(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0113420
(43) 공개일자 2023년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 311/51 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01) *C07C 303/36* (2006.01)
C07C 303/42 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 311/51 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7025164(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년08월31일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7029185
원출원일자(국제) 2009년08월31일
심사청구일자 2022년09월21일
(85) 번역문제출일자 2023년07월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/061185
(87) 국제공개번호 WO 2010/028968
국제공개일자 2010년03월18일
(30) 우선권주장
61/095,364 2008년09월09일 미국(US)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
데비드슨 제임스 프렌티스
미국 캘리포니아주 94041 마운틴 뷰 라탐 스트리트 1662
마틴 마이클
미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 힐뷰 애비뉴 3431
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

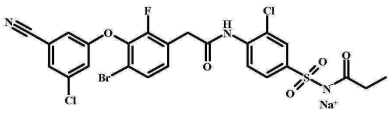
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **아실 설폰아미드의 다형체**

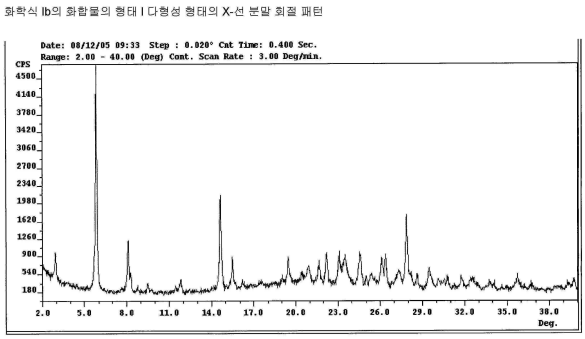
(57) 요 약

본 발명은 단독 요법 또는 병용 요법으로 HIV-매개된 질병, AIDS 또는 ARC의 치료 또는 예방을 위한 제조, 취급 및 제형화를 용이하게 하는 개선된 안정성 및 물리적 특성을 갖는 하기 화학식 Ib의 2-[4-브로모-3-(3-클로로-5-사이아노-펜옥시)-2-플루오로-페닐]-N-(2-클로로-4-프로피온일설파모일-페닐)-아세트아미드 나트륨 염의 신규한 다형성 결정질 형태에 관한 것이다:

화학식 Ib



대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 31/18 (2018.01)
C07C 303/36 (2013.01)
C07C 303/42 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
팡 페이
미국 캘리포니아주 94087 써니베일 코로나크 애비뉴 1580
웡 마가렛
미국 캘리포니아주 94061 레드우드 시티 오레곤 애비뉴 2460

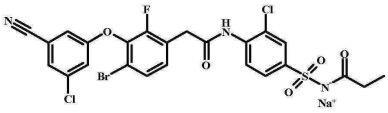
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 Ib의 화합물의 결정질 형태:

화학식 Ib



청구항 2

테트라하이드로푸란(THF), 물 및 n-부틸 아세테이트(nBuAc)로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 제 1 항에 따른 결정질 형태의 다형체의 제조 방법.

청구항 3

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 I):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
15.1	100.0	6.0	39.5
10.9	21.9	3.2	30.0

청구항 4

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 II):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.2	100.0	7.6	17.3
9.8	44.0	5.3	30.5
7.9	20.9		

청구항 5

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 III):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
6.8	100.0	3.7	36.9
4.6	44.0	3.6	42.7
4.4	31.7	3.4	32.3
4.1	31.5		

청구항 6

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 IV):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
12.9	43.0	4.6	25.6
11.3	100.0	4.0	23.7

청구항 7

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 V):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.9	56.2	5.5	45.4
10.8	58.2	3.4	54.9
10.1	100	3.2	27.5
5.7	87.7		

청구항 8

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 VI):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.4	100.0	5.4	37.6
10.9	38.4	3.6	41.8
9.8	48.4	3.4	38.8
5.7	40.1	3.2	35.4

청구항 9

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 VII):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.9	100.0	3.7	26.2
10.2	33.4	3.4	36.7
5.6	33.0	3.3	27.9

청구항 10

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 VIII):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
7.2	65.6	4.1	45.2
6.7	34.3	3.9	100.0
6.1	45.3	3.4	43.4
4.7	53.9		

청구항 11

본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 제 1 항에 따른 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 IX):

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
12.6	39.1	4.0	57.7
6.6	58.9	3.9	35.4
6.0	68.9	3.3	32.4
4.6	100.0		

청구항 12

THF/물/n-부탄올/n-부틸 아세테이트, THF/nBuAc, 부탄온 또는 메틸 이소부틸 케톤으로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 제 5 항에 따른 다형성 결정질 형태(형태 III)의 제조 방법.

청구항 13

THF/물/부틸 아세테이트, 아세토나이트릴, 아세토나이트릴/물 또는 이소프로판올/물로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 제 10 항에 따른 다형성 결정질 형태(형태 VIII)의 제조 방법.

청구항 14

아세토나이트릴로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 제 11 항에 따른 다형성 결정질 형태(형태 IX)의 제조 방법.

청구항 15

제 2 항에 따른 제조 방법에 의해 제조된 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태.

청구항 16

인간 면역결핍 바이러스(HIV)와 관련된 질병의 치료적 및/또는 예방적 처치용 약제의 제조를 위한, 제 3 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 따른 다형성 결정질 형태 또는 화학식 Ib의 화합물의 비결정질 상태의 용도.

청구항 17

제 3 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 따른 다형성 결정질 형태를 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

화학식 Ib의 화합물의 비결정질 상태를 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 단독 요법 또는 병용 요법으로 HIV-매개된 질병, AIDS 또는 ARC의 치료 또는 예방을 위한 제조, 취급 및 제형화를 용이하게 하는 개선된 안정성 및 물리적 특성을 갖는 2-[4-브로모-3-(3-클로로-5-사이아노-펜옥시)-2-플루오로-페닐]-N-(2-클로로-4-프로피온일설파모일-페닐)-아세트아미드 나트륨 염의 신규한 다형성 결정질 형태에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인간 면역결핍 바이러스 HIV는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS), 즉 기회 감염증에 대한 감수성이 수반되는 면역 시스템의 파괴, 특히 $CD4^+$ T-세포의 파괴를 특징으로 하는 질병의 병원체이다. HIV 감염증은 또한 전구체 AIDS-관련 합병증(ARC), 즉 지속적인 전신 림프절병증, 열 및 체중 감소와 같은 증상을 특징으로 하는 증후군과 관련된다.

[0003] 다른 레트로바이러스와 공통적으로, HIV 게놈은 바이러스 단백질 분해 효소, 역전사 효소(RT), 핵속 핵산 분해 효소/인테그라제(integrase) 및 바이러스 핵의 성숙 구조 단백질을 제공하는 gag 및 gag-pol로 알려진 단백질

전구체를 코딩한다. 이 과정을 차단하면, 통상 감염성 바이러스의 생성이 방지된다. 바이러스에 의해 코딩되는 효소를 억제함으로써 HIV를 제어하는데 상당한 노력이 집중되었다.

[0004] 현재 이용가능한 화학요법은 2개의 결정적인 바이러스 효소, 즉 HIV 단백질 분해 효소 및 HIV 역전사 효소를 표적으로 한다(문헌[J. S. G. Montaner et al. Antiretroviral therapy: "the state of the art", Biomed & Pharmacother. 1999 53:63- 72]; 문헌[R. W. Shafer and D. A. Vuitton, Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type, Biomed. & Pharmacother.1999 53 :73-86]; 문헌[E. De Clercq, New Developments in Anti-HIV Chemotherap. Curr. Med. Chem. 2001 8:1543-1572]). RTI 억제제의 일반적인 2개의 부류가 동정되었다: 뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제(NRTI) 및 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제.

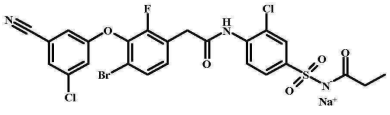
[0005] NRTI는 전형적으로 바이러스 RT와 상호작용하기 전에 인산화되어야 하는 2',3'-다이데옥시뉴클레오사이드(ddN) 유사체이다. 상응하는 트라이포스페이트는 바이러스 RT에 대한 경쟁적인 억제제 또는 바이러스 RT에 대한 선택적인 기질로서 작용한다. 핵산내로 혼입된 후, 뉴클레오사이드 유사체는 쇄 연장 과정을 종결시킨다. HIV 역전사 효소는 내성 균주가 뉴클레오사이드 유사체를 절단하고 계속 연장시킴으로써 방해를 극복하는 DNA 편집능을 가진다. 현재 임상적으로 사용되는 NRTI는 지도부딘(AZT), 디다노신(ddI), 잘시타빈(ddC), 스타부딘(d4T), 라미부딘(3TC) 및 테노포비르(PMPA)를 포함한다.

[0006] NNRTI는 1989년에 최초로 발견되었다. NNRTI는 HIV 역전사 효소상의 비-기질-결합 부위에 가역적으로 결합함으로써 활성 부위의 형상을 변화시키거나 중합 효소 활성을 차단하는 알로스테릭(allosteric)한 억제제이다(문헌[R. W. Buckheit, Jr., Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection, Expert Opin. Investig. Drugs 200110(8)1423-1442]; 문헌[E. De Clercq, The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection, Antiviral Res. 1998 38:153-179]; 문헌[E. De Clercq, New Developments in Anti-HIV Chemotherapy, Current medicinal Chem. 2001 8(13):1543-1572]; 문헌[G. Moyle, The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy, Drugs 2001 61 (1):19-26]). 30종이 넘는 NNRTI의 구조적 부류가 실험실에서 동정되었지만, 하기 3가지 화합물만이 HIV 요법에서 승인되었다: 에파비렌즈, 네비라핀 및 델라비르딘.

[0007] 처음에는 전도 유망한 화합물 부류로 보여졌으나, 시험관내 연구 및 생체내 연구에 의해 NNRTI가 내약성 HIV 균주 및 부류-특이적 독성의 발생에 대한 차단력이 낮음이 금방 드러났다. 내약성은 RT에서의 단일 점 돌연변이만으로도 흔히 발생된다. NRTI, PI 및 NNRTI를 사용하는 병용 요법에 의해, 많은 경우에 바이러스 로드(viral load)가 현격하게 저하되고, 질병 진행이 느려지기는 하지만, 중요한 치료상의 문제점이 남아 있다(문헌[R. M. Gulick, Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis. 2003 9(3):186-193]). 칵테일이 모든 환자에게 효과적이지는 않고, 잠재적으로 심각한 부작용이 종종 발생하고, HIV 바이러스의 신속한 재생산이 야생형 단백질 분해 효소 및 역전사 효소의 돌연변이 내약성 변이체를 생성시키는데 유효한 것으로 입증되었다. HIV의 야생형 및 통상적으로 발생되는 내성 균주에 대해 활성을 갖는 보다 안전한 약물이 여전히 요구되고 있다.

[0008] 하기 화학식 Ib의 2-[4-브로모-3-(3-클로로-5-사이아노-펜옥시)-2-플루오로-페닐]-N-(2-클로로-4-프로피온일설파모일-페닐)-아세트아미드 나트륨 염, 및 이의 제조 방법 및 HIV 역전사 효소의 억제제로서 이의 활성이 본원에 이의 전체 내용이 참고로서 혼입되는 미국특허 제7,166,738호에 개시되어 있다:

[0009] [화학식 Ib]

[0010] 

[0011] 산성 및 염기성 화합물의 염은 모 화합물의 물리적 특성을 변경시키거나 개선시킬 수 있다. 그러나, 투여 형태의 모 화합물의 거동에 대한 염의 영향을 예측하는 믿을 수 있는 방법이 존재하지 않으므로, 이러한 염을 형성하는 약품은 약사에 의해 동정되어야 한다.

[0012] 다형성(polymorphism)은 하나 초과의 개별적인 결정질 종으로서 결정화시키는 임의의 성분 또는 화합물의 능력이다. 염의 상이한 다형성 형태는 약학적으로 유용한 화합물에서 종종 만난다. 용해도, 융점, 밀도, 경도, 결정질 형상 및 안정성을 비롯한 물리적 특성이 동일한 화학적 화합물의 상이한 다형성 형태의 경우에 매우 상이

할 수 있다.

[0013] 다형성 형태를 산란 기술, 예를 들어 X-선 회절 분말 패턴에 의해, 분광학적 방법, 예를 들어 인파-레드(infa-red), 13C 핵 자기 공명 분광법에 의해, 열적 기술, 예를 들어 시차 주사 열량법 또는 시차 열 분석에 의해 특징지어 진다. 다형체는 당해 분야에 공지된 과정에 따라 측정된 X-선 분말 회절 패턴에 의해 가장 잘 특징지어 진다. 이러한 기술에 대한 논의는 문헌[J. Haleblian, J. Pharm. Sci. 1975 64:1269-1288] 및 문헌[J. Haleblain and W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58:911-929]을 참고한다. 상이한 회분의 다형체의 X-선 분말 회절 패턴에서 피크의 강도가 약간 변할 수 있지만, 피크 및 이의 상대적인 피크 위치는 특정 다형성 형태에 대해 특이적이다.

