법에 의하여 생성하며, 부피를 부여하기 위한 미세결정질 셀룰로스, 현탁제로서 알긴산 또는 알긴산나트륨, 당업계에 공지된 점도 증강제 및 감미제/풍미제로서 메틸셀룰로스를 포함할 수 있다. 즉시 방출 정제로서, 이들 조성물은 당업계에서 공지된 미세결정질 셀룰로스, 인산2칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및 락토스 및/또는 기타의 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제를 포함할 수 있다.

<88> 주사용 액제 또는 현탁액은 적절한 비독성, 비경구 허용 가능한 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액 또는 등장성 염화나트륨 액제 또는 적절한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 비롯한 무균, 무 자극, 고정유, 올레산을 비롯한 지방산을 사용하여 당업계에 의하여 배합할 수 있다.

<89> 화합물(I)은 니이트의 형태로서 신규한 결정질 형태, 용매화물 및/또는 수화물로서 존재할 수 있다. 광범위한 용매는 화합물(I)의 용매화물의 제조에 사용될 수 있다. 바람직한 용매로는 예를 들면 극성 양성자성 및 극성 비양성자성 용매를 비롯한 극성 용매를 들 수 있다. 바람직한 형태에서, 제조에 사용되는 용매로는 DMF 또는 아세톤, 바람직하게는 아세톤 등이 있다. 용매화물중의 용매에 대한 화합물(I)의 비는 다양할 수 있으며, 예를 들면 선택된 특정의 용매 및, 용매화물을 생성하는 방법에 따라 결정된다. 바람직하게는, 용매화물은 모노용매

화물, 헤미용매화물, 비-화학량론적 또는 2용매화물 등이 있다.

약어:

대부분이 당업자에게 공지된 통상의 약어에 해당하는 하기의 약어를 본 발명의 상세한 설명 및 실시예에서 사용하였다. 사용한 일부 약어로는 하기와 같은 것을 들 수 있다:

h=시

rt=실온

mol=몰

mmol=밀리몰

g=그램

mg=밀리그램

mℓ=밀리리터

TFA=트리플루오로아세트산

DCE=1,2-디클로로에탄

CH₂Cl₂=디클로로메탄

TPAP=테트라프로필암모늄 퍼루테네이트

THF=테트라히드로푸란

DEPBT=3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온

DMAP=4-디메틸아미노피리딘

P-EDC=중합체 지지된 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드

EDC=1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드

DMF=N,N-디메틸포름아미드

Hunig's 염기=N,N-디이소프로필에틸아민

mCPBA=메타-클로로퍼벤조산

아자인돌=1H-피롤로-피리딘

4-아자인돌=1H-피롤로[3,2-b]피리딘

5-아자인돌=1H-피롤로[3,2-c]피리딘

6-아자인돌=1H-피롤로[2,3-c]피리딘

7-아자인돌=1H-피롤로[2,3-b]피리딘

PMB=4-메톡시벤질

DDQ=2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논

OTf=트리플루오로메탄설포닐

NMM=4-메틸모르폴린

PIP-COPh=1-벤조일피페라진

NaHMDS=나트륨 헥사메틸디실라지드

EDAC=1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드

TMS=트리메틸실릴

- <124> DCM=디클로로메탄
- <125> DCE=디클로로에탄
- <126> MeOH=메탄올
- <127> THF=테트라히드로푸란
- <128> EtOAc=에틸 아세테이트
- <129> LDA=리튬 디이소프로필아미드
- <130> TMP-Li=2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐 리튬
- <131> DME=디메톡시에탄
- <132> DIBALH=다이소부틸알루미늄 수소화물
- <133> HOBT=1-히드록시벤조트리아졸
- <134> CBZ=벤질옥시카르보닐
- <135> PCC=피리디늄 클로로크로메이트
- <136> Me=메틸
- <137> Ph=페닐
- <138> 본 명세서에서 설명된 화합물(I)의 결정질 물질은 약학적 조성물로 배합될 수 있으며 및/또는 치료적 및/또는 예방적 방법에 사용된다. 이러한 방법의 예로는 결정질 화합물(I) 단독의 투여 또는, 본 명세서에 개시된 질병의 치료에 유용할 수 있는 제제를 비롯한 1 이상의 기타의 약학적 활성제와 병행하여 투여하는 것 등이 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- <139> 이러한 방법은 환자에게 유효량의 본 발명의 신규한 결정을, 바람직하게는 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 것이 바람직하다. 활성 성분 및 담체 및/또는 부형제의 상대적 비율은 예를 들면 물질의 용해도 및 화학적 성질, 선택한 투여 경로 및 표준의 약학적 실시예 의하여 결정될 수 있다.
- <140> 화학식 I의 결정질 형태는 정제, 캡슐(각각 지효성 또는 조절 방출 배합물을 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 탕크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전으로서 상기 경구 투여 제형으로 환자에게 투여할 수 있다. 또한, 이는 정맥내(식피 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있으며, 이들 모두는 약학 분야의 당업자에게 공지된 투여 제형을 사용한다. 이들은 단독으로 투여될 수도 있으나, 일반적으로 선택한 투여 경로 및 표준의 약학적 실시예 기초하여 선택된 약학적 담체와 함께 투여된다.
- <141> 물론, 화학식 I의 결정질 형태에 대한 투여 요법은 공지의 요인, 예컨대 특성의 제제의 약력학적 특성 및 이의 투여 방식 및 경로; 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 수용체의 체중; 징후의 성질 및 정도; 동시 치료의 유형; 치료의 빈도; 투여의 경로, 환자의 신장 및 간 기능 및, 목적하는 효능에 따라 달라지게 된다. 의사 또는 수의사는 혈전 색전성 질환의 진행을 예방, 대항 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 결정 및 처방할 수 있다. 명백하게는 여러개의 단위 투여 제형은 거의 동시에 투여할 수 있다. 예방 또는 치료에 가장 적절한 화학식 I의 결정질 형태의 투여는 투여 형태, 선택한 화합물의 특성의 결정질 형태 및 치료중인 특정 환자의 생리적 특성에 따라 달라질 수 있다. 광범위하게, 소량의 투여량은 초기에 사용될 수 있으며, 필요할 경우 해당 상황하에서 소정의 효능이 도달될 때까지 소량의 증분으로 증가될 수 있다.
- <142> 일반적인 안내에 의하여, 성인에서, 적절한 투여량은 본 명세서에서 체중 1 kg당 약 0.001 내지 약 1,000 mg, 본 명세서의 범위 및 특성의 투여량의 모든 조합 및 하부조합이 될 수 있다. 바람직한 투여량은 체중 1 kg당 1 일 흡입에 의하여 약 0.01 내지 약 100 mg, 바람직하게는 경구 투여에 의하여 0.1 내지 70 mg, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 20 mg 그리고, 정맥내 투여에 의하여 약 0.01 내지 약 50 mg, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg이 될 수 있다. 각각의 특성의 경우에서, 투여량은 치료하고자 하는 개체의 특징적인 요인, 예컨대 연령, 체중, 건강의 일반적인 상태 및, 의약 제품의 효능에 영향을 미칠 수 있는 기타의 특징에 따라 결정될 수 있다. 화학식 I의 결정질 형태는 단일의 1일 투여로 투여될 수 있거나 또는, 전체 1일 투여는 2, 3 또는 4 회의 분할 투여로 매일 투여될 수 있다.