발명의 내용

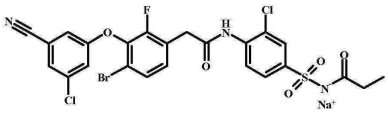
해결하려는 과제

[0014] 해결해야 될 문제는 (i) 제조 과정 동안 적절한 물리적 및 화학적 안정성을 갖고, (ii) 효율적으로 제조되고, 정제되고, 회수되고, (iii) 약학적으로 허용되는 용매중에서 허용가능한 용해도를 제공하고, (iv) 화합물의 무시가능한 분해 또는 물리적 및 화학적 특징의 변화를 가지면서 조작(예를 들어, 유동성 및 입자 크기)되고 제형화될 수 있고, (v) 제형내에서 허용가능한 물리적 및 화학적 안정성을 나타내는 적합한 염 및/또는 다형체를 동정하는 것이다. 또한, 치료적으로 효과적인 투여량을 제공하도록 제형화되고 투여되어야 하는 물질의 양을 최소화시키므로, 생성된 물질이 활성 성분의 높은 몰%를 포함하도록 몰 중량에 최소한으로 공헌하는 염이 매우 바람직하다. 이러한 종종 상반되는 조건에 의해, 적합한 염의 동정은 약물 개발을 진행할 수 있도록 사전에 숙련된 약학 과학자가 진지하게 해결하여야 할 도전적이고 중요한 문제이다.

과제의 해결 수단

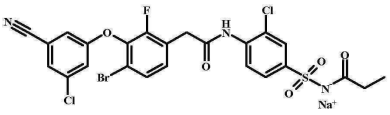
[0015] 본 발명은 하기 화학식 Ib의 2-[4-브로모-3-(3-클로로-5-사이아노-펜옥시)-2-플루오로-페닐]-N-(2-클로로-4-프로피온일설파모일-페닐)-아세트아미드 나트륨 염의 9개의 다형성 결정질 형태 I 내지 IX, 다형성 결정질 형태 I 내지 IX의 제조 방법, 다형성 형태 I 내지 IX를 함유하는 약학 조성물, 다형성 형태 I 내지 IX를 사용하여 HIV와 관련된 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0016] 화학식 Ib

[0017] 

[0018] 본원은 하기 화학식 Ib의 화합물의 결정질 형태를 제공한다:

[0019] 화학식 Ib

[0020] 

[0021] 본원은 또한 테트라하이드로푸란(THF), 물 및 n-부틸 아세테이트(nBuAc)로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 상기 화학식 Ib의 화합물의 결정질 형태의 다형체의 제조 방법을 제공한다.

[0022] 본원은 또한 상기 방법에 따라 제조된 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태를 제공한다.

[0023] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 I)를 제공한다:

[0024]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
15.1	100.0	6.0	39.5
10.9	21.9	3.2	30.0

[0025] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화

합물의 다형성 결정질 형태(형태 II)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.2	100.0	7.6	17.3
9.8	44.0	5.3	30.5
7.9	20.9		

[0026]

[0027] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 III)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
6.8	100.0	3.7	36.9
4.6	44.0	3.6	42.7
4.4	31.7	3.4	32.3
4.1	31.5		

[0028]

[0029] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 IV)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
12.9	43.0	4.6	25.6
11.3	100.0	4.0	23.7

[0030]

[0031] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 V)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.9	56.2	5.5	45.4
10.8	58.2	3.4	54.9

[0032]

10.1	100.0	3.2	27.5
5.7	87.7		

[0033]

[0034] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 VI)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.4	100.0	5.4	37.6
10.9	38.4	3.6	41.8
9.8	48.4	3.4	38.8
5.7	40.1	3.2	35.4

[0035]

[0036] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 VII)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.9	100.0	3.7	26.2
10.2	33.4	3.4	36.7
5.6	33.0	3.3	27.9

[0037]

[0038] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 VIII)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
7.2	65.6	4.1	45.2
6.7	34.3	3.9	100.0
6.1	45.3	3.4	43.4
4.7	53.9		

[0039]

[0040] 본원은 또한 본질적으로 하기 제시된 바와 같은 D-이격을 갖는 X-선 분말 회절 트레이스를 갖는 화학식 Ib의 화합물의 다형성 결정질 형태(형태 IX)를 제공한다:

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
12.6	39.1	4.0	57.7
6.6	58.9	3.9	35.4
6.0	68.9	3.3	32.4
4.6	100.0		

[0041]

[0042] 본원은 또한 THF/물/n-부탄올/n-부틸 아세테이트, THF/nBuAc, 부탄온 또는 메틸 이소부틸 케톤으로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 다형성 결정질 형태(형태 III)의 제조 방법을 제공한다.

[0043] 본원은 또한 THF/물/부틸 아세테이트, 아세토나이트릴, 아세토나이트릴/물 또는 이소프로판올/물로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 다형성 결정질 형태(형태 VIII)의 제조 방법을 제공한다.

[0044] 본원은 또한 아세토나이트릴로부터 화학식 Ib의 화합물을 결정화시키는 단계를 포함하는, 다형성 결정질 형태(형태 IX)의 제조 방법을 제공한다.

[0045] 본원은 또한 화학식 Ib의 다형성 형태 I 내지 IX중 어느 하나의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, HIV와 관련된 질병의 치료 방법을 제공한다.

[0046] 본원은 또한 면역 시스템 조절제 또는 항바이러스 화합물을 투여함을 추가로 포함하는, 상기 방법을 제공한다.

[0047] 본원은 또한 화학식 Ib의 다형성 형태 I 내지 IX중 어느 하나를 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0048] 본원은 또한 화학식 Ib의 비결정질 상태의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, HIV와 관련된 질병의 치료 방법을 제공한다.

[0049] 본원은 또한 면역 시스템 조절제 또는 항바이러스 화합물을 투여함을 추가로 포함하는, 상기 방법을 제공한다.

[0050] 본원은 또한 화학식 Ib의 화합물의 비결정질 상태를 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0051] 본 발명의 많은 목적 및 이점은 하기 도면을 참고하여 당업자에게 직접적으로 이해될 수 있다.

발명의 효과

[0052] 본 발명은 (i) 제조 과정 동안 적절한 물리적 및 화학적 안정성을 갖고, (ii) 효율적으로 제조되고, 정제되고, 회수되고, (iii) 약학적으로 허용되는 용매중에서 허용가능한 용해도를 제공하고, (iv) 화합물의 무시가능한 분해 또는 물리적 및 화학적 특징의 변화를 가지면서 조작(예를 들어, 유동성 및 입자 크기)되고 제형화될 수 있고, (v) 제형내에서 허용가능한 물리적 및 화학적 안정성을 나타내는 적합한 염 및/또는 다형체를 동정하는 것이다. 또한, 치료적으로 효과적인 투여량을 제공하도록 제형화되고 투여되어야 하는 물질의 양을 최소화시키므로, 생성된 물질이 활성 성분의 높은 몰%를 포함하도록 몰 중량에 최소한으로 공헌한다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 화학식 Ib의 화합물의 형태 I 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 2a는 화학식 Ib의 화합물의 형태 II 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 2b는 화학식 Ib의 화합물의 형태 II 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA)

트레이스를 나타낸다.

도 3a는 화학식 Ib의 화합물의 형태 III 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 3b는 화학식 Ib의 화합물의 형태 III 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스를 나타낸다.

도 4는 화학식 Ib의 화합물의 형태 IV 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 5는 화학식 Ib의 화합물의 형태 V 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 6은 화학식 Ib의 화합물의 형태 VI 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 7은 화학식 Ib의 화합물의 형태 VII 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 8a는 화학식 Ib의 화합물의 형태 VIII 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 형태 VIII에 대한 회절 데이터는 본원의 표 VIII에 제공된다.

도 8b는 화학식 Ib의 화합물의 형태 VIII 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스를 나타낸다.

도 9a는 화학식 Ib의 화합물의 형태 IX 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 9b는 화학식 Ib의 화합물의 형태 IX 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스를 나타낸다.

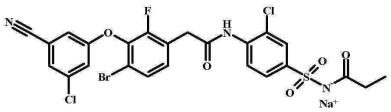
도 10은 화학식 Ib의 화합물의 비결정질 상태의 X-선 분말 회절을 나타낸다.

도 11은 화학식 Ib의 화합물의 결정질 다형체 형태 I 내지 IX 및 비결정질 상태의 상호전환 반응식을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 하기 화학식 Ib의 2-[4-브로모-3-(3-클로로-5-사이아노-펜옥시)-2-플루오로-페닐]-N-(2-클로로-4-프로피온일설파모일-페닐)-아세트아미드 나트륨 염의 신규한 결정질 형태가 화합물의 제조 및 제형화를 용이하게 하는 우수한 화학적 및 물리적 특성을 갖는 것으로 확인되었다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 결정질 형태가 제공된다:

[0055] 화학식 Ib

[0056] 

[0057] 본 발명의 다른 양태가 또한 제공된다.

[0058] 형태 I의 분말 X-선 회절 패턴은 도 1에 도시되고, 값은 하기 표 I에 제공된다:

[0059] [표 I]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
15.1	100.0	3.6	13.0
10.9	21.9	3.4	10.3
7.5	5.3	3.4	12.1
6.0	39.5	3.3	5.5
5.7	11.9	3.2	30.0
4.6	10.6	3.2	4.8
4.2	6.5	3.1	5.2
4.1	9.6	3.0	6.9
4.0	13.4	2.9	4.8
3.8	12.7	2.8	5.0
3.8	10.6	2.5	6.3

[0060]

[0061] 형태 II의 분말 X-선 회절 패턴은 도 2a에 도시되고, 값은 하기 표 II에 제공된다:

[0062] [표 II]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.7	27.4	4.0	3.8

[0063]

13.2	100.0	3.8	18.2
11.0	18.1	3.8	6.7
9.8	44.0	3.7	15.4
9.4	5.3	3.6	13.5
8.8	14.1	3.5	8.1
7.9	20.9	3.5	8.8
7.6	17.3	3.4	13.4
6.6	11.9	3.3	6.8
6.5	5.1	3.2	7.4
6.2	5.1	3.2	4.0
5.7	17.9	3.1	6.1
5.6	9.5	3.1	7.2
5.5	11.8	3.0	4.2
5.3	30.5	3.0	6.3
4.4	4.8	2.7	4.3
4.4	5.2	2.7	3.7

[0064]

[0065] 형태 III의 분말 X-선 회절 패턴은 도 3a에 도시되고, 값은 하기 표 III에 제공된다:

[0066] [표 III]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
14.7	8.8	3.8	11.1
6.8	100.0	3.8	25.0
6.6	7.6	3.8	13.6
6.3	21.2	3.7	36.9
6.1	16.5	3.6	42.7
4.9	21.7	3.6	7.6
4.6	44.0	3.4	32.3
4.6	6.9	3.2	14.8
4.5	11.6	3.2	7.7
4.5	13.4	3.1	8.2

[0067]

4.4	31.7	2.9	9.1
4.3	7.5	2.8	11.4
4.1	31.5	2.8	9.6
4.0	5.7	2.7	9.3
3.9	16.6	2.5	5.8

[0068]

[0069] 형태 IV의 분말 X-선 회절 패턴은 도 4에 도시되고, 값은 하기 표 IV에 제공된다:

[0070] [표 IV]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
12.9	43.0	3.7	14.8
11.3	100.0	3.7	15.4
10.5	10.3	3.6	7.9
9.6	6.8	3.6	11.5
5.5	10.6	3.5	6.5
5.1	13.7	3.4	15.9
4.8	4.3	3.4	6.5
4.8	10.2	3.4	10.1
4.6	25.6	3.3	8.0
4.4	5.9	3.3	4.6
4.3	4.5	3.1	4.1
4.2	6.6	2.9	5.0
4.0	23.7	2.9	9.4

[0071]

[0072] 형태 V의 분말 X-선 회절 패턴은 도 5에 도시되고, 값은 하기 표 V에 제공된다:

[0073] [표 V]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
15.0	16.3	3.8	24.7
13.9	56.2	3.7	17.2

[0074]

10.8	58.2	3.6	19.0
10.1	100.0	3.6	25.5
7.6	23.1	3.6	22.6
6.9	13.9	3.5	27.8
5.7	87.7	3.4	54.9
5.5	45.4	3.2	27.5
4.6	17.2	3.2	24.6
4.5	23.4	3.1	15.3
4.3	28.5	3.1	16.3
3.9	29.5		

[0075]

[0076] 형태 VI의 분말 X-선 회절 패턴은 도 6에 도시되고, 값은 하기 표 VI에 제공된다:

[0077] [표 VI]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.4	100.0	3.9	23.1
10.9	38.4	3.8	20.3
10.0	23.2	3.7	17.8
9.8	48.4	3.7	58.6
9.0	13.9	3.6	41.8
8.1	14.9	3.5	16.5
7.6	23.0	3.5	14.9
6.7	20.3	3.4	16.2
6.2	12.6	3.4	19.6
5.7	40.1	3.4	38.8
5.5	25.2	3.2	35.4
5.4	33.1	3.1	15.7
5.4	37.6	3.1	11.6
4.3	14.7	3.0	14.4
4.2	10.0	3.0	16.2

[0078]

4.0	11.1	3.0	13.6

[0079]

[0080] 형태 VII의 분말 X-선 회절 패턴은 도 7에 도시되고, 값은 하기 표 VII에 제공된다:

[0081] [표 VII]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.9	100.0	3.8	14.4
10.9	15.5	3.7	14.5
10.2	33.4	3.7	26.2
9.3	9.4	3.5	20.8
7.6	11.9	3.5	9.5
6.9	10.4	3.5	11.8
5.7	23.8	3.4	36.7
5.6	33.0	3.3	27.9
5.5	21.5	3.1	14.4
4.4	8.9	3.1	13.2
4.1	8.2	2.7	10.0
3.9	16.4		

[0082]

[0083] 형태 VIII의 분말 X-선 회절 패턴은 도 8a에 도시되고, 값은 하기 표 VIII에 제공된다:

[0084] [표 VIII]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
13.0	6.6	3.6	29.4
12.7	8.5	3.5	11.8
7.5	17.6	3.4	43.4
7.2	65.6	3.3	8.3
6.7	34.3	3.3	25.2
6.5	21.0	3.2	15.2
6.1	45.3	3.2	14.0

[0085]

4.8	6.1	3.2	14.6
4.7	53.9	3.1	12.6
4.4	22.1	3.1	8.3
4.2	14.8	3.0	14.1
4.1	45.2	3.0	7.4
3.9	100.0	2.8	9.4
3.9	19.2	2.7	6.1
3.7	21.0	2.5	8.8

[0086]

[0087] 형태 IX의 분말 X-선 회절 패턴은 도 9에 도시되고, 값은 하기 표 IX에 제공된다:

[0088] [표 IX]

D-이격	I/I_o x 100	D-이격	I/I_o x 100
7.0	39.1	27.9	12.9
12.3	7.0	28.3	21.1
13.3	58.9	28.5	16.4
14.7	68.9	28.7	11.0
15.2	2.6	28.9	10.0
16.6	3.6	29.2	6.6
18.5	8.4	29.6	3.3
19.1	100.0	30.2	5.9
20.1	23.7	31.2	7.9
21.1	24.3	31.8	10.9
21.9	57.7	32.1	3.5
22.6	35.4	32.5	6.3
24.2	4.2	33.5	3.5
24.8	15.1	34.1	5.5
25.4	19.2	35.1	2.6
25.9	27.8	35.6	5.4
26.7	8.7	36.1	8.1

[0089]

26.9	32.4	36.5	4.9
27.6	5.9	38.0	6.2

[0090]

[0091] 열 중량 분석(TGA)을 각각 도 2b, 3b, 8b 및 9b에 도시된 바와 같이 형태 II, III, VIII 및 IX에 대해 수행하고, 온도가 변함에 따른 샘플의 질량의 변화를 기록하였다. 물리적 및 화학적 안정성은 각각 도 2b, 3b, 8b 및 9b에서 DSC 온도 기록에 의해 측정된 바와 같이 도시된다.

[0092] 정의

[0093] 본원에 사용된 단수 형태는 하나 이상의 의미를 지칭하는 것으로 사용된다. 예를 들어, 하나의 화합물은 하나 이상 또는 적어도 하나의 화합물을 지칭한다. 또한, 용어 "하나", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0094] 어구 "상기 정의된 바와 같은"은 본원에서 처음 제공된 정의를 지칭한다.

[0095] 용어 "비결정질 상태" 및 "비결정질 물질"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 비결정질 상태인 화학식 Ib의 화합물을 지칭한다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속 기술되는 사건 또는 상황이 필수적이지는 않지만 일어날 수 있고, 이러한 기술은 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된"은 잔기가 수소 또는 치환기일 수 있음을 의미한다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간의 힘에 의해 결합된, 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비-독성이고/이거나 미량으로 인간에게 투여되는 경우에 허용된다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "수화물"은 비-공유 분자간의 힘에 의해 결합된, 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "감소된 감수성"은 동일한 실험 시스템에서 야생형 바이러스에 의해 나타나는 반응성과 비교하여 10배 이상의 특정 바이러스 단리물의 반응성의 변화를 지칭한다.

[0100] 본원에 사용된 용어 "뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 역전사 효소 억제제"("NRTI")는 프로바이러스 HIV-1 DNA로의 바이러스 게놈 HIV-1 RNA의 전환을 촉매화하는 효소인 HIV-1 역전사 효소를 억제하는 뉴클레오사이드

및 뉴클레오타이드 및 이들의 유사체를 의미한다.

[0101] 전형적인 적합한 NRTI는 레트로비르(RETROVIR, 상표)로 시판중인 지도부딘(AZT); 비덱스(VIDEX, 상표)로 시판중인 디다노신(ddI); 히비드(HIVID, 상표)로 시판중인 잘시타빈(ddC); 제리트(ZERIT, 상표)로 시판중인 스타부딘(d4T); 에피비르(EPIVIR, 상표)로 시판중인 라미부딘(3TC); 국제특허공개 제WO 96/30025호에 개시되고 지아젠(ZIAGEN, 상표)으로 시판중인 아바카비르(1592U89); 프레본(PREVON, 상표)으로 시판중인 아데포비르 디피복실[비스(POM)-PMEA]; 유럽특허 제EP-0358154호 및 제EP-0736533호에 개시되고 브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)에 의해 개발중인 뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제인 로부카비르(BMS-180194); 바이오켐 파마(Biochem Pharma)에 의해 개발중인 역전사 효소 억제제(BCH-10618 및 BCH-10619의 라세미체 혼합물의 형태임)인 BCH-10652; 미국특허 제5,814,639호로 에모리 유니버시티(Emory University)로부터 라이센싱되고 트라이앵글 파마슈티컬스(Triangle Pharmaceuticals)에 의해 개발중인 에미트라이시타빈[(-)-FTC]; 예일 유니버시티(Yale University)에 의해 바이온 파마슈티컬스(Vion Pharmaceuticals)에 라이센싱된 베타-L-FD4(베타-L-D4C로 지칭되고, 베타-L-2', 3'-다이클레옥시-5-플루오로-사이티덴으로 명명됨); 유럽특허 제EP-0656778호에 개시되고 트라이앵글 파마슈티컬스에 라이센싱된 푸린 뉴클레오사이드, (-)-베타-D-2,6-다이아미노-푸린 다이옥솔란인 DAPD; 및 NIH에 의해 발견되고 유에스 바이오사이언스 인코포레이티드(U.S. Bioscience Inc.)에 의해 개발중인 산 안정성 푸린계 역전사 효소 억제제인 로데노신(FddA), 9-(2,3-다이데옥시-2-플루오로-b-D-트레오-펜토푸라노실)아데닌을 포함한다.

[0102] 본원에 사용된 어구 "면역 시스템 조절제 또는 항바이러스 화합물"은 HIV-1 감염의 치료에 유용한 임의의 화합물 또는 약물을 지칭한다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제"("NNRTI")는 HIV-1 역전사 효소의 활성을 억제하는 비-뉴클레오사이드를 의미한다.

[0104] 전형적인 적합한 NNRTI는 비라문(VIRAMUNE, 상표)으로 시판중인 네비라핀 (BI-RG-587); 레스크립터(RESCRIPTOR, 상표)로 시판중인 델라비라딘(BHAP, U-90152); 국제특허공개 제WO 94/03440호에 개시되고 서스티바(SUSTIVA, 상표)로 시판중인 벤족사진-2-온인 에파비렌즈(DMP-266); PNU-142721, 푸로피리딘-티오-피리마이드; AG-1549(종전 쉬오노기(Shionogi) S-1153); 국제특허공개 제WO 96/10019호에 개시된 5-(3,5-다이클로로페닐)-티오-4-이소프로필-1-(4-피리딜)메틸-1H-이미다졸-2-일메틸 카본에이트; MKC-442(1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘다이온); 및 미국특허 제5,489,697호에 개시된 쿠마린 유도체인 (+)-칼라놀라이드 A(NSC-675451) 및 B를 포함한다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "단백질 분해 효소 억제제"("PI")는 전염성 HIV-1에서 발견되는 개별적인 작용성 단백질로의 바이러스 폴리단백질 전구체(예컨대, 바이러스 GAG 및 GAG Pol 폴리단백질)의 단백질 분해성 분열에 필요한 효소인 HIV-1 단백질 분해 효소의 억제제를 의미한다. HIV 단백질 분해 효소 억제제는 펩티드-유사 구조, 고분자량(7,600달톤) 및 실질적인 펩티드 특성을 갖는 화합물, 예를 들어 크릭시반(CRIXIVAN) 및 비-펩티드 단백질 분해 효소 억제제, 예를 들어 비라셉트(VIRACEPT)를 포함한다.

[0106] 전형적인 적합한 PI는 인비라세(INVIRASE, 상표)로 경질 겔 캡슐에 이용되고 포르토바세(FORTOVASE, 상표)로 연질 겔 캡슐에 이용되는 사퀴나비르; 노르비르(NORVIR, 상표)로 이용되는 리토나비르(ABT-538); 크릭시반(상표)으로 이용되는 인디나비르(MK-639); 비라셉트로 이용되는 넬나비르(AG-1343); 비-펩티드 단백질 분해 효소 억제제로서 아젠라세(AGENERASE, 상표)로 이용되는 암프레나비르(141W94); 라시나비르(BMS-234475; 스위스 바젤 소재 노바르티스(Novartis)에 의해 발견됨(CGP-61755)); 듀퐁(Dupont)에 의해 발견된 환형 우레아인 DMP-450; 2세대 HIV-1 PI로서 브리스톨-마이어스 스퀴브에 의해 개발중인 아자펩티드인 BMS-2322623; ABT-378; 경구 활성 이미다졸 카바메이트인 AG-1549를 포함한다.

[0107] 다른 항바이러스제는 하이드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸사이드 및 이숨 프로젝트(Yissum Project) No. 11607을 포함한다. 하이드록시우레아(드록시아(Droxia)), 리보뉴클레오사이드 트라이포스페이트 환원 효소 억제제는 T-세포의 활성화와 관련된 효소이다. 하이드록시우레아는 디다노신의 활성에 대해 상승 효과를 갖는 것으로 나타났고, 스타부딘과 함께 연구되고 있다. IL-2는 아지노모토(Ajinomoto)의 유럽특허 제EP-0142268호, 타케다(Takeda)의 제EP-0176299호 및 키론(Chiron)의 미국특허 제RE 33,653호, 제4,530,787호, 제4,569,790호, 제4,604,377호, 제4,748,234호, 제4,752,585호 및 제4,949,314호에 개시되어 있고, 물에 의한 재구성 및 희석 시 정맥내 주입(iv) 또는 피하(sc) 투여를 위한 동결 건조된 분말로서 프로루킨(PROLEUKIN(알데스루킨))이라는 상표하에 이용가능하고; 약 1백만 내지 약 2천만 IU/일(sc)의 투여량이 바람직하고, 약 1천5백만 IU/일(sc)의 투여량이 더욱 바람직하다. IL-12는 국제특허공개 제WO 96/25171호에 개시되어 있고, 약 0.5 내지

약 10 ㎍/kg/일의 투여량으로서 이용되고, sc가 바람직하다. 펜타푸사이드(DP-178, T-20)(36-아미노산 합성 펩티드)는 미국특허 제5,464,933호에 개시되어 있고, 푸전(FUZEON, 상표)으로 이용되고; 펜타푸사이드는 표적 막으로의 HIV-1의 융합을 억제함으로써 작용한다. 펜타푸사이드(3-100 mg/일)는 삼중 병용 요법에 대해 저항하는 HIV-1 양성 환자에게 에파비렌즈 및 2 PI와 함께 연속적인 피하 주입 또는 주사로서 제공되고; 100 mg/일의 사용이 바람직하다. 이숨 프로젝트 No. 1160 합성 단백질은 HIV-1 Vif 단백질을 기초로 한다. 리바비린 1-베타-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트라이아졸-3-카복스아미드는 미국특허 제4,211,771호에 기술되어 있다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "항-HIV-1 요법"은 단독으로, 또는 다중약물 병용 요법, 특히 HAART 삼중 또는 사중 병용 요법의 일부로서 인간의 HIV-1 감염에 유용한 것으로 발견된 임의의 항-HIV-1 약물을 의미한다. 전형적인 적합한 공지 항-HIV-1 요법은 비제한적으로 다중약물 요법, 예컨대 (i) 2개의 NRTI, 하나의 PI, 제 2 PI 및 하나의 NNRTI로부터 선택된 3개 이상의 항-HIV-1 약물; 및 (ii) NNRTI 및 PI로부터 선택된 2개 이상의 항-HIV-1 약물을 포함한다. 전형적인 적합한 HAART-다중약물 병용 요법은 (a) 삼중 요법, 예컨대 2개의 NRTI 및 하나의 PI; 또는 (b) 2개의 NRTI 및 하나의 NNRTI; 및 (c) 사중 병용 요법, 예컨대 2개의 NRTI, 하나의 PI 및 제 2 PI 또는 하나의 NNRTI를 포함한다. 초치료 환자의 치료에서, 삼중 병용 요법을 사용하는 항-HIV-1 치료를 개시하는 것이 바람직하고; 2개의 NRTI 및 하나의 PI의 사용이 PI에 대한 과민증이 없는 한 바람직하다. 약물 순응은 특발성이다. $CD4^+$ 및 HIV-1-RNA 혈장 수준이 매 3 내지 6개월에 모니터링되어야 한다. 바이러스 로드 플라토(viral load plateau)의 경우, 제 4의 약물, 예를 들어 하나의 PI 또는 하나의 NNRTI가 첨가될 수 있다.