- <143> 고체 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐을 경구 투여하는 경우, 화학식 I의 결정질 형태는 비독성, 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산2칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있다.
- <144> 바람직하게는, 활성 성분 이외에, 고체 투여 제형은 본 명세서에서 "부형제"로서 지칭하는 다수의 추가의 성분을 포함할 수 있다. 이러한 부형제의 예로는 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제 및 봉해제 등이 있다. 착색제도 또한 혼입될 수 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 "희석제"는 정제가 압축을 위한 실체의 크기가 되도록 하는 배합물에 부피를 부여하는 제제이다. 희석제의 예로는 락토스 및 셀룰로스 등이 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 "결합제"는 정제가 압축 후 무상해 상태를 유지하는 것을 도울 뿐 아니라, 분말의 자유 유동 성질을 개선시키는 분말 물질에 응집성 성질을 부여하는데 사용되는 제제이다. 통상의 결합제의 예로는 락토스, 전분 및 각종 당류 등이 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 "윤활제"는 압축 장치에 정제가 부착되는 것을 방지하며, 압축 또는 캡슐화 이전에 과립화의 흐름을 개선시키는 것을 포함하는 다수의 기능을 갖는다. 윤활제는 대부분의 경우 소수성 물질이 된다. 과도한 윤활제의 사용은 약물 물질의 감소된 봉해 및/또는 지연된 용해를 갖는 배합물을 생성할 수 있으므로, 바람직하지 않다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 "활택제"라는 것은 과립 물질의 흐름 성질을 개선시킬 수 있는 물질을 지칭한다. 활택제의 예로는 탈크 및 콜로이드성 이산화규소 등이 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 "봉해제"는 투여 후 고체 제형 형태의 분해 또는 봉해를 촉진시키기 위하여 배합물에 첨가되는 물질 또는 물질의 혼합물이다. 봉해제로서 작용할 수 있는 물질로는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 킴 및 가교된 중합체 등이 있다. "초-봉해제"로서 지칭되는 봉해제의 군은 일반적으로 고체 투여 제형에서 낮은 함량으로, 통상적으로 투여 단위의 총 중량을 기준으로 하여 1 내지 10 중량%로 사용된다. 크로스카르멜로스, 크로스포비돈 및 전분 글리콜산나트륨은 각각 가교된 셀룰로스, 가교된 중합체 및 가교된 전분의 예가 된다. 전분 글리콜산나트륨은 30 초 미만 동안 7 내지 12 배로 팽창하여 이에 포함된 과립을 효과적으로 봉해시킨다.
- <145> 본 발명에서 바람직하게 사용되는 봉해제는 개질 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 및 크로스포비돈을 포함하는 군으로부터 선택된다. 본 발명에서 더욱 바람직한 봉해제는 개질 전분, 예를 들면 전분 글리콜산나트륨 등이 있다.
- <146> 바람직한 담체로는 본 명세서에 기재된 고체 약학적 투여 제형을 포함하는 캡슐 또는 압축 정제 등이 있다. 바람직한 캡슐 또는 압축 정제 제형은 일반적으로 치료적 유효량의 화학식 I의 결정질 형태 및 1 이상의 봉해제를 캡슐의 내용물의 총 중량 또는 정제의 총 중량을 기준으로 하여 약 10 중량% 초과와 함량으로 포함한다.
- <147> 바람직한 캡슐 배합물은 화학식 I의 결정질 형태를 캡슐 1 개당 약 5 내지 약 1,000 mg의 함량으로 포함할 수 있다. 바람직한 압축 정제 배합물은 정제당 약 5 mg 내지 약 800 mg의 함량으로 화학식 I의 결정질 형태를 포함한다. 더욱 바람직한 배합물은 캡슐 또는 압축 정제 1 개당 약 50 내지 약 200 mg을 포함한다. 바람직하게는, 캡슐 또는 압축 정제 약학적 투여 형태는 치료적 유효량의 화학식 I의 결정질 형태; 계면활성제; 봉해제; 결합제; 윤활제; 및 임의로 추가의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 희석제, 활택제 등을 포함하며, 여기서 봉해제는 개질 전분; 크로스카르멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 및 크로스포비돈으로부터 선택된다.
- <148> 액체 형태의 경구 투여의 경우, 화학식 I의 결정질 형태는 임의의 경구, 비독성 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 혼합될 수 있다. 액체 조성물은 조성물이 입맛에 잘 맞도록 하는 감미제를 포함할 수 있다. 감미제는 당류, 예컨대 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락토스 등 또는 당 치환물, 예컨대 사이클라메이트, 사카린, 아스파탐 등으로부터 선택될 수 있다. 당 치환물이 감미제로서 선택될 경우, 본 발명의 조성물에 사용되는 양은 당을 사용하는 경우보다 실질적으로 더 낮다. 이를 감안하면, 감미제의 양은 약 0.1 내지 약 50 중량% 범위내 중량 및, 본 명세서의 범위 및 구체적인 양의 모든 조합 및 하부조합이 될 수 있다. 감미제의 양은 바람직하게는 약 0.5 내지 약 30 중량%가 될 수 있다.
- <149> 더욱 바람직한 감미제로는 당류, 특히 수크로스가 있다. 사용한 분말 수크로스의 입자 크기는 최종 조성물의 물리적 외관 및 이의 미각의 최종 수용에 상당한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 수크로스 성분을 사용할 경우 이의 바람직한 입자 크기는 200 내지 325 메쉬 미만의 US 표준 스크린 및, 본 명세서의 범위 및 구체적인 입자 크기의 모든 조합 및 하부조합이 된다.
- <150> 무균 주사용 액체는 적절한 용매중에서 요구되는 양의 화학식 I의 결정질 형태를 요구되는 바와 같은 본 명세서에 제시된 각종 기타의 성분과 함께 혼입한 후, 이를 여과 살균하여 생성될 수 있다. 일반적으로 분산 매체 및 임의의 기타 요구되는 성분을 포함하는 무균 비이클에 살균된 활성 성분을 혼입하여 분산액을 생성할 수 있다.

무균 주사용 액제의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 및 상기의 무균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 소정 성분의 분말을 생성할 수 있는 진공 건조 및 동결 건조 등을 들 수 있다.

<151> 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 명세서의 교시를 숙지한다면, 화합물(I)을 용해시킬 경우, 화합물(I)은 이의 결정질 구조를 상실하게 되며, 그리하여 화합물(I)의 용액이 되는 것으로 간주된다. 그러나, 본 발명의 모든 형태는, 화합물(I)이 예를 들면 용해 또는 현탁되는 액체 배합물의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I의 결정질 형태는 고체 배합물에 혼입될 수 있다.

<152> 또한, 액체 조성물은 약학적 조성물을 배합하는데 통상적으로 사용되는 기타의 성분을 포함할 수 있다. 이러한 성분의 일례로는 레시틴이 있다. 본 발명의 조성물에서 유화제로서 사용되는 것은 0.05 내지 1 중량%의 범위내 및, 본 명세서의 범위 및 구체적인 함량의 모든 조합 및 하부조합으로 사용된다. 더욱 바람직하게는, 유화제는 약 0.1 내지 약 0.5 중량%의 함량으로 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 성분의 기타의 예로는 항균 방부제, 예컨대 벤조산 또는 파라벤; 현탁제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 산화방지제; 국소 경구 마취제; 풍미제; 및 착색제 등이 있다.

<153> 본 발명의 조성물에서의 임의의 성분 및 이의 사용 함량의 선택은 당업자의 수준에 포함되며, 하기에 제공되는 실시예에 의하면 더 잘 이해될 것이다.

<154> 또한, 화학식 I의 결정질 형태는 목표가 될 수 있는 약물 담체로서 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 이러한 중합체의 예로는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌 옥시드-폴리리신, 폴리히드록시에틸-아스파르타미드페놀, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀 또는 폴리비닐피롤리딘 피란 공중합체 등이 있다. 화학식 I의 결정질 형태의 젤라틴 캡슐은 본 명세서에 기재된 결정질 화합물(I) 및 액체 또는 고체 조성물을 포함할 수 있다. 또한, 젤라틴 캡슐은 분말 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 유사한 희석제는 압축 정제를 생성하는데 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐 모두는 일정 시간에 걸쳐 약물의 연속적인 방출을 제공하기 위하여 지효성 제품으로서 제조될 수 있다. 정제는 임의의 불쾌한 맛을 차폐시키고, 대기로부터 정제를 보호하기 위하여 당의 처리 또는 막 코팅시키거나 또는 위장관에서의 선택적 봉해를 위하여 장용피 처리할 수 있다.

<155> 일반적으로, 물, 적절한 오일, 염수, 수성 텍스트로스(글루코스) 및 관련 당 용액 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜은 비경구 액체에 적절한 담체가 된다. 비경구 액체를 위한 액체는 담체에 결정질 에파비렌즈(Efavirenz)를 용해시키고, 필요할 경우 완충 물질을 첨가하여 생성된다. 항산화방지제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산을 단독으로 또는 혼합한 것이 적절한 안정화제가 된다. 또한, 구연산 및 이의 염 및 나트륨 EDTA를 사용할 수 있다. 또한, 비경구 액체는 방부제, 예컨대 염화벤즈알코늄, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 포함할 수 있다.

<156> 적절한 약학적 담체는 본 명세서에서 참고로 인용하는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.]에 기재되어 있다.

<157> 화학식 I의 바람직한 결정질 형태는 본 발명의 성분 (a)로서 작용될 수 있으며, 독립적으로 임의의 투여 제형, 예컨대 상기에 기재된 것이 될 수 있으며, 또한 상기에 설명된 바와 같은 각종 조합으로 투여될 수 있다. 하기의 설명에서, 성분(b)는 병행 요법에 적절한 본 명세서에 기재된 바와 같은 1 이상의 제제를 나타내는 것으로 이해하여야 한다.

<158> 각종 질병의 치료에 유용할 수 있으며 1 이상의 무균 용기중의 화합물(I)의 신규한 형태를 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 키트도 또한 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 키트는 통상의 약학적 키트를 추가로 포함할 수 있으며, 이는 본 개시를 숙지하면 당업자에게 자명할 것이다. 용기의 살균은 당업자에게 공지된 통상의 살균 방법을 사용하여 실시될 수 있다.

<159> 화합물(I)의 형태 01-H2-1

<160> 화합물(I)의 형태 01-H2-1은 화학식 $C_{25}H_{26}N_7O_8P_1 \cdot 2H_2O$ 인 2수화물이다.

<161> 형태 01-H2-1의 단일 결정은 하기 표 1에 특성화되어 있다.

<162> 형태 01-H2-1에서의 각각의 원자(H 제외)는 도 3에 의하여 표지시켰다. 분율 원자 좌표는 하기 표 2에 제시한다.