[0109] 통상적인 약어는 다음과 같은 것을 포함한다: 아세틸(Ac), 아세트산(HOAc), 아조-비스-이소부티릴나이트릴(AIBN), 1-N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT), 대기압(Atm), 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN 또는 BBN), 메틸(Me), tert-부톡시카본일(Boc), 아세토나이트릴(MeCN), 다이-tert-부틸 피로카본에이트 또는 boc 무수물(BOC_2O), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 벤질(Bn), m-클로로퍼벤조산(MCPBA), 부틸(Bu), n-부틸 아세테이트(nBuAc), n-부탄올(nBuOH), 메탄올(MeOH), 벤질옥시카본일(cbz 또는 Z), 융점(mp), 카본일 다이이미다졸(CDI), $MeSO_2$-(메실 또는 Ms), 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 질량 스펙트럼(ms), 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(DAST), 메틸 t-부틸 에터(MTBE), 다이벤질리덴아세톤(Dba), N-카복시 무수물(NCA), 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), N-브로모석신이미드(NBS), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), N-메틸피롤리돈(NMP), 1,2-다이클로로에탄(DCE), 피리디늄 클로로크롬에이트(PCC), N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 피리디늄 다이크롬에이트(PDC), 다이클로로메탄(DCM), 프로필(Pr), 다이에틸 아조다이카복실레이트(DEAD), 페닐(Ph), 다이-이소-프로필아조다이카복실레이트, DIAD, 제곱 인치 당 파운드(psi), 다이에틸 이소-프로필아민(DEIPA), 피리딘(pyr), 다이-이소-부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL-H), 실온(rt 또는 RT), N,N-다이메틸 아세트아미드(DMA), tert-부틸다이메틸실릴 또는 t-$BuMe_2Si$(TBDMS), 4-N,N-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 트라이에틸아민(Et_3N 또는 TEA), N,N-다이메틸폼아미드(DMF), 트라이플레이트 또는 CF_3SO_2-(Tf), 다이메틸 설폭사이드(DMSO), 트라이플루오로아세트산(TFA), 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)에탄(dppe), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-2,6-다이온(TMHD), 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센(dppf), 박막 크로마토그래피(TLC), 에틸 아세테이트(EtOAc), 테트라하이드로푸란(THF), 다이에틸 에터(Et_2O), 트라이메틸실릴 또는 Me_3Si(TMS), 에틸(Et), p-톨루엔설폰산 일수화물(TsOH 또는 pTsOH), 리튬 헥사메틸 다이실라잔(LiHMDS), 4-Me-$C_6H_4SO_2$- 또는 토실(Ts), 이소-프로필(i-Pr), N-우레탄-N-카복시 무수물(UNCA), 에탄올(EtOH). 접두사 노말(n), 이소(i-), 2차(sec-), 3차(tert-) 및 네오를 비롯한 통상적인 명명법은 알킬 잔기와 함께 사용되는 경우 이들의 통상적인 의미를 갖는다(문헌[J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.]).

[0110] **실시예**

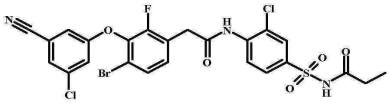
[0111] 본 발명에 의해 본 발명의 범위내에 포함되는 대표적인 다형체의 예가 하기 실시예에 기술되어 있다. 하기 제조 실시예에 기술된 다형체는 당업자가 본 발명의 더욱 명확히 이해하고 실시하도록 하기 위하여 제공된다. 이들은 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0112] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법은 IUPAC 계통 명명법의 생성을 위한 바일스타인 인스티튜트(Beilstein Institute) 전산화 시스템인 오토놈(AUTONOM, 상표) v.4.0을 기준으로 한다. 도시된 구조 및 구조에 제공된 명칭에 차이가 있는 경우, 도시된 구조에 더욱 가중치를 준다. 또한, 구조 또는 구조의 일부분의 입체화학이, 예를 들어 굵은 선 또는 점선으로 지시되지 않은 경우, 구조 또는 구조의 일부분은 이의 모든 입체이성질체를 포

괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0113] 본 발명의 염 및 다형체는 하기 도시되고 기술된 예시적인 합성 반응식에 도시된 다양한 방법에 의해 제조된다. 하기 화학식 I의 화합물은 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 미국특허 제7,166,738호에 따라 제조되었다:

[0114] [화학식 I]

[0115] 

[0116] 이러한 염 및 이의 다형체의 제조에 사용된 출발 물질 및 시약은 일반적으로 알드리치 케미컬 캄파니(Aldrich Chemical Co.)와 같은 공급자가 시판중이거나, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21]; 문헌[R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999]; 문헌[Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991]; 문헌[Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9]; 문헌[Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11]; 및 문헌[Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]과 같은 참고문헌에 제시된 과정에 따라 당업자에게 공지된 방법으로 제조된다.

[0117] 제형 및 투여

[0118] 화학식 I의 화합물의 제형은 제형 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 실시예는 당업자가 본 발명의 더욱 명확히 이해하고 실시하도록 하기 위하여 제공된다. 이들은 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0119] 본 발명의 다형성 염은 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여 형태는 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼, 시럽 또는 현탁액일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내 또는 복강내 투여를 포함한다. 추가로, 본 발명의 염은 경피(침투 강화제를 포함할 수 있음), 협측, 비강 및 좌제 경로에 의해 투여될 수 있다. 또한, 염은 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0120] 본 발명의 화합물은 다양한 경구 투여 투여 형태 및 담체로 제형화될 수 있다. 경구 투여는 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼, 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 투여 경로 중에서 연속식(정맥내 적하) 국소 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투 강화제를 포함할 수 있음), 협측, 비강, 흡입 및 좌제 투여를 비롯한 다른 투여 경로에 의해 투여되는 경우에 효과가 있다. 바람직한 투여 방식은 일반적으로 고통의 정도 및 활성 성분에 대한 환자의 반응에 따라 조정될 수 있는 적절한 일일 투여 섭생을 사용하는 경구 투여이다.

[0121] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 사용가능한 염은 하나 이상의 통상적인 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 약학 조성물 및 단위 투여형의 형태에 위치될 수 있다. 약학 조성물 및 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분의 존재 또는 부재하에 통상적인 성분을 통상적인 비율로 포함할 수 있고, 단위 투여 형태는 임의의 적합한 효과량의 활성 성분을 사용되는 목적 일일 투여 범위에 적절하게 함유할 수 있다. 약학 조성물은 고체, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐, 반고체, 분말, 지속 방출 제형, 또는 액체, 예컨대 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르 또는 경구용 충전된 캡슐로서; 또는 직장 또는 질 투여를 위한 좌제의 형태로; 또는 비경구 사용을 위한 멸균 주사 용액의 형태로 사용될 수 있다. 전형적인 제제는 약 5 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유한다. 용어 "제제" 또는 "투여 형태"는 활성 화합물의 고체 및 액체 제형 둘다를 포함하도록 의도되고, 당업자는 활성 성분이 표적 기관 또는 조직, 및 목적 투여량 및 약동학적 변수에 따라 상이한 비율로 존재할 수 있음을 인정할 것이다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은, 약학 조성물을 제조하는데 유용한 화합물을 지칭하고, 인간 약학 용도뿐만 아니라 수의학적 용도를 위해 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "부형제"는 하나, 또는 하나 초과의 상기 부형제를 포함한다.

[0123] 화합물의 "약학적으로 허용되는 염"이란 어구는 약학적으로 허용되고 모 화합물의 목적 약리학적 활성을 갖는

염을 의미한다. 이러한 염은 (1) 무기 산, 예컨대 염산, 황산, 질산, 인산 등에 의해 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 로릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등에 의해 형성되는 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위하는 경우에 형성되는 염을 포함한다. N-아실설폰아미드는 유기 또는 무기 양이온과 염을 형성하도록 떼어낼 수 있는 산성 양성자를 가진다.

[0124] 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 아세트산, 염산, 황산, 메탄설폰산, 말레산, 인산, 타르타르산, 시트르산, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 아연 및 마그네슘으로부터 형성된 염이다. 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 언급이 동일한 산 부가 염의 본원에 정의된 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함함이 이해되어야 한다.

[0125] 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 교갑, 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 일반적으로 미세하게 분할된 활성 성분과의 혼합물인 미세하게 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 적합한 비율로 필수적인 결합 능력을 갖고 목적 형상 및 크기로 압축된 담체와 혼합된다. 적합한 담체는 비제한적으로 마그네슘 카본에이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저 용융 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 고체 형태 제제는 활성 성분 외에, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0126] 액체 제형은 또한 경구 투여에 적합하고, 에멀젼, 시럽, 엘릭시르, 수용액, 수성 현탁액을 비롯한 액체 제형을 포함한다. 이들은 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제를 포함한다. 에멀젼은 용액중에서, 예를 들어 프로필렌 글리콜 수용액중에서 제조될 수 있거나, 또는 에멀젼화제, 예컨대 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은 활성 성분의 물에 용해시키고, 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 미세하게 분할된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 및 다른 널리 공지된 현탁제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0127] 본 발명의 화합물은 비경구 투여(예컨대, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 투여)를 위해 제형화될 수 있고, 앰풀, 예비-충전된 주사기, 작은 부피 주입, 또는 첨가된 보존제와 함께 다중-투여 용기내에 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 상기 형태를 유성 또는 수성 비히클중 현탁액, 용액, 또는 에멀젼, 예컨대 수성 폴리에틸렌 글리콜중 용액으로서 취할 수 있다. 유성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예컨대, 올리브유), 및 주사용 유기 에스터(예컨대, 에틸 올레에이트)를 포함하고, 제형화제, 예컨대 보존, 습윤, 에멀젼화 또는 현탁, 안정화 및/또는 분산 시약을 함유할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 단리에 의해, 또는 적합한 비히클, 예컨대 멸균 발열원-부재 물에 의해 사용 전에 구성되기 위한 용액으로부터 동결 건조에 의해 수득된 분말 형태일 수 있다.

[0128] 본 발명의 화합물을 표피로의 국소 투여를 위해 연고, 크림 또는 로션, 또는 경피 패치로서 제형화할 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들어 수성 또는 유성 베이스에 의해, 적합한 증점제 및/또는 겔화제의 투여와 함께 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 오일 베이스에 의해 제형화될 수 있고, 일반적으로 또한 하나 이상의 에멀젼화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유한다. 구강내 국소 투여에 적합한 제형은 향미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트내에 활성 시약을 포함하는 로젠지; 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아내에 활성 성분을 포함하는 선향; 및 적합한 액체 담체내에 활성 성분을 포함하는 구강 세척액을 포함한다.

[0129] 본 발명의 화합물을 좌제로서 투여하기 위해 제형화할 수 있다. 저 용융 왁스, 예컨대 지방 산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융하고, 활성 성분을, 예를 들어 교반에 의해 균질하게 분산한다.

이어서, 용융된 균질한 혼합물을 적절한 크기의 주형에 붓고, 냉각하고, 고체화시킨다.

[0130] 본 발명의 화합물을 질 투여를 위해 제형화할 수 있다. 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 포말 또는 비말은 활성 성분 외에 적절한 것으로 당해 분야에 공지된 담체를 함유한다.

[0131] 본 발명의 화합물을 비강 투여를 위해 제형화할 수 있다. 용액 또는 현탁액은 통상적인 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 스프레이에 의해 비강내에 직접 적용된다. 제형은 단일 또는 다중투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여의 경우, 환자가 적절한 소정 부피의 용액 또는 현탁액을 투여할 수 있다. 스프레이의 경우, 칭량 분무 스프레이 펌프에 의해 투여될 수 있다.

[0132] 본 발명의 화합물을, 특히 비강내 투여를 비롯한 기도로의 에어로졸 투여를 위해 제형화할 수 있다. 화합물은 일반적으로, 예를 들어 약 5㎛ 이하의 작은 입자 크기를 갖는다. 이러한 입자 크기는 당해 분야에 공지된 수단, 예를 들어 마이크로화에 의해 수득될 수 있다. 활성 성분은 적합한 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄소(CFC), 예를 들어, 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 또는 다이클로로테트라플루오로에탄, 또는 이산화 탄소 또는 다른 적합한 기체와 함께 가압된 팩으로 제공된다. 에어로졸은 또한 계면활성제, 예컨대 레시틴을 적절히 함유할 수 있다. 약물의 투여량은 계량 밸브에 의해 제어될 수 있다. 다르게는, 활성 성분의 무수 분말, 예를 들어 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리딘(PVP)중 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강내에 겔을 형성한다. 분말 조성물은, 예를 들어 젤라틴 또는 블리스터 팩(이로부터 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있음)의 캡슐 또는 카트리지내의 단위 투여 형태로 존재할 수 있다.

[0133] 필요에 따라, 제형은 활성 성분의 지속 또는 제어 방출 투여를 위해 개조된 장용 코팅에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 경피 또는 피하 약물 전달 장치로 제형화될 수 있다. 이러한 전달 시스템은 화합물의 지속 방출이 필요한 경우 및 치료 섭생에 대한 환자의 순응이 중요한 경우에 유리하다. 경피 전달 시스템내의 화합물은 종종 피부-접착성 고체 지지체에 부착된다. 해당 화합물은 또한 침투 강화제, 예를 들어 아존(Azone, 1-도데실아자-사이클로헵탄-2-온)과 조합될 수 있다. 지속 방출 전달 시스템은 수술 또는 주사에 의해 피하 층에 피하 삽입된다. 피하 이식물은 액체 가용성 막, 예를 들어 실리콘 고무, 또는 생체분해성 중합체, 예를 들어 폴리락트산에 화합물을 캡슐화한다.

[0134] 약학 담체, 희석제 및 부형제를 갖는 적합한 제형은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania]에 기술되어 있다. 숙련된 제형 과학자는 본원의 교시내에서 제형을 개질하여 본 발명의 조성물을 불안정하게 하지 않고 이의 치료 활성을 보유하면서 특정 투여 경로를 위한 수많은 제형을 제공할 수 있다.

[0135] 본 발명의 화합물을 물 또는 다른 비히클에 보다 가용성으로 만드는 개질은, 예를 들어 당해 분야의 통상적인 기술에 속하는 사소한 개질(염 제형화, 에스터화 등)에 의해 용이하게 달성될 수 있다. 환자내에서의 최대한 이로운 효과를 위한 본 발명의 화합물의 약동학을 관리하기 위하여, 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 섭생을 개질하는 것이 또한 당해 분야의 통상적인 기술에 속한다.

[0136] 본원에 사용된 용어 "치료 효과량"은 개체내의 질병의 증상을 감소시키는데 요구되는 양을 의미한다. 투여량은 각각의 특정 경우에 개별적인 조건에 따라 조정된다. 이러한 투여량은 수많은 인자, 예컨대 치료되는 질병의 중증도, 환자의 연령 및 일반적인 건강 상태, 환자를 치료하고 있는 다른 약제, 투여 경로 및 형태, 및 관련 의료진의 선호도 및 경험에 따라서 광범위한 한계내에서 변할 수 있다. 경구 투여의 경우, 1일 당 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중의 일일 투여량이 단독 요법 및/또는 병용 요법에서 적절하여야 한다. 바람직한 일일 투여량은 1일 당 약 0.1 내지 약 500 mg/kg 체중, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 1.0 내지 약 10 mg/kg 체중이다. 따라서, 70kg 인간에게 투여하는 경우, 투여량 범위는 1일 당 약 7 내지 0.7g이다. 일일 투여량은 단일 투여량으로 또는 분할된 투여량, 전형적으로 1일 당 1 내지 5회의 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 적은 작은 투여량으로 개시된다. 이어서, 투여량은 개별 환자를 위한 최적 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼 증가한다. 본원에 기술된 질병을 치료하는 당업자는 과도한 실험 없이, 개인의 지식, 경험 및 본원의 개시내용에 따라 소정 질병 및 환자에 대한 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 알아낼 수 있을 것이다.

[0137] 본 발명의 양태에서, 활성 화합물 또는 염은 다른 항바이러스제, 예컨대 뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 다른 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제 또는 HIV 단백질 분해 효소 억제제와 병용으로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 유도체 또는 염이 다른 항바이러스제와 병용으로 투여되는 경우, 활성이 모 화합물에 비

해 증가될 수 있다. 치료가 병용 요법인 경우, 이러한 투여는 뉴클레오사이드 유도체의 투여와 동시 또는 순차적일 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 "동시 투여"는 동시 또는 상이한 시간에서의 약품의 투여를 포함한다. 동시에 2개 이상의 약품의 투여는 2개 이상의 활성 성분을 함유하는 단일 제형에 의해, 또는 단일 활성 약품을 갖는 2개 이상의 투여 형태의 실질적인 동시 투여에 의해 달성될 수 있다.

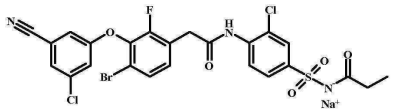
[0138] 치료에 대한 본원의 언급은 예방 및 존재하는 병태의 치료까지 확장되고, 동물의 치료는 인간 및 다른 동물의 치료를 포함함이 이해될 것이다. 또한, 본원에 사용된 HIV 감염의 치료는 HIV 감염과 관련되거나 이에 의해 매개되는 질병 또는 병태, 또는 이의 임상적인 증상의 치료 또는 예방도 포함한다.

[0139] 약학 제제는 바람직하게는 단일 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 포함하는 단위 투여량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있고, 포장은 개별적인 양의 제제, 예컨대 패킷화된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀내의 분말을 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 교갑 또는 로젠지 자체일 수 있고, 포장된 형태내에 있는 이들의 적절한 수일 수 있다.

[0140] **다형성 형태의 제조**

[0141] **실시예 1**. 화학식 I의 화합물의 Na 염, 즉 하기 화학식 Ib의 2-[4-브로모-3-(3-클로로-5-사이아노-펜옥시)-2-플루오로-페닐]-N-(2-클로로-4-프로피온일설파모일-페닐)-아세트아미드 나트륨 염

[0142] 화학식 Ib

[0143] 

[0144] 800㎖ THF중 81g 화학식 I의 화합물을 가열 환류하고, 1ℓ 톨루엔을 첨가하고, 500㎖ 용매를 증류 제거하고, 1.2ℓ 톨루엔을 첨가하고, 총 2ℓ의 용매를 증류 제거하여, 결정질 생성물을 수득하고, 여과하고, 톨루엔으로 세정하고, 용매를 진공중에 제거하여 화학식 I의 결정질 화합물을 수득하였다. 이어서, 실시예 1로부터의 40.6g의 화학식 I의 결정질 화합물을 600㎖ THF 및 60㎖ 1M NaOH, 이어서 500㎖ H_2O에 용해시키고, 추가로 1M NaOH를 첨가하여 pH 8.05가 되도록 하였다.

[0145] **실시예 2**. 화학식 I의 화합물의 나트륨 염(Ib)

[0146] 화학식 I의 화합물을 MeOH로부터 재결정화시켰다. MeOH로부터 재결정화된 24g의 화학식 I의 화합물을 80㎖ THF에 용해시키고, 20㎖ 1M NaOH를 첨가하고, 이어서 60㎖ H_2O로 희석하고, 1M NaOH를 pH 8에 도달할 때까지 첨가하였다. 용액을 여과하고, THF를 진공중에 제거하여 겔을 형성하고, 200㎖ nBuOAc를 첨가하고, 용매을 진공중에 감소시켜 진한 겔을 형성하였다. 10㎖ THF를 첨가하여 반-용액을 형성하고, 결정이 형성될 때까지 진공으로 60℃까지 가열하고, 이어서 진공중에 80℃까지 가열하고, 냉각시키고, 100㎖ nBuOAc를 첨가하고, 생성물을 여과 제거하고, nBuOAc로 세척하고, 가열하면서 용매를 진공중에 제거하여 21.6g의 화학식 I의 화합물의 나트륨 염을 수득하였다.

[0147] **실시예 3**. 화학식 I의 화합물의 나트륨 염(Ib)의 다형체 II

[0148] 284.4g의 화학식 I의 화합물을 5ℓ 플라스크중 2ℓ의 증류된 THF에 용해시키고, 2ℓ H_2O를 첨가하면서 1M NaOH를 천천히 첨가하여 pH를 7.98로 조정하였다. 이어서, 용액을 46℃까지 가열하고, THF를 진공중에 제거하고, 용액을 여과하고, 2ℓ H_2O를 첨가하고, 다시 여과하고, 4℃까지 냉각하여 제 1 현탁액을 수득하였다. 실시예 1로부터의 20.9g의 화학식 I의 화합물의 나트륨 염 및 실시예 2로부터의 21.6g의 화학식 I의 화합물의 나트륨 염을 4ℓ THF와 함께 둘다 상기 제 1 현탁액에 첨가하여 균질한 용액을 생성하고, 이어서 여과하였다. 이어서, 대부분의 THF를 진공중에 제거하고, 3ℓ 예비-충전된 nBuOH를 첨가하고, 용매를 55℃에서 진공중에 5ℓ만큼 감소시켰다. 이어서, 1ℓ 예비-충전된 nBuOAc를 첨가한 후, 진공중에 동일한 부피까지 감소시켰다. 이어서, 3ℓ 예비-충전된 nBuOAc를 첨가하고, 용액을 80℃까지 가열하고, 용매를 진공중에 1ℓ만큼 감소시키고, 용액을 60℃까지 냉각시킨 후, 1ℓ 예비-충전된 nBuOAc를 첨가하였다. 이어서, 용액을 82℃까지 가열하여 결정질 생성물을 수득하고, 여과 제거하고, nBuOAc로 세척하고, 용매를 70℃에서 1일 동안, 80℃에서 1일 동안 및 90℃에서 3일 동안 진공중에 제거하여 307g 생성물을 수득하였다.

[0149] **실시예 4**. 화학식 I의 화합물의 나트륨 염(Ib)

[0150] MeOH로부터 재결정화된 250g의 화학식 I의 화합물을 1.5ℓ THF에 용해시키고, 250㎖의 H_2O중 1M NaOH, 및 이어서 1ℓ H_2O를 첨가하였다. 150㎖의 H_2O중 1M NaOH를 첨가하여 용액을 pH 8.00이 되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, H_2O가 증류되기 시작할 때까지 진공중에서 농축하였다. 이어서, nBuOH를 첨가하고, H_2O가 증류를 멈출 때까지 용액을 다시 진공중에 농축하였다. 이어서, nBuOAc를 첨가하고, 용매를 진공중에 농축하고, 용액이 60℃에서 탁해질 때까지 첨가 및 제거를 반복하였다. 이어서, 혼합물을 밤새 진탕하고, 결정을 생성하고, 여과 제거하고, nBuOAc로 세척하고, 0℃, 및 이어서 100℃에서 진공중에 건조하여 205g의 화학식 I의 화합물의 Na 염(Ib)을 수득하였다.

[0151] **실시예 5.** 화학식 I의 화합물의 Na 염에 대한 결정 형태

[0152] 형태 I: (건조하지 않은 샘플):

[0153] 형태 I(수화물/용매화물)을 THF/물/n-부탄올/n-부틸아세테이트 용매 시스템으로부터 재결정화에 의해 제조할 수 있다.

[0154] 형태 II:

[0155] 형태 I을 가열/건조시킴으로써 형태 II(수화물/용매화물)를 제조할 수 있다. 또한, MeOH에 형태 III을 현탁시킴으로써 형성할 수 있다.

[0156] 형태 III:

[0157] THF/물/n-부탄올/n-부틸 아세테이트 용매 시스템 또는 THF/nBuAc중에서 재결정화시킴으로써 형태 III(무수)을 제조할 수 있다. 또한, 형태 II 또는 형태 IV를 부탄온에 현탁시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 메틸 이소부틸 케톤에 형태 II를 현탁시킴으로써 형태 III을 제조할 수 있다.

[0158] 형태 IV:

[0159] 형태 II를 펜탄올에 현탁시킴으로써 형태 IV(수화물/용매화물)를 제조할 수 있다.

[0160] 형태 V:

[0161] 형태 II를 THF에 현탁시킴으로써 형태 V(수화물/용매화물)를 제조할 수 있다.

[0162] 형태 VI:

[0163] 형태 II를 에탄올, 이소프로판올, 70% IPA/30% H_2O, 이소프로필 아세테이트, 아세톤 또는 헵탄에 현탁시킴으로써 형태 VI(수화물/용매화물)을 제조할 수 있다. 또한 형태 III을 70% IPA/30% H_2O에 현탁시킴으로써 형태 VI을 제조할 수 있다.

[0164] 형태 VII:

[0165] 형태 II를 펜탄에 현탁시킴으로써 형태 VII(수화물/용매화물)을 제조할 수 있다.

[0166] 형태 VIII:

[0167] 형태 VIII(무수)을 THF/물/부틸 아세테이트중의 재결정화에 의해 제조할 수 있다. 또한, 형태 III을 아세토나이트릴, 이소프로판올/물 및 아세토나이트릴/물 용매 시스템에 현탁시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 형태 II를 아세토나이트릴에 현탁시킴으로써 형태 VIII을 제조할 수 있다.

[0168] 형태 IX:

[0169] 형태 VIII을 승온에서 아세토나이트릴에 현탁시킴으로써 형태 IX(무수)를 제조할 수 있다.

[0170] 비결정질 물질:

[0171] 형태 VIII을 약 6 mg/㎖의 약물 농도로 82% t-부탄올/18% 물에 용해시킴으로써 화학식 Ib의 화합물의 비결정질 상태를 제조할 수 있다. 이러한 용액을 밤새(약 18시간) 동결 건조시켜 비결정질 물질을 형성한다. 비결정질 물질은 1주 이상 동안 25C/60RH에서 안정하지만, 40C/75RH에서는 불안정하다.

[0172] **실시예 6.**

[0173] 화학식 Ib의 화합물의 결정질 다형체 형태 I 내지 IX와 비결정질 상태의 상호전환 반응식은 도 11에 상세히 기

술된다.