<163> 화합물(I)의 형태 02-SA-1

- <164> 화합물(I)의 형태 02-SA-1은 화학식 $C_{25}H_{24}N_7O_8P_1Na_2 \cdot 8H_2O \cdot 0.5C_2H_5OH$ 인 2나트륨 염의 헤미에탄올레이트 8수화물이다.
- <165> 형태 02-SA-1의 단일 결정은 하기 표 3에 특성화되어 있다.
- <166> 형태 02-SA-1에서의 각각의 원자(H 제외)는 도 5에 의하여 표시시켰다. 분율 원자 좌표는 하기 표 4에 제시한다.
- <167> 화합물(I)의 형태 03-E.5-1
- <168> 화합물(I)의 형태 03-E.5-1은 화학식 $C_{25}H_{26}N_7O_8P_1 \cdot C_4H_{11}N_1O_3 \cdot 0.5C_2H_5OH$ 인 모노-트리스 염의 헤미에탄올레이트이다.
- <169> 형태 03-E.5-1의 단일 결정은 하기 표 5에 특성화되어 있다.
- <170> 형태 03-E.5-1에서의 각각의 원자(H 제외)는 도 8에 의하여 표시시켰다. 분율 원자 좌표는 하기 표 6에 제시한다.
- <171> 화합물(I)의 형태 03-SA-2
- <172> 화합물(I)의 형태 03-SA-2는 화학식 $C_{25}H_{26}N_7O_8P_1 \cdot C_4H_{11}N_1O_3 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5C_3H_6O$ 인 모노-트리스 염의 헤미아세트네이트 헤미수화물이다.
- <173> 형태 03-SA-2의 단일 결정은 하기 표 7에 특성화되어 있다.
- <174> 형태 03-SA-2에서의 각각의 원자(H 제외)는 도 11에 의하여 표시시켰다. 분율 원자 좌표는 하기 표 8에 제시한다.
- <175> 화합물(I)의 형태 03-D5A-2
- <176> 화합물(I)의 형태 03-D5A-2는 형태 03-SA-2의 탈수 및 탈용매화된 형태인 모노-트리스 염이다.
- <177> 표 1
- <178> 형태 01-H2-1의 단일 결정 특성화
- | | | |
|-------|------------------------|----------------------------|
| <179> | 온도 | 293(2) K |
| <180> | 파장 | 1.54178 Å |
| <181> | 결정계, 공간군 | 단사정계, P2(1)/c |
| <182> | 단위 셀 치수 | a=17.2174(18) Å |
| <183> | | $\alpha=90^\circ$ |
| <184> | | b=18.1242(19) Å |
| <185> | | $\beta=105.191(4)^\circ$ |
| <186> | | c=9.3705(9) Å |
| <187> | | $\gamma=90^\circ$ |
| <188> | 부피 | 2821.9(5) Å ³ |
| <189> | Z, 밀도 이론치 | 4, 1.458 mg/m ³ |
| <190> | 흡광 계수 | 1.474 mm ⁻¹ |
| <191> | F(000) | 1296 |
| <192> | 결정 크기 | 0.18×0.15×0.01 mm |
| <193> | 데이터 수집을 위한 θ 범위 | 2.66 내지 39.60° |

<194>	한계 지수	-13<=h<=13, -13<=k<=14, -7<=l<=7
<195>	수집된 반사/단독	4367/1423[R(int)=0.1318]
<196>	$\Theta=39.60$ 로의 완전성	85.5%
<197>	흡광 보정	SADABS
<198>	최대 및 최소 투광	1.000 및 0.557
<199>	세분 방법	F^2 에서의 풀 매트릭스(Full-matrix)
<200>		최소 자승
<201>	데이터/구속/변수	1423/0/379
<202>	F^2 에 대한 적합성 검정	1.066
<203>	최종 R 지수 [I>2 σ (I)]	R1=0.0806, wR2=0.1864
<204>	R 지수(모든 데이터)	R1=0.1146, wR2=0.2028
<205>	최대 diff. 피크 및 홀	0.246 및 -0.265 e. Å ⁻³

<206> 표 2

<207> 형태 01-H2-1에 대한 원자 좌표($\times 10^4$) 및 등가의 등방성 변위 변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq)는 직교 Uij 텐서의 트레이스의 1/3으로 정의된다.

	x	y	z	U(eq)
P(1)	8692(3)	2452(3)	886(5)	58(2)
O(1)	7863(7)	2046(8)	691(11)	85(4)
O(2)	9208(6)	2345(5)	2464(10)	74(3)
O(3)	9134(6)	2119(5)	-166(11)	85(4)
O(4)	8450(6)	3230(6)	438(9)	73(3)
O(5)	4159(9)	1141(5)	590(10)	57(3)
O(6)	5716(9)	2151(6)	4721(15)	81(5)
O(7)	4141(9)	2605(7)	2202(13)	82(5)
O(8)	2990(8)	-173(7)	6428(13)	82(5)
N(1)	6889(16)	1504(10)	1580(30)	55(6)
N(2)	5481(18)	686(7)	-1765(18)	62(6)
N(3)	6844(14)	911(12)	-1530(30)	50(4)
N(4)	7493(18)	443(9)	-982(15)	59(5)
N(5)	7666(15)	1106(13)	-2890(20)	57(6)
N(6)	3989(13)	1677(11)	3686(18)	62(5)
N(7)	2982(11)	670(9)	4620(20)	61(5)
C(1)	6560(20)	1757(8)	2710(20)	49(6)
C(2)	6280(20)	1218(13)	520(50)	54(11)
C(3)	6160(20)	942(11)	-950(30)	58(8)
C(4)	4815(13)	753(9)	-1190(30)	54(6)
C(5)	4880(20)	1092(11)	190(30)	56(8)
C(6)	5580(20)	1328(11)	1000(40)	64(13)
C(7)	5780(20)	1689(10)	2440(30)	49(8)
C(8)	7729(15)	1491(9)	1654(17)	61(6)
C(9)	6967(18)	1280(10)	-2670(30)	57(6)
C(10)	7994(15)	588(13)	-1820(40)	63(7)
C(11)	8805(12)	276(9)	-1620(20)	95(6)
C(12)	3391(11)	1028(9)	-411(18)	82(6)
C(13)	5320(20)	1956(9)	3520(30)	53(6)
C(14)	4470(20)	2089(14)	3030(20)	63(7)
C(15)	3197(13)	1884(8)	3658(16)	56(5)
C(16)	2626(10)	1235(11)	3533(16)	71(7)
C(17)	3762(14)	410(8)	4532(17)	63(5)
C(18)	4348(10)	1045(10)	4757(15)	57(5)
C(19)	2655(14)	360(13)	5690(30)	55(6)
C(20)	1920(20)	614(14)	5970(20)	80(10)
C(21)	1278(19)	186(12)	6130(20)	95(9)
C(22)	629(17)	530(20)	6570(30)	154(13)
C(23)	630(20)	1270(20)	6770(30)	153(12)
C(24)	1240(20)	1703(14)	6640(30)	124(11)
C(25)	1878(12)	1340(20)	6199(19)	96(10)
O(1W)	10482(16)	1379(15)	2580(30)	375(14)
O(2W)	11290(90)	1740(100)	410(180)	340(80)

<208>

<209> 표 3

<210> 형태 02-SA-1의 단일 결정 특성화

<211> 온도 173(2) K

<212>	파장	1.54178 Å
<213>	결정계, 공간군	삼사정계, P-1
<214>	단위 셀 치수	a=6.4392(12) Å
<215>		$\alpha=99.082(11)^\circ$
<216>		b=13.349(2) Å
<217>		$\beta=95.975(12)^\circ$
<218>		c=21.041(4) Å
<219>		$\gamma=90.207(12)^\circ$
<220>	부피	1775.9(6) Å ³
<221>	Z, 밀도 이론치	2, 1.486 mg/m ³
<222>	흡광 계수	1.661 mm ⁻¹
<223>	F(000)	834
<224>	결정 크기	0.62×0.03×0.01 mm
<225>	데이터 수집을 위한 Θ 범위	2.14 내지 65.49°
<226>	한계 지수	-7≤h≤7, -14≤k≤15,
<227>		-22≤l≤24
<228>	수집된 반사/단독	9051/5226 [R(int)=0.0983]
<229>	$\Theta=65.49^\circ$ 의 완전성	85.1%
<230>	흡광 보정	SADABS
<231>	최대 및 최소 투광	1.000 및 0.749
<232>	세분 방법	F ² 에서의 폴 매트릭스 최소 차승
<233>	데이터/구속/변수	5226/0/481
<234>	F ² 에 대한 적합성 검정	1.144
<235>	최종 R 지수 [I>2σ(I)]	R1=0.1086, wR2=0.2554
<236>	R 지수(모든 데이터)	R1=0.1373, wR2=0.2674
<237>	흡광 계수	0.0007(3)
<238>	최대 diff. 피크 및 홀	0.604 및 -0.524 e.Å ⁻³
<239>	<u>표 4</u>	
<240>	형태 02-SA-1에 대한 원자 좌표(×10 ⁴) 및 등가의 등방성 변위 변수(Å ² ×10 ³). U(eq)는 직교 Uij 텐서의 트레이스의 1/3으로 정의된다.	