[0174] **실시예 7.** 스케일-업(scale-up) 과정

[0175] 4.5kg의 Na 염 형태 III을 약 45ℓ의 THF에 용해시키고, 상온에서 HCl로 pH 1까지 처리하였다. 혼합물을 광택 여과하여 투명하게 하고, THF를 일정한 부피에서 톨루엔으로 대체하고 108℃의 포트 온도까지 대기압 증류하여 유리 산을 결정화시켰다. 혼합물을 냉각하고, 고체를 여과하였다. 습윤 케이크를 약 6kg DMF 및 20kg IPA의 혼합물에 용해시켰다. 약 4ℓ의 상기 용매 혼합물은 80℃에서 약 1kg의 기질을 용해시킬 수 있다. 완전한 용액이 달성되면 온도를 유지하면서 물(약 9kg)을 천천히 첨가하였다. 10℃까지 냉각하면 유리 산을 상기 혼합물로부터 결정화시키고, 여과하고, IPA로 세척한 후, 진공 오븐으로 이송하여 건조하였다.

[0176] 이어서, 유리 산을 THF(약 5 내지 10 ℓ/kg)에 용해시키고, 2당량의 Na-2-에틸-헥사노에이트(가용성 나트륨 염)로 처리함으로써 염을 재형성하였다. 이러한 용액을 여과한 후, THF를 127℃의 포트 온도까지 대기압 증류에 의해 부틸 아세테이트로 대체하여 결정화를 유도하였다. 이러한 포트 온도가 달성되면, 용기를 밀봉하고, 약 45분 동안 135℃까지 가열하였다. 혼합물을 상온까지 냉각하고, 여과하고, 부틸 아세테이트로 세척하고, 진공 오븐중에서 건조하였다. 이러한 물질(형태 VIII)에 대한 PXRD는 형태 III의 종전 회분과 일치하지 않았다.

[0177] **실시예 8.** 화학식 I의 화합물의 Na 염의 형태 VIII의 결정화 방법

[0178] 100g의 화학식 I의 화합물의 Na 염을 환류하에 100mℓ 물 및 100mℓ 이소프로판올 혼합물에 용해시켰다. 이어서, 고온 용액을 형태 VIII로 시딩하고, IPA(3.75ℓ)로 희석하고, 냉각하고, 5℃에서 여과하여 AN HPLC에 의한 약 99%의 순도로 약 90% 수율의 재결정화된 형태 VIII을 수득하였다.

[0179] **실시예 9.** X-선 분말 패턴

[0180] 다형성 결정의 샘플의 X-선 분말 회절 패턴을 밀봉된 구리 $K\alpha_1$ 방사선 공급원이 장착된 신태그(Scintag) X1 분말 X-선 회절계상에서 측정하였다. 4 및 2㎜의 입사 빔 슬릿 너비 및 0.5 및 0.2㎜의 회절된 빔 슬릿 너비를 사용하여 3°/분의 속도로 2° 부터 40° 까지 2Θ를 스캐닝하였다.

[0181] **실시예 10.** 열화학 분석

[0182] DSC 온도 기록도를 써멀 애널라이저(TA) 인스트루먼츠(Thermal Analyzer Instruments)로부터의 2920 모듈레이티드(Modulated) DSC를 사용하여 수집하였다. 가열 속도는 실행 과정 내내 유지되는 질소 퍼지를 사용하여 10℃/분이었다.

[0183] 열 중량 분석(TGA)을 Hi-Res 2950 TGA(TA 인스트루먼츠)를 사용하여 수행하였다. 샘플을 10 ℃/분의 속도로 30℃부터 280℃까지 가열하고, 질소 유동을 각각의 실행 과정 내내 유지하였다.

[0184] **실시예 11.** 약학 조성물

[0185] 여러 가지 경로를 통한 투여를 위한 본 발명의 화합물의 약학 조성물을 본 실시예에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0186] 경구 투여용 조성물(A)

[0187]

성분	% 중량/중량
활성 성분	20.0%
락토스	79.5%
마그네슘 스테아레이트	0.5%

[0188] 상기 성분을 혼합하고, 각각 100mg을 함유하는 캡슐에 분배하고, 이때 하나의 캡슐은 대략 완전한 일일 투여량이다.

[0189] 경구 투여용 조성물(B)

성분	% 중량/중량
활성 성분	20.0%
마그네슘 스테아레이트	0.5%
크로스카멜로스 나트륨	2.0%
락토스	76.5%
PVP(폴리비닐피롤리딘)	1.0%

[0190]

[0191] 상기 성분은 합하고, 메탄올과 같은 용매를 사용하여 과립화하였다. 이어서, 제형을 건조하고, 적절한 정제기를 사용하여 정제(약 20mg의 활성 화합물을 함유함)로 형성하였다.

[0192] 경구 투여용 조성물(C)

성분	
활성 화합물	1.0g
푸마르산	0.5g
나트륨 클로라이드	2.0g
메틸 파라벤	0.15g
프로필 파라벤	0.05g
과립화된 당	25.5g
소르비톨(70% 용액)	12.85g
비검 K(반더빌트 캄파니)	1.0g
향미제	0.035㎖
착색제	0.5mg
증류수	100㎖가 되도록 하는 충분한 양

[0193]

[0194] 성분을 혼합하여 경구 투여용 현탁액을 형성한다.

[0195] 비경구 제형(D)

성분	
활성 성분	0.25g
나트륨 클로라이드	등장성이 되도록 하는 충분한 양
주사용 물	100㎖가 되도록 하는 충분한 양

[0196]

[0197] 상기 활성 성분의 주사용 물의 분획에 용해시킨다. 이어서, 충분한 양의 나트륨 클로라이드를 교반하에 첨가하여 용액을 등장성으로 만든다. 주사용 물의 나머지를 칭량하여 용액을 보충하고, 0.2㎛ 막 필터를 통해 여과하고, 멸균 조건하에 포장한다.

[0198] 좌제 제형(E)

성분	% 중량/중량
활성 성분	1.0%
폴리에틸렌 글리콜 1000	74.5%
폴리에틸렌 글리콜 4000	24.5%

[0199]

[0200] 상기 성분을 함께 용융시키고, 증기 욕에서 혼합하고, 2.5g의 총 중량을 함유하는 주형에 붓는다.

[0201] 국소 제형(F)

성분	g
활성 화합물	0.2-2
스판 60	2
트윈 60	2
광유	5
바셀린	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA(부틸화된 하이드록시 아니솔)	0.01
증류수	100이 되도록 하는 충분한 양

[0202]

[0203] 물을 제외한 모든 성분을 합하고, 교반하면서 약 60℃까지 가열한다. 이어서, 약 60℃의 충분한 양의 물을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 성분을 에멀젼화시킨 후, 물을 약 100g이 되도록 하는 충분한 양으로 첨가한다.

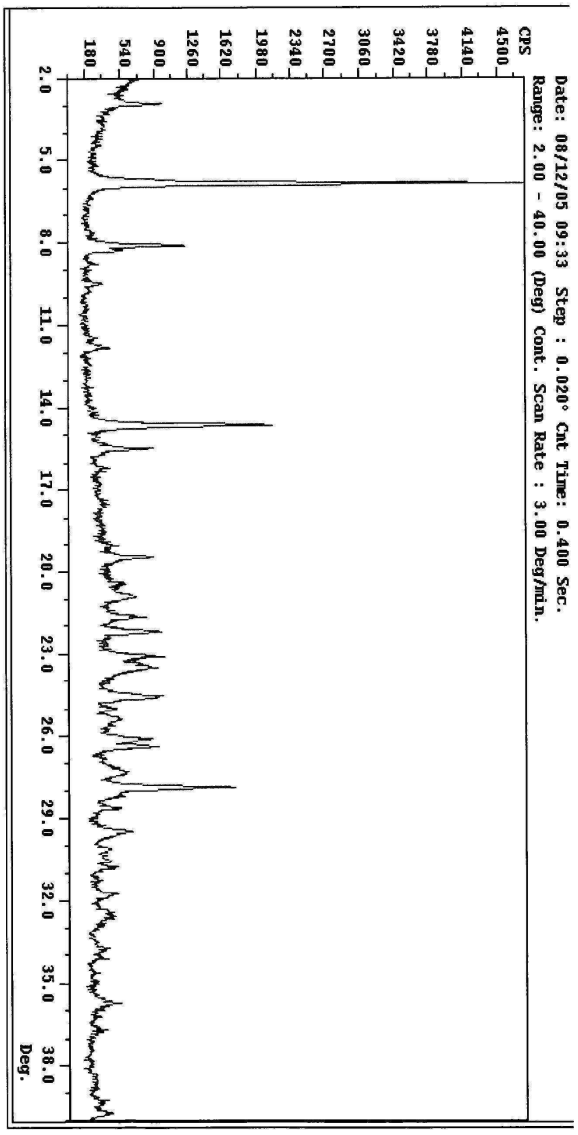
[0204] 이의 구체적인 형태로 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단에 의해 표현된, 상기 명세서 또는 하기 특허청구범위에 개시된 특징, 또는 개시된 결과를 적절히 획득하기 위한 방법 또는 공정은 개별적으로 또는 이러한 특징의 임의의 조합으로 본 발명을 이의 다양한 형태로 실현하기 위하여 사용될 수 있다.

[0205] 상기 발명은 명료화 및 이해의 목적으로 설명 및 실시예에 의해 다소 상세히 기술되었다. 변경 및 개질이 첨부된 특허청구범위의 범위내에서 실시될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 명세서를 참고할 것이 아니라, 하기 첨부된 특허청구범위를 참고하여, 이러한 특허청구범위에 의해 권리를 갖는 등가물의 전체 범위에 따라 결정되어야 한다.

[0206] 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원 및 공개문헌은 마치 개별적인 특허, 특허출원 또는 공개문헌이 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도의 모든 목적을 위해 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입되어 있다.

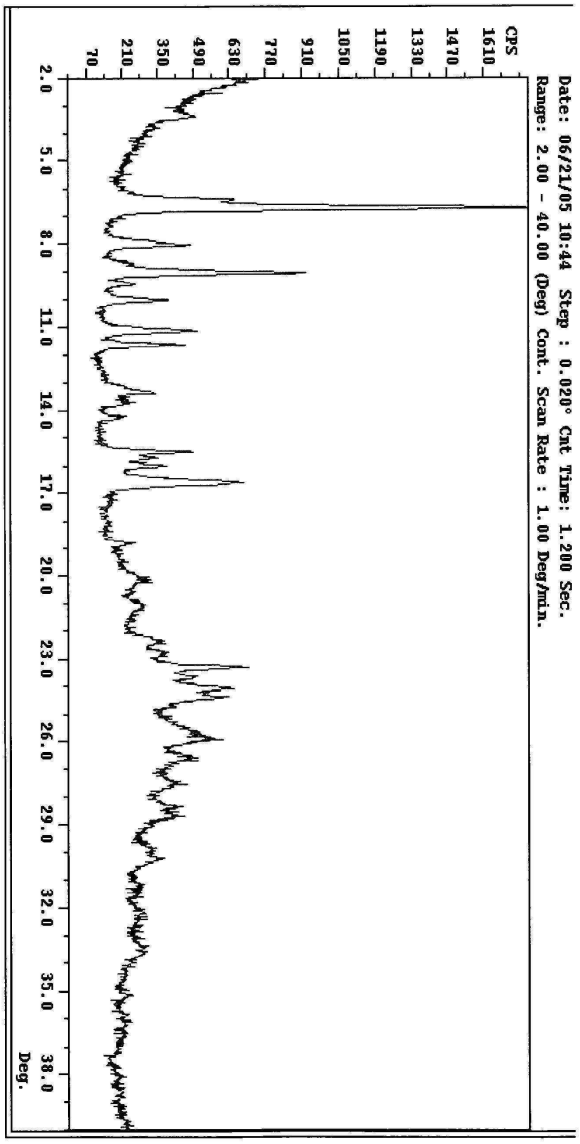
도면

도면1



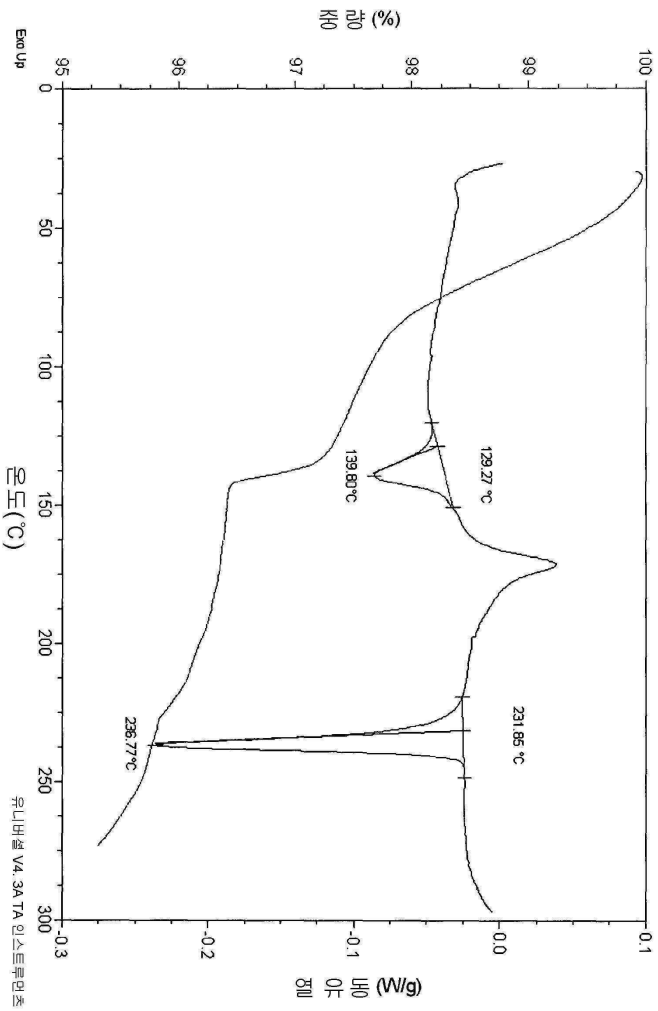
화학식 Ib의 화합물의 형태 I 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