	x	y	z	U(eq)
P(1)	-4237 (3)	7620 (2)	623 (1)	16 (1)
O(1)	-4989 (9)	8163 (4)	1326 (3)	25 (1)
O(2)	-5171 (8)	6554 (4)	520 (3)	22 (1)
O(3)	-5197 (8)	8294 (4)	166 (3)	22 (1)
O(4)	-1871 (8)	7657 (4)	690 (3)	25 (1)
O(5)	2971 (9)	6724 (5)	3257 (3)	37 (2)
O(6)	-443 (9)	4328 (5)	1972 (3)	34 (2)
O(7)	-623 (10)	5024 (5)	3498 (3)	34 (2)
O(8)	8772 (10)	2512 (5)	2958 (3)	40 (2)
N(1)	-3283 (10)	7198 (5)	2088 (3)	22 (2)
N(2)	83 (11)	9077 (6)	3216 (4)	33 (2)
N(3)	-2903 (11)	9486 (5)	2603 (4)	25 (2)
N(4)	-4611 (12)	9754 (5)	2928 (4)	31 (2)
N(5)	-4533 (12)	10601 (5)	2080 (4)	31 (2)
N(6)	2561 (12)	4517 (6)	3211 (4)	34 (2)
N(7)	5741 (12)	3115 (6)	3293 (4)	32 (2)
C(1)	-2782 (13)	6193 (6)	1988 (4)	25 (2)
C(2)	-1727 (12)	7723 (6)	2524 (4)	21 (2)
C(3)	-1474 (13)	8732 (6)	2781 (4)	25 (2)
C(4)	1524 (14)	8414 (7)	3380 (5)	33 (2)
C(5)	1479 (14)	7403 (7)	3130 (5)	29 (2)
C(6)	-279 (12)	7022 (6)	2704 (4)	24 (2)
C(7)	-951 (13)	6043 (6)	2361 (4)	24 (2)
C(8)	-5253 (12)	7582 (6)	1812 (4)	22 (2)
C(9)	-2903 (13)	10008 (6)	2114 (4)	25 (2)
C(10)	-5520 (14)	10418 (7)	2588 (4)	27 (2)
C(11)	-7555 (15)	10885 (7)	2743 (5)	39 (3)
C(12)	4739 (15)	7096 (8)	3710 (6)	44 (3)
C(13)	-149 (13)	5019 (7)	2410 (5)	27 (2)
C(14)	656 (14)	4851 (7)	3085 (5)	29 (2)
C(15)	3338 (15)	4299 (7)	3846 (5)	36 (2)
C(16)	4190 (14)	3229 (8)	3772 (5)	36 (2)
C(17)	4981 (14)	3376 (7)	2664 (5)	32 (2)
C(18)	4121 (14)	4434 (7)	2745 (5)	31 (2)
C(19)	7652 (14)	2726 (7)	3400 (5)	33 (2)
C(20)	8481 (14)	2595 (7)	4058 (5)	32 (2)
C(21)	8767 (16)	3406 (8)	4583 (5)	39 (2)
C(22)	9755 (17)	3241 (10)	5166 (6)	54 (3)
C(23)	10388 (18)	2291 (11)	5258 (6)	59 (4)
C(24)	10121 (18)	1497 (10)	4760 (6)	54 (3)
C(25)	9200 (16)	1651 (8)	4168 (6)	42 (3)
Na(1)	-27 (5)	4278 (2)	751 (2)	32 (1)
Na(2)	584 (5)	824 (2)	799 (2)	27 (1)
O(1W)	-582 (9)	2420 (4)	342 (3)	30 (2)
O(2W)	702 (10)	5950 (5)	649 (4)	41 (2)
O(3W)	3223 (10)	3816 (5)	1156 (3)	33 (2)
O(4W)	-3536 (9)	4645 (4)	623 (3)	27 (1)
O(5W)	-2364 (9)	19 (4)	135 (3)	26 (1)
O(6W)	929 (9)	-739 (4)	1222 (3)	30 (2)
O(7W)	3859 (9)	1718 (4)	1081 (3)	29 (1)
O(8W)	-868 (11)	1918 (5)	1629 (4)	40 (2)
O(101)	-3944	9520	4308	48
C(101)	-4921	10189	4691	79
C(102)	-5079	9811	5309	79

<241>

<242>

표 5

<243>

형태 03-E.5-1의 단일 결정 특성화

<244>

온도

293(2) K

<245>

파장

1.54178 Å

<246>

결정계, 공간군

단사정계, C2/c

<247>

단위 셀 치수

a=35.594(2) Å

<248>

$\alpha=90^\circ$

<249>

b=6.2790(4) Å

<250>

$\beta=97.080(3)^\circ$

<251>

c=30.6961(19) Å

<252>

$\gamma=90^\circ$

<253>

부피

6808.1(7) Å³

<254>

Z, 밀도 이론치

8, 1.420 mg/m³

<255>

흡광 계수

1.349 mm⁻¹

<256>	F(000)	3064
<257>	결정 크기	$0.62 \times 0.02 \times 0.01$ mm
<258>	데이터 수집을 위한 θ 범위	2.50 내지 60.58°
<259>	한계 지수	$-39 \leq h \leq 37$, $-6 \leq k \leq 6$,
<260>		$-34 \leq l \leq 32$
<261>	수집된 반사/단독	16059/4932 [R(int)=0.0844]
<262>	$\theta=60.58$ 로의 완전성	96.0%
<263>	흡광 보정	SADABS
<264>	최대 및 최소 투광	1.000 및 0.796
<265>	세분 방법	F^2 에서의 폴 매트릭스 최소 자승
<266>	데이터/구속/변수	4932/0/472
<267>	F^2 에 대한 적합성 검정	0.955
<268>	최종 R 지수 [$I > 2\sigma(I)$]	R1=0.0619, wR2=0.1236
<269>	R 지수(모든 데이터)	R1=0.1245, wR2=0.1426
<270>	최대 diff. 피크 및 홀	0.299 및 $-0.245 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$
<271>	<u>표 6</u>	
<272>	형태 03-E.5-1에 대한 원자 좌표($\times 10^4$) 및 등가의 등방성 변위 변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq)는 직교 U_{ij} 텐서의 트레이스의 1/3으로 정의된다.	

	x	y	z	U(eq)
P(1)	2596(1)	6394(2)	2987(1)	40(1)
O(1)	2976(1)	7325(4)	2829(1)	44(1)
O(2)	2545(1)	7326(4)	3424(1)	49(1)
O(3)	2295(1)	6805(4)	2618(1)	49(1)
O(4)	2670(1)	3962(4)	3055(1)	49(1)
O(5)	4192(1)	1209(5)	4004(1)	54(1)
O(6)	3534(1)	5503(5)	4738(1)	65(1)
O(7)	4409(1)	5226(5)	4729(1)	61(1)
O(8)	3768(1)	-3613(6)	5844(1)	96(1)
N(1)	3483(1)	6854(5)	3404(1)	38(1)
N(2)	3986(1)	2708(6)	2844(1)	52(1)
N(3)	3667(1)	5526(6)	2482(1)	43(1)
N(4)	3842(1)	7331(7)	2362(1)	59(1)
N(5)	3364(1)	6428(7)	1848(1)	56(1)
N(6)	4143(1)	2180(6)	4952(1)	45(1)
N(7)	4070(1)	-758(6)	5621(1)	46(1)
C(1)	3483(1)	6826(6)	3842(1)	38(1)
C(2)	3703(1)	5168(7)	3281(1)	36(1)
C(3)	3787(1)	4441(8)	2880(1)	41(1)
C(4)	4121(1)	1637(7)	3212(2)	51(1)
C(5)	4061(1)	2252(7)	3627(2)	41(1)
C(6)	3847(1)	4108(7)	3670(1)	36(1)
C(7)	3705(1)	5188(7)	4030(1)	37(1)
C(8)	3262(1)	8359(7)	3107(1)	46(1)
C(9)	3383(1)	5037(8)	2172(2)	52(1)
C(10)	3645(1)	7796(8)	1981(2)	58(1)
C(11)	3740(2)	9697(9)	1724(2)	115(2)
C(12)	4433(1)	-573(7)	3969(2)	63(2)
C(13)	3761(1)	4840(7)	4507(2)	43(1)
C(14)	4140(1)	4025(8)	4732(1)	45(1)
C(15)	4480(1)	1450(7)	5226(1)	49(1)
C(16)	4374(1)	812(7)	5670(1)	49(1)
C(17)	3733(1)	-2(7)	5348(2)	59(1)
C(18)	3834(1)	626(7)	4904(2)	55(1)
C(19)	4062(2)	-2603(9)	5839(2)	53(1)
C(20)	4418(1)	-3458(7)	6084(2)	44(1)
C(21)	4741(1)	-3755(7)	5886(2)	51(1)
C(22)	5054(2)	-4692(8)	6112(2)	65(2)
C(23)	5052(2)	-5317(8)	6535(2)	76(2)
C(24)	4730(2)	-5082(8)	6736(2)	83(2)
C(25)	4410(2)	-4182(8)	6508(2)	66(2)
N(101)	2345(1)	1293(6)	3682(1)	44(1)
C(100)	2381(1)	1642(7)	4167(1)	40(1)
C(101)	2762(1)	720(7)	4368(2)	55(1)
O(101)	3063(1)	1335(6)	4132(1)	65(1)
C(102)	2353(1)	4024(7)	4246(1)	57(1)
O(102)	2678(1)	5114(5)	4152(1)	67(1)
C(103)	2058(2)	516(8)	4341(2)	73(2)
O(10A)	1756(3)	1422(14)	4227(3)	75(3)
O(10B)	2000(3)	-1430(20)	4230(4)	92(4)
O(10C)	2038(3)	504(16)	4742(4)	59(3)
O(201)	4628(2)	8300(11)	2632(2)	79(2)
C(201)	4808(10)	10130(30)	2382(19)	125(11)
C(202)	5201(10)	10250(30)	2474(18)	125(11)

<273>

<274>

표 7

<275>

형태 03-SA-2의 단일 결정 특성화

<276>

온도

293(2) K

<277>

파장

0.71073 Å

<278>

결정계, 공간군

단사정계, C2/c

<279>

단위 셀 치수

a=43.985(2) Å

<280>

$\alpha=90^\circ$

<281>

b=6.3142(3) Å

<282>

$\beta=125.742(4)^\circ$

<283>

c=30.2438(17) Å

<284>

$\gamma=90^\circ$

<285>

부피

6817.6(6) Å³

<286>

Z, 밀도 이론치

8, 1.399 mg/m³

<287>

흡광 계수

0.152 mm⁻¹

<288>	F(000)	3019
<289>	결정 크기	$0.30 \times 0.02 \times 0.01$ mm
<290>	데이터 수집을 위한 θ 범위	2.80 내지 24.94°
<291>	한계 지수	$-52 \leq h \leq 51$, $-7 \leq k \leq 7$,
<292>		$-35 \leq l \leq 35$
<293>	수집된 반사/단독	18438/5934 [R(int)=0.1655]
<294>	$\theta=24.94$ 로의 완전성	99.2%
<295>	흡광 보정	없음
<296>	세분 방법	F^2 에서의 풀 매트릭스 최소 자승
<297>	데이터/구속/변수	5934/0/472
<298>	F^2 에 대한 적합성 검정	1.006
<299>	최종 R 지수 [$I > 2\sigma(I)$]	R1=0.0718, wR2=0.1474
<300>	R 지수(모든 데이터)	R1=0.1697, wR2=0.1917
<301>	흡광 계수	0.0010(2)
<302>	최대 diff. 피크 및 홀	0.256 및 $-0.291 \text{ e.}\text{\AA}^3$
<303>	<u>표 8</u>	
<304>	형태 03-SA-2에 대한 원자 좌표($\times 10^4$) 및 등가의 등방성 변위 변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq)는 직교 U_{ij} 텐서의 트레이스의 1/3으로 정의된다.	

	x	y	z	U(eq)
P(1)	2400(1)	-1012(2)	2897(1)	45(1)
O(1)	2024(1)	-1939(5)	2360(1)	49(1)
O(2)	2448(1)	-1930(5)	3390(1)	54(1)
O(3)	2702(1)	-1428(5)	2826(1)	53(1)
O(4)	2324(1)	1394(5)	2883(1)	53(1)
O(5)	826(1)	4216(6)	2334(2)	61(1)
O(6)	1425(1)	-139(7)	3709(2)	78(1)
O(7)	567(1)	349(7)	2788(2)	80(1)
O(8)	1221(1)	8772(9)	4661(2)	108(2)
N(1)	1519(1)	-1468(6)	2434(2)	46(1)
N(2)	1038(1)	2675(7)	1370(2)	55(1)
N(3)	1357(1)	-156(7)	1330(2)	49(1)
N(4)	1192(1)	-2003(8)	1064(2)	64(1)
N(5)	1659(1)	-1090(8)	996(2)	61(1)
N(6)	842(1)	3250(7)	3322(2)	56(1)
N(7)	909(1)	6073(7)	4090(2)	55(1)
C(1)	1507(1)	-1409(8)	2876(2)	48(1)
C(2)	1306(1)	222(8)	2098(2)	45(1)
C(3)	1232(1)	939(8)	1609(2)	46(1)
C(4)	910(2)	3798(9)	1614(2)	58(1)
C(5)	956(1)	3162(8)	2084(2)	48(1)
C(6)	1160(1)	1313(8)	2339(2)	43(1)
C(7)	1286(1)	216(8)	2836(2)	45(1)
C(8)	1740(2)	-2980(8)	2365(2)	49(1)
C(9)	1633(2)	333(9)	1288(2)	54(1)
C(10)	1385(2)	-2495(10)	869(2)	64(2)
C(11)	1306(3)	-4438(12)	534(4)	113(3)
C(12)	582(2)	6006(9)	2048(2)	67(2)
C(13)	1213(2)	567(8)	3248(2)	56(2)
C(14)	843(2)	1470(9)	3088(2)	55(1)
C(15)	505(2)	4004(9)	3261(2)	58(1)
C(16)	599(2)	4552(8)	3812(2)	56(1)
C(17)	1247(2)	5284(10)	4157(2)	66(2)
C(18)	1160(2)	4730(9)	3614(3)	66(2)
C(19)	923(2)	7838(10)	4344(2)	62(2)
C(20)	575(2)	8704(9)	4248(2)	61(2)
C(21)	269(2)	9248(10)	3739(3)	69(2)
C(22)	-38(2)	10196(11)	3670(3)	89(2)
C(23)	-38(3)	10616(17)	4102(5)	138(4)
C(24)	271(4)	10150(20)	4619(4)	186(6)
C(25)	580(3)	9187(16)	4693(3)	124(3)
C(100)	2600(1)	3753(7)	4292(2)	45(1)
N(101)	2642(1)	4084(6)	3838(2)	45(1)
C(101)	2226(2)	4698(9)	4112(2)	57(2)
O(101)	1928(1)	4131(8)	3578(2)	66(1)
C(102)	2612(2)	1344(9)	4382(2)	60(2)
O(102)	2286(1)	338(6)	3960(2)	70(1)
C(103)	2924(2)	4818(10)	4795(3)	75(2)
O(103)	3003(3)	6699(15)	4729(4)	79(2)
O(1A3)	3240(4)	3680(20)	5004(5)	69(4)
O(1B3)	2913(8)	5010(40)	5195(12)	93(7)
O(1W)	0	-1790(80)	2500	151(17)
O(201)	49(9)	5520(50)	705(14)	129(10)
C(201)	-372(16)	4640(90)	-100(20)	150(20)
C(202)	-23(16)	5270(70)	270(20)	111(14)
C(203)	229(17)	5170(90)	220(30)	140(20)

<305>

<306> 본 발명은 하기의 실시예에서 추가로 설명된다. 모든 실시예는 실제의 예이다. 이러한 실시예는 첨부한 청구의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

실시예

<307> 실시예 1.1

<308> 화합물(I)의 형태 01-H2-1

<309> 25 mg의 유리 산을 1 mL의 MeOH에 용해시켰다. 3 개의 단부가 개방된 모세관을 바이알에 넣어 핵 생성 및 결정화를 모의실험하는 것을 돕는다. RT에서의 느린 증발은 정사각형과 유사한 판 및, 모세관에서 입자 크기가 훨씬 더 작은 결정질 고체를 생성하였다.

<310> 실시예 1.2

<311> 화합물(I)의 형태 02-SA-1

<312> 1. 100 mg의 화합물(I) 유리 산(0.171 mmol)을 약 0.4 mL의 1 N NaOH(0.4 mmol)와 혼합하고, 최종 pH는 6.5이었다.

<313> 2. IPA(3.5 mL)를 맑은 수용액에 약 30℃ 내지 35℃에서 첨가하고, 실온으로 약 1 시간 동안 서서히 냉각시켰다.

<314> 3. 고체를 용액으로부터 서서히 결정화시켰다.

<315> 4. 현탁액을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하고, 고체를 여과로 수집하였다.