도면2a



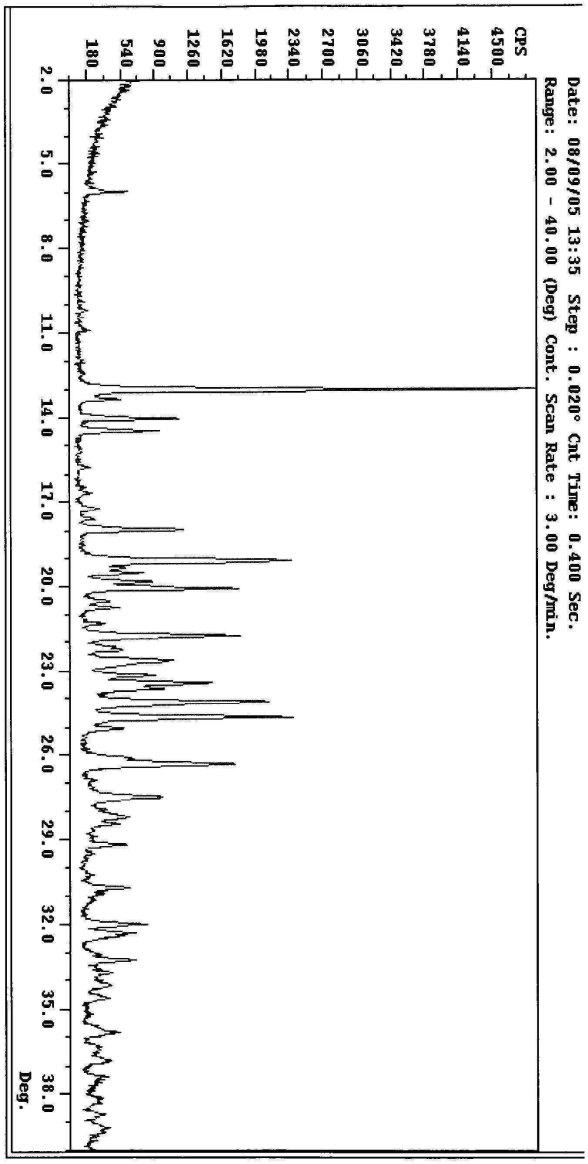
화학식 Ib의 화합물의 형태 II 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

도면2b



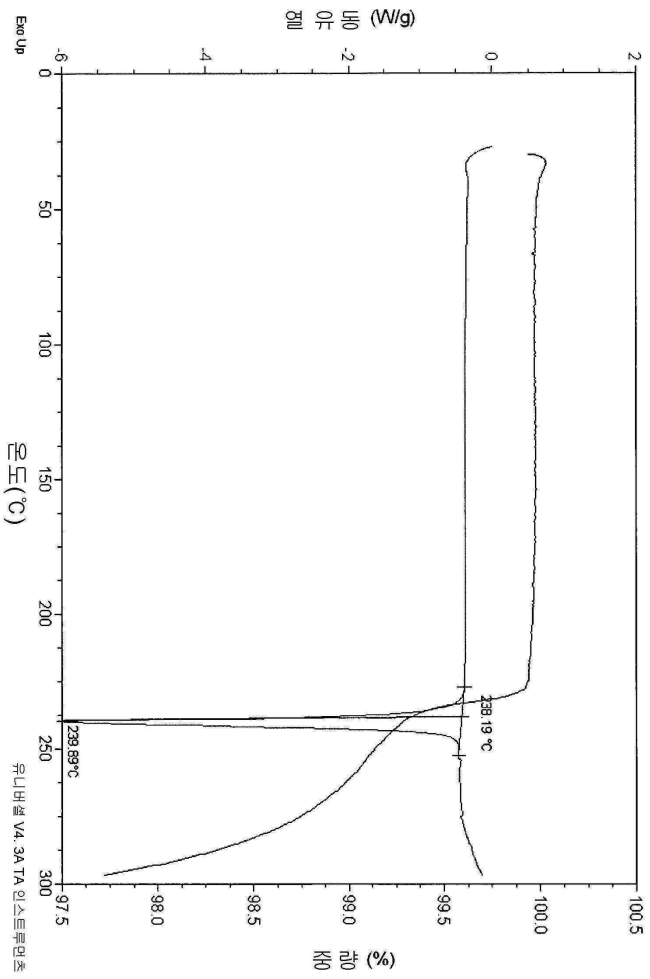
화학식 Ib의 화합물의 형태 II 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스

도면3a



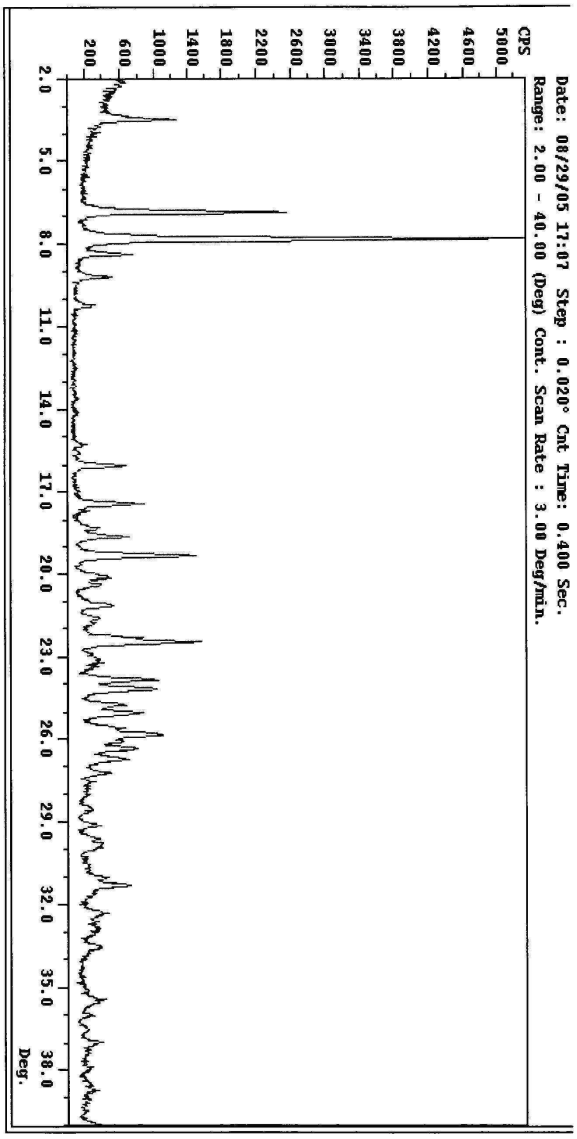
화학식 Ib의 화합물의 형태 III 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

도면3b



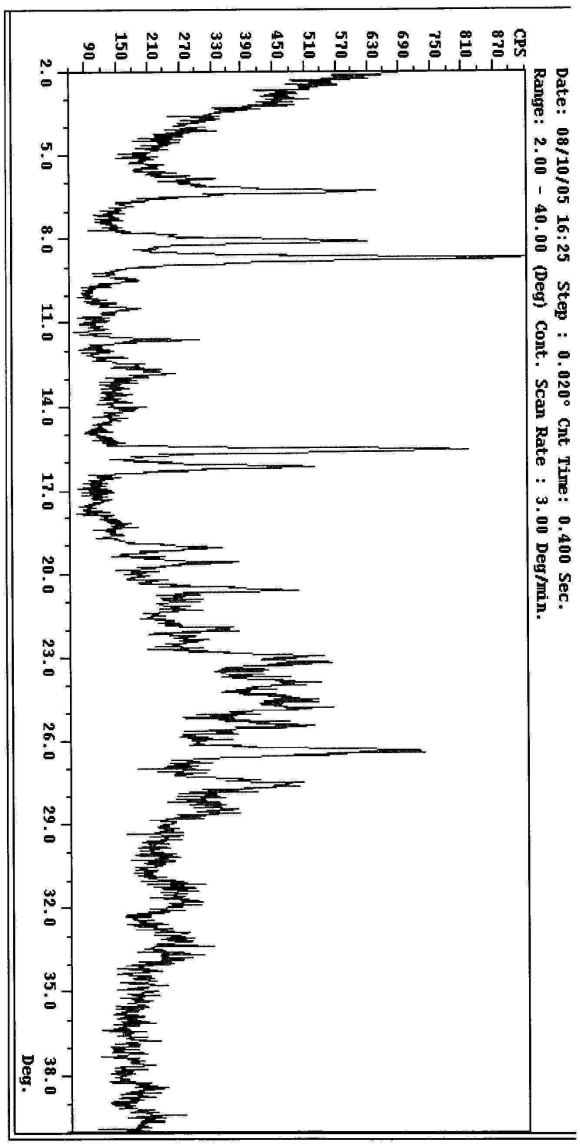
화학식 Ib의 화합물의 형태 III 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스

도면4



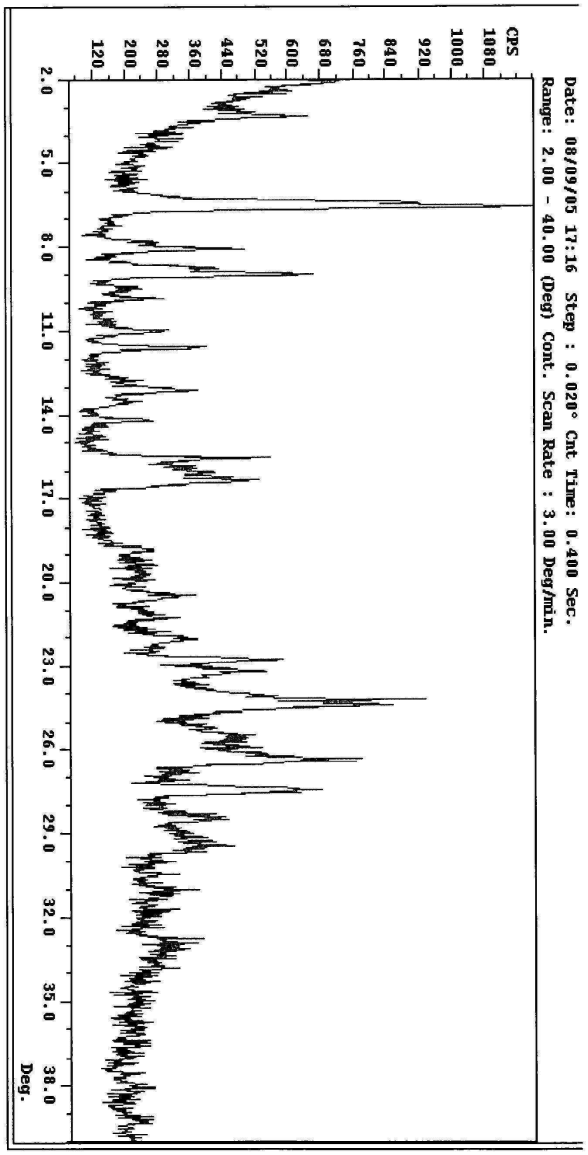
화학식 Ib의 화합물의 형태 IV 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

도면5



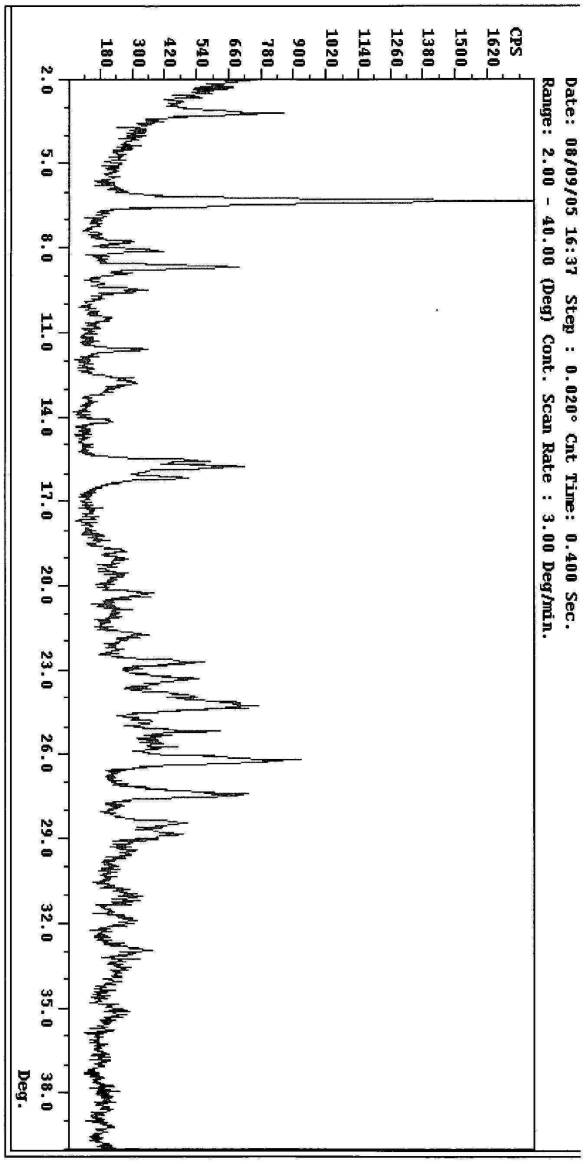
화학식 Ib의 화합물의 형태 V 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