- <316> 5. 필터 케이크를 IPS(2×2.5 ml)로 행구었다.
- <317> 6. 생성된 고체를 약 55℃에서 하우스 진공하에서 건조시켜 72 mg의 백색 고체를 얻었다.
- <318> 7. 현미경하에서, 이는 반-결정질 고체이었다.
- <319> 8. 고체를 1.5 ml의 EtOH로 약 50℃ 내지 55℃에서 용해시키고, 실온으로 약 1 시간 이내에 서서히 냉각시켰다.
- <320> 9. 맑은 용액을 실온에서 7 일 동안 정치시키고, 모발형 결정을 현미경하에서 관찰하였다.
- <321> 실시예 1.3
- <322> 화합물(I)의 형태 03-E.5-1
- <323> 50 mg의 모노-트리스 염을 0.2 ml의 물에 실온에서 용해시킨 후, 1.0 ml의 EtOH를 첨가하고, 맑은 용액을 얻었다. 2 개의 단부가 개방된 모세관을 바이알에 넣어 핵 생성 및 결정화를 모의실험하는 것을 돕고, 바이알을 AI 호일로 덮었다. 2 주후, 얇은 판 형태의 결정이 모세관에 형성되었다.
- <324> 실시예 1.4
- <325> 화합물(I)의 형태 03-SA-2
- <326> 50 mg의 모노-트리스 염을 0.2 ml의 물에 실온에서 우선 용해시킨 후, 1.0 ml의 아세톤을 첨가하였다. 추가의 0.6 ml의 아세톤을 첨가한 후, 백색 침전이 발생하였다. 맑은 용액이 얻어질 때까지 바이알을 80℃에서 가열하였다. 용액에서 열을 제거하고, 자연적으로 실온으로 냉각되도록 하였다. 길고 얇은 침상물이 2 시간 이내에 관찰되었다.
- <327> 실시예 1.5
- <328> 화합물(I)의 형태 03-DSA-2
- <329> 화합물(I)-디-트리스의 디-트리스 염의 제조
- <330> 1. 합한 화합물(I) 유리 산 0.50 g을 2 ml H₂O에서 혼합하였다. pH 1.02.
- <331> 2. 3 M의 트리스 아민 수용액을 유리 산 수용액에 첨가하여 pH를 7.32로 하였다.
- <332> 3. 미정제 심홍색 용액을 셀라이트 패드로 여과시키고, 3 ml H₂O를 사용하여 셀라이트 패드를 행구었다.
- <333> 4. 아세톤(75 ml)을 실온에서 1 시간에 걸쳐 수용액에 서서히 첨가하고, 실온에서 씨드를 형성하도록 하였다.
- <334> 5. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과로 수집하고, 150:1 아세톤-물(2×5 ml)로 행구었다.
- <335> 6. 고체를 고진공에서 3 시간 동안 하우스 진공하에서 55℃에서 24 시간 동안 질소 블리딩으로 건조시켰다.
- <336> 7. 이는 0.355 g의 생성물을 얻었다(SM을 기준으로 하여 51%, SM의 순도를 기준으로 하여 60%).
- <337> 8. HPLC에 의하면 AP>99%로 나타났으며, 모액은 5-10%의 생성물을 포함한다.
- <338> 화합물(I)-모노트리스의 제조
- <339> 9. H₂O(3 ml)중의 0.35 g의 디-트리스 염에 50 mg(1 eq)의 TFA를 첨가하여 pH가 3.3이 되었으며, 반응은 씨드를 형성하게 하고, 37℃ 까지 가열하고, 40℃로 2 시간 동안 서서히 가열하였다. 아세톤(60 ml)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온으로 약 2 시간 동안 서서히 냉각시키고, 백색 고체가 서서히 나타났다.
- <340> 10. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 백색 현탁액은 N₂하에서 여과로 수집하고, 아세톤(2×10 ml)으로 세정하였다. 고체를 진공하에서 건조시켜 0.241 g(80% 회수, 미정제 산으로부터 49%)의 생성물을 얻고, HPLC에 의하면 >99% AP로 나타났으며, NMR에 의하면 529:트리스 1:10~1.01이었다.
- <341> 실시예 2
- <342> 단일 결정 X선 측정(PXRD)
- <343> 단일 결정 X선 회절 방법을 사용하여 적어도 하기에 설명한 절차를 사용하여 실시예 1.1 내지 1.5에서 얻은 샘플의 일부를 특성화하였다. 또한, 모의실험 PXRD를 표에 도시하였다.

<344> 결과를 도 1, 4, 6, 9 및 12에 도시하였다.

<345> 표 9에는 화합물(I)의 형태 01-H2-1, 형태 02-SA-1, 형태 03-E.5-1, 형태 03-SA-2 및 형태 03-DSA-2를 설명하는 선택된 PXRD 피이크를 제시한다.

<346> 표 9

<347> 선택된 PXRD 피이크의 위치(2θ , °)

형태 01-H2-1	형태 02-SA-1	형태 03-E.5-1	형태 03-SA-2	형태 03-DSA-2
5.3	4.3	5.0	5.0	5.0
7.2	6.7	5.8	7.2	7.3
9.7	7.4	7.2	8.2	8.3
10.6	8.5	8.1	9.9	10.1
10.9	10.0	10.0	10.9	11.0
11.7	11.8	11.0	11.8	14.4
13.2	12.9	11.6	14.9	15.0
13.8	13.5	12.0	15.4	15.5
14.5	14.1	13.2	15.9	16.0
15.7	14.8	16.1	16.7	17.4
17.0	15.5	17.0	17.3	18.4
17.7	16.0	17.5	17.7	18.9
18.2	16.5	19.0	20.1	19.4
19.6	17.1	20.4	20.6	20.2
20.3	18.5	21.1	21.9	20.6

<348>

<349> 단일 결정 데이터(WFD)

<350> 그라파이트-모노크로메이트화 Cu K α 방사($\lambda=1.54056$ Å)가 장착된 Bruker SMART 2K CCD 회절계를 사용하여 실온에서 회절 데이터를 수집하였다. 전체 데이터 세트는 4.98 cm의 결정-대-검출기 거리로 2θ 범위에 걸쳐 ω 스캔 모드를 사용하여 수집하였다. 실험에 의한 흡광 보정은 회절계(Bruker AXS, 1998, SMART 및 SAINTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, 미국 위스컨신주 매디슨 소재)와 연결된 SADABS 루틴을 사용하였다. 최종 단위 셀 변수는 전체 데이터 세트를 사용하여 결정하였다.

<351> 모든 구조를 직접 방법으로 해제를 구하고, SHELXTL 소프트웨어 팩키지(Sheldrick, GM, 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, 미국 위스컨신주 매디슨 소재)를 사용하여 풀

매트릭스 최소 자승 기법에 의하여 정밀화하였다. 정밀화에서 최소화된 함수는 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 이다.

$R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ 로 정의되며, R_w 는 강도 측정치에서의 오차에 기초한 적절한 가중 함수이다. 차분 Fourier 맵은 모든 정밀화 단계에서 조사하였다. 모든 비-수소 원자는 비등방성 열적 변위 변수를 사용하여 정밀화하였다. 수소 결합과 관련된 수소 원자는 최종 차분 Fourier 맵에 위치하며, 다른 수소 원자의 위치는 표준 결합 길이 및 각도를 갖는 이상적인 기하로부터 계산한다. 이들은 정렬된 등방성 온도 인자이며, 고정된 변수를 사용한 구조 인자 계산에 포함된다.

<352> 모의실험 PXRD 패턴

<353> 모든 모의실험 PXRD 패턴은 JPOW 소프트웨어(머티어리얼 데이터 인코포레이티드, 2001, JPOWD. Powder Diffraction Simulation and Structure Display. 머티어리얼 데이터 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 리버모어 소재)를 사용하여 실온에서 결정 구조의 정밀화된 원자 좌표로부터 계산하였다.

<354> 실시예 3

<355> 시차 주사 열량(DSC)

<356> DSC는 적어도 하기에 설명한 절차를 사용하여 실시예 1.1 내지 1.5에서 얻은 샘플의 일부를 특성화시키는데 사용하였다. 모의실험 PXRD를 또한 표로 나타내었다.

<357> 결과를 도 2, 7, 10 및 13에 도시하였다.

<358> DSC(개방 팬)

<359> 시차 주사 열량(DSC) 실험은 TA Instruments™ 모델 Q1000 또는 2920로 실시하였다. 샘플(약 2 내지 6 mg)을 개방된 알루미늄 팬에서 평량하거나 또는 핀 홀을 사용하여 팬을 밀폐시키고, 1/100 밀리그램 단위로 정확하게 기록하고, DSC로 전달하였다. 기기는 50 ml/분으로 질소 기체를 사용하여 세정하였다. 데이터는 실온 내지 300℃ 사이에서 10℃/분의 가열 속도로 수집하였다. 아래로 향하는 흡열 피크를 표로 나타냈다.

<360> 실시예 4

<361> 열중량 분석(TGA)

<362> TGA는 적어도 하기에 설명한 절차를 사용하여 실시예 1.1 내지 1.5에서 얻은 샘플의 일부를 특성화시키는데 사용하였다. 모의실험 PXRD를 또한 표로 나타내었다.

<363> 결과를 도 2, 7, 10 및 13에 도시하였다.

<364> TGA(개방 팬)

<365> 열중량 분석(TGA) 실험은 TA Instruments™ 모델 Q500 또는 2950으로 실시하였다. 샘플(약 10 내지 30 mg)을 미리 무게를 측정한 백금 팬에 두었다. 샘플의 중량은 정확하게 측정하고, 기기에 의하여 수천 밀리그램으로 기록하였다. 퍼니스는 100 ml/분으로 질소 기체로 세정하였다. 데이터는 실온 내지 300℃에서 10℃/분의 가열 속도로 수집하였다.

도면의 간단한 설명

<37> 본 발명은 하기에 설명한 첨부하는 도면을 참조하여 예시한다.

<38> 도 1은 화합물(I)의 형태 01-H2-1의 실험 및 모의실험 분말 X선 회절 패턴(T=293 K에서 $\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)을 도시한다.

<39> 도 2는 화합물(I)의 형태 01-H2-1의 시차 주사 열량 패턴 및 열 중량 분석 패턴을 도시한다.

<40> 도 3은 화합물(I)의 형태 01-H2-1에서의 원자(H 원자 제외)의 표지를 도시한다.

<41> 도 4는 화합물(I)의 형태 02-SA-1의 모의실험 분말 X선 회절 패턴(T=173 K에서의 $\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)을 도시한다.

<42> 도 5는 화합물(I)의 형태 02-SA-1에서의 원자(H 원자 제외)의 표지를 도시한다.

<43> 도 6은 화합물(I)의 형태 03-E.5-1의 실험 및 모의실험 분말 X선 회절 패턴(T=293 K에서의 $\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)을 도시한다.

<44> 도 7은 화합물(I)의 형태 03-E.5-1의 시차 주사 열량 패턴 및 열 중량 분석 패턴을 도시한다.

<45> 도 8은 화합물(I)의 형태 03-E.5-1에서의 원자(H 원자 제외)의 표지를 도시한다.

<46> 도 9는 화합물(I)의 형태 03-SA-2의 실험 및 모의실험 분말 X선 회절 패턴 (T=293 K에서의 $\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)을 도시한다.

<47> 도 10은 화합물(I)의 형태 03-SA-2의 시차 주사 열량 패턴 및 열 중량 분석 패턴을 도시한다.

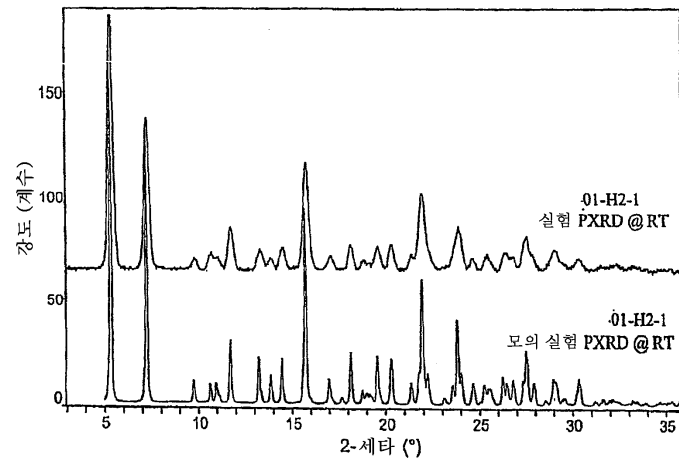
<48> 도 11은 화합물(I)의 형태 03-SA-2의 원자(H 원자 제외)의 표지를 도시한다.

<49> 도 12는 화합물(I)의 형태 03-DSA-2의 실험 및 모의실험 분말 X선 회절 패턴(T=293 K에서의 $\lambda=1.5418$ Å)을 도시한다.

<50> 도 13은 화합물(I)의 형태 03-DSA-2의 시차 주사 열량 패턴 및 열 중량 분석 패턴을 도시한다.

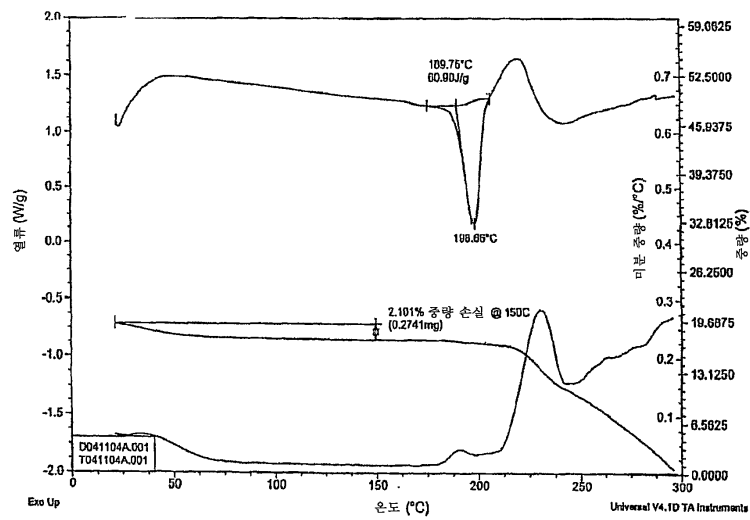
도면

도면1



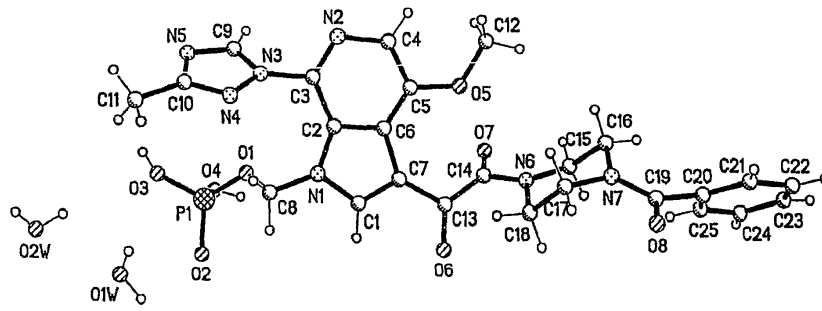
형태 01-H2-1의 PXRD (유리산의 2수화물)

도면2



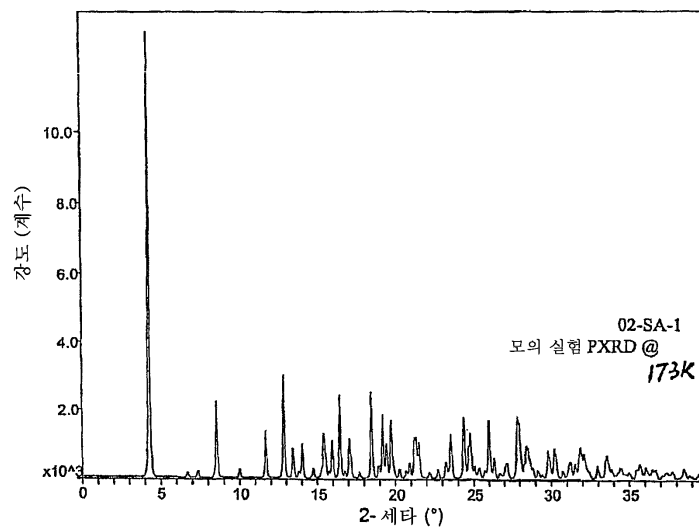
형태 01-H2-1의 DSC/TGA (유리산의 2수화물 형태)

도면3



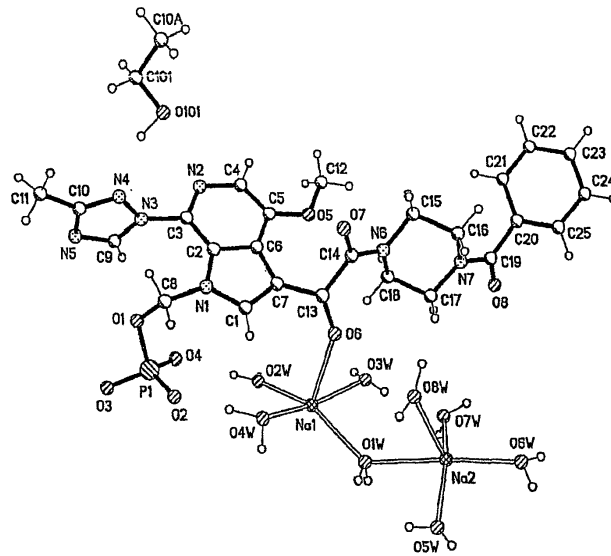
원자 표지, 형태 01-H2-1

도면4



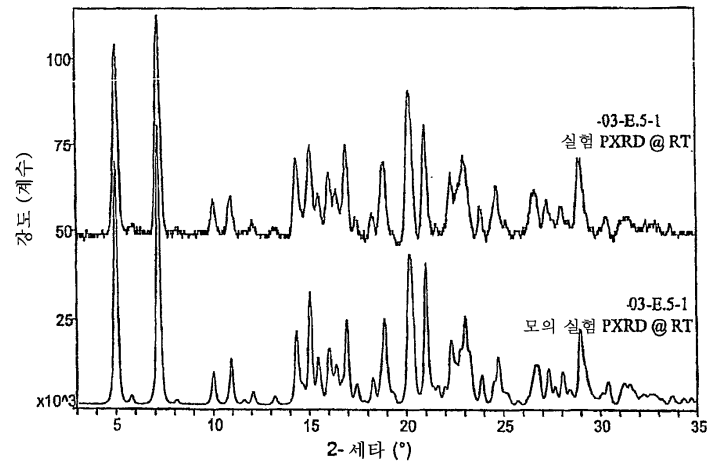
형태 02-SA-1의 PXRD(2나트륨염의 헤미에탄올레이트 8수화물)