도면6



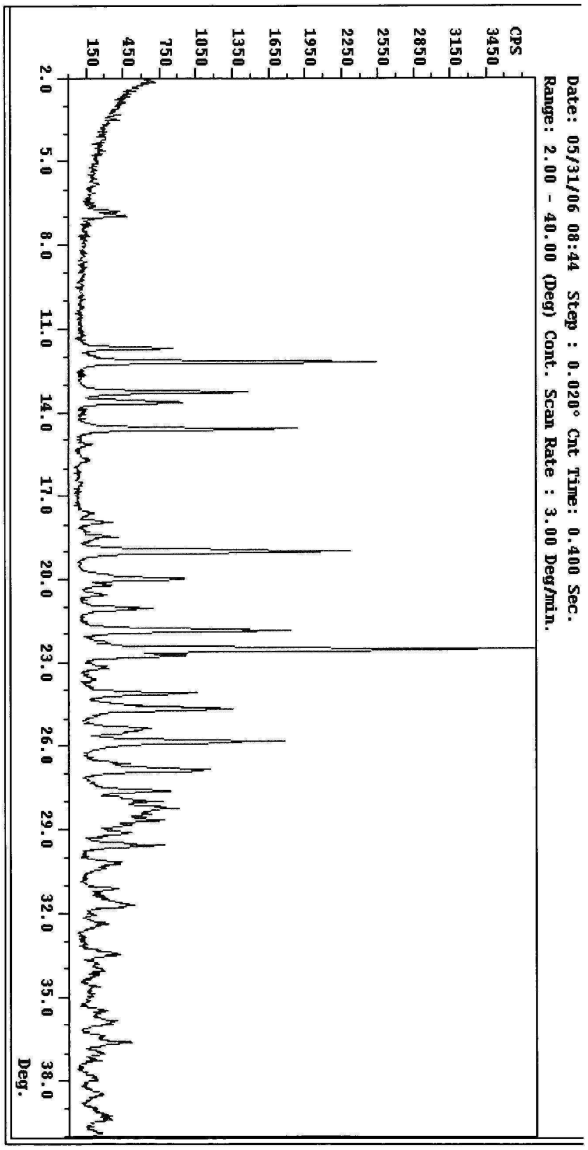
화학식 Ib의 화합물의 형태 VI 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

도면7



화학식 Ib의 화합물의 형태 VII 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴

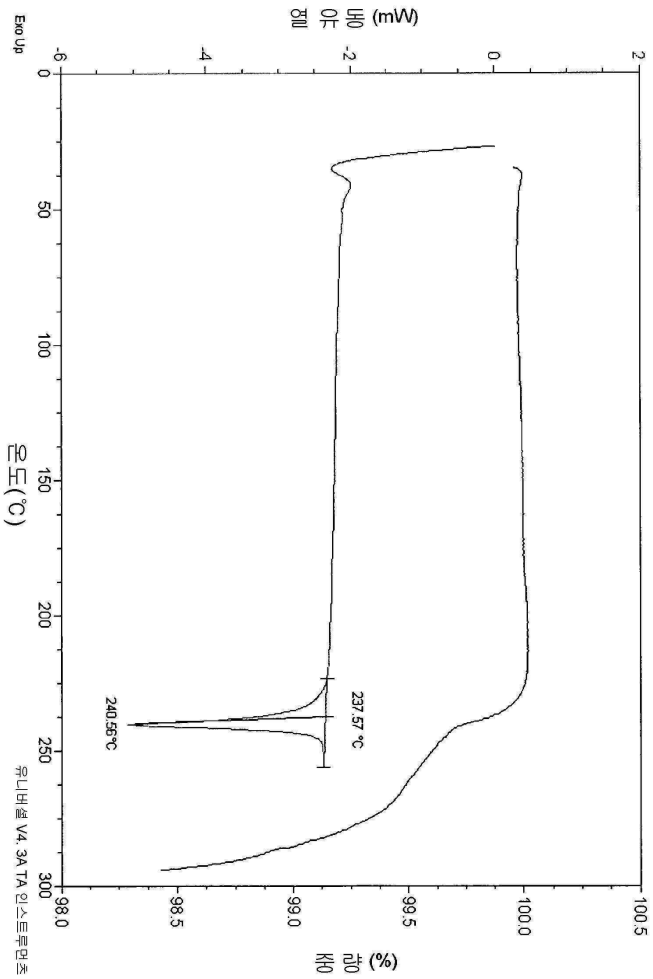
도면8a



화학식 Ib의 화합물의 형태 VIII 다형성 형태의 X-선 분말 회절 패턴.

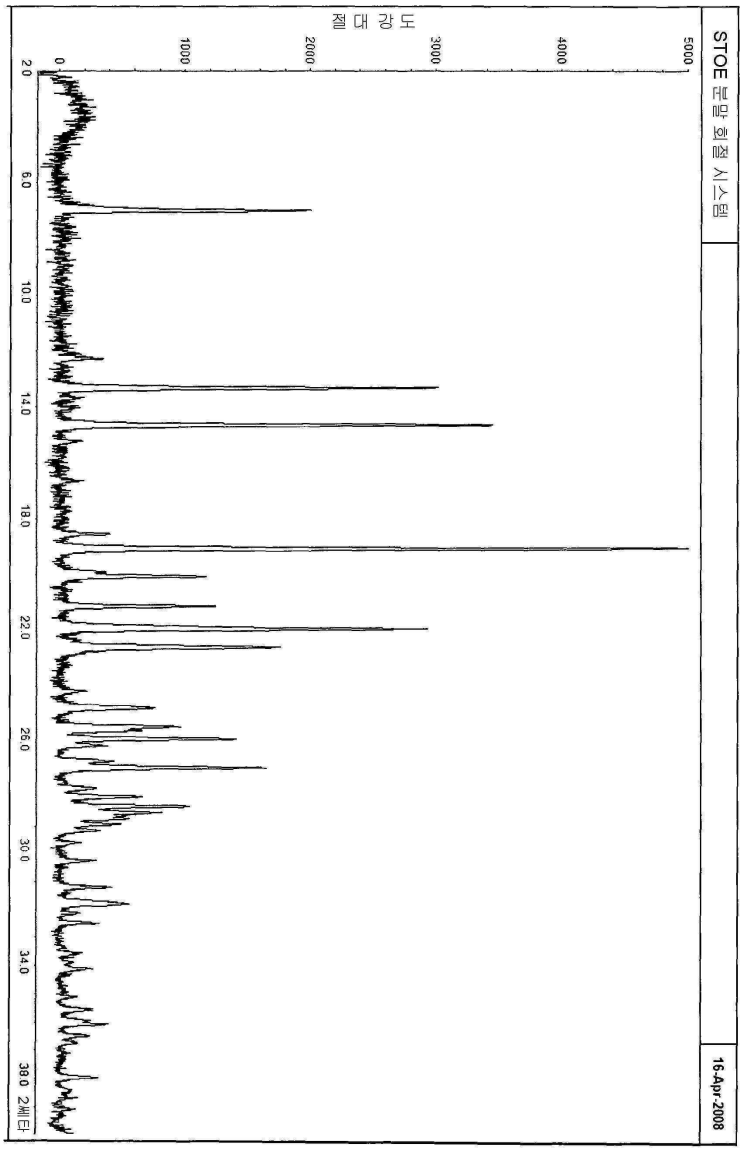
형태 VIII에 대한 회절 데이터는 본원의 표 VIII에 제공된다.

도면8b



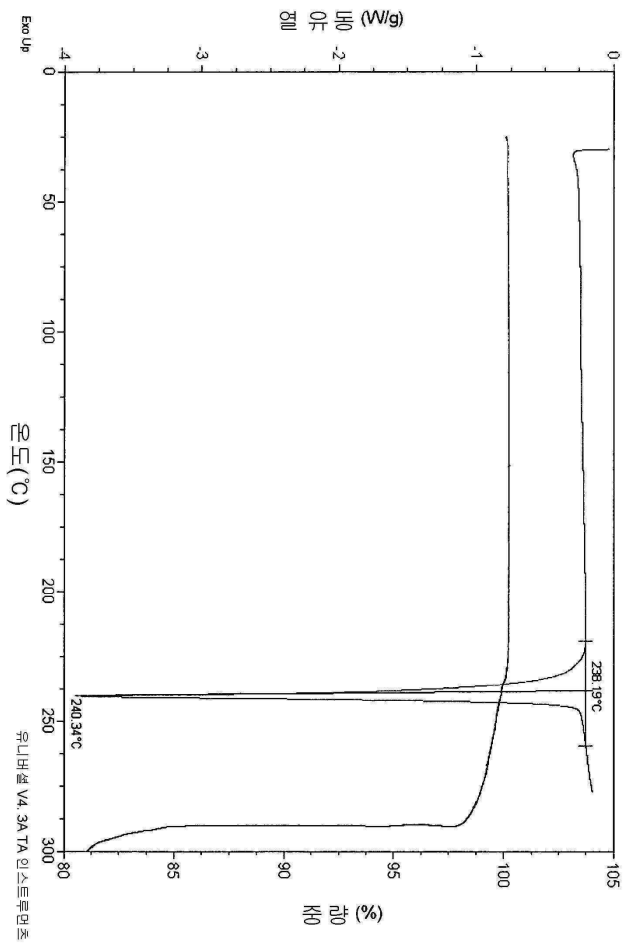
화학식 Ib의 화합물의 형태 VIII 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스

도면9a



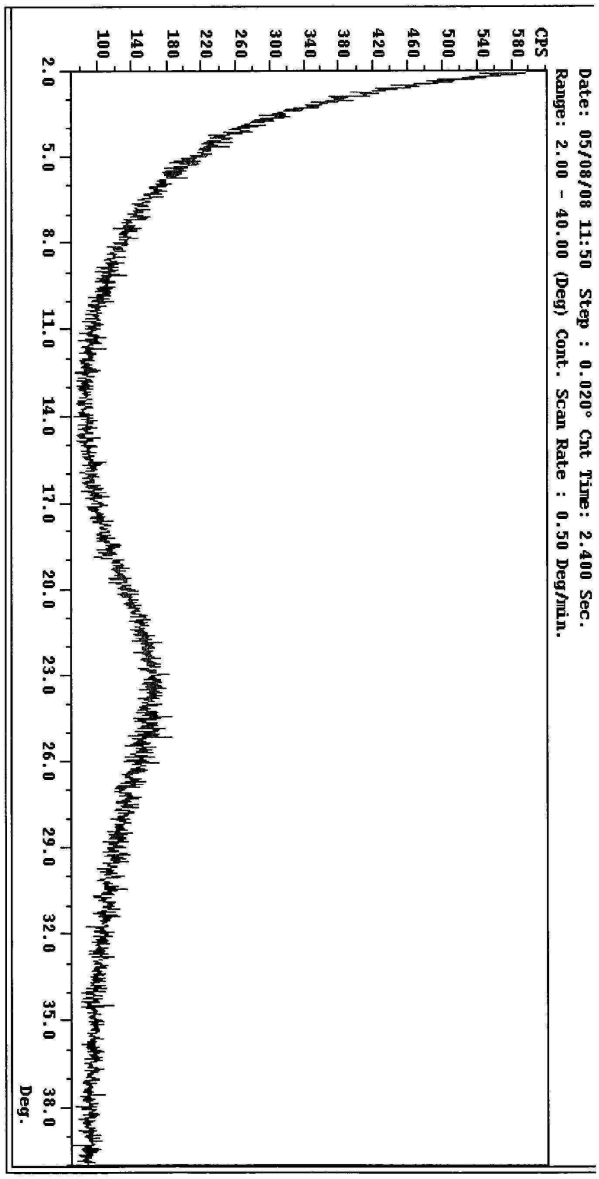
화학식 Ib의 화합물의 형태 IX 다형성 형태의 X-선 분말 회절

도면9b



화학식 Ib의 화합물의 형태 IX 다형성 형태의 시차 주사 열량계(DSC) 트레이스 및 열 중량 분석(TGA) 트레이스

도면10



화학식 Ib의 화합물의 비결정질 상태의 X-선 분말 회절

도면11

화학식 Ib의 화합물의 결정질 다형체 형태 I 내지 IX 및 비결정질 상태의 상호전환 반응식