도면5



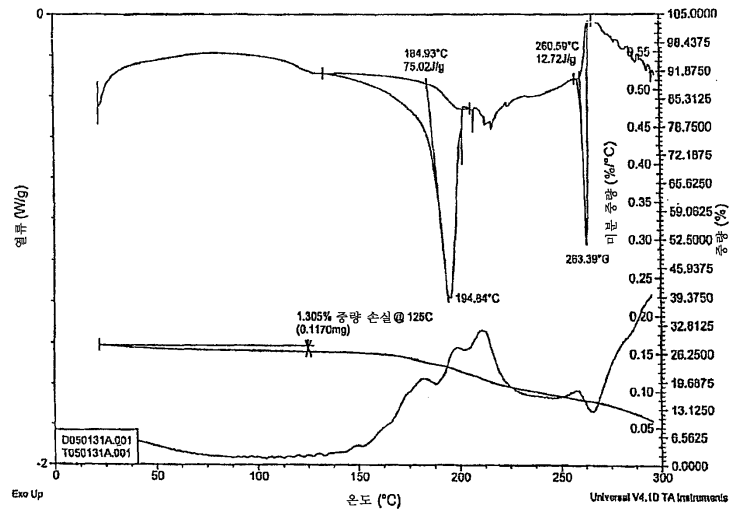
원자 표지, 형태 02-SA-1

도면6



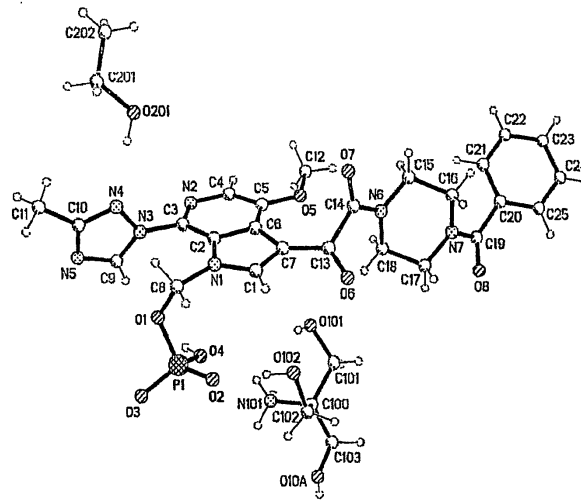
형태 03-E.5-1 PXRD (모노-트리튬의 헤미에탄올레이트)

도면7



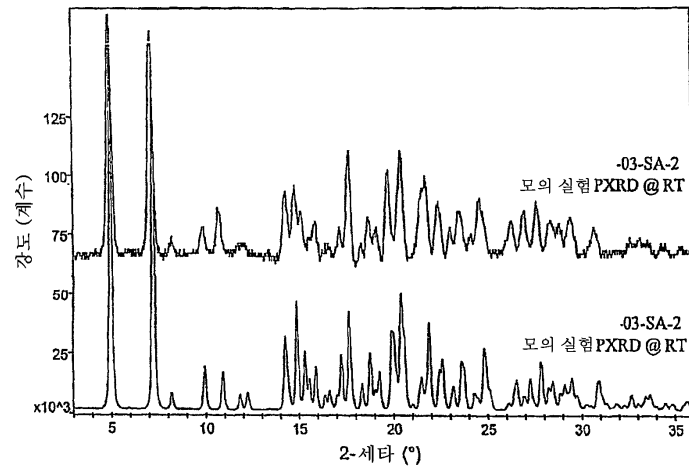
형태 03-E.5-1의 DSC/TGA (모노-트리스염의 헤미에탄올레이트)

도면8



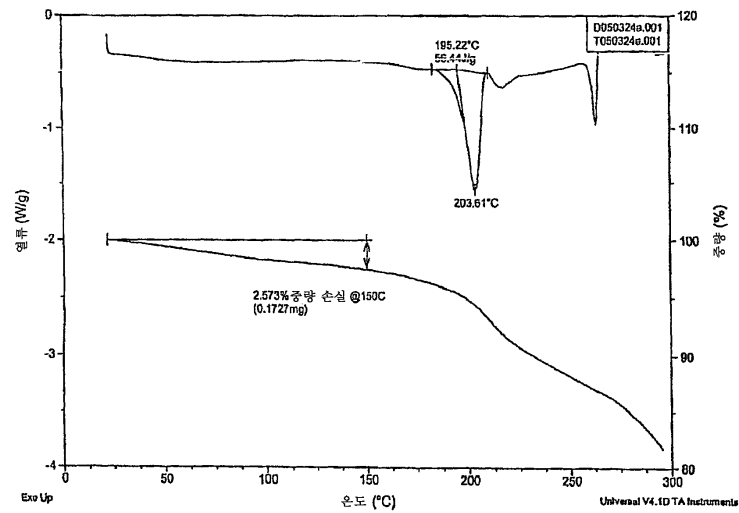
원자 표시, 형태 03-E.5-1

도면9



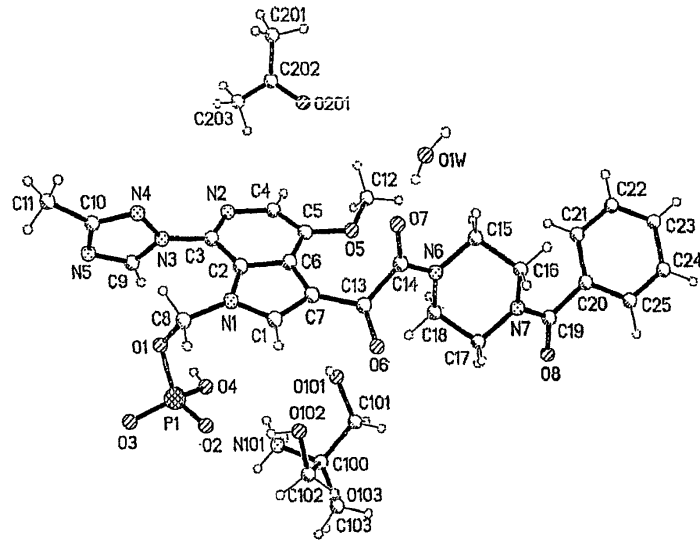
형태 03-SA-2의 PXRD (모노-트리스염의 헤미아세트네이트 헤미수화물)

도면10



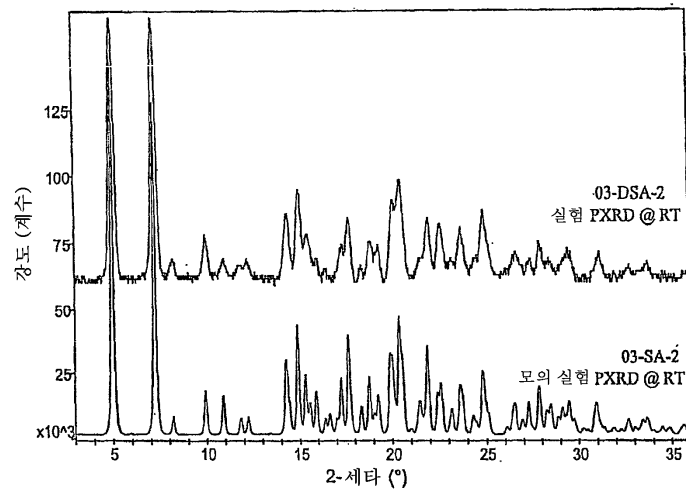
BMS-663068-03-SA-2의 DSC/TGA (모노-트리스염의 헤미아세트네이트 헤미수화물)

도면11



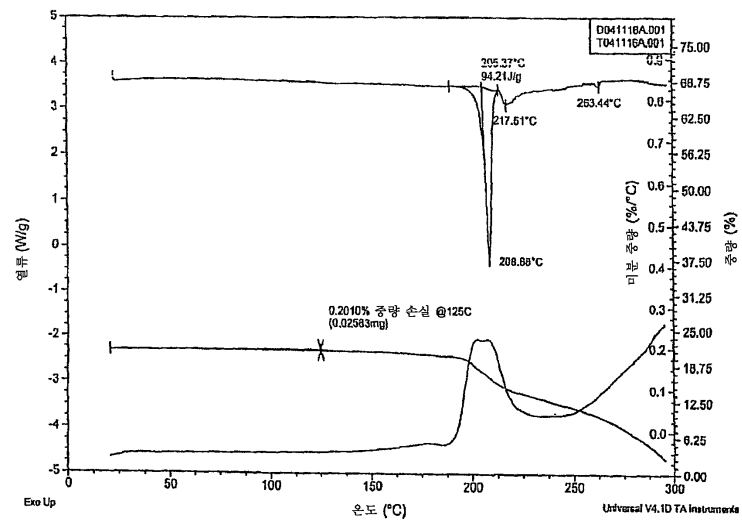
원자 표시, 형태 03-SA-2

도면12



형태 03-DSA-2의 PXRD
(형태 03-SA-2의 탈수 및 탈용매화된 형태)

도면13



형태 03-DSA-2의 DSC/TGA
(형태 03-SA-2의 탈수 및 탈용매화된 형태)